

**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

**Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda (DEHB),
Yavaş Bilişsel Tempo (YBT) Semptomlarının
Dopaminerjik Yolak ile İlişkisinin Genetik Açıdan İncelenmesi**

HİLMİ BOLAT

**DANIŞMAN
PROF. DR. HALUK AKIN**

İZMİR

2018

ÖN SÖZ

Bu çalışmada, nöropsikiyatri ve genetik bilim dallarının bir araya geldiği multidisipliner yaklaşım örneği sunulmuştur. Nöropsikiyatri alanındaki artmış klinik heterojenliği azaltmaya yönelik semptom tabanlı çalışılmıştır. Ayrıca tartışma konusu olarak güncelliğini koruyan Yavaş Bilişsel Tempo semptomuna yönelik düzenlenen ilk genetik çalışmadır. Literatüre katkısının yanı sıra bu alanda yapılacak birçok çalışmanın öncüsü olacağı öngörülmektedir.

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde, bilgilerini benimle paylaşan, bana zamanını ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle yardımcı olmak için elinden gelenden fazlasını sunan, sorun yaşadığımda yanına çekinmeden gidebildiğim, güler yüzünü ve samimiyetini esirgemeyen ve gelecekteki mesleki hayatımda bana verdiği bu değerli bilgilerden faydalanacağımı düşündüğüm kıymetli hocam Prof. Dr. Haluk AKIN'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her zaman beni destekleyen ve gelecekte söz sahibi yapacak bilgilerle donattıkları için hocalarım Prof. Dr. Cihangir ÖZKINAY Prof. Dr. Ferda Özkınay'a, Prof. Dr. Özgür Çoğulu'ya, Prof. Dr. Hüseyin Onay'a, Doç. Dr. Emin Karaca'ya, Doç. Dr. Asude Durmaz'a, Doç. Dr. Burak Durmaz'a, Doç. Dr. Ayça Aykut'a ve Doç. Dr. Tahir Atik'e,

Tanımaktan büyük keyif aldığım, kattıkları vizyon ve bilgileriyle ufkumu genişleten Prof. Dr. Eyüp Sabri Ercan ve Luis Augusto Rohde'ye,

Bu süreçte tecrübelerini paylaşan, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim Uzm. Dr. Erhan Parıltay'a, Uzm. Dr. Aslı Ece Solmaz'a ve Uzm. Dr. Esra Işık'a,

Tezimde katkılarını esirgemeyen Doç. Dr. Buket Kosova'ya, Duygu Döndü Aygüneş'e, Araş. Gör. Semiha Özgül'e, Dr. Akın Tahıllıoğlu'na ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na,

Eğitim sürecim boyunca benimle tecrübelerini paylaşan ve büyük Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik ailesinde teknisyen, biyolog, sekreter ve personel olarak görev yapan tüm arkadaşlarıma,

Asistanlığımnda birlikte olmaktan mutluluk duyduğum, birçok anıyı paylaştığımız ve beraber yürüdüğümüz asistan hekim arkadaşlarım Dr. Merve Saka Güvenç'e, Dr. Biray Ertürk'e, Dr. İsmihan Merve Tekin'e, Dr. Hasan Taşlıdere'ye, Dr. Ayşenur Kavasoglu'na, Dr. Tuba Sözen Türk'e, Dr. Emine İpek Ceylan'a, Dr. Zehra Cengisiz'e, Dr. Elif Uzey'a, Dr. Yasemin Karaca'ya, Dr. Gizem Kök'e, Dr. Duygu Arıcan'a, Dr. Bilçağ Akgün'e özellikle bölüm içi ve dışında kardeşliğini esirgemeyen Dr. Semih Aşıkovalı'ya,

Beni bugünlere sevgi ve saygı çerçevesinde yaşamayı öğreten, hangi şartlarda olursa olsun yanımda olduklarını bildiğim annem, babam ve kardeşlerime aynı zamanda benden sevgilerini hiçbir zaman esirgemeyen ailenin bir parçası olduğumu hissettiren ‘‘Ünsel’’ ailesi ile birlikte büyüyen hayattaki en büyük şansım olan aileme,

Bu hayatta arkadaşım, dostum, sırdaşım, sevgilim, örnek kişiliğine hayran olduğum eşim Gül'e ve dünyanın en güzel hediyesi kızım Gülce'ye varlıklarını hep hissettirdikleri için,

Son olarak çalışmamızı destekleyen Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederim.

HİLMİ BOLAT
İZMİR, 2018

“Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğuunda DEHB Yavaş Bilişsel Tempo Sluggish Cognitive Tempo Semptomlarının Dopaminerjik Yolak ile İlişkinin Genetik Açıdan İncelenmesi” başlıklı çalışmamız, TTU-2018-20009 proje kodu ile Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir.



İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
KISALTMALAR LİSTESİ.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Tek Nükleotid Polimorfizmleri (SNPs).....	4
2.2. Değişken Sayıda Ardışık Tekrarlar (VNTRs).....	4
2.3. Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmleri (RFLP).....	5
2.4. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB).....	5
2.4.1. DEHB Tarihçe ve Epidemiyolojik Veriler.....	5
2.4.2. DEHB Tanı Kriterleri ve Semptomlar.....	6
2.4.3. DEHB Nöropsikolojik Farklılıklar.....	7
2.4.4. DEHB Tedavi.....	8
2.4.5 DEHB Genetik.....	9
2.4.5.1. DEHB Genetik Etiyolojisinde <i>DAT1</i> Geninin Rolü.....	12
2.4.5.2. DEHB Genetik Etiyolojisinde <i>DRD4</i> Geninin Rolü.....	13
2.4.5.3. DEHB Genetik Etiyolojisinde <i>BDNF</i> Geninin Rolü.....	14
2.4.5.4. DEHB Genetik Etiyolojisinde <i>SNAP25</i> Geninin Rolü.....	15
2.4.5.5. DEHB Genetik Etiyolojisinde <i>SYN3</i> Geninin Rolü.....	15
2.5. Yavaş Bilişsel Tempo (YBT).....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1. Araştırmanın Tipi.....	19
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı.....	19
3.3. Araştırmanın Örneklemi.....	19
3.3.1 Örneklemenin Seçimi.....	19
3.4. Uygulama.....	21
3.5. Veri Toplanması.....	22
3.5.1. Çalışmamızda Kullanılan Psikiyatrik Yöntem ve Araçlar.....	22
3.5.1.1. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu ile Yıkıcı Davranış Bozukluklarını taramaya yönelik DSM-IV'e dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (Turgay Ölçeği)	22

3.5.1.2. 4-18 Yaş Çocuk ve Gençler İçin Davranış Değerlendirme Ölçeği (Child Behaviour Check List = CBCL)	23
3.5.1.3. Öğretmen Bilgi Formu (ÖBF).....	23
3.5.1.4. Kısa YBT Tarama Anketi.....	23
3.5.1.5. Barkley' in Çocuk Dikkat Anketi (YBT Ölçeği)	23
3.5.1.6. Bilgisayar Tabanlı Nöropsikolojik Test Bataryası (Computerized Neurocognitive Assessment Software-Vital Signs-CNS-VS).....	24
3.5.2. Çalışmamızda Kullanılan Moleküler Yöntem ve Araçlar.....	26
3.5.2.1 DNA İzolasyonu.....	27
3.5.2.2 PCR işlemi ve Agaroze Jel Hazırlanması.....	28
3.5.2.3. VNTR Polimorfizmlerin Analizi.....	29
3.5.2.4. Tek Nükleotid Polimorfizmlerin Analizi.....	32
3.6. İstatistiksel Analiz.....	40
4. BULGULAR.....	41
4.1. Örneklem ve Sosyodemografik Özellikler.....	41
4.1.1. Cinsiyet.....	41
4.1.2. Yaş.....	42
4.2. CNSVS Nöropsikolojik Test Bataryası Puanlarının Değerlendirilmesi.....	42
4.3. VNTR Polimorfizm Bulguları	44
4.4. Tek Nükleotid Polimorfizmlerin Bulguları.....	48
5. TARTIŞMA.....	52
5.1. Sosyodemografik Özelliklerin Değerlendirilmesi ve Tartışılması.....	52
5.1.1. Cinsiyet.....	52
5.1.2. Yaş.....	52
5.2. CNSVS Nöropsikolojik Test Bataryası Bulgularının Tartışılması.....	52
5.3. VNTR Polimorfizmlerinin Bulgularının Tartışılması.....	55
5.4. Tek Nükleotid Polimorfizmlerinin Bulgularının Tartışılması.....	57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	59
7. KAYNAKLAR.....	61

ÖZET

Amaç: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), yüksek kalıtsallık gösteren, multifaktöriyel, poligenik bir hastalıktır. Şimdiye kadar DEHB tanısıyla ilişkilendirilmiş varyantlar patogenezin çok küçük bir kısmını açıklayabilmektedir. Buna da en büyük sebep olarak DEHB olgularındaki fenotipik heterojenite gösterilmektedir. DEHB heterojenitesini azaltmaya yönelik çalışmalar yavaş bilişsel tempo (YBT) kavramını araştırmaya dair ilgiyi arttırmıştır. Bu çalışmadaki amacımız DEHB hastalarında saptanan genetik varyantların biyobelirteç olarak temsil gücünü arttırmak için, DEHB klinik heterojenitesini azaltmak ve bu varyantların YBT tanısı ile olan ilişkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 26 YBT tanılı olgu, 69 YBT-DEHB tanılı olgunun verileri 147 DEHB tanılı olgu ve 92 sağlıklı kontrolün verileriyle karşılaştırıldı. YBT tanısı alan olgularda, DEHB tanısı alan olgularda ve sağlıklı kontrollerde *DAT1* (3'UTR bölgesinde 40 bç tekrar bölgesi), *DRD4* geni (ekzon 3' te meydana gelen 48 bç tekrar bölgesi) VNTR bölgeleri incelendi. Bunun yanı sıra, *BDNF* (rs6265), *SNAP-25* (rs3746544-rs1051312) ve *SYN3* (rs133945-rs133946) polimorfizmleri ise RFLP yöntemi ile değerlendirildi.

Bulgular: *DAT1*, *DRD4* ve *BDNF* genlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken ($p<0,05$), *SNAP-25* ve *SYN3* genlerinde anlamlı düzeyde farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). *DAT1* geni için 10R/10R genotipi, *DRD4* geni için 7R alleli ve *BDNF* geni için A alleli en yüksek oranda YBT olgularında saptanmıştır.

Sonuç: YBT semptomları olan olguların DEHB tedavisinde kullanılan metilfenidat tedavisine yanıtı olmadığı önceki çalışmalarda belirtilmiştir. DEHB ile ilişkili farmakogenetik çalışmalarda azalmış metilfenidat yanıtıyla ilişkili genetik belirteçler *DAT1* geni için 10R/10R genotipi, *DRD4* geni için 7R alleli ve *BDNF* geni için A allelidir. Çalışmamızda metilfenidata yanıtızlıkla ilişkili bulunan allellerin tümü YBT olgularında hem sağlıklı kontrollerden hem de DEHB olgularından yüksek saptanmıştır. Çalışmamızın sonuçları sonraki yapılacak DEHB aday gen çalışmaları ve farmakogenetik çalışmalarında, DEHB ile birlikte YBT semptomlarının da araştırılması gerekliliğini göstermektedir. YBT tanı grubuna yönelik yapılmış ilk aday gen çalışması olup bulguların farmakogenetik çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Psikiyatri; Genetik; Dopamin; Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu; Yavaş Bilişsel Tempo

ABSTRACT

Objective: Attention Deficit and Hyperactivity Disorder (ADHD) is a multifactorial and polygenic disease with high inheritance. Up to now, variants associated with the diagnosis of ADHD can explain a very small proportion of pathogenesis. The most important reason for this is the phenotypic heterogeneity in ADHD cases. Studies to reduce ADHD heterogeneity have increased interest in researching the concept of Sluggish Cognitive Tempo (SCT). The aim of this study was to decrease the clinical heterogeneity of ADHD and to investigate the relationship of these variants with the diagnosis of SCT in order to increase the representation of the genetic variants identified in ADHD patients as biomarkers.

Materials and Methods: In our study, 26 cases with SCT, 69 cases with SCT-ADHD were compared with 147 cases with ADHD and 92 healthy controls. DAT1 (40 bp repeat region in the 3' UTR region) and DRD4 gene (48 bp repeat region in the exon 3) were examined in cases diagnosed with SCT or ADHD and healthy controls. In addition, BDNF (rs6265), SNAP-25 (rs3746544-rs1051312) and SYN3 (rs133945-rs133946) polymorphisms were evaluated by RFLP method.

Results: There was a statistically significant difference between the groups in the DAT1, DRD4 and BDNF genes ($p < 0.05$) and there was no significant difference in SNAP-25 and SYN3 genes ($p > 0.05$). The 10R / 10R genotype for the DAT1 gene, the 7R allele for the DRD4 gene and the A allele for the BDNF gene were found in the highest rate of SCT cases.

Conclusion: It has been reported in previous studies that patients with symptoms of SCT are unresponsive to methylphenidate treatment that is main pharmacological treatment of ADHD. Genetic markers associated with decreased methylphenidate response in pharmacological studies associated with ADHD are the 10R / 10R genotype for the DAT1 gene, the 7R allele for the DRD4 gene, and the A allele for the BDNF gene. In our study, alleles associated with unresponsiveness to methylphenidate were found to be higher in SCT cases than in both healthy controls and ADHD cases. The results of our study indicate the necessity of investigating the symptoms of ADHD as well as the symptoms of SCT in ADHD candidate gene studies and pharmacogenetic studies. It is the first candidate gene study to be used for the diagnosis of SCT, and the findings need to be supported by pharmacogenetic studies.

Keywords: Psychiatry; Genetics; Dopamine; Attention Deficit Hyperactivity Disorders; Sluggish Cognitive Tempo

KISALTMALAR LİSTESİ

- ADRA2A*: Adrenoreseptör Alfa 2A
- APA: American Psychiatric Association
- BDNF*: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (Brain Derived Neurotrophic Factor)
- COMT*: Katekolamin –0-Metil Transferaz
- CYP2D6*: Cytochrome P450 Family 2 Subfamily D Member 6
- DBH: Dopamin Beta Hidroksilaz
- DAT1*: Dopamin Transporter 1- (*SLC6A3*: Solute Carrier Family 6 Member 3)
- DEHB: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
- DRD4*: Dopamin Reseptör D4
- DSM-II: Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorder II
- DSM-III: Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorder III
- DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorder IV
- DSM-V: Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorder V
- EEG: Elektroensefalografi
- GWAS: Genome- Wide Association Studies (Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmaları)
- ICD-9: International Classification of Diseases-9
- K-SADS: The Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia
- MHPG: 3-Metoksi 4 Hidroksifenil glikol
- MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
- NE: Noradrenalin
- NIMH: National Institute of Mental Health
- NPY: Nöropeptit Y,
- RDoC: Research Domain Criteria
- SLC6A2*: Solute Carrier Family 6 Member 2
- SNAP25*: Synaptosome Associated Protein 25 (Sinaptozomal İlişkili Protein 25kDa)
- SNP: Tek Nükleotid Polimorfizmleri (Single Nucleotide Polymorphisms)
- STR: Kısa Tekrar Dizileri (Short Tandem Repeats- STRs)
- SYN3*: Synapsin (Sinapsin III)
- VNTR: Değişken Sayıda Ardışık Tekrarlar (Variable Number Tandem Repeats)
- Bç: Baz çifti
- YBT: Yavaş Bilişsel Tempo (Sluggish Cognitive Tempo-SCT)

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. PCR bileşenleri.....	28
Tablo 2. <i>DAT1</i> hedeflenen gen bölgesi ve primerler.....	29
Tablo 3. <i>DAT1</i> geni için PCR Koşulları.....	30
Tablo 4. <i>DRD4</i> hedeflenen gen bölgesi ve primerler.....	31
Tablo 5. <i>DRD4</i> geni için PCR Koşulları.....	31
Tablo 6. Hedeflenmiş gendeki ilgili polimorfizmler hakkında genel bilgi.....	33
Tablo 7. <i>BDNF</i> hedeflenen polimorfizm ve primerler.....	33
Tablo 8. <i>BDNF</i> geni için PCR Koşulları.....	34
Tablo 9. <i>Hin</i> 1II enzim ve örnek başına reaksiyon mix bilgileri.....	34
Tablo 10. <i>SNAP25</i> hedeflenen polimorfizm ve primerler.....	35
Tablo 11. <i>SNAP25</i> geni için PCR Koşulları.....	36
Tablo 12. <i>DdeI/MnII</i> enzim ve örnek başına reaksiyon mix bilgileri.....	36
Tablo 13. <i>SYN3</i> hedeflenen polimorfizm ve primerler.....	38
Tablo 14. <i>SYN3</i> geni hedef bölgeleri için PCR Koşulları.....	38
Tablo 15. <i>BseNI/Alw26I</i> enzim ve örnek başına reaksiyon mix bilgileri.....	39
Tablo 16. Olguların tanıya göre cinsiyet dağılımı.....	41
Tablo 17. Olguların tanıya göre yaş dağılımı.....	42
Tablo 18. Olguların tanı gruplarına göre nöropsikolojik test bataryası ana bölüm puanları ve karşılaştırılması.....	43
Tablo 19. Olguların tanı gruplarına göre <i>DAT1</i> geni hedeflenen VNTR bölgesinin allel sıklıklarının dağılımı.....	44
Tablo 20. Olguların tanı gruplarına göre <i>DAT1</i> geninde hedeflenen VNTR için genotip sıklıklarının dağılımı.....	45
Tablo 21. Olguların tanı gruplarına göre <i>DAT1</i> geni hedeflenen VNTR için 10R/10R genotip karşılaştırılması.....	45
Tablo 22. <i>DRD4</i> geni ekzon 3' te meydana gelen 48 bç.' lik VNTR bölgesinin allel tekrar sayılarının dağılımı.....	46
Tablo 23. Olguların tanı gruplarına göre <i>DRD4</i> geninde hedeflenen VNTR için 7R allelin karşılaştırılması.....	46
Tablo 24. <i>DRD4</i> geni ekzon 3' te meydana gelen 48 bç.' lik VNTR bölgesinin gruplar arasında genotip dağılımı.....	47

Tablo 25. Olguların tanı gruplarına göre <i>DRD4</i> geninde hedeflenen VNTR için 4R/4R genotip karşılaştırılması.....	48
Tablo 26. Gruplarda <i>BDNF</i> geninde rs6265 polimorfizminin allel ve genotip sıklıklarının dağılımı.....	48
Tablo 27. Gruplarda <i>SNAP25</i> geninde rs6265 polimorfizminin allel ve genotip sıklıklarının dağılımı	49
Tablo 28. Gruplarda <i>SNAP25</i> geninde rs1051312 polimorfizminin allel ve genotip sıklıklarının dağılımı.....	50
Tablo 29. Gruplarda <i>SYN3</i> geninde rs133945 polimorfizminin allel ve genotip sıklıklarının dağılımı.....	51
Tablo 30. Gruplarda <i>SYN3</i> geninde rs133946 polimorfizminin allel ve genotip sıklıklarının dağılımı	51

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Olguların Seçimi.....	21
Şekil 2. CNSVS Ana Bölüm Puanlarının Hesaplanması.....	26
Şekil 3. <i>DAT1</i> Geninin PCR Ürünleri Jel Görüntüsü.....	31
Şekil 4. <i>DRD4</i> Geninin PCR Ürünleri Jel Görüntüsü.....	32
Şekil 5. <i>BDNF</i> geni rs6265 (c.196 G>A) polimorfizminin RFLP sonrası genotiplendirmesinde örnek jel görüntüsü.....	35
Şekil 6. <i>SNAP25</i> geni rs1051312 (c.*243T>C) polimorfizminin RFLP sonrası genotiplendirmesinde örnek jel görüntüsü.....	37
Şekil 7. <i>SNAP25</i> geni <i>SNAP25</i> geninde rs3746544 (c.*239 G>T) polimorfizminin RFLP sonrası genotiplendirmesinde örnek jel görüntüsü.....	37
Şekil 8. <i>SYN3</i> geninde rs133946 c.-631C>G polimorfizminin RFLP sonrası genotiplendirmesinde örnek jel görüntüsü.....	39
Şekil 9. <i>SYN3</i> geninde rs133945 c. -196G>A polimorfizminin RFLP sonrası genotiplendirmesinde örnek jel görüntüsü.....	40
Şekil 10. Örneklem Dağılımı.....	41
Şekil 11. DEHB tanısında saptanmış potansiyel biyobelirteçler.....	59

1. GİRİŞ

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), psikiyatrinin yanı sıra farklı bilim dallarında da en fazla araştırılmış bozukluklardan biridir. Bugüne kadar yapılmış çok sayıdaki araştırmaya rağmen DEHB etiyolojisi henüz tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. Bunun en önemli nedeni DEHB'nin oldukça heterojen bir hastalık olmasıdır. Bir grup sadece dikkat eksikliği belirtileri gösterirken diğer bir grupta, hiperaktivite ve dürtüsellik belirtilerinin yanı sıra, eşlik eden ağır davranım sorunları olan olgular bulunmaktadır. Fakat, bugüne kadar yapılmış olan çalışmalarda farklı fenotipik özellikler gösteren DEHB tanılı olguların tek bir tanı kategorisi altında olması DEHB etiyolojisinin aydınlatılmasını zorlaştırmaktadır (1).

DEHB etiyolojisi ve patogenezi tam olarak anlaşılamamış olsa da DEHB'nin kalıtsallığının %80'lere ulaşacak kadar yüksek olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (2, 3). Ancak DEHB tanısıyla ilişkilendirilmiş varyantlar patogenezin çok küçük bir kısmını açıklayabilmektedir. Buna da en büyük sebep olarak DEHB olgularındaki fenotipik karmaşıklık gösterilmektedir. Bu nedenle, DEHB tanısının genetik ve biyolojik temelini anlayabilmek için endofenotip kavramı öne sürülmüştür (4). Bu sayede DEHB olgularındaki fenotipik karmaşıklığın azaltılması amaçlanmıştır.

Klinik kullanımda DEHB tanısı için her ne kadar DSM veya ICD tanı kriterleri kullanılsa da bu tanı kriterlerinin yeterince güvenilir ve geçerli olmadığı yönünde eleştiriler söz konusudur (5). Bu eksiklikler nedeniyle National Institute of Mental Health (NIMH), Research Domain Criteria (RDoC) projesini hayata geçirmeye karar vermiştir. RDoC projesi genetik, nörogörüntüleme ve nörokognitif süreçleri içeren yeni bir sınıflama sistemi oluşturmayı amaçlamaktadır (5). RDoC sınıflama sistemi sayesinde DEHB gibi kompleks ve heterojen zihinsel hastalıkların sınıflamasında geçerli olabilecek biyobelirteç bulunmasını önermektedir. Çünkü, biyobelirteç yaklaşımı daha standardize tanısallık yaklaşım olanağı sunacak ve etiyolojik mekanizmaları daha iyi anlamamızı sağlayacaktır. Biyobelirteç belirlemede bu zamana kadar birçok farklı yollar kullanılmıştır. Biyobelirteç yaklaşımında dopaminerjik yolak ise DEHB tanısı ve semptomları ile ilişkilendirilmiş, genetik olarak DEHB'de en çok çalışılmış yolağı oluşturmaktadır (6). Yapılan araştırmalar, psikiyatrik hastalıklarda hastalığa özgü biyolojik belirteç ortaya çıkarmanın son derece zor olduğunu göstermiştir. Bunun ana sebebi ise psikiyatrik hastalıkların heterojen yapısı, çok sayıda alt tipinin bulunması ve klinik görünümün aynı tanıyı alan hastalarda bile çok fazla farklılık göstermesidir. Bu nedenle, şimdiye kadar yapıldığı gibi sadece tek bir belirteç ile etiyolojideki yolları belirlemek ve yeteri kadar yol almak mümkün görünmemektedir. Her alt tip için altta yatan yollardan yola çıkılarak ayrı belirteç gruplarının oluşturulması hem tanı hem de tedavi seçenekleri açısından daha faydalı olacaktır (7). Şu ana kadar elimizde olan bilgiler ışığında; genetik veriler, nöropsikolojik test

sonuçları, beyin görüntüleme bulguları, elektrofizyolojik bulgular gibi bütün sonuçlara bakıldığında, DEHB tanısı için en önemli moleküler belirteçler *DAT1* (Dopamin Transporter 1) ve *DRD4* (Dopamin reseptör 4) genidir. *DAT1* geni 10R alleli özellikle DEHB'deki nöropsikolojik testlerdeki eksikliklerle ilişkili olup; beyin görüntüleme bulguları üzerindeki etkileri gösterilmiştir ve metilfenidat tedavisine yanıt ile de ilişkilidir. Benzer şekilde; *DRD4* geni ekzon 3'teki 7R alleli de nöropsikolojik test sonuçları, beyin yapısı ve metilfenidat yanıtıyla ilişkilidir (7). DEHB tedavisinde kullanılan stimulanların ve noradrenalin geri alım önleyicilerinin etki mekanizmalarından da anlaşılabileceği gibi dopamin ve noradrenalin DEHB'nin meydana gelmesindeki en önemli iki nörotransmitterdir. Ancak DEHB etiolojisinin aydınlatılabilmesi için daha homojen alt grupların belirlenmesi ve bu gruplara yönelik biyobelirteç belirleme çalışmalarına özellikle de beyin görüntüleme ve genetik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (1). Yukarıda da bahsedildiği gibi, NIMH bu sebeple RDoC projesini başlatmıştır. Bu sayede, genetik, nörogörüntüleme ve nöropsikolojik test sonuçlarının tanı üzerine değil birbirleri üzerine etkisini araştırmayı ve prognoz ve tedavi ile ilişkilendirebilmeyi amaçlamaktadır.

DEHB heterojenitesini azaltmaya yönelik çalışmalar; yavaş bilişsel tempo (YBT) kavramını araştırmaya dair ilgiyi arttırmıştır. İlk tanımlanması çok uzun yıllar önce olsa da, YBT'yi DEHB'nin bir alt tipi olarak araştırmaya başlayan çalışmalar 2000'li yıllarda başlamıştır. Bu süreçte yapılan çok sayıda çalışmanın gösterdiği en önemli sonuç YBT'nin DEHB'nin bir alt tipi değil, DEHB'ye sık eşlik eden ayrı bir bozukluk olmasıdır. Bunun üzerine YBT'ye duyulan ilgi daha da artarak 2010'dan sonra yapılan çalışmalar daha da hızlanmış olup YBT'yi sosyodemografik özellikler, nöropsikolojik test sonuçları, semptom özellikleri, sahip olduğu eş tanı özellikleri, tedavi yanıtı açısından farklı özelliklerini ortaya koymuştur. Fakat, etiyojiye yönelik olarak uluslararası literatürde bir fonksiyonel MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) çalışması ve bir de ikiz çalışması bulunmaktadır. (8, 9). Bu ikiz çalışmasında; dikkatsizlik ve YBT semptomlarının genetik düzeyde ayrıldığından fakat birliktelik açısından korele olduğunu, YBT semptomlarının orta düzeyde kalıtsallık gösterdiğini ve çevresel etkilerden yüksek oranda etkilendiğini vurgulamaktadır. Nörogörüntüleme çalışmasında ise, dikkatsizlik ve YBT semptomlarının farklı beyin bölgelerini aktive ettiğini göstermektedir. Bu az sayıda çalışma, YBT'nin farklı olduğunu öne sürse de, YBT ile ilgili yapılan meta-analiz çalışmasında da vurgulandığı gibi etiyojiye yönelik çalışmalar yetersizdir (10).

Biz bu çalışmayla YBT, DEHB ve sağlıklı kontrollerde *DAT1*, *DRD4* genlerinde hedeflenen Değişken Sayıda Ardışık Tekrarlar (Variable Number Tandem Repeats-VNTRs) ile birlikte Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (Brain Derived Neurotrophic Factor-*BDNF*), Sinaptosomal İlişkili Protein 25kDa (Synaptosomal-Associated Protein 25-*SNAP25*) ve

Sinapsin III (Synapsin III-SYN3) geninde hedeflenen polimorfizmlerinin araştırılması ve bu varyantlarla birlikte nöropsikolojik testlerin verdiği nörokognitif indeks, bellek, psikomotor hız, reaksiyon süresi, kompleks dikkat ve bilişsel esneklik test skorlarıyla ilişkisini inceledik. Amacımız DEHB hastalarında saptanan genetik varyantların biyobelirteç olarak temsil gücünü arttırmak için DEHB klinik heterojenitesini azaltarak, RDoC projesinde önerildiği gibi semptom odaklı bir yaklaşım izleyerek YBT semptomlarına yönelik homojen bir hasta grubu oluşturmak ve genetik varyantların nöropsikolojik test sonuçları üzerindeki etkilerini araştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tek Nükleotid polimorfizmleri (Single Nucleotide Polymorphisms-SNPs)

İnsan genom projesinin tamamlanmasından sonra iki insan genomu arasında %99,9 benzerliğin olduğu saptanmıştır. Geriye kalan %0,1'lik farklılığın büyük bir bölümünün tek nükleotid polimorfizmlerinden (SNP) oluştuğu bilinmektedir (11). SNP'ler, belirli bir DNA bölgesindeki tek bir nükleotiddeki farka karşılık gelir; bunlar insanlar (veya diğer popülasyonlar) için genomik belirteçler olarak kullanılmaktadır. En yaygın varyasyon CpG sekanslarındaki C↔T değişimidir. SNP'ler insan genomunda en çok bulunan polimorfizm tipi olup tüm polimorfizmlerin %90'ını oluşturmaktadır (12). Genomda ortalama her (600-1000) bazda bir görülmektedir (11). Toplumda %1'den daha yüksek sıklıkta karşımıza çıkmaktadır. SNP haplotillerinin %80'ni tüm etnik gruplarda görülürken ve %8'inin popülasyona özgü olduğunu bilinmektedir (13). Genel olarak, SNP'lerin sayısı, intronlarda ekzonlara göre daha yüksektir. SNP'ler genomda daha çok proteine kodlanmayan kısımda bulunsa da genin kodlayan bölgesinde de azımsanmayacak ölçüde SNP bulunmaktadır. Bugüne kadar protein kodlayan genlerin içinde 100.000'den fazla ekzonik SNP saptanmıştır (14). Tüm ekzonik SNP lerin yaklaşık yarısı proteinin aminoasit dizisini değiştirmeden (sinonim) diğer yarısı diziyi değiştirmektedir. Bu polimorfizmlerin fenotipik değişikliklerden, bir dizi hastalığa yatkınlıktan , yanı sıra farmakogenetik gibi tedaviye yanıtların kişisel farklılığından sorumlu olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca SNP'ler genelde hastalık riskini artırırken bazen de hastalık riskini azaltıcı etki gösterebilmektedir. Son dönem çalışmalar, özellikle SNP-çevre etkileşimi üzerine yoğunlaşmaktadır. Tüm bunlar göz önüne alındığında SNP tabanlı çalışmalar halen güncelliğini korumaktadır.

2.2. Değişken Sayıda Ardışık Tekrarlar (VNTR)

Genomumuzun yaklaşık %50'si tekrarlayıcı bölgelerden oluşmaktadır (15). Bu tekrar bölgeleri özellikle DNA replikasyonu sırasında genişleyebilir ve bireyler arasında oldukça polimorfik bölgeler oluşturabilir. İnsan genomunda minisatellit olarak bilinen yaklaşık 5-55 tekrar dizisinden oluşan ve 10-60 baz uzunluğuna sahip ardışık tekrarlayan DNA dizileri mevcuttur. Mikrosatellit ya da kısa tekrar dizileri (short tandem repeats- STR) 1-6 bazlık tekrarlardan oluşan kısa DNA dizileridir. Bu dizilerin tekrar sayıları bireylerde farklılık göstermektedir. Tekrar bölgelerinin yaklaşık %3'ünü Variable Number Tandem Repeats (VNTRs) oluşturmaktadır. VNTR'ler yüksek değişkenlik göstermesi nedeniyle linkaj çalışmalarında ilk kez DNA belirteçleri ve aynı zamanda adli bilimlerde kullanılmasıyla gündeme gelmiştir. (16)

2.3. Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmleri (RFLP)

RFLP, insan genomunda en çok ortalama her 1 kb'da bir görülen SNP'lerin gösterilmesi amacıyla kullanılır (17). Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi, genomda hedeflenen DNA bölgesinin PCR ile çoğaltılıp restriksiyon enzimi yardımı ile kesilerek jelde yürütülmesine dayalı bir yöntemdir. Restriksiyon enzimleri bakteriler tarafından virüslere karşı bir çeşit savunma mekanizması olarak üretilir. Bugüne kadar 200'den fazla restriksiyon enzimi tanımlanmıştır ve bunlardan 100 kadarı araştırmacılar tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır. Restriksiyon enzimlerinin kendilerine ait özel tanıma dizileri bulunmaktadır. DNA dizisinde oluşan değişiklikler, bu özel kesim bölgelerinin kaybolmasına veya ortaya çıkmasına neden olacaktır. Bu enzimlerin tanıma bölgeleri değişken baz uzunluğuna (4-8 bp) ve dizilere sahiptir.

