

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

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TANILI  
6-12 YAŞ ARASI ÇOCUKLARDA SERUM BÜYÜME  
FAKTÖRLERİ İLE BİRLİKTE GALANİN DÜZEYLERİNİN VE  
BUNLARLA İLİŞKİLİ OLABİLECEK ETMENLERİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Cavithan GÜMÜŞ**

**TEZ DANIŞMANI  
Dr. Öğr. Üyesi İpek PERÇİNEL YAZICI**

**ELAZIĞ  
2020**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Kemal Utku YAZICI

**Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Dr. Öğr. Üyesi İpek PERÇİNEL YAZICI \_\_\_\_\_ Danışman

**Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri**

.....

.....

.....

.....

.....

## TEŞEKKÜR

Asistanlığım boyunca desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime katkı sağlayan, tezimin her aşamasında bilgilerini ve desteğini eksik etmeyen tez danışmanım sayın Dr. Öğr. Üyesi İpek PERÇİNEL YAZICI'ya,

Asistanlık eğitimimin her aşamasında büyük emekleri olan, tezimin planlanması ve yürütülmesinde yol gösterici olan, bugünlere gelmemde büyük emek sahibi olan Anabilim Dalı Başkanımız sayın Doç. Dr. Kemal Utku YAZICI'ya,

Bilgi ve birikimleriyle asistanlığımda ve tezimin biyokimyasal değerlendirme aşamasında bana yardımcı olan sayın Prof. Dr. Bilal ÜSTÜNDAĞ'a,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, asistanlığım süresince her konuda desteklerini benden esirgemeyen asistan arkadaşlarım Dr. Ebru DÖNERAY, Dr. Fatma KURT, Dr. Sevim KARAER ve Dr. Şükrü Kaan ÖZTÜRK'e,

İlgisi, anlayışı ve sonsuz sevgisiyle beni daha güçlü kılan eşim Uzm. Dr. Tuğba GÜMÜŞ'e, biricik oğlum Ceyhun GÜMÜŞ'e ve hayatım boyunca benden desteklerini esirgemeyen anneme, babama ve tüm aileme;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Cavithan GÜMÜŞ**

**Elazığ 2020**

## ÖZET

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), çocuklarda en sık görülen psikiyatrik bozukluklardan birisi olmakla birlikte etiyolojisi halen net olarak belirlenememiştir. Çalışmamızda, DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde serum beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), sinir büyüme faktörü (NGF), glial hücre türevli nörotrofik faktör (GDNF) ve galanin seviyelerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Ek olarak bulgular sağlıklı kontrol olgularıyla karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya DEHB tanısı konan 6 ile 12 yaş arasındaki 58 olgu ve 60 sağlıklı kontrol olgusu dahil edilmiştir. Tanı değerlendirmesinde, DSM-5 kriterleri ile birlikte Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-Türkçe Uyarlaması kullanılmıştır. Bunların yanında tüm olgulara Sosyodemografik veri formu, Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği, Conners Ebeveyn/Öğretmen Derecelendirme Ölçeği-Yenilenmiş Uzun Form, Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği, Çocuklar İçin Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri uygulanmıştır. Başlangıçta çalışmaya alınan tüm olguların, serum BDNF, NGF, GDNF ve galanin seviyeleri değerlendirilmiştir. Sonrasında DEHB grubuna metilfenidat başlanmıştır ve tedavinin 10. haftasında DEHB olguları, serum BDNF, NGF, GDNF ve galanin düzeyleri açısından yeniden değerlendirilmişlerdir.

Tedavi öncesinde DEHB grubunda serum BDNF, NGF, GDNF ve galanin değerleri kontrol grubundan anlamlı yüksek saptanmıştır. Tedavi sonrası serum BDNF, NGF, GDNF ve galanin değerleri tedavi öncesine göre anlamlı düşük bulunmuştur. Ölçek puanları ile BDNF, NGF, GDNF ve galanin düzeyleri arasında korelasyon bulunmamıştır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre serum büyüme faktörleri ve galanin moleküllerinin DEHB tanılı olgularda değerlendirilmeye değer parametreler oldukları düşünülmüştür. DEHB'nin etiopatogenezinin ve tedaviyle değişen nörokimyasal süreçlerin aydınlatılması adına, daha uzun süreli tedavilerle ve daha geniş örneklem gruplarıyla yapılacak olan ileri çalışmalar gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, BDNF, NGF, GDNF, galanin

## **ABSTRACT**

### **EVALUATION THE LEVELS OF SERUM GROWTH FACTORS, GALANIN AND THE FACTORS THAT MAY BE RELATED TO THEM IN CHILDREN AGED 6-12 YEARS DIAGNOSED WITH ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER**

Although attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a common neuropsychiatric disorder in childhood, its etiology has not been fully elucidated yet. In our study, it was aimed to investigate the levels of serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF), nerve growth factor (NGF), glial cell-derived neurotrophic factor (GDNF) and galanin in children and adolescents diagnosed with ADHD and to compare the findings with healthy controls.

Our sample was composed of 58 ADHD aged 6-12 years and 60 healthy control cases. During diagnostic evaluation, along with DSM-5 criteria, Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version-Turkish Version applied to all cases. Sociodemographic data form, DSM-IV-Based Child and Adolescent Behavioral Disorders Screening and Rating Scale, Conners' Parent/Teacher Rating Scale-Revised Long Form, Child Depression Inventory, State-Trait Anxiety Inventory for Children applied. All cases included in the study were evaluated in terms of serum BDNF, NGF, GDNF and galanin levels at baseline. Then, methylphenidate treatment was started and ADHD cases were reevaluated in terms of serum BDNF, NGF, GDNF and galanin levels in the tenth week of treatment.

In the ADHD group baseline levels of serum BDNF, NGF, GDNF and galanin were found significantly higher than healthy controls. However, post-treatment levels of serum BDNF, NGF, GDNF and galanin were found significantly lower compared to baseline levels. There was no correlation between scale scores and levels of serum BDNF, NGF, GDNF and galanin.

As a result of our study, it is thought that serum growth factors and galanin are worth evaluating parameters in patients with ADHD. Further studies with longer-

term treatments and larger sample groups are required for to elucidate the etiopathogenesis of ADHD and neurochemical processes that change with treatment.

**Keywords:** Attention deficit hyperactivity disorder, BDNF, NGF, GDNF, galanin



## İÇİNDEKİLER

|                                                  |      |
|--------------------------------------------------|------|
| <b>BAŞLIK SAYFASI</b>                            | i    |
| <b>ONAY SAYFASI</b>                              | ii   |
| <b>TEŞEKKÜR</b>                                  | iii  |
| <b>ÖZET</b>                                      | iiii |
| <b>ABSTRACT</b>                                  | iv   |
| <b>İÇİNDEKİLER</b>                               | vii  |
| <b>TABLO LİSTESİ</b>                             | xi   |
| <b>ŞEKİL LİSTESİ</b>                             | xiii |
| <b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>                       | xiv  |
| <b>1. GİRİŞ</b>                                  | 1    |
| 1.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu    | 3    |
| 1.1.1. Tanım ve Tarihçe                          | 3    |
| 1.1.2. Epidemiyoloji                             | 4    |
| 1.1.3. Klinik Özellikler, Tanı ve Ayırıcı Tanı   | 5    |
| 1.1.4. Komorbidite                               | 9    |
| 1.1.5. Etiyoloji                                 | 9    |
| 1.1.5.1. Genetik Etmenler                        | 10   |
| 1.1.5.2. Nöroanatomik Etmenler                   | 11   |
| 1.1.5.3. Nörokimyasal Etmenler                   | 12   |
| 1.1.5.4. Nöropsikolojik Etmenler                 | 13   |
| 1.1.5.5. Çevresel ve Psikososyal Etmenler        | 13   |
| 1.1.6. Tedavi                                    | 14   |
| 1.1.6.1. Farmakolojik Tedavi                     | 15   |
| 1.1.6.2. Psikososyal ve Davranışsal Yöntemler    | 17   |
| 1.1.7. Gidiş                                     | 18   |
| 1.2. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör            | 19   |
| 1.2.1. Yapısı ve İşlevleri                       | 19   |
| 1.2.2. DEHB Dışı Psikiyatrik Bozukluklar ve BDNF | 21   |
| 1.2.3. DEHB ve BDNF                              | 23   |
| 1.3. Sinir Büyüme Faktörü                        | 25   |

|                                                                                                                                                                                                                                                         |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.3.1. Yapısı ve İşlevleri                                                                                                                                                                                                                              | 25 |
| 1.3.2. DEHB Dışı Psikiyatrik Bozukluklar ve NGF                                                                                                                                                                                                         | 27 |
| 1.3.3. DEHB ve NGF                                                                                                                                                                                                                                      | 28 |
| 1.4. Glial Hücre Türevli Nörotrofik Faktör                                                                                                                                                                                                              | 29 |
| 1.4.1. Yapısı ve İşlevleri                                                                                                                                                                                                                              | 29 |
| 1.4.2. DEHB Dışı Psikiyatrik Bozukluklar ve GDNF                                                                                                                                                                                                        | 30 |
| 1.4.3. DEHB ve GDNF                                                                                                                                                                                                                                     | 31 |
| 1.5. Galanin                                                                                                                                                                                                                                            | 32 |
| 1.5.1. Yapısı ve İşlevleri                                                                                                                                                                                                                              | 32 |
| 1.5.2. DEHB Dışı Psikiyatrik Bozukluklar ve Galanin                                                                                                                                                                                                     | 34 |
| 1.5.3. DEHB ve Galanin                                                                                                                                                                                                                                  | 35 |
| <b>2. GEREÇ ve YÖNTEM</b>                                                                                                                                                                                                                               | 38 |
| 2.1. Örneklemenin Seçimi                                                                                                                                                                                                                                | 38 |
| 2.2. Değerlendirme Aşamasında Kullanılan Araçlar                                                                                                                                                                                                        | 41 |
| 2.2.1. Sosyodemografik Veri Formu                                                                                                                                                                                                                       | 41 |
| 2.2.2. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-Türkçe Uyarlaması (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children-Present and Lifetime Version, K-SADS-PL) | 41 |
| 2.2.3. Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (DEYDB DSM-IV Değerlendirme Ölçeği)                                                                                                         | 42 |
| 2.2.4. Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği-Yenilenmiş Uzun Form (CEDÖ Y: U)                                                                                                                                                                           | 42 |
| 2.2.5. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği-Yenilenmiş Uzun Form (CÖDÖ Y: U)                                                                                                                                                                          | 43 |
| 2.2.6. Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği (ÇDÖ)                                                                                                                                                                                                             | 43 |
| 2.2.7. Çocuklar İçin Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri (ÇDSKE)                                                                                                                                                                                           | 43 |
| 2.2.8. Genel Klinik İzlenim Ölçeği-Şiddet (Clinic Global Impression Scale-Severity, CGI-S) ve Genel Klinik İzlenim Ölçeği-Düzelme (Clinic Global Impression Scale-Improvement, CGI-I)                                                                   | 44 |

|                                                                                                                                                          |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.3. Uygulama                                                                                                                                            | 44 |
| 2.4. Biyokimyasal Değerlendirme                                                                                                                          | 45 |
| 2.5. İstatistiksel Analiz                                                                                                                                | 45 |
| <b>3. BULGULAR</b>                                                                                                                                       | 48 |
| 3.1. Olguların Sosyodemografik Verileri                                                                                                                  | 48 |
| 3.1.1. Yaş                                                                                                                                               | 48 |
| 3.1.2. Cinsiyet                                                                                                                                          | 48 |
| 3.1.3. Beden Kitle İndeksi (BKİ)                                                                                                                         | 49 |
| 3.1.4. Ebeveyn Yaşı                                                                                                                                      | 49 |
| 3.1.5. Ebeveyn Eğitimi                                                                                                                                   | 50 |
| 3.1.6. Ebeveyn Çalışma Durumu                                                                                                                            | 51 |
| 3.1.7. Aile Tipi                                                                                                                                         | 52 |
| 3.1.8. Ailenin Ortalama Gelir Düzeyi                                                                                                                     | 52 |
| 3.1.9. Yaşam Yeri                                                                                                                                        | 53 |
| 3.2. Ölçek Verileri                                                                                                                                      | 54 |
| 3.2.1. Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (DEYDB DSM-IV Değerlendirme Ölçeği)-Aile     | 54 |
| 3.2.2. Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (DEYDB DSM-IV Değerlendirme Ölçeği)-Öğretmen | 55 |
| 3.2.3. Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği-Yenilenmiş Uzun Form (CEDÖ Y: U)                                                                            | 56 |
| 3.2.4. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği-Yenilenmiş Uzun Form (CÖDÖ Y: U)                                                                           | 58 |
| 3.2.5. Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği (ÇDÖ)                                                                                                              | 60 |
| 3.2.6. Çocuklar İçin Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri (ÇDSKE)                                                                                            | 61 |
| 3.2.7. Genel Klinik İzlenim Ölçeği-Şiddet (Clinic Global Impression Scale-Severity, CGI-S)                                                               | 62 |
| 3.2.8. Genel Klinik İzlenim Ölçeği-Düzelme (Clinic Global Impression Scale-Improvement, CGI-I)                                                           | 62 |
| 3.3. Kan Parametrelerinin Değerlendirilmesi                                                                                                              | 63 |

|                                                                                                         |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.3.1. BDNF, NGF, GDNF ve Galanin Düzeylerinin DEHB ve Kontrol Grubunda Karşılaştırılması               | 63  |
| 3.3.2. DEHB Grubunda BDNF, NGF, GDNF ve Galanin Düzeylerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması | 64  |
| 3.3.3. DEHB Grubunda Cinsiyete Göre BDNF, NGF, GDNF ve Galanin Düzeyleri                                | 65  |
| 3.3.4. DEHB Grubunda BDNF, NGF, GDNF ve Galanin Düzeylerinin Yaş İle İlişkisi                           | 67  |
| 3.3.5. DEHB Grubunda BDNF, NGF, GDNF ve Galanin Düzeylerinin CEDÖ Y: U Puanları İle İlişkisi            | 68  |
| 3.3.6. DEHB Grubunda BDNF, NGF, GDNF ve Galanin Düzeylerinin CÖDÖ Y: U Puanları İle İlişkisi            | 70  |
| 3.3.7. DEHB Grubunda Baskın Görünüme Göre BDNF, NGF, GDNF ve Galanin Düzeyleri                          | 71  |
| <b>4. TARTIŞMA</b>                                                                                      | 74  |
| <b>5. KAYNAKLAR</b>                                                                                     | 87  |
| <b>6. EKLER</b>                                                                                         | 125 |
| <b>7. ÖZGEÇMİŞ</b>                                                                                      | 148 |

## TABLO LİSTESİ

|                   |                                                                                   |    |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b>   | Grupların yaş özellikleri                                                         | 48 |
| <b>Tablo 2.</b>   | Grupların cinsiyete göre dağılım özellikleri                                      | 49 |
| <b>Tablo 3.</b>   | Grupların BKİ'ye göre dağılım özellikleri                                         | 49 |
| <b>Tablo 4.</b>   | Grupların anne-baba yaşına göre dağılım özellikleri                               | 50 |
| <b>Tablo 5.</b>   | Grupların ebeveyn eğitime göre dağılım özellikleri                                | 51 |
| <b>Tablo 6.</b>   | Grupların ebeveyn çalışma durumuna göre dağılım özellikleri                       | 52 |
| <b>Tablo 7.</b>   | Grupların aile tipine göre dağılım özellikleri                                    | 52 |
| <b>Tablo 8.</b>   | Grupların aile gelir düzeyine göre dağılım özellikleri                            | 53 |
| <b>Tablo 9.</b>   | Grupların yaşadıkları yere göre dağılım özellikleri                               | 53 |
| <b>Tablo 10.</b>  | Grupların DEYDB DSM-IV Ölçeği-Aile puanlarına göre değerlendirilmesi              | 54 |
| <b>Tablo 11.</b>  | Grupların DEYDB DSM-IV Ölçeği-Öğretmen puanlarına göre değerlendirilmesi          | 55 |
| <b>Tablo 12.</b>  | Grupların CEDÖ Y:U puanlarına göre değerlendirilmesi                              | 58 |
| <b>Tablo 13.</b>  | Grupların CÖDÖ Y:U puanlarına göre değerlendirilmesi                              | 60 |
| <b>Tablo 14.</b>  | Grupların ÇDÖ puanları                                                            | 61 |
| <b>Tablo 15.</b>  | Grupların ÇDSKE puanları                                                          | 61 |
| <b>Tablo 16.</b>  | DEHB olgularının CGI-S'e göre dağılımı                                            | 62 |
| <b>Tablo 17.</b>  | DEHB olgularının CGI-I'ya göre dağılımı                                           | 62 |
| <b>Tablo 18.</b>  | Grupların kan parametreleri düzeyleri                                             | 64 |
| <b>Tablo 19.</b>  | Tedavi öncesi ve sonrası kan parametreleri                                        | 65 |
| <b>Tablo 20a.</b> | Tedavi öncesinde cinsiyete göre kan parametreleri                                 | 66 |
| <b>Tablo 20b.</b> | Tedavi sonrasında cinsiyete göre kan parametreleri                                | 67 |
| <b>Tablo 21a.</b> | Tedavi öncesi kan parametreleri ile olguların yaşları arasındaki ilişki           | 67 |
| <b>Tablo 21b.</b> | Tedavi sonrası kan parametreleri ile olguların yaşları arasındaki ilişki          | 68 |
| <b>Tablo 22.</b>  | Tedavi öncesi kan parametreleri ile olguların CEDÖ Y:U puanları arasındaki ilişki | 69 |
| <b>Tablo 23.</b>  | Tedavi öncesi kan parametreleri ile olguların CÖDÖ Y:U puanları arasındaki ilişki | 71 |
| <b>Tablo 24a.</b> | Tedavi öncesi kan parametrelerinin DEHB baskın görünümüne göre değerlendirilmesi  | 72 |

**Tablo 24b.** Tedavi sonrası kan parametrelerinin DEHB baskın görünümüne göre değerlendirilmesi

73



## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Yöntem

47



## KISALTMALAR LİSTESİ

|                 |                                                               |
|-----------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>AACAP</b>    | : Amerikan Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Akademisi              |
| <b>BDNF</b>     | : Beyin kaynaklı nörotrofik faktör                            |
| <b>cAMP</b>     | : Siklik adenozin monofosfat                                  |
| <b>CEDÖ Y:U</b> | : Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği-Yenilenmiş Uzun Form  |
| <b>CGI-I</b>    | : Genel Klinik İzlenim Ölçeği-Düzelme                         |
| <b>CGI-S</b>    | : Genel Klinik İzlenim Ölçeği-Şiddet                          |
| <b>CÖDÖ Y:U</b> | : Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği-Yenilenmiş Uzun Form |
| <b>COMT</b>     | : Katekol-O- metiltransferaz                                  |
| <b>CREB</b>     | : cAMP yanıt elemanı bağlayıcı protein                        |
| <b>ÇDÖ</b>      | : Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği                              |
| <b>ÇDSKE</b>    | : Çocuklar İçin Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri              |
| <b>DAT</b>      | : Dopamin taşıyıcısı                                          |
| <b>DB</b>       | : Davranım bozukluğu                                          |
| <b>DEHB</b>     | : Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu                    |
| <b>DEYDB</b>    | : Dikkat eksikliği ve yıkıcı davranış bozuklukları            |
| <b>DRD2</b>     | : Dopamin D2 reseptör                                         |
| <b>DRD3</b>     | : Dopamin D3 reseptör                                         |
| <b>DRD4</b>     | : Dopamin D4 reseptör                                         |
| <b>DSM</b>      | : Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders       |
| <b>ELISA</b>    | : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay                           |
| <b>FDA</b>      | : Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi                               |
| <b>GABA</b>     | : Gama-aminobütirik asit                                      |
| <b>GalR1</b>    | : Galanin reseptör 1                                          |
| <b>GalR2</b>    | : Galanin reseptör 2                                          |
| <b>GalR3</b>    | : Galanin reseptör 3                                          |
| <b>GNF</b>      | : Glial hücre türevli nörotrofik faktör                       |
| <b>GFL</b>      | : GDNF ailesi ligandı                                         |
| <b>GFR</b>      | : GDNF ailesi reseptörü                                       |
| <b>HPA</b>      | : Hipotalamo pitüiter adrenal                                 |
| <b>HTR1B</b>    | : Serotonin 1B reseptör                                       |
| <b>HTR2A</b>    | : Serotonin 2A reseptör                                       |
| <b>ICD-10</b>   | : International Classification of Diseases-10                 |

|                               |                                                                                                           |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>K-ARS</b>                  | : Korean ADHD Rating Scale                                                                                |
| <b>kDA</b>                    | : Kilodalton                                                                                              |
| <b>KOKGB</b>                  | : Karşıt olma karşı gelme bozukluğu                                                                       |
| <b>K-SADS-PL</b>              | : Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children-Present and Lifetime Version |
| <b>MAPK</b>                   | : Mitojen aktive edici protein kinaz                                                                      |
| <b>MDB</b>                    | : Major depresif bozukluk                                                                                 |
| <b>mRNA</b>                   | : Mesajcı ribonükleik asit                                                                                |
| <b>MTA</b>                    | : Multimodal Treatment Study of Children with ADHD                                                        |
| <b>NGF</b>                    | : Sinir büyüme faktörü                                                                                    |
| <b>NICE</b>                   | : The National Institute for Health and Care Excellence                                                   |
| <b>NT-3</b>                   | : Nörotrofin-3                                                                                            |
| <b>NT-4/5</b>                 | : Nörotrofin-4/5                                                                                          |
| <b>OKB</b>                    | : Obsesif kompulsif bozukluk                                                                              |
| <b>OROS</b>                   | : Osmotic release oral system                                                                             |
| <b>OSB</b>                    | : Otizm spektrum bozukluğu                                                                                |
| <b>PATS</b>                   | : Preschool ADHD Treatment Study                                                                          |
| <b>PI3K</b>                   | : Fosfoinositol 3-kinaz                                                                                   |
| <b>PLC<math>\gamma</math></b> | : Fosfolipaz C $\gamma$                                                                                   |
| <b>REM</b>                    | : Hızlı göz hareketi                                                                                      |
| <b>SFK</b>                    | : SRC-ailesi kinazı                                                                                       |
| <b>SNAP-25</b>                | : Sinaptik vezikül düzenleyici protein-25                                                                 |
| <b>SPSS</b>                   | : Statistical Package for Social Sciences                                                                 |
| <b>TSSB</b>                   | : Travma sonrası stres bozukluğu                                                                          |
| <b>TrkA</b>                   | : Tropomiyozin reseptör kinaz A                                                                           |
| <b>TrkB</b>                   | : Tropomiyozin reseptör kinaz B                                                                           |

## 1. GİRİŞ

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), çocuklarda en sık görülen psikiyatrik bozukluklardan biridir. Bozukluğun temel iki belirti alanı, dikkatsizlik ve aşırı hareketlilik/impulsivitedir (1). DEHB, çocukluk çağında başlar ve genellikle belirtiler erişkin yaşamda da devam eder (2). Oldukça sık görülen bir bozukluk olmasına karşın etiyolojisi halen net bir şekilde belirlenememiştir. Günümüzde bu bozukluğun; nörobiyolojik, genetik ve çevresel faktörlerin birlikte etkileşimi sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir (3).

Son dönemlerde, nöronal fonksiyonun düzenlenmesinde önemli rol oynadığı düşünülen büyüme faktörlerinin (nörotrofinler) DEHB etiopatogenezi ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir (4, 5). Nörotrofinler, insanlarda BDNF, NGF, nörotrofin-3 (Neurotrophin 3, NT-3) ve nörotrofin-4/5 (Neurotrophin-4/5, NT-4/5) gibi çeşitli nörotrofinleri içeren homodimerik protein ailesidir (6). Nörotrofinlerin biyolojik fonksiyonu periferik ve merkezi sinir sistemlerinin gelişimi, bakımı ve sağ kalımıdır (7).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, 32 kilodalton (kDa) ağırlığında prekürsör olan pro-BDNF şeklinde üretilir. İntra veya ekstrasellüler alanda gerçekleşen süreçler aracılığıyla 14 kDa'lık matür protein elde edilir (8). Birçok klinik çalışmada, BDNF'nin major depresif bozukluk (MDB), panik bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk (OKB), şizofreni, travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) gibi ruhsal hastalıkların patofizyolojisine katılımının olabileceği işaret edilmiştir (9-13). BDNF, DEHB'de büyüme faktörleri içinde en çok çalışılan moleküldür ancak sonuçların henüz netlik kazanmadığı görülmektedir (14-24).

Nörotrofin ailesinin en iyi karakterize edilmiş üyelerinden biri olan NGF, yaklaşık olarak 26 kDa ağırlığındadır ve 33,8 kDa ağırlığında pre-pro-NGF adı verilen prekürsörden üretilir (25, 26). NGF, öğrenme süreçlerinde ve dikkat sistemlerinde yer alan bazal forebrain kolinerjik nöronlarda önemli bir rol oynar (4, 27). Nöronal homeostazın korunmasında rol oynadığı için NGF seviyesindeki değişiklikler çeşitli nöropsikiyatrik bozukluklara yol açabilir (28). Yapılan çalışmalar NGF'nin depresyon, şizofreni, OKB, anksiyete bozuklukları gibi diğer psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisine katılımının olabileceğine işaret etmektedir (11, 28-33).

DEHB olan çocuklarda ise dolaşımdaki NGF seviyelerini inceleyen dört çalışmaya rastlanmış olup sonuçlarının netlik kazanmadığı görülmektedir (19, 34-36).

Aktive edilmiş GDNF, 32-42 kDa arasında disülfid bağlı bir homodimerdir ve 211 aminoasitlik pro-GDNF denilen prekürsörün proteolize uğraması sonucu 134 aminoasitlik olgun GDNF oluşur (37). GDNF beyinde fazla miktarda bulunur; nöroinflamatuvar ve oksidatif hasara karşı nöroprotektif etkileri ile hem serotonerjik hem de dopaminerjik nöronların sağkalımı ve korunması için önemli rollere sahip olduğu belirtilmektedir (38). Aynı zamanda, hayvanlarda öğrenme ve hafıza da dahil olmak üzere bilişsel işlevlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (39). Literatür incelendiğinde, GDNF'nin anksiyete bozuklukları, depresyon, OKB, şizofreni, panik bozukluk gibi psikiyatrik hastalıklar ile ilişkili olabileceğini bildiren çalışmalara rastlanmaktadır (11, 32, 40-43). Görülebildiği kadarıyla periferik GDNF düzeylerini DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde değerlendiren dört çalışmaya ulaşılmıştır. Bu çalışmaların üçünde DEHB'li çocuklarda GDNF düzeyleri sağlıklı kontrollerden yüksek bulunmuş, birinde ise anlamlı farklılaşmamıştır (19, 35, 36, 44).

Galanin, GAL geninden kodlanan 123 aminoasitlik bir prekürsör molekül halinde preprogalanin olarak üretilir ve daha sonra insanlarda 30 aminoasit içeren matür galanin haline dönüşür (45). Galanin beyinde ve omurilikte yaygın olarak bulunur (45). Galanin; uyku regülasyonu, nosisepsiyon, uyanma, beslenme, biliş, afekt düzenlenmesi, kan basıncının düzenlenmesi gibi birçok fizyolojik görevlerde rol alır (45, 46). Ayrıca galaninin nöroprotektif etkinliği de bulunmaktadır (47). Literatür taraması yapıldığında bugüne kadar yapılan çalışmalarda galaninin depresyon, anksiyete bozuklukları gibi bazı psikiyatrik bozukluklarla ilişkili olabileceği bulunmuştur (48-52). Ancak görülebildiği kadarıyla DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde serum galanin düzeylerini değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda büyüme faktörleri ile yapılmış mevcut çalışmaların sonuçlarının henüz netlik kazanmadığı, bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir. Ek olarak, literatür incelendiğinde DEHB tanılı olgularda galanin düzeylerinin değerlendirildiği herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Tüm bu bulguların ışığında, bu çalışmada, etiyolojisi henüz net olarak belirlenmemiş bir bozukluk olan DEHB'de serum büyüme faktörleri ve serum

galanın düzeylerinin değerlendirilmesi ve bulguların sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## **1.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu**

### **1.1.1. Tanım ve Tarihçe**

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu; sıklıkla bireyin gelişimsel düzeyine uymayan dikkatsizlik, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik ile karakterize; okul, toplum veya işle ilgili alanları olumsuz etkileyen ve çoğunlukla yaşam boyu süregiden nörogelişimsel bir bozukluktur (53).

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun tanımlanması farklı şekillerde de olsa uzun yıllar öncesine dayanmaktadır. 1798 yılında Sir Alexander Crichton tarafından yazılan bir kitapta dikkatsizlikle ilgili bulgulardan bahsedilmiştir (54). 1846 yılında Alman psikiyatrist Heinrich Hoffmann DEHB'yi "inhibisyon defekti" olarak tanımlarken, 1902 yılında yayımlanan bir makalede "motor ajitasyon, dikkat problemleri ve dürtüleri kontrol etmede güçlük" olarak tanımlanmıştır (55). Devam eden yıllarda "beyin hasarlı çocuklar" kavramı ileri sürülmüş, ancak beyin hasarına yönelik yeterli kanıt olmadığı için 1950'lerde "minimal beyin hasarı", daha sonraki yıllarda ise "minimal beyin disfonksiyonu" tanımlamaları kullanılmıştır (56).

Psikiyatrik sınıflandırma sistemlerinde ise, bozuklukla ilgili ilk sınıflama 1968'de yayımlanmış olan DSM-II'de (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders II) yapılmıştır ve burada "Çocukluk Çağının Hiperkinetik Reaksiyonu" tanımlaması kullanılmıştır (57). DSM-III'te, "Dikkat Eksikliği Bozukluğu" olarak sınıflanmış; hiperaktivitesiz ve hiperaktiviteli görünüm olarak tanımlanmıştır. Temel semptomlar huzursuzluk, ataklık ve dikkatsizlik olarak belirlenmiştir (58). DSM-III-R'de ise "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu" şeklinde düzenlenmiş; hiperaktivite, dikkatsizlik, dürtüsellik belirtilerini değerlendiren 14 maddenin 8'inin bulunması şartı aranmıştır (59). 1994 yılında yayımlanan DSM-IV'te bozukluk "Genellikle İlk Kez Bebeklik, Çocukluk ya da Ergenlik Döneminde Tanısı Konan Bozukluklar" bölümünde "Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları" başlığında incelenmiş ve dikkatsizliğin önde olduğu tip, hiperaktivite/impulsivitenin önde olduğu tip ve kombine tip olarak üç alt tip belirlenmiştir (60). 2000 yılında yayımlanan DSM-IV-TR'de DEHB'nin tanımlamasında herhangi bir değişiklik

yapılmamıştır (61). 2013'te yayımlanan güncel sınıflandırma sistemi olan DSM-5'te, "Nörogelişimsel Bozukluklar" başlığında tanımlanmış; "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu", "Tanımlanmış Diğer Bir Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu" ve "Tanımlanmamış Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu" şeklinde sınıflandırılmıştır. DSM-5'te tanı için gerekli kriterlerden çocuk ve ergenlerde bir alanda en az altı, yetişkinlerde ise en az beş adet kriterin sağlanması yeterli bulunmuş, belirtilerin başlama yaşının on iki yaştan önce olması gerektiği belirtilmiştir (53).

Sıklıkla kullanılan bir diğer sınıflandırma sistemi ise ICD-10'dur (International Classification of Diseases). DEHB, ICD-10'da "Hiperkinetik Bozukluklar" şeklinde tanımlanmış; hiperaktivite bulgusuna vurgu yapılmak istenmiş ve başlangıç yaşı yedi yaş öncesi olarak belirlenmiştir (62).

### **1.1.2. Epidemiyoloji**

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu nörogelişimsel bozukluklar arasında en sık görülenlerden biridir. Tüm dünyada ve ülkemizde DEHB'nin epidemiyolojisine dair çok sayıda çalışmanın yapıldığı izlenmektedir. 2007 yılında, 102 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde DEHB'nin dünya genelindeki sıklığı %5,29 olarak bulunmuştur (63). 2012 yılında yapılan başka bir meta-analiz çalışmasının sonucunda ise DEHB prevalansı %5,9-7,1 olarak saptanmıştır (64).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children, K-SADS) ve DSM-IV tanı kriterleri uygulanarak çocuklardan, ailelerden ve öğretmenlerden edinilen bilgilerle dört sene üst üste DEHB'nin prevalansı hesaplanmıştır. Yapılan incelemede prevalans oranları birinci seneden başlayarak sırasıyla; %13,38, %12,53, %12,22 ve %12,91 olarak bulunmuştur (65). Yakın zamanda yapılan çok merkezli bir çalışmada ise ilköğretim 2., 3. ve 4. sınıf çocuklarında DEHB prevalansı %12,39 olarak saptanmıştır (66). Yapılan çalışmaların sonucunda ülkemizde DEHB prevalansının dünya genelinde yaklaşık %5 olan değerlerin üstünde olduğu görülmektedir. Prevalans farklılıklarının; o toplumun nüfus özelliklerinden, etnik ve kültürel farklılıklarından,

çalışmalarda kullanılan yöntem çeşitliliğinden kaynaklanabileceği belirtilmektedir (67).

Toplum kökenli epidemiyolojik çalışmalarda DEHB tanısı için kız/erkek oranının yaklaşık olarak 1/3 olduğu belirtilmektedir (64). Klinik çalışmalarda ise bu oran 1/9 olarak görülmektedir (68). Kızlarda kliniğe başvuru genellikle dikkatsizlik semptomlarıyla olurken, erkeklerde daha çok yıkıcı davranış problemleri ve hiperaktivite semptomlarıyla olmaktadır (68). DEHB tanılı erkeklerin okul, aile ve sosyal hayatlarında kızlara göre daha çok sorunlarla karşılaştıkları için klinik başvurularının kızlara göre daha çok olduğu bildirilmektedir (69).

### **1.1.3. Klinik zellikler, Tanı ve Ayırıcı Tanı**

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu; dikkat dağınıklığı, aşırı hareketlilik veya dürtüsellikle karakterize bir bozukluktur (53). DEHB'nin klinik özelliklerine göre tanımlanmış üç alt görünümü bulunmaktadır:

Dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm: Bu bireyler genellikle ev ve okul yaşantılarında sık sık dikkat hataları yapma, dikkati sürdürmede güçlük çekme, zamanı uygun kullanma konusunda güçlükler yaşama, zihinsel çabayı sürdürememe, kendisiyle konuşulurken dinlemiyormuş gibi görünme, unutkanlık, sık eşya kaybetme, organize olamama, dağınıklık gibi yakınmalarla kliniğe getirilirler.

Aşırı hareketlilik/drtselliliğin baskın olduğu görünüm: Bu bireyler sürekli kıpır kıpır olma, aşırı konuşma, sabırsızlık, sırasını bekleyememe, huzursuzluk, sakin ve hareketsiz oturmada zorluk çekme, aşırı drtselliliğe bağlı olarak düşünmeden hareket etme, ani tepkilerini kontrol etmede, duygularını denetlemede ve sıra beklemede problem yaşama gibi yakınmalarla kliniğe getirilirler.

Bileşik görünüm: Kliniğe en sık başvuru oluşturan grup olan bu bireyler, hem dikkatsizlik sorunları hem de aşırı hareketliliğin/drtselliliğin bir arada görüldüğü olgulardır (70).

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun tanısı, anamnez ve ayrıntılı klinik değerlendirme ile konur. Bunun için ocuk ve ebeveynle klinik görüşme, ayrıntılı öykü alma, çocuğun tıbbi durumunu değerlendirme, geniş aile öyküsünü sorgulama yapılır. Aile, ocuk ve ğretmen tarafından doldurulan klinik değerlendirme ölçekleri, farklı kaynaklardan detaylı bilgi toplanması açısından ve

DEHB'ye komorbid olarak bulunabilecek diğer hastalıkların da ortaya konması bakımından faydalı olur. DEHB'de tanı koydurucu bir psikometrik test bulunmamakta, tetkikler daha çok tanıyı desteklemek için kullanılmaktadır (71).

Bozukluğun tanısının konabilmesi için DSM-5'te ; belirtilerin on iki yaşından önce başlaması, altı ay veya daha fazla zamandır sürmesi, iki veya daha fazla farklı ortamda (okul, ev veya iş gibi) olması ve hiperaktivite/dürtüsellik veya dikkatsizlik belirti alanlarındaki 9 kriterden 6'sının karşılanması gerekmektedir. Ayrıca bu belirtilerin başka bir ruhsal bozuklukla açıklanamaması ve bireyin toplumsal, okulla veya işle ilgili işlevselliğinin olumsuz olarak etkilenmesi gerekmektedir (53).

### **DSM-5 Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanı Kriterleri (72)**

---

A- Aşağıdakilerden (1) ve/veya (2) ile belirli, işlevselliği bozan, süregiden bir dikkatsizlik ve/veya aşırı hareketlilik-dürtüsellik örüntüsü:

**1. Dikkatsizlik:** Gelişimsel düzeye uygun olmayan ve toplumsal ve okulla/işle ilgili etkinlikleri doğrudan olumsuz etkileyen, aşağıdaki altı ya da daha çok belirti en az altı ay sürmektedir.

**Not:** Belirtiler, yalnızca, karşıt olmanın, karşı gelmenin, düşmanlı tutumun ya da verilen görevleri ya da yönergeleri anlayamamanın bir dışı vurumu değildir.

- a. Çoğunlukla ayrıntılara özen göstermez ya da okulda, işte ya da etkinlikler sırasında dikkatsizce hatalar yapar.
- b. Çoğunlukla iş yaparken ya da oyun oynarken dikkatini sürdürmekte güçlük çeker.
- c. Çoğunlukla kendisine doğru konuşulurken, dinlemiyor gibi görünür.
- d. Çoğunlukla verilen yönergeleri izlemez, okulda verilen görevleri, sıradan günlük işleri ya da işyeri sorumluluklarını tamamlayamaz.
- e. Çoğunlukla işleri ve etkinlikleri düzenlemekte güçlük çeker.
- f. Çoğunlukla sürekli bir zihinsel çaba gerektiren işlerden kaçınır, bu tür işleri sevmez ya da bu tür işlere girmek istemez.
- g. Çoğunlukla işi ya da etkinlikleri için gerekli nesneleri kaybeder.
- h. Çoğunlukla uyaranlarla dikkati kolaylıkla dağılır.
- i. Çoğunlukla günlük etkinliklerde unutkanır.

**2. Aşırı hareketlilik ve dürtüsellik:** Gelişimsel düzeye uygun olmayan ve toplumsal ve okulla/işle ilgili etkinlikleri doğrudan olumsuz etkileyen, aşağıdaki altı

---

---

(ya da daha çok) belirti en az altı aydır sürmektedir:

**Not:** Belirtiler, yalnızca, karşıt olmanın, karşı gelmenin, düşmancıl tutumun ya da verilen görevleri ya da yönergeleri anlayamamanın bir dışavurumu değildir.

a. Çoğunlukla kıpırdanır ya da ellerini ya da ayaklarını vurur ya da oturduğu yerde kıvrılır.

b. Çoğunlukla oturması beklenen durumlarda oturduğu yerden kalkar.

c. Çoğunlukla uygunsuz ortamlarda, ortalıkta koşturur durur ya da bir yere tırmanır (Bu durum, daha büyük gençlerde ve erişkinlerde, kendini huzursuz hissetmekle sınırlı olabilir).

d. Çoğunlukla boş zaman etkinliklerine sessiz bir biçimde katılamaz ya da sessiz bir biçimde oyun oynayamaz.

e. Çoğunlukla sürekli hareket halindedir ve bir motor takılmış gibi davranır.

f. Çoğunlukla aşırı konuşur.

g. Çoğunlukla sorulan soru tamamlanmadan yanıtını hemen söyler.

h. Çoğunlukla sırasını bekleyemez.

i. Çoğunlukla başkalarının sözünü keser ya da araya girer.

B- On iki yaşından önce birkaç dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik/dürtüsellik belirtisi olmuştur.

C- Birkaç dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik/dürtüsellik belirtisi iki ya da daha çok ortamda vardır.

D- Bu belirtilerin, toplumsal, okulla ya da işle ilgili işlevselliği bozduğuna ya da işlevselliğin niteliğini düşürdüğüne ilişkin açık kanıtlar vardır.

E- Bu belirtiler, yalnızca, şizofreni ya da psikozla giden başka bir bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

Olup olmadığını belirtiniz:

**Bileşik görünüm:** Son altı ay içinde, hem A1 (dikkatsizlik), hem de A2 (aşırı hareketlilik/dürtüsellik) tanı ölçütleri karşılanmıştır.

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

**Aşırı hareketliliğin/dürtüsellüğün baskın olduğu görünüm:** Son altı ay içinde A2 (aşırı hareketlilik/dürtüsellik) tanı ölçütü karşılanmıştır, ancak A1 (dikkatsizlik) tanı ölçütü karşılanmamıştır.

---

---

Varsa belirtiniz:

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

O sıradaki ağırlığını belirtiniz:

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

**Orta derecede:** Belirtiler ya da işlevsellikte bozulma “ağır olmayan” ile “ağır” arasında orta bir yerdedir.

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

---

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda görülen semptomlar pek çok psikiyatrik hastalıkta da görülebilecek belirtilerdir. Bu nedenle DEHB'nin birçok psikiyatrik bozuklukla karışma veya birçok psikiyatrik hastalığa eşlik etme olasılığı yüksektir. İşitme ve görme kusuru, kurşun zehirlenmesi, tiroid hastalıkları, uyku bozuklukları (Obstrüktif uyku apnesi, huzursuz bacak sendromu gibi), ilaç etkileri (Antihistaminikler, beta-agonistler, fenobarbital gibi), nutrisyonel sebepler ve madde kullanım bozukluklarının yer aldığı tıbbi durumların DEHB'yi taklit edebileceği ya da DEHB ile birliktelik gösterebileceği akılda tutulmalıdır. Bu durumlara ait belirtiler ilaçlara ya da hastalığın seyrine göre dalgalı bir seyir gösterebilirken, DEHB yaşamın erken dönemlerinde başlayan, farklı ortamlarda süregiden ve fonksiyonel bozulmaya neden olan klinik bir tablodur (73, 74).

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun ayırıcı tanısında; MDB, bipolar bozukluk, yıkıcı duygudurumu düzenleyememe bozukluğu gibi duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları, özel öğrenme güçlüğü, zihinsel yetersizlik, davranım bozukluğu (DB), otizm spektrum bozuklukları (OSB), karşıt olma karşı gelme bozukluğu (KOKGB), OKB, kişilik bozuklukları, madde kullanım bozukluğu, tik bozuklukları gibi psikiyatrik bozuklukların yanı sıra normal gelişim döneminde görülebilen hareketlilik, okul/aile çevresi ilgili problemler de dikkate alınmalıdır (74).

#### **1.1.4. Komorbidite**

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda eş tanı görülme sıklığı oldukça yüksektir. Olguların %67'sinde en az bir tane komorbid ruhsal ya da nörogelişimsel bozukluk görülebilmektedir (75).

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğuna en sık eşlik eden bozukluklar arasında; KOKGB, DB, anksiyete bozuklukları, MDB, yıkıcı duygudurumu düzenleyememe bozukluğu, bipolar bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu, tik bozuklukları ve OKB sayılabilir (76). Ayrıca öğrenme bozuklukları, uyku bozuklukları ve sosyal problemler de DEHB'li çocuklarda sık görülmektedir (77). Bu alanda yapılmış geniş katılımlı bir çalışmada DEHB tanısı olan 4-17 yaş arası bireylerde komorbid ruhsal bozukluklar değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda vakaların %52'sinde en az bir ruhsal bozukluk olduğu, en sık görülen komorbid durumların DB (%16,5), OSB (%12,4), özel gelişimsel dil bozukluğu (%15,4) ve zihinsel yetersizlik (%7,9) olduğu bulunmuştur. Yaş aralığına göre incelendiğinde, erken çocukluk döneminde OSB, tepkisel bağlanma bozukluğu ve zihinsel yetersizlik en sık görülen psikiyatrik tanılar iken; çocuklukta ve ergenlikte, tik bozukluğu, kaygı bozuklukları, DB; geç ergenlikte ise madde kullanım bozukluğu, psikoz ve şizofreni sık saptanmıştır. Cinsiyete göre komorbiditeye bakıldığında; kadınlarda kaygı bozukluğu, MDB, yeme bozukluğu daha sık görülürken, erkeklerde ise OSB, tik bozukluğu ve gelişimsel sorunlar daha fazla görülmüştür (78). Ülkemizde ise 1000 olgu üzerinden yapılan bir çalışmada olguların %41,3'ünde bir, %12'sinde iki ve %3'ünde en az üç komorbidite bulunduğu ve en sık komorbiditelerin sırasıyla KOKGB, DB, MDB, OKB ve anksiyete bozuklukları olduğu bildirilmiştir (79).

#### **1.1.5. Etiyoloji**

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun nedeni halen net olarak aydınlatılamamıştır. Genel olarak birçok genetik, çevresel, nörokimyasal, nörobilişsel ve nöroanatomik faktörlerin erken gelişim sırasında birbirleri ile etkileşimi sonucu oluşan kompleks bir etiyolojisinin olduğu kabul edilmektedir (34). Aşağıda DEHB'nin etiyopatogenezinde rolü olduğu düşünülen faktörler özetlenmiştir.

#### 1.1.5.1. Genetik Etmenler

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu genetik olarak kalıtılabilirliği yüksek bir hastalıktır. Tahmin edilen ortalama kalıtılabilirlik oranı %76 olarak bildirilmektedir (80). DEHB için eş hastalanma oranı monozigot ikizlerde %59-92 arasında, dizigotlarda ise %29-42 civarındadır (81). Birçok çalışma DEHB tanılı bireylerin aile üyeleri arasında yüksek bir DEHB prevalansı bildirmiştir. DEHB'nin normal popülasyonda görülme sıklığı %5-10 arasında iken, kuzenlerde DEHB varlığında %25'lere, kardeşte DEHB varlığında ise %50'ye çıkmaktadır (82). DEHB tanılı çocukların ebeveynlerinde ve kardeşlerinde DEHB olma riskinin sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslandığında sekiz kat fazla olabileceği saptanmıştır (83). Bugüne kadar yapılan çeşitli bağlantı çalışmaları sonucunda DEHB ile ilişkilendirilen 11q22, 6q12, 17p11, 7p13, 4q13.1, 15q15, 4q13.2, 16p13, 5q33.3 gibi yüzden fazla gen bölgesi bildirilmiş olmakla birlikte henüz konuyla ilgili tutarlı bir bulguya rastlanmamıştır (84).