2.4. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB)

2.4.1. DEHB Tarihçe ve Epidemiyolojik Veriler

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), gelişimsel düzeye uygun olmayan, toplum, okul veya işle ilgili etkinlikleri doğrudan olumsuz etkileyen dikkatsizlik, aşırı hareketlilik ve dürtüsellikle karakterize bir hastalıktır (18). Şimdiye kadar psikiyatrik bozukluklar için yaygın olarak kullanılan iki sınıflandırma sistemi mevcuttur. Bunlardan birincisi Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından yayınlanmış ve en son 2013 yılında güncellenerek DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder V) olarak kullanıma sunulmuştur. İkincisi ise Dünya Sağlık Örgütü tarafından oluşturulmuş ve DSM'den farklı olarak tüm tıp alanlarını kapsayan ICD sistemidir.

DEHB için farklı tanımlamalarda mevcuttur. Alman Psikiyatrist Heinrich Hoffmann 1800'lü yıllarda DEHB'i inhibisyon defekti olarak tanımlarken, 1902 yılında Still ve arkadaşları Lancet'te yayınlanan makalelerinde motor ajitasyon, dikkat problemleri ve dürtüleri kontrol etmede güçlük olarak tanımlamışlardır (19). Takip eden yıllarda ise bu semptomların beyin hasarından kaynaklandığı düşünülmüş ve minimal beyin disfonksiyonu olarak adlandırılmıştır (20). DEHB, ICD-9 (International Classification of Diseases-9) ve DSM-II (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder II) ile ilk defa sınıflama sistemlerine girmiş olup çocukluk çağının hiperkinetik sendromu olarak adlandırılmıştır. Dikkat eksikliği ise DSM-III (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder III) ile vurgulanmaya başlanıp sonrasında Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu adını almıştır.

Dünya genelinde DEHB'nin epidemiyolojisine yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu konuyla ilgili 2007 yılında, 102 çalışmanın verilerinin kullanıldığı geniş örneklemli meta-analiz çalışmasında DEHB'nin dünya genelindeki prevalansı %5,29 olarak belirlenmiştir (21).

DEHB epidemiyolojisine dair çalışmalar devam etmekle birlikte beş yıl aradan sonra bu eklenen çalışmaları da kapsayan yeni bir meta-analiz yapılmıştır. Bu çalışmada ise DEHB prevalansını %5,9-7,1 olarak belirtilmektedir (22). Elde edilen diğ er sonuçlardan başlıcaları; DEHB tanısında erkek cinsiyetin baskın olduğu, toplum kökenli çalışmalarda ise DEHB alt tipi olana Dikkat Eksikliği baskın tip'in daha fazla olduğu ve kliniğe başvuran olgularda ise DEHB-Bileşik görünüm tanısı alan olguların daha yoğun olduğudur.

Yapılan çalışmalarda yıllar geçtikçe bu iki meta-analiz çalışmasında olduğu gibi DEHB prevalansında artış olduğu gözlenmektedir. Bu artış DEHB sıklığı giderek artıyor mu sorusunu akla getirmiştir. Bunun nedenini araştıran bir diğ er çalışmada ise bu artışın sebebinin metodolojik farklılıklar olduğu ve standardize tanı araçları kullanıldığında bu farkın ortadan kalkacağı  ne sürülmektedir (23). Aynı alışma grubu tarafından 2015 yılında tüm psikiyatrik hastalıkların prevalansını araştıran bir başka meta-analiz çalışmasında da buna benzer sonuç bildirilmektedir (24). Bu alışmada DEHB prevalansı %3,4 ile daha önceki sonuçların çok altında görünmektedir.

Yürütülen bu meta-analiz çalışmaları içerisinde bizim toplumumuzu temsil eden bir veri bulunmamaktadır. Bu yüzden ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalar önem taşımaktadır. Ülkemizde yürütülen bir çalışmada ocuk, aile ve öğretmenlerden alınan bilgiler ile DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorder IV) tanı kriterlerine göre ve yarı yapılandırılmış tanı görüşmesi (K-SADS- The Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia) yapılarak 4 yıl süresince düzenli aralıklarla DEHB prevalansı hesaplanmıştır. Birici yıldan başlayarak sırasıyla %13,38 (1.yıl), %12,53 (2.yıl), %12,22 (3.yıl) ve son olarak dördüncü yıl verilerinde %12,91 olarak saptanmıştır (25). Katı tanı kriterlerine rağmen  lkemizde DEHB prevalansının dünya geneline göre değerlerin yaklaşık 2 katı olduğu görülmektedir.

2.4.2. DEHB Tanı Kriterleri ve Semptomlar

Dikkat, zihinsel faaliyetin bir durum üzerinde yoğunlaşması, odaklanması olup kısa süreli hafızaya bilgi aktarmada önemli rol oynamaktadır. DEHB'li bireylerde dikkati toplamakta güçlük, ders çalışamama, ders başarısızlığı, dalgınlık, unutkanlık, işlerini organize etmekte ve önem sırasına koymakta güçlük gibi günlük işlevselliğini etkileyen boyutlarda dikkat sorunları görülebilmektedir (26).

Hiperaktivite, huzursuz olmayı gerektirmeyecek koşullarda yaşıtlarına göre aşırı hareketlilik ve konuşkanlık ile kendini gösterir. Hiperaktivite DEHB olgularında sıkça karşımıza çıkmakta ve bu olgular karmaşık, amaca uygun olmayan davranış biçimleri

sergilemektedir. Bunun sonucunda sıklıkla sorunlarla karşılaşp çevreden uyarılar almaktadırlar.

Dürtüsellik, düşünmeden eyleme geçme olarak tanımlanmaktadır. Bu olgular acelecilik, sırasını bekleyememe, isteklerini erteleyememe, düşünmeden konuşma ve harekete geçme, sık sık başkalarının sözünü kesme gibi davranışlar sergileyerek günlük yaşamlarını zorlaştırmaktadırlar (26).

DEHB'nin klinik özellikleri göz önüne alınarak tanımlanmış üç alt tipi bulunmaktadır;

1. **Dikkat Eksikliği Baskın Tip:** Bu bireylerin genellikle ev ve okul yaşantılarında sık sık dikkat hataları, çalışmalarının karşılığını alamama, unutkanlık, organize olamama ve dağınıklık şikâyetleri olmaktadır.
2. **Hiperaktivite/Dürtüsellik Baskın Tip:** Aşırı hareketlilik ve dürtüsellik baskındır. Ancak dikkat sorunları yaşamamaktadır.
3. **Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bileşik Tip:** Hem dikkat sorunları hem aşırı hareketlilik vardır. Kliniğe en sık başvuru bu olgu grubu tarafından olmaktadır. . Okul ve evde kurallara uymama, yaptığı işe odaklanamama, sık sık kazalara maruz kalma, zihinsel kapasitesinin altında akademik başarı gösterme önde gelen şikâyetlerdir (27).

2.4.3. DEHB Nöropsikolojik Farklılıklar

Psikiyatrik hastalıkların heterojen doğası endofenotip kavramının oluşmasına neden olmuştur. Endofenotip direkt olarak, kolaylıkla gözlemlenemeyen (ör; genetik, nörofizyolojik, nöropsikolojik, bilişsel, nöroanatomik, biyokimyasal ya da endokrinolojik, vb) bulgulardır. Endofenotip özelliklerle daha homojen dağılmış alt gruplar elde edilmeye çalışılmıştır. Psikiyatrik hastalıklarda, nöropsikolojik testler bu konuda en çok çalışılan grubu oluşturmaktadır. Araştırmacılar tarafından nöropsikolojik testler yardımıyla, DEHB olgularının belirli bir endofenotipik özelliği yansıtabileceği savunulmuştur (28). Bu yönde yapılan çalışmalar, DEHB'nin nöropsikolojik test sonuçlarından en sık reaksiyon süresi, seçici dikkat, dikkati sürdürme ve yürütücü işlevlerle ilişkisi saptanmıştır. DEHB tanılı olgularda verilen komutlara reaksiyon süresinin uzun olması ve reaksiyon süresinin değişken olması sıklıkla bildirilen sorunlar arasındadır. Reaksiyon süresinin değişkenliğinin etiyolojik olarak önemli bir özellik olduğu vurgulanmaktadır. Fakat, reaksiyon süresinin değişkenliğinin belirteç olarak kullanılmasındaki en önemli sorun diğer psikiyatrik hastalıklarla birlikte ele alındığında spesifitesinin düşük olmasıdır (29). Dikkat tanımının ise farklı bölümleri bulunmaktadır (bilişsel uyanıklık, seçici dikkat, dikkati sürdürme, dikkati kaydırabilme). Seçici dikkat, bilişsel uyanıklık ve dikkati sürdürme DEHB'li olgularda en sık bildirilen sorunlardır (30). Yürütücü işlevler, yüksek fonksiyonlu üst düzey bilişsel işlevleri tariflemekle birlikte;

planlama, organizasyon, bilişsel esneklik, işleyen bellek gibi alt başlıkları kapsamaktadır. Bunlardan, işleyen bellek ile ilgili sorunlar DEHB’de en sık görülen yürütücü işlev bozukluğudur (30).

2.4.4. DEHB Tedavi

Uzun yıllardır DEHB üzerine yapılan çalışmalar, bozukluğun kötü yaşam kalitesi ve kötü sonuçlarını tutarlı bir şekilde ortaya koymuştur (31-33). DEHB tanısı almış olgular, daha fazla kaza geçirme (34) yaşlılarıyla ve ebeveynleriyle ilişkilerinde daha fazla sorun yaşama (35) ve okuldaki işlevselliklerinde bozulma riskiyle karşı karşıyadırlar (36). DEHB tanılı çocuklar ergenlik dönemine geldiklerinde ise; okuldan atılma ya da sınıf tekrarı (36), daha erken daha sık sigara ve esrar kullanımı (37, 38), erken yaşta cinsel deneyim ve gebelik (39-41) riskleriyle karşı karşıyadırlar. Erişkin döneme geldiklerinde ise; iş başarısında azalma, düşük eğitim düzeyi ve duygudurum güçlükleri ile ilgili zorluklar yaşamaktadırlar (42-44). Bu bozukluğun yaşam boyu ciddi etkileri doğru tedaviyi önemli kılmaktadır. DEHB tedavisinde de en önemli ve ilk basamağı farmakolojik tedavi yöntemleri oluşturmaktadır.

DEHB tedavi algoritmasında en sık kullanılan ilaçlar psikostimülanlardır. Psikostimülan ilaçlardan ülkemizde mevcut olanı metilfenidat grubudur. DEHB’li çocuklarda kullanılan metilfenidat tedavisi hızlı ve etkili yanıt oluşturmaktadır. DEHB tanılı çocukların yaklaşık %80’inde sadece metilfenidat tedavisi yeterli yanıtı göstermektedir. DEHB tedavisi ile birlikte; olguların hiperaktivitesi azalmakta, dikkat süreleri uzamakta, kurallara uyma konusunda daha başarılı olmakta, disiplin-kaza-bağımlılık vb sorunlarla karşılaşma riski azalmakta, dürtüsellikleri azaldığı için harekete geçmeden önce hareketlerinin sonuçlarını düşünebilmekte, okul başarısı artmakta, duygusal iniş-çıkışları azalmakta ve daha iyi organize olmaktadır. İkinci sıradaki ilaç seçeneğini ise atomoksetin oluşturmaktadır. Atomoksetin daha çok psikostimülanlara yanıt vermeyen, tolere edemeyen veya yan etki çıkaran olgularda tercih edilmektedir. Tedavi kılavuzlarında yer alan guanfasin veya klonidin gibi diğer ilaçlar ise ülkemizde bulunmamaktadır.

DEHB’de kullanılan farmakolojik ajanların etki mekanizmaları katekolamin yolağı üzerinden olmaktadır (45). Bu ilaçlar sinaptik düzeyde dopamin veya noradrenalin düzeylerini arttırarak katekolamin agonisti etki gösterirler. Bu etkiyi katekolamin taşıyıcılarını bloke ederek oluştururlar. DEHB tanılı olgularda dopamin taşıyıcısının ekspresivitesinin fazla olduğunu, bu nedenle dopamin düzeylerinin azaldığını öne süren çalışmalar mevcuttur (46-48). Bazı çalışmalar ise DEHB’nin geri alım ile değil, düşük dopamin salınımı ile ilişkili olduğunu belirtmektedir (49, 50). Psikostimülan ilaçlar, dopamin ve noradrenalin taşıyıcısını inhibe ederek özellikle prefrontal korteks ve striatumda sinaptik düzeyde dopamin ve noradrenalin

düzeyini arttırmaktadır (51). Atomoksetin ise Norepinephrine 1 (NET1- Neuroepithelial Cell Transforming 1) taşıyıcısını inhibe ederek beyinde yaygın olarak noradrenalin geri alımını inhibe etmekte (52) ve ayrıca bazı beyin bölgelerinde spesifik olarak dopamin geri alımı üzerine etki etmektedir.

Her ne kadar, psikostimülan tedavisi psikiyatride en etkili tedavilerden birisi olarak görünse de bu ilaçlara cevap vermeyen ya da tolere edemeyen olgular da mevcuttur (53-55). Özellikle metilfenidat için tedavi yanıtı ve yan etki olasılığının ilişkili olabileceği genetik faktörler farmakogenetik çalışmalarda sıklıkla araştırılmıştır (56). DEHB tedavisi ile ilişkili olarak farmakogenetik çalışmaları inceleyen Myer ve arkadaşları tarafından yapılan güncel bir meta-analiz çalışmasında, bazı genlerdeki (ADRA2A, COMT, SLC6A2, DRD4, DAT1) varyantlarla anlamlılık saptanmıştır. Bu çalışmadaki yazarlar, bu genlerin küçük etkilerinin biraraya getirilerek fenotipik özelliklere ek biyobelirteç olarak kullanılabileceğini vurgulamaktadırlar.

Ticari amaçlı üretilen ve kullanılan DEHB tedavisi seçimine yönelik genetik testler bulunsa da bunlar rutin kullanıma henüz geçmemiştir. Ancak doz ayarlaması açısından yavaş veya hızlı metabolize edici olmasına yönelik kişiye yönelik CYP2D6 genotiplemesi rutinde kullanılabilmektedir (56). Şimdilik tedavi seçimini belirleyen en önemli etkenler yaş, hastalığın ciddiyeti ve komorbidite gibi klinik özelliklerdir (57).

2.4.5. DEHB Genetik

DEHB multifaktöriyel bir hastalık olup hem genetik hem de çevresel faktörler hastalık üzerinde etkili olabilmektedir. Bağımsız risk faktörleri tek başına DEHB kliğinin oluşmasında yeterli değildir. Bozukluğun ortaya çıkmasında bir takım risk faktörlerinin birlikteliği gereklidir. Araştırmacılar bu zamana kadar, spesifik genetik ve çevresel risk faktörlerinin tanımlanması üzerine birçok çalışma gerçekleştirmişlerdir. Bu risklerin tanımlanması DEHB tanısında ve tedavisinde yol gösterici olmuştur.

DEHB üzerine yapılan aile çalışmaları, DEHB etiolojisindeki genetik etkiyi açıkça göstermiştir. Bu çalışmalarda en önemli kanıt DEHB olan olguların akrabalarında da (özellikle ebeveyn ve kardeşlerde) yüksek oranda bu bozukluğun bulunduğunu göstermiştir (58). Ancak aile çalışmalarının dezavantajı, aile üyelerinin ortak genetik ve çevre paylaşımı olması nedeniyle bozukluğun genetik faktörlerden mi yoksa çevresel faktörlerden mi kaynaklandığını ayırt edememesidir. (59). Evlat edinme çalışmaları ile bu problem aşılına çalışılmış ve çalışmalar DEHB'nin güçlü genetik altyapısını göstermiştir (58). Çoklu evlat edinme çalışmaları DEHB davranışları açısından incelendiğinde evlat edinilen çocukların, evlat edinen ebeveynlerine kıyasla biyolojik ebeveynlerine daha çok benzer olduklarını göstermiştir. Küçük

örneklemleri bu çalışmalar DEHB’de genetik altyapının önemini gösterse de genel popülasyona göre temsil güçlerinin düşük olması kısıtlılıklara neden olmaktadır. Genetik ve çevresel risk faktörlerinin çözülme sürecinde araştırmacılar, sık olarak başvurulmuş daha yararlı olabilecek ikiz çalışmalarına yönelmiştir.

İkiz çalışmaları; monozigotik ikizlerin genlerinin %100’ünü, aynı zamanda dizigotik ikizlerin genlerinin sadece %50’sini paylaştığı gerçeğinden yola çıkılarak yapılmaktadır. Tüm ikizlerin eşit olarak benzer bir yetiştirme ortamına sahip olduğu varsayılırsa (eşit ortam varsayımı) DEHB etiolojisinde genetik faktörlerin önemli bir yere sahip olduğu görülmektedir. Yapılan bir meta-analiz ikiz çalışması, kalıtsallığın %70-80 oranında olduğunu göstermektedir (60). Bu çalışmada aynı zamanda varyansın geri kalanının genellikle paylaşılmamış çevresel faktörlerden kaynaklandığını göstermektedir (60). DEHB’nin bu yüksek orandaki kalıtsallığı, diğer psikiyatrik bozukluklardan otizm spektrum bozukluğu, şizofreni ve bipolar bozukluğunda olduğu gibi yaklaşık değerde olup, tek kutuplu depresyon veya anksiyete bozukluklarından ise çok daha yüksektir (61, 62).

Çoğunlukla ikiz çalışmalardan elde edilen veriler, DEHB ve DEHB’nin davranışsal özellikleri arasında benzer bir genetik bozukluk olduğunu göstermektedir (63, 64). Bazı başlangıç bulgularının olmasının yanı sıra, çoklu bilgilerin kullanıldığı ikiz çalışmalarda; DEHB’nin kalıtsallığının yetişkinlikte yüksek olarak kaldığı ileri sürülmüştür (65-67). DEHB’nin ikiz çalışmalarında, metodolojik ve eşit çevre varsayımı tartışmalarına rağmen, bulgular tutarlılık göstermektedir.

DEHB’nin moleküler genetik çalışmalarında başlangıçta çok sayıda aday gen çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalarda, spesifik genetik varyantların hipotezlerle ilişkisi araştırılmıştır. Bu varyantların, bozukluğu olan bireyler ile kontroller arasındaki allel frekansını karşılaştırarak, bozukluğun patofizyolojisine uygunluğu araştırılmıştır. Ancak tanımlanan bu varyantların gerçek bir tahmin değerine sahip olmadıkları ve küçük etkili oldukları görülmüştür. Daha sonra teknolojik ilerlemeler (ör; ucuz-yüksek verimli genotipleme) sayesinde Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmaları (GWAS- Genome-Wide Association Studies) gibi hipotezsiz çalışmalara yönelim artmıştır. GWAS çalışmaları; bir seferde birkaç varyantı seçmek yerine, genom boyunca DNA dizisindeki popülasyonda varyasyon gösteren birçok varyantı inceleme imkânı sunar ve bu varyantların eş zamanlı olarak bozuklukla ilişkisi karşılaştırır. Ancak yöntemin en büyük dezavantajı yanlış pozitiflik oranının yüksek çıkmasıdır. Bunu aşabilmek için anlamlılığa daha düşük bir eşikle bakılması önerilmiştir. (68).

Psikiyatrik hastalıklar başta olmak üzere multifaktöriyel-kompleks hastalık gruplarında başlangıçta GWAS çalışmalarından büyük beklentiler olmasına rağmen beklenenden az sayıda anlamlı veri saptanmıştır. DEHB üzerine yapılan çalışmalarda da saptanan anlamlı varyantlarda

çok az benzerlik saptanmıştır. Dahası anlamlı saptanan SNP'lerin ise ikiz çalışmalarında daha önce tanımlanan genetik varyantların çok küçük bir kısmını oluşturmasıydı. GWAS çalışmalarında anlamlı sonuçlar bulmak için büyük hasta gruplarının alınması gerektiği bilinmektedir (69). DEHB üzerine birden çok GWAS çalışması yapılmıştır. Ancak bunlardan anlamlı ilişki saptanan ilk çalışma Demontis ve ark. tarafından 2017 yılında yapılmıştır. Çalışma, 20.000'den fazla DEHB olgusu ile 35.000 kontrolün yer aldığı en büyük uluslararası örneklem grubu olma özelliği taşımakta olup 12 ilişkili lokus saptanmıştır (70). Ancak saptanan bu varyantların etkilerini anlayabilmek için daha detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bazı umut verici bulgulara rağmen DEHB için GWAS çalışmaları moleküler etyolojiyi belirlemede bize çok az ışık tutmuştur.

Araştırmacılar, GWAS çalışmalarında incelenen varyantların tek tek incelenmesinin etyoloji açıklamada yetersiz kalmasını nedeniyle ortak tek bir varyant yerine farklı varyantları bir araya getiren bir yaklaşımın uygun olabileceği savunmuş bu yönde poligenik risk skorlaması yöntemi kullanılmıştır. Poligenik risk skorlamasında her bir SNP için bir risk alleli belirlendikten sonra bağımsız bir örneklem üzerinde her bireye ayrı ayrı risk allelin varlığına göre skor (0,1 veya 2) verilir. Sonuç olarak bu puanlar toplanarak ortak varyantlara ilişkin nominal anlamlılık kullanılarak poligenik risk skoru hesaplanmaktadır (71). Skorun içinde yanlış pozitif risk SNP'leri olacağından ancak tüm gerçek pozitifleri de kapsadığı için tahmin gücü yüksek bir yöntem olarak karşımıza çıkacaktır (72). Bu yöntem DEHB için de kullanılmış ve çocukluk çağı yaş grubunda poligenik risk skoru ile DEHB'yi öngörmüştür (73). Bu çalışmalar yaygın varyantların DEHB etiyolojisini aydınlatmada önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir.

GWAS çalışmalarının bulguları olmadan ek bilgi elde etmenin bir başka yöntemi de bugüne kadar yapılan çalışmalarda yer alan genlerin hangi biyolojik yollara dahil olduğunu incelemek olmuştur. Bunlardan özellikle incelenen yollar ise karmaşık nörogelişimsel ağda rol alan nöronal sinyalizasyon, sinaptik iletim ve nöronal migrasyon olmuştur. DEHB de bu tür yollar analizlerinin doğruluğu istatistiksel olarak güçlendirilmiş GWAS çalışmaları ile desteklenebileceği ve sonrasında DEHB'nin etiyolojisi ile ilişkili biyolojik süreçleri ön görebileceği savunulmuştur. (74, 75)

Popülasyonda nadir (%1 den daha az) görülen varyantlar araştırmacıların hep ilgi odağı olmuştur. Kopya sayısı değişiklikleri (Copy number variations -CNVs) bu alanda araştırılan önemli bi gruptur. CNVs 1 kb dan büyük DNA segmentinin kaybı veya birkaç kez tekrarından oluşan kromozomal yapısal anormalliklerdir. İnsan genomun yaklaşık %13'ünü oluşturmaktadır (76). Psikiyatrik hastalıklarda bu nadir CNV'lerin, hastalıkların etiyolojisinde rol oynadığına dair kanıtlar giderek artmaktadır (77-79). DEHB tanısı alan çocuklarda saptanan nadir CNV

lerin kontrollere göre daha büyük CNVs ler olduğu gözlemlenmiştir (80, 81). Yapılan çalışmalarla DEHB grubunda bu CNV'lerin gelişimsel yolakları bozma olasılıklarının yüksek olduğunu öne sürülmüştür (82, 83). DEHB tanılı çocuklarda saptanan CNV lokusları otizm ve şizofreni gibi diğer psikiyatrik hastalıklarla da örtüşme gösterebilmektedir (81, 84). Fakat 5 psikiyatrik bozukluğun (DEHB, şizofreni, otizm, major depresif bozukluk ve bipolar bozukluk) dahil edildiği bir GWAS çalışmasında; bipolar bozukluk ve şizofreni arasında yüksek oranda genetik korelasyon gözlenirken, DEHB nin diğer psikiyatrik bozukluklarla genetik korelasyonun çok düşük olduğu saptanmıştır (85, 86). Ayrıca yapılan çalışmalar kopya sayısı değişikliği olan DEHB'li çocuklarla olmayanlara arasında anlamlı fenotipik farklılık olmadığını göstermektedir (87). Ayrıca CNV'lerle ilişkili biyolojik yolakların, anlamlı ilişki saptanan yaygın varyantlarla aynı olduğu gösterilmiştir (88).

DEHB fenotipik heterojenite gösteren bir hastalık grubu olup; farklı fenotipik özelliklerin genetik düzeyde hangi oranda örtüştüğü ve bu farklılıkların DEHB genetik etiyolojisini nasıl etkilediği araştırma konusu olarak güncelliğini korumaktadır (89). DEHB de görülen bu fenotipik heterojenitenin GWAS çalışmalarındaki istatistiksel gücü etkilediği düşünülmektedir (90). Bu durumu aşabilmek için araştırmacılar çalışmalarında yüksek örneklem grubunu hedeflerken bunun sonucu olarak bir yandan da örneklem grubunda fenotipik heterojeniteyi artırmaktadır bu da sonuçların yorumlanmasını daha da zorlaştırmaktadır. Bu yüzden örneklem grubunda tanılarının netleşmesi ve eştanıların iyi belirlenmesi ile fenotipik heterojenliği azaltma yönünde çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu da bize DEHB olgularında tanısal sınıflamanın yerine semptomaya yönelik sınıflamaların genetik çalışmalarda kullanılması gerekliliğini karşımıza çıkarmaktadır (91).

2.4.5.1. DEHB Genetik Etiyolojisinde *DAT1* geninin rolü

Dopamin taşıyıcı pompası presinaptik bölgede yer alır ve dopaminin nörona geri alımından sorumludur. Cook ve arkadaşlarının 1995 yılında yaptıkları çalışmadan bu yana DEHB ile ilişkisi sıklıkla araştırılmıştır (62). DEHB genetiğinde 4 temel nedenden dolayı en büyük rolü Dopamin Transporter Geni (*DAT1*, *SLC6A3*) oluşturmaktadır. 1) Dopaminin nörotransmitter etkisi başlıca *DAT1* geni tarafından kontrol edilmekte, 2) DEHB tedavisi olan Metilfenidat ve Amfetaminler etkilerini *DAT1* proteini üzerinden göstermekte, 3) *DAT1* geni çıkarılmış farelerde hiperaktivite ve dürtü kontrol sorunları göstermesi, 4) *DAT1* geninin DEHB yatkınlık lokusu olarak çalışmalarda bildirilen 5p13 lokusuna yakın bir bölgede haritalanmış olmasıdır (6, 7, 92). DEHB olgularını, sağlıklı kontrollerle DAT proteini açısından karşılaştıran çalışmalarda, DAT aktivitesinin DEHB tanılı çocuklarda %14 daha fazla olduğunu saptamıştır (93). *DAT1* geninde DEHB ile ilişkili olarak en fazla 3'UTR bölgesinde bulunan 40 baz

çiftinden oluşan 3 ile 11 tekrar arasında değişkenlik gösteren VNTR çalışılmıştır. En sık 10 tekrar ve 9 tekrar allelleri saptanmakla birlikte, 10 tekrarın homozigotluğu DEHB tanısı almış çocuk ve ergen hasta grubunda anlamlı olarak yüksek saptanırken, 9R/10R genotipi DEHB tanılı yetişkin olgularda istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. 10R homozigotluğunun DEHB’de özellikle bazal ganglionlarda DAT protein yoğunluğunun artmasına ve sinaptik aralıktaki dopamin miktarının azalmasına neden olduğu gösterilmiştir (94). Yapılan çalışmalarda *DAT1* geni 10R allelinin DEHB olgularında nörokognitif testlerdeki bozulma ve özellikle impulsivite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (95, 96). *DAT1* geninin DEHB olgularındaki nörogörüntüleme bulguları üzerindeki etkisi de çalışılmıştır. *DAT1* geni 10R homozigotluğunun striatum ve serebellar vermis bölgelerindeki aktivasyonu etkilediği ve serebellar vermisin DEHB olguları için aynı zamanda ailesel bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (97). Ayrıca, kaudat nukleus volümü de 10R/10R genotipine sahip olgularda anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (98). 10R/10R genotipi nörokognitif testleri ve nörogörüntüleme bulgularını etkilemesinin yanı sıra bu alanda yapılan farmakogenetik çalışmalarda ise 10R/10R genotipine sahip olguların Metilfenidat tedavisine daha az yanıtla ilişkili olduğu gösterilmiştir (94).

2.4.5.2. DEHB Genetik Etiyolojisinde *DRD4* geninin rolü

DEHB tanısı için bir başka önemli aday Dopamin D4 reseptör (*DRD4*) geni olmuştur. Çünkü, *DRD4* geni beynin dikkat ve inhibitör davranışlarla ilişkisinin olduğu bilinen anterior singulat korteks gibi bölgelerinde yüksek oranda eksprese olmaktadır (96). *DRD4* geni bu zamana kadar en çok DEHB ile ilişkili bir kişilik özelliği olan yenilik arayışı ile ilişkilendirilmiştir. *DRD4* geni, 11p15.5 kromozomal bölgesinde lokalize olmaktadır. *DRD4* geni için DEHB çalışmalarında sıklıkla araştırılan 3. ekzonda yüksek oranda polimorfik fonksiyonel bir VNTR bulunmaktadır. Bu VNTR 48 bp’lik tekrarlardan oluşmakta ve en sık sırasıyla 4, 7 ve 2 tekrar alleli saptanmaktadır. Meta analizler DEHB olgularını özellikle 7R alleli ile ilişkilendirmiştir (99, 100). Çalışmalarda, 7R allelinin DEHB olgularında nörokognitif testlerle ve bilişsel işlevlerle ilişkili olduğu saptanmıştır (101). İlişkili bulunan bilişsel işlevler ise; işleme hızı, bilişsel dürtüsellik ve reaksiyon süresi değişkenliğidir. Görüntüleme çalışmalarında da 7R allelinin etkisi araştırıldığında; DEHB çalışmalarında önemli yer tutan prefrontal korteks ve parietal korteks kalınlığında azalma, beyin matürasyonunda gecikme ile ilişkili olduğu saptanmıştır (102, 103). Farmakogenetik çalışmalara bakıldığında ise; farklı *DRD4* genotiplerinin farklı tedavi yanıtlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bir çalışma, 4R allelinin bir veya iki kopyasına sahip olan bireylerin, metilfenidat tedavi dozunun artmasıyla matematik test sonuçları üzerinde pozitif doğrusal iyileşmeye sahip olduğunu, 4R alleleline sahip

olamayanların ise daha düşük dozlarda iyileşme gösterdiği ve daha yüksek dozlarda ise etkinin bozulduğunu göstermiştir. Benzer şekilde bir diğer çalışmada; 4R allelinin olmamasının metilfenidat tedavi dozunun artmasıyla tedavi yanıtının diğer genotiplere göre azaldığını belirtmiştir. 7R alleli taşıyanların ise metilfenidat tedavisine azalmış yanıt verdiği saptanmıştır. Bu çalışmalar ışığında; 7R allelinin defektif bir dopamin reseptör geni kodlayabileceği, bu yüzden de yüksek dozlarda tedavi yanıtının azaldığı öne sürülmüştür (56, 104). Tedavi yanıtının yanı sıra, tedaviye bağlı yan etki ortaya çıkma yatkınlığının da *DRD4* tarafından belirlendiği ifade edilmiştir. Çünkü, okul öncesi DEHB tedavisi alan çocuklarda yapılan çalışmalarda, 4R homozigot olan çocukların belirtilerindeki azalmanın 3 kat daha fazla olduğu, 7R alleli taşıyan çocuklarda ise artan dozlarla birlikte yan etki sergileme riskinin 4 kat arttığı belirtilmiştir. Özellikle 7R alleli taşıyan DEHB olguları farklı özellikler gösteren bir alt grup olabileceği savunulmuştur (56, 104, 105).

2.4.5.3. DEHB Genetik Etiyolojisinde *BDNF* geninin rolü

BDNF geni (OMIM: 113505), 11p14.1 kromozomal bölgesinde lokalizedir (106). *BDNF*, iyi bilinen bir nörotrofin olup santral sinir sisteminde yaygın olarak bulunmaktadır. Nörotrofinler nöronların gelişimi, bakımı, işlevi ve programlanmış hücre ölümlerini düzenlemede görev almaktadır. DEHB'nin de dahil olduğu birçok nöropsikiyatrik hastalıkta, beyin gelişiminde ve fizyolojisinde önemli rolünün olduğu gösterilmiştir (107). Nörogelişimsel bir bozukluk olması ve *BDNF*'nin nörogelişimde önemli rol alması, DEHB tedavisinde kullanılan psikostimulanların beyinde *BDNF* seviyelerini değiştirmesi yönünde bulguların varlığı nedeniyle DEHB patogenizinde rol oynayabileceği öngörülmüştür (108, 109). *BDNF* orta beyinde dopaminerjik nöronlarının hayatta kalmasında ve farklılaşmasında önemli bir rol oynamaktadır (110). Orta beyinde *BDNF* aktivitesinde azalma dopaminerjik disfonksiyona neden olabilir ve nedenle DEHB ile sonuçlanabilir (111).

Lasky ve arkadaşları yaptıkları GWAS çalışmasında, *BDNF*'yi DEHB'ye yatkınlık geni olarak bildirmiştir (112). *BDNF*'de rs6265 en çok araştırılmış polimorfizmdir. Bir meta-analiz çalışmasında DEHB tanısı ile Val66Met varyantı arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (99). Fakat bu varyantın beyindeki *BDNF* sekresyonunu ve intrasellüler mekanizmaları düzenlemede önemli olduğunu ve Met allelinin deney hayvanlarında bozulmuş *BDNF* taşınması ve bozulmuş sekresyonu ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (113). Görüntüleme çalışmalarında, Met alleli taşıyıcılarının daha küçük hipokampal ve prefrontal korteks volümlerine sahip oldukları saptanmıştır. (114, 115). Farmakogenetik çalışmalar; DEHB

tedavisinde artmış metilfenidat yanıtının Val/Val homozigotluğu ile ilişkili olduğunu göstermektedir (116).

2.1.5.4. DEHB Genetik Etiyolojisinde SNAP25 geninin rolü

SNAP25 geni aksonal büyüme, sinaptik plastisite ve nörotransmitterlerin salınımı için gerekli vezikül füzyonunda görevli bir protein olan sinaptozom ilişkili protein-25'i kodlamaktadır (117). Bu zamana kadar bu gende en sık çalışılan varyantlar; rs362987 (intron 4), rs363006 (intron 6), rs3746544 (3'UTR) ve rs1051312 (3'UTR) olmakla birlikte en sık DEHB ile ilişkili varyant ise rs3746544'tir (99). Bunun yanı sıra benzer bulgu olarak DEHB'de üzerinde durulan 5 aday gendeki 8 polimorfizmi araştıran ve 75 çalışmayı dahil eden bir meta-analiz çalışmasında, DEHB tanısı ve SNAP-25 geni rs3746544 polimorfizmi arasında anlamlılık saptanmıştır (118). Diğer çalışmalarda, rs3746554 ve rs1051312'nin DEHB ile ilişkisinin varlığı ve DEHB geliştirme riski taşıyabileceğini özellikle haplotipler GT ve TC'nin bu bozukluğa duyarlılığı arttırdığı saptanmıştır. (119-121). Farmakogenetik çalışmalara bakıldığında; rs3746554 polimorfizminde T allel homozigotluğunun artmış metilfenidat yanıtıyla ilişkili olduğu; G allel homozigotluğu olanların ise daha sık irritabilite ve uyku bozukluğu yan etkileri gösterdiği saptanmış, rs1051312 polimorfizminde T allel homozigotluğunun azalmış metilfenidat yanıtı; C allel homozigotluğunun ise tik ve hareket bozukluğu gibi yan etkilere karşı duyarlı olduğu saptanmıştır (122).

2.1.5.5. DEHB Genetik Etiyolojisinde SYN3 geninin rolü

Sinapsinler nöron-spesifik fosfoproteinler ailesinin bir üyesi olup; nörotransmisyon ve sinaptogenezisin düzenlenmesinde önemli rol oynayan bir sinaptik vezikül proteindir (123, 124). Memelilerde üç sinapsin geni (I, II ve III) tanımlanmıştır (124). SYN3 geni 22. kromozomu üzerinde bulunmaktadır (125). Sinapsin III'ün önemli bir rolü özellikle dopamin salınımı olmak üzere sinaptik iletimde rol oynamasıdır (126). SNAP-25 geni, sintaksin 1A, synaptobrevin-2 ve sinapsin III genleri nörotransmitter salınımında özellikle dopamin üzerinde etkili olmaktadır. Bu etkilerinden dolayı nörolojik hastalıklarla ilişkisi üzerinde durulmuş ve DEHB üzerine etkisi araştırılmıştır. Şu ana kadar Synapsin III ve DEHB arasındaki ilişkiyi değerlendiren çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların bir kısmında ilişki bulunmazken (127); -631C> G polimorfizm ve DEHB arasında ilişki bulan çalışmalar da bulunmaktadır (128).

2.6. Yavaş Bilişsel Tempo (YBT)

DEHB tanısı içerisindeki klinik heterojenliğini kategorize etme üzerine uzun zamandır araştırmalar yapılmaktadır (129, 130). Özellikle dikkatsizlik semptomunun değişkenliğini anlamak için, yavaş bilişsel tempoya (YBT) olan ilgi giderek artmaktadır. Hayal dünyasında yaşama, kafa karışıklığı, yavaş hareket etme ve yavaş düşünme ile karakterize bir dizi davranışsal semptomlar YBT bulguları olarak ön plana çıkmıştır (131-133). DEHB tanısını kategorize etmek için başlayan bu çalışmalar, dikkatsizlik sorunu olduğu düşünülen bu olguların aslında birçok açıdan DEHB tanısında farklı olduğunu göstermiştir. Bu alandaki çalışmalar çoğalarak YBT'nin DEHB den farklı olduğunu güçlü kanıtlarla ortaya koymuştur. Giderek artan sayıdaki çalışmaların sonucunda yürütülen bir meta-analiz çalışmasında da 19.000 olgu dahil edilmiştir. Bu meta-analiz çalışmasında şimdiye kadar araştırılan 13 YBT semptomunun DEHB ile değil sadece YBT ile ilişkili olduğunu saptamıştır (10).

Becker ve arkadaşları tarafından 2016 Yılında Düzenlenen Meta-analiz Çalışması Faktör Analizinde YBT Tanısı için 0.70 Faktör Anlamlılık Düzeyinin Geçen 13 YBT Semptomu;

- 1-Apatiktir
- 2-Hayale Dalıp Gider
- 3-Kolaylıkla konfüze olur
- 4-Zihni bulanıktır
- 5-Bilişsel yetilerini ve düşüncelerini yeterince kullanamaz
- 6-Kendi düşüncelerinde kaybolur
- 7-Sersemsepelektir
- 8- Uykulu bir görünüme sahiptir
- 9-Yavaş düşünür ve bilgiyi yavaş işler
- 10-Kafası karışıktır
- 11-Boşluğa dalıp gider
- 12-Yorgundur
- 13-Yavaş hareket eder

Bu maddelerin değerlendirilmesine yönelik olarak aile, öğretmen veya olgunun kendisinin doldurmasına yönelik olarak hazırlanmış ölçekler bulunmaktadır (134-139). Bu ölçeklerin oluşturulduğu ülke koşullarında yapılmış geçerlilik çalışmaları bulunmakla birlikte, ülkemizde Barkley tarafından YBT'ye yönelik hazırlanan Barkley Çocuk Dikkat anketi

Türkçeye çevrilmiş ve geçerlik ve güvenirliği gösterilmiştir. YBT tanısının geçerliliği ise çalışmalarda 3-96 yaş arasında hem klinik hem de epidemiyolojik çalışmalarda Kuzey Amerika, Güney Amerika, Avrupa ve Asya ülkelerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (10). YBT'yi DEHB'den ayıran en önemli bilgiler ise Barkley'in çocuk ve erişkinlerde toplum tabanlı olarak yürüttüğü 2 önemli çalışmadan gelmektedir (134, 140). Şimdiye kadar olan çalışmalarla uyumlu şekilde, Barkley YBT tanısının DEHB tanısından farklı özellikler gösterdiğini ve YBT semptomlarının DEHB semptomları ve tanısından ayrıştığını belirlemiştir. Bu çalışmalarda, YBT ve DEHB'nin farklı özellikler göstermesi ile birlikte yüksek oranda birlikte göründüklerini ve DEHB olgularının yaklaşık %40'ında YBT'nin, YBT olgularının ise yaklaşık %60'ında DEHB'nin eşlik edebildiğini göstermiştir. Bu durumu açıklarken, YBT ve DEHB'nin anksiyete ve depresyon gibi yüksek oranlarda birlikte görülebildiğini ve iki farklı bozukluk olduğunu söylemektedir. YBT ve DEHB'nin de farklı dikkat yolları üzerinden etki gösterebileceğini vurgulamaktadır. YBT ile ilgili ortaya atılan hipotezler ise, bilişsel uyarılma ve uyanıklık bozukluğu olabileceği, ruminatif zihni meşgul eden düşüncelerle zihnin amaçsızca dolaşarak olabileceği ya da hipersomninin bir varyantı olabilir mi şeklindedir (131). DEHB ve YBT, izlem çalışmalarında semptomların gelişimsel özellikleri anlamında da farklılık göstermektedir. DEHB'ye ait olan hiperaktivite ve impulsivite semptomları yaşla birlikte azalmakta, dikkatsizlik semptomları yetişkinlik döneminde de devam etmekte iken; YBT semptomları ise yaşla birlikte artış göstermektedir (141). Eştanılar psikiyatride büyük önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda YBT ve DEHB'nin farklı eştanı özellikleri gösterdiği çok sayıdaki çalışmada gösterilmiştir. YBT, depresyon ve anksiyete tanılarıyla birlikte sık görülürken; DEHB ise daha çok karşı olma-karşı gelme bozukluğu ve davranım bozukluğu ile birlikte karşımıza gelmektedir (10, 139, 142-144).

Nöropsikolojik test sonuçlarına bakıldığında ise; YBT olgularının farklı olarak sürdürülebilir dikkat (145, 146), erken seçici dikkat ve bilgi işleme (147), bellek (148), işleyen bellek (136) alanlarında farklı olarak bozulma gösterdiği saptanmıştır. Semptom özelliklerinde dolayı azalmış psikomotor hız ve artmış reaksiyon süresi göstermesi beklenen YBT olgularının merak edilen test sonuçları psikomotor hızları ve reaksiyon süreleri olmuştur. Her ne kadar bu olguların yavaş ve ağırkanlı oldukları bilinse de bu çocukların test performansının test veya verilen görev sırasında yavaş olmadıkları, psikomotor hızları ve reaksiyon sürelerinin sağlıklı kontrollerden istatistiksel anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır (146, 148, 149).

YBT son derece güncel ve ilgi uyandıran bir konu olması nedeniyle DEHB'den birçok alanda farklılıkları gösterilmiş olsa bile etiyolojiye dair elimizdeki veriler çok kısıtlıdır. Yapılan meta-analiz çalışması da bu konudaki eksikliği vurgulamaktadır. Şimdiye kadar etiyolojiye yönelik olarak yapılmış bir fonksiyonel MRG çalışması ve bir ikiz çalışması bulunmaktadır.

Beyin görüntüleme çalışması, YBT semptomlarını sol süperior parietal lobtaki hipoaktivasyon ile ilişkilendirirken; dikkatsizlik semptomlarını ise suplemer motor alan ve talamusta aktivite değişiklikleriyle ilişkili bulmuştur (8). Süperior parietal lobun önceki çalışmalarda saptanan dikkatin bozulmuş reoryantasyonu ve dikkati kaydırma ile ilgili sorunlardaki önemini vurgulamıştır. Bu tek nörogörüntüleme çalışması, Barkley'in DEHB ve YBT farklı dikkat yollarında etkilenme sonucunda oluşmaktadır hipotezini desteklemektedir. Yapılan çalışmalarda DEHB'nin kalıtsallığı %35-89 arasında, dikkatsizlik için %39-81 arasında ve hiperaktivite için %42-100 arasında gibi oranlarla belirtilirken (150); YBT'de yapılan ikiz çalışması ise bu durumda YBT olgularının kalıtsallığını karşılaştırmayı amaçlamıştır (9). Bu çalışmaya 796 olgu dahil edilmiştir ve YBT, dikkatsizlik ve hiperaktivite semptomları incelenmiştir. YBT semptomlarının dikkatsizlik ve hiperaktiviteden etiyolojik olarak bağımsız olduğu ve YBT semptomlarının kalıtsallığı en az olan grup olduğu belirtilmiştir ve YBT'nin çevresel faktörlerden en çok etkilenen grup olduğu vurgulanmıştır.

Klinik anlamda YBT ve farklılıklarına ilişkin elimizde çok daha fazla bilgi olmasına rağmen etiyolojiye yönelik eksikliklerin kapatılması önemlidir. Çünkü, farklı dikkat yollarında kaynaklandığı klinik çalışmalarda vurgulansa da bu yolların ne olduğunun ve hangi genlerin ve nörotransmitterlerin bu yollarında etkili olduğunun saptanması en çok tedavi seçeneklerinin yönetimi açısından önemlidir. Tedavi seçimine yönelik yapılan çalışmalarda, DEHB tedavisinde kullanılan 2 ana ilaç grubu olan psikostimülanlara ve atomoksetine olan klinik yanıt az sayıda çalışmada araştırılmıştır. İlk bulgular, YBT semptomlarının atomoksetine daha iyi yanıt verdiği, seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin ise YBT'ye sık eşlik eden anksiyete ve depresyon semptomlarını azaltabileceğini belirtmektedir (131, 151). Sosyalleşme ile ilgili sorunların da olduğu YBT grubunda bilişsel davranışçı terapiler ve sosyal beceri eğitimi ve başka müdahale seçeneklerinin etkili olabileceği ama araştırılması gerektiği belirtilmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Araştırmamız, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran YBT, YBT-DEHB, DEHB ve kontrol gruplarında Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda belirlenmiş polimorfizmler açısından karşılaştırılmasını amaçlayan kesitsel ve tanımlayıcı çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Genel Müdürlüğü tarafından desteklenen araştırmamızın, 27.07.2016'da Ege Üniversitesi'nden etik kurul onayı alınmıştır. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğinde klinik açıdan uygun hastaların belirlenip gönüllü olur formu onayının alınmasından sonra Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalında genetik çalışması yapılmıştır.

3.3. Araştırmanın Örneklemi

Çalışmamız, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran, 6-15 yaş arası, 295 YBT semptomu olan (26 YBT tanılı, 69 YBT-DEHB tanılı), 147 DEHB tanılı olgu ve 92 sağlıklı kontrol olgusunun verilerinin karşılaştırılmasından oluşmaktadır. YBT skoru düşük DEHB olguları ve sağlıklı kontrol olgularının verileri çalışma grubumuz tarafından daha önce yayınlanmış olan çalışmanın verilerinden alınmıştır (152-154).

3.3.1 Örneklemenin Seçimi

Çalışmada kullanılacak gerekli örneklem büyüklüğünü hesaplamak için power analizi kullanılmıştır. Sağlıklı ve hasta popülasyonun yüzdeleri karşılaştırılarak %5 tip 1 hata, test gücü %80 alındığında gerekli olan örneklem hacmi her bir grup için hesaplanmıştır.

Çalışmamıza, 95 YBT semptomu olan (26 YBT tanılı, 69 YBT-DEHB tanılı), 147 DEHB tanılı olgu ve 92 sağlıklı kontrol olgusu dahil edilmiştir. Çalışma için uygun vakalar, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Anabilim dalının izniyle DEHB polikliniği, Genel Poliklinik, Ergen Davranış polikliniği ve Ergen Polikliniğine başvuran olgulardan seçilmiştir. Çocuk psikiyatrisi hekimi tarafından ön görüşme yapılmıştır. Ön görüşmede kriterleri sağlayabilecek olgular ve aileleri çocuk psikiyatri hekimi ve tıbbi genetik hekimi tarafından çalışma hakkında bilgilendirilmiştir. Çalışmaya alınan tüm olguların

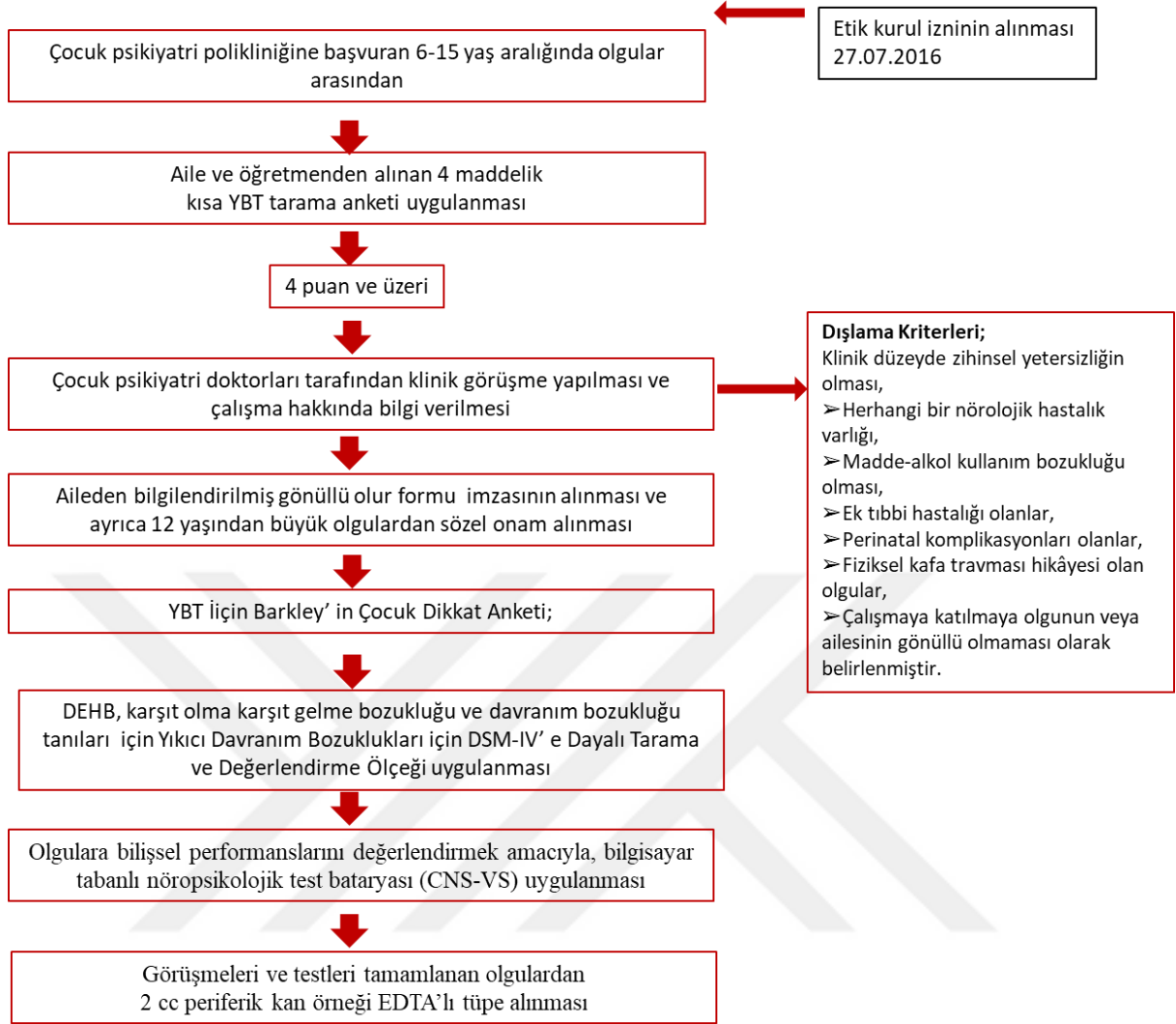
ailelerinden çalışma için yazılı ve sözlü onam alınmasının yanı sıra 12 yaşından büyük olgulardan da sözel olarak onam alınmıştır. Olgu seçimi akış şeması şekil 1’de verilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 6-15 yaş aralığında olması,
- Çalışma grubu için psikiyatrik görüşme sonucunda DEHB veya YBT tanısı almak,
- Dört maddelik YBT semptom skorunda ve Barkley Çocuk Dikkat Anketinde YBT tanısını karşılamak,
- Çalışmada yer almak için verilecek onam formunu anne babanın okuyup çalışmaya katılmak istemesi olarak belirlenmiştir.

Çalışmadan dışlama kriterleri ise;

- Klinik düzeyde zihinsel yetersizliğin olması,
- Herhangi bir nörolojik hastalık varlığı,
- Madde-alkol kullanım bozukluğu olması,
- Ek tıbbi hastalığı olanlar,
- Perinatal komplikasyonları olanlar,
- Fiziksel kafa travması hikâyesi olan olgular,
- Çalışmaya katılmaya olgunun veya ailesinin gönüllü olmaması olarak belirlenmiştir.



Şekil 1. Olguların Seçimi

3.4. Uygulama

Çalışmamıza Ege Üniversitesi Tıp fakültesi Etik Kurul'undan etik kurul onayı aldıktan sonra başlanmıştır. Olgular E.Ü.T.F. Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen psikiyatrisi polikliniklerinden, 6-15 yaş aralığındaki başvuranlar arasından seçilmiştir. Olgu gruplarının seçilebilmesi için başvuruda bulunan bütün ailelerden 4-18 yaş davranış değerlendirme ölçeğinden seçilmiş YBT'yi değerlendiren 4 maddelik kısa YBT tarama anketini doldurması istenmiştir. Öğretmen bilgi formundaki YBT'yi değerlendiren aynı 4 maddeyi de öğretmenin doldurması beklenmiştir. Aile veya öğretmen formundan 4 madde üzerinden toplam 8 puandan 4 puan ve üzeri alan olgular olası YBT tanısı olarak değerlendirilmiştir. Sonrasında psikiyatrik değerlendirme amaçlı çalışmada görev alan çocuk psikiyatri doktorları tarafından klinik görüşmeye alınmış ve çalışma hakkında bilgi verilmiştir. Görüşmeye devam etmeyi kabul eden

ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalayan ailelere ve çocuklara DSM-V tanı kriterlerine göre psikiyatrik tanıları konulmuştur. Ayrıca 12 yaşından büyük olgulardan sözel onam alınmıştır. Psikiyatrik görüşmelerde tanıya yardımcı olarak ve standardize ölçüm araçları kullanarak puanlama yapabilmek amacıyla görüşmede Barkley' in Çocuk Dikkat Anketi ve Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV' e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği uygulanmıştır. Barkley'in çocuk dikkat anketi YBT tanısına yönelik; Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV' e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği ise DEHB, karşıt olma karşıt gelme bozukluğu ve davranım bozukluğu tanıları için kullanılmıştır.

Olgulara bilişsel performanslarını değerlendirmek amacıyla, bilgisayar tabanlı nöropsikolojik test bataryası (CNS-VS) uygulanmıştır. Görüşmeleri ve testleri tamamlanan olgulardan 2 cc periferik kan örneği EDTA'lı tüpe alındıktan sonra Tıbbi Genetik Anabilim dalında genetik çalışmaya alınmıştır.

Biyolojik materyalden DNA izolasyonu gerçekleştirildi. *DAT1* ve *DRD4* genlerinde hedeflenen VNTR'ların tekrar sayıları belirlenmesi için elde edilen PCR ürünleri %3,5'lik agaroz jelde yürütülüp görüntülenerek tekrar sayıları belirlendi. *BDNF*, *SNAP25*, *SYN3* genlerinde hedeflenen polimorfizmler için RFLP yöntemi kullanıldı. Hedeflenen polimorfizm için ilgili bölge PCR işlemi ile çoğaltıldı ve sonrasında %2'lik agaroz jelde yürütülüp PCR ürünü kontrol edildi. Belirlenen protokollerle PCR ürünlerine enzim kesimi uygulandı. Enzim kesimi sonrası nihai PCR ürünlerin büyüklüklerini saptamak amacıyla %3,5 'lik agaroz jel hazırlanıp jel-elektroforezinde yürütülerek jel görüntüleme sistemi ile görüntülendi. Oluşan bantların büyüklüğü DNA ladder yardımıyla belirlenerek genotipleme yapıldı.

95 YBT semptomu olan (26 YBT tanılı, 69 YBT-DEHB tanılı), 147 DEHB tanılı olgu ve 92 sağlıklı kontrol olgusunun nöropsikolojik test sonuçları ve genetik sonuçları karşılaştırılmıştır.

3.5. Veri Toplanması

3.5.1. Çalışmamızda Kullanılan Psikiyatrik Yöntem ve Araçlar

3.5.1.1. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu ile Yıkıcı Davranış Bozukluklarını taramaya yönelik DSM-IV'e dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (Turgay Ölçeği)

Bu ölçek dikkat eksikliğini değerlendiren 9 madde, hiperaktiviteyi değerlendiren 6 madde, impulsiviteyi değerlendiren 3 madde, karşıt olma ve karşıt gelme bozukluğunu değerlendiren 8 madde ve davranım bozukluğunu değerlendiren 15 maddeden oluşmaktadır. Ölçek, DSM-IV'te bulunan ilgili bozuklukların tanı kriterlerinin soru şekline dönüştürülmesi, Türkçeye uyarlanarak geçerlilik ve güvenilirlik analizlerinin yapılmasıyla oluşturulmuştur.

Ölçek Atilla Turgay tarafından geliştirilmiş olup geçerlilik ve güvenirliği Ercan ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir (155).

3.5.1.2. 4-18 Yaş Çocuk ve Gençler İçin Davranış Değerlendirme Ölçeği (Child Behaviour Check List = CBCL)

Ölçek tanı koymaya yönelik olmayıp, 4-18 yaş arasındaki çocukların sorunlarına genel bir bakış açısı sunmaktadır ve standardize bir ölçüm yöntemi sağlamaktadır. Ölçek 1983 yılında Achenbach tarafından geliştirilmiştir ve 113 maddeden oluşmaktadır (174). Ölçekte her sorunun ait olduğu bir alt grup bulunmaktadır. Sorular görülme sıklığına göre 0,1 ve 2 puan üzerinden değerlendirilmektedir ve aile tarafından doldurulmaktadır. Dünya üzerinde yaygın bir biçimde kullanılan bir tarama ölçeğidir. Ölçeğin Türkçe'ye uyarlanması, geçerlilik ve güvenirlik çalışması ise Erol ve arkadaşları tarafından 1995 yılında gerçekleştirilmiştir (156).

3.5.1.3. Öğretmen Bilgi Formu (ÖBF)

5-18 yaş grubu okul öğrencilerinin okuldaki davranışlarına yönelik öğretmen tarafından doldurulan bir tarama ölçeğidir. Ölçek, Achenbach tarafından geliştirilmiştir ve 113 maddeden oluşmaktadır (157). Ölçekte her sorunun ait olduğu bir alt grup bulunmaktadır. Sorular görülme sıklığına göre 0,1 ve 2 puan üzerinden değerlendirilmektedir ve aile tarafından doldurulmaktadır. Dünya üzerinde yaygın bir biçimde kullanılan bir tarama ölçeğidir. Ölçeğin Türkçe'ye uyarlanması, geçerlilik ve güvenirlik çalışması ise Erol ve arkadaşları tarafından 1997 yılında gerçekleştirilmiştir.

3.5.1.4. Kısa YBT Tarama Anketi

CBCL veya ÖBF ölçeğinden oluşturulan 4 maddelik bir tarama ölçeğidir. Aile tarafından doldurulan CBCL ölçeğinde ve öğretmen tarafından doldurulan ÖBF ölçeğinde bulunan şu 4 maddeden oluşmaktadır: 1) Kafası karışıktır, 2) Hayale dalıp gider, 3) Boş gözlerle uzun uzun bakar, 4) Hareketsiz ve yavaştır. Bu form ön görüşmede tarama amaçlı olarak kullanılmaktadır. Sorular 0,1,2 puan üzerinden değerlendirilmekte ve toplam puan 8 olmaktadır. Toplam puanı 4 ve üstünde olan olgular olası YBT tanısı açısından değerlendirmeye alınmaktadır.

3.5.1.5. Barkley' in Çocuk Dikkat Anketi (YBT Ölçeği)

YBT ölçeği, 14 maddeden oluşan bu ölçek Russell Barkley tarafından 2012 yılında geliştirilmiştir (158). 12 madde YBT semptomlarını sorgularken; son 2 soru ise işlevselliği

değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Ölçeğin puanlaması 1,2,3 ve 4 üzerinden yapılmaktadır. Ölçek Türkçe'ye çevrilmiş ve geçerliliği-güvenirliği gösterilmiştir (159).

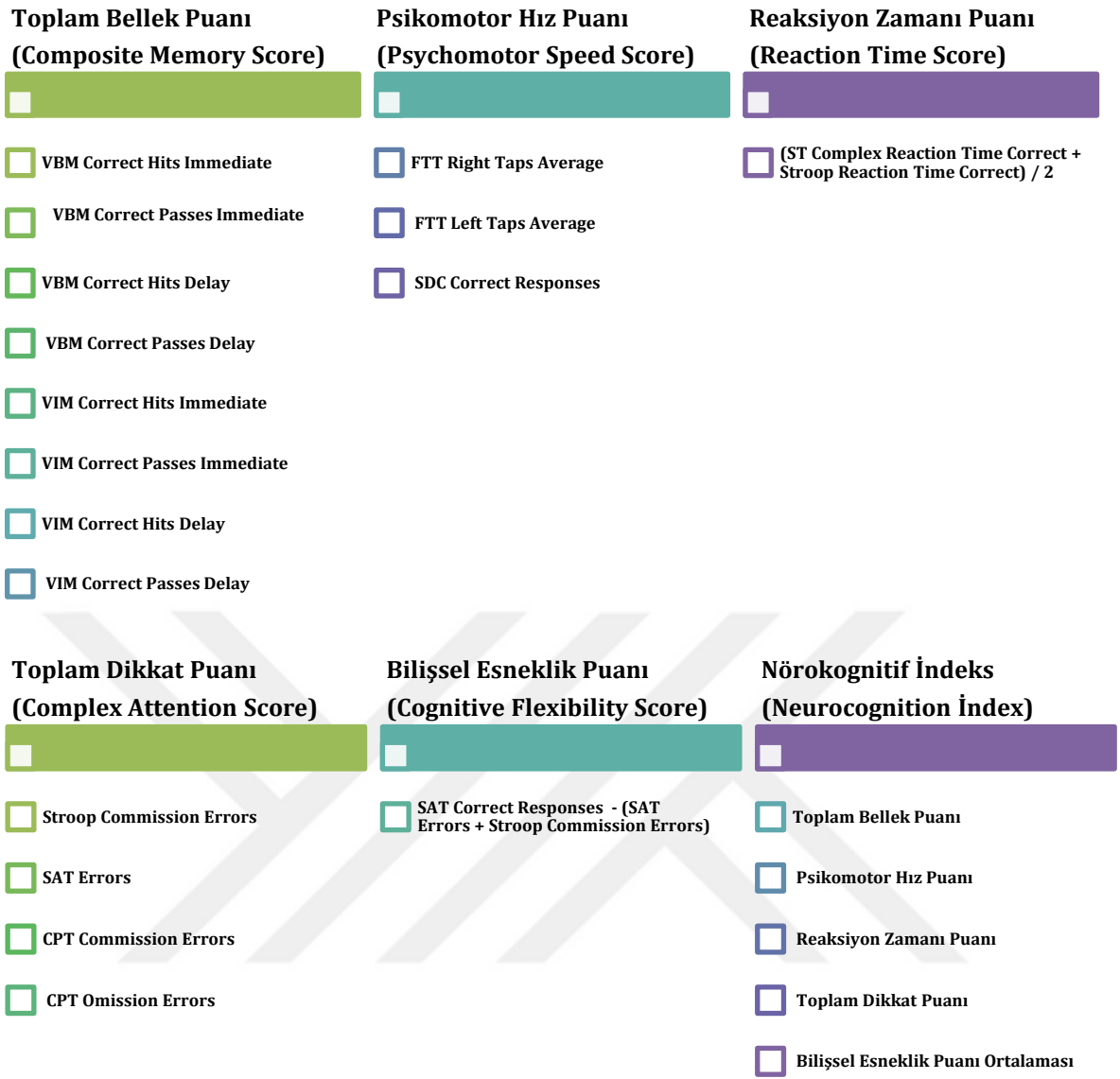
3.5.1.6. Bilgisayar Tabanlı Nöropsikolojik Test Bataryası (Computerized Neurocognitive Assessment Software-Vital Signs-CNS-VS)

CNS-VS bilgisayar tabanlı bir nöropsikolojik test bataryası olup 7 testten oluşmaktadır. Test olgunun performansına göre yaklaşık yarım saat kadar sürmektedir. Bu 7 testin sonuçları ile program 17 test alt skoru ve 6 ana skoru hesaplamakta ve yaşa göre düzeltilmiş halini kullanıcıya vermektedir. Bu 5 ana skor şunlardır: nörokognitif indeks, bellek, psikomotor hız, reaksiyon süresi, bilişsel esneklik ve bütüncül dikkat. Bu 6 ana standart skoru yaşa göre düzeltilmiş şekilde veren programda, standart skorların yüksek olması daha iyi performans gösterdiği anlamına gelmektedir. CNS-VS testinin geliştiricileri tarafından depresyon, demans ve DEHB tanılarında geçerliliği gösterilmiş ve tanıya yardımcı olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (160). Literatürde bu ve benzeri nöropsikolojik testler, psikiyatrik hastalıklarda endofenotip oluşturmayı ve çalışmalarda karşılaştırılabilir standart sonuçlar vermeyi sağlamaktadır. Bu sayede, daha somut kanıtlarla sınırları çizilmiş gruplar oluşturularak heterojenite azaltılabilmektedir. Bellek, psikomotor hız, reaksiyon süresi, bütüncül dikkat ve bilişsel esneklik ve nörokognitif indeks alanlarının DEHB tanılı olgularda bozulduğu gösterilmiştir (160). Bu bulgular aşağıda sırasıyla açıklanmıştır. Her ana grubun puan hesaplaması şekil 2'de verilmiştir.