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun genetik etiyolojisi için yapılan bazı çalışmalarda; dopaminerjik, noradrenerjik, serotonerjik, kolinerjik ve santral sinir sistemi gelişim yollarında çeşitli genler ve sinaptosomal ilişkili protein 25kDa (Synaptosomal-Associated Protein 25kDa, SNAP25) ile birlikte BDNF genlerine dikkat çekildiği görülmektedir (85-87). Literatürde dopaminerjik sistemle ilgili gen çalışmalarında, DEHB ile anlamlı ilişkisi en çok gösterilen genler dopamin taşıyıcı 1 (Dopamine Transporter 1, DAT1), dopamin reseptör 4 (Dopamine Receptor 4, DRD4) genleridir (88). Katekol-o-metil transferaz (Catechol-O-methyltransferase, COMT) enzimi, katekolaminlerin dopamin ve noradrenaline indirgenmesinden sorumlu enzimdir ve dopamin aktivitesinin ön planda olduğu frontal lob bölgelerinde bulunur (89). COMT geni, fonksiyonel görüntüleme ve nöropsikolojik çalışmalar sonucunda frontal bölgenin DEHB'de etkilendiğinin bulunmasından sonra aday gen olarak çalışılmaktadır (90, 91). Dopaminerjik yolla ilgili olarak, tirozin hidroksilaz, dopamin dekarboksilaz, dopamin beta hidroksilaz ve monoamin oksidaz A genleri de aday gen olarak çalışılan diğer genlerdir (92). Serotonin disregülasyonu çocuklarda dürtüsel ve agresif davranışlarla ilişkili bulunmuş ve serotoninin DEHB etiyopatogenezinde rol alabileceği düşünülmüştür (93, 94). Serotonerjik sistemle ilgili başlıca incelenen aday genler ise, serotonin

taşıyıcı 5 gen (5-Hydroxytryptamine Transporter, 5-HTT/Solute Carrier Family 6 Member 4, SLC6A4), serotonin reseptör 1B geni (5-Hydroxytryptamine Receptor 1B, HTR1B), serotonin reseptör 2A geni (HTR2A) ve triptofan hidroksilaz 2 (Tryptophan hydroxylase 2, TPH2) genidir (92). Adrenerjik sistemin de, uzun süreli dikkat ve yürütücü işlevleri etkilediği düşünülmektedir (95, 96). Noradrenalin geri alım inhibitörü atomoksetinin DEHB tedavisinde etkin bir ajan olması da, noradrenerjik sistemin etiyopatogeneizde rolü olabileceğini desteklemektedir (96, 97). DEHB’de üzerinde araştırma yapılan noradrenerjik sistem aday genleri; noradrenalin taşıyıcı 1 gen (Noradrenaline Transporter, NAT/Solute Carrier Family 6 Member 2 (SLC6A2NET1/SLC6A2) ve adrenerjik alfa reseptör 2A (Alpha-2A adrenergic receptor, ADRA2A) ve adrenerjik alfa reseptör 2C (Alpha-2C adrenergic receptor, ADRA2C) genleridir (98). Çeşitli çalışmalarda, nikotinik sistem ile de DEHB belirtileri arasında bir ilişki olduğu düşünülmüştür. Örneğin, nikotin uygulamasının DEHB tanısı alan erişkinlerde dikkat ve bellek üzerine olumlu etkisinin gösterilmesi, nikotin agonistlerinin DEHB semptom şiddetini azalttığına gösterilmesi ve DAT1 nakavt farelerde nikotin verilmesinin artmış motor aktiviteyi azaltıp kognitif fonksiyonlar üzerine olumlu etki göstermesi nedeniyle DEHB genetiğinde aday gen olarak nikotinik nörotransmitter sistem ilgi çekmiştir (99-101). N-metil-D-aspartat reseptör 2A geni, N-metil D-aspartat reseptörünün bir alt birimini kodlamaktadır ve ailesel geçişli DEHB genetik çalışmalarında incelenmiştir (102). Bu gen ile DEHB arasında ilişkiyi değerlendiren çalışmaların sonuçları da henüz netlik kazanmamıştır (103, 104).

#### **1.1.5.2. Nöroanatomik Etmenler**

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ilk tanımlandığından itibaren beyin ön bölgesinin etiyolojideki önemi üzerine durulmuş; ilk dönem beyin görüntüleme çalışmaları bu görüşleri desteklerken sonraki yıllarda yapılan görüntüleme çalışmalarında frontal bölgeye ek olarak striatal ve serebellar bölgelerin de etiyolojide oldukça önemli olabileceği gösterilmiştir (105-107). Özellikle 2000’li yıllardan sonra gelişen teknolojik olanaklar sayesinde yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında, DEHB’nin beyin tek bir bölgesine ait bir bozukluk olmaktan çok yaygın bir biçimde etkilendiği bir bozukluk olduğu ortaya konmuştur. Yapılan

manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarında, sağlıklı kontrollere göre DEHB tanılı olgularda, prefrontal korteks, serebellum ve genel beyin hacminde azalma tutarlı olarak gösterilen bulgulardır (105, 108, 109). DEHB tanılı bireylerde prefrontal kortekste anatomik anormalliklerle beraber striatum ve prefrontal korteks bölgelerinin metabolik hızlarında ve kan akımlarında azalmalar olduğu ve tedaviyle artış saptandığı ifade edilmiştir (110). Difüzyon tensör görüntüleme çalışmaları beyin beyaz cevher bağlantıları açısından DEHB olan olgular ile sağlıklı kontroller arasında önemli farklılıklar olabileceğini göstermektedir (111). Dorsolateral prefrontal korteks, dorsal anterior singulat korteks, ventrolateral prefrontal korteks ve striatum; DEHB’de dikkat, motor kontrol, yürütücü işlevler, yanıt inhibisyonu, çalışma belleği ve ödül ile ilgili beyin bölgelerine yönelik yapılan fonksiyonel çalışmalarda en sık araştırılan bölgelerdir (112).

#### **1.1.5.3. Nörokimyasal Etmenler**

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun nörobiyolojisine ışık tutmak için yapılan nörokimyasal çalışmalarda da henüz tam bir tutarlılık sağlanamamış olmakla birlikte, mevcut çalışmaların sonuçları çoğunlukla dopaminerjik ve noradrenerjik sistemdeki sorunlara işaret etmektedir. Dopamin ve noradrenalinin, konsantrasyon, dikkat, motivasyon ve uyanıklık gibi bilişsel fonksiyonlardaki önemli rolü bilinmektedir (113). Dopaminin, bozukluktaki hiperaktivitede ve öğrenme zorluklarında, ayrıca DEHB’de yeri olabileceği düşünülen çalışma belleği sorunlarında rolü olduğu düşünülmektedir (114-116). Yapılan çalışmalarda, DEHB tanılı hastalarda dopamin, DRD2, DRD4, DAT ve DR2/ DR3 oranı yoğunluk farklılıkları bulunduğu gösterilmiştir (117, 118). Kortiko-striato-talamik bölgeler dopamin konsantrasyonunun yoğun olduğu bölgelerdendir. Dopamin ve noradrenalin düzeylerinin optimal olması, yürütücü işlevler gibi prefrontal korteks işlevleri için gereklidir (119).

Noradrenalinin prefrontal kortekste etkilerinin, postsinaptik alfa 2A reseptörleri üzerinden olduğu düşünülmektedir. Prefrontal kortekste postsinaptik alfa 2A reseptörünün uyarılması, dikkat, davranış ve duygu modülasyonunda önemlidir (120). DEHB tedavisinde kullanılan alfa 2A agonistlerinin prefrontal kortekste dikkat ve davranış regülasyonunu arttırarak etkilerini gösterdikleri

bulunmuştur (121). Dopamin ve noradrenalin dışında DEHB ile ilişkili olabileceği düşünülen bir diğer nörotransmitter serotoninidir. Serotonin, DEHB'nin nörobilişsel modelinde yer aldığı öne sürülen davranışsal inhibisyon ve isteksizlikte rol aldığı bildirilmiştir (122, 123). DEHB tanılı çocuklarda yapılan birtakım çalışmalarda, bu olgularda kan serotonin düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır (124). Bunların dışında, prefrontal glutamaterjik nöronların, serotonin ve dopamin salınımında rol oynadıkları bildirilmiş; bazı çalışmalarda, DEHB'de glutamaterjik sistem anormallikleri de gösterilmiştir (125).

#### **1.1.5.4. Nöropsikolojik Etmenler**

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun nörogelişimsel bir bozukluk olduğunu gösteren yayınların artmasıyla beraber, bu bozukluğu açıklamaya çalışan farklı nöropsikolojik kuramlar ortaya çıkmıştır (126-128). Bugüne kadar öne sürülen nöropsikolojik kuramlar arasında en kapsamlı sayılabilecek model, Barkley'in 1997 yılında belirttiği yürütücü işlev modelidir. Barkley, bu modelde DEHB'deki temel problemin "davranışsal inhibisyon" ile ilgili olduğunu ifade etmiş ve bunun bilişsel, duygusal ve davranışsal kendini düzenlemeyle ilgili diğer dört alt yürütücü işlevde de bozulmalara neden olduğunu ileri sürmüştür. Alt yürütücü işlevleri; çalışma belleği, dilin içselleştirilmesi, duygulanım motivasyonu, genel uyarılmışlık düzeyinin düzenlenmesi ve yeniden yapılandırılması olarak sınıflandırmıştır (122). Bir diğer model olan, Thomas Brown'un modelinde ise; DEHB'de odaklanma, harekete geçme, çaba gösterme, bellek, emosyon ve eylemden oluşan yürütücü işlev alanlarında eksiklikler olduğu ileri sürülmüştür (129). DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde yürütücü işlevlerle ilgili literatür bilgilerini gözden geçiren bir makalede, okul öncesi ve okul dönemi vakalarında yapılan araştırmaların birçoğunun, DEHB'li olgularda yürütücü işlev bozuklukları olduğunu gösterdiği ifade edilmiştir. Ek olarak, kısıtlı sayıdaki izlem çalışmalarının, yürütücü işlevlerdeki bu bozukluğun ergenlik ve erişkinlik dönemlerinde de devam edebildiğini bildirdiği belirtilmiştir (130).

#### **1.1.5.5. Çevresel ve Psikososyal Etmenler**

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu etiyolojisine yönelik çok sayıda çevresel ve psikososyal risk etmeniyle ilgili çalışmalar bulunmakla birlikte sonuçlar

henüz netlik kazanmamıştır. Hamilelikte annenin sigara içmesi ile DEHB tanısı arasında ilişki olup olmadığının incelendiği bir gözden geçirme yazısında, hamileliğinde sigara içen annelerin çocuklarında DEHB riskinin iki kattan daha fazla arttığı gösterilmiştir (131). Annenin gebelik sırasında alkol kullanımının da DEHB riskini arttırabileceği bildirilmiştir (132). Bir başka meta-analizde erken doğum öyküsünün DEHB riskini iki kattan fazla artırdığı belirtilmiştir (133). Bir diğer meta-analiz çalışmasında ise, kontrollere göre DEHB'de daha düşük düzeyde omega-3 yağ asitleri bulunduğu gösterilmiş; omega-3 desteğinin DEHB belirtilerini iyileştirmede ılımlı bir etkisinin olduğu bulunmuştur (134). Bunların dışında beslenme ile ilgili olarak, DEHB'li bireylerde sağlıklı çocuklara göre çinko, demir, ferritin ve D vitamini düzeylerinin daha düşük olduğu görülmüştür (135, 136). Bazı viral ensefalitler, anemi, kardiyak hastalıklar, tiroid bozuklukları, perinatal stres, travmatik beyin hasarı, neonatal hipoksi ya da anoksi, annenin gebeliğinde kurşun, civa, manganez gibi ağır metal ve kimyasal maruziyeti, anne depresyonu, stres, evlilik sorunları, yaşam olayları gibi maternal strese yol açan durumlar, otoimmün bozukluklar ve metabolik bozuklukların da DEHB bulgularını ortaya çıkarabildiği belirtilmektedir (3, 137-140).

#### **1.1.6. Tedavi**

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun tedavisine yönelik tedavi kılavuzlarına göre tedavideki en önemli nokta, bozukluğun tanısının doğru konulması, sonrasında hem ailenin hem de çocuğun ayrıntılı bir şekilde bilgilendirilmesidir (141, 142). DEHB tedavisinin ana kategorileri, psikoeğitim, davranışsal ve çevresel değişiklik stratejileri de dahil olmak üzere farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavilerdir. DEHB'de işlevselliğin birçok alanı olumsuz etkilendiğinden, farmakolojik tedaviler ile birlikte psikososyal ve davranışsal müdahalelerin kombine kullanıldığı kapsamlı ve bütüncül bir tedaviye gereksinim duyulmaktadır. DEHB'de kombine tedavi yöntemlerinin en etkili tedavi olduğu ifade edilmekle birlikte farklı sonuçlara ulaşan araştırmalar da mevcuttur (143, 144). DEHB'li çocuklarla yapılmış MTA çalışmasında (Multimodal Treatment Study of Children with ADHD) yaşları 7-9,9 arasında değişen 579 DEHB tanılı olguya 14 ay süreyle farklı tedavi protokolleri uygulanmış (davranışsal terapi, ilaç tedavisi,

kombine tedavi) ve sonuçlar karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak DEHB semptomları için, ilaç tedavisi ve kombine tedavi protokolü tek başına davranışsal terapiden üstün bulunmuştur. Kombine tedavi ile ilaç tedavisi arasında ise temel DEHB semptomlarındaki iyileşme açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (145).

#### **1.1.6.1. Farmakolojik Tedavi**

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar iki ana gruba ayrılabilir: Uyarıcı (psikostimülan) ve uyarıcı olmayan (non-psikostimülan) ilaçlar (146).

Psikostimülanlar; amfetamin türevleri (dekstroamfetamin, metamfetamin, dekstroamfetamin/amfetamin tuzları, lisdeksamfetamin) ve metilfenidattır (kısa/uzun etkili, metilfenidat transdermal sistem). Bunlar prefrontal kortekste dopamin ve norepinefrin nörotransmisyonunu artırır (146). Amfetaminlerin genel olarak etki mekanizmaları monoamin geri alımını engellemek ve depolanan monoaminlerin salınımını artırmaktır (146). Amfetaminin 3 yaş ve üzerinde DEHB'nin tedavisi için kullanımı onaylanmıştır ancak amfetamin türevleri Türkiye'de bulunmadığı için kullanılamamaktadır.

Metilfenidat, merkezi sinir sisteminde presinaptik dopamin ve noradrenalin taşıyıcılarını inhibe ederek etkisini gösterir. Bu durum, dopaminin sinaptik aralık konsantrasyonunu artırarak dopaminerjik sinir iletimini artırır (147). Metilfenidatın kısa ve uzun etki süreli (osmotik) formları mevcuttur. Kısa etki süreli metilfenidat için kullanım dozları, genelde günde iki veya üç doza bölünmüş şekilde 0,3-1,5 mg/kg/gün, uzun etki süreli osmotik formu için ise günde tek doz 0,4-1,8 mg/kg/gün şeklindedir (148). Osmotik kontrollü salınlı oral dağıtım sistemi (Osmotic controlled-release oral delivery system, OROS), kontrollü ilaç vermeyi sağlamak için osmotik basınç kullanan sistemdir. OROS metilfenidat, yarılanma ömrü 6,4 saat olan bir yavaş salınlı uzun etkili bir ilaçtır. OROS-metilfenidatın bu uzun plazma yarılanma ömrü hastalarda bütün gün ilaç etkinliği sağlar (149). Tedavi sırasında, 1-2 hafta aralıklarla doz titrasyonunun yapılması ve hedef doza bu şekilde çıkılması önerilir. Tedavide yan etkinin en düşük, faydanın ise en yüksek olduğu doz miktarının uygulanması gerektiği ifade edilmektedir (150). Metilfenidat tedavisi sırasında sıklıkla görülebilen yan etkiler; uykusuzluk, iştahsızlık, kilo azalması veya

beklenen kilo kazanımının olmaması, karın ağrısı, baş ağrısı ve duygudurum değişiklikleridir. İlaça bağlı olarak, kalp atım hızı ve kan basıncında artış meydana gelebilse de bu durum genellikle ilacın dozunun düzenlenmesi ile kolaylıkla kontrol edilebilir. Nadiren cilt döküntüsü görülebilmektedir (151, 152). Metilfenidatın 6 yaş ve üzerinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) onayı mevcuttur (153).

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tedavisinde kullanılan psikostimülan olmayan diğer ilaçlar; selektif noradrenalin geri alım inhibitörü olan atomoksetin, antidepresanlar (trisiklikler, bupropion, venlafaksin), alfa-2 adrenerjik reseptör agonistleri (klonidin, guanfasin) ve dopaminerjik ajan olan modafinildir (141). Kanada DEHB kılavuzuna göre atomoksetinin de psikostimülan ilaçlarla birlikte tedavide ilk seçenek ajan olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (154). Amerikan Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Akademisi (American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, AACAP) DEHB'ye eşlik eden kaygı bozukluğu, tik bozukluğu veya aktif madde kullanım bozukluğu olan vakalarda atomoksetinin ilk seçenek olabileceğini belirtmektedir. Atomoksetin selektif noradrenalin geri alım inhibitörüdür. Prefrontal kortekste presinaptik norepinefrin taşıyıcılarını inhibe ederek noradrenalin düzeylerini artırır. Bununla birlikte, atomoksetinin, dolaylı olarak dopamin düzeylerini de artırabildiği bildirilmiştir (155, 156). Atomoksetin 6 yaş ve üzerinde DEHB tedavisinde FDA tarafından onaylanan ilk psikostimülan olmayan ajandır (155). En sık bilinen yan etkileri; ağız kuruluğu, uykusuzluk, kabızlık, kusma, baş dönmesi, yorgunluk, mide bulantısı ve dispepsidir (155). Alındıktan yaklaşık 1-2 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşılır (157). Atomoksetin esas olarak CYP2D6 yoluyla metabolize olur ve glukuronidasyona uğrayarak idrarla atılır (157). Önerilen başlangıç dozu 0,5 mg/kg/gün'dür. İki hafta içinde idame dozu olan 1,2 mg/kg/gün'e çıkılabilir. 1,8 mg/kg/gün'lük doza kadar etkinliği görülebilir ancak daha yüksek dozlara çıkmanın klinik açıdan faydası yoktur (155).

Alfa-2 adrenerjik agonistlerin 6 yaş ve üzerinde DEHB tedavisinde FDA onayı vardır (158). Guanfasinin, ikinci seçenek olarak ya da güçlendirme tedavisi için tercih edilebileceği veya tik bozukluğu komorbid tanısı varlığında kullanılabileceği belirtilmektedir (141, 154). Bupropion, klonidin, imipramin ve

modafinil üçüncü derece tedavilere örnek olarak verilebilir. Üçüncü sıra ilaç tedavileri çoğunlukla tedaviye dirençli olgularda kullanılmaktadır (154).

Altı yaşından küçük çocuklarda NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) kılavuzuna göre psikoeğitim, psikoterapi ve aile eğitimi önerilmekte, medikal tedavi önerilmemektedir. Okul dönemi hafif şiddetteki DEHB’de öncelikle ilaç dışı tedaviler önerilmekte, DEHB şiddeti arttıkça farmakolojik tedavilere yer verilmesi gerektiği belirtilmektedir (142). AACAP tarafından yayınlanan okul öncesi dönemde DEHB tedavi algoritmasında, medikal tedaviden önce en az sekiz hafta psikososyal yaklaşımlar ve davranışçı yöntemlere öncelik verilmesi gerektiği; bu yöntemlerin DEHB belirtilerini azaltmada etkin oldukları belirtilmiştir (159). Okul öncesi dönem çocuklarında yapılan çok merkezli DEHB tedavi çalışmasında ise (Preschool ADHD Treatment Study, PATS), metilfenidatın plasebodan daha etkili olduğu ve genellikle iyi tolere edildiği bildirilmiş; ancak etki boyutunun okul dönemindeki çocuklara göre daha az olduğu gösterilmiştir (160).

#### **1.1.6.2 Psikososyal ve Davranışsal Yöntemler**

Psikososyal müdahaleler; aile, çocuk ve okula yönelik çeşitli yöntemleri içermektedir. En önemli adımlardan biri olan psikoeğitimde, aile ve çocuk, tedavi sırasında hastalık ile ilgili aktif olarak bilgilendirilmelidir. Tedavi planı aile ve çocuğun fikirleri alınarak onlar ile birlikte düzenlenmelidir (161). Bilişsel davranışçı terapi ile çocukların kendi davranışlarını kontrol altında tutmalarına, sorun çözme becerilerinin geliştirilmesine yardımcı olunmaya çalışılır. Bireysel psikoterapi ile de DEHB’ye bağlı ortaya çıkan sorunlarla başetme becerilerinin artırılması hedeflenir (161).

Psikososyal tedavi yöntemleri içerisinde etkinliği en çok kanıtlanmış olanlar; davranışçı ebeveyn eğitimi ve okula yönelik eğitim programlarıdır (162). Davranışçı ebeveyn eğitim programları genelde 1-2 saat süren ve toplam 10 ile 20 seans arası süren programlardır (141). Bu programların temel hedefleri; DEHB ile ilgili ailenin bilinçlendirilmesi, ailenin çocuğun yanlış davranışlarına karşı nasıl daha dikkatli ve etkili yaklaşacağını öğrenmesi, sistematik ödül yönteminin veya puan sisteminin uygulanabilmesi, ‘time out’ veya ‘ceza zamanı’ gibi uygulamalarla olumsuz

davranışlara anında son verilebilmesi, ebeveynlerin tutarlı disiplin yaklaşımlarının artırılması, günlük okul karnesinin kullanılması ve oluşabilecek davranış sorunlarının öngörülebilmesidir. Okula yönelik girişimler arasında ise; kalabalık olmayan sınıf ortamlarının oluşturulması, her dersin aynı sınıfta görülmesi yerine derse göre özelleştirilmiş sınıflarda eğitimlerin verilmesinin sağlanması, çocuklara kısa ve net yönergelerin verilmesi, sınıf içerisinde çocuğun dikkatini dağıtabilecek yerlerde oturmamasına özen gösterilmesi, öğretmenlerin birbirleri ile iletişiminin artırılması, sınıf içinde çocuğun aktivitesi arttığında kısa süreli molaların verilmesi, çocuğun özgüveninin ve arkadaş ilişkilerinin artırılmasının sağlanması, ödül mekanizmasının geliştirilmesi ve çocuğa çeşitli sorumluluklar verilmesi sayılabilir (163, 164).

#### **1.1.7. Gidiş**

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu çocuklukta başlayan, olguların çoğunda ergenlik ve erişkinlikte de süren kronik nörogelişimsel bir bozukluktur (141). On yıllık bir izlem çalışmasının sonunda, olguların %58'inde DEHB için tanı kriterlerinin tamamının karşılandığı veya eşik altı DEHB bulgularının olduğu saptanmıştır (165). DEHB bulgularının devam edip etmeyeceği; DEHB'nin şiddeti, ailede psikiyatrik hastalık varlığı, psikiyatrik komorbid tanıların varlığı ile ilişkilendirilmiştir (166, 167).

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanılı bireyler tedavi edilmediklerinde okul ve iş hayatlarında sorunlar, alkol, madde kullanım riski, sık kazaya uğrama, sık eş değiştirme gibi hayatlarını olumsuz etkileyebilecek sorunlarla daha sık karşılaşabilirler (76). DEHB'li hastaların dürtüsellik nedeniyle kaza sonucu yaralanmaya daha çok maruz kaldıkları, aile, okul ve akran sorunlarını daha çok yaşadıkları, akademik ve bilişsel açıdan kendi performanslarının altında kaldıkları; bu kişilerin özgüven eksikliği ve depresyon gelişmesi açısından risk taşıdıkları ifade edilmiştir (76, 168, 169). DEHB tanılı bireyler sağlıklı bireylere göre daha fazla duygudurum ve anksiyete bozuklukları, antisosyal kişilik özellikleri, madde kullanım bozukluğu, artmış suç davranışı gibi problemlerle karşılaşmaktadırlar (165, 170). DEHB tanılı çocuklar tedavi edildiğinde ek psikiyatrik sorunların eşlik etme ihtimali

ve akademik başarısızlık ihtimali azalır (171). Bu yüzden DEHB tanısı alan bireylerin uygun klinik takip ve tedaviyle izlenmesi oldukça önem taşımaktadır.

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda gidişatı belirleyen anahtar faktör tanı alan bireylerin doğru tedavi edilmesidir. Bunun yanı sıra diğer önemli faktörler; bireyin zeka düzeyi, DEHB'nin şiddeti, agresyon düzeyi, engellenme eşiğinin düşüklüğü, okul başarısı, akran ilişkileri, ebeveynlerin çocuk yetiştirme tutumları, sosyoekonomik düzey ve ailedeki psikiyatrik hastalık varlığı olarak sıralanabilir (172). Düşük doğum ağırlığı, perinatal faktörler, olumsuz ebeveyn tutumları, çocuğun arkadaşları tarafından dışlanması, ailede DEHB öyküsünün varlığı, DAT1 ve DRD4 genlerinde polimorfizm olması ve komorbid ruhsal bozuklukların olmasının DEHB'nin gidişini olumsuz etkilediği ifade edilmiştir (173).

## **1.2. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör**

### **1.2.1. Yapısı ve İşlevleri**

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, dimerik bir proteindir ve insanlarda nörotrofik faktör ailesinin bir üyesidir (6). 32 kDa ağırlığında prekürsör olan pro-BDNF şeklinde üretilir; sonrasında intrasellüler ve ekstrasellüler alanda gerçekleşen çeşitli süreçler aracılığıyla yaklaşık 14 kDa'lık matür protein elde edilir (8). İnsan BDNF geninin, 11 ekzon ve 9 promoter bölgesi içerdiği bildirilmektedir (174). BDNF, ilk olarak 1980'lerde Barde ve ark. (175) tarafından domuz beyninden izole edilmiş ve düşük konsantrasyonlarda eksprese edildiği bulunmuştur.

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör fonksiyonel olarak birbirinden farklı olan iki sınıf reseptör aracılığıyla etki eder; p75 (p75NTR) ve tropomiyozin reseptör kinaz B (TrkB) (176). Pro-BDNF, p75NTR'e bağlanarak etkinliğini gösterir ve nöronal apoptozisi uyarır (177). Matür BDNF ise TrkB reseptörüne bağlanarak nöronal gelişimi ve farklılaşmayı, hücresel yaşam döngüsünü, uzun süreli potansiyalizasyon ve sinaptik plastisiteyi uyarır. BDNF bu etkilerini üç farklı hücre içi sinyal yolağı üzerinden gösterir. Bunlar; mitojen aktive edici protein kinaz (mitogen-activated protein kinases, MAPK), fosfolipaz C $\gamma$  (Phospholipase C $\gamma$ , PLC $\gamma$ ) ve fosfoinositol 3-kinaz (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)'dır (178, 179). Transkripsiyon faktörü olan cAMP yanıt elemanı bağlayıcı proteinin (CREB), BDNF'nin etkilerinin ortaya çıkmasında önemli bir rolü vardır (180).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, beyinde geniş ölçüde dağılmış nörotrofik faktördür (181). Serebral korteks ve hipokampus dışında enterik sinir sistemi nöronları, mesane, akciğer ve kolonda da yüksek miktarda bulunmaktadır (182, 183). Beyin hücrelerinin yanında epitel, vasküler endotelyal, kas ve T ve B hücreleri, aktive makrofajlar, trombosit, monosit ve lenfositler de BDNF üretimi ve salınımını yapabilmektedirler (182, 184). Trombositler plazmadan BDNF'yi alıp depolayabilirler. Bu yüzden serumdaki BDNF seviyeleri, plazma BDNF seviyelerinden daha yüksektir (185). Yapılan çalışmalar, BDNF'nin çift taraflı olarak kan-beyin bariyerini geçebileceğini; farelerde serum ve kortikal BDNF düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu göstermiştir (186-188).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, merkezi ve periferik sinir sisteminde hücrel proliferasyon, diferansiyasyon gibi süreçlerde çok sayıda etkiye sahiptir. Olgunlaşmamış nöronların çoğalmasına, farklılaşmasına, olgunlaşmasına ve hayatta kalmasına katılır; olgun nöronlarda sinaps oluşumunu teşvik eder (189, 190). Matür nöronlarda sinaptik etkinlik, nörotransmisyon ve nöroplastisitenin düzenlenmesinde anahtar rol oynar (191, 192). Araştırmalar, BDNF'nin orta beyin dopaminerjik nöronların hayatta kalmasında ve farklılaşmasında kilit bir öneminin olduğunu göstermiştir (193, 194). BDNF, TrkB reseptörüne bağlanarak çeşitli monoamin nöronal sistemlerinin büyümesini ve bakımını artırarak bir nörotransmitter modülatörü olarak görev yapar ve uzun süreli hafıza ve öğrenme gibi nöronal plastisite mekanizmalarına katılarak çalışır (195, 196). BDNF nakavt farelerin olfaktör bulbasında nestin immünoreaktivitesi, BDNF nakavt farelerin daha az koku alma nöronuna sahip olduğunu gösterir. Olfaktör reseptör nöron öncülleri hücre kültürlerine eklendiğinde BDNF, nestin-pozitif nöronların sayısında doza bağlı bir artışa yol açar, bu da BDNF'nin olfaktör nöronal proliferasyonunu etkileyebileceğini düşündürür (197). Transgenik kurbağalarda, aşırı BDNF eksprese etmek glia hücre çoğalmasını destekleyebilir (198). Nörotrofinlerden özellikle BDNF ve NGF, gelişim süreci boyunca hipokampus ve prefrontal korteksi etkilemektedir; bu iki alan psikiyatrik bozukluklarda önemli bir rol oynamaktadır (14, 199).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör genindeki tek nükleotid polimorfizmi psikopatolojinin gelişimi ile ilişkilendirilebilecek makul bir adaydır. Val66Met polimorfizmi, 66. bölgede valinin (Val) metiyonin (Met) amino asiti ile yer

değiştirmesidir. Met aleli varlığı proBDNF'nin hücre içi transferi ve paketlenmesinde bir başarısızlığa neden olur; bu da olgun BDNF'nin aktiviteye bağlı salgılanmasında %25'lik bir azalmaya neden olur (200). Val66Met polimorfizminin psikiyatrik bozukluklardaki rolü iyi çalışılmıştır ancak sonuçlar tutarsızdır (201).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktörün glukoz ve kolesterol metabolizmasında da düzenleyici rolü bulunmaktadır. BDNF'nin, kan glukoz ve yağ metabolizması üzerinde etkili olduğu; glukozun kullanımını arttırdığı ve iştahı azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca insülinotrofik etkisinin olduğu ve pankreasın langerhans adacık hücrelerini koruduğu gösterilmiştir. Tüm bunlara ek olarak kaslarda lipid oksidasyonunu çoğalttığı da saptanmıştır (202).

Hipotalamusta ve beyin korteksinde BDNF'nin sentezi nöronal aktivite ile düzenlenir. Örneğin, glutamat, BDNF'nin ekspresyonunu uyarırken, gama-aminobütirik asit (GABA) inhibe eder. GABA A reseptörü agonistlerinin BDNF seviyesini düşürdüğü bildirilmiştir (203, 204). Nöron kültüründe yapılan bir çalışmada, nitrik oksidin BDNF düzeylerini düzenlediği ifade edilmiştir (205). Glukokortikoidlerin de BDNF ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynadıkları belirtilmektedir (206). Ayrıca, egzersiz ve aktivitenin serum BDNF düzeylerini artırabileceği bildirilmiştir (207).

### **1.2.2. DEHB Dışı Psikiyatrik Bozukluklar ve BDNF**

Literatür incelendiğinde, çeşitli çalışmalarda BDNF'nin MDB, şizofreni, anksiyete bozuklukları, TSSB, OKB, OSB, zihinsel yetersizlik, öğrenme güçlüğü gibi ruhsal hastalıkların patofizyolojisine katılımının olabileceğine dair bulgulara rastlanmaktadır. Ancak sonuçların henüz netlik kazanmadığı görülmektedir. Ergenlerde yapılan bir çalışmada serum BDNF düzeylerinin depresyon tanılı olgularda sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu bulunmuştur (208). Bir başka ergen çalışmasında ise, depresyon tanısı olan bireylerde BDNF düzeyi sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuş; BDNF düzeyleri ile depresyon şiddeti arasında herhangi bir korelasyon gösterilmemiştir (209). Şimşek ve ark. (10) tarafından yapılan bir çalışmada, 7-17 yaş OKB tanılı çocuk ve ergenlerde BDNF düzeyleri kontrollere göre anlamlı yüksek bulunmuş ancak OKB semptom şiddeti ile BDNF düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadığı bildirilmiştir.

Ergenlerde yapılan başka bir çalışmada, anoreksiya nervoza tanılı olguların serum BDNF düzeylerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı farklılaşmadığı gösterilmiştir (210). Jasinska ve ark. (211) 6-10 yaş aralığındaki 81 çocukta yaptıkları bir çalışmada, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme yöntemi ile, BDNF geni Val66Met polimorfizminin okuma görevi sırasında çocukların nöral aktivasyon paternleriyle ilişkili olup olmadığını incelemişlerdir. Çalışmanın sonucunda, Met taşıyıcısı olanlarda okuduğunu anlama, fonolojik bellek gibi görevlerde daha kötü performans görülmüştür. Bununla uyumlu olarak da okuma görevi sırasında, beyinde okumayla ilişkili bölgelerde daha fazla aktivasyon olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte, 7-12 yaş arasındaki özgül öğrenme bozukluğu olan çocuklarda serum BDNF düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada ise, özgül öğrenme bozukluğu olan çocuklarla sağlıklı kontrollerin serum BDNF düzeyleri açısından anlamlı farklılaşmadıkları bildirilmiştir (212).

Literatür incelendiğinde OSB tanılı olgularda da periferik BDNF düzeylerinin incelendiği çeşitli çalışmalara rastlanmaktadır. Nelson ve ark. (213), zihinsel yetersizliği veya OSB tanısı olan çocukların neonatal dönemdeki BDNF düzeylerini kontrol grubundan yüksek bulmuşlardır. Bir başka çalışmada, OSB tanılı 30 çocuk ve 19 sağlıklı kontrol olgusunun plazma BDNF düzeylerine bakılmış ve gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (214). On beş çalışma ve toplam 1242 katılımcının değerlendirildiği bir meta-analizde OSB tanılı bireylerde BDNF düzeyinin kontrollere göre anlamlı yüksek olduğu görülmüştür (215). Başka bir meta-analizde de benzer şekilde, BDNF düzeyleri otizm tanılı olgularda kontrollere göre yüksek bulunmuştur (216).

Erişkin yaş döneminde yapılan çalışmalar da BDNF'nin psikiyatrik hastalıkların etiolojisinde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Erişkin OKB'lilerde yapılan bir çalışmada OKB grubunda düşük plazma BDNF düzeyleri saptanmıştır (11). MDB'de yapılan bir çalışmada plazma BDNF düzeylerinin kontrollerden düşük saptandığı ve depresyon ölçek puanları ile kan BDNF düzeyleri arasında korelasyon olmadığı bildirilmiştir (13). Lee ve ark. (9) tarafından yapılan çalışmada da depresif hastalarda plazma BDNF düzeyleri kontrollere göre düşük saptanmış; ek olarak depresyon ölçek puanları ile BDNF düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu belirtilmiştir. Bir başka çalışmada, intihar girişimi nedeniyle ölen 21 olgunun ve

psikiyatrik hastalığı olmadan ölen 19 kontrol olgusunun beyin örneği alınmış ve hipokampal BDNF seviyeleri incelenmiştir. Çalışma sonucunda, intihar girişimi nedeniyle ölen olgularda, hipokampal BDNF konsantrasyonları psikiyatrik hastalığı olmadan ölen kişilere kıyasla önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur (30). Bir başka çalışmada, TSSB ile BDNF arasında ilişki olabileceği öne sürülmüştür (12).

### **1.2.3. DEHB ve BDNF**

Literatür incelendiğinde, DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde, nörotrofik faktörler içerisinde en çok BDNF ile ilgili çalışmaların bulunduğu ancak sonuçların henüz netlik kazanmadığı görülmektedir. Shim ve ark. (14) tarafından yapılan çalışmada, 6-14 yaş arasındaki 41 DEHB tanılı olgu ile 7-12 yaş arasındaki 107 normal kontrol olgusu karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda, DEHB olgularının plazma BDNF düzeyleri kontrollere göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Ek olarak, plazma BDNF düzeylerindeki değişikliklerin, dikkatsizlik semptomlarının şiddetini etkileyebileceği bildirilmiştir. Li ve ark. (15)'nin çocuk ve ergen yaş grubunda yaptıkları çalışmada DEHB hastalarının ortalama plazma BDNF düzeylerinin kontrollerinkinden önemli ölçüde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Altı-15 yaş arası 49 DEHB'li çocuk ile 40 kontrol olgusunun değerlendirildiği başka bir çalışmada ise, serum BDNF düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık görülmediği; DEHB semptom şiddeti ile serum BDNF düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadığı; BDNF düzeylerinin DEHB baskın görünümüne göre de farklılaşmadığı bildirilmiştir (20). Bilgiç ve ark. (19), ilaç kullanmayan 110 DEHB tanılı çocuk ve 44 sağlıklı bireyde yaptıkları çalışmada, serum BDNF seviyelerinin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediğini ve serum BDNF seviyeleri ile DEHB şiddeti arasında korelasyon olmadığını ifade etmişlerdir. Benzer şekilde, Scasselati ve ark. (18) tarafından yapılan çalışmada da DEHB tanılı çocuklarda serum BDNF düzeylerinin sağlıklı kontrol olgularından anlamlı olarak farklılaşmadığı gösterilmiştir. Başka çalışmalarda da görüldüğü kadarıyla, periferik BDNF düzeylerinin, DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde kontrol olgularına göre anlamlı farklılaşmadığı bulgusu desteklenmiştir (21-24, 35). Zhang ve ark. (217) tarafından, çocuk ve ergen yaş grubundaki DEHB tanılı olgularda periferik BDNF düzeylerini değerlendiren çalışmaların meta-analizinin yapıldığı araştırmada da,

DEHB olguları ile sağlıklı kontrol olgularının periferik BDNF düzeylerine göre anlamlı farklılaşmadığı bildirilmiştir. Ayrıca, BDNF düzeylerinin, DEHB olan erkeklerde kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuş; araştırmacılar, periferik kan BDNF düzeyleri ile DEHB'li erkek hastalar arasında cinsiyete özgü bir ilişki olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Bunların dışında literatürde, DEHB'li çocuk ve ergenlerde daha düşük BDNF düzeyleri saptayan çalışmalara da rastlanmaktadır. Saadat ve ark. (17) çocuk yaş grubunda DEHB olgularıyla sağlıklı kontrollerin ortalama BDNF seviyelerini karşılaştırmış ve DEHB hastalarında önemli ölçüde daha düşük plazma BDNF düzeyleri olduğunu göstermişlerdir. Cubero-Millan ve ark. (16) çalışmaya 107 DEHB tanılı çocuk ve 41 sağlıklı çocuk dahil etmiş ve çalışma sonucunda DEHB grubunda BDNF düzeylerini daha düşük bulmuşlardır. Chang ve ark. (36) tarafından yapılan oldukça güncel bir çalışmada da, BDNF düzeyleri DEHB grubunda kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır.

Literatürde DEHB ile BDNF ilişkisini genetik üzerinden değerlendiren çalışmalara da rastlanmaktadır. Yapılan bir preklinik çalışmada, DAT nakavt farelerin frontal korteksinde BDNF gen ekspresyonunda bir azalma gözlenmiştir (218). DEHB'de BDNF gen polimorfizmlerinin değerlendirildiği klinik çalışmaların sonuçlarının da henüz çelişkili olduğu görülmektedir. Öztürk ve ark. (219) tarafından yapılan bir çalışmada 201 DEHB tanılı çocuk ve ergen ile 99 sağlıklı kontrol karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda, BDNF geni Val66Met polimorfizmi ile DEHB arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Ayrıca, bu ilişkinin dikkatsizliğin baskın olduğu görünümünden çok bileşik görünümde olduğu bulunmuştur. Bu çalışmanın aksine, BDNF geni Val66Met polimorfizminin DEHB'nin etiyolojisinde rol alıp almadığını araştıran geniş örneklemli başka bir çalışmada ise sonuçlar anlamlı farklılaşmamıştır (220). Yapılan bazı meta-analizler de DEHB patogenezinde p.Val66Met ve BDNF 196 G/A gibi BDNF polimorfizmlerinin rolünü desteklemiyor görünmektedir (221, 222).

Psikostimülanlar, DEHB tedavisinde sık olarak kullanılan ilaçlardır (150). Bu grup ilaçların, merkezi BDNF'yi düzenleyebileceği ileri sürülmüş; DEHB tedavisi üzerinden de DEHB ve BDNF arasındaki ilişkiye dikkat çekilmiştir (223). Küppers ve ark. (224) tarafından yapılan bir çalışmada, dopaminerjik agonistlerin, mesajcı

ribonükleik asit (messenger Ribonucleic Acid, mRNA) ve BDNF'nin protein seviyelerini düzenleyebileceği bildirilmiştir. Meredith ve ark. (223) bazolateral amigdala, rostral piriform korteks ve hipotalamusun paraventriküler çekirdeğindeki BDNF'nin mRNA'sı ve immünoreaktivitesinin sıçanlara tekrar tekrar amfetamin enjekte edilmesinden sonra yükseldiğini bulmuşlardır. Bir başka çalışmada yavru sıçanlara metilfenidat ve amfetamin enjekte edildiğinde hipokampal ve kortikal beyin bölgelerinde BDNF mRNA ekspresyonunun belirgin olarak azaldığı, erişkin sıçanlarda ise bu bölgelerde BDNF mRNA gen ekspresyonunun ilaçlarla arttığı gösterilmiştir (225).

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanılı çocuk ve ergen yaş grubundaki olgularda, ilaç tedavisinin BDNF düzeyleri üzerine etkisinin değerlendirildiği mevcut çalışmaların sonuçları da çelişkili görünmektedir. Cubero-Millan ve ark. (16)'nın yaptığı çalışmaya 107 DEHB tanılı çocuk ve 41 sağlıklı çocuk dahil edilmiş; çalışma sonucunda DEHB grubunda metilfenidat tedavisiyle BDNF düzeylerinde tedavi öncesine göre anlamlı farklılaşmanın olmadığı ifade edilmiştir. Amiri ve ark. (226)'nın 28 DEHB hastası ile yaptığı çalışmada, tedaviden önce ve altı haftalık metilfenidat tedavisinden sonra plazma BDNF düzeyleri değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, ortalama plazma BDNF seviyelerinde altı haftalık metilfenidat tedavisi sonrası anlamlı bir artış gözlemlenmiştir. Akay ve ark. (22) tarafından yapılan çalışmada, OROS metilfenidat tedavisine yanıt olarak DEHB olan çocukların serum BDNF düzeylerindeki değişiklikler araştırılmıştır. Çalışmaya DEHB tanılı 6-12 yaş arası 50 erkek çocuk ve 6-12 yaş aralığında 50 erkek sağlıklı kontrol alınmıştır. Çalışma sonucunda, DEHB olgularında tedavi sonrası BDNF düzeyleri tedavi öncesine göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bir başka çalışmada ise 30 DEHB hastası ile 20 sağlıklı kontrol olgusu karşılaştırılmış ve metilfenidat tedavisinden sonra DEHB grubunda BDNF düzeylerinin tedavi öncesine göre anlamlı derecede düştüğü görülmüştür (23).

### **1.3. Sinir Büyüme Faktörü**

#### **1.3.1. Yapısı ve İşlevleri**

Sinir büyüme faktörü, 1950'lerde Rita Levi-Montalcini ve Viktor Hamburger tarafından keşfedilmiş ilk nörotrofindir (227). Nörotrofin ailesinin en iyi karakterize

edilmiş üyelerinden biri olan NGF, yaklaşık olarak 26 kDa ağırlığındadır ve 33,8 kDa ağırlığında pre-pro-NGF adı verilen prekürsörden üretilir. İki tip NGF proteini izole edilmiştir. Bunlar; düşük moleküler ağırlıklı 2,5S NGF ( $\beta$  NGF) ve yüksek moleküler ağırlıklı 7S NGF'dir. 2,5S NGF'nin, NGF'nin bilinen tüm biyolojik fonksiyonlarına aracılık ettiği bildirilmiştir (25, 26).

Sinir büyüme faktörü, TrkA (tropomiyozin reseptör kinaz A) ve p75NTR (bir düşük afiniteli sinir büyüme faktörü reseptörü) olarak bilinen iki reseptöre sahiptir. NGF'nin p75NTR'ye bağlanması ilave sinyal yollarını aktive eder ve bu NGF hedef hücresinde TrkA yokluğunda veya azalmış ekspresyonunda apoptozu tetikleyebilir (176, 228). Bu nedenle, NGF'nin hedef hücreler üzerindeki etkisi, hücre yüzeyi üzerinde birlikte dağıtılan bu iki alıcının oranına bağlıdır (229).

Hem NGF hem de reseptörleri, merkezi ve periferik sinir sisteminde birçok hücre tipinde üretilir (230). Kan-beyin bariyerini geçme kabiliyetine sahip nörotrofik faktörler, Pan ve ark. (186) tarafından gösterilmiştir ve bu da serum düzeylerinin beyindeki seviyeleri yansıtabileceğini düşündürmektedir. Lang ve ark. (231), 126 sağlıklı katılımcıdan oluşan bir örnekte dört hafta boyunca bakılan serum NGF medyan konsantrasyonlarının 19,68 pg/ml (çeyrekler arası aralık: 11,06-41,74 pg/ml) olduğunu bulmuşlardır. Araştırmacılar, NGF seviyelerinin %50'sinin bu aralıkta olduğunu ve dört hafta boyunca tekrar eden ölçümlerdeki bu stabilitenin, birey için yararlı bir marker olabileceğini bildirmişlerdir. Glutamat ve asetilkolin, BDNF ve NGF mRNA ekspresyonunu yukarı doğru düzenlerken, GABA, BDNF ve NGF seviyelerini aşağı doğru düzenlemektedir (232).