- a. **Bellek Puanı:** Hem sözel hem de görsel bellek testlerinden elde edilen puanlar tarafından oluşturulur. DEHB tanılı çocuklar sözel ve görsel bellek testlerinde zorluk yaşadıkları çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Moderators and Mediators of Treatment).
- b. **Psikomotor Hız Puanı:** Parmak vurma testi ve sembol-sayı kodlama testinden elde edilen puanlar ile psikomotor hız puanı elde edilmektedir. Psikomotor hız puanının, görsel ve motor becerilerin koordinasyonu ve bilgi işleme hızı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (160). DEHB tanılı olguların psikomotor hızının daha düşük olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Özellikle dikkat eksikliği baskın tip için, hiperaktivitenin eşlik ettiği birleşik tipe göre daha kötü psikomotor hız performansı bildirilmektedir (Moderators and Mediators of Treatment).
- c. **Reaksiyon Süresi Puanı:** Stroop testinden elde edilen sonuçlara göre hesaplanmaktadır. Reaksiyon süresi, verilen görevi gerçekleştirirken tepki

vermek için geçen süreyi belirtmektedir. DEHB tanılı çocukların reaksiyon verme sürelerinin sağlıklı kontrollere göre daha uzun olduğu tutarlı biçimde çalışmalarda gösterilmiştir (162). Alt tiplere bakıldığında ise, dikkat eksikliği baskın tip için, hiperaktivitenin eşlik ettiği birleşik tipe göre daha uzun reaksiyon verme süresi gösterdiği bildirilmektedir (163).

- ç. **Bütüncül Dikkat Puanı:** Stroop testi sırasında yapılan hata sayısı, dikkat değişim testi sırasında yapılan hata sayısı ve sürekli performans testi sırasında elde edilen hata sayısının birlikte değerlendirilmesi sonucunda bütüncül dikkat puanı elde edilmektedir. Bütüncül dikkat; odaklanma, odaklanmayı sürdürülebilirlik ve bir davranış örüntüsünü bastırabilmeyi ifade etmektedir. Bütüncül dikkat puanlarının DEHB tanılı çocuklarda alt tipi olarak farketmeksizin sağlıklı kontrollere göre bozulduğunu çalışmalar göstermektedir (164, 165)
- d. **Bilişsel Esneklik Puanı:** Dikkat değişim testinden elde edilen doğru ve yanlış cevap sayıları ile Stroop testindeki hata sayıları doğrultusunda hesaplanmaktadır. Bilişsel esneklik, davranışı ya da verilecek yanıtı duruma ve soruya göre değiştirip değişikliğe uyum sağlayabilme becerisini ifade etmektedir. DEHB tanılı olgularda alt tip farklılığı olmaksızın sağlıklı kontrollere göre kötü performans gösterdikleri saptanmıştır (162).
- e. **Nörokognitif indeks:** CNS-VS bilgisayar testinin bütün test puanlarının ortalaması alınarak elde edilen sonuçtur ve olgunun genel bilişsel işlevleri hakkında özet bilgi vermektedir.



Şekil 2. CNSVS Ana Bölüm Puanlarının Hesaplanması

3.5.2. Çalışmamızda Kullanılan Moleküler Yöntem ve Araçlar

Kullanılan Cihazlar;

- ❖ Thermal Cycler (Applied Biosystems-SimpleAmp),
- ❖ Jel görüntüleme ve dökümantasyon sistemi (Enduro GDS (labnet) görüntüleme),
- ❖ Yatay jel elektroforez tankı (Owl-A2),
- ❖ Elektroforez için güç kaynağı (Enduro-E0303),
- ❖ Hassas terazi (Precisa XB 220A)
- ❖ Mikropipetler (1-10µl, 10-100µl, 100-1000µl skalasında),

- ❖ Mikrosantrifüj (Thermo-MICROCL 21R)
- ❖ Mikro tüp (0,2 'lik, 1,5 ml'lik)
- ❖ Vorteks (BioCote)
- ❖ Mezür (100'lük, 1000'lik),
- ❖ Beher (250'lik, 500'lük),
- ❖ Derin dondurucu (Beko)
- ❖ Mikrodalga fırın (Vestel MD-17),
- ❖ Buzdolabı(SIEMENS),
- ❖ EDTA'lı tüp kullanılmıştır.

Kullanılan Kimyasal Malzemeler;

- ❖ Taq DNA polimeraz (GeneDireX MB-101),
- ❖ dNTP seti (Thermo Fisher R1121),
- ❖ Hin1III Restriksiyon enzimi (Thermo Fisher Katalog No:ER1831),
- ❖ DdeI Restriksiyon enzimi (Thermo Fisher- Katalog No:ER1881),
- ❖ MnlI Restriksiyon enzimi (Thermo Fisher- Katalog No:ER1071),
- ❖ BsrI Restriksiyon enzimi (Thermo Fisher- Katalog No:ER0881),
- ❖ Alw26I Restriksiyon enzimi (Thermo Fisher- Katalog No:ER0031),
- ❖ Agaroz,
- ❖ Etidyum bromür,
- ❖ Jel yükleme tamponu,
- ❖ DNA ladder (Invitrogen- Katalog No: 15628019)

3.5.2.1 DNA İzolasyonu

Olgulardan EDTA'lı tüpe alınan örneklerden periferik kan lenfosit hücrelerinden DNA izolasyonuna uygun protokol uygulandı. Bu adımlar sırasıyla EZ1 DNA Blood kiti (Katalog No: 951034 QIAGEN, Germany) kullanılarak EZ1 Advanced XL Robotik DNA izolasyon cihazı ile DNA izolasyonu yapıldı.

- 1) 200 µl örnek tüpe aktarılır,
- 2) Kartuş EZ1 Advanced XL Robotik İzolasyon Cihazındaki kartuş bölgesine yerleştirilir,
- 3) Kaç adet DNA izolasyonu yapılacağına bağlı olarak diğer süspansiyonlardan ne kadar ekleneceği sistem tarafından belirlenir ve tavsiye edilen miktarda Magnetic

- Glass Particles (MGPs) Süspansiyonu, Proteinaz K, Elution Buffer, Wash Buffer 1 ve Wash Buffer 2 solüsyonları programda gösterildiği gibi cihaz otomatik olarak alır,
- 4) Örnekler ve kullanılan diğer kimyasallar yerleştirildikten sonra sistemin kullanacağı steril pipet uçları programda belirtilen yerine yerleştirilir,
- 5) Program çalıştırılır. Tüm işlemler cihaz tarafından otomatik olarak gerçekleştirildi.

* Elde edilen DNA'lar nanodrop spektrofotometre (ND-1000) cihaz yardımı ile konsantrasyon ölçülerek ve sonrasında DNA saklama kutularında -20°C' de saklandı

3.5.2.2. PCR İşlemi ve Agaroz Jel Hazırlanması

Elde edilen DNA'lardan çalışılan gen bölgeleri PCR yöntemi ile uygun primerler kullanılarak çoğaltıldı. PCR işlemi için kullanılan malzemeler; 10X PCR buffer, dNTP mix, taq polimeraz, MgCl₂, ddH₂O, olgunun DNA'sı ve primerlerdir. Örnek başına kullanılan PCR bileşenleri Tablo 1 de verilmiştir.

Tablo 1. PCR bileşenleri

ddH₂O	11.5 µl
10x PCR buffer	2,5 µl
dNTP mix	1 µl
MgCl₂	2 µl
Forward Primer	1.25 µl
Revers Primer	1.25 µl
Taq polimeraz	0.5 µl
DNA	5 µl
Toplam	25 µl

- ❖ **%2'lik Agaroz jel hazırlanması ve yürütülmesi;** 300 ml'lik beher içine, 6 gr agaroz ve 300 ml 0.5X TBE konulup mikrodalga fırında agaroz saydam bir görünüm alıncaya kadar ısıtıldı. Sonrasında üzerine 48 µl etidyum bromür eklenerek karıştırıldı ve ürünlerin yükleneceği kuyucukların oluşması için taraklar yerleştirildi. Jel donmaya

bırakıldı. Parafilm üzerinde 5 µl Orange G ve 5 µl PCR ürünleri karıştırılarak kuyucuklara yüklendi. Amplifiye olan ürünlerin uzunluklarını değerlendirmek için örneklerin başı ve sonundaki kuyucuklara DNA ladder yüklendi. Örnekler 120 Volt akımda 50 dakika yürütüldükten sonra jel görüntüleme sistemi ile görüntüler alındı.

- ❖ **%3,5'lük Agaroz jel hazırlanması;** 300 ml'lik beher içine, 10,5 gr agaroz ve 300 ml 0.5X TBE konulup mikrodalga fırında agaroz saydam bir görünüm alıncaya kadar ısıtıldı. Sonrasında üzerine 48 µl etidyum bromür eklenerek karıştırıldı ve ürünlerin yükleneceği kuyucukların oluşması için taraklar yerleştirildi. Jel donmaya bırakıldı. Parafilm üzerinde 5 µl Orange G ve 5 µl PCR ürünleri karıştırılarak kuyucuklara yüklendi. Amplifiye olan ürünlerin uzunluklarını değerlendirmek için örneklerin başı ve sonundaki kuyucuklara DNA ladder yüklendi. Örnekler 120 Volt akımda 90 dakika yürütüldükten sonra jel görüntüleme sistemi ile görüntüler alındı.

3.5.2.3. VNTR Polimorfizmlerin Analizi

***DAT1* ilgili Gen Bölgesinin PCR Yöntemi ile Çoğaltılması ve Analizi**

DAT1 geni hedeflenen VNTR için ilgili bilgiler (gen üzerindeki yeri, tekrar eden baz çifti (bç) uzunluğu, ilgili bölge için forward ve reverse primerler) tablo 2 de verilmiştir. İlgili bölgenin amplifikasyonu için gerekli PCR koşulları tablo 3 de verildi.

Tablo 2. *DAT1* hedeflenen gen bölgesi ve primerler

Gen	Yeri	Tekrar Uzunluğu	Primer
<i>DAT1</i>	3'UTR	40 bç	F: TGTGGTGTAGGGAACGGCCTGAG
			R: CTTCCTGGAGGTCACGGCTCAAGG

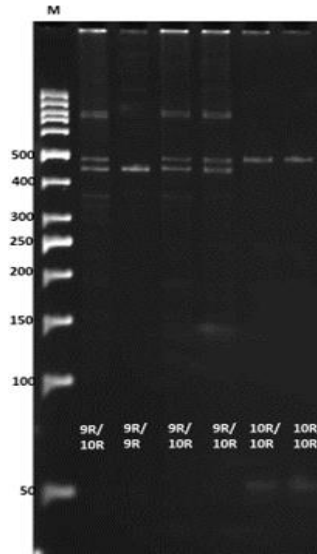
Tablo 3. *DAT1* geni için PCR Koşulları

	Sıcaklık	Süre	Döngü Sayısı
Denatürasyon	94 °C	5'	1
Denatürasyon	94 °C	30"	
Bağlanma	64 °C	30"	35
Uzama	72 °C	45"	
Son Uzama	72 °C	7'	1
Bekleme	4 °C	∞	

DAT1 geninin PCR ile çoğaltılan hedef bölgesi 3'UTR bölgesinde 40 bç'lik tekrarları içeren VNTR için; *DAT1* geni UTR' da meydana gelen 40 bç.' lik allel tekrarları daha önceden yapılan araştırmalara göre 6 ila 11 tekrar arasındadır. Buna göre ürün büyüklükleri;

- ❖ 6 tekrarlı allelde 320 bç,
- ❖ 7 tekrarlı allelde 360 bç,
- ❖ 8 tekrarlı allelde 400 bç,
- ❖ 9 tekrarlı allelde 440 bç,
- ❖ 10 tekrarlı allelde 480 bç,
- ❖ 11 tekrarlı allelde 520 bç olacaktır.

DAT1 geni 3'UTR bölgesinde hedeflenen VNTR için tekrar sayıları büyüklüklerin tespitinde örnek yürütme Şekil 3'de verilmiştir.



Şekil 3. *DAT1* Geninin PCR Ürünleri Jel Görüntüsü

***DRD4* ilgili gen bölgesinin PCR Yöntemi ile Çoğaltılması**

DRD4 geni hedeflenen VNTR için ilgili bilgiler (gen üzerindeki yeri, tekrar eden bç uzunluğu, ilgili bölge için forward ve reverse primerler) tablo 4’de verildi. İlgili bölgenin amplifikasyonu için gerekli PCR koşulları tablo 5’de verildi.

Tablo 4. *DRD4* hedeflenen gen bölgesi ve primerler

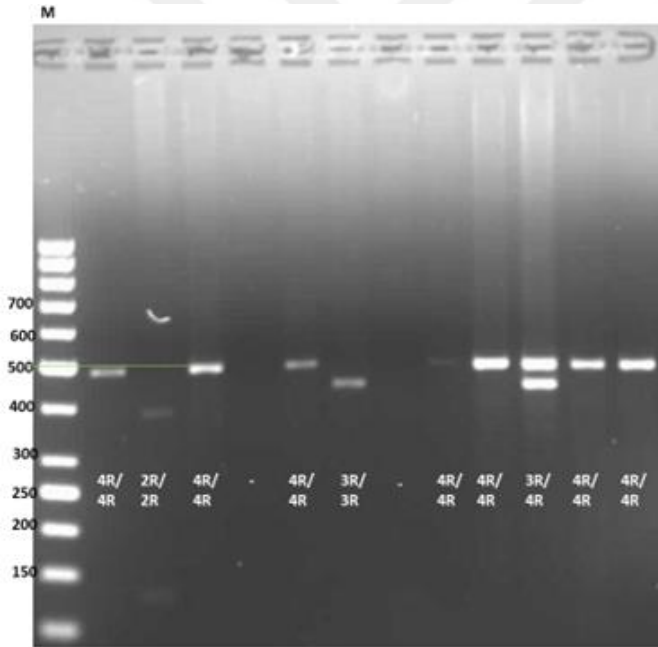
Gen	Lokalizasyon	Tekrar Uzunluğu	Primer
<i>DRD4</i>	Ekzon 3	48 bç	F: GCGACTACGTGGTCTACTCG
			R: AGGACCCTCATGGCCTTG

Tablo 5. *DRD4* geni için PCR Koşulları

	Sıcaklık	Süre	Döngü Sayısı
Denatürasyon	94 °C	5’	1
Denatürasyon	94 °C	30’’	
Bağlanma	57 °C	30’’	35
Uzama	72 °C	45’’	
Son Uzama	72 °C	7’	1
Bekleme	4 °C	∞	

DRD4 geninin PCR ile çoğaltılan hedef bölgesi ekzon 3 de yer alan 48 bç'lik tekrarları içeren VNTR için; *DRD4* geni ekzon 3' te meydana gelen 48 bç.' lik allel tekrarları daha önceden yapılan araştırmalara göre 2 ila 10 tekrar arasındadır. Buna göre ürün büyüklüğü;

- ❖ 2 tekrarlı allelde 379 bç,
- ❖ 3 tekrarlı allelde 427 bç,
- ❖ 4 tekrarlı allelde 475 bç,
- ❖ 5 tekrarlı allelde 523 bç,
- ❖ 6 tekrarlı allelde 571 bç,
- ❖ 7 tekrarlı allelde 619 bç,
- ❖ 8 tekrarlı allelde 667 bç,
- ❖ 9 tekrarlı allelde 715 bç,
- ❖ 10 tekrarlı allelde 763 bç olacaktır.



Şekil 4. *DRD4* Geninin PCR Ürünleri Jel Görüntüsü

3.5.2.4. Tek Nükleotid Polimorfizmlerin Analizi

Hedeflenmiş gendeki ilgili polimorfizmlerin rs numaraları, transkript numaraları, kromozomdaki yeri, HGVS adlandırılması ve 1000 Genom Projesindeki Minor Allel Frekansı (MAF) tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Hedeflenmiş gendeki ilgili polimorfizmler hakkında genel bilgi

Gen	rs Numarası	Transkript Numarası	Kromozomdaki Yeri	Gendeki Yeri	HGVS	Global MAF
<i>BDNF</i>	rs6265	NM_001709.4	11p14.1	2.ekzon	c.196 G>A	T=0.20 (1008/5008)
<i>SNAP25</i>	rs3746544	NM_003081.4	20p12.2	3'UTR	c.*239 G>T	G=0.28 (1408/5008)
<i>SNAP25</i>	rs1051312	NM_003081.4	20p12.2	3'UTR	c.*243 T>C	C=0.12 (629/5008)
<i>SYN3</i>	rs133945	NM_003490.3	22q12.3	Transkripsiyon başlangıcından 37 bç önce	c.-196 G>A	A=0.39 (1953/5008)
<i>SYN3</i>	rs133946	NM_003490.3	22q12.3	Transkripsiyon başlangıcından 472 bç önce	c.-631 C>G	C=0.38 (1952/5008)

***BDNF* ilgili Gen Bölgesinin PCR Yöntemi ile Çoğaltılması ve Analizi**

BDNF geni hedeflenen rs6265 polimorfizmin gen üzerindeki yeri, hedef bölge zenginleştirmesi için forward ve reverse primerler, ampikon uzunluğu, enzim , RFLP sonrası ürün büyüklüklerine göre genotiplendirme tablo 7' de verilmiştir.

Tablo 7. *BDNF* hedeflenen polimorfizm ve primerler

Gen	rs numarası HGVS	Primer	PCR ürünü	Enzim	RFLP sonrası ürün büyüklükleri
<i>BDNF</i>	rs6265 c.196 G>A	F: AGAGGCTTGACATCATTGGCT R: CGTGTACAAGTCTGCGTCCT	171 bç	Hin1II (NlaIII)	AA:171 GG:75+96 GA:171+96+75

BDNF geni rs6265 polimorfizmi hedef bölgenin amplifikasyonu için gerekli PCR koşulları tablo 8' de verilmiştir.

Tablo 8. *BDNF* geni için PCR Koşulları

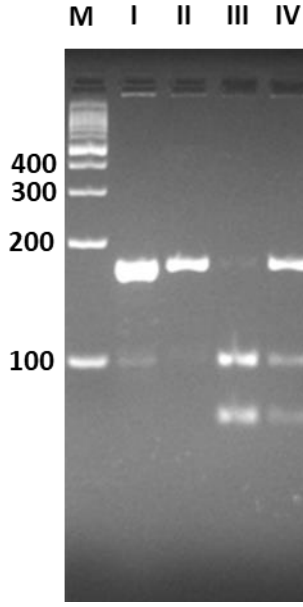
	Sıcaklık	Süre	Döngü Sayısı
Denatürasyon	94 °C	5'	1
Denatürasyon	94 °C	30"	
Bağlanma	55 °C	30"	35
Uzama	72 °C	45"	
Son Uzama	72 °C	7'	1
Bekleme	4 °C	∞	

BDNF geni hedeflenen rs6265 polimorfizmi için RFLP yönteminde kullandığımız Hin1II enzim bilgileri, reaksiyon için gerekli malzeme ve miktarları Tablo 9' da verilmiştir.

Tablo 9. Hin1II enzim ve örnek başına reaksiyon mix bilgileri

Enzim	U/μ	Buffer	Tanım Bölgesi	Reaksiyon Mix (Örnek başına)		Sıcaklık (° C)	Süre (h)
				PCR ürünü	10 μL		
Hin1II (NlaIII)	5U/μL	10X Buffer G	5'... C A T G↓..3' 3'...↑G T A C..5'	ddH ₂ O	8 μL	37	16
				10X Buffer G	2 μL		
				Hin1II	1 μL		

BDNF geninde rs6265 polimorfizminin RFLP sonrası genotiplendirmesi tablo 7'de verilen RFLP sonrası uzunluklarına göre yapılmış örnek jel görüntüsü şekil 5' de gösterilmiştir.



Şekil 5. *BDNF* geni rs6265 (c.196 G>A) polimorfizminin RFLP sonrası genotiplendirmesinde örnek jel görüntüsü

(*M*: Marker, *I*: Enzim kesimi öncesi, *II*:c.196A Homozigot, *III*:c.196G Homozigot, *IV*:Heterozigot)

SNAP25 gen bölgelerinin PCR Yöntemi ile Çoğaltılması

SNAP25 geni hedeflenen rs1051312 ve rs3746544 polimorfizmlerinin gen üzerindeki yeri, hedef bölge zenginleştirmesi için forward ve reverse primerler, amplicon uzunluğu, enzim, RFLP sonrası ürün büyüklüklerine göre genotiplendirme tablo 10’ da verilmiştir.

Tablo 10. *SNAP25* hedeflenen polimorfizm ve primerler

Gen	rs numarası HGVS	Primer	PCR Ürünü (bp)	Enzim	RFLP sonrası ürün büyüklükleri
SNAP25	rs1051312 c.*243 T>C	F: TTCTCCTCCAAATGCTGTCTG R: CCACCGAGGAGAGAAAATG	261 bp	DdeI (HpyF3I)	TT:261 CC:228+33 TC:261+228+33
	rs3746544 c.*239 G>T			MnII	TT:256+5 GG:210+46+5 TG:256+210+46+5

SNAP25 geni rs1051312 ve rs3746544 polimorfizmlerin hedef bölgelerin amplifikasyonu için gerekli PCR koşulları tablo 11’ de verilmiştir

Tablo 11. *SNAP25* geni için PCR Koşulları

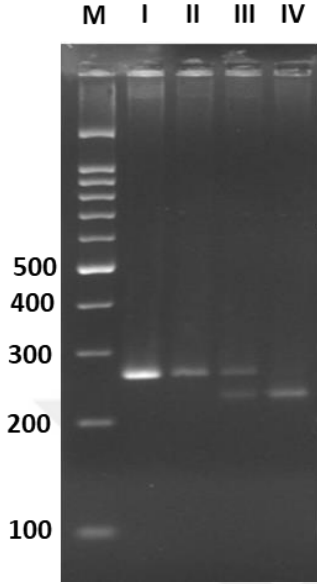
	Sıcaklık	Süre	Döngü Sayısı
Denatürasyon	94 °C	5'	1
Denatürasyon	94 °C	30"	
Bağlanma	56 °C	30"	35
Uzama	72 °C	45"	
Son Uzama	72 °C	7'	1
Bekleme	4 °C	∞	

SNAP25 geni hedeflenen rs1051312 ve rs3746544 polimorfizmleri için RFLP yönteminde kullandığımız DdeI ve MnlI enzimlerinin bilgileri, reaksiyon için gerekli malzeme ve miktarları Tablo 12' de verilmiştir.

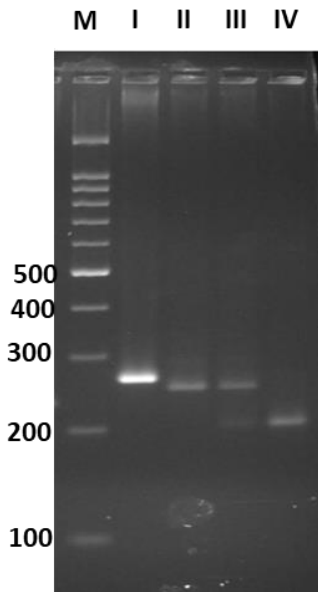
Tablo 12. DdeI/MnlI enzim ve örnek başına reaksiyon mix bilgileri

Enzim	U/μ	Buffer	Tanıma Bölgesi	Reaksiyon Mix (Örnek başına)		Sıcaklık (°C)	Süre (h)
DdeI (HpyF3I)	10U/μL	10X Buffer Tango	5'... C↓ T N A G...3' 3'... G A N T↑ C...5'	PCR ürünü	10 μL	37	16
				ddH ₂ O	8 μL		
				10X Buffer Tango	2 μL		
				DdeI	1 μL		
MnlI	10U/μL	10X Buffer G	5'...C C T C (N) 7↓ ...3' 3'...G G A G (N) 6↑ ...5'	PCR ürünü	10 μL	37	16
				ddH ₂ O	8 μL		
				10X Buffer G	2 μL		
				MnlI	1 μL		

SNAP25 geni hedeflenen rs1051312 ve rs3746544 polimorfizmlerin RFLP sonrası genotiplendirmesi tablo 10’ da verilen RFLP sonrası uzunluklarına göre yapılmış örnek jel görüntüsü şekil 6’ de ve şekil 7’da gösterilmiştir.



Şekil 6. *SNAP25* geni rs1051312 (c.*243T>C) polimorfizminin RFLP sonrası genotiplendirmesinde örnek jel görüntüsü
(**M:** Marker, **I:** Enzim kesimi öncesi, **II:**c.*243T Homozigot, **III:**Heterozigot, **IV:**c.*243C Homozigot)



Şekil 7. *SNAP25* geninde rs3746544 (c.*239 G>T) polimorfizminin RFLP sonrası genotiplendirmesinde örnek jel görüntüsü
(**M:**Marker, **I:** Enzim kesimi öncesi, **II:**c.*239T Homozigot, **III:**Heterozigot, **IV:**c.*239 G Homozigot)
SYN3 gen bölgelerinin PCR Yöntemi ile Çoğaltılması

SYN3 geni hedeflenen rs133945 ve rs133946 polimorfizmlerinin gen üzerindeki yeri, hedef bölge zenginleştirmesi için forward ve reverse primerler, amplikon uzunluğu, enzim ve RFLP sonrası ürün büyüklüklerine göre genotiplendirme tablo 13’ de verilmiştir.

Tablo 13. *SYN3* hedeflenen polimorfizm ve primerler

Gen	rs numarası HGVS	Primer	PCR Ürünü (bp)	Enzim	RFLP sonrası ürün büyüklükleri
<i>SYN3</i>	rs133946 -631 C>G	F: AGGCATGTACTTGCGTTACC	105	BsrI	CC:84+21 GG:105 CG:105+84+21
		R: ACCAAATGACTACAAAGATGTACCA			
<i>SYN3</i>	rs133945 -196 G>A	F: TCCTTTCCAGAAGGATGTCC	116	Alw26I (BsmAI)	GG:96+20 AA:116 GA:116+96+20
		R: AAGCCAACAAATACATAAGTGGAGA			

SYN3 geni hedeflenen rs133945 ve rs133946 polimorfizmlerinin hedef bölgelerin amplifikasyonu için gerekli PCR koşulları tablo 11’ de verilmiştir

Tablo 14. *SYN3* geni hedef bölgeleri için PCR Koşulları

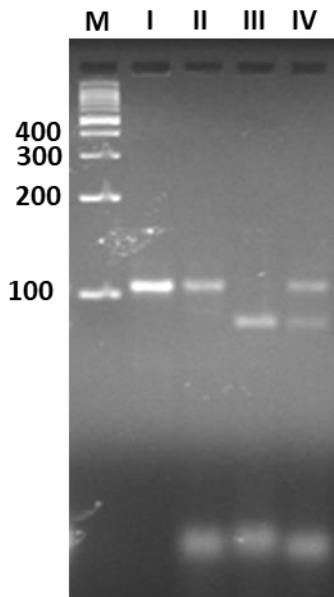
	Sıcaklık	Süre	Döngü Sayısı
Denatürasyon	94 °C	5’	1
Denatürasyon	94 °C	30’’	
Bağlanma	55 °C	30’’	35
Uzama	72 °C	45’’	
Son Uzama	72 °C	7’	1
Bekleme	4 °C	∞	

SYN3 geni hedeflenen rs133945 ve rs133946 polimorfizmler için RFLP yönteminde kullandığımız BseNI ve Alw26I enzimlerinin bilgileri, reaksiyon için gerekli malzeme ve miktarları Tablo 12’ de verilmiştir.

Tablo 15. BseNI/Alw26I enzim ve örnek başına reaksiyon mix bilgileri

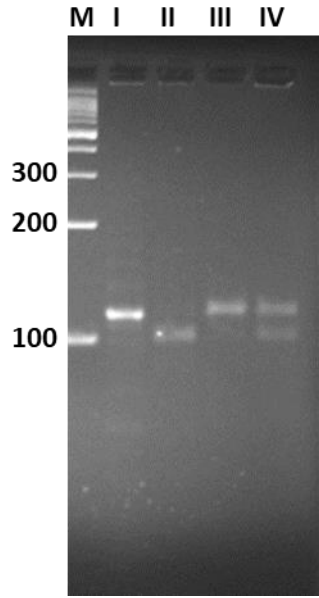
Enzim	U/ μ	Buffer	Tanım Bölgesi	Reaksiyon Mix (Örnek başına)		Sıcaklık (°C)	Süre (h)
BseNI (BsrI)	10	10X Buffer Tango	5'...A C T G G N↓ ...3' 3'...T G A C↑ C N ...5'	PCR ürünü	10 μL	65	16
				ddH2O	8 μL		
				10X Buffer Tango	2 μL		
				DdeI	1 μL		
Alw26I (BsmAI)	10	10X Buffer Tango	5'...G T C T C (N) 1↓...3' 3'...C A G A G (N) 5↑...5'	PCR ürünü	10 μL	37	16
				ddH2O	8 μL		
				10X Buffer Tango	2 μL		
				MnII	1 μL		

SYN3 geni hedeflenen rs133945 ve rs133946 polimorfizmlerin RFLP sonrası genotiplendirmesi tablo 13' de verilen RFLP sonrası uzunluklarına göre yapılmış örnek jel görüntüsü şekil 8' de ve şekil 9'da gösterilmiştir

**Şekil 8.** SYN3 geninde rs133946 c.-631C>G polimorfizminin RFLP sonrası

genotiplendirmesinde örnek jel görüntüsü

(M:marker, I:enzim kesimi öncesi, II:g.-631 G Homozigot, III: g.-631C Homozigot, IV:Heterozigot)



Şekil 9. SYN3 geninde rs133945 c. -196G>A polimorfizminin RFLP sonrası genotiplendirmesinde örnek jel görüntüsü
(*M:marker, I:enzim kesimi öncesi, II:c.-196G Homozigot, III. c.-196A Homozigot IV:Heterozigot*)

3.6. İstatistiksel Analiz

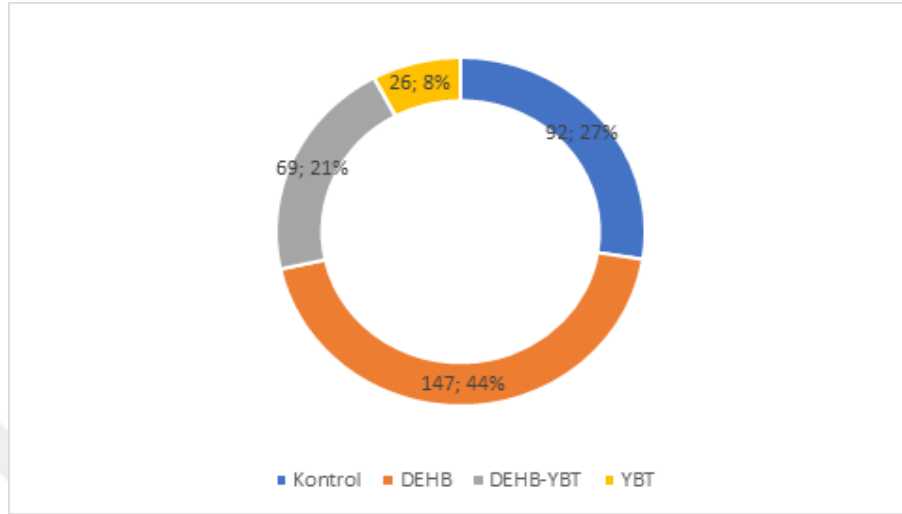
İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tüm analizlerde anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlenmiştir.

Çalışmada nümerik veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum değerler ile, kategorik veriler ise frekans ve oran değerleri kullanılarak özetlenmiştir. Kategorik değişkenlerin birbiriyle olan ilişkisi Pearson Ki-Kare testi veya Fisher'ın tam olasılık testi ile incelenmiştir. Nümerik değişkenlerde normallik varsayımı Shapiro Wilk testi ile kontrol edilmiş ve sonuçlara paralel olarak parametrik (ANOVA) veya parametrik olmayan (Kruskal Wallis) testler tercih edilmiştir. Kruskal-Wallis sonrasında ikili karşılaştırmalar Dunn testi ile yapılmış, ardından p değerleri için Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır. Benzer şekilde Ki-kare sonrasında tanı gruplarında yapılan ikili karşılaştırmalar için de Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Örneklem ve Sosyodemografik Özellikler

Çalışmamızın örneklemini 95 YBT semptomu olan (26 YBT tanılı, 69 YBT-DEHB tanılı), 147 DEHB tanılı olgu ve 92 sağlıklı kontrol olgusu olmak üzere toplam 334 olgudan oluşmaktadır. Şekil 10’ da örneklem dağılımı verilmiştir.



Şekil 10. Örneklem Dağılımı

4.1.1. Cinsiyet

Tablo 16’ da olguların cinsiyet özellikleri verilmiştir. YBT grubu, YBT-DEHB grubu, DEHB grubu ve 92 sağlıklı kontrol grubu cinsiyet açısından karşılaştırılmıştır. YBT grubunun, %46,2’sinin erkek (n=12), %53,8’inin kız (n=14), YBT-DEHB grubunun %68,1’inin erkek (n=47), %31,9’unun kız (n=22), DEHB grubunun %78,9’unun erkek (n=116), %21,1’inin kız (n=31), kontrol grubunun ise %56,5’unun erkek (n=52), %43,5’inin kız (n=40) olarak dağılım gösterdiği saptanmıştır. Gruplar arasında, cinsiyete göre dağılım istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

Tablo 16. Olguların tanıya göre cinsiyet dağılımı

	YBT (n=26)	YBT-DEHB (n=69)	DEHB (n=147)	Kontrol (n=92)	X ²	df	p
Cinsiyet					19,3	3	<0,001
Erkek	12 (%46,2)	47 (%68,1)	116 (%78,9)	52 (%56,5)			
Kız	14 (%53,8)	22 (%31,9)	31 (%21,1)	40 (%43,5)			

İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$

4.1.2. Yaş

Olguların tanıya göre yaş dağılımı Tablo 17’ de verilmiştir. Çalışmamızda, olgular 6-15 yaş aralığında olup yaş ortalamaları 10,66 (SD:1.98) olarak saptanmıştır. YBT grubunda yaş ortalaması 10.67 (SD:1.93), YBT-DEHB grubunda yaş ortalaması 10.66 (SD:2,40), DEHB grubunda yaş ortalaması ve kontrol grubunda ise yaş ortalaması 10.66 (SD:2.07) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. ($p=1,000$).

Tablo 17. Olguların tanıya göre yaş dağılımı

	YBT (n=26)	YBT-DEHB (n=69)	DEHB (n=147)	Kontrol (n=92)	F	p
Yaş	Ort./SD (min-max) 10,62/1,89 (6-15)	Ort./SD (min-max) 10,67/1,93 (7-15)	Ort./SD (min-max) 10,66/2,40 (8-15)	Ort./SD (min-max) 10,66/2,07 (8-15)	0,027	1,000

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

4.2. CNSVS Nöropsikolojik Test Bataryası Puanlarının Değerlendirilmesi

Tablo 18’de Olguların tanı gruplarına göre nöropsikolojik test bataryası ana bölüm puanları ve karşılaştırılması verilmiştir.

Nörokognitif indeks puan ortalamaları; YBT grubunda 82,07 (SD:2,57) YBT-DEHB grubunda 79,34 (SD:1,65), DEHB grubunda 81,27 (SD:0,96), kontrol grubunda ise 98,34 (SD:1,34) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (**$p<0.001$**).

Toplam bellek puan ortalamaları; YBT grubunda 79,34 (SD:5,42), YBT-DEHB grubunda 82,36 (SD:2,96), DEHB grubunda 84,96 (SD:1,76), kontrol grubunda ise 96,71 (SD:1,90) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (**$p<0.001$**).

Psikomotor hız puan ortalamaları; YBT grubunda 92,88 (SD:2,48), YBT-DEHB grubunda 89,36 (SD:1,47), DEHB grubunda 84,72 (SD:1,44), kontrol grubunda ise 102,61 (SD:1,94) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (**$p<0.001$**).

Reaksiyon süresi puan ortalamaları; YBT grubunda 69,61 (SD:3,38), YBT-DEHB grubunda 73,50 (SD:2,97), DEHB grubunda 73,53(SD:2,07), kontrol grubunda ise 82,90 (SD:3,49) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (**p=0.002**).

Bütüncül dikkat puan ortalamaları; YBT grubunda 84,84 (SD:3,47), YBT-DEHB grubunda 70,81 (SD:3,89), DEHB grubunda 77,63 (SD:1,65), kontrol grubunda ise 104,25 (SD:1,42) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (**p<0.001**).

Bilişsel esneklik puan ortalamaları; YBT grubunda 82,80 (SD:4,07) YBT-DEHB grubunda 79,47 (SD:1,75), DEHB grubunda 85,45 (SD:1,09), kontrol grubunda ise 105,25 (SD:1,83) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (**p<0.001**).

Tablo 18. Olguların tanı gruplarına göre nöropsikolojik test bataryası ana bölüm puanları ve karşılaştırılması

CNSVS Ana Bölüm Puanları	YBT (n=26)	YBT-DEHB (n=69)	DEHB (n=147)	Kontrol (n=91)	p	Grup Karşılaştırması Düzeltilmiş p value
	Ort./SD (min-max)	Ort. (min-max)	Ort. (min-max)	Ort. (min-max)		
Nörokognitif İndeks Puanı	82,07/13,10 (55-108)	79,34/13,72 (29-101)	81,27/11,66 (55-110)	98,34/12,8 (73-139)	<0,001	YBT-DEHB& DEHB&YBT<Kontrol
Toplam Bellek Puanı	79,34/27,6 (14-136)	82,36/24,61 (6-122)	84,96/21,45 (10-124)	96,71/18,16 (46-130)	<0,001	YBT&YBT- DEHB&DEHB<Kontrol
Psikomotor Hız Puanı	92,88/12,66 (56-114)	89,36/12,27 (46-116)	84,72/17,5 (43-128)	102,61/18,53 (65-170)	<0,001	DEHB&YBT-DEHB<Kontrol
Reaksiyon Zamanı Puanı	69,61/17,27 (33-95)	73,50/24,66 (14-153)	73,53/25,12 (3-128)	82,90/33,32 (-15,139)	0,002	YBT&YBT- DEHB&DEHB<Kontrol
Bütüncül Dikkat Puanı	84,84/13,70 (34-108)	70,81/32,35 (-79, 114)	77,63/20,06 (10-144)	104,25/13,55 (67-138)	<0,001	YBT-DEHB&DEHB &YBT<Kontrol
Bilişsel Esneklik Puanı	82,80/20,77 (7-113)	79,47/14,59 (48-114)	85,45/13,18 (55-117)	105,25/17,53 (67-154)	<0,001	YBT&DEHB&YBT&DEHB<Ko ntrol

Kruskal Wallis Testi, istatistiksel anlamlılık $p<0.05$

4.3. VNTR Polimorfizm Bulguları

***DAT1* Geninde Hedeflenen VNTR Polimorfizminin Değerlendirilmesi;**

DAT1 geni UTR bölgesinde bulunan 40 bç ‘lik VNTR bölgesinin allel tekrar sayılarının gruplarda dağılımı tablo 19’da verilmiştir.

Tablo 19. Olguların tanı gruplarına göre *DAT1* geni hedeflenen VNTR bölgesinin allel sıklıklarının dağılımı

Gen	Polimorfizm	YBT (n=26)	YBT-DEHB (n=69)	DEHB (n=146)	Kontrol (n=92)
VNTR-(3’UTR)					
<i>DAT1</i>	Allel				
	7R	0 (%0,0)	2 (%1,4)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
	8R	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%0,3)	1 (%0,5)
	9R	9 (%17,3)	31 (%22,5)	70 (%24,0)	55 (%30,2)
	10R	42 (%80,8)	99 (%71,4)	210 (%71,9)	112 (%61,5)
	11R	1 (%1,9)	6 (%4,3)	10 (%3,4)	14 (%7,7)
	12R	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%0,3)	0 (%0,0)

DAT1 geni UTR bölgesinde bulunan 40 bç ‘lik VNTR polimorfizminin genotip sıklıkları tablo 20’de verilmiştir.

Tablo 20. Olguların tanı gruplarına göre DAT1 geninde hedeflenen VNTR için genotip sıklıklarının dağılımı

Gen	Polimorfizm	YBT (n=26)	YBT-DEHB (n=69)	DEHB (n=146)	Kontrol (n=92)
VNTR-(3'UTR)					
Genotip					
DAT1	7R/10R	0 (%0,0)	2 (%2,9)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
	8R/9R	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%1,1)
	8R/10R	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%0,7)	0 (%0,0)
	9R/9R	0 (%0,0)	3 (%4,3)	10(%6,8)	7 (%7,6)
	9R/10R	9 (%34,6)	24 (%34,8)	50 (%34,2)	39 (%42,4)
	9R/11R	0 (%0,0)	1 (%1,4)	0 (%0,0)	2 (%2,2)
	10R/10R	16 (%61,6)	35 (%50,7)	77 (%52,7)	34 (%37,0)
	10R/11R	1 (%3,8)	3 (%4,3)	5 (%3,4)	4 (%4,3)
	10R/12R	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%1,1)
	11R/11R	0 (%0,0)	1 (%1,4)	2 (%1,4)	4 (%4,3)
	11R/12R	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%0,7)	0 (%0,0)

Yapılan değerlendirme sonrası örnekleminde en sık gözlenen DAT1 genotipin 10R/10R genotipi olduğu gözlenmiştir. Tüm grupların 10R/10R genotipine sahip olma sıklıkları tablo 21’de karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır (**0,032**).

Tablo 21. Olguların tanı gruplarına göre DAT1 geni hedeflenen VNTR için 10R/10R genotip karşılaştırılması

Gen	Genotip	YBT (n=26)	YBT-DEHB (n=69)	DEHB (n=146)	Kontrol (n=92)	X ²	df	p	Grup Karşılaştırma
DAT1						8,83	3	0,032	
	10R/10R yokluğu	10 (%38,5)	34 (%49,3)	69 (%47,3)	59 (%64,1)				YBT>Kontrol DEHB>Kontrol
	10R/10R varlığı	16 (%61,5)	35 (%50,7)	77 (%52,7)	33 (%35,9)				

İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$

DRD4 Geninde Hedeflenen VNTR Polimorfizminin Değerlendirilmesi;

DRD4 geni ekzon 3' te meydana gelen 48 bç.' lik VNTR bölgesinin allel tekrar sayılarının gruplarda dağılımı tablo 22'de verilmiştir.

Tablo 22. DRD4 geni ekzon 3' te meydana gelen 48 bç.' lik VNTR bölgesinin allel tekrar sayılarının dağılımı

Gen	Polimorfizm	YBT (n=26)	YBT-DEHB (n=69)	DEHB (n=146)	Kontrol (n=92)
VNTR (Ekzon 3)					
Allel					
DRD4	2R	3 (%5,8)	13 (%9,4)	18 (%6,2)	16 (%8,7)
	3R	4 (%7,7)	2 (%1,4)	32 (%11,0)	21 (%11,4)
	4R	36 (%69,2)	102 (%73,9)	224 (%76,7)	120 (%65,2)
	5R	0 (%0,0)	1 (%0,7)	1 (%0,3)	6 (%3,3)
	6R	0 (%0,0)	1 (%0,7)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
	7R	8 (%15,4)	17 (%12,3)	17 (%5,8)	19 (%10,3)
	8R	1 (%1,9)	2 (%1,4)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
	9R	0 (%0,0)	0 (%0)	0 (%0,0)	2 (%1,1)

Tüm gruplar arasında DRD4 geni hedeflenen VNTR bölgesinde 7R allele sahip olma sıklıkları Tablo 23'de karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır (**0,014**).

Tablo 23. Olguların tanı gruplarına göre DRD4 geninde hedeflenen VNTR için 7R allelin karşılaştırılması

Gen	Genotip	YBT (n=26)	YBT-DEHB (n=69)	DEHB (n=146)	Kontrol (n=92)	X ²	df	p	Grup Karşılaştırma
DRD4									
	7R yokluğu	18 (%69,2)	54 (%78,3)	132 (%90,4)	78 (%84,8)	10,6	3	0,014	YBT>DEHB YBT-DEHB>DEHB
	7R varlığı	8 (%30,8)	15 (%21,7)	14 (%9,6)	14 (%15,2)				

İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$

DRD4 geni ekzon 3' te meydana gelen 48 bç.' lik VNTR bölgesinin gruplar arasında genotip dağılımı tablo 24'de verilmiştir.

Tablo 24. *DRD4* geni ekzon 3' te meydana gelen 48 bç.' lik VNTR bölgesinin gruplar arasında genotip dağılımı

Gen	Polimorfizm	YBT (n=26)	YBT-DEHB (n=69)	DEHB (n=146)	Kontrol (n=92)
VNTR (Ekzon 3)					
<i>DRD4</i>	Genotip				
	2R/2R	0 (%0,0)	2 (%2,9)	3 (%2,1)	4 (%4,3)
	2R/4R	3 (%11,5)	6 (%8,7)	12 (%8,2)	8 (%8,7)
	2R/7R	0 (%0,0)	3 (%4,3)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
	3R/3R	0 (%0,0)	0 (%0,0)	11 (%7,5)	4 (%4,3)
	3R/4R	3 (%11,5)	2 (%2,9)	10(%6,8)	12 (%13)
	3R/7R	1 (%3,8)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1(%1,1)
	4R/4R	13 (%50)	39 (%56,5)	97 (%66,4)	44 (%47,8)
	4R/5R	0 (%0,0)	1 (%1,4)	1 (%0,7)	4 (%4,3)
	4R/6R	0 (%0,0)	1 (%1,4)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
	4R/7R	4 (%15,4)	12 (%17,4)	7 (%4,8)	8 (%8,7)
	4R/8R	0 (%0,0)	2 (%2,9)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
	5R/5R	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1(%1,1)
	7R/7R	1 (%3,8)	1 (%1,4)	5 (%3,4)	5 (%5,4)
	7R/8R	1 (%3,8)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
	9R/9R	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1(%1,1)

Tüm grupların 4R/4R genotipine sahip olma sıklıkları açısından Tablo 25'de karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır (**0,02**).

Tablo 25. Olguların tanı gruplarına göre *DRD4* geninde hedeflenen VNTR için 4R/4R genotip karşılaştırılması

Gen	Genotip	YBT (n=26)	YBT-DEHB (n=69)	DEHB (n=146)	Kontrol (n=92)	X ²	df	p	Grup Karşılaştırması
<i>DRD4</i>						9,82	2	0,02	DEHB>Kontrol DEHB>YBT
	4R/4R yokluğu	14 (%53,8)	31 (%44,9)	49 (%33,6)	48 (%52,2)				
	4R/4R varlığı	12 (%46,2)	38 (%55,1)	97 (%66,4)	44 (%47,8)				

İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$

4.4. Tek Nükleotid Polimorfizmlerin Bulguları

BDNF geni rs6265 (c.196 G>A) polimorfizminin gruplarda allel ve genotip sıklıklarının dağılımı ve karşılaştırılması tablo 26'da verilmiştir. Gruplar arasında genotip sıklığı karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark saptanırken ($p=0,034$), allel sıklığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 26. Gruplarda *BDNF* geninde rs6265 polimorfizminin allel ve genotip sıklıklarının dağılımı

Gen	Polimorfizm	YBT (n=26)	YBT-DEHB (n=69)	DEHB (n=146)	Kontrol (n=91)	P
<i>BDNF</i>	rs6265G>A					0,034*
	Genotip					
	GG	15 (%57,7)	41 (%59,4)	112 (%76,7)	57 (%62,6)	
	GA	11 (%42,3)	25 (%36,2)	29 (%19,9)	32 (%35,2)	
	AA	0 (%0)	3 (%4,3)	5 (%3,4)	2 (%2,2)	
	Allel					
	G	41 (%78,8)	107 (%77,5)	253 (%86,6)	146 (%80,2)	0,074
	A	11 (%21,2)	31 (%22,5)	39 (%13,4)	36 (%19,8)	

*Fisher'ın tam olasılık testi, İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$

SNAP25 geni rs3746544 polimorfizminin gruplarda allel ve genotip sıklıklarının dağılımı ve karşılaştırılması tablo 27’de verilmiştir. Gruplar arasında allel ve genotip sıklığı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 27. Gruplarda *SNAP25* geninde rs3746544 polimorfizminin allel ve genotip sıklıklarının dağılımı

Gen	Polimorfizm	YBT (n=26)	YBT-DEHB (n=69)	DEHB (n=140)	Kontrol (n=86)	X ²	df	p
<i>SNAP25</i>	rs3746544 T>G							
	Genotip					4,47	6	0,54
	TT	12 (%46,1)	27 (%39,1)	54 (%38,6)	38 (%44,2)			
	TG	12 (%46,1)	31 (%44,9)	57 (%40,7)	38 (%44,2)			
	GG	2 (%7,8)	11 (%16,0)	29 (%20,7)	10 (%11,6)			
	Allel					0,30		
	T	36 (%69,2)	85 (%61,6)	165 (%58,9)	114 (%66,3)			
	G	16 (%30,8)	53 (%38,4)	115 (%41,1)	58 (%33,7)			

İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$

SNAP25 geni rs1051312 polimorfizminin gruplarda allel ve genotip sıklıklarının dağılımı ve karşılaştırılması tablo 28’de verilmiştir. Gruplar arasında allel ve genotip sıklığı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 28. Gruplarda *SNAP25* geninde rs1051312 polimorfizminin allel ve genotip sıklıklarının dağılımı

Gen	Polimorfizm	YBT (n=26)	YBT-DEHB (n=69)	DEHB (n=144)	Kontrol (n=89)	X ²	df	p
<i>SNAP25</i>	rs1051312 T>C					4,93	6	0,55
	Genotip							
	TT	14 (%53,8)	34 (%49,3)	83 (%57,4)	44 (%49,4)			
	TC	10 (%38,5)	32 (%46,4)	48 (%33,6)	36 (40,4)			
	CC	2 (%7,7)	3 (%4,3)	13 (%9)	9 (%10,2)			
	Allel					0,75		
	T	38 (%73,1)	100 (%72,5)	214 (%74,3)	124 (%69,7)			
	C	14 (%26,9)	38 (%27,5)	74 (%25,7)	54 (%30,3)			

İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$

SYN3 geni rs133945 polimorfizminin gruplarda allel ve genotip sıklıklarının dağılımı ve karşılaştırılması tablo 29’da verilmiştir. Gruplar arasında allel ve genotip sıklığı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 29. Gruplarda *SYN3* geninde rs133945 polimorfizminin allel ve genotip sıklıklarının dağılımı

Gen	Polimorfizm	YBT (n=26)	YBT-DEHB (n=69)	DEHB (n=145)	Kontrol (n=91)	X ²	df	p
SYN3	rs133945 C>T							
	Genotip							
	CC	7 (%26,9)	15 (%21,7)	35 (%24,1)	21(%23)	2,20	6	0,90
	CT	15 (%57,7)	39 (%56,5)	77 (%53,1)	45(%50)			
	TT	4 (%15,4)	15 (%21,7)	33 (%22,8)	25(%28)			
	Allel					0,77		
	C	29 (%55,8)	69 (%50)	147 (%50,7)	87 (%47,8)			
	T	23 (%44,2)	69 (%50)	143 (%49,3)	95 (%52,2)			

İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$

SYN3 geni rs133945 polimorfizminin gruplarda allel ve genotip sıklıklarının dağılımı ve karşılaştırılması tablo 30’da verilmiştir. Gruplar arasında allel ve genotip sıklığı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 30. Gruplarda *SYN3* geninde rs133946 polimorfizminin allel ve genotip sıklıklarının dağılımı

Gen	Polimorfizm	YBT (n=26)	YBT-DEHB (n=69)	DEHB (n=146)	Kontrol (n=91)	X ²	df	p
SYN3	rs133946 G>C							
	Genotip					0,93	6	0,98
	GG	7 (%26,9)	18 (%26,1)	32 (%21,9)	21 (%23,1)			
	GC	13 (%50)	33 (%47,8)	78 (%53,4)	46 (%50,5)			
	CC	6 (%23,1)	18 (%26,1)	36 (%24,7)	24 (%26,4)			
	Allel					0,96		
	G	27 (%51,9)	69 (%50)	142 (%48,6)	88 (%48,4)			
	C	25 (%48,1)	69 (%50)	150 (%51,4)	94 (%51,6)			

İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda YBT semptomlarına sahip olguların DRD4 ve DAT1 geni tekrar allel polimorfizmleri ile BDNF, SNAP25 ve SYN3 genlerinde hedeflenen tek nükleotid polimorfizmlerin sıklığı araştırılmıştır. Saptanan bulguların DEHB tanı grubundan ve sağlıklı kontrol grubundan farklı olup olmadığının yanı sıra YBT'ye yönelik yatkınlık geninin ve ilgili polimorfizmlerinin hastalığa etkisi araştırılmıştır.

Çalışmamız YBT semptomuna yönelik yapılan literatürdeki ilk genetik çalışmadır. DEHB'deki klinik heterojenitenin fazlalığı, etiyolojiye yönelik çalışmaların gücünü azalttığı görüşünden yola çıkılarak semptom odaklı çalışılmıştır.

5.1. Sosyodemografik Özelliklerin Değerlendirilmesi ve Tartışılması

5.1.1. Cinsiyet

Cinsiyet dağılımı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır ($p<0.01$). Çalışmamızda erkek olguların %78 oranla en fazla DEHB grubunda, sonrasında %68 oranla YBT-DEHB grubunda, en az %46 oranıyla YBT grubunda olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular literatürle uyumludur. DEHB tanısı konulan olgular arasında erkek cinsiyeti baskınlığı uzun zamandır bilinmektedir. Son yıllarda YBT' ye yönelik çalışmaların sosyodemografik verilerin kıyaslamasında YBT'nin DEHB'den farklı olduğunu gösteren bir yönünün de DEHB tanılı olguları aksine erkek cinsiyeti baskınlığının olmamasıdır. (134, 140). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak YBT grubunda cinsiyet farklılığı görülmezken, DEHB bulgularının içinde olduğu gruplarda erkek baskınlığı göze çarpmaktadır.

5.1.2. Yaş

Çalışmamızda belirtilen yaş aralığı 6-15 olup yaş ortalamasına bakıldığında eşit dağılım görülmektedir. Karşılaştırma yaptığımız 4 grupta da yaş ortalamaları 10,6 olarak saptanmıştır. Yaş dağılımının genetik ve nörogörüntüleme çalışmalarında önemli olduğu daha önceki çalışmalarda sıklıkla vurgulanmıştır (166). Örneğin, *DAT1* geni ele alındığında çocuklar için yatkınlık alleli 10R iken, yetişkinlikte 9R olarak belirtilmiştir (167). Bu nedenle, grupların yaş dağılımı açısından eşitlenmesi önem taşımaktadır. Bize kazandırdığı sonuç yaş faktörü karıştırıcılığının ortadan kalkmış olmasıdır.

5.2. CNSVS Nöropsikolojik Test Bataryası Bulgularının Değerlendirilmesi

Nörokognitif indeks puan ortalamaları; YBT grubunda 82,07 (SD:2,57) YBT-DEHB grubunda 79,34 (SD:1,65), DEHB grubunda 81,27 (SD:0,96), kontrol grubunda ise 98,34 (SD:1,34) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır ($p<0.001$).

Nörokognitif indeks, olguların yaklaşık yarım saat süren bilgisayar tabanlı test uygulaması sonucunda sergiledikleri genel performansı ortaya koymaktadır. Test puanlarının daha yüksek olması daha iyi performans gösterdikleri anlamına gelmektedir. YBT, YBT-DEHB ve DEHB grubu sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde kötü performans göstermiş olup, özellikle YBT-DEHB grubu en kötü performansı sergilemiştir. DEHB olgularında YBT semptomlarının varlığının bilişsel işlevleri kötüleştirdiği görülmektedir. Literatürde DEHB'nin YBT'ye göre daha yıkıcı bir bozukluk olduğu vurgulanmıştır (134). Fakat, çalışmamızda hem YBT hem de DEHB grubunda işlevsellikte benzer oranlarda bozulma görülmüştür ve YBT semptomlarının eklenmesi DEHB olgularındaki işlevselliği kötüleştirmiştir. Bu nedenle, DEHB tanısı konulduğunda YBT semptomlarının sorgulanmasının işlevsellik düzeyi ve prognostik açıdan önem taşıyacağı düşünülmektedir.

Toplam bellek puan ortalamaları; YBT grubunda 79,34 (SD:5,42), YBT-DEHB grubunda 82,36 (SD:2,96), DEHB grubunda 84,96 (SD:1,76), kontrol grubunda ise 96,71 (SD:1,90) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır ($p<0.001$).

Bellek puanları açısından bakıldığında; gruplar arasındaki en belirgin etkiyi YBT semptomları oluşturmaktadır. YBT grubu en kötü performansı gösterirken, YBT-DEHB grubu 2. sırada yer almaktadır. Yapılan çalışmalarda, YBT ve bellek fonksiyonları arasında ilişki çalışmamızdakine benzer şekildeydi (148).

Psikomotor hız puan ortalamaları; YBT grubunda 92,88 (SD:2,48), YBT-DEHB grubunda 89,36 (SD:1,47), DEHB grubunda 84,72 (SD:1,44), kontrol grubunda ise 102,61 (SD:1,94) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır ($p<0.001$).

İstatistiksel anlamlılık sadece YBT-DEHB ve DEHB grubunda saptanmıştır. Psikomotor hız, olguların test sırasındaki işlem hızını belirlemektedir. Psikomotor işlem hızı ele alındığında; DEHB semptomlarının etkisinde bulunduğu görülmüştür. YBT semptomlarına bakıldığında bu olgular hareketsiz, kolay yorulan, geç cevap veren bireyler olarak tariflense bile olguların verilen görev sırasında işlem hızının aslında kötü olmadığını şeklinde yorumlandı. Şimdiye kadar yapılan çalışmalara baktığımızda, dikkatsizlik semptomlarının psikomotor hızda kötüleşmeye neden olduğu, YBT semptomlarının ise psikomotor hızı etkilemediği belirtilmiştir (149, 158). Sonuç olarak literatürde de olduğu gibi, sonuçlarımız YBT semptomlarına sahip olan olguların enerjisi düşük bireyler olsa bile aslında test sırasında psikomotor hızlarının kötü olmadığını göstermektedir.

Reaksiyon süresi puan ortalamaları; YBT grubunda 69,61 (SD:3,38), YBT-DEHB grubunda 73,50 (SD:2,97), DEHB grubunda 73,53(SD:2,07), kontrol grubunda ise 82,90 (SD:3,49) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (**p=0.002**).

Reaksiyon süresi, olguların test sırasında yönergelere cevap verme sürelerini ifade etmektedir. Daha yüksek değerler, olguların reaksiyon sürelerinin kısa olduğu ve yönergelere daha hızlı cevap verdikleri anlamına gelmektedir. Grupları incelediğimizde, en yüksek puanları elde eden yani en hızlı cevap veren grubu sağlıklı kontroller oluşturmaktadır. En düşük puanları ise YBT grubu almıştır ve en uzun reaksiyon süresi performansını sergilemiştir. Bu sonuçlar, YBT semptomlarından apatiktir, kafası karışıktır semptomlarıyla uyumlu bir bulgu vermektedir. Reaksiyon süresi ve YBT semptomlarıyla ilgili literatür incelendiğinde, bu konuda yapılmış az sayıda çalışma olmasına rağmen sonuçlar tutarsızlık göstermektedir. Bir çalışmada YBT semptomlarının uzamış reaksiyon süreleri ile ilişkili olduğu görülmürken (168); farklı 2 çalışmada ise YBT semptomlarıyla reaksiyon süresi arasında bir anlamlılık bulunamamıştır (10, 148). Bu konu ile tutarlı sonuçlar elde edebilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Bütüncül dikkat puan ortalamaları, YBT grubunda 84,84 (SD:3,47), YBT-DEHB grubunda 70,81 (SD:3,89), DEHB grubunda 77,63 (SD:1,65), kontrol grubunda ise 104,25 (SD:1,42) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (**p<0.001**).

Bütüncül dikkat puanlarına bakıldığında; YBT, YBT-DEHB ve DEHB gruplarının hepsi sağlıklı kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük performans göstermiştir. En düşük puanı YBT-DEHB grubu almakla birlikte, DEHB grubu da YBT grubuna göre kötü performans sergilemiştir. DEHB ve YBT tanılarının birlikteliğinin bütüncül dikkat sonuçlarını etkileyen en kötü grup olması önem taşımaktadır. Çünkü YBT ve DEHB tanılarının farklı yollar üzerinden farklı dikkat yollarını etkilediği düşünülmektedir. Bu nedenle, sonuçlarımız farklı 2 dikkat yolağını etkileyen 2 farklı bozukluğun dikkat sorunlarını daha da kötüleştirebileceği şeklinde yorumlanabilir. YBT ve DEHB semptomlarına yönelik beyin yollarını inceleyen sadece bir nörogörüntüleme çalışması bulunmaktadır ve bu çalışmada dikkatsizlik ve YBT semptomlarının farklı yollar üzerinde etki gösterdiği saptanmıştır. Bu çalışmada, dikkatsizlik semptomlarının suplemer motor alan ve talamus ile ilişkili olduğu, YBT semptomlarının ise sol süperior parietal lob ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (8).

Bilişsel esneklik puan ortalamaları, YBT grubunda 82,80 (SD:4,07) YBT-DEHB grubunda 79,47 (SD:1,75), DEHB grubunda 85,45 (SD:1,09), kontrol grubunda ise 105,25 (SD:1,83) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (**p<0.001**).

Bilişsel esneklik, davranışı ya da verilecek yanıtı duruma ve soruya göre değiştirip değişikliğe uyum sağlayabilme becerisini ifade etmektedir. Bütün gruplar, sağlıklı kontrollere göre düşük performans göstermiştir. DEHB olgularının bilişsel esneklik alanındaki zorlukları daha önceki çalışmalarda gösterilmişse de YBT semptomlarına yönelik literatürde bir çalışma bulunmamaktadır (162). Bizim çalışmamızda YBT semptomlarına sahip olgular en düşük performansı sergilemişlerdir.

5.3. VNTR Polimorfizmlerinin Bulgularının Tartışılması

Grupların *DAT1* Geninde Hedeflenen VNTR Polimorfizmine Göre Değerlendirilmesi ve Tartışılması;

DAT1 geni UTR bölgesinde bulunan 40 bç 'lik VNTR bölgesinin allel tekrar sayılarının gruplarda dağılımının bakıldığında; 10R allelinin en fazla %80,8 oranıyla YBT grubunda olduğu görülmektedir, 9R alleli sıklığı açısından için tüm gruplar sağlıklı kontrollerden daha az sıklıkta 9R alleli taşımaktadır. Bu zamana kadar yapılan çalışmalarda; 10R/10R genotipinin çocuk DEHB olgularında risk faktörü, 9R/10R genotipinin ise erişkin DEHB grubunda risk faktörü olarak belirtilmiştir. (167). Örneklem grubumuzu 6-15 yaş arası çocuk grubu oluşturduğu için YBT ve DEHB olgularımızdaki 10R alleli sıklığının sağlıklı kontrollerden fazla, 9R alleli sıklığının ise sağlıklı kontrollerden az olması literatürle uyumlu görünmektedir. Genotip dağılımlarına bakıldığında ise, 9R/10R ve 10R/10R genotipleri için de benzer sonuçlar çıkmaktadır. YBT ve DEHB gruplarında 10R/10R genotipi sıklığı sağlıklı kontrollere göre fazlayken, 9R/10R genotipi sıklığı sağlıklı kontrollere göre daha azdır.