Sinir büyüme faktörü ve reseptörleri, merkezi sinir sisteminde, özellikle de hipokampus, korteks ve olfaktör bulbada bol miktarda bulunur (233). NGF'nin nöronal büyüme, farklılaşma, hayatta kalma, plastisite ile biliş ve hafızaya dahil olduğu öne sürülmektedir (230, 234). NGF, dikkat sistemleri ve öğrenme süreçlerinde yer alan bazal forebrain kolinerjik nöronlarda önemli bir rol oynar (4, 27). NGF, kolinerjik nöronların korunmasında ve gelişiminde görev aldığından hafıza ve öğrenme süreçlerinde önemli bir rolünün olabileceği ifade edilmektedir (34, 235, 236).

### 1.3.2. DEHB Dışı Psikiyatrik Bozukluklar ve NGF

Nörotrofinler nöronal homeostazın korunmasında rol oynadıklarından dolayı nörotrofin seviyesindeki değişikliklerin çeşitli nöropsikiyatrik bozukluklara yol açabileceği bildirilmiştir (28). Yapılan çalışmalar NGF'nin depresyon, şizofreni, OKB, anksiyete bozuklukları gibi diğer psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisine katılımına işaret etmektedir. Seksen dört depresyon tanılı ergen olgu ve 64 sağlıklı kontrolden oluşan bir çalışmada serum NGF düzeylerinin depresyon tanılı olgularda daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (208). MDB tanılı tedavi almayan 70 ergen ve 40 sağlıklı kontrole yapılan bir çalışmada, serum NGF düzeylerinin iki grup arasında anlamlı farklılaşmadığı görülmüştür (209). Dinçel ve ark. (237) OSB tanılı 49 çocuk ve benzer yaş grubunda 49 sağlıklı kontrol grubunu serum NGF düzeyleri açısından karşılaştırmıştır. Çalışma sonucunda, serum NGF düzeyleri OSB tanılı çocuklarda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. OSB tanılı çocuklar ve sağlıklı kontrollerde NGF düzeylerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise gruplar arasında anlamlı farklılaşmanın olmadığı görülmüştür (214). Karayağmurlu ve ark. (238) 6-11 yaş arası 34 tik bozukluğu ve 34 sağlıklı çocuğu NGF düzeyleri açısından karşılaştırmıştır. Sonuç olarak, NGF düzeyleri tik bozukluğu ve sağlıklı kontrol olgularında anlamlı farklılaşmamıştır.

Erişkin yaş döneminde konuyla ilgili çalışmaların sonuçları da tam olarak netlik kazanmamış görünmektedir. Bazı çalışmalarda, MDB olan hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla NGF seviyelerinde azalma olduğu gösterilmiştir (28, 29). Bir başka çalışmada, intihar girişimi nedeniyle ölen 21 olgunun postmortem beyin örneği ve bilinen psikiyatrik hastalığı olmadan ölen 19 kontrol olgusunun beyin örneği alınmış ve hipokampal NGF konsantrasyonları incelenmiştir. Sonuç olarak, intihar girişimi nedeniyle ölen bireylerde hipokampusta NGF'nin azaldığı saptanmıştır (30). Bunların yanında yaşlı bir popülasyonda yapılan bir çalışma depresyonun serum NGF düzeyi üzerindeki etkisini doğrulamamıştır (31). Kırk OKB hastası ve 40 sağlıklı kontrol grubundan oluşan bir kesitsel çalışmada plazma NGF seviyelerine bakılmıştır. OKB'li bireylerde sağlıklı kontrollere göre NGF düzeyleri anlamlı düzeyde artmış olarak bulunmuştur (11). Salles ve ark. (33)'nın yaptığı bir çalışmada NGF'nin OKB ve yaygın anksiyete bozukluğunda rol oynayabileceği gösterilmiştir. NGF serum düzeyleri, OKB olan hastalarda OKB olmayan hastalara göre anlamlı

olarak artmıştır. Yaygın anksiyete bozukluğu olan hastalarda da serum NGF düzeylerinde yaygın anksiyete bozukluğu olmayan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı bir artış gözlenmiştir. Otuz şizofreni tanılı olgu ve 28 sağlıklı kontrol olgusundan oluşan gruplarda, serum NGF düzeyleri karşılaştırılmış ve şizofreni tanılı grupta daha düşük NGF düzeylerinin olduğu görülmüştür (29).

### 1.3.3. DEHB ve NGF

Konuyla ilgili literatür incelendiğinde görülebildiği kadarıyla DEHB olan çocuk ve ergenlerde periferik NGF seviyelerini inceleyen dört çalışmaya rastlanabilmektedir. Güney ve ark. (34)'nın yaptığı çalışmada, örneklem grubu DSM-IV kriterlerine göre DEHB tanısı almış ilaç kullanmayan 44 çocuk ve ergen olgu ile 36 sağlıklı kontrol olgusundan oluşturulmuştur. Çalışma sonucunda, DEHB olgularının ortalama serum NGF düzeyleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. DEHB'nin bileşik ve dikkatsizliğin baskın olduğu görünümüleri arasında NGF düzeylerinde anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Araştırmacılar, artan NGF düzeylerinin DEHB patofizyolojisinde önemli bir rolü olabileceğini ifade etmişlerdir. Bilgiç ve ark. (19) tarafından yapılmış diğer çalışmada, toplam 110 DEHB'li çocuk ile 44 sağlıklı kontrol olgusu değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, serum NGF değerlerinin gruplar arasında anlamlı farklılaşmadığı gösterilmiştir. Ek olarak, serum NGF düzeyleri ile DEHB semptom şiddeti arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadığı ifade edilmiştir. Yurteri ve ark. (35) tarafından yapılan çalışmada ise, DEHB tanılı 49 olgu ile 36 sağlıklı kontrol olgusu değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, DEHB grubunun serum NGF düzeyleri ile sağlıklı kontrol grubunun serum NGF düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadığı ve serum NGF düzeyleri ile DEHB semptom şiddeti arasında anlamlı korelasyon bulunmadığı bildirilmiştir. Oldukça güncel tarihte yayımlanan bir başka çalışmada, 6-18 yaş arasında DEHB tanılı çocuk ve ergenler ile sağlıklı kontrol olguları karşılaştırılmış; çalışma sonucunda beta NGF düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (36).

Çocuk ve ergen yaş grubundaki DEHB'de, periferik NGF düzeylerini değerlendiren çalışmaların yanında birkaç genetik çalışmasına da rastlanmıştır. Bu çalışmaların da sonuçlarının çelişkili olduğu görülmektedir. Syed ve ark. (239) aile

temelli bir örneklemede NGF gen polimorfizmi ve DEHB ile sınırda önemli bir ilişki bulunmuştur. Bununla birlikte, Ribasés ve ark. (240) bozukluk ile NGF'deki tek nükleotid polimorfizmi arasında bir ilişki saptamamışlardır.

#### **1.4. Glial Hücre Türevli Nörotrofik Faktör**

##### **1.4.1. Yapısı ve İşlevleri**

Lin ve ark. (37) tarafından 1993 yılında bulunan GDNF, glia hücrelerinden salgılanan, periferik ve santral nöronların büyüme, yaşama ve farklılaşmasında rol alan nörotrofik faktördür (241). Diğer nörotrofik faktörlere benzer şekilde, GDNF 32-42 kDa arasında disülfid bağlı bir homodimerdir ve ilk önce 211 aminoasitlik prepro-GDNF denilen öncü şeklinde sentezlendikten sonra proteolize uğrayarak 134 aminoasitlik olgun GDNF oluşur (37). GDNF molekülü bir sarmal topuk bölgesi, sistin-düğüm motifi ve parmak bölgesi olmak üzere üç bölgeden oluşmaktadır (242). GDNF molekülünün işlevsel bir ligand oluşturması için iki molekül arasında sistin bandı oluşturarak homodimer haline gelmesi gerekir (242).

İnsan GDNF geni 5p12-p13.1 numaralı kromozomda yerleşmiştir (243). Glial hücre türevli nörotrofik faktör ailesi ligandları (GDNF Family Ligands, GFLs) ilk önce GFR reseptörlerine (GDNF Family Receptor) bağlandıktan sonra RET tirozin kinazı aktifleştirir. GFR proteinleri hücre zarına glikozil fosfatidil inositol (GPI) ile bağlıdır ve GFR4 hariç diğerlerinin üçer adet globuler ve sistinden zengin bölgesi bulunur. GFL'ler, GFR reseptörlerinin ikinci bölgesine bağlanır. RET molekülünün hücre dışı bölgesi GFL-GFR kompleksi ile etkileşime girer.  $Ca^{2+}$  iyonlarının RET'in dört kadherin benzeri bölgesinden birine bağlanması GFL-GFR kompleksi ile aktifleşmesi için gereklidir. GFL-GFR-RET birleşigi hücre zarına bağlı olan SRC-ailesi kinazı (SFK) fosforilleyerek aktifleştirir. Daha sonra SFK hücre içindeki substratları ve diğer zar reseptörlerini aktifleştirir (241).

Plastisite ve sinaps yapılanmasında önemli fonksiyonları olan GDNF'nin korteks, hipokampus, serebellum, striatum, hipotalamus, orta beyin ve spinal kordu da kapsayacak şekilde sinir sisteminde geniş ölçüde dağıldığı yapılan hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (244). GDNF'nin, nöroprotektif etkisi sayesinde dopaminerjik ve serotonerjik nöronların yaşamı ve korunmasında önemli fonksiyonunun olduğu ifade edilmektedir (38). Ayrıca, hayvanlarda öğrenme ve

hafıza da dahil olmak üzere bilişsel işlevlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (39). GDNF, ilk kez glioma hücresinde gösterilmiş ve trofik etkisi dopamin nöron kültürlerinde bulunmuştur. Nigrostriatal dopamin nöronlarının sağkalımında GDNF'nin önemli bir fonksiyonu olduğu kabul edilmektedir (37, 245). Yapılan *invivo* çalışmalar rekombinant GDNF'nin motor nöronları apoptozdan koruduğunu göstermiştir (246). Ayrıca nöronlar embriyonik dönemde ve postnatal gelişim sırasında sağkalım için GDNF'ye ihtiyaç duyar. (241). GDNF, periferik sinir sisteminde nöron canlılığının devamını sağlayan potent bir promotördür. Otonomik ve duyuşal gangliyonlar, hipokampal nöronlar, serebellumun purkinje hücreleri, serotonerjik, kolinerjik ve noradrenerjik nöronlar gibi birçok hücre grubunda da etkileri gösterilmiştir (245).

Glial hücre türevli nörotrofik faktör geni, başta striatum ve talamus gibi alanlar olmak üzere çeşitli beyin bölgelerinde eksprese edilir. GDNF'nin özellikle bu eksprese edildiği bölgelerde nöronların nörorejenerasyonu ve korunması şeklinde trofik fonksiyonunun olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (247). Çeşitli gen çalışmaları GDNF geninin periferik dokularda da (testis ve böbrek dahil) eksprese edildiğini göstermiştir. GDNF spermatogenezin düzenlenmesinde ve böbrek morfogenezinde de görev almaktadır (245).

#### **1.4.2. DEHB Dışı Psikiyatrik Bozukluklar ve GDNF**

Bugüne kadar yapılan araştırmalar GDNF'nin anksiyete bozuklukları, depresyon, OKB, şizofreni, panik bozukluk, tik bozukluğu gibi diğer psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisine katılımının olabileceğine işaret etmektedir. Depresyon tanılı 84 ergen olgu ve 64 sağlıklı kontrolden oluşan bir çalışmada serum GDNF düzeylerinin depresyon tanılı olgularda daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (208). Ergen yaş grubunun da dahil edildiği bir çalışmada MDB olgularında plazma GDNF düzeyinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı düşük olduğu görülmüştür (248). MDB tanılı ergen yaş grubunda yapılan bir başka çalışmada ise, serum GDNF düzeyleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı farklılaşmanın olmadığı görülmüştür (209). Tik bozukluğunda GDNF düzeylerinin incelendiği bir çalışmada, çalışmaya tik bozukluğu olan 6-11 yaş arası çocuk ve 34 sağlıklı kontrol olgusu alınmıştır. Çalışma sonucunda, sağlıklı kontrollerle tik bozukluğu olan olgular arasında anlamlı

bir farkın olmadığı görülmüştür (238). OSB tanılı 30 çocuk ve 19 sağlıklı kontrol olgusundan oluşan bir çalışmada, plazma GDNF düzeyleri karşılaştırılmış ve gruplar arasında anlamlı farklılaşmanın olmadığı bulunmuştur (214). Ergen yaş grubunda yapılan bir çalışmada, anoreksiya nervoza tanılı 60 kız olguda serum GDNF düzeyi sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı farklılaşmadığı gösterilmiştir (210).

Erişkin yaş grubunda DEHB dışı psikiyatrik bozukluklarda GDNF'yi değerlendiren çalışmaların sonuçları da henüz tutarsız görünmektedir. Kırk OKB hastası ve 40 sağlıklı kontrol grubundan oluşan kesitsel bir çalışmada plazma GDNF seviyeleri karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak, OKB ve sağlıklı kontrol grubu arasında plazma GDNF düzeyleri açısından anlamlı farklılaşmanın olmadığı görülmüştür (11). Anksiyete bozukluklarının GDNF ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada sosyal fobi, panik bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu ve OKB'de serum GDNF düzeyleri bu hastalıklara sahip olmayanlara göre yüksek bulunmuştur ancak serum GDNF düzeyleri ile TSSB arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (40). Serum GDNF düzeylerinin 55 şizofreni, 30 ilk depresif atak ve 48 sağlıklı kontrol olgularından oluşan gruplarda incelendiği bir çalışmada gruplar arasında başlangıç GDNF düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (42). MDB'li hastalarda GDNF, insülin benzeri büyüme faktörü-1 ve vasküler endotelyal büyüme faktörü seviyelerini ölçen çalışmaların bir derlemesi yapılmıştır. Bu derlemede, yapılan çalışmaların çoğunda MDB hastalarında kontrollere göre periferik GDNF ve mRNA seviyelerinde bir azalma olduğu ifade edilmiştir (43). On iki makaleden oluşan toplam 526 depresyon tanılı hasta ve 502 sağlıklı kontrol olgusunun değerlendirildiği bir meta-analizde, depresyon tanılı olgularda GDNF düzeyinin kontrollere göre anlamlı düşük olduğu görülmüştür (249).

#### **1.4.3. DEHB ve GDNF**

Literatür değerlendirildiğinde görülebildiği kadarıyla DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde periferik GDNF seviyelerini inceleyen dört çalışmaya rastlanabilmektedir. DEHB tanılı 86 olgu ile 128 sağlıklı kontrol olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada plazma GDNF düzeyleri ölçülmüştür. DEHB hastalarında ortalama plazma GDNF seviyeleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ek olarak, plazma GDNF seviyeleri ile K-ARS

ölçeğinin (Korean ADHD Rating Scale) total puanı, dikkatsizlik, hiperaktivite-impulsivite ölçek puanları arasında anlamlı pozitif korelasyon gösterilmiştir (44). Bilgiç ve ark. (19) tarafından yapılmış çalışmada, DEHB tanılı 110 çocuk ile 44 sağlıklı kontrol olgusu serum GDNF düzeyleri açısından karşılaştırılmışlardır. Çalışma sonucunda, serum GDNF düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılaşmamıştır. Ek olarak, DEHB semptom şiddeti ile serum GDNF düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadığı bildirilmiştir. Bir diğer çalışma olan Yurteri ve ark. (35)'nin çalışmasında ise, DEHB tanılı 49 olgu ile 36 sağlıklı kontrol olgusu değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, DEHB grubunun serum GDNF düzeyleri ile sağlıklı kontrol grubunun serum GDNF düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadığı ve serum GDNF düzeyleri ile DEHB semptom şiddeti arasında anlamlı korelasyon bulunmadığı ifade edilmiştir. Oldukça güncel tarihte yayımlanan bir başka çalışmada, 6-18 yaş arasında DEHB tanılı çocuk ve ergen ile sağlıklı kontrol olguları karşılaştırılmış; çalışma sonucunda GDNF düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (36).

Birkaç çalışma GDNF gen polimorfizmleri ile DEHB arasındaki bağlantıyı araştırmıştır ancak çalışma sonuçlarının henüz net bir tutarlılık içinde olmadığı görülmektedir. Bir çalışmada, GDNF gen polimorfizmi ile DEHB arasında herhangi bir ilişki saptanmamışken; diğer bir çalışmada ise iki düşük frekanslı GDNF haplotipinde ilişki gösterilmesine rağmen bu bulgunun kantitatif analizlerde desteklenmediği bildirilmiştir (239, 250).

## **1.5. Galanin**

### **1.5.1. Yapısı ve İşlevleri**

Galanin, GAL geninden kodlanan 123 aminoasitlik bir prekürsör molekül halinde preprogalanin olarak üretilir ve daha sonra 29 aminoasit içeren (insanlarda 30 aminoasit) matür galanin haline dönüşür (45). Bir kimyasal analiz tekniği olan C-terminal alanin amid yapısına göre galaninin peptid yapısı aydınlatılmış; bir N-uç glisin kalıntısı ve bir C-uç alanin içermesinden dolayı galanin olarak adlandırılmıştır (251). Galanin sıklıkla inhibitör bir nöropeptid olup, hiperpolarizan özellik gösterir ve nörotransmitter salınımını baskılar (45, 252). Galanin ailesinin üyeleri; galanin, galanin benzeri peptid, alarin ve galanin mesajıyla ilişkili peptiddir (253).

Galaninerjik sistem, yani galanın ve reseptörleri; beslenme davranışının düzenlenmesi, gastrointestinal motilite, öğrenme ve hafıza süreçleri, ağrının algılanması, nöroendokrin kontrol, kardiyovasküler kasılma ve anksiyete benzeri davranışlar dahil olmak üzere birçok merkezi ve çevresel fizyolojik süreçlerde ve patolojilerde rol oynamaktadır (254-257).

Galaninin sinyalizasyonu G protein bağlı reseptörler vasıtasıyla olur. Galaninin etkisine çeşitli genlerle kodlanan üç reseptörün aracılık ettiği gösterilmiştir. Bunlar galanın reseptör 1, 2, 3 (GalR1, 2, 3) şeklindedir (258). Beynin çoğunda bu reseptör alt tipleri yaygın olarak inhibitör özelliktedir. GalR1 ve GalR3, Gi'yi aktive ederek cAMP konsantrasyonlarını azaltır, GalR2 ise Gq'yu aktive ederek Ca sinyali uyarır ve protein kinaz C aktivitesini artırır (258, 259). Bu yüzden nöronal ateşlemede GalR2'nin farklı etkileri olabilir. Bu üç galanın reseptör alt tipini etkileyen selektif olmayan galanın agonist ve antagonistlerinin sistemik olarak uygulanmasıyla kompleks değişiklikler olabilir (260).

Galanin nöropeptidi yaklaşık 40 yıl önce bağırsak peptidi olarak bulunmuş, sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda memeli beyinde de önemli şekilde dağılım gösterdiği ve ağrı modülasyonu, nöbet, yeme, öğrenme ve hafızada önemli görevlerinin olduğu görülmüştür (261, 262). Santral sinir sistemi içerisinde hipotalamusta yüksek düzeyde, korteks ve beyin sapında ise düşük düzeylerde bulunur. Gastrointestinal sistem içerisinde galanın mide, ince bağırsak ve kolonda düşük seviyelerde, duodenumda ise yüksek düzeylerde bulunmaktadır (263).

Galanin; serotonin, asetilkolin ve noradrenalin gibi klasik nörotransmitterlerle ve nöropeptid Y, vazoaaktif intestinal peptid, P maddesi gibi diğer nöromodülatörlerle birlikte bulunur (46). Galanın, dopamin ve noradrenalin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan tirozin hidroksilaz ekspresyonunu inhibe eder. Böylece tirozin hidroksilaz enziminin inhibisyonu ile dopamin ve noradrenalin sentezinde azalma olur (264). Galanın büyük ölçüde nöronların aksiyon potansiyellerinin düzenlenmesine ve baskılanmasına katılmaktadır (265). Yapılan hücre içi çalışmalarda, galaninin aksiyon potansiyellerinin kendiliğinden boşalmasını ortadan kaldırdığı ve hücreleri hiperpolarize ettiği gösterilmiştir (266). Aynı zamanda galaninin; uyku regülasyonu, nosisepsiyon, uyanma, beslenme, biliş, afekt düzenlenmesi, kan basıncının düzenlenmesi gibi birçok fizyolojik görevde rol aldığı

bildirilmiştir (45, 46). Bunların dışında, yapılan çeşitli preklinik çalışmalarda, galaninin yeme davranışıyla da ilişkili olduğu, genel olarak yeme davranışını arttırdığı saptanmıştır (267-269).

### **1.5.2. DEHB Dışı Psikiyatrik Bozukluklar ve Galanın**

Bazı preklinik çalışmalarda, galaninin birtakım psikopatolojilerle ilişkisinin bulunabileceği gösterilmiştir. Farelerde yapılan çalışmalarda galaninin depresyon ve anksiyete ile ilgili davranışlarla ilişkili olabileceği ifade edilmiştir (50). Ratlarda, dorsal raphede artmış galanın bağlanma bölgeleriyle depresyon modeli geliştirilmiştir (270). Galanın reseptörlerinin dorsal raphedeki etkilerini inceleyen bir çalışmada, GalR3 antagonisti SNAP398299'un, galaninin neden olduğu hiperpolarizasyonu azaltıp galanini suprese ettiği ve dorsal raphe hücrel ateşlenmesini azalttığı gösterilmiştir. Böylelikle bu reseptörün depresif davranışları azaltabileceği düşünülmüştür (271). Başka bir rat çalışmasında, nöropeptid olan galaninin amigdala, hipotalamus, hipofiz ve adrenal bezlerindeki düzensiz dağılımının anksiyete ve TSSB gelişimine de katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (49). Bunların dışında, galaninin stresle ilişkili ve bağımlılıkla ilgili davranışlarda da önemli fonksiyonları olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (263). Stres yanıtında görev alan peptidler, hayvan ve insanlarda madde kötüye kullanımı davranışını da değiştirebilirler (263). Anksiyete ve depresyondaki stresle ilişkili beyin bölgeleri, bağımlılıkla ilgili davranışlarla da korelasyon gösterir (263, 272).

Literatür incelendiğinde görülebildiği kadarıyla çocuk ve ergen yaş grubunda periferik galanın düzeylerinin psikiyatrik bozukluklarda incelendiği bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Ancak bir çalışmada, yaşları 10-18 arasında değişen toplam 112 ergen olgu GAL genindeki tek nükleotid polimorfizminin varlığı ile depresif belirtiler arasındaki ilişki açısından incelenmiştir. Sonuç olarak, GAL geni rs948854 polimorfizminin, özellikle G allelinin varlığında, ergenlerde depresyon gelişimi ile ilişkili olabileceği ifade edilmiştir (273).

Erişkin yaş dönemindeki örnekleme yapılan kısıtlı sayıdaki çalışmalara bakıldığında ise, galaninin depresyon, anksiyete bozuklukları, TSSB, yeme bozuklukları, uyku sorunları gibi çeşitli psikiyatrik bozukluklarla ilişkili olabileceği bulunmuştur. Wang ve ark. (52) tarafından yapılan çalışmada, erişkin yaştaki

MDB'li olgularda plazma galanin düzeylerine bakılmıştır. Çalışma sonucunda, MDB olan vakalarda galanin düzeyi remisyonadaki olgulara ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Ayrıca remisyonadaki olgularla sağlıklı kontroller kıyaslandığında da plazma galanin düzeyi remisyonadaki olgularda anlamlı olarak kontrollere göre yüksek saptanmıştır. Galanin yolağının, erken ve yeni psikososyal strese karşı savunmasızlığı artırarak insanlarda depresyon patogeneğinde önemli bir rol oynayabileceği ifade edilmektedir (48). Erişkin bireylerde yapılan birkaç çalışma, GAL genindeki tek nükleotid polimorfizmleri ile anksiyete bozuklukları, depresyon ve panik bozukluk arasındaki bağlantıyı araştırmıştır. Bir çalışmada, anksiyete ve depresyon ile altı farklı GAL geni tek nükleotid polimorfizminin ilişkisi incelenmiştir. Çalışma sonucunda, GAL rs948854 ve rs4432027 tek nükleotid polimorfizmlerinin anksiyete ile ilişkili olduğu bulunurken, rs1042577 polimorfizminin hem anksiyete hem de depresyon ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur (274). MDB tanılı 700 olgu ve 673 sağlıklı kontrol olgusuyla yapılan bir çalışmada, GAL genindeki rs694066 tek nükleotid polimorfizminin, MDB ile pozitif bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur (275). GAL geni tek nükleotid polimorfizmleriyle panik bozukluk arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, toplam 121 panik bozukluk olgusu ve 223 sağlıklı kontrol olgusu çalışmaya alınmıştır. Sonuç olarak, GAL rs948854, rs4432027 ve rs3136537 tek nükleotid polimorfizmlerini içeren haplotiplerin kadınlarda panik bozukluk ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (276). MDB tanılı 541 olgu, anksiyete bozukluğu tanılı 268 olgu ve 541 sağlıklı kontrol olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada, GAL tek gen polimorfizmleri ile bu bozukluklar arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışma sonucunda, rs948854 polimorfizminin kadınlarda anksiyetenin daha şiddetli olmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca, rs948854 polimorfizminin menopoza öncesi kadın MDB tanılı olgularda, anlamlı derecede yüksek semptom şiddetiyle ilişkili olduğu ve antidepresan tedaviyle daha az remisyonun olduğu gösterilmiştir (277).

### **1.5.3. DEHB ve Galanin**

Literatürde görebildiğimiz kadarıyla bugüne kadar DEHB'li çocuklarda, ergenlerde ya da erişkinlerde serum galanin düzeylerini değerlendiren bir çalışmaya

rastlanmamıştır. Ancak, galaninle ilgili saptanmış bazı bulgular, galaninin DEHB ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Farklı nörokimyasal alanda yapılan çalışmalar, orta beyin bölgesinde galaninin dopamin aktivitesini düzenlediğini göstermektedir. Rat striatumunda galaninin Gi proteini aracılığıyla uyarılmış potansiyelli dopamin salınımını azalttığı görülmüştür (264). Ancak bazı çalışmalarda ise galaninin intraventriküler verilmesiyle striatumda DOPA miktarının arttığı ve ratlarda lökomotor aktivitenin azaldığı bildirilmiştir (278, 279). Hipotalamusa, ventral tegmental alana ya da ventriküllere galanin enjekte edilmesi lökomotor aktiviteyi azaltmaktadır. Yani galaninin ventral tegmental alandaki etkisiyle mezolimbik sistemdeki aktivite düşer (280, 281). Yapılan bir prelinik çalışmada, orta beyin dopaminerjik nöronlarda, galaninin, dopamin oluşumunda hız kısıtlayıcı olan tirozin hidroksilaz enziminin ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (264). Wang ve ark. (282) tarafından 1998 yılında yapılan bir çalışmada galanin alan farelerde lökomotor aktivitenin azaldığı görülmüş ve böylece galaninin dopaminerjik sistemi düzenlediği belirtilmiştir.

Dopaminerjik sistem dışında, galanin noradrenerjik sistem aracılığıyla da DEHB ile ilişkili olabilir. Galanin ve galanin reseptörleri beyin bölgelerinde ve asetilkolin, serotonin, noradrenalin ve GABA gibi nörotransmitterleri eksprese eden nöronlarda lokalizedir (283). Lokus seruleustaki etkilerinin incelendiği bir çalışmada, galaninin, potasyum iletkenliğinde bir artışa yol açarak lokus seruleusta inhibe edici etkisinin olabileceği gösterilmiştir (284). Galaninin, in vitro noradrenerjik lokus seruleus nöronlarının kendiliğinden ateşleme hızı üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışmada, çoğu noradrenerjik lokus seruleus nöronlarında ateşlemeyi engellediği ifade edilmiştir (285). Yoshitake ve ark. (286) tarafından yapılan bir çalışmada, santral olarak uygulanan galaninin noradrenalin geri alımını inhibe ederek etki gösteren antidepresan ilaçların etkinliğini azaltabildiği gösterilmiştir. Sonuç olarak, desipramin ile indüklenen noradrenalin seviyelerinin yükselmesini önemli ölçüde baskılamıştır. Buna ek olarak, galanin kendi başına bazal noradrenalin salınımında orta ve geçici bir azalmaya neden olabilmektedir. Epilepsi modeli bir hayvan çalışmasında, endojen galaninin, lokus seruleusta noradrenerjik iletimleri baskıladığı ve epilepsi ile ilişkili DEHB'nin patolojisinde rol alabileceği belirtilmiştir (287).

Tüm bu bilgiler ışığında, DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde serum galanin düzeylerinin değerlendirilmesinin, literatürdeki mevcut boşluğun doldurulmasına bir katkı sağlayabileceği düşünülmüştür.



## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız kesitsel tipte bir çalışma olup, çalışmamıza dahil edilen olgular Ekim 2018-Ocak 2020 tarihleri arasında alınmıştır. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu tarafından onaylanmış olan çalışmamız (21.06.2018 tarih ve 11/14 karar no); Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje karar no TF.18.42).

Çalışmamızın evrenini, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, 6-12 yaş arası olgular meydana getirmiştir. Çalışmamızın başlangıcında örneklemimiz, polikliniğimize başvurmuş 6-12 yaş arası 60 DEHB olgusu ve bu olgulara benzer sosyodemografik özellikleri olan 60 sağlıklı kontrol olgusundan oluşturulmuştur. Ancak metilfenidat tedavisi sırasında iki olguda kardiyak yan etki geliştiğinden dolayı, DEHB grubunda iki olgu çalışma dışı bırakılmıştır.

### 2.1. Örneklem Seçimi

Polikliniğimize başvuran ve çalışma kriterlerine uygun olan olgular ile ailelerine çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgi verilmiştir. Katılmaya gönüllü olan tüm ailelerin yazılı onamları alınmıştır. Tanı değerlendirmesinde, DSM-5 kriterleri ile birlikte Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-Türkçe Uyarlaması (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children-Present and Lifetime Version, K-SADS-PL) kullanılmıştır. Kontrol grubunun olguları, vaka grubundaki olguların yaş ve cinsiyet dağılımları göz önünde bulundurularak çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm olgularda yapılan klinik değerlendirme ve olguların ailelerinden/öğretmenlerinden alınan ayrıntılı bilgiye göre; nöromotor gelişimi ve temel uyum işlevlerinin (örneğin akademik başarı, anlama/öğrenme, akıl yürütme, problem çözme, planlama, soyut düşünme vb.) yaşına uygun gelişim gösterdiği düşünülen olgular çalışmaya dahil edilmiştir.

**Vaka grubu için çalışmaya alınma ölçütleri şunlardır:**

1. Altı ile 12 yaş arasında olma,
2. DSM-5 tanı kriterleri ve uygulanan K-SADS-PL sonucunda DEHB tanısı almış olma,
3. DSM-5 tanı kriterleri ve uygulanan K-SADS-PL sonucunda KOKGB haricinde herhangi bir ek psikiyatrik bozukluk tanısı almama,
4. Stimülan/nonstimülan ilaçlar da dahil olmak üzere son üç ay içerisinde herhangi bir psikotrop ilaç kullanmamış olma,
5. Düzenli bir şekilde son 1 ay içinde herhangi bir ilaç (psikotrop dışı ilaç) kullanmamış olma,
6. Alınan detaylı gelişimsel öykü ve yapılan klinik değerlendirme sonunda bilişsel gelişim durumunun “normal” düzeylerde olduğu düşünülen olgular,
7. Akut ya da kronik herhangi bir sistemik hastalığının olmaması,
8. Kendisinin ve ailesinin katılım için gönüllü olması,
9. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun aile tarafından imzalanması.

**Vaka grubu için çalışmadan dışlanma ölçütleri şunlardır:**

1. DSM-5 tanı kriterleri ve uygulanan K-SADS-PL sonucunda KOKGB haricinde DEHB’ye bir ek psikiyatrik bozukluk tanısı alma,
2. Stimülan/nonstimülan ilaçlar da dahil olmak üzere son üç ay içerisinde herhangi bir psikotrop ilaç kullanılmış olması,
3. Düzenli bir şekilde son 1 ay içinde herhangi bir ilaç (psikotrop dışı ilaç) kullanılmış olması,
4. Alınan detaylı gelişimsel öykü ve yapılan klinik değerlendirme sonunda bilişsel gelişim durumunun “normal” düzeylerde olmadığı düşünülen olgular,
5. Madde bağımlılığı öyküsünün bulunması,
6. Nörolojik ya da tıbbi ek hastalık bulunması,

7. Doğum sırasında komplikasyon öyküsünün bulunması,
8. Kafa travması (fiziksel) öyküsü olması,
9. Çalışmaya katılmak için gönüllü olunmaması.

**Kontrol grubu için çalışmaya alınma ölçütleri şunlardır:**

1. Altı ile 12 yaş arasında olma,
2. DSM-5 tanı kriterleri ve uygulanan K-SADS-PL sonucunda herhangi bir psikiyatrik tanı almama,
3. Düzenli olarak son 1 ay içinde herhangi bir ilaç kullanılmamış olması,
4. Alınan detaylı gelişimsel öykü ve yapılan klinik değerlendirme sonunda bilişsel gelişim durumunun “normal” düzeylerde olduğu düşünülen olgular,
5. Akut ya da kronik herhangi bir sistemik hastalığının olmaması,
6. Kendisinin ve ailesinin katılım için gönüllü olması,
7. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun aile tarafından imzalanması.

**Kontrol grubu için çalışmadan dışlanma ölçütleri şunlardır:**

1. DSM-5 tanı kriterleri ve uygulanan K-SADS-PL sonucunda herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı alma,
2. Düzenli olarak son 1 ay içinde herhangi bir ilaç kullanılmış olması,
3. Alınan detaylı gelişimsel öykü ve yapılan klinik değerlendirme sonunda bilişsel gelişim durumunun “normal” düzeylerde olmadığı düşünülen olgular,
4. Madde bağımlılığı öyküsünün bulunması,
5. Nörolojik ya da tıbbi ek hastalık bulunması,
6. Doğum sırasında komplikasyon öyküsünün bulunması,
7. Kafa travması (fiziksel) öyküsü olması,
8. Çalışmaya katılmak için gönüllü olunmaması.

## **2.2. Değerlendirme Aşamasında Kullanılan Araçlar**

### **2.2.1. Sosyodemografik Veri Formu**

Araştırmacılar tarafından, araştırmaya alınan olguların sosyodemografik karakteristiklerinin değerlendirilebilmesi için geliştirilmiştir. Formla birlikte; olgunun cinsiyeti, yaşı, nörogelişimsel durumu, akademik özellikleri, okuma-yazmayı ilk öğrenme zamanı, ders başarısı, tıbbi özgeçmişinin yanında ebeveyn yaşları, ebeveynlerin eğitim ve meslek durumları, aile tipi (çekirdek, geniş aile vb.), ailenin ortalama aylık gelir seviyesi, yaşanılan yer ve yakın akrabaların (birinci ve ikinci derece) tıbbi/psikiyatrik soygeçmiş bilgilerinin sorgulanması amaçlanmıştır.

### **2.2.2. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T) [Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children-Present and Lifetime Version, K-SADS-PL]**

K-SADS-PL, yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur. Kaufman ve ark. (288) tarafından geliştirilmiştir. K-SADS-PL, DSM-IV tanı ölçütlerine göre çocuk ve ergenlerin geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini saptamayı amaçlar. Üç bölümden oluşan bu formun Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Gökler ve ark. (289) tarafından yapılmıştır.

İlk bölüm “yapılandırılmamış başlangıç görüşmesi” olarak adlandırılır. Çocuğun demografik özellikleri, sağlık durumu hakkındaki bilgileri, şimdiki şikayeti, psikiyatrik tedavi öyküsü gibi bilgilerle birlikte okuldaki durumu, arkadaş ilişkileri, aile ilişkileri, hobileri gibi bilgiler elde edilir.

İkinci bölüm “tanı amaçlı tarama görüşmesi” olarak adlandırılır. Spesifik belirtiler ve davranışlar incelenir. Her belirtiyi değerlendirmek için bazı tarayıcı sorular ve değerlendirme kriterleri sunulmuştur. Yapılan tarama değerlendirmesi ile pozitif belirtiler görüldüğü takdirde tanının doğrulanması için ek belirtiler araştırılır. Ek belirtiler listeleri, bozukluğun ataklarını değerlendirmek üzere ölçütler ve tarama soruları içermektedir. Çocuğun veya ergenin, anne-babanın ve klinisyenin görüşleri birleştirilerek belirtilerin varlığına ve şiddetine karar verilmektedir.

Üçüncü bölüm ise “Çocuklar için genel değerlendirme ölçeği” olarak adlandırılır. Çocuğun şu andaki işlev düzeyini değerlendirmek için düzenlenmiştir.

Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-Türkçe Uyarlamasında, belirtiler "yok", "eşik altı" ve "eşik" şeklinde değerlendirilir. Olgularda, belirtilerin var olup olmamasına ilişkin bilgi sağlar; belirtilerin şiddet durumunu değerlendirmez. K-SADS-PL uygulanırken, anne-baba ve çocuğun kendisiyle görüşme yapılır. Görüşme sonunda tüm kaynaklardan alınan bilgiler doğrultusunda değerlendirme tamamlanır. Farklı kaynaklardan gelen bilgiler arasında uyumsuzluk olması durumunda klinisyen kendi klinik kanaatini kullanır (288).

### **2.2.3. Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (DEYDB DSM-IV Değerlendirme Ölçeği)**

DSM-IV tanı kriterlerinin soru haline getirilmesi şeklinde oluşturulan bu ölçek Turgay (290) tarafından geliştirilmiştir. Ölçekte toplam 41 madde bulunmaktadır. Bu maddelerden dokuzu dikkat eksikliğini, altısı aşırı hareketliliği, üçü dürtüsellliği, sekizi KOKGB'yi ve on beşi DB'yi sorgular. Puanlama her maddenin şiddetine göre 0: hiç yok, 1: biraz, 2: oldukça fazla, 3: çok fazla şeklinde yapılır. Ölçek, olguların ebeveynleri ve öğretmenleri tarafından doldurulur. Ercan ve ark. (291) tarafından Türk örnekleme için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.

### **2.2.4. Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği-Yenilenmiş Uzun Form (Conners' Parent Rating Scale) (CEDÖ Y: U)**

Conners ve ark. (292) tarafından geliştirilmiş bu ölçek, ebeveynlerin, çocukların okul ortamı dışındaki davranışlarının değerlendirmesini sağlar. Kaner ve ark. (293) tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Toplamda 80 madde içeren ölçek 14 alt ölçekten oluşmuştur. Bu alt ölçekler; bilişsel problemler/dikkatsizlik, karşı gelme, hiperaktivite, mükemmeliyetçilik, kaygı/utangaçlık, psikosomatik, sosyal problemler, Conners global indeksi-huzursuzluk/impulsivite, Conners global indeksi-duygusal değişkenlik, Conners global indeksi-toplam, DEHB indeksi, , DSM-IV dikkatsizlik, DSM-IV hiperaktivite, DSM-IV toplam şeklindedir. Maddeler 0: hiç doğru değil, 1: biraz doğru, 2: oldukça doğru, 3: çok doğru olarak puanlanır.

### **2.2.5. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği-Yenilenmiş Uzun Form (Conners' Teacher Rating Scale) (CÖDÖ Y: U)**

Conners ve ark. (294) tarafından, olguların sınıftaki durumlarını değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Türk örnekleminde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Kaner ve ark. (295) tarafından yapılmıştır. Öğretmenler tarafından puanlanır. Toplam 59 maddeden oluşur ve 14 alt ölçeği bulunmaktadır. Bu alt ölçekler; hiperaktivite, bilişsel problemler/dikkatsizlik, karşı gelme, kaygı/utangaçlık, sosyal problemler, mükemmeliyetçilik, Conners global indeksi-huzursuzluk/impulsivite, Conners global indeksi-duygusal değişkenlik, Conners global indeksi-toplam, DEHB indeksi dikkatsizlik, DEHB indeksi hiperaktivite, DSM-IV dikkatsizlik, DSM-IV hiperaktivite, DSM-IV toplam şeklindedir. Puanlama; 0: hiç doğru değil, 1: biraz doğru, 2: oldukça doğru, 3: çok doğru şeklinde yapılır.

### **2.2.6. Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği (ÇDÖ)**

Çocuktaki depresyonun düzeyini belirlemek için kullanılan ve 6-17 yaş arası çocuklara uygulanabilen bir ölçektir (296). Beck Depresyon Envanteri esas alınarak, okul durumu, arkadaş ilişkileri gibi çocukluk depresyonuna özgü alanlarla ilgili sorular eklenerek geliştirilmiştir. Çocuğun kendisi tarafından doldurulabileceği gibi görüşmeci tarafından çocuğa okunarak da doldurulabilir. Toplam 27 maddeden oluşur. Her soruda üç farklı seçenek mevcut olup, çocuktan son iki hafta içerisinde kendisine en yakın bulduğu seçeneği işaretlemesi istenir. Puanlama 0, 1 veya 2 puan şeklinde belirtilerin şiddetine göre yapılır. Ölçekten alınabilecek en yüksek puan 54'tür. Yüksek puanlar daha şiddetli depresyona işaret eder. Türkiye'de Öy (297) tarafından geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.

### **2.2.7. Çocuklar İçin Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri (ÇDSKE)**

Olguların anksiyete düzeylerini belirlemek amacıyla kullanılır. Spielberger (298) tarafından 1976 yılında geliştirilmiştir. Her biri yirmişer sorudan oluşan iki alt ölçeği bulunmaktadır. Bu alt ölçekler; durumluk ve sürekli kaygı ölçekleridir. Durumluk kaygı; kişinin belli bir zamandaki, belli şartlardaki kaygısını tanımlar. Sürekli kaygı ise kişinin genel anksiyete düzeyini yansıtır. Her madde 1, 2 ya da 3

olarak puanlanmaktadır. Türk örnekleminde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Özusta (299) tarafından yapılmıştır.

### **2.2.8. Genel Klinik İzlenim Ölçeği-Şiddet (Clinic Global Impression Scale-Severity, CGI-S) ve Genel Klinik İzlenim Ölçeği-Düzelme (Clinic Global Impression Scale-Improvement, CGI-I)**

Bu ölçek, görüşme sırasında görüşmeyi yapan klinisyen tarafından doldurulur. CGI-S; olguların klinik görünümünün genel bir değerlendirmesini ifade eder. Görüşme sırasındaki klinik izlenimle birlikte ailenin değerlendirmesi de dikkate alınır. Olgunun durumu için yedi basamak tanımlanmıştır: 1) Normal, hasta değil, 2) Hastalık sınırında, 3) Hafif düzeyde hasta, 4) Orta düzeyde hasta, 5) Belirgin düzeyde hasta, 6) Ağır hasta, 7) Çok ağır hasta şeklindedir. CGI-I'da ise; olgunun takibi süresince, klinik durumundaki düzelme seviyesi klinisyen tarafından değerlendirilir. Kişinin ilk zamanki durumuna kıyasla ne kadar değiştiğine göre 1-7 arasında puanlanır. Değerler şu şekildedir: 1) Çok düzeldi, 2) Oldukça düzeldi, 3) Biraz düzeldi, 4) Hiç değişiklik yok, 5) Biraz kötüleşti, 6) Oldukça kötüleşti, 7) Çok kötüleşti (300).

### **2.3. Uygulama**

Çalışmaya, Fırat Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra başlanmıştır. Tanı değerlendirmesi ve örneklemin seçiminden sonra, çalışmaya uygun olan tüm olgular için sosyodemografik veri formu doldurulmuştur. Olguların, ailelerine DEYDB DSM-IV Değerlendirme Ölçeği ve CEDÖ Y: U; öğretmenlerine DEYDB DSM-IV Değerlendirme Ölçeği ve CÖDÖ Y: U verilmiştir. Olguların depresif bulgularını değerlendirmek için ÇDÖ; anksiyete bulgularını değerlendirmek için ise ÇDSKE kullanılmıştır. Devamında bütün olgular, serum BDNF, NGF, GDNF ve galanin düzeyleri açısından değerlendirilmiştir. Bu aşamaya kadar yapılan tüm işlemler hem DEHB hem de sağlıklı kontrol olguları için uygulanmıştır.

Sonrasında DEHB tanılı olgulara uygun doz ve şekilde OROS-metilfenidat tedavisi başlanmış ve olgular izleme alınmıştır. DEHB olguları; 0, 4, 8 ve 10. haftadaki görüşmeler poliklinikte yüz yüze, 2 ve 6. haftadaki değerlendirmeler ise telefon yoluyla olmak üzere iki haftada bir değerlendirilmişlerdir. Değerlendirmede, semptomların şiddeti, tedaviden faydalanma dereceleri, ilaçla ilişkili yan etki olup

olmadığı yönünden sorgulanmışlardır. Yüz yüze olan görüşmelerde, klinik değerlendirme ile birlikte CGI-S ve CGI-I kullanılmıştır. Tedavinin 10. haftasında DEHB olguları, serum BDNF, NGF, GDNF ve galanın düzeyleri açısından yeniden değerlendirilmişlerdir.

Çalışmamızın yöntemi Şekil 1’de sunulmuştur.