10R homozigotluğunun DEHB'de özellikle bazal ganglionlarda DAT protein yoğunluğunun artmasına ve sinaptik aralıktaki dopamin miktarının azalmasına neden olduğu gösterilmiştir (94). Yapılan çalışmalarda *DAT1* geni 10R alleli DEHB olgularında nörokognitif testlerdeki bozulma ile ilişkili olduğu saptanmıştır (95, 96). *DAT1* geninin DEHB olgularındaki nörogörüntüleme bulguları üzerindeki etkisi de çalışılmıştır. *DAT1* geni 10R homozigotluğunun striatum ve serebellar vermis bölgelerindeki aktivasyonu etkilediği ve serebellar vermisin DEHB olguları için aynı zamanda ailesel bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (97). Ayrıca, kaudat nukleus volümü de 10R/10R genotipine sahip olgularda anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (98). 10R/10R genotipi nörokognitif testleri ve nörogörüntüleme bulgularını etkilemesinin yanı sıra bu alanda yapılan farmakogenetik çalışmalarda ise 10R/10R genotipine sahip olguların Metilfenidat tedavisine daha az yanıtla ilişkili olduğu gösterilmiştir (94). *DAT1* geni 10R/10R genotipinin DEHB tanısıyla, nöropsikolojik testlerle ve metilfenidat tedavisine olan yanıtla ilişkisi çalışmalarda incelenmiş

olmasına rağmen YBT semptomları ilişkili olarak DAT1 geni ilk defa araştırılmaktadır. 10R/10R homozigotluğu DEHB olgularında dopaminin nörona geri alımından sorumlu olan DAT proteini artışından sorumlu tutulmuştur. Çünkü, artmış DAT proteini sinaptik aralıkta azalmış dopamin nörotransmitteri anlamına gelmektedir. Sinaptik aralıktaki dopamin azalması da DEHB semptomlarına sebep olmaktadır. Metilfenidat tedavisi de DAT proteini inhibisyonu ile sinaptik aralıktaki dopamini arttırarak etkisini göstermektedir.

Yapılan çalışmalar YBT semptomları olan olguların metilfenidat tedavisine yanıtı az olduğu, YBT semptomlarının atomoksetine daha iyi yanıt verdiği, seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin ise YBT'ye sık eşlik eden anksiyete ve depresyon semptomlarını azaltabileceğini belirtmektedir (122, 135, 151). YBT semptomlarının metilfenidata olan yanıtı azlığının sebebi DEHB çalışmalarında da azalmış metilfenidat yanıtıyla ilişkili olduğu gösterilen *DAT1* geni 10R/10R genotipi olabilir. Bu bağlantıyı daha net şekilde kurabilmek için tedavi izlemi sağlayan farmakogenetik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

DRD4 Geninde Hedeflenen VNTR Polimorfizminin Değerlendirilmesi ve Tartışılması

DRD4 geni ekzon 3'te meydana gelen 48 bp.'lik VNTR bölgesinin allel tekrar sayılarının gruplarda dağılımını incelediğimizde; 4R alleli sıklığının en fazla DEHB grubunda sonrasında da DEHB semptomlarının bulunduğu YBT-DEHB grubunda olduğu görülmektedir.

Önemi vurgulanan bir diğer allel olan 7R ise en fazla YBT grubunda görülürken; DEHB grubunda %5,8 sıklığıyla sağlıklı kontrol grubunun bile altında yer almaktadır. *DRD4* geni, G proteini aracılığıyla bir reseptör olan dopamin D4 reseptörünü kodlamaktadır. Etnik değişiklikler olmakla birlikte şimdiye kadar *DRD4* geni hedeflenen VNTR bölgesinde en sık bildirilen tekrar sayıları 2,4 ve 7R allelleridir (169).

Literatürdeki farmakogenetik çalışmalar ve meta-analizler incelendiğinde, DEHB olguları için 4R/4R genotipinin 7R alleleline sahip olanlara göre artmış metilfenidat tedavisi yanıtıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (99, 170, 171). Bunun sebebi olarak da 4R allelinin sağladığı artmış dopamin D4 reseptör yoğunluğu ile ilişkili olması vurgulanmaktadır. Diğer açıdan bakıldığında ise 7R alleli ise azalmış metilfenidat yanıtı ile ilişkilidir. Bu durumun sebebi olarak da çalışmalar, 7R allelinin etkinliği düşük bir protein oluşturduğu ve bu proteinin hücre içi sinyal mekanizmalarındaki uyarımı azalttığını belirtmektedir (172).

Tedavi yanıtının yanı sıra, tedaviye bağlı yan etki ortaya çıkma yatkınlığının da *DRD4* geni tarafından belirlendiği ifade edilmiştir. Okul öncesi DEHB tedavisi alan çocuklarda yapılan çalışmalarda, 4R homozigot olan çocukların belirtilerindeki azalmanın 3 kat daha fazla olduğu, 7R alleli taşıyan çocuklarda ise artan dozlarla birlikte yan etki sergileme riskinin 4 kat

arttığı belirtilmiştir. Özellikle 7R alleli taşıyan DEHB olguları farklı özellikler gösteren bir alt grup olabileceği savunulmuştur (56, 104, 105). Yukarıda da belirttiğimiz gibi, çalışmamızda YBT grubu en fazla 7R alleli taşıyan gruptur. YBT grubunu ise YBT-DEHB grubu 7R alleli sıklığında takip etmektedir. YBT semptomlarının 7R alleli sıklığı üzerine etkisi belirgin şekilde görülmektedir. YBT semptomlarının DAT1 geni kısmında da bahsettiğimiz gibi literatürde belirtilen metilfenidata azalmış yanıtını belirleyen 7R allelinin kodladığı defektif dopamin D4 reseptörü olabilir mi sorusunu akla getirmektedir. Metilfenidatın DEHB'nin ana tedavi seçeneği olması ve DEHB olgularının sağlıklı kontrollerden bile daha az 7R alleli taşıması bu durumu desteklemektedir. DEHB olguları içinde 7R alleli taşıyan daha az metilfenidat yanıtı veren ve daha çok yan etki çıkaran özellikli bir grup çalışmalarda tariflenmektedir. Bizim çalışmamızda da görülmektedir ki YBT-DEHB grubu da sağlıklı kontrollere ve DEHB grubuna göre yüksek oranda 7R alleli taşımaktadır. Daha önce tariflenen bu özellikli 7R alleli taşıyan DEHB alt grubu aslında YBT semptomlarının eşlik ettiği DEHB olguları olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle çalışmamızın sonuçları ile bundan sonraki yapılacak DEHB aday gen çalışmaları ve farmakogenetik çalışmalarında DEHB ile birlikte YBT semptomlarının da araştırılmasının önerilmektedir.

5.4. Tek Nükleotid Polimorfizmlerinin Bulgularının Tartışılması

***BDNF* geninde rs6265 polimorfizminin allel ve genotip sıklıklarının dağılımı ve tartışılması**

BDNF geni rs6265 (c.196 G>A) polimorfizminin gruplarda allel ve genotip sıklıklarının dağılımına bakıldığında, gruplar arasında genotip sıklığı karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,034$).

BDNF geni GG genotipi, YBT ve YBT-DEHB gruplarında sağlıklı kontrollerden daha az görülmekteyken; DEHB grubunda %76 oranıyla sağlıklı kontrollerden belirgin yüksek olarak saptanmıştır. Lasky ve arkadaşları yaptıkları GWAS çalışmasında, *BDNF*'yi DEHB'ye yatkınlık geni olarak bildirmiştir (112). *BDNF*'de rs6265 polimorfizmi en çok araştırılmış polimorfizmdir.

Farmakogenetik çalışmalar; DEHB tedavisinde artmış metilfenidat yanıtının Val/Val homozigotluğu ile ilişkili olduğu göstermektedir (116). Bizim çalışmamızda da bu sonuçlarla tutarlılık göstermiştir. Çalışmamızda DEHB grubunda Val/Val homozigotluğu yüksek saptanırken, en düşük oran YBT grubunda saptanmıştır. Literatürde artmış metilfenidat yanıtı ile ilişkili olarak belirtilen Val/Val genotipi çalışmamızda en az YBT grubunda saptanmıştır. *BDNF* geni için de DAT1 ve DRD4 genlerinde olduğu gibi benzer sonuçlar elde edilmiştir. *BDNF*, DAT1 ve DRD4 genlerinde azalmış metilfenidat tedavi yanıtı ile ilişkili olduğu

gösterilen bütün genotiplerin sıklığı YBT olgularında anlamlı düzeyde yüksek bulunmakla birlikte, YBT semptomlarının metilfenidat tedavi yanıtını azalttığını vurgulayan yayınlarla bu sonuçlar örtüşmektedir.

SNAP25 geni rs3746544 ve rs1051312 polimorfizmleri ile SYN3 geni rs133945 ve rs133945 polimorfizmlerinin gruplarda allel ve genotip sıklıklarının karşılaştırılması ve tartışılması

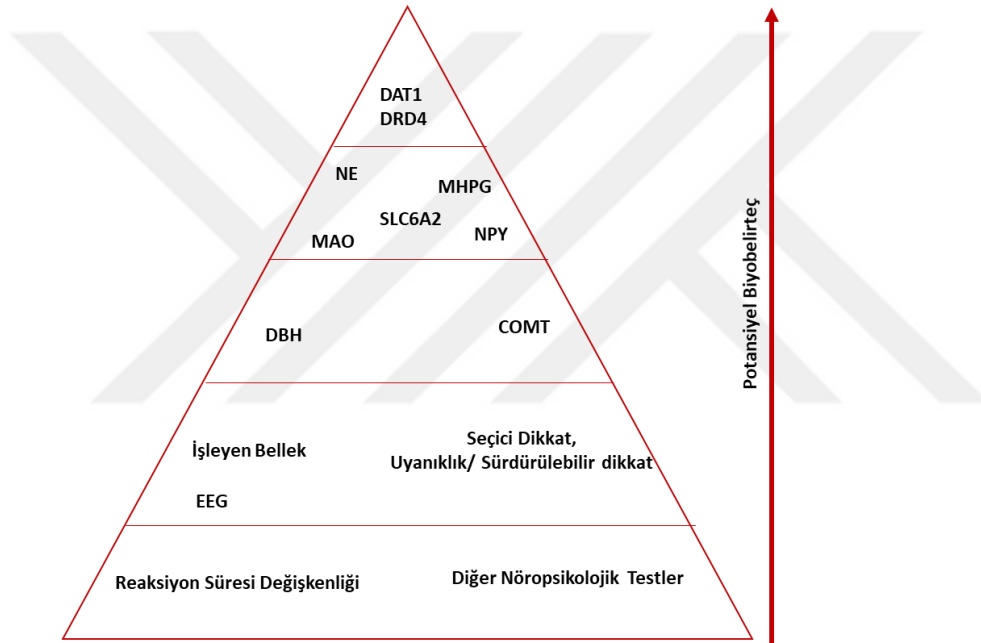
SNAP25 geni ve SYN3 genine ait 4 polimorfizm incelendiğinde gruplar arasında allel ve genotip sıklığı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Bu zamana kadar SNAP-25 geninde en sık çalışılan varyantlar; rs362987 (intron 4), rs363006 (intron 6), rs3746544 (3'UTR) ve rs1051312 (3'UTR) olmakla birlikte en sık DEHB ile ilişkili varyant ise rs3746544'tir (99). Bunun yanı sıra benzer bulgu olarak DEHB'de üzerinde durulan 5 aday gendeki 8 polimorfizmi araştıran ve 75 çalışmayı dahil eden bir meta-analiz çalışmasında, DEHB tanısı ve SNAP-25 geni rs3746544 polimorfizmi arasında anlamlılık saptanmıştır (118).

SYN3 geni ve DEHB arasındaki ilişkiyi değerlendiren çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların bir kısmında ilişki bulunmazken (127); DEHB arasında ilişki bulan çalışmalar da bulunmaktadır (128). SNAP-25 ve SYN3 geni açısından bizim örneklemimizde bu 4 polimorfizm için anlamlılık saptanmamıştır. Literatürdeki anlamlılık bulan çalışmaların çoğunun yetişkin DEHB olgularında yapılmıştır. Bu nedenle, çalışmamızdaki çocuk örneklem grubunda risk faktörü değilken, yetişkin örneklem grubunda risk faktörü olabileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

DEHB tanısındaki kalıtsallık oranları %80'lere varacak kadar yüksek oranlarda bildirilse de, hem aday gen çalışmaları hem de GWAS çalışmalarında henüz spesifik bir gen bulunamamıştır. Aday gen çalışmalarında, bazı genlerin DEHB tanılı olgularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili olduğu gösterilmişse de bu ilişkinin çok güçlü bir ilişki olmadığı yönüdedir (OR=1.12-1.33) (99). Yayımlanan bir derlemede, DEHB tanısına, prognozunu anlamaya ve tedavi yönetimini anlamaya yardımcı olabilecek bütün değişkenler değerlendirilmiş ve bir piramit oluşturulmuştur (105). Şekil 11. Bu piramitin en üst basamağını DAT1 ve DRD4 geni oluşturmaktadır. Şimdiye kadar elde edilen nöropsikolojik test sonuçları, EEG sonuçları, biyokimyasal belirteçler ve genetik çalışmalar da dahil olmak üzere elimizdeki en tutarlı verileri DAT1 ve DRD4 geninin verdiği görülmektedir.



Şekil 11. DEHB tanısında saptanmış potansiyel biyobelirteçler (7)

(NE: Noradrenalin, MHPG: 3-Metoksi 4 Hidroksifenil glikol, NPY: Nöropeptit Y, SLC6A2: Solute Carrier Family 6 Member 2, MAO: Monoamin Oksidaz, DBH: Dopamin Beta Hidroksilaz, COMT: Katekolamin O Metiltransferaz, EEG: Elektroensefalografi)

Bizim çalışmamızda DAT1 geni ve DRD4 geni ile ilişkili olarak literatürle uyumlu olacak şekilde gruplar arasında tutarlı anlamlı farklılıklar elde edilmiştir ve bu farklılıklar farmakogenetik çalışmalar ışığında incelendiğinde YBT semptomlarının neden metilfenidata daha az yanıt verdiğini anlamaya yönelik olarak da ilk etiyolojik veriler elde edilmiştir. Tutarlı biçimde BDNF, DAT1 ve DRD4 genlerinde azalmış metilfenidat tedavi yanıtı ile ilişkili olduğu gösterilen bütün genotiplerin sıklığı YBT olgularında anlamlı düzeyde yüksek bulunmakla birlikte, YBT semptomlarının metilfenidat tedavi yanıtı azalttığını vurgulayan yayınlarla bu

sonuçlar örtüşmektedir. Bu nedenle çalışmamızın sonuçları şunu göstermektedir; bundan sonraki yapılacak DEHB aday gen çalışmaları ve farmakogenetik çalışmalarında DEHB ile birlikte YBT semptomlarının da araştırılmasının sonuçları önemli derecede değiştirebilecektir.

Çalışmamız hem prognoz hem tedavi yanıtı ve yan etki olasılıkları açısından etkili olabileceğini düşündüğümüz YBT tanı grubu için yapılmış ilk aday gen çalışması olup daha net bağlantı kurabilmemiz için farmakogenetik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır



7. KAYNAKLAR

1. Ercan ES. Nörogelişimsel Bozukluklar. 1. Baskı. Mutevalli Mukaddes N, Ercan ES, editors. Nobel Tıp Kitapevleri; 2018. 53 p.
2. Biederman J, Faraone S V. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* (London, England). England; 2005 Jul;366(9481):237–48.
3. Faraone S V. Attention-deficit hyperactivity disorder and the shifting sands of psychiatric nosology. Vol. 203, *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. England; 2013. p. 81–3.
4. Gould TD, Manji HK. The molecular medicine revolution and psychiatry: bridging the gap between basic neuroscience research and clinical psychiatry. Vol. 65, *The Journal of clinical psychiatry*. United States; 2004. p. 598–604.
5. Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, Quinn K, et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry*. United States; 2010 Jul;167(7):748–51.
6. Cortese S. The neurobiology and genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): what every clinician should know. *Eur J Paediatr Neurol*. England; 2012 Sep;16(5):422–33.
7. Faraone S V., Bonvicini C, Scassellati C. Biomarkers in the Diagnosis of ADHD – Promising Directions. *Current Psychiatry Reports*. 2014.
8. Fassbender C, Krafft CE, Schweitzer JB. Differentiating SCT and inattentive symptoms in ADHD using fMRI measures of cognitive control. *NeuroImage Clin*. Netherlands; 2015;8:390–7.
9. Moruzzi S, Rijdsdijk F, Battaglia M. A twin study of the relationships among inattention, hyperactivity/impulsivity and sluggish cognitive tempo problems. *J Abnorm Child Psychol*. United States; 2014 Jan;42(1):63–75.
10. Becker SP, Leopold DR, Burns GL, Jarrett MA, Langberg JM, Marshall SA, et al. The Internal, External, and Diagnostic Validity of Sluggish Cognitive Tempo: A Meta-Analysis and Critical Review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016;55(3):163–78.
11. Kruglyak L, Nickerson DA. Variation is the spice of life. Vol. 27, *Nature genetics*. United States; 2001. p. 234–6.
12. Turnpenny PD, Ellard S. Emery's Elements of Medical Genetics E-Book. Elsevier Health Sciences; 2016.
13. Patil N, Berno AJ, Hinds DA, Barrett WA, Doshi JM, Hacker CR, et al. Blocks of limited haplotype diversity revealed by high-resolution scanning of human chromosome 21. *Science*. United States; 2001 Nov;294(5547):1719–23.
14. Nussbaum RL. Human Genetic Diversity: Mutation and Polymorphism. In: Thompson & Thompson Genetics in Medicine. 2016.
15. Treangen TJ, Salzberg SL. Repetitive DNA and next-generation sequencing: computational challenges and solutions. *Nat Rev Genet*. England; 2011 Nov;13(1):36–46.
16. Jeffreys AJ, Wilson V, Thein SL. Hypervariable 'minisatellite' regions in human DNA. *Nature* [Internet]. Nature Publishing Group; 1985 Mar 7;314:67. Available from: <https://doi.org/10.1038/314067a0>
17. Nussbaum, R.L., Meinness, R.R., Willard, H.F., Cornelius FBI. Thompson & Thompson Tıbbi Genetik. 6. Baskı. Günes Kitabevi Ltd. Sti., Saunders;
18. APA. Mental bozuklukların tanıs ve sayımsal el kitabı. 5. Baskı. 2013. DSM 5.

19. Still G. Some abnormal psychial conditions in children. *Lancet* (London, England). 1902;1008–12.
20. Clements S, Peters J. Minimal brain dysfunctions in the school-age child. *Diagnosis Treat Arch Gen Psychiatry*. 1962;(6):185–97.
21. Polanczyk G, Rohde LA. Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Curr Opin Psychiatry*. United States; 2007 Jul;20(4):386–92.
22. Willcutt EG, Nigg JT, Pennington BF, Solanto M V, Rohde LA, Tannock R, et al. Validity of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. *J Abnorm Psychol*. United States; 2012 Nov;121(4):991–1010.
23. Polanczyk G V, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol*. England; 2014 Apr;43(2):434–42.
24. Polanczyk G V, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;56(3):345–65.
25. Ercan ES, Kandulu R, Uslu E, Ardic UA, Yazici KU, Basay BK, et al. Prevalence and diagnostic stability of ADHD and ODD in Turkish children: a 4-year longitudinal study. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. England; 2013 Aug;7(1):30.
26. Ardic UA, Ercan ES. Nörogelişimsel Bozukluklar. 1. baskı. Mukaddes NM, Ercan ES, editors. 2018. 46-52 p.
27. Motavalli Mukaddes N. Yaşam Boyu Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Eşlik Eden Durumlar. 2015. 21-22 p.
28. Skogli EW, Andersen PN, Hovik KT, Oie M. Development of Hot and Cold Executive Function in Boys and Girls With ADHD. *J Atten Disord*. United States; 2017 Feb;21(4):305–15.
29. Kofler MJ, Rapport MD, Sarver DE, Raiker JS, Orban SA, Friedman LM, et al. Reaction time variability in ADHD: a meta-analytic review of 319 studies. *Clin Psychol Rev*. United States; 2013 Aug;33(6):795–811.
30. Thome J, Ehliis 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. *World J Biol Psychiatry*. England; 2012 Jul;13(5):379–400.
31. Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet* (London, England). England; 2016 Mar;387(10024):1240–50.
32. Asherson P, Buitelaar J, Faraone S V, Rohde LA. Adult attention-deficit hyperactivity disorder: key conceptual issues. *The lancet Psychiatry*. England; 2016 Jun;3(6):568–78.
33. Faraone S V, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Prim*. England; 2015 Aug;1:15020.
34. Dalsgaard S, Leckman JF, Mortensen PB, Nielsen HS, Simonsen M. Effect of drugs on the risk of injuries in children with attention deficit hyperactivity disorder: a prospective cohort study. *The lancet Psychiatry*. England; 2015 Aug;2(8):702–9.
35. Grygiel P, Humenny G, Rebisz S, Bajcar E, Switaj P. Peer Rejection and Perceived Quality of Relations With Schoolmates Among Children With ADHD. *J Atten Disord*. United States; 2018 Jun;22(8):738–51.

36. Galera C, Melchior M, Chastang J-F, Bouvard M-P, Fombonne E. Childhood and adolescent hyperactivity-inattention symptoms and academic achievement 8 years later: the GAZEL Youth study. *Psychol Med. England*; 2009 Nov;39(11):1895–906.
37. Harstad E, Levy S. Attention-deficit/hyperactivity disorder and substance abuse. *Pediatrics. United States*; 2014 Jul;134(1):e293-301.
38. Molina BSG, Howard AL, Swanson JM, Stehli A, Mitchell JT, Kennedy TM, et al. Substance use through adolescence into early adulthood after childhood-diagnosed ADHD: findings from the MTA longitudinal study. *J Child Psychol Psychiatry. England*; 2018 Jun;59(6):692–702.
39. Galera C, Messiah A, Melchior M, Chastang J-F, Encrenaz G, Lagarde E, et al. Disruptive behaviors and early sexual intercourse: The GAZEL Youth Study. *Psychiatry Res. Ireland*; 2010 May;177(3):361–3.
40. Caye A, Rocha TB-M, Anselmi L, Murray J, Menezes AMB, Barros FC, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Trajectories From Childhood to Young Adulthood: Evidence From a Birth Cohort Supporting a Late-Onset Syndrome. *JAMA psychiatry. United States*; 2016 Jul;73(7):705–12.
41. Meinzer MC, LeMoine KA, Howard AL, Stehli A, Arnold LE, Hechtman L, et al. Childhood ADHD and Involvement in Early Pregnancy: Mechanisms of Risk. *J Atten Disord. United States*; 2017 Sep;1087054717730610.
42. Hechtman L, Swanson JM, Sibley MH, Stehli A, Owens EB, Mitchell JT, et al. Functional Adult Outcomes 16 Years After Childhood Diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: MTA Results. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. United States*; 2016 Nov;55(11):945–952.e2.
43. Klein RG, Mannuzza S, Olazagasti MAR, Roizen E, Hutchison JA, Lashua EC, et al. Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. *Arch Gen Psychiatry. United States*; 2012 Dec;69(12):1295–303.
44. Biederman J, Monuteaux MC, Mick E, Spencer T, Wilens TE, Silva JM, et al. Young adult outcome of attention deficit hyperactivity disorder: a controlled 10-year follow-up study. *Psychol Med. England*; 2006 Feb;36(2):167–79.
45. Arnsten AFT, Li B-M. Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biol Psychiatry. United States*; 2005 Jun;57(11):1377–84.
46. Dougherty DD, Bonab AA, Spencer TJ, Rauch SL, Madras BK, Fischman AJ. Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. Vol. 354, *Lancet (London, England). England*; 1999. p. 2132–3.
47. Krause K-H, Dresel S, Krause J, Kung HF, Tatsch K, Lochmuller H. Elevated striatal dopamine transporter in a drug naive patient with Tourette syndrome and attention deficit/hyperactivity disorder: positive effect of methylphenidate. Vol. 249, *Journal of neurology. Germany*; 2002. p. 1116–8.
48. Spencer TJ, Biederman J, Madras BK, Dougherty DD, Bonab AA, Livni E, et al. Further evidence of dopamine transporter dysregulation in ADHD: a controlled PET imaging study using altropine. *Biol Psychiatry. United States*; 2007 Nov;62(9):1059–61.
49. Volkow ND, Wang G-J, Newcorn J, Telang F, Solanto M V, Fowler JS, et al. Depressed dopamine activity in caudate and preliminary evidence of limbic involvement in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry. United States*; 2007 Aug;64(8):932–40.

50. Volkow ND, Wang G-J, Kollins SH, Wigal TL, Newcorn JH, Telang F, et al. Evaluating dopamine reward pathway in ADHD: clinical implications. *JAMA*. United States; 2009 Sep;302(10):1084–91.
51. Wilens TE. Effects of methylphenidate on the catecholaminergic system in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol*. United States; 2008 Jun;28(3 Suppl 2):S46-53.
52. Swanson CJ, Perry KW, Koch-Krueger S, Katner J, Svensson KA, Bymaster FP. Effect of the attention deficit/hyperactivity disorder drug atomoxetine on extracellular concentrations of norepinephrine and dopamine in several brain regions of the rat. *Neuropharmacology*. England; 2006 May;50(6):755–60.
53. Leucht S, Hierl S, Kissling W, Dold M, Davis JM. Putting the efficacy of psychiatric and general medicine medication into perspective: review of meta-analyses. *Br J Psychiatry*. England; 2012 Feb;200(2):97–106.
54. Su Y, Li H, Chen Y, Fang F, Xu T, Lu H, et al. Remission Rate and Functional Outcomes During a 6-Month Treatment With Osmotic-Release Oral-System Methylphenidate in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Clin Psychopharmacol*. United States; 2015 Oct;35(5):525–34.
55. Chou W-J, Chen S-J, Chen Y-S, Liang H-Y, Lin C-C, Tang C-S, et al. Remission in children and adolescents diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder via an effective and tolerable titration scheme for osmotic release oral system methylphenidate. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. United States; 2012 Jun;22(3):215–25.
56. 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. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. United States; 2014 Jun;165B(4):263–82.
57. Caye A, Swanson JM, Coghill D, Rohde LA. Treatment strategies for ADHD: an evidence-based guide to select optimal treatment. *Mol Psychiatry*. England; 2018 Jun;
58. Thapar A, Langley K, Owen MJ, O'Donovan MC. Advances in genetic findings on attention deficit hyperactivity disorder. *Psychol Med*. England; 2007 Dec;37(12):1681–92.
59. Nadder TS, Silberg JL, Eaves LJ, Maes HH, Meyer JM. Genetic effects on ADHD symptomatology in 7- to 13-year-old twins: results from a telephone survey. *Behav Genet*. United States; 1998 Mar;28(2):83–99.
60. Nikolas MA, Burt SA. Genetic and environmental influences on ADHD symptom dimensions of inattention and hyperactivity: a meta-analysis. *J Abnorm Psychol*. United States; 2010 Feb;119(1):1–17.
61. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet*. England; 2012 Jul;13(8):537–51.
62. Uher R. The role of genetic variation in the causation of mental illness: an evolution-informed framework. *Mol Psychiatry*. England; 2009 Dec;14(12):1072–82.
63. Larsson H, Anckarsater H, Rastam M, Chang Z, Lichtenstein P. Childhood attention-deficit hyperactivity disorder as an extreme of a continuous trait: a quantitative genetic study of 8,500 twin pairs. *J Child Psychol Psychiatry*. England; 2012 Jan;53(1):73–80.
64. Greven CU, Merwood A, van der Meer MJM, Haworth CMA, Rommelse N, Buitelaar JK. The opposite end of the attention deficit hyperactivity disorder continuum: genetic and environmental aetiologies of extremely low ADHD traits. *J Child Psychol Psychiatry*. England; 2016 Apr;57(4):523–31.

65. van den Berg SM, Willemsen G, de Geus EJC, Boomsma DI. Genetic etiology of stability of attention problems in young adulthood. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. United States; 2006 Jan;141B(1):55–60.
66. Boomsma DI, Saviouk V, Hottenga J-J, Distel MA, de Moor MHM, Vink JM, et al. Genetic epidemiology of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD index) in adults. *PLoS One*. United States; 2010 May;5(5):e10621.
67. Posthuma D, Polderman TJC. What have we learned from recent twin studies about the etiology of neurodevelopmental disorders? *Curr Opin Neurol*. England; 2013 Apr;26(2):111–21.
68. Chanock SJ, Manolio T, Boehnke M, Boerwinkle E, Hunter DJ, Thomas G, et al. Replicating genotype-phenotype associations. *Nature*. England; 2007 Jun;447(7145):655–60.
69. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorff LA, Hunter DJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*. England; 2009 Oct;461(7265):747–53.
70. 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* [Internet]. 2017 Jan 1; Available from: <http://biorxiv.org/content/early/2017/06/03/145581.abstract>
71. Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, Sullivan PF, et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*. England; 2009 Aug;460(7256):748–52.
72. Wray NR, Lee SH, Mehta D, Vinkhuyzen AAE, Dudbridge F, Middeldorp CM. Research review: Polygenic methods and their application to psychiatric traits. *J Child Psychol Psychiatry*. England; 2014 Oct;55(10):1068–87.
73. Stergiakouli E, Martin J, Hamshere ML, Langley K, Evans DM, St Pourcain B, et al. Shared genetic influences between attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) traits in children and clinical ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. United States; 2015 Apr;54(4):322–7.
74. Hawi Z, Cummins TDR, Tong J, Johnson B, Lau R, Samarrai W, et al. The molecular genetic architecture of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. England; 2015 Mar;20(3):289–97.
75. Poelmans G, Pauls DL, Buitelaar JK, Franke B. Integrated genome-wide association study findings: identification of a neurodevelopmental network for attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. United States; 2011 Apr;168(4):365–77.
76. Stankiewicz P, Lupski JR. Structural variation in the human genome and its role in disease. *Annu Rev Med*. United States; 2010;61:437–55.
77. Grozeva D, Conrad DF, Barnes CP, Hurles M, Owen MJ, O'Donovan MC, et al. Independent estimation of the frequency of rare CNVs in the UK population confirms their role in schizophrenia. *Schizophr Res*. Netherlands; 2012 Mar;135(1–3):1–7.
78. Glessner JT, Wang K, Cai G, Korvatska O, Kim CE, Wood S, et al. Autism genome-wide copy number variation reveals ubiquitin and neuronal genes. *Nature*. England; 2009 May;459(7246):569–73.
79. Cooper GM, Coe BP, Girirajan S, Rosenfeld JA, Vu TH, Baker C, et al. A copy number variation morbidity map of developmental delay. *Nat Genet*. United States; 2011 Aug;43(9):838–46.
80. Williams NM, Franke B, Mick E, Anney RJL, 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. *Am J Psychiatry*. United States; 2012 Feb;169(2):195–204.

81. Williams NM, Zaharieva I, Martin A, Langley K, Mantripragada K, Fossdal R, et al. Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis. *Lancet* (London, England). England; 2010 Oct;376(9750):1401–8.
82. Elia J, Gai X, Xie HM, Perin JC, Geiger E, Glessner JT, et al. Rare structural variants found in attention-deficit hyperactivity disorder are preferentially associated with neurodevelopmental genes. *Mol Psychiatry*. England; 2010 Jun;15(6):637–46.
83. Lesch K-P, Selch S, Renner TJ, Jacob C, Nguyen TT, 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. *Mol Psychiatry*. England; 2011 May;16(5):491–503.
84. Lionel AC, Crosbie J, Barbosa N, Goodale T, Thiruvahindrapuram B, Rickaby J, et al. Rare copy number variation discovery and cross-disorder comparisons identify risk genes for ADHD. *Sci Transl Med*. United States; 2011 Aug;3(95):95ra75.
85. Lee SH, Ripke S, Neale BM, Faraone S V, Purcell SM, Perlis RH, et al. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet*. United States; 2013 Sep;45(9):984–94.
86. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet* (London, England). England; 2013 Apr;381(9875):1371–9.
87. Langley K, Martin J, Agha SS, Davies C, Stergiakouli E, Holmans P, et al. Clinical and cognitive characteristics of children with attention-deficit hyperactivity disorder, with and without copy number variants. *Br J Psychiatry*. England; 2011 Nov;199(5):398–403.
88. Stergiakouli E, Hamshere M, Holmans P, Langley K, Zaharieva I, Hawi Z, et al. Investigating the contribution of common genetic variants to the risk and pathogenesis of ADHD. *Am J Psychiatry*. United States; 2012 Feb;169(2):186–94.
89. Banaschewski T, Coghill D, Zuddas A. *Oxford Textbook of Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Oxford University Press; 2018.
90. Manchia M, Cullis J, Turecki G, Rouleau GA, Uher R, Alda M. The impact of phenotypic and genetic heterogeneity on results of genome wide association studies of complex diseases. *PLoS One*. United States; 2013;8(10):e76295.
91. Zhao Y, Castellanos FX. Annual Research Review: Discovery science strategies in studies of the pathophysiology of child and adolescent psychiatric disorders--promises and limitations. *J Child Psychol Psychiatry*. England; 2016 Mar;57(3):421–39.
92. Friedel S, Saar K, Sauer S, Dempfle A, Walitza S, Renner T, et al. Association and linkage of allelic variants of the dopamine transporter gene in ADHD. *Mol Psychiatry*. England; 2007 Oct;12(10):923–33.
93. Fusar-Poli P, Rubia K, Rossi G, Sartori G, Balottin U. Striatal dopamine transporter alterations in ADHD: pathophysiology or adaptation to psychostimulants? A meta-analysis. *Am J Psychiatry*. United States; 2012 Mar;169(3):264–72.
94. Cheon K-A, Ryu Y-H, Kim J-W, Cho D-Y. The homozygosity for 10-repeat allele at dopamine transporter gene and dopamine transporter density in Korean children with attention deficit hyperactivity disorder: relating to treatment response to methylphenidate. *Eur Neuropsychopharmacol*. Netherlands; 2005 Jan;15(1):95–101.
95. Bellgrove MA, Hawi Z, Kirley A, Gill M, Robertson IH. Dissecting the attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) phenotype: sustained attention, response variability and spatial attentional asymmetries in relation to dopamine transporter (DAT1) genotype. *Neuropsychologia*. England; 2005;43(13):1847–57.