#### **2.4. Biyokimyasal Değerlendirme**

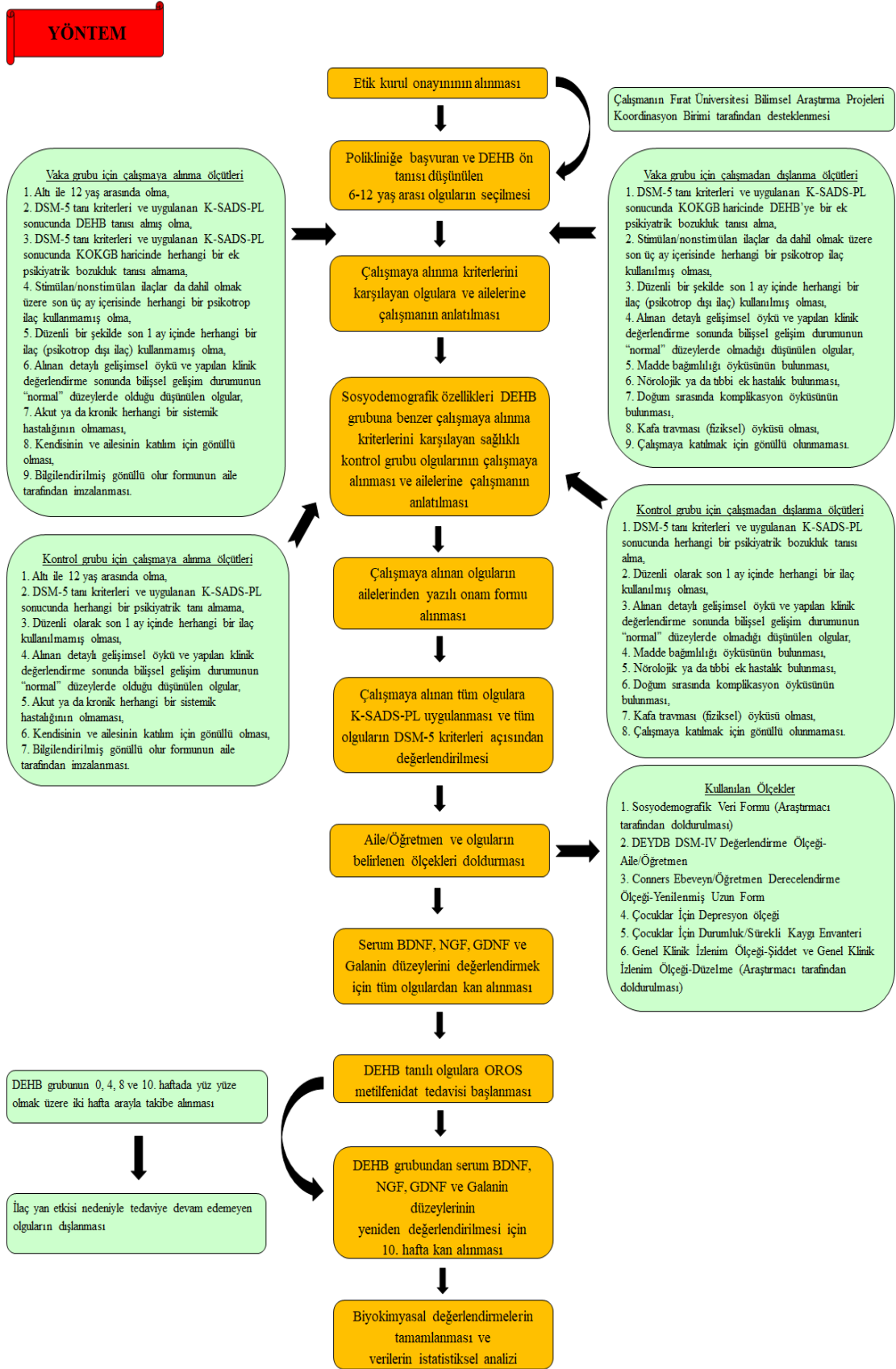
Biyokimyasal analizler, Fırat Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı’nda yapılmıştır. Çalışma kapsamındaki tüm olguların 12 saat boyunca aç kalmaları istenmiş ve sonrasında her olgudan 5 ml venöz kan örneği alınmıştır. Toplanan bu örnekler, devir hızı dakikada 2500-3000 olacak şekilde 10-20 dakika santrifüj edilmiş ve serum/plazma şeklinde ayrılarak -80 C°’de uygun şartlarda saklanmıştır.

Serum büyüme faktörleri ve galanın düzeyleri, ELISA yöntemi ile ELx50 (yıkayıcı) ve ELx800 (okuyucu) cihazlarında ticari ELISA kitleri (SinoGeneClon Biotech Co., Ltd, China) kullanılarak üretici firmanın direktifleri doğrultusunda ölçülmüştür. Tüm kitler ve örnekler çalışmaya başlamadan önce oda sıcaklığı düzeyine getirilmiştir. Kitlerin standart ve kimyasalları hazırlanmış ve sonrasında plaktaki kuyucuklara standart ve serum örnekleri konulmuştur. Devamında örnekler, üretici firmanın prospektüsünde belirtilen basamaklar takip edilerek konsantrasyon durumlarına göre renklendirilmiştir. Renk oluşumu sonrası 450 nanometrede (nm) ELx800 okuyucu cihazı ile kuyucukların absorbans değerleri belirlenmiş ve bu serum absorbans değerleri kullanılarak konsantrasyonlar hesaplanmıştır. Bulunan konsantrasyonlar BDNF, GDNF ve galanın için pikogram/mililitre (pg/ml), NGF için nanogram/mililitre (ng/ml) birimleri şeklindedir.

#### **2.5. İstatistiksel Analiz**

Bulgular SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında analiz edilmiştir. Kategorik olmayan verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığının değerlendirilmesinde Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Gruplar arasında; normal dağılıma uyan değişkenler Independent Samples t testi ile, uymayan değişkenler ise Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Gruplar arası kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare

analizi (Pearson Chi-kare,  $\chi^2$  testi) kullanılmış; beklenen değerin %20'den fazlası 5'ten küçük ise Fisher'in kesin testi (Fisher's exact test) uygulanmıştır. Normal dağılım gösteren değişkenlerin korelasyon analizi Pearson korelasyon testi ile, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin korelasyon analizi ise Spearman korelasyon testi ile yapılmıştır. Paired Samples t testi normal dağılan değişkenlerin farklı iki zamanda karşılaştırılmasında, Wilcoxon testi ise normal dağılmayan değişkenlerin iki farklı zamanda karşılaştırılmasında kullanılmıştır. Korelasyon analizlerinde; normal dağılan değişkenlerde Pearson korelasyon testinden, normal dağılmayan değişkenlerde ise Spearman korelasyon testinden yararlanılmıştır. Normal dağılım gösteren değişkenlerin iki farklı zamanda karşılaştırılmasında Paired Samples t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin farklı iki zamanda karşılaştırılmasında ise Wilcoxon testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$ 'tir.



**Şekil 1. Yöntem**

### 3. BULGULAR

Çalışmaya toplam 118 olgu dahil edilmiştir. Elli sekiz olgu DEHB grubunu, 60 olgu ise sağlıklı kontrol grubunu oluşturmuştur. DEHB grubundaki olguların %25,9'una (n=15) KOKGB'nin eşlik ettiği izlenmiştir. DEHB grubu baskın görünüme göre, %51,7 (n=30) dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm, %48,3 (n=28) bileşik görünüm olarak dağılım göstermiştir.

#### 3.1. Olguların Sosyodemografik Verileri

##### 3.1.1. Yaş

Grupların yaşa göre dağılım özellikleri incelendiğinde, DEHB grubundaki olguların yaş ortancasının 10,00 (ÇAA:3,00), kontrol grubundaki olguların yaş ortancasının ise 10,00 (ÇAA:2,00) olduğu görülmüş; gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,895).

Grupların yaşları ile ilgili bilgiler tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1.** Grupların yaş özellikleri

|      | DEHB<br>(n=58) |      | Kontrol<br>(n=60) |      | Toplam<br>(n=118) |      | z      | MWU    | p     |
|------|----------------|------|-------------------|------|-------------------|------|--------|--------|-------|
|      | Ortanca        | ÇAA  | Ortanca           | ÇAA  | Ortanca           | ÇAA  |        |        |       |
| Yaş* | 10,00          | 3,00 | 10,00             | 2,00 | 10,00             | 2,00 | -0,132 | 1716,0 | 0,895 |

\* Mann-Whitney U testi, ÇAA: Çeyrekler arası aralık, İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$

##### 3.1.2. Cinsiyet

Grupların cinsiyete göre dağılım özellikleri incelendiğinde, DEHB grubunda %32,8 oranında (n=19) kız, %67,2 oranında (n=39) erkek olduğu; kontrol grubunda ise %31,7 oranında (n=19) kız, %68,3 oranında (n=41) erkek olduğu saptanmış; gruplar istatistiksel açıdan anlamlı farklılaşmamıştır (p=0,899).

Grupların cinsiyet özellikleri tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 2.** Grupların cinsiyete göre dağılım özellikleri

|                                |       | DEHB<br>(58) |      | Kontrol<br>(60) |      | Toplam<br>(118) |      |
|--------------------------------|-------|--------------|------|-----------------|------|-----------------|------|
|                                |       | n            | %    | n               | %    | n               | %    |
| Cinsiyet*                      | Kız   | 19           | 32,8 | 19              | 31,7 | 38              | 32,2 |
|                                | Erkek | 39           | 67,2 | 41              | 68,3 | 80              | 67,8 |
| Toplam                         |       | 58           | 100  | 60              | 100  | 118             | 100  |
| $\chi^2=0,016$ , df=1, p=0,899 |       |              |      |                 |      |                 |      |

\* Ki-Kare testi, İstatistiksel anlamlılık p<0,05

### 3.1.3. Beden Kitle İndeksi (BKİ)

Grupların BKİ'ye göre dağılım özellikleri incelendiğinde, DEHB grubundaki olguların BKİ ortancası 18,36 (ÇAA:5,82), kontrol grubundaki olguların BKİ ortancası 17,94 (ÇAA:3,40) olarak saptanmış; gruplar istatistiksel açıdan anlamlı farklılaşmamıştır (p=0,538).

Grupların BKİ özellikleri tablo 3'te verilmiştir.

**Tablo 3.** Grupların BKİ'ye göre dağılım özellikleri

|      | DEHB<br>(n=58) |      | Kontrol<br>(n=60) |      | Toplam<br>(n=118) |      | z      | MWU    | p     |
|------|----------------|------|-------------------|------|-------------------|------|--------|--------|-------|
|      | Ortanca        | ÇAA  | Ortanca           | ÇAA  | Ortanca           | ÇAA  |        |        |       |
| BKİ* | 18,36          | 5,82 | 17,94             | 3,40 | 18,05             | 4,13 | -0,616 | 1625,5 | 0,538 |

\* Mann-Whitney U testi, ÇAA: Çeyrekler arası aralık, İstatistiksel anlamlılık p<0,05

### 3.1.4. Ebeveyn Yaşı

Grupların anne yaşına göre dağılım özellikleri incelendiğinde, DEHB grubunun anne yaşları ortancası 35,00 (ÇAA:8,00), kontrol grubunun anne yaşları ortancası ise 36,50 (ÇAA:8,00) olarak saptanmış; gruplar istatistiksel açıdan anlamlı farklılaşmamıştır (p=0,103).

Grupların baba yaşına göre dağılım özellikleri incelendiğinde, DEHB grubunun baba yaşları ortancası 39,00 (ÇAA:7,00), kontrol grubunun baba yaşları ortancası ise 40,00 (ÇAA:9,00) olarak saptanmış; gruplar istatistiksel açıdan anlamlı farklılaşmamıştır (p=0,590).

Grupların ebeveyn yaşlarına ait bilgiler tablo 4'te verilmiştir.

**Tablo 4.** Grupların ebeveyn yaşlarına göre dağılım özellikleri

|            | DEHB    |      | Kontrol |      | Toplam  |      | z      | MWU    | p     |
|------------|---------|------|---------|------|---------|------|--------|--------|-------|
|            | Ortanca | ÇAA  | Ortanca | ÇAA  | Ortanca | ÇAA  |        |        |       |
| Anne yaşı* | 35,00   | 8,00 | 36,50   | 8,00 | 36,00   | 7,00 | -1,629 | 1438,0 | 0,103 |
| Baba yaşı* | 39,00   | 7,00 | 40,00   | 9,00 | 39,00   | 8,00 | -0,538 | 1502,5 | 0,590 |

\* Mann-Whitney U testi, ÇAA: Çeyrekler arası aralık, İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$

### 3.1.5. Ebeveyn Eğitimi

Grupların anne eğitim durumuna göre dağılım özellikleri incelendiğinde, DEHB grubundaki olguların annelerinin %8,6'sının (n=5) okur-yazar olmadığı, %48,3'ünün (n=28) ilkokul, %20,7'sinin (n=12) ortaokul, %17,2'sinin (n=10) lise, %5,2'sinin (n=3) yüksekokul-üniversite mezunu olduğu; kontrol grubundaki olguların annelerinin ise %3,3'ünün (n=2) okur-yazar olmadığı, %38,3'ünün (n=23) ilkokul, %18,3'ünün (n=11) ortaokul, %28,3'ünün (n=17) lise, %11,7'sinin (n=7) yüksekokul-üniversite mezunu olduğu saptanmıştır. Gruplar anne eğitim durumuna göre istatistiksel açıdan anlamlı farklılaşmamıştır ( $p=0,284$ ).

Grupların baba eğitim durumuna göre dağılım özellikleri incelendiğinde, DEHB grubundaki olguların babalarının %3,4'ünün (n=2) okur-yazar olmadığı, %25,9'unun (n=15) ilkokul, %24,1'inin (n=14) ortaokul, %31,0'ının (n=18) lise, %15,5'inin (n=9) yüksekokul-üniversite mezunu olduğu; kontrol grubundaki olguların babalarının ise %23,3'ünün (n=14) ilkokul, %20,0'ının (n=12) ortaokul, %35,0'ının (n=21) lise, %21,7'sinin (n=13) yüksekokul-üniversite mezunu olduğu saptanmıştır. Gruplar baba eğitim durumuna göre istatistiksel açıdan anlamlı farklılaşmamıştır ( $p=0,626$ ).

Grupların ebeveyn eğitim özellikleri tablo 5'te verilmiştir.

**Tablo 5.** Grupların ebeveyn eğitime göre dağılım özellikleri

|                            |                              | DEHB |      | Kontrol |      | Toplam |      |
|----------------------------|------------------------------|------|------|---------|------|--------|------|
|                            |                              | n    | %    | n       | %    | n      | %    |
| <b>Anne eğitim durumu*</b> | Okur-yazar değil             | 5    | 8,6  | 2       | 3,3  | 7      | 5,9  |
|                            | İlkokul mezunu               | 28   | 48,3 | 23      | 38,3 | 51     | 43,2 |
|                            | Ortaokul mezunu              | 12   | 20,7 | 11      | 18,3 | 23     | 19,5 |
|                            | Lise mezunu                  | 10   | 17,2 | 17      | 28,3 | 27     | 22,9 |
|                            | Yüksekokul-Üniversite mezunu | 3    | 5,2  | 7       | 11,7 | 10     | 8,5  |
| $\chi^2=5,056$ $p=0,284$   |                              |      |      |         |      |        |      |
| <b>Baba eğitim durumu*</b> | Okur-yazar değil             | 2    | 3,4  | 0       | 0,0  | 2      | 1,7  |
|                            | İlkokul mezunu               | 15   | 25,9 | 14      | 23,3 | 29     | 24,6 |
|                            | Ortaokul mezunu              | 14   | 24,1 | 12      | 20,0 | 26     | 22,0 |
|                            | Lise mezunu                  | 18   | 31,0 | 21      | 35,0 | 39     | 33,1 |
|                            | Yüksekokul-Üniversite mezunu | 9    | 15,5 | 13      | 21,7 | 22     | 18,6 |
| $\chi^2=2,769$ $p=0,626$   |                              |      |      |         |      |        |      |

\* Fisher Exact testi, İstatistiksel anlamlılık  $p<0,05$

### 3.1.6. Ebeveyn Çalışma Durumu

Grupların anne çalışma durumuna göre dağılım özellikleri incelendiğinde, DEHB grubundaki olguların annelerinin %13,8'inin (n=8) çalıştığı, %86,2'sinin (n=50) çalışmadığı; kontrol grubundaki olguların annelerinin ise %21,7'sinin (n=13) çalıştığı, %76,7'sinin (n=46) çalışmadığı, %1,7'sinin (n=1) emekli olduğu belirlenmiştir. Gruplar anne çalışma durumuna göre istatistiksel açıdan anlamlı farklılaşmamıştır (p=0,284).

Grupların baba çalışma durumuna göre dağılım özellikleri incelendiğinde, DEHB grubundaki olguların babalarının %89,5'inin (n=51) çalıştığı, %3,5'inin (n=2) çalışmadığı, %7,0'ının (n=4) emekli olduğu; kontrol grubundaki olguların babalarının ise %91,1'inin (n=51) çalıştığı, %7,1'inin (n=4) çalışmadığı, %1,8'inin (n=1) emekli olduğu belirlenmiştir. Gruplar baba çalışma durumuna göre istatistiksel açıdan anlamlı farklılaşmamıştır (p=0,396).

Grupların ebeveyn çalışma durumları tablo 6'da verilmiştir.

**Tablo 6.** Grupların ebeveyn çalışma durumuna göre dağılım özellikleri

|              |            | DEHB                     |      | Kontrol |      | Toplam |      |
|--------------|------------|--------------------------|------|---------|------|--------|------|
|              |            | n                        | %    | n       | %    | n      | %    |
| <b>Anne*</b> | Çalışıyor  | 8                        | 13,8 | 13      | 21,7 | 21     | 17,8 |
|              | Çalışmıyor | 50                       | 86,2 | 46      | 76,7 | 96     | 81,4 |
|              | Emekli     | 0                        | 0,0  | 1       | 1,7  | 1      | 0,8  |
|              |            | $\chi^2=2,237$ $p=0,284$ |      |         |      |        |      |
| <b>Baba*</b> | Çalışıyor  | 51                       | 89,5 | 51      | 91,1 | 102    | 90,3 |
|              | Çalışmıyor | 2                        | 3,5  | 4       | 7,1  | 6      | 5,3  |
|              | Emekli     | 4                        | 7,0  | 1       | 1,8  | 5      | 4,4  |
|              |            | $\chi^2=2,302$ $p=0,396$ |      |         |      |        |      |

\* Fisher Exact testi, İstatistiksel anlamlılık  $p<0,05$

### 3.1.7. Aile Tipi

Grupların aile tipine göre dağılım özellikleri incelendiğinde, DEHB grubunun %79,3 (n=46) çekirdek aile, %10,3 (n=6) geniş aile, %8,6 (n=5) parçalanmış aile, %1,7 (n=1) tek ebeveynli aile olarak dağılım gösterdiği bulunmuştur. Kontrol grubu %80,0 (n=48) çekirdek aile, %13,3 (n=8) geniş aile, %6,7 (n=4) tek ebeveynli aile şeklinde dağılmıştır. Gruplar aile tipine göre istatistiksel açıdan anlamlı farklılaşmamıştır ( $p=0,069$ ).

Grupların aile özellikleri tablo 7’de verilmiştir.

**Tablo 7.** Grupların aile tipine göre dağılım özellikleri

|                   |                  | DEHB                     |      | Kontrol |      | Toplam |      |
|-------------------|------------------|--------------------------|------|---------|------|--------|------|
|                   |                  | N                        | %    | n       | %    | n      | %    |
| <b>Aile tipi*</b> | Çekirdek aile    | 46                       | 79,3 | 48      | 80,0 | 94     | 79,7 |
|                   | Geniş aile       | 6                        | 10,3 | 8       | 13,3 | 14     | 11,9 |
|                   | Parçalanmış aile | 5                        | 8,6  | 0       | 0,0  | 5      | 4,2  |
|                   | Tek ebeveyn      | 1                        | 1,7  | 4       | 6,7  | 5      | 4,2  |
|                   |                  | $\chi^2=6,835$ $p=0,069$ |      |         |      |        |      |

\* Fisher Exact testi, İstatistiksel anlamlılık  $p<0,05$

### 3.1.8. Ailenin Ortalama Gelir Düzeyi

Grupların aile gelir düzeyine göre dağılım özellikleri incelendiğinde, DEHB grubundaki olguların %27,6’sının (n=16) 1500 TL altı, %56,9’unun (n=33) 1501-

2500 TL arası, %10,3'ünün (n=6) 2501-3500 TL arası, %5,2'sinin (n=3) 3500 TL'den fazla şeklinde dağılım gösterdiği bulunmuştur. Kontrol olguları ise %21,7 (n=13) 1500 TL altı, %50,0 (n=30) 1501-2500 TL arası, %16,7 (n=10) 2501-3500 TL arası, %11,7 (n=7) 3500 TL'den fazla olarak dağılmıştır. Gruplar aile gelir düzeyine göre istatistiksel açıdan anlamlı farklılaşmamıştır (p=0,389).

Grupların ailenin ortalama gelir düzeyine göre dağılımları tablo 8'de verilmiştir.

**Tablo 8.** Grupların aile gelir düzeyine göre dağılım özellikleri

|                              |                   | DEHB                        |      | Kontrol |      | Toplam |      |
|------------------------------|-------------------|-----------------------------|------|---------|------|--------|------|
|                              |                   | N                           | %    | n       | %    | n      | %    |
| <b>Ortalama aylık gelir*</b> | 1500 tl'den az    | 16                          | 27,6 | 13      | 21,7 | 29     | 24,6 |
|                              | 1501-2500 tl      | 33                          | 56,9 | 30      | 50,0 | 63     | 53,4 |
|                              | 2501-3500 tl      | 6                           | 10,3 | 10      | 16,7 | 16     | 13,6 |
|                              | 3500 tl'den fazla | 3                           | 5,2  | 7       | 11,7 | 10     | 8,5  |
|                              |                   | $\chi^2=3,020$ df=3 p=0,389 |      |         |      |        |      |

\* Ki-Kare testi, İstatistiksel anlamlılık p<0,05

### 3.1.9. Yaşam Yeri

Grupların yaşadıkları yere göre dağılım özellikleri incelendiğinde, DEHB grubundaki olguların %81,0'ının (n=47) il merkezinde, %17,2'sinin (n=10) ilçe merkezinde, %1,7'sinin (n=1) köyde; kontrol grubundaki olguların ise %80,0'ının (n=48) il merkezinde, %16,7'sinin (n=10) ilçe merkezinde, %3,3'ünün (n=2) köyde yaşadıkları belirlenmiştir. Gruplar yaşanan yere göre istatistiksel açıdan anlamlı farklılaşmamıştır (p=1,000).

Grupların yaşadıkları yer dağılımları tablo 9'da verilmiştir.

**Tablo 9.** Grupların yaşanan yere göre dağılım özellikleri

|                    |              | DEHB                   |      | Kontrol |      | Toplam |      |
|--------------------|--------------|------------------------|------|---------|------|--------|------|
|                    |              | N                      | %    | n       | %    | n      | %    |
| <b>Yaşam Yeri*</b> | İl merkezi   | 47                     | 81,0 | 48      | 80,0 | 95     | 80,5 |
|                    | İlçe merkezi | 10                     | 17,2 | 10      | 16,7 | 20     | 16,9 |
|                    | Köy          | 1                      | 1,7  | 2       | 3,3  | 3      | 2,5  |
|                    |              | $\chi^2=0,415$ p=1,000 |      |         |      |        |      |

\* Fisher Exact testi, İstatistiksel anlamlılık p<0,05

### 3.2. Ölçek Verileri

#### 3.2.1. Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (DEYDB DSM-IV Değerlendirme Ölçeği)-Aile

Dikkat eksikliği alt ölçeği toplam puan ortancası DEHB grubu için 16,00 (ÇAA:5,00), kontrol grubu için 4,00 (ÇAA:3,00) olarak bulunmuştur. DEHB grubunun puanı kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı yüksektir ( $p<0,001$ ).

Hiperaktivite/impulsivite alt ölçeği toplam puan ortancası DEHB grubu için 12,00 (ÇAA:10,25), kontrol grubu için 3,00 (ÇAA:3,75) olarak bulunmuştur. DEHB grubunun puanı kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı yüksektir ( $p<0,001$ ).

Karşıt olma karşı gelme bozukluğu alt ölçeği toplam puan ortancası DEHB grubu için 8,00 (ÇAA:10,25), kontrol grubu için 2,00 (ÇAA:3,00) olarak bulunmuştur. DEHB grubunun puanı kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı yüksektir ( $p<0,001$ ).

Davranım bozukluğu alt ölçeği toplam puan ortancası DEHB grubu için 1,00 (ÇAA:3,00), kontrol grubu için 0,00 (ÇAA:1,00) olarak bulunmuştur. DEHB grubunun puanı kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı yüksektir ( $p<0,001$ ).

Grupların DEYDB DSM-IV Ölçeği-Aile puanları tablo 10'da verilmiştir.

**Tablo 10.** Grupların DEYDB DSM-IV Ölçeği-Aile puanlarına göre değerlendirilmesi

|                                                    | DEHB<br>(n=58) |       | Kontrol<br>(n=60) |      | Toplam<br>(n=118) |       | z      | MWU   | p      |
|----------------------------------------------------|----------------|-------|-------------------|------|-------------------|-------|--------|-------|--------|
|                                                    | Ortanca        | ÇAA   | Ortanca           | ÇAA  | Ortanca           | ÇAA   |        |       |        |
| Dikkat eksikliği alt ölçeği toplam puanı*          | 16,00          | 5,00  | 4,00              | 3,00 | 7,50              | 12,00 | -9,252 | 26,0  | <0,001 |
| Hiperaktivite/impulsivite alt ölçeği toplam puanı* | 12,00          | 10,25 | 3,00              | 3,75 | 5,00              | 10,00 | -7,476 | 355,5 | <0,001 |
| KOKGB alt ölçeği toplam puanı*                     | 8,00           | 10,25 | 2,00              | 3,00 | 4,00              | 6,00  | -6,905 | 463,0 | <0,001 |
| DB alt ölçeği toplam puanı*                        | 1,00           | 3,00  | 0,00              | 1,00 | 0,00              | 2,00  | -4,402 | 987,0 | <0,001 |

\* Mann-Whitney U testi, ÇAA: Çeyrekler arası aralık, İstatistiksel anlamlılık  $p<0,05$

### 3.2.2. Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (DEYDB DSM-IV Değerlendirme Ölçeği)-Öğretmen

Dikkat eksikliği alt ölçeği toplam puan ortancası DEHB grubu için 17,00 (ÇAA:3,25), kontrol grubu için 3,00 (ÇAA:2,00) olarak bulunmuştur. DEHB grubunun puanı kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı yüksektir ( $p < 0,001$ ).

Hiperaktivite/impulsivite alt ölçeği toplam puan ortancası DEHB grubu için 10,00 (ÇAA:10,00), kontrol grubu için 2,50 (ÇAA:1,00) olarak bulunmuştur. DEHB grubunun puanı kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı yüksektir ( $p < 0,001$ ).

Karşıt olma karşı gelme bozukluğu alt ölçeği toplam puan ortancası DEHB grubu için 6,00 (ÇAA:8,00), kontrol grubu için 2,00 (ÇAA:3,00) olarak bulunmuştur. DEHB grubunun puanı kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı yüksektir ( $p < 0,001$ ).

Davranım bozukluğu alt ölçeği toplam puan ortancası DEHB grubu için 0,50 (ÇAA:3,00), kontrol grubu için 0,00 (ÇAA:2,00) olarak bulunmuştur. Gruplar DB alt ölçeği toplam puanına göre istatistiksel açıdan anlamlı farklılaşmamıştır ( $p = 0,243$ ).

Grupların DEYDB DSM-IV Ölçeği-Öğretmen puanları tablo 11'de verilmiştir.

**Tablo 11.** Grupların DEYDB DSM-IV Ölçeği-Öğretmen puanlarına göre değerlendirilmesi

|                                                    | DEHB<br>(n=58) |       | Kontrol<br>(n=60) |      | Toplam<br>(n=118) |       | z      | MWU    | p      |
|----------------------------------------------------|----------------|-------|-------------------|------|-------------------|-------|--------|--------|--------|
|                                                    | Ortanca        | ÇAA   | Ortanca           | ÇAA  | Ortanca           | ÇAA   |        |        |        |
| Dikkat eksikliği alt ölçeği toplam puanı*          | 17,00          | 3,25  | 3,00              | 2,00 | 8,00              | 14,00 | -9,392 | 0,0    | <0,001 |
| Hiperaktivite/impulsivite alt ölçeği toplam puanı* | 10,00          | 10,00 | 2,50              | 1,00 | 3,50              | 8,00  | -6,688 | 504,5  | <0,001 |
| KOKGB alt ölçeği toplam puanı*                     | 6,00           | 8,00  | 2,00              | 3,00 | 3,00              | 5,00  | -4,205 | 963,5  | <0,001 |
| DB alt ölçeği toplam puanı*                        | 0,50           | 3,00  | 0,00              | 2,00 | 0,00              | 2,00  | -1,168 | 1542,5 | 0,243  |

\* Mann-Whitney U testi, ÇAA: Çeyrekler arası aralık, İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$

### 3.2.3. Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği-Yenilenmiş Uzun Form (Conners' Parent Rating Scale) (CEDÖ Y:U)

Karşı gelme alt ölçeği toplam puan ortancası DEHB grubu için 13,00 (ÇAA:3,25), kontrol grubu için 7,00 (ÇAA:4,00) olarak bulunmuştur. DEHB grubunun puanı kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı yüksektir ( $p < 0,001$ ).

Bilişsel problemler/dikkatsizlik alt ölçeği toplam puan ortancası DEHB grubu için 21,50 (ÇAA:6,00), kontrol grubu için 6,00 (ÇAA:4,00) olarak bulunmuştur. DEHB grubunun puanı kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı yüksektir ( $p < 0,001$ ).

Hiperaktivite alt ölçeği toplam puan ortancası DEHB grubu için 12,50 (ÇAA:5,25), kontrol grubu için 5,00 (ÇAA:3,00) olarak bulunmuştur. DEHB grubunun puanı kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı yüksektir ( $p < 0,001$ ).

Kaygı/utangaçlık alt ölçeği toplam puan ortancası DEHB grubu için 6,00 (ÇAA:3,25), kontrol grubu için 5,00 (ÇAA:3,00) olarak bulunmuştur. Gruplar istatistiksel açıdan anlamlı farklılaşmamıştır ( $p=0,087$ ).

Mükemmeliyetçilik alt ölçeği toplam puan ortancası DEHB grubu için 6,00 (ÇAA:4,25), kontrol grubu için 6,00 (ÇAA:5,00) olarak bulunmuştur. Gruplar istatistiksel açıdan anlamlı farklılaşmamıştır ( $p=0,655$ ).

Sosyal problemler alt ölçeği toplam puan ortancası DEHB grubu için 5,00 (ÇAA:4,25), kontrol grubu için 5,00 (ÇAA:3,00) olarak bulunmuştur. Gruplar istatistiksel açıdan anlamlı farklılaşmamıştır ( $p=0,844$ ).

Psikosomatik alt ölçeği toplam puan ortancası DEHB grubu için 6,00 (ÇAA:4,50), kontrol grubu için 5,00 (ÇAA:5,00) olarak bulunmuştur. Gruplar istatistiksel açıdan anlamlı farklılaşmamıştır ( $p=0,710$ ).

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu indeksi alt ölçeği toplam puan ortancası DEHB grubu için 26,00 (ÇAA:5,00), kontrol grubu için 7,50 (ÇAA:5,75) olarak bulunmuştur. DEHB grubunun puanı kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı yüksektir ( $p < 0,001$ ).

Conners global indeksi huzursuzluk/impulsivite alt ölçeği toplam puan ortancası DEHB grubu için 11,00 (ÇAA:3,00), kontrol grubu için 5,00 (ÇAA:4,00) olarak bulunmuştur. DEHB grubunun puanı kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı yüksektir ( $p < 0,001$ ).

Conners global indeksi duygusal değişkenlik alt ölçeği toplam puan ortancası DEHB grubu için 4,00 (ÇAA:2,25), kontrol grubu için 4,00 (ÇAA:2,00) olarak bulunmuştur. DEHB grubunun puanı kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı yüksektir (**p=0,011**).

Conners global indeksi toplam alt ölçeği toplam puan ortancası DEHB grubu için 16,00 (ÇAA:4,00), kontrol grubu için 8,00 (ÇAA:4,00) olarak bulunmuştur. DEHB grubunun puanı kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı yüksektir (**p< 0,001**).

DSM-IV dikkatsizlik alt ölçeği toplam puan ortancası DEHB grubu için 18,50 (ÇAA:6,00), kontrol grubu için 4,00 (ÇAA:3,00) olarak bulunmuştur. DEHB grubunun puanı kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı yüksektir (**p< 0,001**).

DSM-IV hiperaktivite alt ölçeği toplam puan ortancası DEHB grubu için 11,00 (ÇAA:4,25), kontrol grubu için 6,50 (ÇAA:4,00) olarak bulunmuştur. DEHB grubunun puanı kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı yüksektir (**p< 0,001**).

DSM-IV toplam alt ölçeği toplam puanı ortancası DEHB grubu için 30,00 (ÇAA:7,25), kontrol grubu için 11,00 (ÇAA:5,75) olarak bulunmuştur. DEHB grubunun puanı kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı yüksektir (**p< 0,001**).

Grupların CEDÖ Y:U puanları tablo 12’de verilmiştir.

**Tablo 12.** Grupların CEDÖ Y:U puanlarına göre değerlendirilmesi

|                                                 | DEHB<br>(n=58) |      | Kontrol<br>(n=60) |      | Toplam<br>(n=118) |       | z      | MWU    | p      |
|-------------------------------------------------|----------------|------|-------------------|------|-------------------|-------|--------|--------|--------|
|                                                 | Ortanca        | ÇAA  | Ortanca           | ÇAA  | Ortanca           | ÇAA   |        |        |        |
| Karşı gelme*                                    | 13,00          | 3,25 | 7,00              | 4,00 | 10,00             | 6,25  | -8,212 | 218,5  | <0,001 |
| Bilişsel problemler/dikkatsizlik*               | 21,50          | 6,00 | 6,00              | 4,00 | 12,50             | 15,50 | -9,380 | 0,0    | <0,001 |
| Hiperaktivite*                                  | 12,50          | 5,25 | 5,00              | 3,00 | 8,00              | 7,25  | -8,855 | 99,0   | <0,001 |
| Kaygı/utangaçlık*                               | 6,00           | 3,25 | 5,00              | 3,00 | 5,00              | 3,00  | -1,712 | 1425,5 | 0,087  |
| Mükemmeliyetçilik*                              | 6,00           | 4,25 | 6,00              | 5,00 | 6,00              | 5,00  | -0,447 | 1657,5 | 0,655  |
| Sosyal problemler*                              | 5,00           | 4,25 | 5,00              | 3,00 | 5,00              | 3,25  | -0,196 | 1704,0 | 0,844  |
| Psikosomatik*                                   | 6,00           | 4,50 | 5,00              | 5,00 | 5,50              | 5,00  | -0,372 | 1671,5 | 0,710  |
| DEHB indeksi*                                   | 26,00          | 5,00 | 7,50              | 5,75 | 17,50             | 19,00 | -9,359 | 3,5    | <0,001 |
| Conners global indeksi huzursuzluk/impulsivite* | 11,00          | 3,00 | 5,00              | 4,00 | 9,00              | 6,00  | -8,595 | 149,0  | <0,001 |
| Conners global indeksi duygusal değişkenlik*    | 4,00           | 2,25 | 4,00              | 2,00 | 4,00              | 2,00  | -2,557 | 1277,0 | 0,011  |
| Conners global indeksi toplam*                  | 16,00          | 4,00 | 8,00              | 4,00 | 13,00             | 8,00  | -8,315 | 201,0  | <0,001 |
| DSM-IV dikkatsizlik*                            | 18,50          | 6,00 | 4,00              | 3,00 | 9,50              | 14,25 | -9,389 | 0,0    | <0,001 |
| DSM-IV hiperaktivite*                           | 11,00          | 4,25 | 6,50              | 4,00 | 9,00              | 6,00  | -6,276 | 577,5  | <0,001 |
| DSM-IV toplam*                                  | 30,00          | 7,25 | 11,00             | 5,75 | 20,00             | 19,00 | -9,344 | 6,0    | <0,001 |

\* Mann-Whitney U testi, ÇAA: Çeyrekler arası aralık, İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$

### 3.2.4. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği-Yenilenmiş Uzun Form (Conners' Teacher Rating Scale) (CÖDÖ Y:U)

Karşı gelme alt ölçeği toplam puan ortancası DEHB grubu için 9,00 (ÇAA:5,00), kontrol grubu için 4,50 (ÇAA:3,00) olarak bulunmuştur. DEHB grubunun puanı kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı yüksektir ( $p < 0,001$ ).

Hiperaktivite alt ölçeği toplam puan ortancası DEHB grubu için 8,00 (ÇAA:4,25), kontrol grubu için 4,00 (ÇAA:2,00) olarak bulunmuştur. DEHB grubunun puanı kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı yüksektir ( $p < 0,001$ ).

Kaygı/utangaçlık alt ölçeği toplam puan ortancası DEHB grubu için 5,00 (ÇAA:3,00), kontrol grubu için 4,00 (ÇAA:3,00) olarak bulunmuştur. DEHB grubunun puanı kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı yüksektir ( $p = 0,004$ ).

Mükemmeliyetçilik alt ölçeği toplam puan ortancası DEHB grubu için 5,00 (ÇAA:4,00), kontrol grubu için 5,00 (ÇAA:3,75) olarak bulunmuştur. Gruplar istatistiksel açıdan anlamlı farklılaşmamıştır ( $p=0,573$ ).

Sosyal problemler alt ölçeği toplam puan ortancası DEHB grubu için 6,00 (ÇAA:6,00), kontrol grubu için 6,00 (ÇAA:4,00) olarak bulunmuştur. Gruplar istatistiksel açıdan anlamlı farklılaşmamıştır ( $p=0,895$ ).

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu indeksi dikkatsizlik alt ölçeği toplam puan ortancası DEHB grubu için 13,00 (ÇAA:2,00), kontrol grubu için 4,50 (ÇAA:3,00) olarak bulunmuştur. DEHB grubunun puanı kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı yüksektir ( $p < 0,001$ ).

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu indeksi hiperaktivite alt ölçeği toplam puan ortancası DEHB grubu için 9,00 (ÇAA:6,00), kontrol grubu için 4,00 (ÇAA:2,00) olarak bulunmuştur. DEHB grubunun puanı kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı yüksektir ( $p < 0,001$ ).

Conners global indeksi huzursuzluk/impulsivite alt ölçeği toplam puan ortancası DEHB grubu için 10,00 (ÇAA:3,25), kontrol grubu için 5,00 (ÇAA:2,00) olarak bulunmuştur. DEHB grubunun puanı kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı yüksektir ( $p < 0,001$ ).

Conners global indeksi duygusal değişkenlik alt ölçeği toplam puan ortancası DEHB grubu için 4,00 (ÇAA:2,25), kontrol grubu için 3,50 (ÇAA:3,00) olarak bulunmuştur. DEHB grubunun puanı kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı yüksektir ( $p=0,045$ ).

Conners global indeksi toplam alt ölçeği toplam puan ortancası DEHB grubu için 14,00 (ÇAA:4,00), kontrol grubu için 8,00 (ÇAA:4,00) olarak bulunmuştur. DEHB grubunun puanı kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı yüksektir ( $p < 0,001$ ).

DSM-IV dikkatsizlik alt ölçeği toplam puan ortancası DEHB grubu için 17,00 (ÇAA:6,00), kontrol grubu için 5,00 (ÇAA:3,00) olarak bulunmuştur. DEHB grubunun puanı kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı yüksektir ( $p < 0,001$ ).

DSM-IV hiperaktivite alt ölçeği toplam puan ortancası DEHB grubu için 13,00 (ÇAA:8,00), kontrol grubu için 5,00 (ÇAA:3,75) olarak bulunmuştur. DEHB grubunun puanı kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı yüksektir ( $p < 0,001$ ).

DSM-IV toplam alt ölçeği toplam puan ortancası DEHB grubu için 31,00 (ÇAA:9,50), kontrol grubu için 10,00 (ÇAA:5,50) olarak bulunmuştur. DEHB grubunun puanı kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı yüksektir ( $p < 0,001$ ).

Bilişsel problemler/dikkatsizlik alt ölçeği toplam puan ortalaması DEHB grubu için 19,07 (SS:2,97), kontrol grubu için 5,87 (SS:3,23) olarak bulunmuştur. DEHB grubunun puanı kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı yüksektir ( $p < 0,001$ ).

Grupların CÖDÖ Y:U puanları tablo 13'te verilmiştir.

**Tablo 13.** Grupların CÖDÖ Y:U puanlarına göre değerlendirilmesi

|                                                 | DEHB<br>(n=58) |      | Kontrol<br>(n=60) |      | Toplam<br>(n=118) |       | z      | MWU    | p      |
|-------------------------------------------------|----------------|------|-------------------|------|-------------------|-------|--------|--------|--------|
|                                                 | Ortanca        | ÇAA  | Ortanca           | ÇAA  | Ortanca           | ÇAA   |        |        |        |
| Karşı gelme*                                    | 9,00           | 5,00 | 4,50              | 3,00 | 7,00              | 5,00  | -7,663 | 322,5  | <0,001 |
| Hiperaktivite*                                  | 8,00           | 4,25 | 4,00              | 2,00 | 5,00              | 5,00  | -7,945 | 272,5  | <0,001 |
| Kaygı/utangaçlık*                               | 5,00           | 3,00 | 4,00              | 3,00 | 5,00              | 3,00  | -2,902 | 1206,5 | 0,004  |
| Mükemmeliyetçilik*                              | 5,00           | 4,00 | 5,00              | 3,75 | 5,00              | 4,00  | -0,563 | 1636,0 | 0,573  |
| Sosyal problemler*                              | 6,00           | 6,00 | 6,00              | 4,00 | 6,00              | 5,00  | -0,133 | 1715,5 | 0,895  |
| DEHB indeksi dikkatsizlik*                      | 13,00          | 2,00 | 4,50              | 3,00 | 10,00             | 9,00  | -9,403 | 0,0    | <0,001 |
| DEHB indeksi hiperaktivite*                     | 9,00           | 6,00 | 4,00              | 2,00 | 5,00              | 5,25  | -6,795 | 484,0  | <0,001 |
| Conners global indeksi huzursuzluk/impulsivite* | 10,00          | 3,25 | 5,00              | 2,00 | 7,00              | 5,00  | -8,425 | 181,5  | <0,001 |
| Conners global indeksi duygusal değişkenlik*    | 4,00           | 2,25 | 3,50              | 3,00 | 4,00              | 2,00  | -2,009 | 1373,0 | 0,045  |
| Conners global indeksi toplam*                  | 14,00          | 4,00 | 8,00              | 4,00 | 11,00             | 7,00  | -7,691 | 316,5  | <0,001 |
| DSM-IV dikkatsizlik*                            | 17,00          | 6,00 | 5,00              | 3,00 | 10,50             | 12,25 | -9,380 | 1,0    | <0,001 |
| DSM-IV hiperaktivite*                           | 13,00          | 8,00 | 5,00              | 3,75 | 8,00              | 8,00  | -8,191 | 221,5  | <0,001 |
| DSM-IV toplam*                                  | 31,00          | 9,50 | 10,00             | 5,50 | 17,50             | 21,25 | -9,374 | 0,0    | <0,001 |
|                                                 | Ort.           | SS   | Ort.              | SS   | Ort.              | SS    |        | t      | p      |
| Bilişsel problemler/dikkatsizlik**              | 19,07          | 2,97 | 5,87              | 3,23 | 12,36             | 7,31  |        | 23,088 | <0,001 |

\* Mann-Whitney U testi, \*\* Independent Samples T testi, ÇAA: Çeyrekler arası aralık, SS: Standart sapma, İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$

### 3.2.5. Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği (ÇDÖ)

Grupların ÇDÖ puanları incelendiğinde, DEHB grubu için ÇDÖ puan ortalaması 9,90 (SS:3,99), kontrol grubu için 6,57 (SS:3,03) olarak bulunmuştur.

DEHB grubunun puanı kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı yüksektir ( $p<0,001$ ).

Grupların ÇDÖ puanları tablo 14’te verilmiştir.

**Tablo 14.** Grupların ÇDÖ puanları

|            | DEHB<br>(n=58) |      | Kontrol<br>(n=60) |      | Toplam<br>(n=118) |      | t     | p      |
|------------|----------------|------|-------------------|------|-------------------|------|-------|--------|
|            | Ort.           | SS   | Ort.              | SS   | Ort.              | SS   |       |        |
| ÇDÖ Puanı* | 9,90           | 3,99 | 6,57              | 3,03 | 8,20              | 3,90 | 5,118 | <0,001 |

\* Independent Samples T testi, SS: Standart sapma, İstatistiksel anlamlılık  $p<0,05$

### 3.2.6. Çocuklar İçin Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri (ÇDSKE)

Grupların ÇDSKE puanları incelendiğinde, Çocuklar İçin Durumluk Kaygı Envanteri puan ortancası DEHB grubu için 31,00 (ÇAA:8,00), kontrol grubu için 26,00 (ÇAA:5,00) olarak bulunmuştur. DEHB grubunun puanı kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı yüksektir ( $p<0,001$ ).

Çocuklar İçin Sürekli Kaygı Envanteri puan ortalaması DEHB grubu için 35,41 (SS:5,76), kontrol grubu için 29,63 (SS:4,49) olarak bulunmuştur. DEHB grubunun puanı kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksektir ( $p<0,001$ ).

Grupların ÇDSKE puanları tablo 15’te verilmiştir.

**Tablo 15.** Grupların ÇDSKE puanları

|                                          | DEHB<br>(n=58) |      | Kontrol<br>(n=60) |      | Toplam<br>(n=118) |      | z      | MWU   | p      |
|------------------------------------------|----------------|------|-------------------|------|-------------------|------|--------|-------|--------|
|                                          | Ortanca        | ÇAA  | Ortanca           | ÇAA  | Ortanca           | ÇAA  |        |       |        |
| Çocuklar İçin Durumluk Kaygı Envanteri*  | 31,00          | 8,00 | 26,00             | 5,00 | 28,00             | 7,00 | -4,438 | 918,0 | <0,001 |
|                                          | Ort.           | SS   | Ort.              | SS   | Ort.              | SS   | t      |       | p      |
| Çocuklar İçin Sürekli Kaygı Envanteri ** | 35,41          | 5,76 | 29,63             | 4,49 | 32,47             | 5,89 | 6,092  |       | <0,001 |

\* Mann-Whitney U testi, \*\* Independent Samples T testi, ÇAA: Çeyrekler arası aralık, SS: Standart sapma, İstatistiksel anlamlılık  $p<0,05$

### 3.2.7. Genel Klinik İzlenim Ölçeği-Şiddet (Clinic Global Impression Scale-Severity/CGI-S)

Çalışmada DEHB olguları CGI-S'e göre, %27,6 (n=16) orta düzeyde hasta, %56,9 (n=33) belirgin düzeyde hasta, %15,5 (n=9) ağır hasta şeklinde dağılım göstermiştir.

DEHB olgularının CGI-S'e göre dağılımı tablo 16'da verilmiştir.

**Tablo 16.** DEHB olgularının CGI-S'e göre dağılımı

| CGI-S                  | DEHB |      |
|------------------------|------|------|
|                        | n    | %    |
| Orta düzeyde hasta     | 16   | 27,6 |
| Belirgin düzeyde hasta | 33   | 56,9 |
| Ağır hasta             | 9    | 15,5 |

### 3.2.8. Genel Klinik İzlenim Ölçeği-Düzelme (Clinic Global Impression Scale-Improvement/CGI-I)

Çalışmada DEHB olguları CGI-I'ya göre, %10,3 (n=6) 'çok düzeldi', %75,9 (n=44) 'oldukça düzeldi', %12,1 (n=7) 'biraz düzeldi', %1,7 (n=1) 'hiç değişiklik yok' olarak değerlendirilmiştir.

DEHB olgularının CGI-I'ya göre dağılımı tablo 17'de verilmiştir.

**Tablo 17.** DEHB olgularının CGI-I'ya göre dağılımı

| CGI-I              | DEHB |      |
|--------------------|------|------|
|                    | n    | %    |
| Çok düzeldi        | 6    | 10,3 |
| Oldukça düzeldi    | 44   | 75,9 |
| Biraz düzeldi      | 7    | 12,1 |
| Hiç değişiklik yok | 1    | 1,7  |

### 3.3. Kan Parametrelerinin Değerlendirilmesi

#### 3.3.1. BDNF, NGF, GDNF ve Galanin Düzeylerinin DEHB ve Kontrol Grubunda Karşılaştırılması

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör düzeyleri ortalaması DEHB grubu için 2067,93 pg/ml (SS:580,24), kontrol grubu için 1712,68 pg/ml (SS:289,29) şeklindedir. DEHB olgularının BDNF düzeyleri kontrol grubundan anlamlı yüksek saptanmıştır ( $p<0,001$ ).

Sinir büyüme faktörü düzeyleri ortancası DEHB grubu için 162,80 ng/ml (ÇAA:37,55), kontrol grubu için 117,73 ng/ml (ÇAA:18,29) şeklindedir. DEHB olgularının NGF düzeyleri kontrol grubundan anlamlı yüksek saptanmıştır ( $p<0,001$ ).

Glial hücre türevli nörotrofik faktör düzeyleri ortancası DEHB grubu için 1559,87 pg/ml (ÇAA:606,54), kontrol grubu için 1365,93 pg/ml (ÇAA:424,98) şeklindedir. DEHB olgularının GDNF düzeyleri kontrol grubundan anlamlı yüksek saptanmıştır ( $p<0,001$ ).

Galanin düzeyleri ortalaması DEHB grubu için 271,57 pg/ml (SS:55,90), kontrol grubu için 187,50 pg/ml (SS:37,23) şeklindedir. DEHB olgularının galanin düzeyleri kontrol grubundan anlamlı yüksek saptanmıştır ( $p<0,001$ ).

Grupların kan parametreleri düzeyleri tablo 18'de verilmiştir.

**Tablo 18.** Grupların kan parametreleri düzeyleri

|                     | DEHB<br>(n=58) |        | Kontrol<br>(n=60) |        | Toplam<br>(n=118) |        | t      | p      |        |
|---------------------|----------------|--------|-------------------|--------|-------------------|--------|--------|--------|--------|
|                     | Ort.           | SS     | Ort.              | SS     | Ort.              | SS     |        |        |        |
| BDNF*<br>(pg/ml)    | 2067,93        | 580,24 | 1712,68           | 289,29 | 1887,29           | 487,89 | 4,187  | <0,001 |        |
| Galanin*<br>(pg/ml) | 271,57         | 55,90  | 187,50            | 37,23  | 228,82            | 63,26  | 9,582  | <0,001 |        |
|                     | Ortanca        | ÇAA    | Ortanca           | ÇAA    | Ortanca           | ÇAA    | z      | MWU    | p      |
| NGF**<br>(ng/ml)    | 162,80         | 37,55  | 117,73            | 18,29  | 133,02            | 48,80  | -6,488 | 535,0  | <0,001 |
| GDNF**<br>(pg/ml)   | 1559,87        | 606,54 | 1365,93           | 424,98 | 1458,16           | 296,20 | -4,646 | 877,0  | <0,001 |

\* Independent Samples T testi, \*\* Mann-Whitney U testi, SS: Standart sapma, ÇAA: Çeyrekler arası aralık, İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$

### 3.3.2. DEHB Grubunda BDNF, NGF, GDNF ve Galanin Düzeylerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu grubunda tedavi öncesi BDNF değerleri ortalaması 2067,93 pg/ml (SS:580,24), tedavi sonrası ise 1857,66 pg/ml (SS:316,07) olarak saptanmıştır. BDNF değeri tedavi sonrasında tedavi öncesinden anlamlı düşüktür ( $p=0,019$ ).

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu grubunda tedavi öncesi NGF değerleri ortancası 162,80 ng/ml (ÇAA:37,55), tedavi sonrası ise 88,05 ng/ml (ÇAA:59,98) olarak saptanmıştır. NGF değeri tedavi sonrasında tedavi öncesinden anlamlı düşüktür ( $p<0,001$ ).

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu grubunda tedavi öncesi GDNF değerleri ortancası 1559,87 pg/ml (ÇAA: 606,54), tedavi sonrası ise 1496,76 pg/ml (ÇAA: 693,40) olarak saptanmıştır. GDNF değeri tedavi sonrasında tedavi öncesinden anlamlı düşüktür ( $p=0,002$ ).

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu grubunda tedavi öncesi galanin değerleri ortalaması 271,57 pg/ml (SS:55,90), tedavi sonrası ise 205,71 pg/ml (SS:51,33) olarak saptanmıştır. Galanin değeri tedavi sonrasında tedavi öncesinden anlamlı düşüktür ( $p<0,001$ ).

Tedavi öncesi ve sonrası DEHB grubunun kan parametreleri tablo 19'da verilmiştir.

**Tablo 19.** Tedavi öncesi ve sonrası kan parametreleri

|                     | Tedavi Öncesi (n=58) |        | Tedavi Sonrası (n=58) |        | t      | p                |
|---------------------|----------------------|--------|-----------------------|--------|--------|------------------|
|                     | Ort.                 | SS     | Ort.                  | SS     |        |                  |
| BDNF*<br>(pg/ml)    | 2067,93              | 580,24 | 1857,66               | 316,07 | 2,408  | <b>0,019</b>     |
| Galanin*<br>(pg/ml) | 271,57               | 55,90  | 205,71                | 51,33  | 6,121  | <b>&lt;0,001</b> |
|                     | Ortanca              | ÇAA    | Ortanca               | ÇAA    | z      | p                |
| NGF**<br>(ng/ml)    | 162,80               | 37,55  | 88,05                 | 59,98  | -6,267 | <b>&lt;0,001</b> |
| GDNF**<br>(pg/ml)   | 1559,87              | 606,54 | 1496,76               | 693,40 | -3,062 | <b>0,002</b>     |

\* Paired Samples T testi, \*\* Wilcoxon testi, SS: Standart sapma, ÇAA: Çeyrekler arası aralık, İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$

### 3.3.3. DEHB Grubunda Cinsiyete Göre BDNF, NGF, GDNF ve Galanin Düzeyleri

Tedavi öncesinde BDNF düzeyleri ortalaması kız olgular için 1779,45 pg/ml (SS:358,32), erkek olgular için 2208,46 pg/ml (SS: 618,33) şeklindedir. Tedavi öncesi BDNF düzeyleri erkeklerde kızlardan anlamlı yüksek bulunmuştur (**p=0,002**).

Tedavi öncesinde NGF düzeyleri ortancası kız olgular için 167,80 ng/ml (ÇAA:52,03), erkek olgular için 158,24 ng/ml (ÇAA:36,08) şeklindedir. Tedaviden önceki NGF düzeyleri açısından cinsiyetler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,253$ ).

Tedavi öncesinde GDNF düzeyleri ortancası kız olgular için 1444,43 pg/ml (ÇAA:621,94), erkek olgular için 1567,81 pg/ml (ÇAA: 774,59) şeklindedir. Tedaviden önceki GDNF düzeyleri açısından cinsiyetler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,336$ ).

Tedavi öncesinde galanin değerleri ortalaması kız olgular için 262,38 pg/ml (SS:66,17), erkek olgular için 276,04 pg/ml (SS:50,50) şeklindedir. Tedaviden önceki galanin düzeyleri açısından cinsiyetler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,387$ ).

Kan parametrelerinin tedavi öncesinde DEHB olgularının cinsiyetine göre değerlendirilmesi tablo 20a'da verilmiştir.

**Tablo 20a.** Tedavi öncesinde cinsiyete göre kan parametreleri

|                     | Kız<br>(n=19) |        | Erkek<br>(n=39) |        | Toplam<br>(n=58) |        | t      | p            |       |
|---------------------|---------------|--------|-----------------|--------|------------------|--------|--------|--------------|-------|
|                     | Ort.          | SS     | Ort.            | SS     | Ort.             | SS     |        |              |       |
| BDNF*<br>(pg/ml)    | 1779,45       | 358,32 | 2208,46         | 618,33 | 2067,93          | 580,24 | -3,334 | <b>0,002</b> |       |
| Galanin*<br>(pg/ml) | 262,38        | 66,17  | 276,04          | 50,50  | 271,57           | 55,90  | -0,872 | 0,387        |       |
|                     | Ortanca       | ÇAA    | Ortanca         | ÇAA    | Ortanca          | ÇAA    | z      | MWU          | p     |
| NGF**<br>(ng/ml)    | 167,80        | 52,03  | 158,24          | 36,08  | 162,80           | 37,55  | -1,143 | 301,5        | 0,253 |
| GDNF**<br>(pg/ml)   | 1444,43       | 621,94 | 1567,81         | 774,59 | 1559,87          | 606,54 | -0,961 | 312,5        | 0,336 |

\* Independent Samples T testi, \*\* Mann-Whitney U testi, SS: Standart sapma, CAA: Çeyrekler arası aralık, İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$

Tedavi sonrasında BDNF düzeyleri ortalaması kız olgular için 1852,48 pg/ml (SS: 320,09), erkek olgular için 1860,19 pg/ml (SS:318,27) şeklindedir. Tedaviden sonraki BDNF düzeyleri açısından cinsiyetler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,931$ ).

Tedavi sonrasında NGF düzeyleri ortancası kız olgular için 80,42 ng/ml (CAA:57,68), erkek olgular için 88,68 ng/ml (CAA:57,46) şeklindedir. Tedaviden sonraki NGF düzeyleri açısından cinsiyetler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,556$ ).

Tedavi sonrasında GDNF düzeyleri ortancası kız olgular için 1534,15 pg/ml (CAA:437,43), erkek olgular için 1496,76 pg/ml (CAA:771,90) şeklindedir. Tedaviden sonraki GDNF düzeyleri açısından cinsiyetler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,556$ ).

Tedavi sonrasında galanin düzeyleri ortalaması kız olgular için 205,99 pg/ml (SS:48,72), erkek olgular için 205,58 pg/ml (SS:53,17) şeklindedir. Tedaviden sonraki galanin düzeyleri açısından cinsiyetler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,978$ ).

Kan parametrelerinin tedavi sonrasında DEHB olgularının cinsiyetine göre değerlendirilmesi tablo 20b’de verilmiştir.

**Tablo 20b.** Tedavi sonrasında cinsiyete göre kan parametreleri

|                     | Kız<br>(n=19) |        | Erkek<br>(n=39) |        | Toplam<br>(n=58) |        | t      | p     |       |
|---------------------|---------------|--------|-----------------|--------|------------------|--------|--------|-------|-------|
|                     | Ort.          | SS     | Ort.            | SS     | Ort.             | SS     |        |       |       |
| BDNF*<br>(pg/ml)    | 1852,48       | 320,09 | 1860,19         | 318,27 | 1857,66          | 316,07 | -0,086 | 0,931 |       |
| Galanin*<br>(pg/ml) | 205,99        | 48,72  | 205,58          | 53,17  | 205,71           | 51,33  | 0,028  | 0,978 |       |
|                     | Ortanca       | ÇAA    | Ortanca         | ÇAA    | Ortanca          | ÇAA    | z      | MWU   | p     |
| NGF**<br>(ng/ml)    | 80,42         | 57,68  | 88,68           | 57,46  | 88,05            | 59,98  | -0,588 | 335,0 | 0,556 |
| GDNF**<br>(pg/ml)   | 1534,15       | 437,43 | 1496,76         | 771,90 | 1496,76          | 693,40 | -0,589 | 335,0 | 0,556 |

\* Independent Samples T testi, \*\* Mann-Whitney U testi, SS: Standart sapma, ÇAA: Çeyrekler arası aralık, İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$

### 3.3.4. DEHB Grubunda BDNF, NGF, GDNF ve Galanin Düzeylerinin Yaş İle İlişkisi

Tedavi öncesi BDNF, NGF, GDNF ve galanin düzeyleri ile olguların yaşları arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmamıştır (sırasıyla  $p=0,376$ ;  $p=0,445$ ;  $p=0,701$ ;  $p=0,803$ ).

Kan parametrelerinin tedavi öncesi düzeyleri ile DEHB grubundaki olguların yaşları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi tablo 21a'da verilmiştir.

**Tablo 21a.** Tedavi öncesi kan parametreleri ile olguların yaşları arasındaki ilişki

|     |   | BDNF (pg/ml)* | NGF (ng/ml)** | GDNF (pg/ml)** | Galanin (pg/ml)* |
|-----|---|---------------|---------------|----------------|------------------|
|     |   |               |               |                |                  |
| Yaş | r | 0,118         | 0,102         | -0,052         | 0,034            |
|     | p | 0,376         | 0,445         | 0,701          | 0,803            |

\* Pearson Korelasyon testi, \*\* Spearman Korelasyon testi, r: Korelasyon katsayısı, İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$

Tedavi sonrası BDNF, NGF, GDNF ve galanin düzeyleri ile olguların yaşları arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla  $p=0,308$ ;  $p=0,720$ ;  $p=0,485$ ;  $p=0,653$ ).

Kan parametrelerinin tedavi sonrası düzeyleri ile DEHB grubundaki olguların yaşları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi tablo 21b’de verilmiştir.

**Tablo 21b.** Tedavi sonrası kan parametreleri ile olguların yaşları arasındaki ilişki

|     |   | BDNF (pg/ml)* | NGF (ng/ml)** | GDNF (pg/ml)** | Galanin (pg/ml)* |
|-----|---|---------------|---------------|----------------|------------------|
| Yaş | r | 0,136         | -0,048        | 0,094          | 0,060            |
|     | p | 0,308         | 0,720         | 0,485          | 0,653            |

\* Pearson Korelasyon testi, \*\* Spearman Korelasyon testi, r: Korelasyon katsayısı, İstatistiksel anlamlılık  $p<0,05$

### 3.3.5. DEHB Grubunda BDNF, NGF, GDNF ve Galanin Düzeylerinin CEDÖ Y: U Puanları İle İlişkisi

Tedavi öncesi serum BDNF düzeyleri ile CEDÖ Y:U puanları arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır (Alt ölçeklerin her biri için  $p>0,05$ ).

Tedavi öncesi serum NGF düzeyleri ile CEDÖ Y:U puanları arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır (Alt ölçeklerin her biri için  $p>0,05$ ).

Tedavi öncesi serum GDNF düzeyleri ile CEDÖ Y:U puanları arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır (Alt ölçeklerin her biri için  $p>0,05$ ).

Tedavi öncesi serum galanin düzeyleri ile CEDÖ Y:U puanları arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır (Alt ölçeklerin her biri için  $p>0,05$ ).

Kan parametrelerinin tedavi öncesi düzeyleri ile DEHB grubundaki olguların CEDÖ Y:U puanları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi tablo 22’de verilmiştir.

**Tablo 22.** Tedavi öncesi kan parametreleri ile olguların CEDÖ Y:U puanları arasındaki ilişki

|                                                   |   | <b>BDNF<br/>(pg/ml)*</b> | <b>NGF<br/>(ng/ml)**</b> | <b>GDNF<br/>(pg/ml)**</b> | <b>Galanin<br/>(pg/ml)*</b> |
|---------------------------------------------------|---|--------------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| Karşı gelme                                       | r | -0,138                   | -0,089                   | -0,072                    | 0,076                       |
|                                                   | p | 0,302                    | 0,506                    | 0,594                     | 0,569                       |
| Bilişsel problemler/dikkatsizlik                  | r | -0,171                   | -0,226                   | -0,132                    | -0,102                      |
|                                                   | p | 0,200                    | 0,089                    | 0,325                     | 0,445                       |
| Hiperaktivite                                     | r | -0,125                   | 0,177                    | -0,019                    | 0,133                       |
|                                                   | p | 0,351                    | 0,184                    | 0,886                     | 0,320                       |
| Kaygı/utangaçlık                                  | r | 0,049                    | -0,161                   | -0,098                    | -0,007                      |
|                                                   | p | 0,715                    | 0,228                    | 0,464                     | 0,960                       |
| Mükemmelliyeçilik                                 | r | -0,033                   | -0,043                   | 0,121                     | 0,029                       |
|                                                   | p | 0,808                    | 0,751                    | 0,366                     | 0,831                       |
| Sosyal problemler                                 | r | -0,067                   | -0,071                   | 0,044                     | 0,149                       |
|                                                   | p | 0,620                    | 0,597                    | 0,740                     | 0,264                       |
| Psikosomatik                                      | r | 0,210                    | 0,013                    | 0,015                     | -0,181                      |
|                                                   | p | 0,113                    | 0,921                    | 0,913                     | 0,173                       |
| DEHB indeksi                                      | r | -0,238                   | 0,067                    | -0,156                    | -0,028                      |
|                                                   | p | 0,072                    | 0,616                    | 0,241                     | 0,832                       |
| Conners global indeksi<br>huzursuzluk/impulsivite | r | -0,215                   | -0,025                   | -0,104                    | -0,052                      |
|                                                   | p | 0,104                    | 0,853                    | 0,437                     | 0,700                       |
| Conners global indeksi<br>duygusal değişkenlik    | r | 0,139                    | 0,065                    | 0,250                     | -0,015                      |
|                                                   | p | 0,298                    | 0,627                    | 0,058                     | 0,910                       |
| Conners global indeksi<br>toplam                  | r | -0,099                   | 0,051                    | 0,089                     | -0,051                      |
|                                                   | p | 0,462                    | 0,706                    | 0,508                     | 0,703                       |
| DSM-IV dikkatsizlik                               | r | -0,095                   | -0,182                   | -0,063                    | -0,138                      |
|                                                   | p | 0,477                    | 0,172                    | 0,638                     | 0,302                       |
| DSM-IV hiperaktivite                              | r | -0,152                   | 0,110                    | -0,142                    | 0,030                       |
|                                                   | p | 0,255                    | 0,412                    | 0,288                     | 0,824                       |
| DSM-IV toplam                                     | r | -0,191                   | -0,063                   | -0,144                    | -0,115                      |
|                                                   | p | 0,150                    | 0,641                    | 0,280                     | 0,390                       |

\* Pearson Korelasyon testi, \*\* Spearman Korelasyon testi, r: Korelasyon katsayısı, İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$

### **3.3.6. DEHB Grubunda BDNF, NGF, GDNF ve Galanin Düzeylerinin CÖDÖ Y: U Puanları İle İlişkisi**

Tedavi öncesi serum BDNF düzeyleri ile CÖDÖ Y:U puanları arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır (Alt ölçeklerin her biri için  $p>0,05$ ).

Tedavi öncesi serum NGF düzeyleri ile CÖDÖ Y:U puanları arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır (Alt ölçeklerin her biri için  $p>0,05$ ).

Tedavi öncesi serum GDNF düzeyleri ile CÖDÖ Y:U puanları arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır (Alt ölçeklerin her biri için  $p>0,05$ ).

Tedavi öncesi serum galanin düzeyleri ile CÖDÖ Y:U puanları arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır (Alt ölçeklerin her biri için  $p>0,05$ ).

Kan parametrelerinin tedavi öncesi düzeyleri ile DEHB grubundaki olguların CÖDÖ Y:U puanları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi tablo 23'te verilmiştir.

**Tablo 23.** Tedavi öncesi kan parametreleri ile olguların CÖDÖ Y:U puanları arasındaki ilişki

|                                                |   | <b>BDNF<br/>(pg/ml)*</b> | <b>NGF<br/>(ng/ml)**</b> | <b>GDNF<br/>(pg/ml)**</b> | <b>Galanin<br/>(pg/ml)*</b> |
|------------------------------------------------|---|--------------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| Karşı gelme                                    | r | -0,076                   | -0,099                   | -0,162                    | 0,123                       |
|                                                | p | 0,571                    | 0,458                    | 0,223                     | 0,359                       |
| Bilişsel problemler/dikkatsizlik               | r | -0,051                   | -0,129                   | 0,098                     | 0,001                       |
|                                                | p | 0,704                    | 0,333                    | 0,466                     | 0,992                       |
| Hiperaktivite                                  | r | -0,152                   | 0,095                    | -0,078                    | 0,090                       |
|                                                | p | 0,254                    | 0,476                    | 0,561                     | 0,501                       |
| Kaygı/utangaçlık                               | r | 0,221                    | -0,053                   | -0,094                    | -0,103                      |
|                                                | p | 0,095                    | 0,690                    | 0,482                     | 0,443                       |
| Mükemmelliyeçilik                              | r | 0,116                    | -0,017                   | 0,258                     | -0,053                      |
|                                                | p | 0,387                    | 0,897                    | 0,050                     | 0,695                       |
| Sosyal problemler                              | r | -0,118                   | 0,003                    | 0,015                     | 0,131                       |
|                                                | p | 0,378                    | 0,981                    | 0,913                     | 0,327                       |
| DEHB indeksi dikkatsizlik                      | r | -0,062                   | 0,179                    | -0,147                    | 0,255                       |
|                                                | p | 0,642                    | 0,178                    | 0,272                     | 0,053                       |
| DEHB indeksi hiperaktivite                     | r | -0,058                   | -0,034                   | 0,006                     | 0,090                       |
|                                                | p | 0,667                    | 0,800                    | 0,963                     | 0,502                       |
| Conners global indeksi huzursuzluk/impulsivite | r | -0,117                   | 0,056                    | -0,029                    | -0,127                      |
|                                                | p | 0,380                    | 0,677                    | 0,826                     | 0,344                       |
| Conners global indeksi duygusal değişkenlik    | r | 0,122                    | 0,236                    | 0,073                     | -0,064                      |
|                                                | p | 0,361                    | 0,075                    | 0,588                     | 0,632                       |
| Conners global indeksi toplam                  | r | 0,000                    | 0,178                    | 0,065                     | -0,137                      |
|                                                | p | 0,998                    | 0,181                    | 0,630                     | 0,307                       |
| DSM-IV dikkatsizlik                            | r | -0,051                   | -0,225                   | 0,082                     | -0,128                      |
|                                                | p | 0,705                    | 0,089                    | 0,539                     | 0,337                       |
| DSM-IV hiperaktivite                           | r | -0,165                   | 0,081                    | -0,009                    | 0,037                       |
|                                                | p | 0,216                    | 0,545                    | 0,944                     | 0,782                       |
| DSM-IV toplam                                  | r | -0,151                   | -0,061                   | 0,038                     | -0,046                      |
|                                                | p | 0,257                    | 0,650                    | 0,778                     | 0,731                       |

\* Pearson Korelasyon testi, \*\* Spearman Korelasyon testi, r: Korelasyon katsayısı, İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$

### 3.3.7. DEHB Grubunda Baskın Görünüme Göre BDNF, NGF, GDNF ve Galanin Düzeyleri

Tedavi öncesi BDNF düzeyleri ortalaması dikkatsizliğin baskın olduğu görünümde 2170,97 pg/ml (SS:679,18), bileşik görünümde 1957,52 pg/ml

(SS:436,90) olarak saptanmıştır. Tedavi öncesi BDNF düzeyleri baskın görünüme göre anlamlı farklılaşmamıştır (p=0,158).

Tedavi öncesi NGF düzeyleri ortancası dikkatsizliğin baskın olduğu görünümde 151,28 ng/ml (ÇAA:42,03), bileşik görünümde 166,50 ng/ml (ÇAA:36,84) olarak saptanmıştır. Tedavi öncesi NGF düzeyleri baskın görünüme göre anlamlı farklılaşmamıştır (p=0,474).

Tedavi öncesi GDNF düzeyleri ortancası dikkatsizliğin baskın olduğu görünümde 1502,71 pg/ml (ÇAA: 472,72), bileşik görünümde 1659,45 pg/ml (ÇAA:628,89) olarak saptanmıştır. Tedavi öncesi GDNF düzeyleri baskın görünüme göre anlamlı farklılaşmamıştır (p=0,323).

Tedavi öncesi galanin düzeyleri ortalaması dikkatsizliğin baskın olduğu görünümde 272,12 pg/ml (SS:57,73), bileşik görünümde 270,98 pg/ml (SS:54,92) olarak saptanmıştır. Tedavi öncesi galanin düzeyleri baskın görünüme göre anlamlı farklılaşmamıştır (p=0,939).

Tedavi öncesi kan parametrelerinin DEHB baskın görünüme göre değerlendirilmesi tablo 24a'da verilmiştir.

**Tablo 24a.** Tedavi öncesi kan parametrelerinin DEHB baskın görünüme göre değerlendirilmesi

|                     | Dikkatsizlik |        | Bileşik |        | Toplam  |        | t      | p     |       |
|---------------------|--------------|--------|---------|--------|---------|--------|--------|-------|-------|
|                     | (n=30)       |        | (n=28)  |        | (n=58)  |        |        |       |       |
|                     | Ort.         | SS     | Ort.    | SS     | Ort.    | SS     |        |       |       |
| BDNF*<br>(pg/ml)    | 2170,97      | 679,18 | 1957,52 | 436,90 | 2067,93 | 580,24 | 1,433  | 0,158 |       |
| Galanin*<br>(pg/ml) | 272,12       | 57,73  | 270,98  | 54,92  | 271,57  | 55,90  | 0,077  | 0,939 |       |
|                     | Ortanca      | ÇAA    | Ortanca | ÇAA    | Ortanca | ÇAA    | z      | MWU   | p     |
| NGF**<br>(ng/ml)    | 151,28       | 42,03  | 166,50  | 36,84  | 162,80  | 37,55  | -0,716 | 374,0 | 0,474 |
| GDNF**<br>(pg/ml)   | 1502,71      | 472,72 | 1659,45 | 628,89 | 1559,87 | 606,54 | -0,989 | 356,5 | 0,323 |

\* Independent Samples T testi, \*\* Mann-Whitney U testi, SS: Standart sapma, ÇAA: Çeyrekler arası aralık, İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$

Tedavi sonrasında BDNF düzeyleri ortalaması dikkatsizliğin baskın olduğu görünümde 1810,56 pg/ml (SS:324,99), bileşik görünümde 1908,13 pg/ml (SS:303,90) şeklinde bulunmuştur. Tedaviden sonra BDNF düzeyleri açısından DEHB baskın görünümler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,243).

Tedavi sonrasında NGF düzeyleri ortancası dikkatsizliğin baskın olduğu görünümde 89,05 ng/ml (ÇAA:64,67), bileşik görünümde 80,42 ng/ml (ÇAA:58,50) şeklinde bulunmuştur. Tedaviden sonra NGF düzeyleri açısından DEHB baskın görünümler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,926).

Tedavi sonrasında GDNF düzeyleri ortancası dikkatsizliğin baskın olduğu görünümde 1277,19 pg/ml (ÇAA:561,00), bileşik görünümde 1548,16 pg/ml (ÇAA:654,12) şeklinde bulunmuştur. Tedaviden sonra GDNF düzeyleri açısından DEHB baskın görünümler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,097).

Tedavi sonrasında galanin düzeyleri ortalaması dikkatsizliğin baskın olduğu görünümde 206,31 pg/ml (SS:53,08), bileşik görünümde 205,08 pg/ml (SS:50,35) şeklinde bulunmuştur. Tedaviden sonra galanin düzeyleri açısından DEHB baskın görünümler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,928).

Tedavi sonrası kan parametrelerinin DEHB baskın görünümüne göre değerlendirilmesi tablo 24b’de verilmiştir.

**Tablo 24b.** Tedavi sonrası kan parametrelerinin DEHB baskın görünümüne göre değerlendirilmesi

|                     | Dikkatsizlik |        | Bileşik |        | Toplam  |        | t      | p     |       |
|---------------------|--------------|--------|---------|--------|---------|--------|--------|-------|-------|
|                     | (n=30)       |        | (n=28)  |        | (n=58)  |        |        |       |       |
|                     | Ort.         | SS     | Ort.    | SS     | Ort.    | SS     |        |       |       |
| BDNF*<br>(pg/ml)    | 1810,56      | 324,99 | 1908,13 | 303,90 | 1857,66 | 316,07 | -1,179 | 0,243 |       |
| Galanin*<br>(pg/ml) | 206,31       | 53,08  | 205,08  | 50,35  | 205,71  | 51,33  | 0,091  | 0,928 |       |
|                     | Ortanca      | ÇAA    | Ortanca | ÇAA    | Ortanca | ÇAA    | z      | MWU   | p     |
| NGF**<br>(ng/ml)    | 89,05        | 64,67  | 80,42   | 58,50  | 88,05   | 59,98  | -0,093 | 414,0 | 0,926 |
| GDNF**<br>(pg/ml)   | 1277,19      | 561,00 | 1548,16 | 654,12 | 1496,76 | 693,40 | -1,658 | 313,5 | 0,097 |

\* Independent Samples T testi, \*\* Mann-Whitney U testi, SS: Standart sapma, ÇAA: Çeyrekler arası aralık, İstatistiksel anlamlılık p<0,05

#### 4. TARTIŞMA

Bu çalışmada DEHB tanılı olgularda serum büyüme faktörlerinden BDNF, NGF ve GDNF düzeyleri ve ayrıca galanın düzeylerinin araştırılması ve bulguların sağlıklı kontrol olgularıyla karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamıza 58 DEHB tanılı olgu ve 60 sağlıklı kontrol olgusu olmak üzere toplam 118 olgu dahil edilmiştir. Tüm olgular sosyodemografik veriler, ölçek puanları, klinik veriler ve kan parametreleri açısından değerlendirilmiş, bulgular literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Araştırmamıza yaş ortancaları 10,00 (ÇAA:2,00) olarak bulunan, 6-12 yaş arası toplam 118 olgu katılmıştır. DEHB grubundaki olguların yaşlarının ortancası 10,00 (ÇAA:3,00), kontrol grubundaki olguların yaşlarının ortancası ise 10,00 (ÇAA:2,00) olarak saptanmış olup, grupların yaşa göre istatistiksel açıdan anlamlı farklılaşmadığı görülmüştür. Çalışmamızdaki olguların yaş aralığının görece dar olmasının, büyüme faktörleri ve galanın düzeylerinin daha sağlıklı yorumlanabilmesi açısından önemli olduğu düşünülmüştür. Literatürde, DEHB prevalansının yaşla birlikte azalma eğiliminde olduğu belirtilmektedir (301). Cohen ve ark. (302)'nin yaptığı sekiz yıllık bir takip çalışmasında 10–13, 14–16 ve 17–20 yaş aralığında DEHB prevalansı sırasıyla yaklaşık %12,9, %9 ve %6 olarak bulunmuştur. İspanya'da 8, 11 ve 15 yaşındaki çocuklar arasında yapılan bir çalışmada DEHB prevalansı sırasıyla %14,4, %5,3 ve %3 saptanmıştır (303). Kanada'da yapılan bir çalışmada, DEHB prevalansı 6-8, 9-11 ve 12-14 yaşları arasında sırasıyla %5,5, %4 ve %2,5 olarak bildirilmiştir (304). Ülkemizde yapılan, DEHB'li olguların sosyodemografik özelliklerinin araştırıldığı bir çalışmada, DEHB tanılı çocukların en sık olarak 6-11 yaş arasında oldukları saptanmıştır (305). Başka bir çalışmada, bir çocuk psikiyatrisi polikliniğine başvuran olguların yaş ve cinsiyete göre tanı dağılımları incelenmiş; çalışma sonucunda 5-12 yaş aralığında en sık saptanan psikiyatrik tanının DEHB olduğu bildirilmiştir (306). Literatürde DEHB'de büyüme faktörlerinin benzer yaş gruplarındaki olgularla değerlendirildiği çalışmalara rastlanmaktadır (22, 35). Çalışmamız, olguların yaş dağılımı açısından literatürle uyumlu görünmektedir.

Çalışmaya alınan olgular cinsiyet açısından incelendiğinde DEHB grubu ile kontrol grubunun cinsiyete göre anlamlı farklılaşmadığı saptanmıştır. Çalışmamızda

DEHB grubunda, erkeklerin sayısının kızlardan yüksek ve erkek/kız oranının yaklaşık 2/1 olduğu bulunmuştur. Literatürdeki epidemiyolojik çalışmalarda da bozukluğun kızlara oranla erkeklerde daha sık olduğu gösterilmiştir (63, 64). Bir gözden geçirme yazısında, toplum örnekleminde erkek/kız oranının 1/1 ile 3/1 aralığında değiştiği, klinik örnekleme ise 9/1'e kadar çıkabildiği ifade edilmiştir (67). Yapılan bir meta-analiz çalışmasında DEHB tanılı olgularda erkek/kız oranının yaklaşık olarak 2,4/1 olduğu görülmektedir (63). Ülkemizde de benzer şekilde, DEHB grubunda erkeklerin sayısının kızlardan daha fazla saptandığı çalışmalara sıklıkla rastlanmaktadır (19, 20, 34, 35). Çalışmamızın bulguları cinsiyet özellikleri açısından hem bozukluğun epidemiyolojik özelliği ile hem de literatürle uyumlu görünmektedir.

Çalışmamızda BKİ açısından bakıldığında grupların anlamlı farklılaşmadığı görülmüştür. Ülkemizde yapılan ve bizim çalışmamıza benzer şekilde DEHB olgularında BDNF'nin değerlendirildiği bir çalışmada, tedavi öncesinde DEHB grubunun BKİ ortalamasının kontrol grubunun BKİ ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı farklılaşmadığı görülmüştür (23). Benzer çalışmalar incelendiğinde, DEHB olguları ile kontrol olgularının BKİ değerleri arasında anlamlı farklılığın olmadığı izlenmektedir (14, 16, 18). BKİ açısından bulgularımız, konu ile ilgili literatürle uyumlu görünmektedir.

Çalışmamızda ebeveyn özellikleri değerlendirildiğinde, grupların anne-baba yaşı, eğitim ve çalışma durumuna göre istatistiksel açıdan anlamlı farklılaşmadığı saptanmıştır. Şimşek ve ark. (20) tarafından yapılan bir çalışmada, DEHB olguları ile kontrol olgularının ebeveyn yaşları, eğitim ve mesleki durumları çalışmamızla benzer şekilde birbirinden farklılaşmamıştır. DEHB'li çocukların aile işlevselliğinin değerlendirildiği bir çalışmada da anne-babaların yaş, meslek ve eğitim durumları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (307). Bir başka çalışmada da DEHB grubu ile kontrol grubunun anne-baba eğitim ve meslek durumları anlamlı olarak farklılaşmamıştır (23). Literatürde benzer bulguların saptandığı başka çalışmalara da rastlanmaktadır (308, 309). Bulgularımız bu açılardan literatürle uyumludur.

Çalışmamızda aile tipi, ailenin aylık gelir düzeyi ve yaşanılan yer açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Çöp ve ark.

(310)'nın yaptığı bir çalışmada, DEHB'li olgular ile kontrol olgularının, ailenin sosyoekonomik düzeyi ve aile tipi açısından anlamlı farklılaşmadıkları bildirilmiştir. Gökçen ve ark. (307) tarafından yapılan çalışmada da benzer şekilde, aile tipi ve gelir düzeyi açısından DEHB olguları ile kontrol olguları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Ülkemizde yapılmış olan yayımlanmamış bir tez çalışmasında DEHB grubu ile kontrol grubunun yaşadıkları yer açısından anlamlı farklılaşmadığı bildirilmiştir (311). Başka bir tez çalışmasında da benzer bulgular elde edilmiştir (312). Bulgularımız aile tipi, ailenin gelir düzeyi ve yaşanılan yer açısından literatürle uyumlu görünmektedir.

Çalışmamızda değerlendirilen sosyodemografik özellikler olan olguların yaşı, cinsiyeti, beden kitle indeksi, ebeveyn yaşı, ebeveyn eğitim durumu, ebeveyn çalışma durumu, aile tipi, ailenin gelir düzeyi ve yaşanılan yer açısından gruplar anlamlı farklılaşmamıştır. Bu durumun, çalışmamızın bulgularının daha sağlıklı yorumlanmasına katkı sağladığı ve bu açıdan önemli olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda, DEHB grubundaki olgulara %25,9 oranında KOKGB'nin eşlik ettiği görülmüştür. KOKGB'nin DEHB'ye en sık komorbid olan ruhsal bozukluklardan biri olduğu bilinmektedir. DEHB tanısı olan çocuk ve ergenlerde ailenin işlevsellik durumunun değerlendirildiği bir çalışmada en sık komorbid tanının KOKGB olduğu ve eşlik etme oranının %24,5 olduğu bildirilmiştir (313). Zorlu ve ark. (314)'nin yaptıkları başka bir çalışmada DEHB'ye KOKGB'nin eşlik etme oranı %22,6 olarak saptanmıştır. Literatür incelendiğinde, DEHB'ye eşlik eden KOKGB tanı yüzdesinin %20-95 arasında değiştiği görülmektedir (315-320). Çalışmamızda, DEHB grubundaki olgulara KOKGB eşlik etme oranı literatürle uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda DEYDB DSM-IV Değerlendirme Ölçeği-Aile formunda tüm alt ölçeklerde DEHB grubunun aldığı puanlar kontrollere göre anlamlı yüksek saptanmıştır. DEYDB DSM-IV Değerlendirme Ölçeği-Öğretmen formunda ise DB alt ölçeği dışındaki tüm alt ölçek puanları DEHB grubunda kontrollerden yüksektir. DEHB'nin temel belirtilerinin dikkat eksikliği, hiperaktivite ve impulsivite olduğu düşünüldüğünde, ölçekteki dikkat eksikliği alt ölçeği puanı ile hiperaktivite/impulsivite alt ölçeği puanlarının DEHB grubunda anlamlı yüksek bulunması beklenen bir durumdur ve literatürle uyumludur (53). Literatür

incelendiğinde, benzer şekilde DEHB çalışmaları bu alt ölçek puanlarının DEHB’de kontrollere göre anlamlı yüksek saptandığı izlenmektedir (321-323). Çalışmamızda hem aile hem öğretmen tarafından doldurulan formlarda KOKGB alt ölçeği puanlarının gruplar arasında farklılaşmasının, DEHB olgularının yaklaşık dörtte birine KOKGB eş tanısının eşlik etmesi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Ölçekler DB alt ölçek puanları açısından değerlendirildiğinde, ailenin doldurduğu formda DB alt ölçeği puanının DEHB grubunda anlamlı yüksek olduğu izlenmektedir. Öğretmenin doldurduğu formda ise gruplar anlamlı olarak farklılaşmamışlardır. Esasen çalışmamızda DB tanısı dışlanmıştır. Ancak tanı kriterlerini karşılayacak düzeyde olmasa bile ölçek puanlarına yansıyan davranışsal sorunlar DEHB’de görülebilmektedir (321). DEHB grubunda DB alt ölçek puanlarının kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmış olması DEHB tanılı bireylerde kliniğin daha gürültülü olmasına ve hastalığın doğası gereği uyumsuz davranışların daha fazla görülmesine bağlı olabilir. Bu alt ölçek puanının, öğretmen ölçeğinde gruplar arasında anlamlı farklılaşmaması ise okul ortamının ev ortamına göre yapılandırılmış bir ortam olması, kuralların daha net belirlenmiş olmasından dolayı DEHB tanılı olguların okulda daha kontrollü davranmalarından kaynaklanmış olabilir.

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanılı bireyler sağlıklı kontrollere göre CEDÖ Y:U puanına göre karşılaştırıldığında bilişsel problemler/dikkatsizlik, karşı gelme, hiperaktivite, Conners global indeksi huzursuzluk/impulsivite, Conners global indeksi duygusal değişkenlik, Conners global indeksi toplam, DEHB indeksi, DSM-IV dikkatsizlik, DSM-IV hiperaktivite, DSM-IV toplam alt ölçek puanları DEHB olgularında kontrol olgularından anlamlı yüksek bulunmuştur. CÖDÖ Y:U puanına göre karşılaştırıldığında ise bilişsel problemler/dikkatsizlik, karşı gelme, hiperaktivite, kaygı/utangaçlık, Conners global indeksi huzursuzluk/impulsivite, Conners global indeksi duygusal değişkenlik, Conners global indeksi toplam, DEHB indeksi dikkatsizlik, DEHB indeksi hiperaktivite, DSM-IV dikkatsizlik, DSM-IV hiperaktivite, DSM-IV toplam alt ölçek puanları DEHB olgularında kontrol olgularından anlamlı yüksek saptanmıştır. Her iki ölçekte de DEHB olgularında, bozukluğun belirtilerini sorgulayan alt ölçeklerin puanlarının kontrol olgularından yüksek çıkması beklenen ve literatürle uyumlu bir durumdur (19, 53). Ayrıca DEHB

grubunda KOKGB tanılı olgular mevcut olduğundan karşı gelme alt ölçek puanı da her iki ölçekte anlamlı yüksek bulunmuştur. DEHB olgularında CÖDÖ Y:U ölçeğine göre kaygı/utangaçlık alt ölçek puanının anlamlı yüksek olması ise, dikkatsizlik belirtilerine bağlı anksiyetenin okul ortamında daha çok tetiklenebileceğinden kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda ayrıntılı klinik değerlendirme ve yarı yapılandırılmış görüşme ile depresif bozukluk ve anksiyete bozukluğu eş tanıları dışlanmış olmakla birlikte ÇDÖ ve ÇDSKE puanları DEHB tanılı olgularda anlamlı yüksek bulunmuştur. DEHB'li olgularda, tanı kriterlerini karşılayacak düzeyde olmasa da eşik altı anksiyete ve depresif bulgular görülebilmektedir. DEHB'li çocukların okul yıllarında ciddi akademik, sosyal ve psikolojik sorunlar yaşayabildikleri, DEHB'nin akranlar ya da yetişkinler tarafından reddedilme, olumsuz tutumlarla karşı karşıya kalmaya yol açabildiği, bu nedenle DEHB'li çocukların sosyal izolasyon, özgüvende azalma, kaygı, suçluluk duyguları ve depresif durumlar yaşayabildikleri bildirilmektedir (324-326). Bununla birlikte, DEHB'li olguların ailelerinden, öğretmenlerinden ve arkadaşlarından sık sık olumsuz geri bildirimler aldıkları, dışlandıkları ve bu nedenle özgüven konusunda problem yaşayabildikleri bilinmektedir. Bu olumsuz geri bildirimler hem depresif bozukluklar ya da anksiyete gibi içe yönelim sorunlarına hem de olumsuz davranışlar, karşı gelme, davranım bozukluğu gibi dışa yönelim sorunlarına yatkınlığa neden olabilmektedir (81, 324, 327, 328). Literatürde, çalışmamızla uyumlu olarak, DEHB olgularında anksiyete ve depresif özelliklerin yüksek bulunduğu çalışmalara sıklıkla rastlanmaktadır (19, 320, 329-331).

Çalışmamızda DEHB olgularının serum BDNF düzeyleri, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Literatür incelendiğinde, çocuk ve ergen yaş grubunda periferik BDNF düzeylerini değerlendiren çalışma sonuçlarının tutarsız olduğu görülmektedir. Görülebildiği kadarıyla iki çalışmada, bizim çalışmamızla uyumlu olarak DEHB tanılı olgularda kan BDNF düzeyleri kontrol olgularına göre anlamlı yüksek bulunmuştur (14). Bununla birlikte, diğer bazı çalışmalarda gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmazken (18-24, 35), bazı çalışmalarda ise DEHB tanılı olgularda daha düşük BDNF düzeyleri bildirilmiştir (16, 17, 36). Çalışma sonuçlarındaki bu çeşitlilik; çalışmalarda kullanılan örneklem gruplarının özelliklerine, çalışmaların metodolojik özelliklerindeki farklılıklara bağlı olabilir. On

çalışmanın gözden geçirildiği, yakın tarihte yayımlanmış bir meta-analizde, periferik BDNF düzeyleri açısından DEHB ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılığın saptanmadığı bildirilmiş; ancak araştırmacılar, çalışmaların, gerek örneklem büyüklüğü gerekse de örneklemin özellikleri gibi çeşitli faktörler açısından yüksek heterojenite gösterdiğine işaret etmişlerdir (217). Mevcut çalışmalar incelendiğinde, bazılarında serum BDNF düzeylerinin, bazılarında ise plazma BDNF düzeylerinin çalışıldığı görülmektedir (17, 20-22). Serum ve plazma BDNF düzeylerinin birbirinden oldukça farklılık gösterebildiği ve serum BDNF düzeylerinin plazmaya göre daha kararlı sonuçlar verdiği bildirilmiştir (332). Çalışmamızda BDNF'nin serum düzeylerinin değerlendirilmesinin bu açıdan önemli olduğu düşünülmüştür. Yine bazı çalışmalarda DEHB'ye eşlik eden depresyon, anksiyete bozuklukları, OKB gibi psikopatolojilerin değerlendirilmediği veya dışlanmadığı görülmektedir (19, 20). Literatürde depresyon, anksiyete bozuklukları ve OKB'de BDNF düzeylerinin değişiklik gösterebileceğine işaret eden çalışmalar bulunmaktadır (10, 208, 209, 333). Çalışmamızda, KOKGB dışında tüm komorbid psikopatolojilerin dışlanması da çalışmamızın gücünü arttırdığını söylemek yanlış olmayacaktır.

Çalışmamızda DEHB olgularının serum NGF düzeyleri, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Literatürde görülebildiği kadarıyla DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde NGF düzeylerini değerlendiren dört çalışmaya ulaşılabilmektedir. Güney ve ark. (34) tarafından yapılan çalışmada, 44 DEHB ve 36 sağlıklı kontrol olgusu serum NGF düzeyleri açısından karşılaştırılmış; çalışmamızla uyumlu olarak DEHB olgularının NGF düzeyleri kontrol olgularından anlamlı yüksek bulunmuştur. Diğer iki çalışmada ise serum NGF düzeylerinin DEHB ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılaşmadığı bildirilmiştir (19, 35). Oldukça güncel tarihte yayımlanan başka bir çalışmada da beta NGF düzeyleri açısından DEHB grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir (36). Mevcut çalışmalar incelendiğinde; Bilgiç ve ark. (19) tarafından yapılan çalışmada DEHB'ye komorbid olan depresyon, anksiyete bozuklukları, OKB gibi psikopatolojilerin dışlanmadığı görülmektedir. Yurteri ve ark. (35)'nin çalışmasına bakıldığında ise örneklem büyüklüğünün bizim çalışmamızdaki örneklemden daha küçük olduğu izlenmektedir. Söz konusu etmenler, çalışma sonuçlarının farklılaşmasına neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda DEHB olgularının serum GDNF düzeyleri, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Literatürde görülebildiği kadarıyla, DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde GDNF düzeylerini değerlendiren dört çalışmaya rastlanmıştır. Bu dört çalışmanın üçünde, bizim çalışmamızla uyumlu olarak, GDNF düzeyleri DEHB grubunda kontrollere göre anlamlı yüksek saptanmıştır (19, 35, 44). Chang ve ark. (36) tarafından yapılan çalışmada ise GDNF düzeylerinin DEHB ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılaşmadığı bildirilmiştir. Bu çalışma incelendiğinde GDNF düzeylerinin değerlendirildiği kontrol olgularının (n=12), DEHB olgularına (n=54) göre sayı olarak oldukça az olduğu dikkati çekmektedir. Bizim çalışmamızda, gruplar olgu sayıları açısından birbirlerine oldukça yakındır (n=58, n=60). Bulgularımızın bu açıdan daha sağlıklı olduğu düşünülebilir.

Literatür incelendiğinde, BDNF'nin, DEHB'de en çok çalışılmış büyüme faktörü (nörotrofin) olduğu görülmekle birlikte, nörotrofinlerin DEHB etiopatogenezindeki olası rolü halen net olarak bilinmemektedir. Nörotrofinler, hem santral hem de periferik sinir sisteminde nöronların gelişimini, işlevlerini, sağ kalımını kontrol eden; sinaptik formasyon ve plastisitede önemli rol alan faktörlerdir (334). Çalışmalarda BDNF'nin beyin gelişimi sırasında dopaminerjik nöronların sağ kalımı ve beslenmesi için önemli etkilerinin olduğu ifade edilmektedir (193, 335). Dopaminerjik sistemin homeostazisi için BDNF'nin gerekli olduğu bildirilmiştir (32). Benzer şekilde, GDNF'nin de dopaminerjik nöronlar için koruyucu olduğu; invivo şartlarda orta beyin dopaminerjik nöronların toksine bağlı hasarını geri çevirdiği gösterilmiştir (336). NGF'nin ise, merkezi sinir sistemindeki kolinerjik nöronların işlevsel bütünlüğü için gerekli olduğu bildirilmiştir (337, 338). Prefrontal kolinerjik inputların, dikkat süreçlerinde oldukça önemli olduğu bilinmektedir (339). Çalışmamızda DEHB olgularında saptadığımız nörotrofin yüksekliğinin, dopaminerjik ya da kolinerjik disfonksiyonu telafi etmeye yönelik kompensatuvar bir mekanizmanın sonucu olabileceği düşünülebilir.

Nörotrofinlerin, dopaminerjik sistem dışında glutamaterjik sistemle de ilişkili olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Serebral kortekste BDNF sentezinin nöronal aktivite ile düzenlendiği ve glutamatın BDNF ekspresyonunu stimüle ettiği bildirilmiştir (204). Benzer şekilde, glial metabotropik glutamat reseptörlerinin aktivasyonu ile BDNF, NGF ve GDNF gibi çeşitli nörotrofik faktörlerin oluşumunun

teşvik edildiği ifade edilmiştir (340). Literatürde DEHB’li olgularda beyin çeşitli bölgelerinde artmış glutamat sinyallerine işaret eden çalışmalar bulunmaktadır (341, 342). DEHB’de bildirilen olası glutamaterjik değişiklikler nörotrofin düzeylerini etkiliyor olabilir. Sebep-sonuç ilişkisinin olup olmadığının netleşmesi açısından ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Nörotrofinlerin DEHB ile olası ilişkisine işaret eden bir diğer sistem hipotalamo-hipofizo-adrenal (HPA) eksen ve glukokortikoid sistemdir. Glukokortikoidlerin BDNF ekspresyonunun ve sinyalinin düzenlenmesinde rol oynayabileceği bildirilmektedir (206). Yapılan bir çalışmada, deksametazon verilmesi sonrasında tüm hipokampal bölgelerde BDNF mRNA düzeylerinde düşme olduğu saptanmıştır (343). Literatürde görülebildiği kadarıyla konuyla ilgili çalışmalar daha çok BDNF üzerine odaklanmışsa da NGF ile HPA eksen arasında ilişki olabileceğini ifade eden sonuçlar da bulunmaktadır (344). DEHB’de de HPA aksı ile ilgili değişiklikler olduğu bildirilmektedir. Bir meta-analizde DEHB’li olgularda tükürük kortizol düzeylerinin kontrollere göre daha düşük olduğu saptanmıştır (345). Çalışmamızda DEHB’li olgularda saptadığımız BDNF ve NGF yüksekliği, olası HPA aks değişikliği ile de ilişkili olabilir.

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ile nörotrofinler arasındaki olası ilişki çeşitli hayvan çalışmalarında da gösterilmiştir. Konuyla ilgili çalışmaların yine çoğunlukla BDNF’ye odaklandığı izlenmektedir. BDNF ile ilişkili birtakım hayvan modellerinde, DEHB’li hastalarda görülen akademik işlev bozukluklarına benzer şekilde hipokampus bağımlı öğrenmede bozulmalar bildirilmiştir (346, 347). Yapılan bir çalışmada, DEHB etiyolojisinde önemli olduğu düşünülen DAT geni hasarlandırılmış farelerde, lokomotor aktivitede değişiklik, işleyen bellekte defisit ve frontostriatal BDNF işlevlerinde disregülasyon olduğu saptanmıştır (348).

Literatür incelendiğinde, DEHB ile BDNF, NGF ve GDNF genleri arasındaki olası ilişkiyi araştıran çeşitli genetik çalışmalara da rastlanmakla birlikte bu çalışmaların sonuçlarının da henüz netlik kazanmadığı görülmektedir. (87, 219, 220, 239, 250, 349).

Çalışmamızda, DEHB olgularında tedavi öncesi BDNF düzeyleri erkeklerde kızlara göre anlamlı yüksek saptanmışken, tedavi sonrasında cinsiyetler arasındaki bu anlamlılık kaybolmuştur. Literatürde DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde erkek

cinsiyet ile kız cinsiyet arasındaki BDNF düzeyi farklılığını inceleyen çalışmalara bakıldığında çoğunlukla cinsiyetler arasında anlamlı farklılık saptanmadığı bildirilmektedir (14, 15, 19, 24). Literatürde BDNF sinyalizasyonunun genetik/epigenetik özellikler, cinsiyet hormonları gibi çeşitli faktörlerle karmaşık ve çok yönlü bir etkileşim içinde olduğu ifade edilmektedir (350). Konuyla ilgili bulguların netleşmesi ve neden-sonuç ilişkisini açıklamaya yönelik ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda DEHB olgularının CEDÖ Y: U ve CÖDÖ Y: U puanları ile serum nörotrofin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Literatür incelendiğinde, konu ile ilgili çalışmalarda DEHB semptom şiddetini değerlendirmek için farklı farklı ölçeklerin kullanıldığı izlenmektedir. Görülebildiği kadarıyla yalnızca bir çalışmada, BDNF düzeylerinin DEHB'li olgularda dikkatsizlik semptomlarının şiddetini etkileyebileceği bildirilmişse de (14) mevcut bulgular genel olarak BDNF düzeyleri ile DEHB semptom şiddeti arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadığına işaret etmektedirler (17, 19, 20, 24, 35). DEHB'li çocuk ve ergenlerde NGF düzeylerini değerlendiren çalışmalara bakıldığında ise, mevcut çalışmaların ikisinde bozukluğun semptom şiddeti ile serum NGF düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı görülmektedir. Bu iki çalışmada da, bizim çalışmamızla uyumlu olarak, serum NGF düzeyleri ile DEHB semptom şiddeti arasında herhangi bir korelasyon saptanmadığı bildirilmiştir (19, 35). DEHB'li çocuk ve ergenlerde GDNF düzeylerini değerlendiren üç çalışmanın yalnızca birinde plazma GDNF düzeyleri ile DEHB olgularında dikkatsizlik, hiperaktivite/impulsivite ve total ölçek puanları arasında pozitif korelasyon saptandığı bildirilmiştir (44). Diğer iki çalışmada ise, bizim çalışmamızla uyumlu sonuçlar elde edilmiş; DEHB semptom şiddeti ile serum GDNF düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (19, 35). Çalışmamızın sonuçları genel itibarı ile literatürle uyumlu görünmekte olup, DEHB olgularında saptadığımız yüksek nörotrofin düzeylerinin, bozukluğun şiddetinden çok varlığı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda, tedavi sonrası BDNF düzeyleri, tedavi öncesi BDNF düzeylerinden anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Literatürde DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde BDNF düzeylerini tedaviye göre değerlendiren dört çalışmaya ulaşılabilmektedir. Sonuçlar birbiri ile tutarsızdır. Dört çalışmanın ikisinde BDNF

düzeylerinin, metilfenidat tedavisi sonrasında öncesine göre anlamlı olarak yükseldiği bildirilmişken; bir çalışmada tedavi öncesi ve sonrası BDNF düzeylerinin anlamlı farklılaşmadığı ifade edilmiştir (16, 22, 226). Çalışmamızla uyumlu olarak bir çalışmada, tedavi sonrası BDNF düzeylerinin anlamlı düşüş gösterdiği saptanmıştır (23). Literatürde görülebildiği kadarıyla DEHB tanılı olgularda periferik NGF ve GDNF düzeylerini tedavi durumuna göre değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Yapılan prelinik çalışmalarda dopaminerjik stimülasyonun, nörotrofinlerin düzeylerini regüle etmede çeşitli derecelerde rol oynayabileceği bildirilmekte ancak literatürdeki çalışmaların bu konuda farklı bulgular sunduğu görülmektedir. Schmitz ve ark. (351) tarafından yapılan çalışmada, kronik metilfenidat verilmesi sonrasında rat hipokampuslarında BDNF ve NGF düzeylerinde düşme olduğu bildirilmiştir. Oakes ve ark. (352) tarafından yapılan başka bir çalışmada kronik metilfenidat maruziyeti sonrasında BDNF ve GDNF düzeylerinde anlamlı bir değişiklik meydana gelmediği saptanmıştır. Bir başka rat çalışmasında hem metilfenidatın hem de amfetaminin juvenil ratların hipokampus ve kortikal bölgelerinde BDNF mRNA'sını azalttığı gösterilmiştir (225). Bunlardan farklı olarak, dopamin stimülasyonunun ve dopamin agonistinin nöronal kültürlerde BDNF mRNA'sını arttırdığı da bildirilmektedir (224). Sadasivan ve ark. (353) tarafından yapılan çalışmada, metilfenidat maruziyetinin farelerin substantia nigrasında GDNF mRNA düzeylerini azalttığı bulunmuştur. Buna karşılık oldukça güncel bir çalışmada, metilfenidat verilmesiyle birlikte hipokampusta GDNF düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığı bildirilmiştir (354). Psikostimülanların nörotrofin düzeyleri üzerindeki etkisi şu an için karmaşık görünmektedir. Çalışmamızda, tedavi sonrası serum nörotrofin düzeylerinin düşmesinin, tedaviyle birlikte kompensatuvar mekanizmaya olan ihtiyacın azalması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ek olarak, literatürde metilfenidatın nöroprotektif etki gösterdiğini ifade eden çalışmalara rastlanmaktadır (355). Çalışmamızda kullandığımız metilfenidatın olası nöroprotektif etkisi de yine kompensatuvar olarak artmış olan nörotrofin düzeylerinin azalmasına neden olmuş olabilir. Konu ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda DEHB olgularının serum galanin düzeyleri, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Görebildiğimiz kadarıyla literatürde, DEHB

tanılı çocuk ve ergenlerde serum galanin düzeylerini değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız, bu açıdan literatürdeki ilk çalışma olma özelliğindedir.

Galaninin, DEHB'nin etiyolojisinde önemli rolü olduğu düşünülen dopaminerjik sistemle ilişkili olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Bir rat çalışmasında, galaninin, orta beyin dopaminerjik nöronlarda, dopamin sentezinin hız kısıtlayıcı enzimi olan tirozin hidroksilazın ekspresyonunu inhibe ettiği saptanmıştır (264). Galaninin, mezokortikolimbik bölgede dopamin aktivitesini düzenlediği bildirilmiştir (280). Bir çalışmada, galanin verilmesini takiben ventral tegmental alanda dopamin sentezinin azaldığı saptanmıştır (279). Bununla birlikte başka bir çalışmada, paraventriküler nukleusa galanin mikroenjeksiyonu sonrasında nukleus accumbensta dopamin düzeylerinin arttığı gözlenmiştir (278). Literatürdeki bu mevcut veriler, galaninin dopamin düzeyleri üzerine olan modülatör etkisinin kompleks olabileceğini, birden fazla yol üzerinden etkide bulunabileceğini düşündürmektedir. Konuyla ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde, galaninin, dopaminerjik sistem dışında da DEHB ile ilişkisi olabileceği bildirilmektedir. Epilepsi modellen bir hayvan çalışmasında, endojen galaninin raphe nukleusunda serotonerjik, lokus seruleusta noradrenerjik iletimleri inhibe ettiği, epilepsi ile ilişkili DEHB'nin patofizyolojisinde rol oynayabileceği ifade edilmiştir (287).

Literatür incelendiğinde, çalışmamızda değerlendirilen bir diğer parametre olan NGF ile galanin arasında bir ilişki olabileceğini düşündüren bulgulara da rastlanmaktadır. Yapılan bir hayvan çalışmasında, NGF'nin, ratların bazal ön beyinde galanin gen ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir (356). Bu açıdan bakıldığında, çalışmamızda DEHB'li olgularda saptadığımız yüksek serum NGF düzeylerinin, yüksek serum galanin düzeyleri ile ilişkili olabileceği düşünülebilir.

Yapılan çeşitli prelinik çalışmalarda galaninin yeme davranışını arttırdığı saptanmıştır (267-269). DEHB'li çocuklarda yeme kontrolü kaybının en yaygın yeme bozukluğu olduğu bildirilmiştir (357). DEHB tanılı çocuklarda, DEHB tanılı olmayan çocuklara göre yeme kontrol kaybının 12 kat daha fazla olduğu saptanmış (358); hem yetişkin hem de çocuklarda DEHB'nin obezite için bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (359-361). Tüm bu bilgiler ışığında, çalışmamızda DEHB'li

olgularda saptadığımız galanin düzeylerinin, DEHB’de görülen impulsif yeme davranışıyla da ilişkili olabileceği düşünülebilir. Konuyla ilgili sebep-sonuç ilişkisini netleştirecek ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatür incelendiğinde, galaninin uyku-uyanıklık süreçleri ile de ilişkili olduğu göze çarpmaktadır (362). Ratlarla yapılan bir çalışmada, REM uykusu deprivasyonunun, beyinde galanin gen ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir (363). Diğer bir çalışmada, DEHB semptomları olan çocuklarda REM uykusunda gecikme ve azalma saptanmış; bu durum dikkat/yürütücü işlevler ve bellek süreçleri ile ilişkili bulunmuştur (364). Başka çalışmalarda da DEHB’li çocuklarda uyku süreçlerinde çeşitli bozulmalar olduğu gösterilmiştir (365, 366). DEHB etiyopatogenezinde galaninin rolü belki de DEHB’de gözlenen uyku bozuklukları ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda DEHB olgularının CEDÖ Y: U ve CÖDÖ Y: U puanları ile serum galanin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Literatürde görülebildiği kadarıyla, DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde galanin düzeylerinin DEHB semptom şiddeti ile ilişkisini değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bulgularımız, DEHB olgularında saptadığımız yüksek galanin düzeylerinin, bozukluğun şiddetinden çok varlığı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, tedavi sonrası serum galanin düzeyleri, tedavi öncesi serum galanin düzeylerinden anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Yine literatürde görebildiğimiz kadarıyla, DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde galanin düzeylerini tedaviye göre değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Metilfenidatın bilinen en sık yan etkilerinden biri iştah azalmasıdır (152). DEHB olgularında metilfenidat tedavisi sonrası, galanin düzeylerinde saptadığımız anlamlı düşme, metilfenidatın iştah azalması yan etkisine katkıda bulunuyor olabilir. Ek olarak, çalışmamızda metilfenidat tedavisi sonrası DEHB olgularında düşen NGF düzeyleri de galanin düzeylerinin düşmesine neden olmuş olabilir. Konuyla ilgili neden-sonuç ilişkisinin değerlendirildiği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamız güçlü ve kısıtlı yönleri ile birlikte yorumlanmalıdır. Tanı değerlendirmesinde DSM-5 kriterlerinin yanında yarı yapılandırılmış görüşme uygulanması, işleme ve dışlama kriterlerinin karıştırıcı olabilecek etmenlerin göz

önünde bulundurularak belirlenmesi, olguların yaş aralığının mümkün olduğunca dar tutulması ve kontrol grubunun kullanılmasının metodolojik olarak çalışmanın gücünü arttırdığı düşünülmektedir. Çalışmamız, literatür taramasından görebildiğimiz kadarıyla DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde metilfenidat tedavisiyle serum NGF ve GDNF düzeylerindeki değişimi inceleyen ilk çalışmadır. Ek olarak, DEHB olgularında serum galanin düzeylerini ve metilfenidat verilmesinden sonra bu molekülün serum düzeylerindeki değişimini inceleyen ilk çalışmadır. Bunların yanında, örneklem büyüklüğünün az olması çalışmamızın ilk kısıtlılığıdır. DEHB grubunda metilfenidat tedavisi sonrası kan parametrelerini değerlendirmek için beklenen sürenin mecburen 10 hafta ile sınırlı tutulmuş olması bir diğer kısıtlılığımızdır. Çalışmamızda incelenen kan parametrelerinin serum düzeyleri değerlendirilmiştir. BOS ya da diğer dokulardaki konsantrasyonlarının da araştırılması daha karşılaştırılabilir sonuçlar sunacaktır. Ek bir kısıtlılık olarak, klinik çalışma şartları nedeniyle olguların zeka düzeyleri yalnızca klinik gözleme göre değerlendirilmiş ve olgulara herhangi bir zeka testi uygulanamamıştır.

Sonuç olarak; serum BDNF, NGF, GDNF ve galanin seviyeleri DEHB tanılı olgularda kontrollere göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Tedavi sonrası serum BDNF, NGF, GDNF ve galanin düzeyleri tedavi öncesine göre anlamlı düşük bulunmuştur. Kan parametreleri ile DEHB ölçek puanları arasında korelasyon bulunmamıştır. Serum büyüme faktörleri ve galanin düzeylerinde, DEHB grubu ve kontrol grubu arasında farklılaşmanın olması ve tedaviyle bu parametrelerin seviyelerinde değişikliklerin olması, bu alanda ileri araştırmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

## 5. KAYNAKLAR

1. Willcutt EG, Nigg JT, Pennington BF, Solanto MV, Rohde LA, Tannock R, et al. Validity of DSM–IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. *Journal of Abnormal Psychology* 2012; 121(4): 991-1010.
2. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. *J Abnorm Psychol* 2002; 111(2): 279–289.
3. Millichap JG. Etiologic classification of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2008; 121(2): 358–365.
4. Cho SC, Kim HW, Kim BN, Kim JW, Shin MS, Cho DY, et al. Neurotrophin-3 gene, intelligence, and selective attention deficit in a Korean sample with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2010; 34: 1065-1069.
5. Tsai SJ. Role of neurotrophic factors in attention deficit hyperactivity disorder. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2017: 35-41.
6. Chao MV, Rajagopal R, Lee FS. Neurotrophin signalling in health and disease. *Clin Sci* 2006; 110: 167-173.
7. Snider WD. Functions of the neurotrophins during nervous system development: what the knockouts are teaching us. *Cell* 1994; 77(5): 627-638.
8. Goodman LJ, Valverde J, Lim F, Geschwind MD, Federoff HJ, Geller AI, Hefti F. Regulated release and polarized localization of brain-derived neurotrophic factor in hippocampal neurons. *Mol Cell Neurosci* 1996; 7: 222-238.
9. Lee BH, Kim H, Park SH, Kim YK. Decreased plasma BDNF level in depressive patients. *J Affect Disord* 2007; 101: 239-244.
10. Şimşek Ş, Gençoğlu S, Yüksel T, Kaplan İ, Aktaş H, Alaca R. Cortisol and brain-derived neurotrophic factor levels prior to treatment in children with obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2016, 77(7): 855-859.

11. Fontenelle LF, Barbosa IG, Luna JV, Rocha NP, Silva Miranda A, Teixeira AL. Neurotrophic factors in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2012; 199(3): 195-200.
12. Martinotti G, Sepede G, Brunetti M, Ricci V, Gambi F, Chillemi E. BDNF concentration and impulsiveness level in post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Res* 2015; 229: 814-818.
13. An JH, Jang EH, Kim AY, Fava M, Mischoulon D, Papakostas GI, et al. Ratio of plasma BDNF to leptin levels are associated with treatment response in major depressive disorder but not in panic disorder: a 12-week follow-up study. *J Affect Disord* 2019; 259: 349-354.
14. Shim SH, Hwangbo Y, Kwon YJ, Jeong HY, Lee BH, Lee HJ, Kim YK. Increased levels of plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in children with attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD). *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 1824-1828.
15. Li H, Liu L, Tang Y, Ji N, Yang L, Qian Q, Wang Y. Sex-specific association of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism and plasma BDNF with attention-deficit/hyperactivity disorder in a drug-naïve Han Chinese sample. *Psychiatry Res* 2014; 217: 191-197.
16. Cubero-Millan I, Ruiz-Ramos MJ, Molina-Carballo A, Martinez-Serrano S, Fernandez-Lopez L, Machado-Casas I, et al. BDNF concentrations and daily fluctuations differ among ADHD children and respond differently to methylphenidate with no relationship with depressive symptomatology. *Psychopharmacology* 2017; 234(2): 267-279.
17. Saadat F, Kosha M, Amiry A, Torabi G. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker in children with attention deficit-hyperactivity disorder. *J Krishna Inst Med Sci* 2015; 4(4): 10-17.
18. Scassellati C, Zanardini R, Tiberti A, Pezzani M, Valenti V, Effedri P, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2014; 23: 173-177.

19. Bilgiç A, Toker A, Işık Ü, Kılınç İ. Serum brain-derived neurotrophic factor, glial-derived neurotrophic factor, nerve growth factor, and neurotrophin-3 levels in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2017; 26(3): 355-363.
20. Şimşek Ş, Gençdoğan S, Yüksel T, Kaplan İ, Aktaş H, Alaca R. Evaluation of the relationship between brain-derived neurotrophic factor levels and the stroop interference effect in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Neuropsychiatry* 2016; 53: 348-352.
21. Wang LJ, Wu CC, Lee MJ, Chou MC, Lee SY, Chou WJ. Peripheral brain-derived neurotrophic factor and contactin-1 levels in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Med* 2019; 8(9): 1366.
22. Akay AP, Resmi H, Güney SA, Erkuran HÖ, Özyurt G, Sargin E, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in treatment-naïve boys with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with methylphenidate: an 8-week, observational pretest-posttest study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2018; 27(1): 127-135.
23. Sahin S, Yuce M, Alacam H, Karabekiroglu K, Say GN, Salis O. Effect of methylphenidate treatment on appetite and levels of leptin, ghrelin, adiponectin, and brain-derived neurotrophic factor in children and adolescents with attention deficit and hyperactivity disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2014; 18(4): 280-287.
24. Sargin E, Pekcanlar Akay A, Resmi H, Cengizhan S, Özek H, Ellidokuz H, et al. Evaluation of serum brain-derived neurotrophic factor levels in children with attention deficit hyperactivity disorder: preliminary data. *Arch Neuropsychiatry* 2012; 49(2): 96-101.
25. Shooter EM. Early days of nerve growth factor proteins. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 601-629.
26. Darling TL, Petrides PE, Beguin P, Frey P, Shooter EM, Selby M, Rutter WJ. The biosynthesis and processing of proteins in the mouse 7S nerve growth factor complex. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol* 1983; 48: 427-434.
27. Sarter M, Gehring WJ, Kozak R. More attention must be paid: the neurobiology of attentional effort. *Brain Res Rev* 2006; 51: 145-160.

28. Diniz BS, Teixeira AL, Machado-Vieira R, Talib LL, Gattaz WF, Forlenza OV. Reduced serum nerve growth factor in patients with late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013; 21(5): 493-496.
29. Xiong P, Zeng Y, Wan J. The role of NGF and IL-2 serum level in assisting the diagnosis in first episode schizophrenia. *Psychiatry Res* 2011; 189(1): 72-76.
30. Banerjee R, Ghosh AK, Ghosh B, Bhattacharyya S, Mondal AC. Decreased mRNA and protein expression of BDNF, NGF, and their receptors in the hippocampus from suicide: an analysis in human postmortem. *Brain Clin Med Insights Pathol* 2013; 6: 1-11.
31. Ziegenhorn AA. Serum neurotrophins-a study on the time course and influencing factors in a large old age sample. *Neurobiol Aging* 2007; 28: 1436-1445.
32. Galvez-Contreras AY, Campos-Ordonez T, Lopez-Virgen V, Gomez-Plascencia J, Ramos-Zuniga R, Gonzalez-Perez O. Growth factors as clinical biomarkers of prognosis and diagnosis in psychiatric disorders. *Cytokine Growth Factor Rev* 2016; 32: 85-96.
33. Salles FH, Soares PS, Wiener CD, Mondin TC, da Silva PM, Jansen K, et al. Mental disorders, functional impairment, and nerve growth factor. *Psychol Res Behav Manag* 2016; 10: 9-15.
34. Guney E, Ceylan MF, Kara M, Tekin N, Goker Z, Senses Dinc G. Serum nerve growth factor (NGF) levels in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Neurosci Lett* 2014; 560: 107-111.
35. Yurteri N, Şahin İE, Tufan AE. Altered serum levels of vascular endothelial growth factor and glial-derived neurotrophic factor but not fibroblast growth factor-2 in treatment-naïve children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Nord J Psychiatry* 2019; 73(4-5): 302-307.
36. Chang JP, Mondelli V, Satyanarayanan SK, Chiang YJ, Chen HT, Su KP, Pariante CM. Cortisol, inflammatory biomarkers and neurotrophins in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in Taiwan. *Brain Behav Immun* 2020; 88: 105-113.

37. Lin LF, Doherty DH, Lile JD, Bektesh S, Collins F. GDNF: a glial cell line-derived neurotrophic factor for midbrain dopaminergic neurons. *Science* 1993; 260: 1130-1132.
38. Naumenko VS, Bazovkina DV, Semenova AA, Tsybko AS, Il'chibaeva TV, Kondaurova EM, Popova NK. Effect of glial cell line-derived neurotrophic factor on behavior and key members of the brain serotonin system in mouse strains genetically predisposed to behavioral disorders. *J Neurosci Res* 2013; 91: 1628-1638.
39. Gerlai R, McNamara A, Choi-Lundberg DL, Armanini M, Ross J, Powell-Braxton L, Phillips HS. Impaired water maze learning performance without altered dopaminergic function in mice heterozygous for the GDNF mutation. *Eur J Neurosci* 2001; 14: 1153-1163.
40. Pedrotti Moreira F, Wiener CD, Jansen K, Portela LV, Lara DR, Souza LDM, et al. Serum GDNF levels and anxiety disorders in a population-based study of young adults. *Clin Chim Acta* 2018; 485: 21-25.
41. Shen Z, Zhu J, Yuan Y, Ren L, Qian M, Lin M, et al. The roles of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in predicting treatment remission in a Chinese Han population with generalized anxiety disorder. *Psychiatry Res* 2019; 271: 319-324.
42. Skibinska M, Kapelski P, Pawlak J, Rajewska-Rager A, Dmitrzak-Weglarz M, Szczepankiewicz A, et al. Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) serum level in women with schizophrenia and depression, correlation with clinical and metabolic parameters. *Psychiatry Res* 2017; 256: 396-402.
43. Sharma AN, da Costa e Silva BF, Soares JC, Carvalho AF, Quevedo J. Role of trophic factors GDNF, IGF-1 and VEGF in major depressive disorder: a comprehensive review of human studies. *J Affect Disord* 2016; 197: 9-20.
44. Shim SH, Hwangbo Y, Yoon HJ, Kwon YJ, Lee HY, Hwang JA, Kim YK. Increased levels of plasma glial-derived neurotrophic factor in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Nord J Psychiatry* 2015; 69: 546-551.
45. Ito M. Functional roles of neuropeptides in cerebellar circuits. *Neuroscience* 2009; 162(3): 666-672.

46. Bartfai T. Galanin-a neuropeptide with important central nervous system actions. 2000: 2009.
47. Mazarati A, Lu X, Shinmei S, Badie-Mahdavi H, Bartfai T. Patterns of seizures, hippocampal injury and neurogenesis in three models of status epilepticus in galanin receptor type 1 (GalR1) knockout mice. *Neuroscience* 2004; 128(2): 431-441.
48. Juhasz G. Brain galanin system genes interact with life stresses in depression-related phenotypes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111(16): 1666-1673.
49. Barnabas K, Zhang L, Wang H, Kirouac G, Vrontakis M. Changes in galanin systems in a rat model of post-traumatic stress disorder (PTSD). *PLoS One* 2016; 11(12): e0167569.
50. Karlsson RM, Holmes A. Galanin as a modulator of anxiety and depression and a therapeutic target for affective disease. *Amino Acids* 2006; 31(3): 231-239.
51. Murck H, Held K, Ziegenbein M, Kunzel H, Holsboer F, Steiger A. Intravenous administration of the neuropeptide galanin has fast antidepressant efficacy and affects the sleep EEG. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29(9): 1205-1211.
52. Wang YJ, Yang YT, Li H, Liu PZ, Wang CY, Xu ZQ. Plasma galanin is a biomarker for severity of major depressive disorder. *Int J Psychiatry Med* 2014; 48(2): 109-119.
53. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (DSM-5)*. Washington DC 2013.
54. Palmer ED, Finger S. An early description of ADHD (inattentive subtype): Dr Alexander Crichton and 'Mental Restlessness' (1798). *Child Psychology and Psychiatry Review* 2001; 6(2): 66-73.
55. Still G. Some abnormal psychical conditions in children. *Lancet* 1902: 1008-1012.
56. Clements SD, Peters JE. Minimal brain dysfunctions in the school-age child: diagnosis and treatment. *Archives of General Psychiatry* 1962; 6: 185-197.
57. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Second Edition (DSM-II)*. Washington DC 1968.

58. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Third Edition (DSM-III). Washington DC 1980.
59. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Third Edition revised (DSM-III-R). Washington DC 1987.
60. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition (DSM-IV). Washington DC 1994.
61. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition revised (DSM-IV-R). Washington DC 2000.
62. World Health Organization (WHO). The ICD-10 classification of mental and behavioral disorder: clinical descriptions and diagnosis guidelines. Geneva: World Health Organization (WHO) 1993: 206-209.
63. Polanczyk G, de Lima M, Horta B, Biederman J, Rohde L. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psych* 2007; 164(6): 942-948.
64. Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics* 2012; 9(3): 490-499.
65. Ercan ES, Kandulu R, Uslu E. Prevalence and diagnostic stability of ADHD and ODD in Turkish children: a 4-year longitudinal study. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2013; 7(1): 30.
66. Ercan ES, Polanczyk G, Akyol Ardic U, Yuce D, Karacetin G, Tufan AE, et al. The prevalence of childhood psychopathology in Turkey: a cross-sectional multicenter nationwide study (EPICPAT-T). *Nord J Psychiatry* 2019; 73(2): 132-140.
67. Skounti M, Philalithis A, Galanakis E. Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. *Eur J Pediatr* 2007; 166(2): 117-123.
68. Gershon J. A meta-analytic review of gender differences in ADHD. *Journal of Attention Disorders* 2002; 5(3): 143-154.
69. Mukaddes NM. Yaşam boyu dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve eşlik eden durumlar. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2015: 44-153.

70. Mukaddes NM. Yaşam Boyu Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve eşlik eden durumlar. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2015: 21-22.
71. Ercan ES, Mukaddes NM, Yazgan Y, Akay AP, Gündoğdu ÖY. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu. Akay AP, Ercan ES (Editörler). Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları. Ankara: Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği, 2016: 33-55.
72. Amerikan Psikiyatri Birliği. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabı. Köroğlu E (Çeviren). Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2014: 29-33.
73. Cantwell DP. Attention deficit disorder: a review of the past 10 years. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1996; 35(8): 978-987.
74. Hechtman L. Assessment and diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 2000; 9(3): 481-498.
75. Larson K, Russ SA, Kahn RS, Halfon N. Patterns of comorbidity, functioning, and service use for US children with ADHD, 2007. Pediatrics 2011; 127(3): 462-470.
76. Barkley RA. Attention deficit hyperactivity disorder: a handbook for diagnosis and treatment, Third Edition. The Guilford Press, 2006.
77. Reale L, Bartoli B, Cartabia M, Zanetti M, Costantino MA, Canevini MP. Comorbidity prevalence and treatment outcome in children and adolescents with ADHD. Eur Child Adolesc Psychiatry 2017; 26(12): 1443-1457.
78. Jensen CM, Steinhausen HC. Comorbid mental disorders in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder in a large nationwide study. Atten Defic Hyperact Disord 2015; 7(1): 27-38.
79. Inci SB, Melis I, Akyol Ardıç U, Ercan ES. Psychiatric comorbidity and demographic characteristics of 1,000 children and adolescents with ADHD in Turkey. J Atten Disord 2019; 23(11): 1356-1367.
80. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 2005; 57(11): 1313-1323.

81. Greenhill L, Hechtman L. Attention deficit hyperactivity disorder. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P (Editors). Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, Eighth Edition. Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins, 2005: 2679-2692.
82. Schachar R. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): recent updates and future prospects. *Current Developmental Disorders Reports* 2014; 1: 41-49.
83. Faraone SV, Biederman J. Neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. Charney DS, Nestler EJ (Editors). *Neurobiology of Mental Illness*, Second Edition. New York: Oxford University Press, 2004: 979-999.
84. Li Z, Chang SH, Zhang LY, Gao L, Wang J. Molecular genetic studies of ADHD and its candidate genes: a review. *Psychiatry Res* 2014; 219(1): 10-24.
85. Guan L, Wang B, Chen Y. A high-density single nucleotide polymorphism screen of 23 candidate genes in attention deficit hyperactivity disorder: suggesting multiple susceptibility genes among Chinese Han population. *Mol Psychiatry* 2009; 14: 546-554.
86. Zayats T, Athanasiu L, Sonderby I. Genome-wide analysis of attention deficit hyperactivity disorder in Norway. *PLoS One* 2015; 10: e0122501.
87. Kent L, Green E, Hawi Z, Kirley A, Dudbridge F, Lowe N, et al. Association of the paternally transmitted copy of common valine allele of the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene with susceptibility to ADHD. *Mol Psychiatry* 2005; 10(10): 939-943.
88. Bacanlı A. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu etiyopatogenezi: genetik. *Türkiye Klinikleri Çocuk Psikiyatrisi Özel Dergisi* 2015; 1(1): 6-11.
89. Hong J, Shu-Leong H, Tao X, Lap-Ping Y. Distribution of catechol-O-methyltransferase expression in human central nervous system. *Neuroreport* 1998; 9(12): 2861-2864.
90. Palmason H, Moser D, Sigmund J, Vogler C, Hanig S, Schneider A, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder phenotype is influenced by a functional catechol-O-methyltransferase variant. *Journal of Neural Transmission* 2010; 117: 259-267.

91. Jung M, Mizuno Y, Fujisawa TX, Takiguchi S, Kong J, Kosaka H, Tomoda A. The effects of COMT polymorphism on cortical thickness and surface area abnormalities in children with ADHD. *Cereb Cortex* 2019; 29(9): 3902-3911.
92. Banaschewski T, Becker K, Scherag S, Franke B, Coghill D. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19(3): 237-257.
93. Halperin JM, Newcorn JH, Schwartz ST, Sharma V, Siever LJ, Koda VH, et al. Age-related changes in the association between serotonergic function and aggression in boys with ADHD. *Biol Psychiatry* 1997; 41(6): 682-689.
94. Oades RD. Dopamine-serotonin interactions in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Prog Brain Res* 2008; 172: 543-565.
95. Arnsten AFT. Fundamentals of attention-deficit/hyperactivity disorder: circuits and pathways. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 7-12.
96. Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D, Kendrick K, Sallee FR, et al. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics* 2001; 108(5): 83.
97. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Prince J, Hatch M, Jones J, et al. Effectiveness and tolerability of tomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1998; 155(5): 693-695.
98. Çetin FH, Işık Y. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve genetik. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2018; 10(1): 19-39.
99. Levin ED. Nicotinic receptor subtypes and cognitive function. *J Neurobiol* 2002; 53(4): 633-640.
100. Wilens T, Verlinden MH, Adler LA, Wozniak PA, West SA. ABT-089, a neuronal nicotinic receptor partial agonist, for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: results of a pilot study. *Biol Psychiatry* 2006; 59(11): 1065-1070.

101. Weiss S, Nosten-Bertrand M, McIntosh JM, Giros B, Martres M-P. Nicotine improves cognitive deficits of dopamine transporter knockout mice without long-term tolerance. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32(12): 2465-2478.
102. Faraone SV, Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2010; 33(1): 159-180.
103. Turic D, Langley K, Mills S, Stephens M, Lawson D, Govan C, et al. Follow-up of genetic linkage findings on chromosome 16p13: evidence of association of N-methyl-D aspartate glutamate receptor 2A gene polymorphism with ADHD. *Mol Psychiatry* 2004; 9(2): 169-173.
104. Adams J, Crosbie J, Wigg K, Ickowicz A, Pathare T, Roberts W, et al. Glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2A (GRIN2A) gene as a positional candidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in the 16p13 region. *Mol Psychiatry* 2004; 9(5): 494-499.
105. Mostofsky SH, Cooper KL, Kates WR, Denckla MB, Kaufmann WE. Smaller prefrontal and premotor volumes in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2002; 52(8): 785-794.
106. Gallo EF, Posner J. Moving towards causality in attention-deficit hyperactivity disorder: overview of neural and genetic mechanisms. *The Lancet Psychiatry* 2016; 3(6): 555-567.
107. Mackie S, Shaw P, Lenroot R, Pierson R, Greenstein DK, Nugent TF, et al. Cerebellar development and clinical outcome in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2007; 164(4): 647-655.
108. Durston S, Hulshoff Pol HE, Schnack, HG, Buitelaar JK, Steenhuis MP, Minderaa RB, et al. Magnetic resonance imaging of boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2004; 43(3): 332-340.
109. Berquin PC, Giedd JN, Jacobsen LK, Hamburger SD, Krain AL, Rapoport JL, Castellanos FX. Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder. *Neurology* 1998; 50(4): 1087-1093.

110. Kim BN, Lee JS, Cho SC, Lee DS. Methylphenidate increased regional cerebral blood flow in subjects with attention deficit/hyperactivity disorder. *Yonsei Med J* 2001; 42(1): 19-29.
111. Van Ewijk H, Heslenfeld DJ, Zwiers MP. Diffusion tensor imaging in attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2012; 36: 1093-1106.
112. Bush G, Valera EM, Seidman LJ. Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions. *Biological Psychiatry* 2005; 57(11): 1273-1284.
113. Stahl SM. Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications, Second Edition. Cambridge University Press, 2000; 24(3): 564-602.
114. Oades RD. Attention deficit disorder with hyperactivity (ADHD); the contribution of catecholaminergic activity. *Prog Neurobiol* 1990; 29: 365-391.
115. Beninger RJ. Dopamine and incentive learning: a framework for considering antipsychotic medication effects. *Neurotoxicity Research* 2006; 10(3-4): 199-209.
116. Goldman-Rakic P. Working memory and the mind. *Sci Am* 1991; 267: 110-117.
117. Klein M, Onnink M, Van Donkelaar M, Wolfers T, Harich B, Shi Y, et al. Brain imaging genetics in ADHD and beyond - mapping pathways from gene to disorder at different levels of complexity. *Neurosci Biobehav Rev* 2017; 80: 115-155.
118. Naumova D, Grizenko N, Sengupta SM, Joob R. DRD4 exon 3 genotype and ADHD: randomised pharmacodynamic investigation of treatment response to methylphenidate. *World J Biol Psychiatry* 2017; 15: 1-10.
119. Pliszka SR. The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1385-1390.
120. Berridge CW, Spencer RC. Differential cognitive actions of norepinephrine  $\alpha_2$  and  $\alpha_1$  receptor signaling in the prefrontal cortex. *Brain Res* 2016; 15: 1641(Pt B): 189-196.

121. Alamo C, López-Muñoz F, Sánchez-García J. Mechanism of action of guanfacine: a postsynaptic differential approach to the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Actas Esp Psiquiatr* 2016; 44: 107-112.
122. Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull* 1997; 121(1): 65-94.
123. Crockett MJ, Clark L, Robbins TW. Reconciling the role of serotonin in behavioral inhibition and aversion: acute tryptophan depletion abolishes punishment-induced inhibition in humans. *J Neurosci* 2009; 29(38): 11993-11999.
124. Spivak B, Vered Y, Yoran-Hegesh R, Averbuch E, Mester R, Graf E, et al. Circulatory levels of catecholamines, serotonin and lipids in attention deficit hyperactivity disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 99(4): 300-304.
125. Perlov E, Philipsen A, Hesslinger B, Buechert M, Ahrendts J, Feige B, et al. Reduced cingulate glutamate/glutamine-to-creatine ratios in adult patients with attention deficit/hyperactivity disorder - a magnet resonance spectroscopy study. *J Psychiatr Res* 2007; 41(11): 934-941.
126. Baddeley AD. Human memory: theory and practice, First Edition. London: Erlbaum Ass, 1990: 117-141.
127. Mesulam MM. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann Neurol* 1990; 28(5): 597-613.
128. Sonuga-Barke EJ. Psychological heterogeneity in AD/HD-a dual pathway model of behaviour and cognition. *Behav Brain Res* 2002; 130(1-2): 29-36.
129. Brown TE. Attention deficit disorder: the unfocused mind in children and adults. New Haven: Yale University Press, 2005.
130. Yazıcı KU, Perçinel İ. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda yürütücü işlevler. *Türkiye Klinikleri Çocuk Psikiyatrisi Özel Dergisi* 2015; 1(1): 17-24.
131. Langlely K, Rice F, Van den Bree MBM, Thapar A. Maternal smoking during pregnancy as an environmental risk factor for attention-deficit hyperactivity disorder behaviour. *Minerva Pediatr* 2005; 57(6): 359-371.

132. Mick E, Biederman J, Faraone SV. Case control study of attention-deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41: 378-385.
133. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJS. Cognitive and behavioral outcomes of school- aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288(6): 728-737.
134. Hawkey E, Nigg JT. Omega-3 fatty acid and ADHD: blood level analysis and metaanalytic extension of supplementation trials. *Clin Psychol Rev* 2014; 34(6): 496-505.
135. Elbaz F, Zahra S, Hanafy H. Magnesium, zinc and copper estimation in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Egypt J Med Hum Genet* 2017; 18: 153-163.
136. Bener A, Kamal M, Bener H, Bhugra D. Higher prevalence of iron deficiency as strong predictor of attention deficit hyperactivity disorder in children. *Ann Med Health Sci Res* 2014; 4(3): 291-297.
137. Froehlich TE, Anixt JS, Loe IM, Chirdkiatgumchai V, Kuan L, Gilman RC. Update on environmental risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2011; 13: 333-344.
138. Nielsen PR, Benros ME, Dalsgaard S. Associations between autoimmune diseases and attention-deficit/hyperactivity disorder: a nationwide study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2017; 56: 234-240.
139. Sciberras E, Mulraney M, Silva D, Coghill D. Prenatal risk factors and the etiology of ADHD-review of existing evidence. *Curr Psychiatry Rep* 2017; 19(1): 1.
140. Smith TF, Schmidt-Kastner R, McGeary JE, Kaczorowski JA, Knopik VS. Pre and perinatal ischemia-hypoxia, the ischemia-hypoxia response pathway, and ADHD. *Risk Behav Genet* 2016; 46(3): 467-477.
141. Plizska S, AACAP Work Group On Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attentiondeficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46(7): 894–921.

- 142.** Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder; National Institute for Health and Clinical Excellence Attention deficit hyperactivity disorder-Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. NICE clinical guideline.
- 143.** Charach A, Dashti B, Carson P, Booker L, Lim CG, Lillie E, et al. Attention deficit hyperactivity disorder: effectiveness of treatment in at-risk preschoolers; long-term effectiveness in all ages; and variability in prevalence, diagnosis, and treatment [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); Report No : 12-EHC003-EF. 2011.
- 144.** Catalá-López F, Hutton B, Núñez-Beltrán A, Page MJ, Ridao M, Macías Saint-Gerons D, et al. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *PLoS One* 2017; 12(7): e0180355.
- 145.** The MTA Cooperative Group. Multimodal treatment study of children with ADHD: a 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56(12): 1073-1086.
- 146.** Briars L, Todd T. A review of pharmacological management of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2016; 21: 192-206.
- 147.** Stahl SM. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications, Third edition. Cambridge University Press, 2008: 863-897.
- 148.** Gruenberg AM. Stahl's Essential psychopharmacology neuroscientific basis and practical application, Third Edition. *Psychological Medicine*, 2009; 39(3): 520-521.
- 149.** Punja S, Zorzela L, Hartling L, Urchuk L, Vohra S. Longacting versus short-acting methylphenidate for paediatric ADHD: a systematic review and meta-analysis of comparative efficacy. *BMJ Open* 2013; 3(3): 11-18.

150. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; Steering Committee on Quality Improvement and Management, Wolraich M, Brown L, Brown RT, DuPaul G, Earls M, et al. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics* 2011; 128(5): 1007–1022.
151. Aagaard L, Hansen EH. Adverse drug reaction labelling for atomoxetine, methylphenidate and modafinil: comparison of product information for oral formulations in Australia, Denmark and The United States. *Curr Drug Saf* 2013; 8: 162-168.
152. Lee J, Grizenko N, Bhat V, Sengupta S, Polotskaia A, Joobar R. Relation between therapeutic response and side effects induced by methylphenidate as observed by parents and teachers of children with ADHD. *BMC Psychiatry* 2011; 11: 70.
153. Görmez V. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda tedavi yaklaşımları: ilaç tedavileri. *Türkiye Klinikleri Çocuk Psikiyatrisi Özel Dergisi* 2015; 1(1): 77-86.
154. Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA). Differential diagnosis and comorbid disorders. In: *Canadian ADHD Practice Guidelines, Third Edition*. Toronto: CADDRA, 2011.
155. Banaschewski T, Roessner V, Dittmann RW, Santosh PJ, Rothenberger A. Non-stimulant medications in the treatment of ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2004; 13: 102-116.
156. Mohammadi MR, Akhondzadeh S. Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder: nonstimulant medication approaches. *Expert Rev Neurother* 2007; 7(2): 195-201.
157. Witcher JW, Long A, Smith B, Sauer JM, Heilgenstein J, Wilens T, et al. Atomoxetine pharmacokinetics in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003; 13: 53-63.
158. Sibley MH, Kuriyan AB, Evans SW, Waxmonsky JG, Smith BH. Pharmacological and psychosocial treatments for adolescents with ADHD: an updated systematic review of the literature. *Clinical Psychology Review* 2014; 34(3): 218-232.

159. Gleason MM, Egger HL, Emslie GJ, Greenhill LL, Kowatch RA, Lieberman AF, et al. Psychopharmacological treatment for very young children: contexts and guidelines. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46: 1532-1572.
160. Greenhill L, Kollins S, Abikoff H, McCracken J, Riddle M, Swanson J, et al. Efficacy and safety of immediate-release methylphenidate treatment for preschoolers with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45(11): 1284-1293.
161. Barkley RA. Psychosocial treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 36-43.
162. Görmez V. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu. Pekcanlar Akay A, Ercan ES (Editörler). *Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları*. Ankara: Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği, 2016: 68-71.
163. Abramowitz, AJ, O'Leary SG. Behavioral interventions for the classroom: implications for students with ADHD. *School Psychology Review* 1991; 20(2): 220-234.
164. Knight LA, Rooney M, Chronis-Tuscano A. Psychosocial treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Curr Psychiat Rep* 2008; 10(5): 412-418.
165. 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* 2006; 36(2): 167-179.
166. Biederman J, Petty CR, Clarke A, Lomedico A, Faraone SV. Predictors of persistent ADHD: an 11-year follow-up study. *J Psychiatr Res* 2011; 45(2): 150-155.
167. Lara C, Fayyad J, de Graaf R, Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Angermeyer M, et al. Childhood predictors of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: results from the World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. *Biol Psychiatry* 2009; 65(1): 46-54.
168. Barbares WJ, Colligan RC, Weaver AL, Voigt RG, Killian JM, Katusic SK. Mortality, ADHD, and psychosocial adversity in adults with childhood ADHD: a prospective study. *Pediatrics* 2013; 131(4): 637-644.

169. Ercan ES, Kose S, Kutlu A. Treatment duration is associated with functioning and prognosis in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2012; 22(2): 148-160.
170. Mannuzza S, Klein RG, Moulton JL. Lifetime criminality among boys with attention deficit hyperactivity disorder: a prospective follow-up study into adulthood using official arrest records. *Psychiatry Res* 2008; 160(3): 237-246.
171. Biederman J, Monuteaux MC, Spencer T, Wilens TE, Faraone SV. Do stimulants protect against psychiatric disorders in youth with ADHD? A 10-year follow-up study. *Pediatrics* 2009; 124(1): 71-78.
172. Ercan ES. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda prognoz ve öngörücü faktörler. *Türkiye Klinikleri Çocuk Psikiyatrisi Özel Dergisi* 2015; 1(1): 154-159.
173. Bilaç Ö, Ercan ES. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu klinik seyri. Mukaddes NM, Ercan ES (Editörler). *Nörogelişimsel Bozukluklar*, 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2018: 99-102.
174. Pruunsild P, Kazantseva A, Aid T, Palm K, Timmusk T. Dissecting the human BDNF locus: bidirectional transcription, complex splicing and multiple promoters. *Genomics* 2007; 90: 397-406.
175. Barde YA, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* 1982; 363(11): 1295-1296.
176. Huang EJ, Reichardt LF. Trk receptors: roles in neuronal signal transduction. *Annu Rev Biochem* 2003; 72: 609-642.
177. Teng HK, Teng KK, Lee R, Wright S, Tevar S, Almeida RD, et al. ProBDNF induces neuronal apoptosis via activation of a receptor complex of p75NTR and sortilin. *J Neurosci* 2005; 25: 5455-5463.
178. Bekinschtein P, Cammarota M, Igaz LM, Bevilacqua LRM, Izquierdo I, Medina JH. Persistence of long-term memory storage requires a late protein synthesis-and BDNF-dependent phase in the hippocampus. *Neuron* 2007; 53(2): 261-277.

179. Bayraktar B. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) hormonu fizyolojisi ve fizyolojik sistemler üzerindeki etkisinin incelenmesi. Türkiye Vizyonu: Multidisipliner Çalışmalar. Bursa: Ekin Yayınevi, 2019.
180. Finkbeiner S, Tavazoie SF, Maloratsky A, Jacobs KM, Harris KM, Greenberg ME. CREB: a major mediator of neuronal neurotrophin responses. *Neuron* 1997; 19(5): 1031-1047.
181. Rios M. BDNF and the central control of feeding: accidental bystander or essential player? *Trends Neurosci* 2013; 36(2): 83-90.
182. Hofer M, Pagliuso DR, John A, Leibrock J. Regional distribution of brain derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. *EMBO J* 1990; 9: 2459-2464.
183. Hoehner J, Wester T, Pahlman S, Olsen L. Localization of neurotrophins and their high-affinity receptors during human enteric nervous system development. *Gastroenterology* 1996; 110(3): 756-767.
184. Kerschensteiner M, Gallmeier E, Behrens L. Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation? *J Exp Med* 1999; 189(5): 865-870.
185. Fujimura H, Altar CA, Chen R, Nakamura T, Nakahashi T, Kambayashi J, et al. Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *Thromb Haemost* 2002; 87(4): 728-734.
186. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology* 1998; 37: 1553-1561.
187. Poduslo JF, Curran GL. Permeability at the blood-brain and blood-nerve barriers of the neurotrophic factors: NGF, CNTF, NT-3, BDNF. *Brain Res Mol Brain Res* 1996; 36: 280-286.
188. Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci Lett* 2002; 328: 261-264.

- 189.** Lu B, Nagappan G, Lu Y. BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. *Handb Exp Pharmacol* 2014; 220: 223-250.
- 190.** Bramham CR, Panja D. BDNF regulation of synaptic structure, function, and plasticity. *Neuropharmacology* 2014; 76: 601-602.
- 191.** Farinas I. Neurotrophin actions during the development of the peripheral nervous system. *Microsc Res Tech* 1999; 45: 233-242.
- 192.** McAllister AK. Neurotrophins and neuronal differentiation in the central nervous system. *Cell Mol Life Sci* 2001; 58: 1054-1060.
- 193.** Hyman C, Hofer M, Barde YA, Juhasz M, Yancopoulos GD, Squinto SP, Lindsay RM. BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra. *Nature* 1991; 350: 230-232.
- 194.** Spina MB, Squinto SP, Miller J, Lindsay RM, Hyman C. Brain-derived neurotrophic factor protects dopamine neurons against 6-hydroxydopamine and N-methyl-4-phenylpyridinium ion toxicity: involvement of the glutathione system. *J Neurochem* 1992; 59: 99-106.
- 195.** Simchon Tenenbaum Y, Weizman A, Rehavi M. The impact of chronic early Administration of Psychostimulants on brain expression of BDNF and other neuroplasticity-relevant proteins. *J Mol Neurosci* 2015; 57: 231-242.
- 196.** Thoenen H. Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science* 1995; 270: 593-598.
- 197.** Simpson PJ, Miller I, Moon C. Atrial natriuretic peptide type C induces a cell-cycle switch from proliferation to differentiation in brain-derived neurotrophic factor- or nerve growth factor-primed olfactory receptor neurons. *J Neurosci* 2002; 22(13): 5536-5551.
- 198.** De Groot DM, Coenen AJ, Verhofstad A. In vivo induction of glial cell proliferation and axonal outgrowth and myelination by brain-derived neurotrophic factor. *Mol Endocrinol* 2006; 20(11): 2987-2998.

199. Bergman O, Westberg L, Lichtenstein P, Eriksson E, Larsson H. Study on the possible association of brain-derived neurotrophic factor polymorphism with the developmental course of symptoms of attention deficit and hyperactivity. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 14: 1367-1376.
200. Egan MF. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 2003; 112: 257-269.
201. Czira ME, Wersching H, Baune BT, Berger K. Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms, neurotransmitter levels, and depressive symptoms in an elderly population. *Age (Dordr)* 2012; 34: 1529-1541.
202. Chaldakov GN, Tonchev AB, Manni L, Hristova MG, Nikolova V, Fiore M, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50: 431-438.
203. Porcher C, Hatchett C, Longbottom RE. Positive feedback regulation between gamma-aminobutyric acid type A (GABA(A)) receptor signaling and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) release in developing neurons. *J Biol Chem* 2011; 286(24): 21667-21677.
204. Liu DY, Shen XM, Yuan FF, Guo OY, Zhong Y, Chen JG, et al. The physiology of BDNF and its relationship with ADHD. *Mol Neurobiol* 2015; 52(3): 1467-1476.
205. Hsieh H, Robertson CL, Vermehren-Schmaedick A, Balkowiec A. Nitric oxide regulates BDNF release from nodose ganglion neurons in a pattern-dependent and cGMP-independent manner. *Journal of Neuroscience Research* 2010; 88(6): 1285-1297.
206. Suri D, Vaidya VA. Glucocorticoid regulation of brain-derived neurotrophic factor: relevance to hippocampal structural and functional plasticity. *Neuroscience* 2013; 239: 196-213.
207. Ferris LT, Williams JS, Shen CL. The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39(4): 728-734.

208. Pallavi P, Sagar R, Mehta M, Sharma S, Subramaniam A, Shamshi F, et al. Serum neurotrophic factors in adolescent depression: gender difference and correlation with clinical severity. *J Affect Dis* 2013; 150(2): 415-423.
209. Bilgiç A, Çelikkol Sadıç Ç, Kılınç İ, Akça ÖF. Exploring the association between depression, suicidality and serum neurotrophin levels in adolescents. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2020; 24(2): 143-150.
210. Dmitrzak-Weglarz M, Skibinska M, Slopian A, Tyszkiewicz M, Pawlak J, Maciukiewicz M, et al. Serum neurotrophin concentrations in polish adolescent girls with anorexia nervosa. *Neuropsychobiology* 2013; 67: 25-32.
211. Jasinska KK, Molfese PJ, Kornilov SA, Einar Mencl W, Frost SJ, Lee M, et al. The BDNF Val66Met polymorphism influences reading ability and patterns of neural activation in children. *PLoS One* 2016; 11(8): e0157449.
212. Şenses Dinç G, Çöp E, Göker Z, Şahin A, Beğli S , Hekim O, ve ark. Özgül öğrenme bozukluğu olan çocuklarda serum beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BKNF) düzeyi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2020: 1-7.
213. Nelson KB, Grether JK, Croen LA, Dambrosia JM, Dickens BF, Jelliffe LL. Neuropeptides and neurotrophins in neonatal blood of children with autism or mental retardation. *Ann Neurol* 2001; 49: 597-606.
214. Rodrigues DH, Rocha NP, Sousa LF, Barbosa IG, Kummer A, Teixeira AL. Circulating levels of neurotrophic factors in autism spectrum disorders. *Neuro Endocrinol Lett* 2014; 35(5): 380-384.
215. Armeanu R, Mokkonen M, Crespi B. Meta-analysis of BDNF levels in autism. *Cell Mol Neurobiol* 2017; 37(5): 949-954.
216. Zheng Z, Zhang L, Zhu T, Huang J, Qu Y, Mu D. Peripheral brain-derived neurotrophic factor in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016; 6: 31241.
217. Zhang J, Luo W, Li Q, Xu R, Wang Q, Huang Q. Peripheral brain-derived neurotrophic factor in attention-deficit/hyperactivity disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2018; 227: 298-304.

218. Fumagalli F, Racagni G, Colombo E, Riva MA. BDNF gene expression is reduced in the frontal cortex of dopamine transporter knockout mice. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 898-899.
219. Ozturk O, Kabukcu Basay B, Buber A, Basay O, Alacam H, Bacanlı A, et al. Brain-derived neurotrophic factor gene Val66Met polymorphism is a risk factor for attention-deficit hyperactivity disorder in a Turkish sample. *Psychiatry Investig* 2016; 13(5): 518-525.
220. Schimmelmann BG, Friedel S, Dempfle A, Warnke A, Lesch KP, Walitza S, et al. No evidence for preferential transmission of common valine allele of the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) in ADHD. *J Neural Transm (Vienna)* 2007; 114(4): 523-526.
221. Lee YH, Song GG. BDNF 196 G/A and COMT Val158Met polymorphisms and susceptibility to ADHD: a meta-analysis. *J Atten Disord* 2015; 48: 124-128.
222. Sánchez-Mora C, Ribasés M, Ramos-Quiroga JA, Casas M, Bosch R, Boreatti-Hümmer A, et al. Meta-analysis of brain-derived neurotrophic factor p.Val66Met in adult ADHD in four European populations. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010; 153: 512-523.
223. Meredith GE, Callen S, Scheuer DA. Brain-derived neurotrophic factor expression is increased in the rat amygdala, piriform cortex and hypothalamus following repeated amphetamine administration. *Brain Res* 2002; 949(1-2): 218-227.
224. Küppers E, Beyer C. Dopamine regulates brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression in cultured embryonic mouse striatal cells. *Neuroreport* 2001; 12(6): 1175-1179.
225. Banerjee PS, Aston J, Khundakar AA, Zetterström TS. Differential regulation of psychostimulant-induced gene expression of brain derived neurotrophic factor and the immediate-early gene arc in the juvenile and adult brain. *Eur J Neurosci* 2009; 29(3): 465-476.

226. Amiri A, Torabi Parizi G, Kousha M, Saadat F, Modabbernia MJ, Najafi K, Atrkar Roushan Z. Changes in plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels induced by methylphenidate in children with attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD). *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013; 47: 20-24.
227. Levi-montalcini R, Hamburger V. Selective growth stimulating effects of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo. *J Exp Zool* 1951; 116(2): 321-361.
228. Ebendal T. Function and evolution in the NGF family and its receptors. *J Neurosci Res* 1992; 32: 461-470.
229. Micera A, Lambiase A, Stampachiacchiere B, Bonini S, Bonini S, Levi-Schaffer F. Nerve growth factor and tissue repair remodeling: TrkA(NGFR) and p75(NTR), two receptors one fate. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007; 18: 245-256.
230. Sofroniew MV, Howe CL, Mobley WC. Nerve growth factor signaling, neuroprotection, and neural repair. *Annual Review of Neuroscience* 2001; 24: 1217-1281.
231. Lang UE, Gallinat J, Danker-Hopfe H, Bajbouj M, Hellweg R. Nerve growth factor serum concentrations in healthy human volunteers: physiological variance and stability. *Neuroscience Letters* 2003; 344: 13-16.
232. Zafra F, Castren E, Thoenen H, Lindholm D. Interplay between glutamate and gamma-aminobutyric acid transmitter systems in the physiological regulation of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor synthesis in hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 10037-10041.
233. Large TH, Bodary SC, Clegg DO, Weskamp G, Otten U, Reichardt LF. Nerve growth factor gene expression in the developing rat brain. *Science* 1986; 234: 352-355.
234. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Ann Rev Neurosci* 2001; 24: 677-736.
235. Connor B, Dragunow M. The role of neuronal growth factors in neurodegenerative disorders of the human brain. *Brain Res Rev* 1998; 27: 1-39.

236. Rylett RJ, Williams LR. Role of neurotrophins in cholinergic-neurone function in the adult and aged CNS. *Trends Neurosci* 1994; 17: 486-490.
237. Dinçel N, Ünalp A, Kutlu A, Öztürk A, Uran N, Ulusoy S. Serum nerve growth factor levels in autistic children in Turkish population: a preliminary study. *Indian J Med Res* 2013; 138(6): 900-903.
238. Karayagmurlu A, Ogutlu H, Esin IS, Dursun OB, Kiziltunc A. The role of nerve growth factor (NGF) and glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in tic disorders. *Pak J Med Sci* 2018; 34(4): 844-848.
239. Syed Z, Dudbridge F, Kent L. An investigation of the neurotrophic factor genes GDNF, NGF, and NT3 in susceptibility to ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144B: 375-378.
240. Ribases M, Hervas A, Ramos-Quiroga JA, Bosch R, Bielsa A, Gastaminza X, et al. Association study of 10 genes encoding neurotrophic factors and their receptors in adult and child attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 935-945.
241. Airaksinen MS, Saarma M. The GDNF family: signalling, biological functions and therapeutic value. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 383-394.
242. Wang X. Structural studies of GDNF family ligands with their receptors-insights into ligand recognition and activation of receptor tyrosine kinase RET. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1834(10): 2205-2212.
243. Schindelhauer D, Schuffenhauer S, Gasser T, Steinkasserer AT. The gene coding for glial cell line derived neurotrophic factor (GDNF) maps to chromosome 5p12-p13.1. *Genomics* 1995; 28: 605-607.
244. Pochon NA, Menoud A, Tseng JL, Zurn AD, Aebischer P. Neuronal GDNF expression in the adult rat nervous system identified by in situ hybridization *Eur J Neurosci* 1997; 9(3): 463-471.
245. Allen SJ, Watson JJ, Shoemark DK, Barua NU, Patel NK. GDNF, NGF and BDNF as therapeutic options for neurodegeneration. *Pharmacology & Therapeutics* 2013; 138(2): 155-175.

246. Oppenheim RW, Houenou LJ, Johnson JE, Lin LF, Li L, Lo AC, et al. Developing Motor Neurons Rescued from Programmed and Axotomy-induced Cell Death by GDNF. *Nature* 1995; 373: 344-346.
247. Popova N, Ilchibaeva T, Naumenko V. Neurotrophic factors (BDNF and GDNF) and the serotonergic system of the brain. *Biochemistry (Moscow)* 2017; 82(3): 308-317.
248. Sun J, Kong L, Wu F, Wei Y, Zhu Y, Yin Z, et al. Decreased plasma glial cell line-derived neurotrophic factor level in major depressive disorder is associated with age and clinical severity. *J Affect Disord* 2019; 245: 602-607.
249. Lin PY, Tseng PT. Decreased glial cell line-derived neurotrophic factor levels in patients with depression: a meta-analytic study. *Journal of Psychiatric Research* 2015; 63: 20-27.
250. Laurin N, Lee J, Ickowicz A, Pathare T, Malone M, Tannock R, et al. Association study for genes at chromosome 5p13-q11 in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B(5): 600-605.
251. Hökfelt T, Tatemoto K. Galanin-25 years with a multitalented neuropeptide. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65 (12): 1793-1795.
252. Branchek TA, Smith KE, Gerald C, Walker MW. Galanin receptor subtypes. *Trends Pharmacol Sci* 2000; 21: 109-116.
253. Fang P, Yu M, Shi M, Zhang Z, Sui Y, Guo L, Bo P. Galanin peptide family as a modulating target for contribution to metabolic syndrome. *Gen Comp Endocrinol* 2012; 179(1): 115-120.
254. Holmes A, Kinney JW, Wrenn CC, Li Q, Yang RJ, Ma L, et al. Galanin GAL-R1 receptor null mutant mice display increased anxiety-like behavior specific to the elevated plus-maze. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28(6): 1031-1044.
255. Wrenn CC, Kinney JW, Marriott LK, Holmes A, Harris AP, Saavedra MC, et al. Learning and memory performance in mice lacking the GAL-R1 subtype of galanin receptor. *Eur J Neurosci* 2004; 19: 1384-1396.
256. Crawley JN. The role of galanin in feeding behavior. *Neuropeptides* 1999; 33: 369-375.

257. Crawley JN. Biological actions of galanin. *Regul Pept* 1995; 59: 1-16.
258. Lundström L, Elmquist A, Bartfai T, Langel U. Galanin and its receptors in neurological disorders. *Neuromolecular Med* 2005; 7(1-2): 157-180.
259. Berger A, Santic R, Hauser-Kronberger C, Schilling FH, Kogner P, Ratschek M, et al. Galanin and galanin receptors in human cancers. *Neuropeptides* 2005; 39(3): 353-359.
260. Picciotto MR, Brabant C, Einstein EB, Kamens HM, Neugebauer NM. Effects of galanin on monoaminergic systems and HPA axis: potential mechanisms underlying the effects of galanin on addiction- and stress-related behaviors. *Brain Res* 2010; 206-218.
261. Tatemoto K, Rökaeus Å, Jörnvall H, McDonald J. T, Mutt V. Galanin a novel biologically active peptide from porcine intestine. *FEBS* 1983; 164: 124-128.
262. Bauer JW, Lang R, Jakab M, Kofler B. Galanin family of peptides in skin function. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65(12): 1820-1825.
263. Hikida T, Kitabatake Y, Pastan I, Nakanishi S. Acetylcholine enhancement in the nucleus accumbens prevents addictive behaviors of cocaine and morphine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 6169-6173.
264. Counts SE, McGuire SO, Sortwell CE, Crawley JN, Collier TJ, Mufson EJ. Galanin inhibits tyrosine hydroxylase expression in midbrain dopaminergic neurons. *J Neurochem* 2002; 83(2): 442-451.
265. Kask K, Langel U, Bartfai T. Galanin a neuropeptide with inhibitory actions. *Cell Mol Neurobiol* 1995; 15(6): 653-673.
266. Sevcik J, Finta EP, Illes P. Galanin receptors inhibit the spontaneous firing of locus coeruleus neurones and interact with mu-opioid receptors. *Eur J Pharmacol* 1993; 230: 223-230.
267. Corwin RL, Robinson JK, Crawley JN. Galanin antagonists block galanin-induced feeding in the hypothalamus and amygdala of the rat. *Eur J Neurosci* 1993; 5(11): 1528-1533.

268. Crawley JN, Austin MC, Fiske SM, Martin B, Consolo S, Berthold M, et al. Activity of centrally administered galanin fragments on stimulation of feeding behavior and on galanin receptor binding in the rat hypothalamus. *J Neurosci* 1990; 10(11): 3695-3700.
269. Kyrkouli SE, Strubbe JH, Scheurink AJ. Galanin in the PVN increases nutrient intake and changes peripheral hormone levels in the rat. *Physiol Behav* 2006; 89(1): 103-109.
270. Bellido I, Diaz-Cabiale Z, Jimenez-Vasquez PA, Andbjør B, Mathe AA, Fuxe K. Increased density of galanin binding sites in the dorsal raphe in a genetic rat model of depression. *Neuroscience Letters* 2002; 317: 101-105.
271. Swanson C, Blackburn T, Zhang X. Anxiolytic and antidepressant-like profiles of the galanin-3 receptor (Gal3) antagonists SNAP 37889 and SNAP 398299. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 17489-17494.
272. Koob GF. A role for brain stress systems in addiction. *Neuron* 2008; 59: 11-34.
273. Machado FC, de Souza LV, Rangel M, Jara ZP, Franco MC. Implication of galanin gene rs948854 polymorphism in depressive symptoms in adolescents. *Hormones and Behavior* 2018; 97: 14-17.
274. Keszler G, Molnár Z, Rónai Z, Sasvári-Székely M, Székely A, Kótyuk E. Association between anxiety and non-coding genetic variants of the galanin neuropeptide. *PLoS One* 2019; 14(12): e0226228.
275. Wang YJ, Li H, Yang YT, Tie CL, Li F, Xu ZQ, Wang CY. Association of galanin and major depressive disorder in the Chinese Han population. *PLoS One* 2013; 8(5): e64617.
276. Unsöld PG, Ising M, Erhardt A, Lucae S, Kohli M, Kloiber S, et al. Polymorphisms in the galanin gene are associated with symptom-severity in female patients suffering from panic disorder. *J Affect Disord* 2008; 105(1-3): 177-184.
277. Unsöld PG, Ising M, Roeske D, Erhardt A, Specht M, Kloiber S, et al. Gender-specific association of galanin polymorphisms with HPA-axis dysregulation, symptom severity, and antidepressant treatment response. *Neuropsychopharmacol* 2010; 35: 1583-1592.

278. Rada P, Mark GP, Hoebel BG. Galanin in the hypothalamus raises dopamine and lowers acetylcholinerelease in the nucleus accumbens: a possible mechanism for hypothalamic initiation of feeding behavior. *Brain Res* 1998; 798: 1-6.
279. Ericson E, Ahlenius S. Suggestive evidence for inhibitory effects of galanin on mesolimbic dopaminergic neurotransmission. *Brain Res* 1999; 822(1-2): 200-209.
280. Robinson J, Brewer A. Galanin: a potential role in mesolimbic dopaminemediated instrumental behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32: 1485-1493.
281. Tsuda K, Tsuda S, Nishio I, Masuyama Y, Goldstein M. Effects of galanin on dopamine release in the central nervous system of normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens* 1998; 11: 1475-1479.
282. Wang S, Hashemi T, Fried S, Clemmons AL, Hawes BE. Differential intracellular signaling of the GalR1 and GalR2 galanin receptor subtypes. *Biochemistry* 1998; 37: 6711-6717.
283. Melander T, Hökfelt T, Rökaeus Å. Distribution of galanin-like immunoreactivity in the rat central nervous system. *J Comp Neurol* 1986; 248: 475-517.
284. Pieribone VA, Xu ZQ, Zhang X, Grillner S, Bartfai T, Hökfelt T. Galanin induces a hyperpolarization of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in the brainstem slice. *Neuroscience* 1995; 64: 861-874.
285. Seutin V, Verbanck P, Massotte L, Dresse A. Galanin decreases the activity of locus coeruleus neurons in vitro. *Eur J Pharmacol* 1989; 164: 373-376.
286. Yoshitake T, Reenilä I, Ögren SO, Hökfelt T, Kehr J. Galanin attenuates basal and antidepressant drug-induced increase of extracellular serotonin and noradrenaline levels in the rat hippocampus. *Neuroscience Letters* 2003; 339(3): 239-242.
287. Medel-Matus JS, Shin D, Sankar R, Mazarati A. Galanin contributes to monoaminergic dysfunction and to dependent neurobehavioral comorbidities of epilepsy. *Exp Neurol* 2017; 289: 64-72.

288. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36(7): 980-988.
289. Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, Kültür EÇ, Akdemir D, Taner Y. Okul çağı çocukları için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi-şimdi ve yaşam boyu şekli Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenilirliği. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 2004; 11(3): 109-116.
290. Turgay A. Çocuk ve ergenlerde yıkıcı davranış bozuklukları için DSM IV'e dayalı tarama ve değerlendirme ölçeği (yayınlanmamış ölçek). Toronto, Kanada: Integrative Therapy Institute, 1995.
291. Ercan ES, Amado S, Somer O, Çıkoğlu S. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve yıkıcı davranım bozuklukları için bir test bataryası geliştirme çabası. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 2001; 8(3): 132-144.
292. Conners C, Sitarenios G, Parker JD, Epstein JN. Revision and restandardization of the Conners parent rating scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. *J Abnorm Child Psychol* 1998; 26: 257-268.
293. Kaner S, Büyüköztürk Ş, İşeri E. Conners ebeveyn değerlendirme ölçeği yenilenmiş uzun formunun türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. XVI. Ulusal Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kongre Özet Kitabı, 2006: 69.
294. Conners CK, Sitarenios G, Parker JD, Epstein JN. Revision and restandardization of the Conners teacher rating scale (CTRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. *J Abnorm Child Psychol* 1998; 26: 279-291.
295. Kaner S, Büyüköztürk S, Iseri E. The validity and reliability study of the Turkish version of Conners'Teacher rating scale-revised (CTRS-R). *Türk Psikiyatri Dergisi* 2006; 17: 227.
296. Kovacs M. Rating scales to assess depression in school-aged children. *Acta Paedopsychiatr* 1981; 46(5-6): 305-315.
297. Öy B. Çocuklar için depresyon ölçeği: geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1991; 2(2): 132-136.

298. Spielberger CD. Manual for state-trait anxiety inventory for children. Palo Alto, ABD: California Consulting Psychologists Press, 1973.
299. Özusta Ş. Çocuklar için durumluk-sürekli kaygı envanterinin uyarlama, geçerlik ve güvenirlik çalışması. Türk Psikoloji Dergisi 1995; 10: 32-44.
300. Guy W. Clinical global impression scale. The ECDEU assessment manual for psychopharmacology-revised. Volume DHEW Publ No ADM 1976; 76: 218-222.
301. Biederman J, Mick E, Faraone SV. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. Am J Psychiatry 2000; 157: 816-818.
302. Cohen P, Cohen J, Kasen S, Noemi Velez C, Hartmark C, Johnson J, et al. An epidemiological study of disorders in late childhood and adolescence -I: age- and gender-specific prevalence. J Child Psychol Psychiatry 1993; 34: 851-867.
303. Gómez-Beneyto M, Bonet A, Catalá MA, Puche E, Vila V. Prevalence of mental disorders among children in Valencia, Spain. Acta Psychiatr Scand 1994; 89: 352-357.
304. Breton JJ, Bergeron L, Valla JP, Berthiaume C, Gaudet N, Lambert J, et al. Quebec child mental health survey: prevalence of DSM-III-R mental health disorders. J Child Psychol Psychiatry 1999; 40: 375-384.
305. Aktepe E. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısı konan çocuk ve ergenlerde eş tanımlar ve sosyodemografik özellikler. Yeni Symposium Journal 2011; 49(4): 201-208.
306. Görmez V, Örengül AC, Baljinnyam S, Aliyeva N. Çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine başvuran hastalarda tanı dağılımı ve demografik özellikler. J Mood Disord 2017; 7(1): 41-46.
307. Gökçen C, Özatalay E, Çıgıl Fettahoğlu E. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan çocukların anne babalarında psikolojik belirtiler ve aile işlevselliği. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi 2011; 18(2): 95-104.

308. Özyurt G, Pekcanlar Akay A, Öztürk Y, Baykara B, İnal Emiroğlu N. DEHB’li çocuklarda ve annelerinde duygu düzenlemenin araştırılması. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2016; 17(5): 393-402.
309. Özyurt G, Pekcanlar Akay A, Öztürk Y. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tanısı olan olgularda aile işlevselliği ve anne anksiyetesinin kontrol grubu ile karşılaştırılması. *Bilişsel Davranışçı Psikoterapi ve Araştırmalar Dergisi* 2015; 3: 162-172.
310. Çöp E, Çengel Kültür E, Şenses Dinç G. Anababalık tutumları ile dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu belirtileri arasındaki ilişki. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2017; 28(1): 25-32.
311. Erken İE. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu’nun çocuk ve ergenlerde DRD4, DAT1, VIPR2, 5-HT1B ve BDNF genlerindeki DNA metilasyonu ile ilişkisi. Uzmanlık Tezi, Denizli: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2017.
312. Taş K. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tanılı çocuk ve ergenlerde sosyal biliş ve aleksitimi ilişkisinin incelenmesi. Uzmanlık Tezi, Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2018.
313. İmren S, Arman A, Gümüştas F, Yulaf Y, Çakıcı Ö. Karşıt olma karşıt gelme bozukluğu ve/veya davranım bozukluğu eşhastalanımı olan ve olmayan DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde aile işlevselliğinin değerlendirilmesi. *Cukurova Medical Journal* 2013; 38: 22-30.
314. Zorlu A, Unlu G, Cakaloz B, Zencir M, Buber A, Isildar Y. The prevalence and comorbidity rates of ADHD among school-age children in Turkey. *J Atten Disord* 2020; 24(9): 1237-1245.
315. Baumgartel A, Wolraich ML, Dietrich M. Comparison of diagnostic criteria for attention deficit disorders in a German elementary school sample. *J. Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34: 629-638.

316. Erşan EE, Doğan O, Doğan S, Sümer H. The distribution of symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder in school age children in Turkey. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004; 13: 354-360.
317. Rohde LA, Biederman J, Busnello EA, Zimmermann H, Schmitz M, Martins S, Tramontina S. ADHD in a school sample of Brazilian adolescents: a study of prevalence, comorbid conditions, and impairments. *J Am Acad Child Adol Psych* 1999; 38(6): 716-722.
318. Takahashi K, Miyawaki D, Suzuki F, Mamoto A, Matsushima N, Tsuji H, et al. Hyperactivity and comorbidity in Japanese children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2007; 61: 255-262.
319. Wolraich ML, Hannan JN, Pinnock TY, Baumgaertel A, Brown J. Comparison of diagnostic criteria for attention deficit hyperactivity disorder in a county-wide sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 319-324.
320. Yazıcı KU. Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu tanısı bulunan 8-15 yaş arası çocuklarda yürütücü işlev fonksiyonlarının bilgisayar tabanlı nöropsikolojik test bataryası olan CNSVS (The Central Nervous System Vital Signs) ile değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, İzmir: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2012.
321. Güleş Z, Aksu H, Gürbüz Özgür B. DEHB'li çocukların anne-babalarının aleksitimi, depresyon ve çocukluk çağı DEHB belirti düzeylerinin incelenmesi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2018; 19(4): 411-418.
322. Şan E, Köse S, Özbaran B, Yüncü Z, Erermiş S, Bildik T, Aydın C. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunda yaşam kalitesinin değerlendirilmesi: olguların ve ebeveynlerin algısı farklı mı? *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 2019; 26(2): 75-80.
323. Şan E, Köse S, Özbaran B, Bildik T, Aydın C. DEHB'li ergenlerde toplumsal biliş ve duygu düzenleme. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2018; 19(1): 71-79.
324. Öner Ö, Arsev AS. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. Arsev AS, Taner YI (Editörler). *Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları*, 8. Baskı. İstanbul: Golden Print, 2007: 397-421.

325. Işık Taner Y. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun klinik özellikleri. Karakaş S (Editör). Kognitif Bilimler, Ankara: MN Medikal ve Nobel Tıp Kitap Sarayı, 2008: 323-338.
326. Taner Y, Kaya A, Erdoğan Bakar E. Kas iskelet travması geçiren çocuklarda dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. Türk Psikiyatri Dergisi 2007; 9(3): 146-149.
327. Robin AL. Attention-deficit-hyperactivity disorder in adolescents: common pediatric concerns. *Pediatr Cl of N Am* 1999; 46(5): 1027-1038.
328. Schackar R, Tannock R. Syndromes of hyperactivity and attention deficit. Rutter M, Taylor E (Editors). *Child and Adolescent Psychiatry, Fourth edition*. Oxford: Blackwell Science, 2002: 399-418.
329. Şahin S. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde metilfenidat tedavisinin iştah ve leptin, ghrelin, adiponektin, beyin kaynaklı nörotrofik faktör düzeyleri üzerine etkisi. Uzmanlık Tezi, Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2013.
330. Duran B. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Trabzon: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2017.
331. Sağlam Baskın E. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve eşlik eden yıkıcı davranış bozukluklarında kinürenin yolağının rolü. Uzmanlık Tezi, Konya: Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2019.
332. Elfving B, Plougmann PH, Wegener G. Detection of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in rat blood and brain preparations using ELISA: pitfalls and solutions. *J Neurosci Methods* 2010; 187(1): 73-77.
333. Dutt R, Shankar N, Srivastava S, Yadav A, Ahmed RS. Cardiac autonomic tone, plasma BDNF levels and paroxetine response in newly diagnosed patients of generalised anxiety disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2020; 24(2): 135-142.
334. Reichardt LF. Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2006; 361(1473): 1545-1564.

335. Knüsel B, Winslow JW, Rosenthal A, Burton LE, Seid DP, Nikolics K, Hefti F. Promotion of central cholinergic and dopaminergic neuron differentiation by brain-derived neurotrophic factor but not neurotrophin 3. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88(3): 961-965.
336. Hoffer BJ, Hoffman A, Bowenkamp K, Huettl P, Hudson J, Martin D, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor reverses toxin-induced injury to midbrain dopaminergic neurons in vivo. *Neurosci Lett* 1994; 182(1): 107-111.
337. Aloe L, Bracci-Laudiero L, Bonini S, Manni L. The expanding role of nerve growth factor: from neurotrophic activity to immunologic diseases. *Allergy* 1997; 52(9): 883-894.
338. Aloe L, Rocco ML, Bianchi P, Manni L. Nerve growth factor: from the early discoveries to the potential clinical use. *J Transl Med* 2012; 10: 239.
339. Sarter M, Gehring WJ, Kozak R. More attention must be paid: the neurobiology of attentional effort. *Brain Res Rev* 2006; 51(2): 145-160.
340. Caraci F, Battaglia G, Sortino MA, Spampinato S, Molinaro G, Copani A, et al. Metabotropic glutamate receptors in neurodegeneration/neuroprotection: still a hot topic? *Neurochem Int* 2012; 61(4): 559-565.
341. MacMaster FP, Carrey N, Sparkes S, Kusumakar V. Proton spectroscopy in medication-free pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2003; 53(2): 184-187.
342. Moore CM, Biederman J, Wozniak J, Mick E, Aleardi M, Wardrop M. Differences in brain chemistry in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder with and without comorbid bipolar disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Am J Psychiatry* 2006; 163(2): 316-318.
343. Vellucci SV, Parrott RF, Mimmack ML. Down-regulation of BDNF mRNA, with no effect on TrkB or glucocorticoid receptor m RNAs, in the porcine hippocampus after acute dexamethasone treatment. *Res Vet Sci* 2001; 70(2): 157-162.
344. Tagliabattola G, Perez-Polo JR. Developmental profile of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis response to nerve growth factor. *Neurosci Lett* 1994; 182(2): 231-234.

345. Scassellati C, Bonvicini C, Faraone SV, Gennarelli M. Biomarkers and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analyses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012; 51(10): 1003-1019.
346. Linnarsson S, Björklund A, Ernfors P. Learning deficit in BDNF mutant mice. *Eur J Neurosci* 1997; 9(12): 2581-2587.
347. Alonso M, Vianna MR, Izquierdo I, Medina JH. Signaling mechanisms mediating BDNF modulation of memory formation in vivo in the hippocampus. *Cell Mol Neurobiol* 2002; 22(5-6): 663-674.
348. Leo D, Sukhanov I, Zoratto F, Illiano P, Caffino L, Sanna F, et al. Pronounced hyperactivity, cognitive dysfunctions, and BDNF dysregulation in dopamine transporter knock-out rats. *J Neurosci* 2018; 38(8): 1959-1972.
349. Lanktree M, Squassina A, Krinsky M, Strauss J, Jain U, Macciardi F, et al. Association study of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and LIN-7 homolog (LIN-7) genes with adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B(6): 945-951.
350. Wei YC, Wang SR, Xu XH. Sex differences in brain-derived neurotrophic factor signaling: functions and implications. *J Neurosci Res* 2017; 95(1-2): 336-344.
351. Schmitz F, Pierozan P, Rodrigues AF, Biasibetti H, Grunevald M, Pettenuzzo LF, et al. Methylphenidate causes behavioral impairments and neuron and astrocyte loss in the hippocampus of juvenile rats. *Mol Neurobiol* 2017; 54(6): 4201-4216.
352. Oakes HV, DeVee CE, Farmer B, Allen SA, Hall AN, Ensley T, et al. Neurogenesis within the hippocampus after chronic methylphenidate exposure. *J Neural Transm (Vienna)* 2019; 126(2): 201-209.
353. Sadasivan S, Pond BB, Pani AK, Qu C, Jiao Y, Smeyne RJ. Methylphenidate exposure induces dopamine neuron loss and activation of microglia in the basal ganglia of mice. *PLoS One* 2012; 7(3): e33693.
354. Meftahi GH, Moafi M, Mirbehbahani SH, Fotouhi F, Toreyhi H, Ezi S, et al. Chronic administration of methylphenidate did not affect memory and GDNF levels but increase astrogliosis in adult male rat's hippocampus. *J Chem Neuroanat* 2020; 108: 101818.

355. Ludolph AG, Schaz U, Storch A, Liebau S, Fegert JM, Boeckers TM. Methylphenidate exerts no neurotoxic, but neuroprotective effects in vitro. *J Neural Transm* 2006; 113: 1927-1934.
356. Planas B, Kolb PE, Raskind MA, Miller MA. Nerve growth factor induces galanin gene expression in the rat basal forebrain: implications for the treatment of cholinergic dysfunction. *J Comp Neurol* 1997; 379: 563-570.
357. Wentz E, Björk A, Dahlgren J. Is there an overlap between eating disorders and neurodevelopmental disorders in children with obesity? *Nutrients* 2019; 11(10): 2496.
358. Reinblatt SP, Mahone EM, Tanofsky-Kraff M, Lee-Winn AE, Yenokyan G, Leoutsakos JM, et al. Pediatric loss of control eating syndrome: association with attention-deficit/hyperactivity disorder and impulsivity. *Int J Eat Disord* 2015; 48(6): 580-588.
359. Wentz E, Björk A, Dahlgren J. Neurodevelopmental disorders are highly over-represented in children with obesity: a cross-sectional study. *Obesity (Silver Spring)* 2017; 25(1): 178-184.
360. Altfas JR. Prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder among adults in obesity treatment. *BMC Psychiatry* 2002; 2: 9.
361. Cortese S, Isnard P, Dalla Bernardina B, Mouren MC. Attention-deficit/hyperactivity disorder, binge eating, and obesity. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(6): 976-977.
362. Gvilia I. Underlying brain mechanisms that regulate sleep-wakefulness cycles. *Int Rev Neurobiol* 2010; 93: 1-21.
363. Toppila J, Stenberg D, Alanko L, Asikainen M, Urban JH, Turek FW, et al. REM sleep deprivation induces galanin gene expression in the rat brain. *Neurosci Lett* 1995; 183(3): 171-174.
364. O'Brien LM, Holbrook CR, Mervis CB, Klaus CJ, Bruner JL, Raffield TJ, et al. Sleep and neurobehavioral characteristics of 5- to 7-year-old children with parentally reported symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2003; 111(3): 554-563.

- 365.** Gruber R, Xi T, Frenette S, Robert M, Vannasinh P, Carrier J. Sleep disturbances in prepubertal children with attention deficit hyperactivity disorder: a home polysomnography study. *Sleep* 2009; 32(3): 343-350.
- 366.** Goraya JS, Cruz M, Valencia I, Kaleyias J, Khurana DS, Hardison HH, et al. Sleep study abnormalities in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol* 2009; 40(1): 42-46.



## 6. EKLER

### ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

#### (Araştırmacının/Hekimin Açıklaması)

#### **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?**

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), tüm dünyada ve ülkemizde sıklıkla karşımıza çıkan, çocuk ve ailenin günlük hayatını ciddi düzeyde etkileyebilen bir bozukluktur. DEHB'nin henüz nedenleri tam olarak bilinmemekte, ancak çoklu faktörlerin bir araya gelerek hastalığın ortaya çıkmasına zemin hazırladığı düşünülmektedir. Fakat bu konu halen net olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bu konuyla ilgili yapılacak daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Çünkü bir hastalığı ortaya çıkaran nedenleri saptayabilmek, o hastalığın tedavisinde yeni yöntemlerin geliştirilmesine ve hastalığın daha etkili bir biçimde tedavi edilebilmesine olanak sağlayabilir. Günümüzde DEHB tedavisinde; ilaçlar, anne baba eğitimi, bireysel görüşme, aile veya grup terapisi sık kullanılan yöntemlerdir.

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesinde gerçekleştirilecek olan bu çalışmada, 6-12 yaş arası DEHB'nin oluşumunda rol oynayabileceği düşünülen bazı belirteçlerinin kan düzeylerinin ölçülmesi amaçlanmıştır.

## **KATILMA KOŞULLARI NEDİR?**

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için; çocuğunuzun 6-12 yaş grubunda olması, çalışma kriterlerimizi karşılaması, çalışmaya katılmakta gönüllü olmanız ve onam formunu okuyarak imzalamanız gerekmektedir.

## **NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?**

Çocuğunuzun çalışmaya alınması durumunda, sizlere ve çocuğunuza, çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgi verilecek, onam formunu okuyup imzalamanız istenecektir. Genel bilgiler, genel durum değerlendirmesi ve psikiyatrik değerlendirmeye yardımcı olabilmesi için, birkaç adet klinik değerlendirme ölçeği uygulanacaktır. Bu ölçekler, kağıt üzerinde, soru-cevap ya da boşluk doldurma şeklinde olacaktır. Ölçekleri bazılarını çocuklarınızın kendilerini, bazılarını aile olarak sizler, bazılarını da çocuklarınızın öğretmeni dolduracaktır. Yapılan değerlendirmelerden sonra çalışmaya uygun bulunan olgular, Fırat Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'na yönlendirilecektir. Çocuğunuzdan, sabah saat 08.30-11.00 saatleri arasında, aç karnına venöz kan alınarak bazı belirteçlerin (BDNF, NGF, GDNF, Galanin) kan düzeylerine bakılacaktır. Alınan gıdalar, kan tetkiklerinin sonuçlarını etkileyebileceğinden, kan verecek çocukların en az 10 saatlik açlık halinde olmaları gerekmektedir. Çok az miktarda su, zor durumda kalınırsa içilebilir. Su dışında herhangi bir içecek de içilmemelidir. Çalışmada kan alma süresi, biyokimya laboratuvarının yoğunluğuna bağlı olarak değişebilmekte olup, yapılacak işlem en fazla 10 dakika sürecektir. Kan düzeylerinde herhangi bir değişiklik olup olmadığı 10 hafta sonra yeniden değerlendirilecektir.

DEHB'si olmayan çocuklardan sadece bir defa kan alınacak olup, bunun dışında herhangi bir tetkik yapılmayacaktır.

## **SORUMLULUKLARIM NEDİR?**

Uygulama süresi boyunca araştırmacının önerilerine uymak ve çocuğunuzun uymasına yardımcı olmak dışında herhangi bir sorumluluğunuz yoktur. Uygulama koşullarının gereklerinin yerine getirilmemesi, çalışma programının aksatılması vb. nedenlerle araştırmacı tarafından sizin izniniz olmadan çalışmadan çıkarılabilirsiniz.

### **KATILIMCI SAYISI NEDİR?**

Araştırmaya, 60 (altmış) dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanılı çocuk olgu alınacaktır. Ayrıca 60 (altmış) sağlıklı çocuk kontrol grubu alınacaktır.

### **KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?**

Çalışmada kan alma süresi, biyokimya laboratuvarının yoğunluğuna bağlı olarak değişebilmekte olup, yapılacak işlem en fazla 10 dakika sürecektir.

### **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR ya da RİSKLER NEDİR?**

Katıldığınız çalışma, yalnızca araştırma amaçlı olduğu için, doğrudan ve erken dönemde bir yarar görmek beklenmemelidir. Çalışmanın sonucunda, hastalığın oluşumunu kolaylaştıran ya da tedavisini güçleştiren bir durumun varlığı saptanırsa, buna yönelik yapılacak uygulamalar, hastalığın ilerleyen dönemlerdeki gidişine olumlu yönde katkı sağlayacaktır.

Ayrıca, size bu araştırmada yapılacak herhangi bir uygulama ile ilgili istenmeyen bir etki gözlenmesi söz konusu değildir. Yalnızca basit bir işlem olan kan alınması sırasında az miktarda acı hissedilebilir. Bu durumda, laboratuvar çalışmasının önerilerine mutlaka uyulmalıdır. Çalışma süresince birlikte kullanımının sakıncalı olduğu bilinen ilaç veya besin yoktur. Hastalığın mevcut tedavisi dışında, araştırmaya yönelik olarak yeni herhangi bir tedavi ya da girişim uygulanmayacaktır.

### **HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?**

Uygulama koşullarının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız vb. nedenlerle araştırmacı sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

### **ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?**

Uygulama süresi boyunca, sorumlu araştırmacıyı önceden bilgilendirmek, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0424 233 35 55-1268 numaralı telefondan Dr.Cavithan GÜMÜŞ’e başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin ve çocuğunuzun isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

### **ÇALIşMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARşILANACAK MIDIR?**

Yapılacak tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları tarafınızdan istenmeyecektir.

### **ÇALIşMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR ?**

Çalışma maddi açıdan Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) tarafından desteklenmektedir.

### **ÇALIşMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?**

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

### **KATILMAMA İLİşKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAğLANABİLECEK MIDİR?**

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

### **(Katılımcının/Ebeveynin Beyanı)**

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce ebeveyne/katılımcıya verilmesi gereken bilgileri gösteren 4 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, çocuğuma ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin

bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

**KATILIMCININ:**

**Adı Soyadı:**

**Adresi:**

**Telefon/Fax:**

**Tarih:**

**İmza:**

**VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ YA DA VASİNİN:**

**Adı Soyadı:**

**Adresi:**

**Telefon/Fax:**

**Tarih:**

**İmza:**

**ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN BİR ARAŞTIRMACININ:**

**Adı Soyadı:**

**Adresi:**

**Telefon/Fax:**

**Tarih:**

**İmza:**

**GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK:**

**Adı Soyadı:**

**Adresi:**

**Telefon/Fax:**

**Tarih:**

**İmza:**

### **Sosyodemografik Veri Formu**

Tanı: BKİ: Olgu No: Tarih:

|                                   |                                                                                           |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Adı-Soyadı                     |                                                                                           |
| 2. Cinsiyeti                      | 1. Kız 2. Erkek                                                                           |
| 3. Doğum Tarihi / Yeri            |                                                                                           |
| 4. Boy (cm)                       |                                                                                           |
| 5. Ağırlık (kg)                   |                                                                                           |
| 6. Annenin Yaşı                   |                                                                                           |
| 7. Babanın Yaşı                   |                                                                                           |
| 8. Planlı Gebelik                 | 0. Hayır 1. Evet                                                                          |
| 9. Doğum ağırlığı (gr)            |                                                                                           |
| 10. Prematür doğum öyküsü         | 0. Yok 1. Var                                                                             |
| 11. Tek kelimelerle konuşma yaşı  |                                                                                           |
| 12. Cümle Kurma yaşı (ay)         |                                                                                           |
| 13. Yürüme yaşı (ay)              |                                                                                           |
| 14. Tuvalet Eğitimi yaşı (ay)     |                                                                                           |
| 15. Travma Öyküsü                 | 0. Yok 1. Var .....                                                                       |
| 16. Epilepsi Öyküsü               | 0. Yok 1. Var .....                                                                       |
| 17. Diğer tıbbi hastalık/ameliyat | 0. Yok 1. Var .....                                                                       |
| 18. Ailenin Gelir Durumu          | 1. 1500 TL'den düşük 2. 1501-2500 TL arası<br>3. 2501-3500 TL arası 4. 3500 TL'den yüksek |
| 19. Yaşadığı Yer                  | 1. İl merkezi 2. İlçe merkezi 3. Kasaba 4. Köy                                            |
| 20. Aile Tipi                     | 1. Çekirdek ebeveynli 2. Geniş 3. Parçalanmış 4. Tek                                      |
| 21. Kendisi dahil kardeş sayısı   |                                                                                           |
| 22. Kendisi kaçınıcı çocuk olduğu |                                                                                           |
| 23. Öğrenim Durumu                | 1. Öğrenimine devam ediyor 2. Öğrenimini bırakmış                                         |

|                                  |                                                                           |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 24. Kaçınıcı Sınıf /Okulu        |                                                                           |
| 25. Okuma-Yazmayı Öğrenme Zamanı | 1. 1.sınıf 1.dönem 2. 1.sınıf 2.dönem 3. 2.sınıf 4. 3.sınıf ve sonrası    |
| 26. Geçen dönem başarı puanı     |                                                                           |
| 27. Sigara Kullanımı             | 0. Yok 1. Var .....                                                       |
| 28. Alkol Kullanımı              | 0. Yok 1. Var .....                                                       |
| 29. Madde Kullanımı              | 0. Yok 1. Var .....                                                       |
| 30. Annenin Eğitim Düzeyi        | 1. Okuryazar değil 2. İlkokul 3. Ortaokul 4. Lise 5.Yüksekokul/Üniversite |
| 31. Babanın Eğitim Düzeyi        | 1. Okuryazar değil 2. İlkokul 3. Ortaokul 4. Lise 5.Yüksekokul/Üniversite |
| 32. Annenin Meslek Durumu        | 1. Çalışıyor ( işçi / memur / serbest ) 2. Çalışmıyor 3. Emekli           |
| 33. Babanın Meslek Durumu        | 1. Çalışıyor ( işçi / memur /serbest ) 2. Çalışmıyor 3. Emekli            |
| 34. Annede sigara kullanımı      | 0. Yok 1. Var .....                                                       |
| 35. Babada sigara kullanımı      | 0. Yok 1. Var .....                                                       |
| 36. Annede alkol kullanımı       | 0. Yok 1. Var .....                                                       |
| 37. Babada alkol kullanımı       | 0. Yok 1. Var .....                                                       |
| 38. Annede Fiziksel Hastalık     | 0. Yok 1. Var .....                                                       |
| 39. Annede Ruhsal Hastalık       | 0. Yok 1. Var .....                                                       |
| 40. Babada Fiziksel Hastalık     | 0. Yok 1. Var .....                                                       |
| 41.Babada Ruhsal Hastalık        | 0. Yok 1. Var .....                                                       |
| 42. Geniş ailede ruhsal hastalık | 0. Yok 1. Var .....                                                       |

**Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği**

|                                                                      |                                     |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| ADI SOYADI:<br>CİNSİYETİ:<br>YANITLAYAN KİŞİNİN YAKINLIK DERECESESİ: | DOĞUM TARİHİ:<br>DOLDURULMA TARİHİ: |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|

| SORUNLAR                                                                                                                                                             | HİÇ YOK | BİRAZ | OLDUKÇA FAZLA | ÇOK |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-------|---------------|-----|
| 1.Çoğu zaman dikkatini ayrıntılara veremez ya da okul ödevlerinde, işlerinde ya da diğer etkinliklerinde dikkatsizce hatalar yapar.                                  | 0       | 1     | 2             | 3   |
| 2. Çoğu zaman üzerine aldığı görevlerde ya da oynadığı etkinliklerde dikkati dağınık.                                                                                | 0       | 1     | 2             | 3   |
| 3.Doğrudan kendisine konuşulduğunda çoğu zaman dinlemiyormuş gibi görünür.                                                                                           | 0       | 1     | 2             | 3   |
| 4. Çoğu zaman emirlere uymaz ve okul ödevlerini, ufak tefek işleri ya da iş yerindeki görevlerini tamamlayamaz. (kendisinden isteneni anlayamamaya bağlı değildir)   | 0       | 1     | 2             | 3   |
| 5. Çoğu zaman üzerine aldığı görevleri ve etkinlikleri düzenlemekte ve planlamakta zorluk çeker.                                                                     | 0       | 1     | 2             | 3   |
| 6. Çoğu zaman sürekli kafa çalıştırmayı gerektiren görevlerden kaçınır, bunları sevmez ya da bunlarda yer almaya karşı isteksizdir.                                  | 0       | 1     | 2             | 3   |
| 7. Çoğu zaman üzerine aldığı görevler ya da etkinlikler için gerekli olan şeyleri kaybeder. (örn. Oyuncaklar, okul ödevleri, kalemler, kitaplar ya da araç-gereçler) | 0       | 1     | 2             | 3   |
| 8. Çoğu zaman dikkati dış uyaranlara kolaylıkla dağınık.                                                                                                             | 0       | 1     | 2             | 3   |
| 9. Günlük etkinliklerinde çoğu zaman unutkanlıktır.                                                                                                                  | 0       | 1     | 2             | 3   |
| 10.Çoğu zaman elleri, ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanıp durur.                                                                                 | 0       | 1     | 2             | 3   |
| 11. Çoğu zaman sınıfta ya da oturması beklenen diğer durumlarda oturduğu yerden kalkar ve dolaşır.                                                                   | 0       | 1     | 2             | 3   |
| 12. Çoğu zaman uygunsuz olan durumlarda koşuşturup durur ya da tırmanır. (ergenlerde sadece kendisinin algıladığı huzursuzluk duyguları olabilir)                    | 0       | 1     | 2             | 3   |
| 13. Çoğu zaman, sakin bir biçimde, boş zamanları geçirme etkinliklerine katılma ya da oyun oynama zorluğu vardır.                                                    | 0       | 1     | 2             | 3   |
| 14. Çoğu zaman hareket halindedir ya da bir motor tarafından idare ediliyormuş gibi davranır.                                                                        | 0       | 1     | 2             | 3   |
| 15. Çok konuşur.                                                                                                                                                     | 0       | 1     | 2             | 3   |
| 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 konuşmalarına ya da oyunlarına burnunu sokar)                                          | 0       | 1     | 2             | 3   |
| 19.Sık sık öfkelenir.                                                                                                                                                | 0       | 1     | 2             | 3   |
| 20.Sık sık büyükleriyle tartışmaya girer.                                                                                                                            | 0       | 1     | 2             | 3   |
| 21.Büyüklerinin isteklerine ve kurallarına uymaya çoğu zaman etkin bir şekilde karşı gelir ya da bunları reddeder.                                                   | 0       | 1     | 2             | 3   |
| 22.Çoğu zaman isteyerek başkalarını kızdıran şeyler yapar.                                                                                                           | 0       | 1     | 2             | 3   |
| 23.Kendi yaramazlıkları için çoğu kez başkalarını suçlar.                                                                                                            | 0       | 1     | 2             | 3   |
| 24.Çoğu zaman alıngandır, çabuk darılır ya da başkalarının kolay kızdırılır.                                                                                         | 0       | 1     | 2             | 3   |
| 25.Çoğu zaman içerler, kızgın veya güceniktir.                                                                                                                       | 0       | 1     | 2             | 3   |
| 26.Çoğu zaman kincidir ve intikam almak ister.                                                                                                                       | 0       | 1     | 2             | 3   |

|                                                                                                                                                    |   |   |   |   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|
| 27.Çoğu zaman kabadayılık eder ,gözdağı verir ya da gözünü korkutur.                                                                               | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 28.Çoğu zaman kavga, dövüş başlatır.                                                                                                               | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 29.Başkalarının ciddi bir şekilde yaralanmasına neden olacak silah kullanmıştır.(Örneğin bir değnek,taş, kırık şişe, bıçak tabanca)                | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 30.İnsanlara karşı fiziksel olarak acımasız davranmıştır.                                                                                          | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 31.Hayvanlara karşı fiziksel olarak acımasız davranmıştır.                                                                                         | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 32.Başkasının gözü önünde çalmıştır.(örneğin ; saldırıp soyma, çanta kapıp kaçma, göz korkutarak alma, silahlı soygun)                             | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 33.Birisini cinsel etkinlikte bulunması için zorlamıştır.                                                                                          | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 34.Ciddi hasar vermek amacıyla isteyerek yangın çıkarmıştır.                                                                                       | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 35.İsteyerek başkalarının malına mülküne zarar vermiştir.                                                                                          | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 36.Bir başkasının evine,binasına ya da arabasına zorla girmiştir.                                                                                  | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 37.Birşey elde etmek, bir çıkar sağlamak ya da yükümlülüklerinden kaçınmak için çoğu zaman yalan söyler.(yani başkalarını 'atlatır') .             | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 38.Hiç kimse görmeden değerli şeyler çalmıştır.(örneğin; kırmadan ve içeri girmeden mağazalardan mal çalmak; sahtekarlık).                         | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 39.13 yaşından önce başlayarak, ailenin yasaklarına karşın çoğu zaman geceyi dışarıda geçirmiştir.                                                 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 40.Anne babasının ya da onların yerini tutan kişilerin evinde yaşarken en az iki kez geceleyin evden kaçtı. (ya da uzun süreli dönmemişse bir kez) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 41. 13 yaş öncesinden başlayarak okuldan kaçır.                                                                                                    | 0 | 1 | 2 | 3 |

## Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği-Yenilenmiş Uzun Form

Öğrencinin Adı ----- Cinsiyeti: K E  
 Doğum tarihi -----/-----/----- Yaşı: Sınıfı:  
 Ay Gün Yıl  
 Anne ya da Babanın Adı:----- Bugünün Tarihi : -----/-----/----- Ay  
 /Gün Yıl

**Yönerge:** Aşağıda çocukların yaşadıkları yaygın pek çok sorun vardır. Lütfen her bir maddeyi, çocuğunuzun son bir ay içerisindeki davranışlarına göre derecelendiriniz. Her bir madde için kendinize ‘Son bir ay içinde bu sorunun ne kadar görüldüğü’ sorusunu sorunuz ve her madde için en uygun yanıtı yuvarlak içine alınız. Eğer o davranış hiçbir zaman görülüyorsa ya da çok seyrek, nadiren görülüyorsa 0’ı işaretleyiniz. Eğer çok sık görülüyorsa 3 ü işaretleyiniz. Bu ikisi arasında kalan derecelendirmeler için 1’i ya da 2’yi işaretleyiniz. Lütfen bütün maddeleri yanıtlayınız.

|    |                                                                                                                                                              | HIÇ DOĞRU DEĞİL<br>(Hiçbir zaman, nadiren) | BİRAZ DOĞRU<br>(Bazen) | OLDUKÇA DOĞRU<br>(Çoğu kez, Sık sık) | ÇOK<br>DOĞRU<br>(Pek çok kez, Çok sık sık) |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|
| 1  | Öfkeli ve alıngandır.                                                                                                                                        | 0                                          | 1                      | 2                                    | 3                                          |
| 2  | Ev ödevlerini yapmada ya da tamamlamada güçlük çeker                                                                                                         | 0                                          | 1                      | 2                                    | 3                                          |
| 3  | Sürekli hareket halindedir ya da bir motor tarafından sürülüyormuş gibi hareket eder.                                                                        | 0                                          | 1                      | 2                                    | 3                                          |
| 4  | Ürkektir, kolayca korkar                                                                                                                                     | 0                                          | 1                      | 2                                    | 3                                          |
| 5  | Her şey yerli yerinde olmalıdır                                                                                                                              | 0                                          | 1                      | 2                                    | 3                                          |
| 6  | Hiç arkadaşı yoktur .                                                                                                                                        | 0                                          | 1                      | 2                                    | 3                                          |
| 7  | Karnı ağrır.                                                                                                                                                 | 0                                          | 1                      | 2                                    | 3                                          |
| 8  | Kavgaya eder.                                                                                                                                                | 0                                          | 1                      | 2                                    | 3                                          |
| 9  | Uzun süreli zihinsel çaba göstermeyi gerektiren görevlerden (okul çalışmaları ya da ev ödevleri gibi) kaçınır, isteksizlik gösterir ya da yapmakta zorlanır. | 0                                          | 1                      | 2                                    | 3                                          |
| 10 | Görevlerde ya da oyun etkinliklerinde dikkatini sürdürmede güçlük çeker.                                                                                     | 0                                          | 1                      | 2                                    | 3                                          |
| 11 | Yetişkinlerle tartışır.                                                                                                                                      | 0                                          | 1                      | 2                                    | 3                                          |
| 12 | Ödevlerini tamamlamayı başaramaz                                                                                                                             | 0                                          | 1                      | 2                                    | 3                                          |
| 13 | Çarşıda ya da marketlerde alışveriş sırasında kontrolü zordur                                                                                                | 0                                          | 1                      | 2                                    | 3                                          |
| 14 | İnsanlardan korkar                                                                                                                                           | 0                                          | 1                      | 2                                    | 3                                          |
| 15 | Bir şeyleri tekrar tekrar kontrol eder.                                                                                                                      | 0                                          | 1                      | 2                                    | 3                                          |
| 16 | Çabuk arkadaş kaybeder                                                                                                                                       | 0                                          | 1                      | 2                                    | 3                                          |
| 17 | Ağrıları ve sızıları olur .                                                                                                                                  | 0                                          | 1                      | 2                                    | 3                                          |
| 18 | Huzursuzdur ya da aşırı hareketlidir.                                                                                                                        | 0                                          | 1                      | 2                                    | 3                                          |
| 19 | Sınıfta dikkatini toplamada sorunu vardır.                                                                                                                   | 0                                          | 1                      | 2                                    | 3                                          |
| 20 | Kendisine söyleneni dinlemiyor görünür.                                                                                                                      | 0                                          | 1                      | 2                                    | 3                                          |
| 21 | Hiddetlenir.                                                                                                                                                 | 0                                          | 1                      | 2                                    | 3                                          |
| 22 | Ödevlerini yaparken yakından denetlenmesi gerekir                                                                                                            | 0                                          | 1                      | 2                                    | 3                                          |

|    |                                                                                                                                                                           |   |   |   |   |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|
| 23 | Uygun olmayan ortamlarda aşırı bir şekilde koşuşturur ya da tırmanır.                                                                                                     | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 24 | Yeni durumlardan korkar.                                                                                                                                                  | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 25 | Temizlik konusunda titizdir.                                                                                                                                              | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 26 | Nasıl arkadaş edineceğini bilemez .                                                                                                                                       | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 27 | Okula gitmeden önce ağrıları, sızıları ya da karın ağrıları olur.                                                                                                         | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 28 | Kolay heyecanlanır, düşünmeden hareket eder.                                                                                                                              | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 29 | Yönergeleri izlemez ve okul çalışmalarını, günlük ev işlerini ya da iş yerindeki görevlerini bitiremez (karşı gelme davranışından ya da yönergeleri anlamadığından değil) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 30 | Görevleri ve etkinlikleri düzenlemede güçlük çeker.                                                                                                                       | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 31 | Sinirlidir.                                                                                                                                                               | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 32 | Kıpır kıpırdır, huzursuzdur .                                                                                                                                             | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 33 | Yalnız kalmaktan korkar.                                                                                                                                                  | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 34 | Her şey, her zaman aynı şekilde yapılmalıdır.                                                                                                                             | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 35 | Arkadaşlarının evlerine çok sık davet edilmez.                                                                                                                            | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 36 | Başı ağrır.                                                                                                                                                               | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 37 | Başladığı işi bitiremez.                                                                                                                                                  | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 38 | Dikkatsizdir, dikkati kolayca dağılır.                                                                                                                                    | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 39 | Çok konuşur.                                                                                                                                                              | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 40 | Yetişkinlerin isteklerine açıkça karşı gelir ya da uymayı reddeder .                                                                                                      | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 41 | Ayrıntılara dikkatini veremez ya da okul çalışmalarında iş ya da diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yapar.                                                           | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 42 | Sırada beklemekte ya da oyunlarda ve grup etkinliklerinde sıranın kendisine gelmesini beklemekte güçlüğü vardır.                                                          | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 43 | Pek çok korkuları vardır.                                                                                                                                                 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 44 | Mutlaka gerçekleştirdiği kalıpsal davranış biçimleri vardır                                                                                                               | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 45 | Dikkatinin dağınıklığı ya da dikkatinin süresi sorun yaratır.                                                                                                             | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 46 | Hiç bir şeyi yokken hastalıktan yakınır.                                                                                                                                  | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 47 | Öfke patlamaları vardır.                                                                                                                                                  | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 48 | Bir şey yapması için yönergeler verildiğinde dikkati dağılır                                                                                                              | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 49 | Başkalarını böler ya da zorla araya girer (örneğin başkalarının konuşmalarına ya da oyunlarına burnunu sokar).                                                            | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 50 | Günlük etkinliklerde unutkanır.                                                                                                                                           | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 51 | Matematiği kavrayamaz                                                                                                                                                     | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 52 | Yemekte lokmalar arasında koşturur durur.                                                                                                                                 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 53 | Karanlıktan, hayvanlardan ya da böceklerden korkar.                                                                                                                       | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 54 | Kendisi için çok yüksek hedefler koyar.                                                                                                                                   | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 55 | Elleri ayakları hiç durmaz ya da oturduğu yerde kıpır kıpırdır.                                                                                                           | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 56 | Dikkat süresi kısadır.                                                                                                                                                    | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 57 | Alıngandır ya da başkaları tarafından kolayca kızdırılır.                                                                                                                 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 58 | Özensiz bir el yazısı vardır.                                                                                                                                             | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 59 | Sakin bir biçimde oyun oynamakta ya da boş zaman etkinliklerine katılmakta güçlük çeker.                                                                                  | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 60 | Utangaçtır, çekiniktir.                                                                                                                                                   | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 61 | Kendi hataları ya da yanlış davranışları nedeniyle başkalarını suçlar                                                                                                     | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 62 | Yerinde duramaz.                                                                                                                                                          | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 63 | Evde ya da okulda dağınık ya da düzensizdir.                                                                                                                              | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 64 | Bir başkası ona ait şeyleri yeniden düzenlerse bundan rahatsız olur.                                                                                                      | 0 | 1 | 2 | 3 |

|    |                                                                                                                                           |   |   |   |   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|
| 65 | Anne babasına ya da diğer yetişkinlere yapışır                                                                                            | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 66 | Diğer çocukları rahatsız eder.                                                                                                            | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 67 | Başkalarını kızdıran şeyleri kasıtlı olarak yapar.                                                                                        | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 68 | İstekleri hemen karşılanmalıdır-kolayca sinirlenir.                                                                                       | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 69 | Yalnızca gerçekten ilgi duyduğu şeylere dikkatini verir                                                                                   | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 70 | Kincidir ya da öç almak ister.                                                                                                            | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 71 | Görevler ya da etkinlikler için gerekli olan şeyleri kaybeder (örneğin okul ödevleri, kalemler, kitaplar, araç gereçler ya da oyuncaklar) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 72 | Başkalarıyla kıyaslandığında kendini küçük görür.                                                                                         | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 72 | Başkalarıyla kıyaslandığında kendini küçük görür.                                                                                         | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 73 | Çoğu zaman yorgun ya da bitkin görünür                                                                                                    | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 74 | İmlası zayıftır.                                                                                                                          | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 75 | Sık sık ve kolayca ağlar.                                                                                                                 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 76 | Sınıfta ya da oturması beklenen diğer durumlarda yerinden kalkar.                                                                         | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 77 | Ruh hali ani ve çarpıcı bir şekilde değişir                                                                                               | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 78 | Çabalamaktan çabuk vazgeçer                                                                                                               | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 79 | Dışsal uyaranlarla dikkati kolayca dağılır.                                                                                               | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 80 | Sorunun tamamlanmasını beklemeden cevabı yapıştırır                                                                                       | 0 | 1 | 2 | 3 |

## Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği-Yenilenmiş Uzun Form

|                                |                                    |
|--------------------------------|------------------------------------|
| Öğrencinin Adı -----           | Cinsiyeti: K E                     |
| Doğum tarihi -----/-----/----- | Yaşı: Sınıfı:                      |
| Ay Gün Yıl                     |                                    |
| Öğretmenin Adı:-----           | Bugünün Tarihi : -----/-----/----- |
| Ay/Gün /Yıl                    |                                    |

**Yönerge:** Aşağıda çocukların okulda yaşadıkları yaygın pek çok sorun vardır. Lütfen her bir maddeyi, problemin son bir ay içerisinde görülme sıklığına göre derecelendiriniz. Her bir madde için kendinize “son bir ay içerisinde bu sorunun ne kadar görüldüğü” sorusunu sorunuz ve en uygun yanıtı yuvarlak içine alınız. Eğer bu problem hiçbir zaman görülüyorsa ya da nadiren ya da çok az görülüyorsa 0’ı yuvarlak içine alınız. Eğer çok doğruysa ya da çok sık görülüyorsa 3’ ü yuvarlak içine alınız. Bu ikisi arasında kalan derecelendirmeler için 1’ ya da 2’yi yuvarlak içine alınız. Lütfen bütün maddeleri yanıtlayınız.

|    |                                                                                                                                               | HİÇ DOĞRU DEĞİL<br>(Hiçbir zaman, nadiren) | BİRAZ DOĞRU<br>(Bazen) | OLDUKÇA DOĞRU<br>(Çoğu kez, Sık sık) | ÇOK DOĞRU<br>(Pek çok kez, Çok sık) |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| 1  | Karşı gelir.                                                                                                                                  | 0                                          | 1                      | 2                                    | 3                                   |
| 2  | Kıpır kıpırdır, huzursuzdur.                                                                                                                  | 0                                          | 1                      | 2                                    | 3                                   |
| 3  | Öğrendiklerini hemen unuttur.                                                                                                                 | 0                                          | 1                      | 2                                    | 3                                   |
| 4  | Göründüğü kadarıyla gruba alınmaz.                                                                                                            | 0                                          | 1                      | 2                                    | 3                                   |
| 5  | Duyguları kolayca incinir.                                                                                                                    | 0                                          | 1                      | 2                                    | 3                                   |
| 6  | Mükemmelliyetçidir                                                                                                                            | 0                                          | 1                      | 2                                    | 3                                   |
| 7  | Öfke patlamaları vardır; aniden parlayan, önceden kestirilemeyen davranışlar gösterir.                                                        | 0                                          | 1                      | 2                                    | 3                                   |
| 8  | Kolay heyecanlanır, düşünmeden hareket eder                                                                                                   | 0                                          | 1                      | 2                                    | 3                                   |
| 9  | Ayrıntılara dikkatini veremez ya da okul çalışmalarında, yaptığı işlerde ya da diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yapar.                 | 0                                          | 1                      | 2                                    | 3                                   |
| 10 | Küstahtır                                                                                                                                     | 0                                          | 1                      | 2                                    | 3                                   |
| 11 | Sürekli hareket halindedir ya da bir motor tarafından sürülüyormuş gibi hareket eder .                                                        | 0                                          | 1                      | 2                                    | 3                                   |
| 12 | Uzun süreli zihinsel çaba gerektiren görevlerden (okul ödevleri ya da ev ödevleri gibi) kaçınır, isteksizlik gösterir ya da yapmakta zorlanır | 0                                          | 1                      | 2                                    | 3                                   |
| 13 | Takımlara ya da oyunlara en son seçilen kişilerden biridir                                                                                    | 0                                          | 1                      | 2                                    | 3                                   |
| 14 | Duygusal bir çocuktur.                                                                                                                        | 0                                          | 1                      | 2                                    | 3                                   |

|    |                                                                                         |   |   |   |   |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|
| 15 | Her şey yerli yerinde olmalıdır                                                         | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 16 | Huzursuzdur ya da aşırı hareketlidir                                                    | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 17 | Başladığı işi bitiremez                                                                 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 18 | Kendisine söylenenleri dinlemiyor görünür                                               | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 19 | Yetişkinlerin isteklerine açıkça karşı gelir ya da uymayı reddeder                      | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 20 | Sınıfta ya da oturması beklenen diğer durumlarda yerinden kalkar                        | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 21 | Kelimedeki harfleri doğru sırada yazamaz                                                | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 22 | Hiç arkadaşı yoktur                                                                     | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 23 | Ürkektir, kolayca korkar.                                                               | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 24 | Bir şeyleri tekrar tekrar kontrol eder.                                                 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 25 | Sık sık ve kolayca ağlar                                                                | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 26 | Dikkatsizdir, dikkati kolayca dağılır                                                   | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 27 | Görevleri ya da etkinlikleri düzenlemede güçlük çeker                                   | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 28 | Görevlerde ya da oyun etkinliklerinde dikkatini sürdürmede güçlük çeker                 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 29 | Sıranın kendisine gelmesini beklemekte güçlük çeker.                                    | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 30 | Beklenen düzeyde okuyamaz.                                                              | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 31 | Nasıl arkadaş edineceğini bilemez.                                                      | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 32 | Eleştiriye duyarlıdır.                                                                  | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 33 | Göründüğü kadarıyla ayrıntılarla çok fazla uğraşır.                                     | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 34 | Yerinde duramaz.                                                                        | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 35 | Diğer çocukları rahatsız eder.                                                          | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 36 | Çok konuşur.                                                                            | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 37 | Yetişkinlerle tartışır.                                                                 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 38 | Hareket etmeden duramaz.                                                                | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 39 | Uygun olmayan ortamlarda aşırı bir şekilde koşuşturur ya da tırmanır.                   | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 40 | Okul çalışmalarına ilgisizdir.                                                          | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 41 | Sosyal becerileri zayıftır.                                                             | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 42 | Sakin bir biçimde oyun oynamakta ya da boş zaman etkinliklerine katılmakta güçlük çeker | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 43 | Her şeyin düzgün ve temiz olmasını ister .                                              | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 44 | Elleri ayakları hiç durmaz ya da oturduğu yerde kıpır kıpırdır.                         | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 45 | İstekleri hemen karşılanmalıdır-kolayca sinirlenir.                                     | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 46 | Sorunun tamamlanmasını beklemeden cevabı yapıştırır.                                    | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 47 | Kincidir ya da öç almak ister.                                                          | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 48 | Dikkat süresi kısadır.                                                                  | 0 | 1 | 2 | 3 |

|    |                                                                                                                                           |   |   |   |   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|
| 49 | Görevler ya da etkinlikler için gerekli olan şeyleri kaybeder (örneğin okul ödevleri, kalemler, kitaplar, araç gereçler ya da oyuncaklar) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 50 | Yalnızca gerçekten ilgi duyduğu şeylere dikkatini verir.                                                                                  | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 51 | Utangaçtır, çekiniktir.                                                                                                                   | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 52 | Dikkatinin dağınıklığı ya da dikkatinin süresi sorun yaratır.                                                                             | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 53 | Her şey her zaman aynı şekilde yapılmalıdır.                                                                                              | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 54 | Ruh hali çok ani ve çarpıcı bir şekilde değişir.                                                                                          | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 55 | Başkalarını böler ya da zorla araya girer (örneğin başkalarının konuşmalarına ya da oyunlarına burnunu sokar).                            | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 56 | Matematikte zayıftır.                                                                                                                     | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 57 | Yönergeleri izlemez ve okul çalışmalarını bitiremez (karşı gelme davranışından ya da yönergeleri anlamadığından değil).                   | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 58 | Dış uyaranlarla dikkati kolayca dağılır                                                                                                   | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 59 | Huzursuzdur, her an ayakta ve hareket halindedir.                                                                                         | 0 | 1 | 2 | 3 |

## Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği

Aşağıda gruplar halinde bazı cümleler yazılıdır. Her gruptaki cümleleri dikkatlice okuyunuz. Her grup içinden, bu günde dâhil olmak üzere, son iki haftadır yaşadıklarınızı en iyi şekilde tanımlayan cümleyi seçip, yanındaki numarayı daire içine alınız.

### A

0. Kendimi arada sırada üzgün hissederim
1. Kendimi sık sık üzgün hissederim
2. Kendimi her zaman üzgün hissederim

### B

0. İşlerim hiçbir zaman yolunda gitmeyecek
1. İşlerimin yolunda gidip gitmeyeceğinden emin değilim
2. İşlerim yolunda gidecek

### C

0. İşlerim çoğunu doğru yaparım.
1. İşlerimin çoğunu yanlış yaparım.
2. Her şeyi yanlış yaparım.

### D

0. Birçok şeyden hoşlanırım.
1. Bazı şeylerden hoşlanırım.
2. Hiçbir şeyden hoşlanmam.

### E

0. Her zaman kötü bir çocuğum
1. Çoğu zaman kötü bir çocuğum
2. Arada sırada kötü bir çocuğum

### F

0. Arada sırada başıma kötü bir şeylerin geleceğini düşünürüm.
1. Sık sık başıma kötü şeylerin geleceğinden endişelenirim.
2. Başıma çok kötü şeylerin geleceğinden endişelenirim.

### G

0. Kendimden nefret ederim
1. Kendimi beğenmem
2. Kendimi beğenirim

### H

0. Kötü olan şeyler benim hatam
1. Kötü şeylerin bazıları benim hatam
2. Kötü şeyler genellikle benim hatam değil

## **I**

- 0. Kendimi öldürmeyi düşünmem.
- 1. Kendimi öldürmeyi düşünürüm ama yapamam
- 2. Kendimi öldürmeyi düşünürüm.

## **İ**

- 0. Her gün içimden ağlamak gelir
- 1. Birçok günler içimden ağlamak gelir
- 2. Arada sırada içimden ağlamak gelir

## **J**

- 0. Her şey her zaman beni sıkır
- 1. Her şey sık sık beni sıkır
- 2. Her şey arada sırada beni sıkır

## **K**

- 0. İnsanlarla beraber olmaktan hoşlanırım.
- 1. Çoğu zaman insanlarla birlikte olmaktan hoşlanmam.
- 2. Hiçbir zaman insanlarla birlikte olmaktan hoşlanmam.

## **L**

- 0. Herhangi bir şey hakkında karar veremem
- 1. Herhangi bir şey hakkında karar vermek zor gelir
- 2. Herhangi bir şey hakkında kolayca karar veririm

## **M**

- 0. Güzel/ yakışıklı sayılırım.
- 1. Güzel /yakışıklı olmayan yanlarım var.
- 2. Çirkinim.

## **N**

- 0. Okul ödevlerimi yapmak için her zaman kendimi zorlarım
- 1. Okul ödevlerimi yapmak için çoğu zaman kendimi zorlarım
- 2. Okul ödevlerimi yapmak sorun değil

## **O**

- 0. Her gece uyumakta zorluk çekerim
- 1. Birçok gece uyumakta zorluk çekerim
- 2. Oldukça iyi uyurum

## **Ö**

- 0. Arada sırada kendimi yorgun hissederim.
- 1. Birçok gün kendimi yorgun hissederim.
- 2. Her zaman kendimi yorgun hissederim.

## **P**

- 0. Hemen her gün canım yemek istemez
- 1. Çoğu gün canım yemek istemez
- 2. Oldukça iyi yemek yerim

## **R**

- 0. Ağrı ve sızılardan endişe etmem.
- 1. Çoğu zaman ağrı ve sızılardan endişe ederim.
- 2. Her zaman ağrı ve sızılardan endişe ederim.

## **S**

- 0. Kendimi yalnız hissederim.
- 1. Çoğu zaman kendimi yalnız hissederim.
- 2. Her zaman kendimi yalnız hissederim

## **Ş**

- 0. Okuldan hiç hoşlanmam
- 1. Arada sırada okuldan hoşlanırım
- 2. Çoğu zaman okuldan hoşlanırım

## **T**

- 0. Birçok arkadaşım var.
- 1. Birkaç arkadaşım var ama daha fazla olmasını isterim.
- 2. Hiç arkadaşım yok.

## **U**

- 0. Okul başarımlı iyi.
- 1. Okul başarımlı eskisi kadar iyi değil.
- 2. Eskiden iyi olduğum derslerden çok başarısızım.

## **Ü**

- 0. Hiçbir zaman diğer çocuklar kadar iyi olamıyorum
- 1. Eğer istersem diğer çocuklar kadar iyi olurum
- 2. Diğer çocuklar gibi iyiyim

## **V**

- 0. Kimse beni sevmez
- 1. Beni seven insanların olup olmadığından emin değilim
- 2. Beni seven insanların olduğundan eminim

## **Y**

- 0. Bana söyleneni genellikle yaparım.
- 1. Bana söyleneni çoğu zaman yaparım.
- 2. Bana söyleneni hiçbir zaman yapmam.

## **Z**

- 0. İnsanlarla iyi geçinirim.
- 1. İnsanlarla sık sık kavga ederim.
- 2. İnsanlarla her zaman kavga ederim.

## **Çocuklar İçin Durumluk-Süreklî Kaygı Envanteri**

### **(Durumluk Kaygı Envanteri)**

Kızların ve erkeklerin kendilerini anlattıkları bazı cümleler aşağıda verilmiştir. Her cümleyi dikkatle okuyun ve şu anda nasıl hissettiğinize karar verin. Daha sonra sizi en doğru anlatan ifadenin önündeki parantezler arasına (X) işareti koyun. Yanlış veya doğru cevap diye bir şey yok. Herhangi bir cümle üzerinde fazla zaman geçirmeyin. Tam bu anda, bu dakikada nasıl hissettiğinizi en iyi anlatan ifadeyi seçmeyi unutmayın.

1. Kendimi ( ) çok sakın hissediyorum ( ) sakın hissediyorum ( ) sakın hissetmiyorum
2. Kendimi ( ) çok öfkeli hissediyorum ( ) öfkeli hissediyorum ( ) öfkeli hissetmiyorum
3. Kendimi ( ) çok huzurlu hissediyorum ( ) huzurlu hissediyorum ( ) huzurlu hissetmiyorum
4. Kendimi ( ) çok sinirli hissediyorum ( ) sinirli hissediyorum ( ) sinirli hissetmiyorum
5. Kendimi ( ) çok huzursuz hissediyorum ( ) huzursuz hissediyorum ( ) huzursuz hissetmiyorum
6. Kendimi ( ) çok dinlenmiş hissediyorum ( ) dinlenmiş hissediyorum ( ) dinlenmiş hissetmiyorum
7. Kendimi ( ) çok ürkmüş hissediyorum ( ) ürkmüş hissediyorum ( ) ürkmüş hissetmiyorum
8. Kendimi ( ) çok rahatlamış hissediyorum ( ) rahatlamış hissediyorum ( ) rahatlamış hissetmiyorum
9. Kendimi ( ) çok endişeli hissediyorum ( ) endişeli hissediyorum ( ) endişeli hissetmiyorum
10. Kendimi ( ) çok hoşnut hissediyorum ( ) hoşnut hissediyorum ( ) hoşnut hissetmiyorum
11. Kendimi ( ) çok korkmuş hissediyorum ( ) korkmuş hissediyorum ( ) korkmuş hissetmiyorum
12. Kendimi ( ) çok mutlu hissediyorum ( ) mutlu hissediyorum ( ) mutlu hissetmiyorum
13. Kendimden ( ) çok eminim ( ) eminim ( ) emin değilim
14. Kendimi ( ) çok iyi hissediyorum ( ) iyi hissediyorum ( ) iyi hissetmiyorum

**15.** Kendimi ( ) çok başım dertte hissediyorum ( ) başım dertte hissediyorum ( ) başım dertte hissetmiyorum

**16.** Bir şeylerin beni ( ) çok rahatsız ettiğini hissediyorum ( ) rahatsız ettiğini hissediyorum ( ) rahatsız ettiğini hissetmiyorum

**17.** Kendimi ( ) çok keyifli hissediyorum ( ) keyifli hissediyorum ( ) keyifli hissetmiyorum

**18.** Kendimi ( ) çok dehşete kapılmış hissediyorum ( ) dehşete kapılmış hissediyorum ( ) dehşete kapılmış hissetmiyorum

**19.** Kafamda ( ) her şeyi çok karmaşık hissediyorum ( ) her şeyi karmaşık hissediyorum ( ) her şeyi karmaşık hissetmiyorum

**20.** Kendimi ( ) çok neşeli hissediyorum ( ) neşeli hissediyorum ( ) neşeli hissetmiyorum



## **Çocuklar İçin Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri (Sürekli Kaygı Envanteri)**

Kızların ve erkeklerin kendilerini anlattıkları bazı cümleler aşağıda verilmiştir. Her cümleyi okuyun ve hangisinin sizin için en doğru olduğuna karar verin. “hemen hemen hiç” mi, yoksa “sık sık” mı? Daha sonra sizi en doğru anlatan ifadenin önündeki parantezler arasına (X) işareti koyun. Yanlış veya doğru cevap diye bir şey yok. Herhangi bir cümle üzerinde fazla zaman geçirmeyin. Genellikle nasıl hissettiğinizi anlatan ifadeyi seçmeyi unutmayın.

**1. Yanlış yapacağım diye endişelenirim**

( ) hemen hemen hiç ( ) bazen ( ) sık sık

**2. Ağlayacak gibi olurum**

( ) hemen hemen hiç ( ) bazen ( ) sık sık

**3. Kendimi mutsuz hissederim**

( ) hemen hemen hiç ( ) bazen ( ) sık sık

**4. Karar vermekte güçlük çekerim**

( ) hemen hemen hiç ( ) bazen ( ) sık sık

**5. Sorunlarımla yüz yüze gelmek bana zor gelir**

( ) hemen hemen hiç ( ) bazen ( ) sık sık

**6. Çok fazla endişelenirim**

( ) hemen hemen hiç ( ) bazen ( ) sık sık

**7. Evde sinirlerim bozulur**

( ) hemen hemen hiç ( ) bazen ( ) sık sık

**8. Utangacım**

( ) hemen hemen hiç ( ) bazen ( ) sık sık

**9. Sıkıntılıyım**

( ) hemen hemen hiç ( ) bazen ( ) sık sık

**10.** Aklımdan engelleyemediğim önemsiz düşünceler geçer ve beni rahatsız eder

( ) hemen hemen hiç ( ) bazen ( ) sık sık

**11.** Okul beni endişelendirir

( ) hemen hemen hiç ( ) bazen ( ) sık sık

**12.** Ne yapacağıma karar vermekte zorluk çekerim

( ) hemen hemen hiç ( ) bazen ( ) sık sık

**13.** Kalbimin hızlı hızlı çarptığını fark ederim

( ) hemen hemen hiç ( ) bazen ( ) sık sık

**14.** Nedenini bilmediğim korkularım var

( ) hemen hemen hiç ( ) bazen ( ) sık sık

**15.** Annem – babam için endişelenirim

( ) hemen hemen hiç ( ) bazen ( ) sık sık

**16.** Ellerim terler

( ) hemen hemen hiç ( ) bazen ( ) sık sık

**17.** Kötü bir şeyler olacak diye endişelenirim

( ) hemen hemen hiç ( ) bazen ( ) sık sık

**18.** Geceleri uykuya dalmakta güçlük çekerim

( ) hemen hemen hiç ( ) bazen ( ) sık sık

**19.** Karnımda bir rahatsızlık hissedirim

( ) hemen hemen hiç ( ) bazen ( ) sık sık

**20.** Başkalarının benim hakkında ne düşündükleri beni endişelendirir

( ) hemen hemen hiç ( ) bazen ( ) sık sık

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

## KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)

### HASTALIK ŞİDDETİ

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

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

### DÜZELME

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

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

### YAN ETKİ ŞİDDETİ

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

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

## 7. ÖZGEÇMİŞ

Karaman’da 1991 yılında doğdum. İlkokul’u Karaman Sabiha Gökçen İlköğretim Okulu’nda, lise eğitimimi Konya Meram Fen Lisesi’nde tamamladım. 2009 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi’ne başladım ve 2015 yılında mezun oldum. Mezun olduktan sonra 6 ay süreyle Karaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde pratisyen hekim olarak çalıştım. 2016 yılından itibaren Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda uzmanlık eğitimime devam etmekteyim. Evliyim ve Ceyhun GÜMÜŞ’ün babasıyım.