96. Bellgrove MA, Barry E, Johnson KA, Cox M, Daibhis A, Daly M, et al. Spatial attentional bias as a marker of genetic risk, symptom severity, and stimulant response in ADHD. *Neuropsychopharmacology*. England; 2008 Sep;33(10):2536–45.
97. Braet W, Johnson KA, Tobin CT, Acheson R, McDonnell C, Hawi Z, et al. fMRI activation during response inhibition and error processing: the role of the DAT1 gene in typically developing adolescents and those diagnosed with ADHD. *Neuropsychologia*. England; 2011 Jun;49(7):1641–50.
98. Shook D, Brady C, Lee PS, Kenealy L, Murphy ER, Gaillard WD, et al. Effect of dopamine transporter genotype on caudate volume in childhood ADHD and controls. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. United States; 2011 Jan;156B(1):28–35.
99. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet*. Germany; 2009 Jul;126(1):51–90.
100. Wu J, Xiao H, Sun H, Zou L, Zhu L-Q. Role of dopamine receptors in ADHD: a systematic meta-analysis. *Mol Neurobiol*. United States; 2012 Jun;45(3):605–20.
101. Kebir O, Joober R. Neuropsychological endophenotypes in attention-deficit/hyperactivity disorder: a review of genetic association studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. Germany; 2011 Dec;261(8):583–94.
102. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. United States; 2007 Dec;104(49):19649–54.
103. Wu Z, Yang L, Wang Y. Applying imaging genetics to ADHD: the promises and the challenges. *Mol Neurobiol*. United States; 2014 Oct;50(2):449–62.
104. McGough JJ. Attention deficit hyperactivity disorder pharmacogenetics: the dopamine transporter and D4 receptor. Vol. 13, *Pharmacogenomics*. England; 2012. p. 365–8.
105. Faraone S V, Bonvicini C, Scassellati C. Biomarkers in the diagnosis of ADHD--promising directions. *Curr Psychiatry Rep*. United States; 2014 Nov;16(11):497.
106. Mattson MP. Glutamate and neurotrophic factors in neuronal plasticity and disease. *Ann N Y Acad Sci*. United States; 2008 Nov;1144:97–112.
107. Biederman J, Faraone S, Mick E, Moore P, Lelon E. Child Behavior Checklist findings further support comorbidity between ADHD and major depression in a referred sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35(6):734–42.
108. Kalousek DK, Pantzar T, Tsai M, Paradise B. Early spontaneous abortion: morphologic and karyotypic findings in 3,912 cases. *Birth Defects Orig Artic Ser*. United States; 1993;29(1):53–61.
109. Kernie SG, Parada LF. The molecular basis for understanding neurotrophins and their relevance to neurologic disease. *Arch Neurol*. United States; 2000 May;57(5):654–7.
110. Knusel B, Winslow JW, Rosenthal A, Burton LE, Seid DP, Nikolics K, et al. Promotion of central cholinergic and dopaminergic neuron differentiation by brain-derived neurotrophic factor but not neurotrophin 3. *Proc Natl Acad Sci U S A*. United States; 1991 Feb;88(3):961–5.
111. Tsai S-J. Attention-deficit hyperactivity disorder may be associated with decreased central brain-derived neurotrophic factor activity: clinical and therapeutic implications. *Med Hypotheses*. United States; 2007;68(4):896–9.

112. Lasky-Su J, Neale BM, Franke B, Anney RJL, Zhou K, Maller JB, et al. Genome-wide association scan of quantitative traits for attention deficit hyperactivity disorder identifies novel associations and confirms candidate gene associations. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* United States; 2008 Dec;147B(8):1345–54.
113. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell.* United States; 2003 Jan;112(2):257–69.
114. Szeszko PR, Lipsky R, Mentschel C, Robinson D, Gunduz-Bruce H, Sevy S, et al. Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and volume of the hippocampal formation. *Mol Psychiatry.* England; 2005 Jul;10(7):631–6.
115. Pezawas L, Verchinski BA, Mattay VS, Callicott JH, Kolachana BS, Straub RE, et al. The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology. *J Neurosci.* United States; 2004 Nov;24(45):10099–102.
116. Kim B-N, Cummins TDR, Kim J-W, Bellgrove MA, Hong S-B, Song S-H, et al. Val/Val genotype of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val(6)(6)Met polymorphism is associated with a better response to OROS-MPH in Korean ADHD children. *Int J Neuropsychopharmacol.* England; 2011 Nov;14(10):1399–410.
117. Sollner T, Whiteheart SW, Brunner M, Erdjument-Bromage H, Geromanos S, Tempst P, et al. SNAP receptors implicated in vesicle targeting and fusion. *Nature.* England; 1993 Mar;362(6418):318–24.
118. Forero DA, Arboleda GH, Vasquez R, Arboleda H. Candidate genes involved in neural plasticity and the risk for attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of 8 common variants. *J Psychiatry Neurosci.* Canada; 2009 Sep;34(5):361–6.
119. Gálvez JM, Forero DA, Fonseca DJ, Mateus HE, Talero-Gutierrez C, Velez-van-Meerbeke A. Evidence of association between SNAP25 gene and attention deficit hyperactivity disorder in a Latin American sample. *ADHD Atten Deficit Hyperact Disord.* 2014;6(1):19–23.
120. Barr CL, Feng Y, Wigg K, Bloom S, Roberts W, Malone M, et al. Identification of DNA variants in the SNAP-25 gene and linkage study of these polymorphisms and attention-deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry.* England; 2000 Jul;5(4):405–9.
121. Kustanovich V, Merriman B, McGough J, McCracken JT, Smalley SL, Nelson SF. Biased paternal transmission of SNAP-25 risk alleles in attention-deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry.* England; 2003 Mar;8(3):309–15.
122. Froehlich TE, McGough JJ, Stein MA. Progress and promise of attention-deficit hyperactivity disorder pharmacogenetics. *CNS Drugs.* New Zealand; 2010 Feb;24(2):99–117.
123. Greengard P, Valtorta F, Czernik AJ, Benfenati F. Synaptic vesicle phosphoproteins and regulation of synaptic function. *Science.* United States; 1993 Feb;259(5096):780–5.
124. Kao HT, Porton B, Hilfiker S, Stefani G, Pieribone VA, DeSalle R, et al. Molecular evolution of the synapsin gene family. *J Exp Zool.* United States; 1999 Dec;285(4):360–77.
125. Kao HT, Porton B, Czernik AJ, Feng J, Yiu G, Haring M, et al. A third member of the synapsin gene family. *Proc Natl Acad Sci U S A.* United States; 1998 Apr;95(8):4667–72.
126. Kile BM, Guillot TS, Venton BJ, Wetsel WC, Augustine GJ, Wightman RM. Synapsins differentially control dopamine and serotonin release. *J Neurosci.* United States; 2010 Jul;30(29):9762–70.

127. Makkar R, Gomez L, Wigg KG, Ickowicz A, Pathare T, Tannock R, et al. The gene for synapsin III and attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet*. England; 2007 Apr;17(2):109–12.
128. Kenar ANI, Edgunlu T, Herken H, Erdal ME. Association of synapsin III gene with adult attention deficit hyperactivity disorder. *DNA Cell Biol*. United States; 2013 Aug;32(8):430–4.
129. Diamond A. Attention-deficit disorder (attention-deficit/ hyperactivity disorder without hyperactivity): a neurobiologically and behaviorally distinct disorder from attention-deficit/hyperactivity disorder (with hyperactivity). *Dev Psychopathol*. United States; 2005;17(3):807–25.
130. Milich R, Balentine AC, Lynam DR. ADHD combined type and ADHD predominantly inattentive type are distinct and unrelated disorders. *Clin Psychol Sci Pract*. Wiley Online Library; 2001;8(4):463–88.
131. Barkley RA. Sluggish cognitive tempo (concentration deficit disorder?): current status, future directions, and a plea to change the name. *J Abnorm Child Psychol*. United States; 2014 Jan;42(1):117–25.
132. Becker SP, Marshall SA, McBurnett K. Sluggish cognitive tempo in abnormal child psychology: an historical overview and introduction to the special section. Vol. 42, *Journal of abnormal child psychology*. United States; 2014. p. 1–6.
133. Becker SP. Topical review: sluggish cognitive tempo: research findings and relevance for pediatric psychology. *J Pediatr Psychol*. United States; 2013 Nov;38(10):1051–7.
134. Barkley RA. Distinguishing sluggish cognitive tempo from ADHD in children and adolescents: executive functioning, impairment, and comorbidity. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2013;42(2):161–73.
135. Barkley RA. Sluggish cognitive tempo (Concentration Deficit Disorder?): Current status, future directions, and a plea to change the name. *J Abnorm Child Psychol*. 2014;42(1):117–25.
136. Becker SP, Luebke AM, Joyce AM. The Child Concentration Inventory (CCI): Initial validation of a child self-report measure of sluggish cognitive tempo. *Psychol Assess*. United States; 2015 Sep;27(3):1037–52.
137. Lee S, Burns GL, Snell J, McBurnett K. Validity of the sluggish cognitive tempo symptom dimension in children: sluggish cognitive tempo and ADHD-inattention as distinct symptom dimensions. *J Abnorm Child Psychol*. 2014;42(1):7–19.
138. McBurnett K, Villodas M, Burns GL, Hinshaw SP, Beaulieu A, Pfiffner LJ. Structure and validity of sluggish cognitive tempo using an expanded item pool in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Abnorm Child Psychol*. United States; 2014 Jan;42(1):37–48.
139. Penny AM, Waschbusch DA, Klein RM, Corkum P, Eskes G. Developing a measure of sluggish cognitive tempo for children: content validity, factor structure, and reliability. *Psychol Assess*. 2009;21(3):380–9.
140. Barkley RA. Distinguishing sluggish cognitive tempo from attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *J Abnorm Psychol*. 2012;121(4):978–90.
141. Leopold DR, Christopher ME, Burns GL, Becker SP, Olson RK, Willcutt EG. Attention-deficit/hyperactivity disorder and sluggish cognitive tempo throughout childhood: temporal invariance and stability from preschool through ninth grade. *J Child Psychol Psychiatry*. England; 2016 Sep;57(9):1066–74.

142. Becker SP, Burns GL, Garner AA, Jarrett MA, Luebke AM, Epstein JN, et al. Sluggish cognitive tempo in adults: Psychometric validation of the Adult Concentration Inventory. *Psychol Assess. United States*; 2018 Mar;30(3):296–310.
143. Bauermeister JAJ, Barkley RA, Bauermeister JAJ, Martinez J V, McBurnett K. Validity of the sluggish cognitive tempo, inattention, and hyperactivity symptom dimensions: neuropsychological and psychosocial correlates. *J Abnorm Child Psychol.* 2012;40(5):683–97.
144. Langberg JM, Becker SP, Dvorsky MR, Luebke AM. Are sluggish cognitive tempo and daytime sleepiness distinct constructs? *Psychol Assess. United States*; 2014 Jun;26(2):586–97.
145. Wahlstedt C, Bohlin G. DSM-IV-defined inattention and sluggish cognitive tempo: independent and interactive relations to neuropsychological factors and comorbidity. *Child Neuropsychol. England*; 2010;16(4):350–65.
146. Willcutt EG, Chhabildas N, Kinnear M, DeFries JC, Olson RK, Leopold DR, et al. The internal and external validity of sluggish cognitive tempo and its relation with DSM-IV ADHD. *J Abnorm Child Psychol.* 2014;42(1):21–35.
147. Huang-Pollock CL, Nigg JT, Carr TH. Deficient attention is hard to find: applying the perceptual load model of selective attention to attention deficit hyperactivity disorder subtypes. *J Child Psychol Psychiatry.* 2005;46(11):1211–8.
148. Skirbekk B, Hansen BH, Oerbeck B, Kristensen H. The relationship between sluggish cognitive tempo, subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder, and anxiety disorders. *J Abnorm Child Psychol.* 2011;39(4):513–25.
149. Wood WLM, Potts HE, Lewandowski LJ, Lovett BJ. Sluggish Cognitive Tempo and Speed of Performance. *J Atten Disord. United States*; 2017 Jun;21(8):684–90.
150. Derks EM, Hoodziak J, Boomsma D. Genetics of ADHD, Hyperactivity and Attention Problems. In: *Handbook of Behaviour Genetics.* 2009. p. 361–78.
151. Wietecha L, Williams D, Shaywitz S, Shaywitz B, Hooper SR, Wigal SB, et al. Atomoxetine improved attention in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and dyslexia in a 16 week, acute, randomized, double-blind trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol. United States*; 2013 Nov;23(9):605–13.
152. Ozturk O, Basay BK, Buber A, Basay O, Alacam H, Bacanli A, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene Val66Met Polymorphism Is a Risk Factor for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in a Turkish Sample. *Psychiatry Investig. Korea (South)*; 2016 Sep;13(5):518–25.
153. Ercan ES, Suren S, Bacanli A, Yazici KU, Calli C, Ozyurt O, et al. Decreasing ADHD phenotypic heterogeneity: searching for neurobiological underpinnings of the restrictive inattentive phenotype. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2016;25(3):273–82.
154. Buber A, Basay BK, Basay O, Ozturk O, Alacam H, Yazici KU, et al. Synapsin Polymorphisms Could Be Correlated with Stroop Simple Reaction Time Scores. *Am J Mol Biol.* 2016;06(01):25–32.
155. Ercan E, Amado S, Somer O, Çikoğlu S. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Yıkıcı Davranım Bozuklukları İçin Bir Test Bataryası Geliştirme Çabası. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derg.* 2001;8(3):132–44.
156. Erol N, Arslan BL, Akin M. The adaptation and standardization of the Child Behavior Checklist among 6–18 year-old Turkish children. *Sergeant J Eunethydis Eur approaches to hyperkinetic Disord.* 1995;97–113.

157. Achenbach T, Edelbrock C. Manual for the Teacher's Report Form and Teacher Version of the Child Behavior Profile. Univ Vermont, Dep Psychiatry, Burlingt VT. 1986;
158. Bauermeister JJ, Barkley RA, Bauermeister JA, Martinez J V, McBurnett K. Validity of the sluggish cognitive tempo, inattention, and hyperactivity symptom dimensions: neuropsychological and psychosocial correlates. *J Abnorm Child Psychol.* 2012;40(5):683–97.
159. Sümeyra Fırat, Gül Ünşel Bolat, Hesna Gül, Muharrem Burak Baytunca, Burcu Kardaş ESE. BARKLEY CHILD ATTENTION SCALE VALIDITY RELIABILITY STUDY. *J Psychiatry Neurol Sci.* 2018;3.
160. Gualtieri CT, Johnson LG. Reliability and validity of a computerized neurocognitive test battery, CNS Vital Signs. *Arch Clin Neuropsychol.* 2006;21(7):623–43.
161. Moderators and Mediators of Treatment Response for Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56(12):1088.
162. Durston S, de Zeeuw P, Staal WG. Imaging genetics in ADHD: a focus on cognitive control. *Neurosci Biobehav Rev.* United States; 2009 May;33(5):674–89.
163. Rietveld MJH, Hudziak JJ, Bartels M, van Beijsterveldt CEM, Boomsma DI. Heritability of attention problems in children: I. cross-sectional results from a study of twins, age 3-12 years. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* United States; 2003 Feb;117B(1):102–13.
164. Van Tol HH, Bunzow JR, Guan HC, Sunahara RK, Seeman P, Niznik HB, et al. Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature.* England; 1991 Apr;350(6319):610–4.
165. Schinka JA, Letsch EA, Crawford FC. DRD4 and novelty seeking: results of meta-analyses. *Am J Med Genet.* United States; 2002 Aug;114(6):643–8.
166. Brinksma DM, Hoekstra PJ, van den Hoofdakker B, de Bildt A, Buitelaar JK, Hartman CA, et al. Age-dependent role of pre- and perinatal factors in interaction with genes on ADHD symptoms across adolescence. *J Psychiatr Res.* England; 2017 Jul;90:110–7.
167. Klein M, van Donkelaar M, Verhoef E, Franke B. Imaging genetics in neurodevelopmental psychopathology. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* United States; 2017 Jul;174(5):485–537.
168. Tamm L, Garner AA, Loren REA, Epstein JN, Vaughn AJ, Ciesielski HA, et al. Slow sluggish cognitive tempo symptoms are associated with poorer academic performance in children with ADHD. *Psychiatry Res.* Ireland; 2016 Aug;242:251–9.
169. Kidd KK, Pakstis AJ, Yun L. An historical perspective on “The world-wide distribution of allele frequencies at the human dopamine D4 receptor locus”. *Hum Genet.* Germany; 2014 Apr;133(4):431–3.
170. Schoots O, Van Tol HHM. The human dopamine D4 receptor repeat sequences modulate expression. *Pharmacogenomics J.* United States; 2003;3(6):343–8.
171. Opmeer EM, Kortekaas R, Aleman A. Depression and the role of genes involved in dopamine metabolism and signalling. *Prog Neurobiol.* England; 2010 Oct;92(2):112–33.
172. Ebstein RP. The molecular genetic architecture of human personality: beyond self-report questionnaires. *Mol Psychiatry.* England; 2006 May;11(5):427–45.
173. Myer NM, Boland JR, Faraone S V. Pharmacogenetics predictors of methylphenidate efficacy in childhood ADHD. *Mol Psychiatry.* 2017 Dec;

EKLER

Etik Kurul Onay Belgesi;

Ege Univ. Evrak Tarih ve Sayısı: 01/08/2016-E.138584

Genel

 T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
EGE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 70198063-050.06.04 / 106
Konu : Kararlar 16-5.2/2

Sayın Doç. Dr. Haluk AKIN

Kurulumuza başvurusunu yaptığınız "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda (DEHB), Yavaş Bilişsel Tempo (Sluggish Cognitive Tempo) Semptomlarının Dopaminerjik Yolak ile İlişkisinin Genetik Açıdan İncelenmesi." konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmaktadır.

Ayrıca ilgili mevzuat gereği araştırmaya başlama bildiriminin, bir yıllık süreci aşması durumunda Yıllık Bildirimlerin, Ciddi Advers Olay Bildirimlerinin, bitirme tarihinin ve Sonuç Raporunun Kurulumuza sunulması ve her türlü yazışmanın araştırma tam adı/kodu, karar tarih ve sayısı bildirilerek (Etik Kurul Bilgilendirme Formu ekinde) yapılması gerekmektedir.

Başvuru dosyası kapsamında, araştırma giderlerinin Bilimsel Araştırma Fonu tarafından karşılanacağına ilişkin sunulmuş bulunan belge doğrultusunda, araştırmanızın desteklendiğine dair belgenin alınmasından sonra çalışmaya başlanması ve süreç içinde bu belgenin Kurulumuza iletilmesi gerekmektedir.

Yazmanız bir örneğinin diğer araştırma merkezlerine ve destekleyiciye iletilmesi hususunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Aytil ÖNAL
Kurul Başkanı V.

EK: İlgili Etik Kurul Kararı

Üniversite Cd. No: 9 35100 Bornova/İzmir
Telefon No: +90 (232) 388 10 23 Faks No: +90 (232) 388 11 15
E-Posta: tpdc@ege.edu.tr / etik@ege.edu.tr İnternet Adresi: www.ege.edu.tr

Bilgi İçin: Nefise ÇAVUŞOĞULLARI
Uzman Teknisyen

Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır.



ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda (DEHB), Yavaş Bilgisel Temp (Sluggish Cognitive Tempo) Semptomlarının Dopaminerjik Yolak ile İlgisiz Genetik Açardan İncelenmesi				
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Haluk AKIN				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UZMANLIK ALANI	Tıbbi Genetik				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı				
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-				
	DESTEKLEYİCİ	Bilimsel Araştırma Fonu				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vs. kaynaklardan destek alanlar için)	-				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐	FAZ 2 ☐	FAZ 3 ☐	FAZ 4 ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	01.04.2016	—	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	01.04.2016	—	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	—	—	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐				
	Karar Not: 16-S.2/2	Tarih: 29.03.2016				
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş, araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda araştırmaya başlanmasının etik açıdan uygun bulunduğu oy birliği ile karar verilmiştir.					
	EĞE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU					
	ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kurumu, Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği				
	BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr. Ayşenur OKTAY				
Unvan / Ad / Soyad (EK Üzerinde)	Unvanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlgi (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ayşenur OKTAY	Radyodiagnostik	EÜ. Tıp Fakültesi Radyoloji AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Aytekin ÖNAL	Tıbbi Farmakoloji	EÜ. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Sema TOKSAVUL	Protetik Diş Tedavisi	EÜ. Diş Hek. Fakültesi Protetik Diş Tedavisi AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Serenur GÖKBEN	Çocuk Nörolojisi	EÜ. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	
Etik Kurul Başkanı Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ayşenur OKTAY	İMZA	Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu: 22	Rev. Tarihi / No: 28.09.2011/05	Sayfa: 1/2	



ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

KARAR BİLGİLERİ		Karar No : 16- S.2/2					
Unvan / Ad / Soyad EK Üyesi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Onaylat	Bilgi (*)	Katılım (**)	İmza	
Prof. Dr. Abdullah SAYINER Üye	Göğüs Hastalıkları	EÜ. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD	E	☐ E ☒ H	☒ E ☒ H		
Prof. Dr. Bülent SEMERCİ Üye	Üroloji	EÜ. Tıp Fakültesi Üroloji AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☒ H		
Prof. Dr. Süheyla ALTUĞ ÖZSOY Üye	Halk Sağlığı Hemşireliği	EÜ. Hıncarlık Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☒ H		
Prof. Dr. Murat PEHLİVAN Üye	Biyofizik	EÜ. Tıp Fakültesi Biyofizik AD.	E	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADE	
Prof. Dr. Çağrı ÜSTÜN Üye	Tıp Tarihi ve Etik	EÜ. Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik AD.	E	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADE	
Prof. Dr. Şafak TANER Üye	Halk Sağlığı	E. Ü. Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☒ H		
Doç. Dr. Ayşe EROL Üye	Tıbbi Farmakoloji	EÜ. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☒ H		
Yardı. Doç. Dr. Gülsün AYDÖRMEZ UGURLUDAY Üye	Cocuk Hekimliği	Gazi Üniversitesi Halk Sağlığı Fakültesi	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H		
Üzm. Ecz. Ebru SEDİR Üye	Eczacılık	EÜ. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	E	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H		
Üzm. Dr. Özlem BİKER Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Serbest	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADE	
Fatma BÜYÜKAKKOĞ Üye	Ziraat Mühendisi	Emekli	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADE	

* Araştırma ile ilgili
** Toplantıda bulunma

ASLI GİBİDİR
Sımp. ESDİCİ
EÜTF Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Sekreteri

Etik Kurul Başkanı Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Aşkın OKTAY	İMZA 	Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su	Sayfa
			22	28.09.2011/05	2/2

Araştırmanın Adı: ‘Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda (DEHB), Yavaş Bilişsel Tempo (Sluggish Cognitive Tempo) Semptomlarının Dopaminerjik Yolak ile İlişkisinin Genetik Açından İncelenmesi

**GENETİK ÇALIŞMALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU
(FORM 19)**

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Yavaş Bilişsel Tempo Bozukluğunun genetik (kalıtsal) nedenlerini bulmak üzere yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi ‘**Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda (DEHB), Yavaş Bilişsel Tempo (Sluggish Cognitive Tempo) Semptomlarının Dopaminerjik Yolak ile İlişkisinin Genetik Açından İncelenmesi**’dir.

Senin de bu araştırmaya katılmanı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsin. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Aşağıda bu hastalık ve çalışmayla ilgili bilgiler yer almaktadır. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak istersen formu imzalamalısın.

Bu araştırmaya senin gibi doğuştan işitme kaybı bulunan çocuklar katılacaktır. Araştırmaya katılacak gönüllü sayısı 318’dir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul edersen, bu çalışmada senin değerlendirilmen Dr. Hilmi Bolat tarafından yapılacak ve bulgular kaydedilecektir. Bu kayıtlar ilerde tekrar incelenerek doğru tanı konulmasına yardımcı olacaktır. Bu kayıtlar kimliğin belirtilmeden tıp öğrencilerinin eğitiminde veya bilimsel nitelikte yayınlarda kullanılabilir. Bu amaçların dışında bu kayıtlar kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir.

Bu çalışmayı yapabilmek için senin kolundan 2ml (1 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir. Bu kandan genetik materyal, DNA elde edilecektir. Bu aşamada başarısız olduğunda bir kez daha kan vermek istenebilir (*Kan alınamadığı durumlarda biyolojik örneğin bulunabileceği, yanak içinden alınan az bir miktarda sürüntü, tek bir tel saç, idrar gibi örnekler almamız gerekebilir*).

Alınan kanda yapılan analizler sonucunda normal dışı bir sonuç saptanması durumunda doğrulama amaçlı olmak üzere anne ve babandan da aynı miktarda kan alınacaktır.

Araştırma ile ilgili herhangi bir sorumluluğun olmayacaktır.

Bu araştırmaya katılmayı kabul edersen yaklaşık 20 dakikalık bir görüşme ve yukarıda bahsedilen kan alma işlemi sonrası evine gidebileceksin.

**GENETİK ÇALIŞMALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU
(FORM 19-Çocuk)**

Araştırmanın Adı : Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda (DEHB), Yavaş Bilişsel Tempo (Sluggish Cognitive Tempo) Semptomlarının Dopaminerjik Yolak ile İlişkisinin Genetik Açısından İncelenmesi

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR? Çalışmamızda fazla hareketli ve fazla yavaş çocukları diğer yaşlılarıyla karşılaştırıyoruz. Senin ve diğer yaşlılarından aldığımız kanlar sayesinde bu farklılıkların sebeplerini anlamaya çalışacağız. Eğer aşırı hareketli ve aşırı yavaş olma durumunun sebebini anlayabilirsek yaşlılarına daha kolay yardımcı olabiliriz. Sen de bize bu konuda yardımcı olursan çok memnun oluruz.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR? Bu çalışmaya katılma kararı konusunda tamamen serbestsin. Bu çalışmaya katılmak için gönüllü olman yani katılmaya istekli olman yeterlidir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR? Eğer çalışmaya katılmaya gönüllü olursan doktor abi ve ablaların seninle ve ailenle görüşmeler yapıp şikâyetlerin olup olmadığını bir kâğıda yazacaktır. Bundan sonra sen de izin verirsene kolundan bir miktar kan alacağız.

SORUMLULUKLARIM NEDİR? Araştırma ile ilgili olarak herhangi bir sorumluluğun olmayacaktır.

KATILIMCI SAYISI NEDİR? Araştırmada yer alacak senin gibi çocukların sayısı 318'dir.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR? Bu araştırmada yer almayı kabul edersen yaklaşık 1 saatlik bir görüşme ve 10 dakikalık bir kan alma işleminden sonra evine gidebilirsin.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR? Bu araştırmaya katılarak bahsettiğimiz şikâyetleri olan çocuklara yardımcı olacaksın. Eğer senin de bir şikâyetin varsa biz de sana yardımcı olmaya çalışacağız.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NELERDİR? Kolundan kan alma sırasındaki riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya kan alma bölgesinde morarma sayılabilir.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCA OLDUĞU BİLİNE İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR? Bu araştırmaya katılmayı kabul edersen sana herhangi bir ilaç uygulanmayacak ve sevdiğin herhangi bir yemeği yemene engel olmayacak.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM? Sen bu çalışmaya katılıp bize yardımcı olmayı kabul edersen bu çalışmanın sonuna kadar bize yardımcı olacaksın.

Araştrmanın adı: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda (DEHB), Yavaş Bilişsel Tempo (Sluggish Cognitive Tempo) Semptomlarının Dopaminerjik Yolak ile İlişkisinin Genetik Açıdan İncelenmesi

OLGU RAPOR FORMU

OLGU NO:

TARİH: /..... /.....

YAŞ:

TANI:

- ☐ DEHB
- ☐ SCT+DEHB
- ☐ Kontrol Hastası

ÖN GÖRÜŞME FORMU

Puan:

Klinik görüşme notu:

FORMLAR

(AİLE TARAFINDAN DOLDURULMUŐ):

- 1-Barkley SCT Ölçeği:
- 2-CBCL (aile bilgi formu):
- 3-TURGAY DEHB ÖLÇEğİ:

(ÖĞRETMENİ TARAFINDAN DOLDURULMUŐ):

- 1-Barkley SCT Ölçeği:
- 2-Öğretmen Bilgi Formu:

K-SADS DEğERLENDİRME:

Klinik görüşme notu:

GEN POLİMORFİZM SONUÇLARI:

1. BÖLÜM

A. DİKKATSİZLİK

Sorun	Sorun Derecesi			
	Yok	Biraz	Fazla	Çok Fazla
1. Dikkatini ayrıntılarına vermez ya da okul ödevlerinde, işinde ya da diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yapar.	0	1	2	3
2. Üzerine aldığı görevlerde ya da oynadığı oyunlarda dikkatini sürdürmede zorluk çeker.	0	1	2	3
3. Kendisine doğrudan hitap edildiğinde dinlemiyormuş gibi görünür.	0	1	2	3
4. yönergeleri gerektiği gibi izlemez ve okul ödevlerini ufak tefek işleri ya da iş yerlerindeki görevlerini tamamlayamaz.	0	1	2	3
5. Görev etkinliklerini düzenlemekte güçlük çeker.	0	1	2	3
6. Uzun süreli dikkat gerektiren işlerden (okul ödevi, ev ödevi gibi) kaçar bunlardan hoşlanmaz ve bunlara karşı isteksizdir.	0	1	2	3
7. Üzerine aldığı görev ya da etkinlikler için gerekli olan eşyaları (kalem, kitap oyuncak araç – gereç gibi) kaybeder.	0	1	2	3
8. Dikkati kolayca dağılır.	0	1	2	3
9. Günlük etkinliklerde unuttandır.	0	1	2	3

I A bölümünde karşılanan ölçüm sayısı

...../

I A bölümünde alınan toplam puan

...../

B. AŞIRI HAREKETLİLİK – DÜRTÜSELLİK

AŞIRI HAREKETLİLİK

Sorun	Sorun Derecesi			
	Yok	Biraz	Fazla	Çok Fazla
10. Elleri ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanır.	0	1	2	3
11. Sınıf ya da oturması gereken diğer durumlarda yerinde oturamaz.	0	1	2	3
12. Uygun olmayan durumlarda sağa sola koşturur ya da tırmanır (gençlerde ya da erişkinlerde huzursuzluk ile sınırlı olabilir)	0	1	2	3
13. Sakince oyun oynamakta ya da boş zaman etkinliklerine katılmakta güçlük çeker.	0	1	2	3
14. hep hareket halindedir ya da sanki motor takılmış gibi davranır.	0	1	2	3
15. Çok konuşur.	0	1	2	3

DÜRTÜSELLİK

Sorun	Sorun Derecesi			
	Yok	Biraz	Fazla	Çok Fazla
16. Sorulan soru tamamlanmadan yanıt verir.	0	1	2	3
17. Sırasını beklemekte güçlük çeker.	0	1	2	3
18. Başkalarının sözünü keser ya da yaptıklarının arasına girer (başkalarının konuşmaları ya da oyunlarına burnunu sokar)	0	1	2	3

I B bölümünde karşılanan ölçüt sayısı / 9

I B bölümünde alınan toplam puan / 27

I A ve I B bölümünde karşılanan ölçüt sayısı / 18

Bölüm I A ve I B'nin toplam puanı / 54

II. BÖLÜM

Sorun	Sorun Derecesi			
	Yok	Biraz	Fazla	Çok Fazla
19. Kontrolünü kaybetme.	0	1	2	3
20. Erişkinlerle tartışma.	0	1	2	3
21. Kurallara ve isteklere karşı çıkar ya da reddeder.	0	1	2	3
22. Başkalarını isteyerek rahatsız eder.	0	1	2	3
23. Hataları ya da yanlış davranışları başkalarını suçlar.	0	1	2	3
24. Alıngandır ve başkaları tarafından kolayca kızdırılır.	0	1	2	3
25. Kızgın ve güceniktir.	0	1	2	3
26. Çoğu zaman kincidir ve intikam almak ister.	0	1	2	3

II bölümünde karşılanan ölçüt sayısı / 8

II bölümünde alınan toplam puan / 24

III. BÖLÜM

Sorun	Sorun Derecesi			
	Yok	Biraz	Fazla	Çok Fazla
A. İnsanlara ve hayvanlara karşı saldırganlık				
27. Kabadayılık eder, tehdit eder gözdağı verir.	0	1	2	3
28. Kavga döğüş başlatır.	0	1	2	3
29. Eşyalarına ciddi biçimde fiziksel zarar verecek silah (sopa, taş,kırık şişe bıçak tabanca v.b.) kullanır.	0	1	2	3
30. İnsanlara fiziksel olarak acımasız davranır.	0	1	2	3
31. Hayvanlara fiziksel olarak acımasız davranır.	0	1	2	3
32. Başkalarının gözü önünde hırsızlık (saldırarak soygun, çanta kapıp kaçma tehditle soyma, silahlı soygun) yapar.	0	1	2	3
33. Başka birisini cinsel etkinlikte bulunmak için zorlar.	0	1	2	3
B. Mala zarar verme				
34. Ciddi hasar vermek amacıyla yangın çıkarır.	0	1	2	3
35. Başkalarının malına mülküne isteyerek zarar verir. (yangın çıkarma dışında)	0	1	2	3
C. Dolandırıcılık ya da hırsızlık				
36. Başkalarının evine binasına ya da aracına zorla girer.	0	1	2	3
37. Bir şey elde etmek, bir çıkar sağlamak ya da sorumluluklarından kaçmak için yalan söyler (başkalarını aldatır)	0	1	2	3
38. Hiç kimse görmeden değerli şeyler çalar (mağazalardan mal çalma, sahtekarlık)	0	1	2	3

4-18 YAŞ ÇOCUK VE GENÇLER İÇİN DAVRANIŞ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

ÖĞRENCİNİN ADI SOYADI:	EV ADRESİNİZ VE TEL NO:	ANNE-BABANIN İŞİ, EĞİTİMİ VE YAŞI:	
CİNSİYETİ: () ERKEK () KIZ	YAŞI:	BABANIN İŞİ: ANNENİN İŞİ:	TEL NO: EĞİTİMİ: YAŞI: TEL NO: EĞİTİMİ: YAŞI:
BUGÜNÜN TARİHİ:	ÇOCUĞUN DOĞUM TARİHİ:	FORMU DOLDURAN () Sınıf öğretmeni (adı) () Rehber öğretmen () DİĞER.	
AY GÜN YIL	AY GÜN YIL		
OKULUN ADI: SINIFI: OKULA DEVAM ETMİYOR: ()	Çocuğunuzun davranışları ile ilgili bu formu lütfen gözlemlerinizi yansıtmak biçiminde yanıtlayınız. Her bir madde ile ilgili bilgi verilebilir ve ikinci sayfadaki boşluklara yazabilirsiniz. Teşekkür ederiz.		

I. ÇOCUĞUNUZUN YAPMaktan EN ÇOK HOŞLANDIĞI SPORLARI SİRALAYINIZ. (Örneğin: Yürme, futbol, basketbol, Voleybol, atletizm, bisiklete binme, güreş, boks, tuzak, taekwondo, Judo, v.b.)

() HİÇBİRİ	Yapıtlarına oranla çocuğunuz her birine ne kadar zaman ayırır?				Yapıtlarına oranla çocuğunuz her birinde ne kadar başarılıdır?			
	Bilmiyorum	Normalden az	Normal	Normalden fazla	Bilmiyorum	Normalden az	Normal	Normalden fazla
a.	()	()	()	()	()	()	()	()
b.	()	()	()	()	()	()	()	()
c.	()	()	()	()	()	()	()	()

II. ÇOCUĞUNUZUN SPOR DIŞINDAKİ İLGİ ALANLARI UĞRAŞ, OYUN VE AKTİTELERİNİ SİRALAYINIZ. (Örneğin: pul, bebek, araba, oyuncak aletleri çalmak (Radio dinlemeyi ve televizyonu izlemeyi kapsamaz).)

() HİÇBİRİ	Yapıtlarına oranla çocuğunuz her birine ne kadar zaman ayırır?				Yapıtlarına oranla çocuğunuz her birinde ne kadar başarılıdır?			
	Bilmiyorum	Normalden az	Normal	Normalden fazla	Bilmiyorum	Normalden az	Normal	Normalden fazla
a.	()	()	()	()	()	()	()	()
b.	()	()	()	()	()	()	()	()
c.	()	()	()	()	()	()	()	()

III. ÇOCUĞUNUZUN ÜYESİ OLDUĞU KULÜP, TAKİM YA DA GRUPLARI SİRALAYINIZ. (Spor, müzik, izilik folklor gibi)

() HİÇBİRİ	Yapıtlarına oranla çocuğunuz her birinde ne kadar aktiftir?			
	Bilmiyorum	Az aktif	Normal	Çok aktif
a.	()	()	()	()
b.	()	()	()	()
c.	()	()	()	()

IV. ÇOCUĞUNUZ EVDE YA DA EV DIŞINDA YAPTIĞI İŞLERİ SİRALAYINIZ. (Örneğin: gazete alma, bakkala gitme, Pazara gitme, elektrik su faturası yatırma, çocuk bakımı, yemek hazırlama, Sofra kurma, bir dükkanında çalışmaya gibi ödeme yapılan ve yapılmayan Her türlü işleri katınız.)

() HİÇBİRİ	Yapıtlarına oranla her birini ne kadar beşer ile yapar?			
	Bilmiyorum	Normalden az	Normal	Normalden fazla
a.	()	()	()	()
b.	()	()	()	()
c.	()	()	()	()

V. 1. Çocuğunuzun yakınlık olarak kaç tane yakın arkadaşları vardır(kardeşlerini katmayınız)	Hiç yok ()	1 ()	2 ya da 3 ()	4 ya da fazla ()
2. Çocuğunuz okul dışı zamanlarda haftada kaç kez Arkadaşları ile birlikte olur.(kardeşlerini katmayınız)	1 den az ()	1 yada 2 ()	3 ya da daha fazla ()	

VI. Yaşlılarına oranla çocuğunuzun:

	Kötü	Normal Sayılır	Oldukça iyidir	Kardeşi yoktur
a. Kardeşleri ile arası nasıldır?	()	()	()	()
b. Diğer çocuklarla arası nasıldır?	()	()	()	
c. Amababasına karşı davranışı nasıldır?	()	()	()	
d. Kendi başına oyun oynaması ve iş yapması nasıldır?	()	()	()	

VII. 1. Çocuğunuzun okul başarısı nasıldır? (6 yaş ve yukarısı için) Çocuğunuz Okul a gitmiyorsa ltfden nedenini belirtiniz.

	Başarısız	Orta	Başarılı	Çok başarılı
a. Okuma a-yazma Türkçe	()	()	()	()
b. Hayat Bilgisi, Sosyal Bilgiler	()	()	()	()
c. Arithmetik	()	()	()	()
d. Fen Bilgisi	()	()	()	()

2. Çocuğunuz alt özel sınıf yada bir özel eğitim kurumunda okuyor mu?
() Hayır () Evet- Ne tür bir sınıf ya da okul?

3. Çocuğunuz hiç sınıfta kaldı mı?
() Hayır () Evet- Kaçınıcı sınıfta ve nedeni?

4. Çocuğunuzun okulda ders ya da ders dışı sorunları oldu mu?
() Hayır () Evet- Açıklayınız
Bu sorunlar ne zaman başladı ?
Sorunlar bitti mi?
() Hayır () Evet-ne zaman

5. Çocuğunuzun herhangi bir hastalığı, fiziksel rahatsızlığı ya da zihinsel özü var mıdır?
() Hayır () Evet- Açıklayınız

6. Çocuğunuzun sizi en çok üzen, kaygılandıran özellikleri nelerdir?
.....
.....
.....

7. Çocuğunuzun en beğendiğiniz özelliklerini belirtiniz:
.....
.....
.....

Aşağıda öğrencilerin özelliklerini tanımlayan bir dizi madde bulunmaktadır. Her bir madde çocuğunuzun şu andaki ya da son 6 ay içinde ki durumunuzu belirtmektedir. Bir madde çocuğunuz için çok ya da sıklıkla doğru ise (2), bazen ya da biraz doğru ise (1), hiç doğru değil ise (0) sayılarını yuvarlak içine alarak tüm maddeleri işaretlemeye çalışınız.

0: Doğru değil

1: Bazen ya da biraz doğru

2: Çok ya da sıklıkla doğru

0 1 2	1. Yaşından daha küçük bir çocuk gibi davranır.	0 1 2	31. Kötü bir şey düşünmekten ya da yapmaktan korkar.
0 1 2	2. Alerjisi vardır (yeme, koklama ile tozlu bir yerde bulunmakta kaşını, döküntü	0 1 2	32. Mükemmel olmasının gerektiğine inanır.
0 1 2	3. Çok tartışır.	0 1 2	33. Kimsenin onu sevmediğine inanır ve bundan yakınıp.
0 1 2	4. Astımı , nefes darlığı vardır.	0 1 2	34. Başkasının ona zarar vereceğini, kötülük yapacağını düşünür.
0 1 2	5. Karşı cinsten biri gibi davranır.	0 1 2	35. Kendini değersiz hisseder.
0 1 2	6. Kakasını tuvaletten başka yere yapar.	0 1 2	36. Çok sık bir yerlerini incitir, başı kazadan kurtulmaz.
0 1 2	7. Övünür, yüksekte atar, hava yapar.	0 1 2	37. Çok kavga dövüş eder.
0 1 2	8. Dikkatini uzun süre bir konu üzerinde toplayamaz.	0 1 2	38. Onunla alay edilir (arkadaşları onunla çok alay eder).
0 1 2	9. Bazı düşüncelerini kafasına takar ve bunları aklından çıkaramaz.....	0 1 2	39. Başı belada olan kişilerle dolaşır.
0 1 2	10. Yerinde rahat duramaz, çok hareketlidir.	0 1 2	40. Olmayan sesler işitir.(Açıklayınız).....
0 1 2	11. Yetişkinlerin dizin dibinden ayrılmaz, onlara çok bağımlıdır.	0 1 2	41. Düşmeden ya da aniden hareket eder (aklına eseni yapar)
0 1 2	12. Yalnızlıktan yakınıp.	0 1 2	42. Başkalarıyla beraber olmaksızın, yalnız kalmayı tercih eder.
0 1 2	13. Kafası kaşıktır, saçkın görünür.	0 1 2	43. Yalan söyler ve hile yapar.
0 1 2	14. Çok ağlar.	0 1 2	44. Tırnaklarını yer.
0 1 2	15. Hayvanlara eziyet eder.	0 1 2	45. Sinirli ve gergindir.
0 1 2	16. Başkalarına eziyet etmekten hoşlanır, zalimce davranır.	0 1 2	46. Kas seymeleri ve tikleri vardır:.....
0 1 2	17. Hayale dalıp gider, kendini umutur.	0 1 2	47. Gece kabusları, korkulu rüyaları vardır.
0 1 2	18. Bile bile kendine zarar verir ya da intihar girişiminde bulunur.	0 1 2	48. Diğer öğrenciler tarafından sevilmez.
0 1 2	19. Hep dikkat çekmek ister.	0 1 2	49. Kabızlık çeker.
0 1 2	20. Eşyalarına zarar verir.	0 1 2	50. Çok korkak ve kaygılıdır.
0 1 2	21. Ailesine ya da başkalarına ait eşyalar zarar verir.	0 1 2	51. Baş dönmesi vardır.
0 1 2	22. Evde söz dinlemez.	0 1 2	52. Kendini çok suçlu hisseder.
0 1 2	23. Okulda söz dinlemez.	0 1 2	53. Sırasını beklemeden konuşur.
0 1 2	24. İştahsızdır, az yemek yer.	0 1 2	54. Aşırı yorgundur.
0 1 2	25. Diğer öğrencilerle iyi geçinemez.	0 1 2	55. Çok kiloludur.
0 1 2	26. Yanlış davranışlardan dolayı suçlanmış gibi görünmez.	0 1 2	56. Tıbbi nedeni bilinmeyen bedensel şikayetleri vardır.
0 1 2	27. Genellikle kışkırtılır.	0 1 2	a) Ağnılar, sızılar
0 1 2	28. Yenilip içilmeyecek şeyleri yer, ya da içer (kum,kil, kalem, silgi gibi).....	0 1 2	b) Başağrıları
0 1 2	29. Bazı hayvanlardan ve okul dışı ortamlardan ya da yerlerden korkar (Açıklayınız).....	0 1 2	c) Bulantı, kusma hissi
0 1 2	30. Okula gitmekten korkar.	0 1 2	d) Gözle ilgili şikayetler:.....
		0 1 2	e) Döküntüler ya da cilt sorunları
		0 1 2	f) Mide karnı ağrısı ve kramplar

0: Doğru değil

1: Bazen ya da biraz doğru

2: Çok ya da sıklıkla doğru

0 1 2	g) Kusma	0 1 2	86. İnatçı, somurkan ve rahatsız edicidir..
0 1 2	h) Diğer (açıklayınız).....	0 1 2	87. Duygu durumunda ani değişiklikler olur.
0 1 2	57. İnsanlara fiziksel saldırıda bulunur.	0 1 2	88. Çok sık küser.
0 1 2	58. Burunla, cildiyle, vücudunun bazı kısımlarıyla oynar ve yolar (açıklayınız).....	0 1 2	89. Şüphesidir.
0 1 2	59. Herkesin ortasında cinsel organıyla oynar.	0 1 2	90. Küfürü ve açık saçık konuşur.
0 1 2	60. Cinsel organlarıyla çok fazla oynar.	0 1 2	91. Kendini öldürmekten sönder.
0 1 2	61. Okul başarısı düşüktür.	0 1 2	92. Uykuda yürür ve konuşur(açıklayınız).....
0 1 2	62. Dengesiz ve sakardır.	0 1 2	93. Çok fazla konuşur.
0 1 2	63. Kendinden büyük çocuklarla oynamayı tercih eder.	0 1 2	94. Başkalarıyla çok dalga geçer, alay eder.
0 1 2	64. Kendinden küçük çocuklarla oynamayı tercih eder.	0 1 2	95. Öfke nöbetleri vardır, çok çabuk öfkelenir.
0 1 2	65. Konuşmayı reddeder.	0 1 2	96. Cinsel konuları fazlaca düşündür.
0 1 2	66. Bazı hareketleri tekrar tekrar yapar.....	0 1 2	97. İnsanları tehdit eder.
0 1 2	67. Evden kaçır.	0 1 2	98. Parmak emer.
0 1 2	68. Çok bağırır, çığlık atar.	0 1 2	99. Temizliğe ve titizliğe aşırı düşkündür.
0 1 2	69. Sır küpüdür, sırlarını kendine saklar.	0 1 2	100. Uyku sorunları vardır.....
0 1 2	70. Olmayan şeyleri görür. (Açıklayınız).....	0 1 2	101. Okuldan kaçır, dersini asar.
0 1 2	71. Sakar ve utangaçtır.	0 1 2	102. Hareketsiz ve yavaştır, enerjik değildir.
0 1 2	72. Yangı çıkarır.	0 1 2	103. Mutsuz, üzgün ve çökkündür.
0 1 2	73. Cinsel sorunları vardır. (Açıklayınız).....	0 1 2	104. Çok gürlütücüdür.
0 1 2	74. Gösterişten hoşlanır, maskaralık yapar.	0 1 2	105. Tıbbi amaç dışında alkol ya da ilaç kullanır. (Açıklayınız).....
0 1 2	75. Çekingen ve ürkektir.	0 1 2	106. Etrafındaki eşyalara amaçsız olarak zarar verir.
0 1 2	76. Çocukların çoğundan az uyur.	0 1 2	107. Gündüz altını ıslatır.
0 1 2	77. Çocukların çoğundan gece ve gündüz daha çok uyur(açıklayınız).....	0 1 2	108. Yatağını ıslatır.
0 1 2	78. Kakasıyla oynar ya da etrafa bulaştırır.	0 1 2	109. Sızlanır, mırıldanır.
0 1 2	79. Konuşma güçlüğü vardır. (Açıklayınız).....	0 1 2	110. Karı cinsten olmayı ister.
0 1 2	80. Boş gözlerle uzun uzun bakar.	0 1 2	111. İçeride kapanıktır, başkalarıyla birlikte olmak istemez.
0 1 2	81. Evden çalmaları vardır.	0 1 2	112. Evhamlıdır, her şeyi dent edinir
0 1 2	82. Evin dışında çalmaları vardır.	0 1 2	113. Çocuğunuzun yukarıdaki listede belirtilmeyen başka sorunu varsa lütfen yazınız.....
0 1 2	83. İhtiyacı olmayan nesneleri toplar, biriktirir (Tanımlayınız):.....		
0 1 2	84. Acaypı tuhaf davranışları vardır. (Açıklayınız):.....		
0 1 2	85. Acaypı tuhaf düşünceleri vardır. (Açıklayınız):.....		

TÜM MADDELERİ LÜTFEN CEVAPLAYINIZ.

* Son 6 aylık sürenin dışında yukarıda sözü edilen özellikler çocuğun yaşamının herhangi bir döneminde görüldü mü?

* Son 1 yıl içinde çocuk ruh sağlığı kliniklerine başvurdunuz mu?

* Çocuğunuz Kur'an kursuna gitti ya da halen gidiyor mu?

SİZİ KAYGILANDIRAN MADDELERİ ALTINI ÇİZİNİZ.

() Hayır

() Evet.....

() Hayır

() Evet.....

() Hayır

() Evet.....

ÖĞRETMEN BİLGİ FORMU

Öğrencilerinizle verdiğiniz yanıtlar, aynı yaştaki öğrencilerden elde edilen ve diğer kaynaklardan sağlanan bilgilerle karşılaştırılacaktır. Her bir maddeden elde edilen puan öğrencinizin genel davranışlarını belirlemeye katkıda bulunacaktır. Maddelerin tümünü işaretlemeye çalışınız. Eklemek istediğin bilgiler ve öneriler olursa lütfen boşluklara ve arka sayfalara yazınız.

Öğrencinin Adı Soyadı:		Anne Babanın İşi, Eğitimi ve Yaşı: Babanın İşi: Eğitimi: Annenin İşi: Eğitimi:	
Cinsiyeti: Erkek/Kız ☐ ☐	Yaşı:	Formu Dolduran ☐ Sınıf Öğretmeni (adı): ☐ Rehber Öğretmen: ☐ Diğer	
Bugünün Tarihi Ay Gün Yıl	Doğum Tarihiniz Ay Gün Yıl	Tetisim Bıplwii Ane / Doba Tel:	
Sınıfı:	Okulun Adı:		

I. Bu öğrenciyi ne kadar zamandır tanıyorsunuz?.....

II. Bu öğrenciyi ne kadar iyi tanıyorsunuz?

☐ iyi tanıyorum ☐ oldukça iyi tanıyorum ☐ çok iyi tanıyorum

III. Bu öğrenciye haftada kaç saat dersiniz var?.....

IV. Okul türü ve uygulanan eğitim sistemini lütfen belirtiniz?

☐ Devlet okulu ☐ Tam gün ☐ Üçlü öğretim
☐ Özel okul ☐ Yarım gün

V. Öğrencinizin her hangi bir alanda özel eğitime ihtiyacı varmıdır?

☐ Bilmiyorum ☐ Hayır ☐ Evet-Ne tür?

VI. Öğrenciniz hiç sınıfta kaldı mı?

☐ Bilmiyorum ☐ Hayır ☐ Evet-Kaçıncı sınıfta

VII. Şu andaki okul başarısı nasıldır-Dersleri sıralayıp uygun sütunu lütfen işaretleyiniz.

DERSLER	1) Sınıf düzeyinin çok altında	2) Sınıf düzeyinin altında	3) Sınıf düzeyinde	4) Sınıf düzeyinin üstünde	5) sınıf düzeyinin çok üstünde
1-.....	☐	☐	☐	☐	☐
2-.....	☐	☐	☐	☐	☐
3-.....	☐	☐	☐	☐	☐
4-.....	☐	☐	☐	☐	☐
5-.....	☐	☐	☐	☐	☐
6-.....	☐	☐	☐	☐	☐

ÖĞRETMEN BİLGİ FORMU

VII. Yaşıtlarına oranla öğrenciniz

	1. Çok az	2. Oldukça az	3. Az	4. Normal sayılır	5. Orta	6. Orta fazla	7. Çok fazla
1. Derslerinde başarılı mı?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2. Uyumlu mudur?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3. Kolay öğrenir mi?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4. Mutlu mudur?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

IX. Bu yıl öğrencilerinize okulda herhangi bir anket ya da ölçek uygulandı mı?

☐ Hayır

☐ Evet - Adı

X. Bu yıl öğrencilerinize okulda zeka ya da yetenek testleri uygulandı mı?

☐ Hayır

☐ Evet (Testlerin Adı)

Sonuç:

Bu öğrencinin herhangi bir hastalığı, fiziksel ya da zihinsel özünü var mıdır ?

☐ Hayır

☐ Evet açıklayınız

Bu öğrencinin sizin en çok kaygılandığınız özelliği nedir ?

Bu öğrenciyi en iyi tanımlayan olumlu özelliklerini belirtiniz :

Bu öğrencinin ders durumu, davranışları ve becerileri ile ilgili görüş ve önerilerinizi lütfen yazınız:

ÖĞRETMEN BİLGİ FORMU

Aşağıda öğrencilerin özelliklerini tanımlayan bir dizi madde bulunmaktadır. Her biri madde çocuğunuzun şu andaki ya da son 6 ay içinde ki durumunu belirtmektedir. Bir madde çocuğunuz için çok ya da sıklıkla doğru ise (2), bazen ya da biraz doğru ise (1), hiç doğru değilse (0) sayılarını yuvarlak içine alarak tüm maddeleri işaretlemeye çalışınız.

0 : Doğru

1 : Bazen ya da biraz doğru

2 : Çok ya da sıklıkla doğru

0 1 2	1. Yaşından daha küçük bir çocuk gibi davranır.	0 1 2	31. Kötü bir şey düşünmekten ya da yapmaktan korkar.
0 1 2	2. Sınıfta mırıldanır, garip sesler çıkarır.	0 1 2	32. Mükemmel olmanın gerektğine inanır.
0 1 2	3. Çok tartışır.	0 1 2	33. Kimse'nin onu sevmediğine inanır ve bundan yakınır.
0 1 2	4. Başladığı işi bitiremez.	0 1 2	34. Başkalarının ona zarar vereceğini, kötülük yapacağını düşünür.
0 1 2	5. Karşı cinsten biri gibi davranır.	0 1 2	35. Kendini değersiz hissederek.
0 1 2	6. Öğretmenlerine ve diğer okul personeline karşı gelir.	0 1 2	36. Çok sık bir yerden bir yere, başı karadan kurtulmaz.
0 1 2	7. Övünür, yüksekten atar, hava yapar.	0 1 2	37. Çok kavgacı, dövüş eder.
0 1 2	8. Dikkatini uzun süre bir konu üzerinde toplayamaz.	0 1 2	38. Onunda çok alay ediliyor (arkadaşları onunda çok alay eder.)
0 1 2	9. Bazı düşünceleri kafasına takar ve bunları aklından çıkaramaz.	0 1 2	39. Başı belada olan kişilere doluşur.
0 1 2	10. Yerinde rahat duramaz, çok hareketlidir.	0 1 2	40. Olmayan sesler işitir. (Açıklayınız)
0 1 2	11. Yetişkinlerin dizinin dibinden ayrılmaz, onlara çok bağımlıdır.	0 1 2	41. Düşünmeden ya da aniden hareket eder (Aklına eseni yapar)
0 1 2	12. Yalnızlıktan yakındır.	0 1 2	42. Başkalarıyla beraber olmaksızın, yalnız kalmayı tercih eder.
0 1 2	13. Kafası kaşıkılır, şaşkın görünür.	0 1 2	43. Yalan söyler ve fantezi yapar.
0 1 2	14. Çok ağlar.	0 1 2	44. Tınaklarını yer.
0 1 2	15. Kıpır kıpırdır...	0 1 2	45. Sinirli ve gergindir.
0 1 2	16. Başkalarına eziyet etmekten hoşlanır, zalimce davranır.	0 1 2	46. Kase seymenleri ve şikâyetleri vardır
0 1 2	17. Hayale dalıp gider, kendini unuttur.	0 1 2	47. Kurallara çok fazla uyar.
0 1 2	18. Bile bile kendine zarar verir ya da intihar girişiminde bulunur.	0 1 2	48. Diğer öğrenciler tarafından sevilmez.
0 1 2	19. Hep dikkat çekmek ister.	0 1 2	49. Öğrenme güçlüğü vardır.
0 1 2	20. Eşyalarına zarar verir.	0 1 2	50. Çok korkak ve kaygıdır.
0 1 2	21. Ailesine ya da başkalarına ait eşyalara zarar verir.	0 1 2	51. Baş dönmesi vardır.
0 1 2	22. Yönergeleri izlemekte güçlük çeker.	0 1 2	52. Çok suçluluk duyar.
0 1 2	23. Okulda söz dinlemez.	0 1 2	53. Suasını beklemekten konuşur.
0 1 2	24. Diğer öğrencileri rahatsız eder.	0 1 2	54. Aşırı yorgundur.
0 1 2	25. Diğer öğrencilerle iyi geçinemez.	0 1 2	55. Çok kiloludur.
0 1 2	26. Kötü davranışlarından dolayı utanmaz suçluluk duymaz.	0 1 2	56. Tıbbi nedeni bilinmeyen bedensel şikâyetleri vardır.
0 1 2	27. Genellikle kışkırtıcı.	0 1 2	a) Ağrılar, sırtlar
0 1 2	28. Yenilip içilmeyecek şeyleri yer, ya da içer (kurum, kâğıt, kalem, silgi gibi)	0 1 2	b) Baş ağrıları
0 1 2	29. Bazı hayvanlardan ve okuduğu ortamlardan ya da yerlerden korkar. (Açıklayınız)	0 1 2	c) Bulantı, kusma hissi
0 1 2	30. Okula gitmekten korkar.	0 1 2	d) Gözle ilgili şikâyetler (açıklayınız) ;
		0 1 2	e) Döküntüler ya da başka cilt sorunları
		0 1 2	f) Mide-Rann ağrısı ve kramplar

ÖĞRETMEN BİLGİ FORMU

0: Doğru değil

1: Bazen ya da biraz doğru

2: Çok ya da sıklıkla doğru

0	1	2	g) Kusma	0	1	2	85. İnatçı, somurtkan ve rahatsız edicidir.
0	1	2	h) Diğer (açıklayınız):.....	0	1	2	86. Mizacı ya da duyguları çabuk değişir.
0	1	2	57. İnsanlara fiziksel saldırıda bulur.	0	1	2	87. Çok sık küser
0	1	2	58. Burnuyla, cildiyle, vücudunun bazı kısımlarıyla oynar ve yolar(açıklayınız):.....	0	1	2	88. Şüphelidir.
0	1	2	59. Sınıfta uyur	0	1	2	89. Küfürlü ve açık saçık konuşur
0	1	2	60. Hevessiz, isteksiz ve durgundur.	0	1	2	90. Kendini öldürmekten söz eder.
0	1	2	61. Okul başarısı düşüktür.	0	1	2	91. Başarısızdır, yeterince çaba göstermez
0	1	2	62. Dengesiz ve sakardır.	0	1	2	92. Çok fazla konuşur
0	1	2	63. Kendinden büyük çocuklarla olmayı tercih eder.	0	1	2	93. Başkalarıyla çok dalga geçer, alay eder.
0	1	2	64. Kendinden küçük çocuklarla olmayı tercih eder.	0	1	2	94. Öfke nöbetleri vardır, çok çabuk öfkelenir.
0	1	2	65. Konuşmayı reddeder.	0	1	2	95. Cinsel konuları fazlaca düşündür.
0	1	2	66. Bazı hareketleri tekrar tekrar yapar. (Tanımlayınız):.....	0	1	2	96. İnsanları tehdit eder.
0	1	2	67. Sınıf disiplinini bozar	0	1	2	97. Okula ve derse geç kalır
0	1	2	68. Çok bağırır, çığlık atar	0	1	2	98. Temizliğe ve titizliğe aşırı düşkündür.
0	1	2	69. Sır küpüdür, sırlarını kendine saklar.	0	1	2	99. Kendine verilen görevleri yerine getirmez.
0	1	2	70. Olmayan şeyleri görür.(açıklayınız):.....	0	1	2	100. Okuldan kaçır, dersini asar.
0	1	2	71. Sıkılgan ve utangaçtır.	0	1	2	101. Hareketsiz ve yavaştır, enerjik değildir.
0	1	2	72. Dağınık, düzensiz çalışır.	0	1	2	102. Mutsuz, üzgün ve çökkündür.
0	1	2	73. Sorumsuzca davranır(açıklayınız):.....	0	1	2	103. Çok yüksek sesle konuşur.
0	1	2	74. Gösterişten hoşlanır, maskaralık yapar.	0	1	2	104. Tıbbi amaç dışında alkol ya da ilaç kullanır.(Açıklayınız):.....
0	1	2	75. Çekingen ve ürkektir.	0	1	2	105. Başkalarını memnun etmeye çok meraklıdır.
0	1	2	76. Beklenmedik ani fevri hareketleri vardır.	0	1	2	106. Okulu sevmez.
0	1	2	77. İstekleri yerine getirilmezse hevesi çabuk kırılır.	0	1	2	107. Hata yapmaktan korkar.
0	1	2	78. Dikkati çabuk dağınık, dikkatsizdir.	0	1	2	108. Sızlanır, rızıldanır.
0	1	2	79. Konuşma güçlüğü vardır. (açıklayınız):.....	0	1	2	109. Dış görünüşü temiz değildir.
0	1	2	80. Boş gözlerle uzun uzun bakar	0	1	2	110. İçe kapanıktır, başkalarıyla birlikte olmak istemez.
0	1	2	81. Eleştirildiğinde incinir, gücenir.	0	1	2	111. Evhamlıdır.
0	1	2	82. Evin dışında çalmaları vardır.	0	1	2	112. Alışılmadık acayip düşünceleri vardır. (Açıklayınız):.....
0	1	2	83. İhtiyacı olmayan nesneleri toplar, biriktirir (Tanımlayınız):.....	0	1	2	113. Öğrencinizin yukarıdaki listede belirtilmeyen başka sorunu varsa lütfen yazınız:.....
0	1	2	84. Alışılmadık acayip davranışları vardır. (Açıklayınız)				

BÜTÜN MADDELERİ CEVAPLAYIP CEVAPLANDIRMADIĞINIZI LÜTFEN KONTROL EDİNİZ.

Ege Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları - KISA SCT Tarama Anketi.

- 1) Çocuğunuzun yaşı:
- 2) Çocuğunuz daha önce herhangi bir sebeple nöroloji hekimi tarafından değerlendirildi mi?
Epilepsi (havale, sara rahatsızlığı) tedavisi aldı mı?
Evet: Hayır: **
- 3) Çocuğunuz baygınlığa sebep olacak derecede kafasına darbe aldı mı? Gözlem altında tutuldu mu? (Basit kafa darbeleri için hayırı işaretleyin)
Evet: Hayır:
- 4) Çocuğunuz hangi elini kullanmaktadır?
Sağ: Sol:
- 5) Şu an ya da son 1 yıl içerisinde çocuğunuzun herhangi bir psikiyatri ilacı alıyor mu?
Evet: Hayır:
- 6) Çocuğunuza herhangi bir doktor tarafından hastalık tanısı kondu mu?
(Boğaz enfeksiyonu, sinüzit ishal, suçiçeği, kızamık gibi her çocukta görülebilen basit hastalıklar var ise hayırı işaretleyin) (Lütfen astım ve allerjik rahatsızlıklar, bağışıklık sistemi sorunları, romatizmal hastalık, Akdeniz anemisi, lösemi-lenfoma ve bunun gibi hastalıkları belirtin.)
Evet ise tanı nedir:
Hayır:
- 7) Çocuğunuza çocuk psikiyatri doktoru tarafından tanı konuldu mu? Evet ise belirtiniz.
Evet: Tanısı:
Hayır:
- 8) Çocuğunuz kafası karışık ya da şaşkın görünümde midir?
Hayır: Bazen evet: Sıklıkla evet:
- 9) Çocuğunuz gündüzleri hayal dünyasına dalıp gider ya da kendini unutmuyor mu?
Hayır: Bazen evet: Sıklıkla evet:
- 10) Çocuğunuz boş gözlerle uzun uzun bakar mı?
Hayır: Bazen evet: Sıklıkla evet:
- 11) Çocuğunuzun hareketli değil, yavaş ya da ağırkanlı mıdır (cansız, ağır hareket eden, uyuşuk, durgun vs..) ?
Hayır: Bazen evet: Sıklıkla evet: