

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN PSİKİYATRİSİ ANABİLİM DALI

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU İLE
DOPAMİN RESEPTÖR 4 VE DOPAMİN TAŞIYICI
GEN POLİMORFİZMLERİNİN İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. ALİ BACANLI

TEZ DANIŞMANLARI

Prof. Dr. Eyüp Sabri ERCAN

Prof. Dr. Cahide AYDIN

İZMİR 2011

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Cahide AYDIN'a, Prof. Dr. Müge TAMAR'a, Prof. Dr. Eyüp Sabri ERCAN'a, Prof. Dr. Serpil ERERMİŞ'e, Doç. Dr. Tezan Bildik'e, Doç. Dr. Nazlı Burcu ÖZBARAN'a, Doç. Dr. Saniye KORKMAZ ÇETİN'e, Doç. Dr. Zeki YÜNCÜ'ye ve Yard. Doç. Dr. Sezen KÖSE'ye,

Bu çalışmamın her aşamasında bana her türlü desteği sağlayan, yardımını, zamanını, bilgisini ve deneyimlerini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan büyük keyif duyduğum, çok değerli hocam Prof. Dr. Eyüp Sabri ERCAN'a,

Tez çalışmamda bana sabırla destek olan, benden yardımını, zamanını ve ilgisini hiç esirgemeyen, aslında bu tezi beraber yazdığım, çok sevgili eşim Elvan BACANLI'ya,

Tez aşamasında kader birliği yaptığımız sevgili asistan arkadaşlarım Dr. Kemal Utku YAZICI'ya ve Dr. Serkan SÜREN'e,

Dört yıl boyunca asistanlık dönemini paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma,

Yoğun poliklinik şartlarında iş birliği içerisinde çalıştığımız bütün psikolog, sosyal hizmet uzmanı, hemşire ve personelimize,

Son olarak, hayatım boyunca yanımda olan ve bugünlere gelmemi sağlayan değerli aileme,

Tüm içtenliğimle TEŞEKKÜR EDERİM...

Dr. Ali BACANLI

İzmir 2012

KISALTMALAR:

DEHB	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DE	: Dikkat eksikliği
HA	: hiperaktivite
DRD4	: Dopamin Reseptör D4
DRD5	: Dopamin Reseptör D5
DRD1	: Dopamin Reseptör D1
DAT1 (SLC6A3)	: Dopamin Taşıyıcı Geni
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Zihinsel Bozukluklara İlişkin Tanı ve İstatistik El Kitabı)
KOB	: Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu
DB	: Davranım Bozukluğu
MAKB	: Madde ve Alkol Kullanım Bozuklukları
MTA	: Multimodal Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder
DA	: Dopamin
NE	: Norepinefrin
VLPHK	: Ventrolateral prefrontal korteks
dASK	: Dorsal anterior singulat korteks
SPECT	: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
DLPHK	: Dorsolateral Prefrontal Korteks
Yİ	: Yürütücü işlevler
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
K-SADS-PL	: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children- Present and Lifetime Version
ÇDŞG-ŞY-T	: Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli - Türkçe Uyarlaması
MPTP	: N-Metil-4-Fenil-1,2,3,6- tetrahidropiridin
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
VNRT	: Değişken sayıda ardışık tekrarlar

cAMP	: Siklik adenozin mono fosfat
bp	: Baz çifti
R	: Tekrar sayısı (Örn; 4R: 4 tekrar)
OR	: Odds ratio
6-OHDA	: 6 hidroksidopamin
DOPAC	: 3,4-dihidroksifenilasetik asid () ve ()
HVA	: Homovalinik asit
mRNA	: Messenger Ribonükleik Asit
UTR	: untranslated region
WISC-III	: Wechsler Çocuklar İçin Zekâ Ölçeği -III
CPT	: Sürekli Performans Testi
IQ	: Zekâ Bölümü
fMRI	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntülem
CDI	: Children's Depression Inventory (Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği)
DEYDB	: Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları
ÇDDÖ	: Çocuk Davranış Değerlendirme Ölçeği
ÖBF	: Öğretmen Bilgi Formu
WISC-R	: Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği Geliştirilmiş Kısa Formu
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SD	: Standart sapma
ANOVA	: Tek yönlü varyans analizi
MANOVA	: Çok yönlü varyans analizi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1a: DEHB ve Kontrol grubunun cinsiyet dağılımı.....	39
Tablo 1b: DEHB Alt Gruplarının Cinsiyete Göre Dağılımı.....	39
Tablo 2a: DEHB ve kontrol gruplarının yaş ortalamalarının karşılaştırılması.....	40
Tablo 2b: DEHB Alt Grupları ve Kontrol Grubunun yaş ortalamalarının karşılaştırılması.....	40
Tablo 3a: DEHB ve Kontrol Grubunun Anne Eğitim Düzeyine Göre Dağılımı.....	41
Tablo 3b: DEHB Alt Grupları ve Kontrol Grubunun Anne Eğitim Düzeyine Göre Dağılımı	41
Tablo 4a: DEHB ve Kontrol Grubunun Baba Eğitim Düzeyine Göre Dağılımı	42
Tablo 4b: DEHB Alt Grupları ve Kontrol Grubunun Baba Eğitim Düzeyine Göre Dağılımı	42
Tablo 5a: DEHB ve Kontrol grubunun zeka düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması.....	43
Tablo 5b: DEHB Alt Grupları ve Kontrol grubunun zeka düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması	44
Tablo 5c: DEHB alt gruplarının zeka düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması	44
Tablo 6a: DEHB Alt Grupları ve Kontrol Grubunun Anne Baba DEYDB Ölçek Puanlarına Göre Karşılaştırılması	46
Tablo 6b: DEHB Alt Grupları ve Kontrol Grubunun Öğretmen DEYDB Ölçek Puanlarına Göre Karşılaştırılması	48
Tablo 7: DEHB Alt Grupları ve Kontrol Grubunun ÇDDÖ Puanlarına Göre Karşılaştırılması	50
Tablo 8: DEHB Alt Grupları ve Kontrol Grubunun ÖBF Puanlarına Göre Karşılaştırılması.....	52
Tablo 9a: DEHB ve Kontrol Grubunun CDI Puanlarına Göre Karşılaştırılması	53
Tablo 9b: DEHB Alt Grupları ve Kontrol Grubunun CDI Puanlarına Göre Karşılaştırılması.....	53
Tablo 9c: DEHB Alt Gruplarının CDI Puanlarına Göre Karşılaştırılması.....	53
Tablo 10a: DEHB grubunda KOB komorbiditesinin WISC-R, CDI ve DEYDB ölçeği puanlarına etkisinin değerlendirilmesi	56
Tablo 10b: DEHB Kombine tip olgularında KOB komorbiditesinin WISC-R, CDI ve DEYDB ölçeği puanlarına etkisinin değerlendirilmesi	57
Tablo 11: DEHB ve Kontrol Grubunda DAT1 geni allel sıklıklarının dağılımı	58

Tablo 12: DEHB ve Kontrol Grubunun 10 tekrar alleli taşıma ve genetik risk skorlarının karşılaştırılması	59
Tablo 13: DEHB ve kontrol gruplarında 10 tekrar alleli varlığının karşılaştırılması	59
Tablo 14a: DEHB grubunda DAT1 geni 10 tekrar allelinin sahip olan ve olmayanların aile DEYDB ölçek puanlarının karşılaştırılması.....	60
Tablo 14b: DEHB alt tip ve kontrol olgularının DAT1 geni 10 tekrar alleli açısından aile DEYDB ölçek puanlarının karşılaştırılması	60
Tablo 15a: DEHB grubunda DAT1 geni 10 tekrar allelinin sahip olan ve olmayanların öğretmen DEYDB ölçek puanlarının karşılaştırılması.....	61
Tablo 15b: DEHB alt tip ve kontrol olgularının DAT1 geni 10 tekrar alleli açısından öğretmen DEYDB ölçek puanlarının karşılaştırılması.....	61
Tablo 16a: DEHB grubunda DAT1 geni 10 tekrar allelinin sahip olan ve olmayanların WISC-R puanlarının karşılaştırılması	62
Tablo 16b: DEHB alt tip ve kontrol olgularının DAT1 geni 10 tekrar alleli açısından öğretmen WISC-R puanlarının karşılaştırılması	62
Tablo 17a: DEHB grubunda DAT1 geni 10 tekrar allelinin sahip olan ve olmayanların CDI puan ortalamalarının karşılaştırılması.....	63
Tablo 17b: Tüm tanı gruplarında DAT1 geni 10 tekrar allelinin CDI puanı ile ilişkisi.....	63
Tablo 18: DEHB grubunda KOB eşlik eden ve etmeyen olgularda DAT1 10 tekrar allel sıklığı....	64
Tablo 19a: DEHB grubunda DAT1 geni 10 tekrar allelinin sahip olan ve olmayanların ÇDDÖ alt puan ortalamalarının karşılaştırılması	65
Tablo 19b: DEHB alt tip ve kontrol olgularının DAT1 geni 10 tekrar alleli açısından aile ÇDDÖ ölçek puanlarının karşılaştırılması	66
Tablo 20a: DEHB grubunda DAT1 geni 10 tekrar allelinin sahip olan ve olmayanların ÖBF alt puan ortalamalarının karşılaştırılması	67
Tablo 20b: DEHB alt tip ve kontrol olgularının DAT1 geni 10 tekrar alleli açısından ÖBF ölçek alt puanlarının karşılaştırılması	68
Tablo 21: DEHB ve Kontrol Grubunda DAT1 genotipi dağılımı	69

Tablo 22a: Kontrol ve DEHB alttiplerinin DAT1 genotipi sıklığı açısından karşılaştırılması.....	70
Tablo 22b: DEHB alttiplerinin DRD4 genotipi sıklığı açısından karşılaştırılması	70
Tablo 23a: Tüm örnekleme tanı ve DAT1 genotipinin WISC-R, CDI ve aile- öğretmen DEYDB ölçeği alt puanlarına etkisinin değerlendirilmesi	71
Tablo 23b: Tüm örnekleme tanı ve DAT1 genotipinin ÇDDÖ ve ÖBF alt puanlarına etkisinin değerlendirilmesi.....	72
Tablo 24: Kontrol ve DEHB grubunda DRD4 geni allel sıklıklarının dağılımı.....	73
Tablo 25a: DEHB ve kontrol gruplarının 4 tekrar alleli taşıma sıklığının karşılaştırılması.....	74
Tablo 25b: DEHB alttiplerinin 4 tekrar alleli taşıma sıklığının karşılaştırılması	74
Tablo 26a: DEHB grubunda DRD4 geni 4 tekrar allelinin sahip olan ve olmayanların aile DEYDB ölçek puanlarının karşılaştırılması.....	75
Tablo 26b: DEHB alt tip ve kontrol olgularının tanı ve DRD4 geni 4 tekrar alleli değişkenlerinin aile DEYDB ölçek puanlarına etkisinin değerlendirilmesi	75
Tablo 27a: DEHB grubunda DRD4 geni 4 tekrar allelinin sahip olan ve olmayanların öğretmen DEYDB ölçek puanlarının karşılaştırılması.....	76
Tablo 27b: DEHB alt tip ve kontrol olgularının tanı ve DRD4 geni 4 tekrar alleli değişkenlerinin öğretmen DEYDB ölçek puanlarına etkisinin değerlendirilmesi.....	77
Tablo 27c: DEHB Kombine tip olgularında DRD4 geni 4 tekrar allelinin sahip olan ve olmayanların öğretmen DEYDB ölçek puanlarının karşılaştırılması.....	77
Tablo 28a: DEHB grubunda DRD4 geni 4 tekrar genotipinin WISC-R puanları ile ilişkisi	78
Tablo 28b: DEHB alt tip ve kontrol olgularının tanı ve DRD4 geni 4 tekrar allel değişkeni açısından WISC-R puanlarının karşılaştırılması.....	78
Tablo 29a: DEHB grubunda DRD4 geni 4 tekrar allelinin sahip olan ve olmayanların CDI puan ortalamalarının karşılaştırılması.....	79
Tablo 29b: DEHB alt tip ve kontrol olgularında tanı ve DRD4 geni 4 tekrar allel değişkenlerinin CDI puanı üzerine etkisinin değerlendirilmesi.....	79
Tablo 30: DEHB grubunda KOB eşlik eden ve etmeyen olgularda DRD4 4 tekrar allel sıklığı	80

Tablo 31a: DEHB grubunda DRD4 geni 4 tekrar allelinin sahip olan ve olmayanların ÇDDÖ alt puan karşılaştırılması	81
Tablo 31b: DEHB alt tip ve kontrol olgularında tanı ve DRD4 geni 4 tekrar alleli değişkenlerinin ÇDDÖ ölçek puanlarına etkisinin değerlendirilmesi	82
Tablo 32a: DEHB grubunda DRD4 geni 4 tekrar allelinin sahip olan ve olmayanların ÖBF alt puan ortalamalarının karşılaştırılması	83
Tablo 32b: DEHB alt tip ve kontrol olgularında tanı ve DRD4 geni 4 tekrar alleli değişkenlerinin ÖBF alt puanlarına etkisinin değerlendirilmesi	84
Tablo 33a: DEHB ve kontrol gruplarının 7 tekrar alleli taşıma sıklığının karşılaştırılması	85
Tablo 33b: DEHB alttiplerinin 7 tekrar alleli taşıma sıklığının karşılaştırılması	85
Tablo 34a: DEHB grubunda DRD4 geni 7 tekrar allelinin sahip olan ve olmayanların aile DEYDB ölçek puanlarının karşılaştırılması.....	86
Tablo 34b: DEHB alt tip ve kontrol olgularının tanı ve DRD4 geni 7 tekrar alleli değişkenlerinin aile DEYDB ölçek puanlarına etkisinin değerlendirilmesi	87
Tablo 35a: DEHB grubunda DRD4 geni 7 tekrar allelinin sahip olan ve olmayanların öğretmen DEYDB ölçek puanlarının karşılaştırılması.....	88
Tablo 35b: DEHB alt tip ve kontrol olgularının tanı ve DRD4 geni 7 tekrar alleli değişkenlerinin öğretmen DEYDB ölçek puanlarına etkisinin değerlendirilmesi	89
Tablo 35c: DEHB Restriktif tip olgularında DRD4 geni 7 tekrar allelinin sahip olan ve olmayanların öğretmen DEYDB ölçek puanlarının karşılaştırılması.....	89
Tablo 36a. DEHB grubunda DRD4 geni 7 tekrar genotipinin WISC-R puanları ile ilişkisi.....	90
Tablo 36b: DEHB alt tip ve kontrol olgularının tanı ve DRD4 geni 7 tekrar allel değişkeni açısından WISC-R puanlarının karşılaştırılması.....	90
Tablo 37a: DEHB grubunda DRD4 geni 7 tekrar allelinin sahip olan ve olmayanların CDI puan ortalamalarının karşılaştırılması.....	91
Tablo 37b: DEHB alt tip ve kontrol olgularında tanı ve DRD4 geni 4 tekrar allel değişkenlerinin CDI puanı üzerine etkisinin değerlendirilmesi.....	91
Tablo 38: DEHB grubunda KOB eşlik eden ve etmeyen olgularda DRD4 7 tekrar allel sıklığı	92

Tablo 39a: DEHB grubunda DRD4 geni 7 tekrar allelinin sahip olan ve olmayanların ÇDDÖ alt puan karşılaştırılması	93
Tablo 39b: DEHB alt tip ve kontrol olgularında tanı ve DRD4 geni 7 tekrar alleli değişkenlerinin ÇDDÖ ölçek puanlarına etkisinin değerlendirilmesi	94
Tablo 40a: DEHB grubunda DRD4 geni 7 tekrar allelinin sahip olan ve olmayanların ÖBF alt puan ortalamalarının karşılaştırılması	95
Tablo 40b: DEHB alt tip ve kontrol olgularında tanı ve DRD4 geni 7 tekrar alleli değişkenlerinin ÖBF alt puanlarına etkisinin değerlendirilmesi	96
Tablo 41: Kontrol ve DEHB grubunda DRD4 genotipi dağılımı.....	97
Tablo 42: DEHB alttiplerinin DRD4 genotipi dağılımı	98
Tablo 43a: DEHB ve kontrol gruplarının 4 tekrar genotipi açısından karşılaştırılması	99
Tablo 43b: DEHB alttiplerinin 4 tekrar genotipi açısından karşılaştırılması	99
Tablo 43c: DEHB Kombine tip ve Restriktif tip olgularının 4 tekrar homozigotluğu açısından karşılaştırılması	100
Tablo 43d: DEHB Kombine tip ve kontrol grubu olgularının 4 tekrar homozigotluğu açısından karşılaştırılması	100
Tablo 44a: DEHB ve kontrol gruplarının 7 tekrar genotipi açısından karşılaştırılması	101
Tablo 44b: DEHB alttiplerinin 7 tekrar alleli taşıma sıklığının karşılaştırılması	101
Tablo 45a: Kontrol ve DEHB grubunun DRD4 genotipi sıklığı açısından karşılaştırılması.....	102
Tablo 45b: Kontrol ve DEHB alttiplerinin DRD4 genotipi sıklığı açısından karşılaştırılması	103
Tablo 45c: DEHB alttiplerinin DRD4 genotipi sıklığı açısından karşılaştırılması	103
Tablo 46: DEHB Kombine tip ve Kontrol grubu olgularının DRD4 genotipi sıklığı açısından karşılaştırılması	104
Tablo 47 DEHB Kombine tip ile Restriktif tip olgularının DRD4 genotipi sıklığı açısından karşılaştırılması	105
Tablo 48: DEHB Dikkat eksikliği baskın tip ile Restriktif tip olgularının DRD4 genotipi sıklığı açısından karşılaştırılması	105

Tablo 49a: Tüm örnekleme tanı ve DRD4 genotipinin WISC-R, CDI ve aile- öğretmen DEYDB ölçeği alt puanlarına etkisinin değerlendirilmesi.....	107
Tablo 49b: Tüm örnekleme tanı ve DRD4 genotipinin ÇDDÖ ve ÖBF alt puanlarına etkisinin değerlendirilmesi.....	108
Tablo 49c: DEHB alt tiplerinde, kontrol gruplarında ve tüm örnekleme bahsedilen DRD4 genotiplerinin öğretmen DEYDB ölçeği hiperaktivite ve dikkat eksikliği toplam puanındaki etkisinin değerlendirilmesi	109
Tablo 50a: DAT1 10R/10R genotipine sahip tanı gruplarında DRD4 4 tekrar genotipi sıklığının karşılaştırılması	110
Tablo 50b: DAT1 10R/10R genotipine sahip tanı gruplarında DRD4 7 tekrar genotipi sıklığının karşılaştırılması	110
Tablo 51: DEHB olgularında aile DEYDB ölçeği puanları üzerine DAT1 10/10 tekrar ve DRD4 en az 7 tekrar genotipleri değişkenlerinin ortak etkisinin değerlendirmesi	111
Tablo 52: DEHB olgularında öğretmen DEYDB ölçeği puanları üzerine DAT1 10/10 tekrar ve DRD4 en az 7 tekrar genotipleri değişkenlerinin ortak etkisinin değerlendirmesi ...	112
Tablo 53: DEHB olgularında aile DEYDB ölçeği puanları üzerine DAT1 10/10 tekrar ve DRD4 4/4 tekrar genotipleri değişkenlerinin ortak etkisinin değerlendirmesi.....	113
Tablo 54: DEHB olgularında öğretmen DEYDB ölçeği puanları üzerine DAT1 10/10 tekrar ve DRD4 4/4 tekrar genotipleri değişkenlerinin ortak etkisinin değerlendirmesi.....	114

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Tez çalışmasının yöntemi.....	37
Grafik 2. Örneklem dağılımı	38
Grafik 3. DEHB olgularında KOB görülme sıklığı.....	54
Grafik 4. KOB ek tansı olan DEHB olgularında cinsiyet dağılımı	54
Grafik 5. DEHB alttiplerinde KOB görülme sıklığı.....	54

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
3.AMAÇ	21
4. VARSAYIMLAR	22
5. GEREÇ ve YÖNTEM	23
6.BULGULAR	38
7.TARTIŞMA.....	115
8.SONUÇLAR	135
9.KISITLILIKLAR VE ÖNERİLER	138
10.ÖZET	139
11.KAYNAKLAR.....	140
12.EKLER	166

1.GİRİŞ:

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), çocukluk çağında başlayan, kişinin yaşına uygun olmayan dikkatsizlik, hiperaktivite ve impulsitive ile karakterize bir nöropsikiyatrik bozukluktur (1). DEHB genellikle erken çocukluk döneminde başlayıp, işlevselliği birçok yönden olumsuz etkiler (2). Bozukluk sadece bireyin değil, ailenin hatta toplumun sağlığını etkileyebilmesinden ötürü önemli bir ruh sağlığı problemi olarak kabul edilmektedir. DEHB'nin tüm dünyada görülme sıklığı çocuklarda %5-10 ve yetişkinlerde %4 kadardır (3,4). Yakın zamanda yapılan bir meta analiz çalışmasında ise DEHB'nin tüm dünyadaki ortalama prevalansı % 5,29 saptanmıştır (5). Ülkemizde yapılan DEHB prevelansının boylamsal olarak belirlendiği çalışmada ise %13,8 saptanmıştır (6). Erkeklerde daha sık görülen DEHB'nin erkek/kız oranı, topluma dayalı çalışmalardaki 2:1 oranından klinik çalışmalarda saptanan 9:1 oranına kadar değişmektedir. DEHB'li kızlarda erkeklere göre dikkat eksikliği belirtilerinin daha baskın olması ve hareketlilik, eş zamanlı davranım bozukluğu belirtilerinin daha az olması nedeniyle ev ve okulda daha az fark edildikleri böylece tedavi için uzmana getirilme oranının daha düşük olduğu bildirilmektedir (7). Ülkemizde yapılan boylamsal prevelans çalışmasında DEHB'nin erkeklerde görülme sıklığının daha fazla olduğu bulunmuştur, erkek/kız oranı 3,23'dür (6).

DEHB'nin etyolojisini belirlemeye yönelik pek çok çalışma yapılmış olmasına karşın, bu bozukluğa yol açan kesin etkenler halen tam olarak bilinmemektedir. Ancak etiyolojisi tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen DEHB'nin %76'ya varan oranı ile orta-yüksek genetik geçiş gösteren bir hastalık olduğu belirtilmektedir. Güçlü genetik nedenleri olan ve etyolojisinde birçok faktörün rol oynadığı DEHB'nin günümüzde genel olarak çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıktığı kabul edilmektedir (8). İkiz çalışmalarında kalıtsallık oranının 0.76 olması (1'den küçük olması) bu bozukluğun etiyolojisinde genetik etkilerin yanında çevresel etkilerinde yer aldığını desteklemektedir (9). DEHB dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik belirtileriyle karakterize olsa bile en azından fenotipik düzeyde heterojen bir bozukluktur. Bu nedenle klinik heterojeniteye sahip olan farklı vakaların olasılıkla etyolojik olarak da heterojen olduğu, tüm bu değişkenlerin de bozukluğun seyri ve sonlanımı üzerinde etkili olduğu bildirilmektedir (7).

Yaşla birlikte DEHB sıklığında azalma görülmekte ve çocuklukta tanı konan olgularda DEHB belirtileri ergenlikte %50-80, erişkinlikte ise %30-50 oranında devam etmektedir (10). Bu bilgiden yola çıkıldığında anlaşıldığı gibi bazı çocuklarda belirtiler ergenlik dönemi ve

sonrasında kaybolurken, bazılarında yaşam boyu devam etmekte ve kalıcı olabilmektedir (11). Ancak DEHB belirtilerinin devam etmesinin her zaman tek tip sonlanıma neden olmadığı, duygusal, eğitimsel ve sosyal uyumla ilgili seyrin ve sonlanımın geniş bir yelpazede bireye özgü farklılıklar gösterebildiği bildirilmektedir (12). Bozukluğun seyri ve sonlanımını olumsuz yönde etkileyen genetik ve çevresel risk faktörlerinin saptanması; bu hastalarda erken gelişim dönemlerinden itibaren daha kapsamlı müdahalelerin yapılmasını, gerekli önlemlerin alınmasını ve toplum ruh sağlığının korunmasını sağlayabilmek yönünden önem taşımaktadır.

Etiyolojik açıdan psikiyatri hastalıkları içerisinde en yüksek genetik özellik gösteren bozukluklardan biri olduğu bilinen DEHB'nin, ailesel ve kalıtsal geçiş gösterdiği saptanmışsa da soy ağaçlarının incelenmesi sonrası tutarlı bir Mendelyen kalıtım biçimi göstermemiştir. Bu nedenle son yıllarda DEHB'nin moleküler genetik temeli konusunda çok sayıda çalışma ortaya çıkmıştır. DEHB'nin seyri ve sonlanımdan sorumlu olan genler konusunda giderek artan çalışma olmasına rağmen sonuçların birbirleriyle tam olarak örtüşmediği gözlenmekte bunun da bozukluğun heterojenliğine, etnik farklılıklara ve istatistiksel sınırlılıklar gibi çeşitli değişkenlere bağlı olduğu düşünülmektedir (13).

DEHB üzerine birçok biyolojik teori öne sürülse de, halen geçerliliğini koruyan teorilerin başında dopamin hipotezi gelmektedir (14). DEHB farmakoterapisi de göz önüne alındığında ilaç tedavisine olguların belirgin yanıt vermesinden yola çıkılmış ve DEHB etiopatogenezini değerlendiren çalışmalarda dopaminerjik sistem üzerine odaklanılmıştır. Dopamin Reseptör 4 (DRD 4) ve Dopamin Taşıyıcı Protein (DAT1) geni ile ilişkili genetik varyasyonlar, şu ana kadar üzerinde en çok yoğunlaşılan ve ilişkili bulunan genetik çalışma alanlarıdır (15).

Bu çalışmanın amacı DEHB tanısı almış hasta grubunda DRD4 geni homozigot 7 tekrar (7R) alleli ve DAT1 geni homozigot 10 tekrar (10R) allel polimorfizmleri sıklığının sağlıklı kontrol grubundan farklı olup olmadığını, DEHB alt tipleri açısından bahsedilen genlerdeki polimorfizm sıklığının farklı olup olmadığı araştırmaktadır. DEHB'de fenotipik heterojenitenin olmasının, etiyolojik ilişkilendirme çalışmalarının gücünü azalttığı görüşünden yola çıkarak DSM-V'de farklı bir alt tip olarak gösterilen ve DEHB-Dikkat eksikliği baskın formun daha izole bir alt tipi olarak değerlendirilebilecek DEHB- “kısıtlı (restriktif)” tipinde araştırılacak olmasının fenotipik heterojenitesini azaltarak DEHB'nin genetik boyutunun değerlendirmesinde daha iyi fikir vermesi beklenmektedir. DEHB tanısı almış hastalarda ve kontrol grubunda klinik belirti şiddeti ile genetik polimorfizm varlığıyla ilişkili genetik risk skoru arasında ilişki olup olmadığı da incelenecektir. Ayrıca yalnız bir gende risk alleli polimorfizminin olması ile her iki gende de

risk alleli polimorfizm olmasının klinik belirti şiddeti üzerine etkileri arasında fark olup olmadığı değerlendirilip bu genlerdeki risk alleli polimorfizmlerin aynı anda var olmasının DEHB üzerinde aditif (farklı genlerin toplam etkisinin her genin tek başına olan etkisinin toplamı kadar) ya da kümülatif (farklı genler bir araya geldiğinde her birinin etkisinin toplamından daha büyük) etkisinin olup olmadığının da araştırılması planlanmıştır. Bu yolla, bir bireyde DEHB mevcudiyeti ve belirti şiddeti açısından hangi yatkınlık genlerinin bulunup hastalığa katkı sağladığı ve bu genlerin birbirleriyle etkileşiminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER:

2.1 Klinik Özellikler:

DEHB toplumda oldukça sık görülen, hastaların yarısından fazlasında çocukluk ve gençlik dönemlerinde başlayıp etkisini erişkinlik yaşamında da gösterebilen bir bozukluktur. DEHB belirtileri akademik ve sosyal uyum güçlükleri ve aile içi ilişki sorunları gibi yaşamın pek çok alanında işlev kayıplarına yol açarak yaşam kalitesini olumsuz yönde olumsuz etkileyebilmektedir (16).

DEHB'nin üç temel belirtisi hiperaktivite, dürtüsellik ve dikkat eksikliğidir. DEHB'nin temel özelliği bireyin gelişimsel düzeyiyle uyumsuz biçimde, belirgin ve şiddetli hiperaktivite-dürtüsellik ve/veya dikkatsizlik belirtilerinin olmasıdır. Tanı için belirtilerin en az iki ortamda (ev, okul ya da işyeri gibi) ortaya çıkması, işlevsellikte bozukluk oluşturmaya ve belirtilerden en azından bazılarının 7 yaşından önce başlaması gerekmektedir (1). Hiperaktivite bileşeni dışarıdan en belirgin olarak gözlenen ve ailelerin yoğun yakınmasına neden olan özelliklerdir, daha çok bozucu ve amaçsız olan aşırı hareketlilik söz konusudur. Dikkat eksikliği bileşeninde ise dikkat gerektiren görevlere karşı isteksizlik, devamlı dikkat sorunları nedeniyle tamamlanması gereken görevlerin çok uzun zamanda yapılması, unutkanlık, eşyalarını kaybetme, başlanan işleri bitirememeye, basit hatalar yapma ve dalgınlık şeklinde ortaya çıkar. Yeni ve ilgi çekici uyaranlarla karşılaşan çocuklarda dikkat sorunları belirgin olmayabilirken, ilgi çekmeyen, sıkıcı, yorucu, motivasyonun düşük ya da isteksiz olunan ortamlarda daha da artabilmektedir. Dürtüsellik bileşeninde ise fiziksel olarak tehlikeli aktivitelere sonucunu düşünmeden girişme, sırasını bekleyememe, diğerlerinin sözünü kesme ya da oyunlarının arasına girme, sık sık tartışmaya girme gibi davranışlar dışında, öğrenme ve okul performansını olumsuz etkileyebilecek örneğin soruları daha soru tamamlanmadan çabucak cevaplandırma gibi dürtüsel bilişsel bir tarz görülebilir (16,17).

DSM-IV'de DEHB tanısına ilişkin kriterler arasında duygu durumunu kapsayan herhangi bir özellik olmasa da, bu hastaların duygularını yönetmekte ve duygu durumu düzenlemekte yoğun çaba harcamak zorunda kaldıkları bilinmektedir (18). Özellikle son yıllarda üzerinde çokça durulan “emosyonel disregulasyonu” açısından DEHB olan hastaların sıklıkla duygusal bir kararsızlık yaşadıkları, sık sık canı sıkılmış bir tavır veya demoralize olmuş tavır, asabi şikâyetler, tepkisellik, ani öfke patlamaları ve duygulanımda nedensiz ani değişiklikler sergileyebildikleri tarif edilmiştir. DEHB olan kişilerin düş kırıklığına karşı düşük toleranslı

olduğu ve gündelik yaşamın stresiyle başa çıkarken kendilerini kolayca gergin veya bunalmış hissettikleri ifade edilmiştir (18,19). Ayrıca DEHB olan hastalar toplum içinde sosyal durumları anlamada yaşanan zorluklar nedeniyle yanlış yorumlayarak, bu durumlara uygunsuz tepkiler verebilir. Diğer çocuklara uyum sağlamada ve kurallara uymada zorluk çekerler. Sosyal ve akademik sorunlar uzun dönemde fiziksel ve ruhsal gelişimi ve benlik saygısını olumsuz yönde etkileyebilir (20).

DEHB olan çocuk, genç ve ergenlerde eşlik eden psikiyatrik bozukluk olma olasılığı oldukça fazladır. Bu oran yaklaşık %70-80 civarındadır (16). Belirli alt tiplerinde bazı ek tanıların görülme oranının daha fazladır örneğin Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu (KOB), Davranım Bozukluğu (DB), Madde ve Alkol Kullanım Bozuklukları (MAKB) daha çok DEHB bileşik tip ve hiperaktif-dürtüsellik baskın tipte görülürken, kaygı bozuklukları, duygudurum bozuklukları ve öğrenme bozuklukları sıklıkla dikkat eksikliği baskın tipte görülür (21). Kapsamlı çalışmalardan biri olan MTA araştırmasında ek tanı almayan DEHB olguları %31 iken, DEHB’de ek tanı sıklığı; KOB %40, Anksiyete bozukluğu %34, DB %14, Tik bozukluğu %11, Duygudurum bozukluğu %4 şeklindedir (22). Bunun yanında birçok çalışmada Karşıt olma-karşı gelme bozukluğunun (KB) %30-60, davranım bozukluğunun (DB) %30-50, major depresyonun %3-75, anksiyete bozukluklarının %25-33, gelişimsel koordinasyon bozukluğunun yaklaşık %50, tik bozukluklarının %3-34, öğrenme bozukluğu %5-70, bipolar bozukluk %0-27 oranında DEHB’ye eşlik ettiği saptanmıştır (23-27).

2.2 Etiyoloji:

DEHB’nin etiyolojisini belirlemeye yönelik pek çok çalışma yapılmış olmasına karşın, bu bozukluğa yol açan kesin etkenler halen tam olarak bilinmemektedir. DEHB patofizyolojisinde çevresel ve genetik faktörlerin etkileri olduğu kabul edilen heterojen bir bozukluktur. Fenotipik düzeyde heterojen bir bozukluk olan DEHB’nin, klinik olarak tek tip bir klinik bozukluk şeklinde olmaması olasılıkla etyolojik olarak da heterojen olduğundan kaynaklandığı ve tüm bu değişkenlerin de bozukluğun seyri ve sonlanımı üzerinde etkili olduğu bildirilmektedir (7). Birçok psikiyatrik ve diğer tıbbi hastalıklara oranla genetik geçişi (kalıtılabilirlik) oranı oldukça yüksek olan DEHB klasik mendelyen kalıtım örüntüsünü izlemeyen karmaşık bir bozukluktur. Farklı çevresel faktörlere ek olarak, birçok genin bozukluğa olan genetik yatkınlıktan sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Bu yolla, bir bireyde

DEHB'nin gelişimi ve ilerlemesi, hangi yatkınlık genlerinin bulunduğuna, bunlardan kaçının hastalığa katkı sağladığına ve bu genlerin birbirleriyle ve çevreyle olan etkileşimine bağlı gibi görünmektedir.

2.2.1 Çevresel faktörler:

Çevresel faktörlerin bozukluğun gelişiminde temel bir etkiden çok hazırlayıcı ve ortaya çıkışı hızlandırıcı bir etmen olduğundan söz edilebilir. Bir izlem çalışmasında ailesel işlev bozukluklarının ve düşük gelir seviyesinin, bir ya da daha fazla psikiyatrik bozukluk varlığının DEHB'nin ortaya çıkışının ve kalıcılığının göstergesi olabileceği saptanmıştır (28). Ailede kronik anlaşmazlık, düşük sosyoekonomik düzey, özellikle annede olmak üzere ebeveynlerde psikopatolojinin olması, ailede suç öyküsü, koruyucu aile tarafından yetiştirilme gibi bazı psikososyal güçlüklerle DEHB arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Ayrıca parçalanmış aile çocuklarında ve tek çocuk olanlarda DEHB'nin daha fazla olduğu saptanmıştır (29). Bunların yanında başına sosyoekonomik düzeyin DEHB gelişiminde katkısının olmadığı bulunmuştur (21).

DEHB ile gebelik ve doğum komplikasyonları arasındaki ilişkileri değerlendiren araştırmalar farklı sonuçlar verse de, genel görüş bu komplikasyonların (eklampsi, toksisemi, uzamış doğum eylemi, fetal distres, antepartum kanama, düşük doğum ağırlığı, anne hijyeninin kötü olması gibi) hastalık için risk oluşturduklarıdır (30). Ayrıca DEHB ile yaygın olarak ilişkilendirilen bazal gangliyonlar beyinde metabolik olarak en aktif yapılardan biridir ve hipoksik hasara çok duyarlıdır (31). Frontal lobda perinatal dönemde gelişen bir hasarın da dikkat, motivasyon, plan yapma gibi bilişsel süreçleri etkileyebileceği bildirilmektedir (32).

Gebelikte ve postnatal erken dönemde sigara ve alkol kullanımının etkileri araştıran çalışmalarda; aile psikopatolojisi, psikososyal güçlükler, davranım bozukluğu komorbiditesi gibi faktörler kontrol altına alındığında alkol ve sigara kullanımının çocuklarda davranışsal ve bilişsel süreçlerde bozukluğa yol açarak DEHB etiyolojisinde rol oynadığı öne sürülmektedir (33-35). Prenatal dönemde alkole maruz kalmış çocuklar hiperaktivite, yıkıcı-suça yönelik veya impulsif davranışlar yanında psikiyatrik bozukluklar için artmış riske sahiptirler (36). Gebelikte nikotine maruziyet ise fetal pre-sinaptik yüksek afiniteli $\alpha 4\beta 2$ nöronal nikotinik reseptör kompleksinde uyarılmaya yol açar ve gelişmekte olan dopaminerjik nöronlardan artan DA salınımına neden olması sonucu, DRD4 reseptörleri aracılığıyla nörit (neurite) büyüme ve dallanmasında değişiklikler meydana gelir. Nöronal maturasyondaki bu gelişimsel

değişiklikler nöronal organizasyon ve fonksiyonlarda kalıcı değişikliklerle sonuçlanır (37). Prenatal nikotin maruziyeti sonrası dopaminerjik ve noradrenerjik sistemlerin hipoaktif ve eksojen stimülasyona yanıtızsız olduğu bulunmuştur (38). Prenatal nikotin kullanımının aynı zamanda nikotinle tetiklenen norepinefrinin salınımında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (39). Katekolaminerjik sistemin gelişimindeki bu bozulmanın DEHB sıklığındaki artış ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (31).

Her ne kadar boya maddeleri, koruyucu gıda katkıları, yüksek sukroz içeren diyetler, yüksek kurşun maruziyeti, düşük çinko düzeyleri gibi birçok çevresel faktör ile DEHB'nin olası ilişkisini öne sürse de bunların neden olma, etkileme dereceleriyle ilgili yeterli bilimsel veri yoktur (30,40)

2.2.2 Nörobiyolojik faktörler:

DEHB nörobiyolojisi ile ilgili veriler nörotransmitter ve nörogörüntüleme çalışmalarından elde edilmektedir. DEHB'nun patofizyolojisinin tek bir nörotransmitter sistemindeki abnormaliteden ötürü kaynaklanmadığı ve heterojen bir bozukluk olduğu belirtilse de çalışmalar başlıca katekolaminerjik sisteme, özellikle de dopamin (DA) ve norepinefrine (NE) yöneliktir (7). Ayrıca diğer ilişkilendirilen nörotransmitterler serotonin, glutamin ve nikotinerjik sistemdir.

Psikostimulanların DA ve NE'nin sinaps aralığından presinaptik nörona geri alınımını engellediği, ekstra nöronal aralığa monoaminlerin salınımını arttırdığı gösterilmiştir. İlaç tedavileri, özellikle DEHB ile yakından ilişkili beyin bölgesi olan prefrontal korteksteki DA ve NE salınımı üzerine etkilidir. Dopaminerjik reseptör fonksiyonunu veya sinaptik dopamin düzeyini etkileyecek genetik değişiklikler prefrontal kortikal fonksiyonları olumsuz yönde etkileyebilir (41). Dopaminin dikkat eksikliği, hiperaktivite, öğrenme sorunları, DEHB'de sorunlu olduğu düşünülen koşullu ödül mekanizmaları ve işleyen bellekte rolü olduğu ifade edilmektedir (9). Dopaminde olduğu gibi norepinefrinin ılımlı düzeyleri uygun prefrontal kortikal fonksiyonlar için kritiktir. Noradrenalin özellikle postsinaptik alfa 2A reseptörleri aracılığıyla işleyen bellek, dikkatin düzenlenmesi, davranışların inhibisyonu ve plan yapmayı içeren birçok prefrontal kortikal fonksiyonları düzenler. Serotoninin DEHB'deki rolünün ise diğer nörotransmitterlerle olan etkileşimden ötürü olduğu düşünülmektedir (41). Ve Serotonine göre görece düşük DA aktivitesinin impulsivite, dikkatsizlik ve hiperaktivite gibi

belirtilerle ilişkili olduğu söylenmektedir (42). Prefrontal glutamaterjik nöronlar orta beyinde dopamin ve serotonin içeren nörotransmitterlerin salınımını düzenler. DEHB’de glutamaterjik sistemin anormal olduğunu gösteren kanıtlar az da olsa giderek artmaktadır (43). Nikotinerjik sistem ilişkisine bakıldığında, nikotin verildiğinde nigrostratial ve mezolimbik dopaminerjik nöronlarda DA salınımı artar ve nikotin lokomotor uyarıcı etkisi ventral tegmental alandan başlayıp mezolimbik dopaminerjik yollara ilerlemektedir (44). Ayrıca nikotin DEHB’li çocuklarda dikkati iyileştirdiği belirtilmektedir (45).

Yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında DEHB’ye özgül bir yapısal ya da fonksiyonel işlev bozukluğu bulunamamakla birlikte, tüm bu çalışmaların sonucunda yürütücü işlevlerden sorumlu olduğu bilinen beyin alanlarında yapısal ve işlevsel anormallikler saptanmıştır (17). Yapısal beyin görüntülemelerinde tüm beyin hacminde azalmanın yanı sıra bölgesel farklılıklarda bildirilmiştir (46). DEHB olan hastalarda toplam beyin hacminin özellikle sağ tarafta olmak üzere %3-5 daha küçük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca kontrollerden farklı olarak üç bölgede belirgin farklılık saptanmıştır; bunlar daha küçük nukleus kaudatus volümü, daha küçük prefrontal korteks volümü, özellikle vermis bölgesi olmak üzere daha küçük serebellum volumüdür (47,48). 5-18 yaş arası çocuklarda yapılan geniş kapsamlı çalışmada hasta grubunda, kaudat nükleus dışında, hacmi azalmış olan yapıların çocukluk ve ergenlik döneminde de belirgin derecede küçük olduğu ancak bu yapılarla ilgili gelişimsel eğrilerin hasta olmayan çocuklarla paralel seyir gösterdiği saptanmıştır. Bu bulgu da DEHB’nin semptomlarının ortaya çıkışını tetikleyen olayların (genetik yada çevresel etkenler) erken dönemde oluştuğunu ve ilerleyici olmayan bir seyir gösterdiğini desteklemektedir. Ayrıca hasta ve kontrol grubundaki bu farklılıkların psikostimulan kullanımından bağımsız olduğu gözlenmiştir (47). Fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmalarında en çok ilgilenilen alanlar DEHB’de etkilenen işlevlerle ilişkili olan dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK), ventrolateral prefrontal korteks (VLPFK), dorsal anterior singulat korteks (dASK) ve striatumdur (putamen ve kaudat) (17). Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ile DEHB’li çocuklarda yapılmış çalışmalarda prefrontal korteks, temporal korteks ve striatum kanlanmasında azalma saptanmıştır (49,50) Pozitron emisyon tomografisi (PET) ile yapılan ilk geniş çaplı çalışmada ise DEHB olgularında sağlıklı kontrollere kıyasla serebral metabolizmanın %8,1 azaldığı ve bu azalmanın en fazla olduğu alanlar ise dASK, premotor ve sensorimotor alanlar olduğu saptanmıştır (51). Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmalarında da DLPFK, VLPFK, dASK, striatum işlevselliğinde bozulma, hipoaktivasyon ortaya çıkmıştır.(52,53)

Fonksiyonel ve anatomik açıdan DEHB nörobiyolojisini açıklamaya çalışan ilk teorilerde frontal bölgelerde ve buradan limbik bölgeye uzanan subkortikal bağlantılarda disfonksiyon olduğu ifade edilmiştir. Dolayısıyla başlangıçta DEHB’ndan limbik yapılar üzerinde frontal inhibisyon kontrolünden ibaret olan tek bir dikkat sisteminin sorumlu olduğu düşünülmüştür. Buna karşın “tek bir dikkat merkezi teorisi” – her ne kadar birçok nöropsikolojik, fonksiyonel ve nörotransmitter çalışmalarıyla desteklense de – olguların tümünü açıklamakta zorluk yaşanmıştır. Sonrasında fonksiyonel ve anatomik bakış açısından, dikkat sistemiyle ilgili iki nöronal döngüden söz edilmiştir: “Ön dikkat döngüsü” dopaminerjiktir, prefrontal sistem ve subkortikal bağlantılarını içerir, inhibisyon kontrolü ve işleyen bellek gibi yürütücü işlevlerden sorumludur. “Arka dikkat döngüsü” primer olarak noradrenerjiktir ve seçici dikkatin düzenlenmesinden sorumludur. Ayrıca locus ceruleus da dikkat üzerinde önemli bir role sahiptir, sadece norepinefrinik nöronlar içeren bu alan spesifik uyarıya cevabında çok aktif olmaktadır (7). Son zamanlarda ise yürütücü işlevler (Yİ) ilgili üç yapısal nöronal sistemden söz edilmektedir. “Fronto-stratial döngü” tepkilerin baskılanması, planlama, işleyen bellek, dikkati dağıtıcı uyarılardan korunma gibi “soğuk Yİ”lerden sorumlu iken, “Fronto-limbik döngü” duygusal kontrol, motivasyon, hiperaktivite ve dürtüsellik, agresyona yatkınlık gibi “sıcak Yİ”lerden sorumludur. Son olarak “Fronto-serebellar döngü” ise motor koordinasyon, davranış zamanlaması, zaman sırasına koyma gibi “zamansal Yİ”lerden sorumludur. Araştırmacılar, DEHB’li hastaların “soğuk Yİ”, “sıcak Yİ” ve “zamansal Yİ” alanlarından birinde ve ya her üç alanda yetersizlik yaşayabileceğini ve bunun da farklı DEHB semptom kümeleri ile ilişkili olabileceğini ifade etmişlerdir (54-56)

2.2.3 Genetik faktörler:

Çevresel faktörlere ek olarak küçük etkiye sahip birçok genin bozukluğa ait genetik yatkınlıktan sorumlu olduğuna inanılan DEHB, klasik mendelyen kalıtım örüntüsünü izlemeyen multifaktöryel bir bozukluktur. Bu yolla, bir bireyde DEHB’nin gelişimi ve ilerlemesi, hangi yatkınlık genlerinin bulunduğu, bunlardan kaçının hastalığa katkı sağladığına ve bu genlerin birbirleriyle ve çevreyle olan etkileşimine bağlı gibi görünmektedir (57).

DEHB’nin genetik boyutları üzerine yapılmış çalışmalar Coghill ve ark. tarafından davranışsal genetik çalışmaları ve moleküler genetik çalışmaları şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Davranışsal genetik çalışmaları; bozukluğun DEHB’li çocukların akrabalarında sağlıklı

kontrollerle karşılaştırıldığında daha sık olduğunu gösteren “aile çalışmaları”, dikkatle ilgili işlev bozukluğunun orta-yüksek oranda kalıtılabilirliğiyle uyumlu sonuçlar veren “ikiz çalışmaları” ve evlat edinen ebeveynlerle karşılaştırıldığında biyolojik ebeveynlerde DEHB sıklığının daha yüksek olduğunu gösteren “evlatlık çalışmaları” bu alanda önemli veriler sağlamıştır. Moleküler genetik çalışmalarını ise “linkaj” ve “assosiasyon” çalışmaları şeklinde ikiye ayrılmıştır. Linkaj çalışmaları daha çok kalıtım kalıbı bilinen, kuşak geçişi gösteren aile çalışmaları içerirken, nitekim kalıtım kalıplarını belirlemek her zaman kolay değildir. Asso-siyasyon çalışmalarında kuşaklar arası segregasyonun test edilmesinden çok, vaka ve kontroller arasında anlamlı fark olup olmadığı test eden populasyon çalışmalarıdır. Linkaj çalışmalarında birçok gen içeren kromozomal yapılar değerlendirilirken, assosiyasyon çalışmalarında ise genellikle tek bir nukleotid değişikliğini dahi içeren tek gen varyasyonları değerlendirilir (58).

DEHB’de genetik etkenlerin önemi ilk olarak 70’li yıllarda Morrison&Stewart ve Cantwell tarafından ortaya konmuştur. Bu iki çalışmada DEHB’li çocukların aileleri değerlendirildiğinde kontrol grubuna oranla dehb tanısı alan çocukların ailelerinde yüksek psikiyatrik hastalık tanısı ve çocukluk dönemlerinde yüksek DEHB öyküsü saptanmış ve DEHB’nin nesilden nesile aktarılan bir psikiyatrik bozukluk olduğu ayrıca DEHB’nin erişkin yaştaki psikiyatrik hastalıklar açısından yordayıcı olduğu belirtilmiştir (59,60). Yapılan bir çok aile temelli çalışmalarda DEHB’li çocukların ebeveynlerinde ve kardeşlerinde DEHB riskinin 2-8 kat arttığı bildirilmiştir (8,30,61,62). Çocukluk çağı başlangıçlı ADHD tanısı almış ebeveynlerin çocuklarına KSADS-E yapılarak değerlendirildikleri çalışmada çocukluk çağı başlangıçlı erişkin DEHB vakalarının çocukları %57 oranında DEHB tanı kriterlerini karşıladığı saptanmıştır ve erişkindeki DEHB’nin çok güçlü ailesel etiyolojik risk faktörü oluşturduğu belirtilmiştir (63).

Fakat aile çalışmalarından elde edilen kanıtların, çevresel faktörlerden etkilenme olasılığını tam olarak ekarte edememesi nedeniyle, genetik faktörlerin gerçek etkisini belirlemede ikiz ve evlatlık çalışmaları daha çok önem taşımaktadır (8). İkiz çalışmalarında çiftler arasındaki eş hastalanma oranı (konkordans), kalıtılabilirliğin ölçümünü ve böylece fenotipin ne kadarının genetik faktörlerden etkilendiğini değerlendirmeyi sağlar (57). Bir bozukluk genetik etkenler tarafından kuvvetle etkileniyorsa, eş hastalanma için en çok riskin monozigot ikizlerde olacağı, dizigot ikizlerde ise riskin kontrollerle monozigot ikizler arasında olacağı düşünülebilir. Tek yumurta ikizlerinde bu belirtiler için eş hastalanma oranı %59- 92 iken, çift yumurta ikizlerinde %29-42’dir (20). 20 ikiz çalışmasının değerlendirildiği bir meta analiz

çalışmasında ortalama katılabilirliğin 0.76 olduğu saptanmıştır (8). Bu sonuç diğer durumların kalıtılabilirliği ile kıyaslandığında DEHB'nin kalıtılabilirlik düzeyinin boy uzunluğunun kalıtılabilirliğine yakın (0.8-0.91) iken, zekanın kalıtılabilirliğinden (0.5-0.7) daha yüksek olduğu saptanmıştır (58) DEHB etiyolojisinin yaklaşık %80'inin genetik etkenlerce oluşturulduğu ya da etkilendiği belirtilmekle birlikte bu sonuçlar DEHB'nin psikiyatrik bozukluklar içerisinde en yüksek genetik özellik gösteren bozukluklardan biri olmasına rağmen sadece genetik etkenlerle açıklanamayacağı şeklinde de yorumlanmıştır (13,64).

Evlat edinme çalışmalarıyla ilgili olarak ebeveynler biyolojik çocuklarına bir hastalık için riski, hem biyolojik hem de çevresel yollarla aktarabilirken; evlat edindikleri çocuklarda sadece çevresel etkenlerle bu riski arttırabilmektedirler. Evlat edinilen çocuklarla yapılan çalışmalarda; evlat edinen ailelerin, biyolojik anne babalara kıyasla daha az hiperaktivite ve ilişkili yıkıcı davranım bozuklukları gösterdiği ve yine DEHB tanılı çocukların biyolojik anne babaları, evlat edinen anne babalarından daha düşük dikkat performansı sergilediği saptanmıştır (65,66). Ayrıca 2000 yılında yapılan bir çalışmada; evlat edilen DEHB'li çocukların biyolojik olmayan ebeveynlerinde %6, normal (evlatlık olmayan) DEHB vakalarının biyolojik ebeveynlerinde %18, herhangi hastalığı olmayan kontrol olgularının ebeveynlerinde %3 oranında DEHB saptanmıştır. Bu bulgu DEHB'nin genetik etiyolojisini desteklemektedir (67). Tüm bu davranışsal genetik çalışmaları verilerine dayanılarak çocuklukta başlayıp erişkinlikte kalıcılık gösteren DEHB'nin moleküler genetik çalışmalarının da özellikle araştırılması gerektiği vurgulanmıştır (68).

DEHB'nun genetik boyutlarını aydınlatabilmek için yürütülen moleküler genetik çalışmalar iki ana yaklaşımı kullanmaktadır. “Genom taramaları”, DEHB için yatkınlık oluşturan genlere yönelik herhangi bir öncül hipotezin varlığına dayanmadan tüm kromozomal yerleşkeleri tararken, “aday gen yaklaşımı” bozukluğun doğasına dair teorik ve deneysel kanıtların varlığında belirlenen bir veya birkaç geni değerlendirmektedir.(14)

Genom tarama yönteminde tüm genom boyunca yayılan hangi kromozomda lokalize olduğunu kesin olarak bildiğimiz genetik belirleyiciler (DNA marker) kullanılır. Burada hastalığın hangi kromozomda ya da hangi aday gen ile ilişkili olacağına dair bir öngörü yoktur. Genomu belli aralıklarla tarayan, kromozom lokalizasyonları belli marker panelleri kullanılarak tüm genom rastgele taranmaya başlanır ve istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunacak kromozom parçasına rastlanılmaya çalışılır (14,21). DEHB ile ilişkili olabilecek genlerin incelenmesi için tüm genom taraması yönteminin kullanıldığı az sayıda çalışma

yapılmıştır. DEHB için yürütülen bir genom taramasında 126 kardeş çiftini 404 adet marker ile değerlendirilmiş ve 5p13, 10q26, 12q23 ve 16p13 için iki genin birbirleri ile rastlantısal olmayacak şekilde, ilişkili olarak aktarıldığı saptanmıştır (69). İki yüz üç aileden oluşan daha geniş bir örnekleme yürütülen takip çalışmasında ise 16p13 ile ilgili kanıtlar elde edilmiştir (70). Bakker ve arkadaşlarının 164 kardeş çiftini 402 marker ile değerlendirdikleri çalışmada ise 7p13, 9q33, 15q15 bölgeleri belirlenmiştir (71). Ogdie ve arkadaşları ise 2002’de yapılan çalışmayı genişleterek yaptıkları yayında, ek olarak 17p11 bölgesiyle olan bağlantıdan bahsetmişlerdir (72). Kolombiya’da yapılan diğer çoklu aile çalışmasında 8q12, 11q23, 4q13, 17p11, 12q23 ve 8p23 bölgeleri bağlantılı bulunmuştur (73). Sonuç olarak en anlamlı bağlantı bulunan bölgelerin 16p13 ve 17p11 olduğu belirtilmiş ve ilginçtir ki bu bölgeler 5p13’e benzer şekilde otizmde de ilişkili bulunmuştur (72). Olası bağlantılar saptanmış olsa da tüm bu genom taraması çalışmalarından belirli bir genin araştırılmasına yönelik insan genomundaki belirli bir bölgeyi gösteren güçlü sinyaller elde edilmemiştir. Ancak bu güçlü sinyalleri saptanamamış olması, yüksek olasılıklı risk allellerinin bir araya gelmesine (çoklu gen etkisi) yada genlerin çevreyle etkileşimine bağlı olarak DEHB oluşmayacağı anlamına gelmemektedir (14).

DEHB ile ilişkili ilk moleküler genetik çalışmaları, fonksiyonel aday gen çalışmaları olmuştur. Fonksiyonel aday gen yaklaşımında bilimsel verilere dayalı olarak kromozomal yerleşimi belli olan bir veya daha fazla gen incelenmiş ve birçok aday gen çalışmasında biyolojik olarak ilişkili genlerin DEHB’ye yatkınlığı etkileyip etkilemediğini saptamak için ilişkilendirme (association) metodu kullanılmıştır. Fonksiyonel aday gen çalışmaları vaka-kontrol veya aile temelli çalışmalardır. Vaka-kontrol çalışmaları DEHB olan hastalar ve sağlıklı kontroller arasındaki allel sıklığını karşılaştırır. DEHB riskini artıran genlerin DEHB olan hastalarda daha yaygın olması beklenir. Aile temelli çalışmalar ise, ebeveynlerin DEHB olan çocuklarına geçirdikleri (transmitted) allellerle geçirmediikleri allelleri karşılaştırır. Bir allel DEHB riskini artırıyorsa, bu allelin hasta bireylere iletilmesi, sağlıklı olanlara iletilmemesi beklenir. DEHB çalışmalarındaki aday genler, gen ürününün DEHB’nin etyolojisiyle ilişkili olduğunu gösteren nörobiyolojik çalışmalar veya teorik bilgiler doğrultusunda seçilmektedir. Aday genlerin seçiminde çoğunlukla dopaminerjik ve daha az oranda da noradrenerjik ve serotonerjik sistemlerle ilişkili proteinleri kodlayan genlere odaklanmıştır. Çünkü bir önceki konu başlığı olan nörobiyolojik faktörlerde de bahsedildiği gibi, birçok çalışmada bu nörotransmitterlerin DEHB patofizyolojisiyle yakından ilişkili olduğunu gösterilmiştir (74). Ayrıca bozukluğun farmakoterapisini de göz önüne alındığında

etkin olarak tedavisini sağlayan ajanlar ya dopamin geri alımını (örn. stimulanlar) ya da norepinefrin geri alımını(örn. trisiklik antidepresanlar, atomoksetin) engellemektedir. Buna karşılık, nikotinik sistem üzerinden etki eden ilaçların etkinliği daha düşüktür, serotonerjik sistem üzerinden etki eden ilaçlar ise bu bozukluğın tedavisinde yer almamaktadır. DEHB'nin tedavisinde kullanılan ilaçlar ve nörobiyolojisi göz önüne alınarak bu bozuklukla ilgili genetik çalışmalarda özellikle dopaminerjik daha az oranda noradrenerjik ve serotonerjik sistemlere odaklanılmıştır (13).

Dopamin eksikliği teorisinin günümüzde DEHB açısından en geçerli biyolojik teorilerden biri olmasından ötürü dopamnerjik sistemle ilişkili moleküler genetik araştırmaların sayısı giderek artmıştır. DEHB tedavisinde yüksek etkinliğe sahip metilfenidatın temel tedavi edici etkisini dopaminin sinaptik aralıktan presinaptik terminale geri alımını sağlayan dopamin taşıyıcısının inhibisyonuyla hücredişı dopaminin kullanılabilirliğini artırarak yaptığına dair kanıtlar mevcuttur (47-75). Ayrıca yürütücü nöropsikolojik işlevler ve frontostratial döngülerin sağlıklı çalışan dopaminerjik yolaklarla bağlantılı olması, dopaminerjik sisteminin DEHB'de en çok araştırılan nörotransmitter sistemi olmasına neden olmuştur.

Ayrıca hayvan çalışmaları da dopaminerjik mekanizmayı desteklemektedir. Örneğin DAT1 geninin her iki kopyasının olmadığı farelerin; normal ve tek bir DAT1 gen kopyası sağlam farelerle kıyaslandığında DEHB benzeri artmış motor aktivite sergilediklerini ("knock out mice") ve bu belirtilerin stimulan tedavisi ile hiperaktivitesinin gerilediği saptamıştır (76,77). Jaber ve arkadaşları da DAT1 geni işlevsizleştirilmiş DEHB benzeri belirti sergileyen farelerde striatumda tirozin hidroksilazda (dopamin sentezindeki anahtar enzim) ve dopaminde azalma saptamışlardır (78). Çeşitli maddelerin verilmesi sonrası DEHB modeli oluşturulmuş hayvan çalışmaları da dopaminerjik sistemle ilişkiyi göstermiştir. İlk olarak sıçanlarda 6-OH dopamin kullanılması sonrası dopaminerjik yolakların hasarlanacağı ve böylece DEHB'nin etkin bir şekilde modellenebileceği belirtilmiş (79). Ayrıca belli aralıklarla, süreğen ve düşük dozlarda bir nörotoksin olan N-Metil-4-Fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) kullanılarak katekolaminerjik iletinin engellendiği maymunların da DEHB'nin hayvan modelinin oluşturulduğu kabul edilmiştir. Bu nörotoksinin, fronto-striatal yolakların işlevini bozarak maymunlarda DEHB'na yol açtığı düşünülmektedir (80). Bu lezyonlar ve ortaya çıkardıkları davranış değişikliklerinin frontal lob lezyonu olan maymunlardakini andırdığı bildirilmiştir (81). Bu maymunların metilfenidat ve bir dopamin D2 reseptör agonisti olan LY-171555 ile tedavisi ile davranış değişikliklerinin tersine döndüğü ancak bilişsel işlev bozukluğunun devam ettiği bildirilmiştir (82). Bunların yanında

“spontan hipertansif sıçanlarda” gözlenen lokomotor hiperaktivite ve performans bozuklukları nedeniyle bazı araştırmacılar bu hayvanları DEHB’nin modellenmesinde kullanmışlardır. Spontan hipertansif sıçanlara elektriksel uyarı verilmiş ve uyarım sonrası spontan hipertansif sıçanların prefrontal korteks, kaudat nükleus ve putamenlerinden alınan kesitlerde dopamin salımının kontrol gurubundakilere göre anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir. (83) Yine spontan hipertansif sıçanlarda kaudat-putamen, nükleus akkumbens ve olfaktör tüberkülde DRD1 ve DRD5 dopamin reseptörlerinin düşük afiniteli formlarında artma olduğunu ve stimulan tedavisinin bu reseptörlerin işlevini düzelttiğini saptamıştır (84).

Tüm bu nedenlerden ötürü beyin yapısı, fonksiyonu ve biyokimyasıyla ilgili risk oluşturan genlerin belirlenmesi için yapılan endofenotip çalışmalarında genel olarak dopaminerjik sistem araştırılmıştır. Dopaminerjik sistemle ilişkili en sık çalışılan ve yayınlanan genler ise Dopamin reseptör 4 (DRD4) geni ve Dopamin taşıyıcı (DAT1) genidir. (62) İlişkilendirme (assosiasyon) çalışmalarında DRD4 ile ilgili 31 çalışma (21’i pozitif), DAT1 ile ilgili 26 çalışma (17’si pozitif) yapılmıştır (85) Meta analiz çalışmaları DRD4 ile DEHB arasındaki ilişkiyi tutarlı bir şekilde desteklerken, DAT1 geni açısından meta analiz çalışmaları sonuçları tartışmalıdır (8,86). DAT1 ile ilgili üç meta analiz çalışması negatif sonuç bulurken (86, 87, 88), iki meta analiz çalışması ise zayıf bir ilişki olduğunu belirtmiştir (8,24).

2.2.3.1. Dopamin reseptör 4 (DRD 4) geni

Genlerin DEHB’nin beyin biyokimyasını etkilediğine dair çalışmalar sıklıkla DRD4 genini araştırmıştır. G proteinine bağlı olan DRD4 reseptörü frontal korteks, orta beyin (midbrain) ve amigdalada yoğun olarak bulunur. Bu reseptörü kodlayan DRD 4 geni kromozom 11p15.5 bölgesinde bulunur (89,90). Dopamin ve noradrenalin de DRD4 reseptörünün potent agonistleridir (91).

Aday gen çalışmaları özellikle DRD4 geninin ekson 3’ündeki 48 baz çiftlik “değişken sayıda ardışık tekrarlar (VNRT)” gösteren bölgesine odaklanmıştır. Allel tekrar sayıları 2 (2R) ve 11 (11R) arasında değişmektedir. Bu farklılık, reseptörün sitoplazma içerisinde yer alan üçüncü halkasındaki aminoasitin bir polimorfizmine uymaktadır. Bu bölge G proteinlerine bağlanarak, hücre içi cAMP seviyelerindeki değişiklikler yoluyla sinyal iletimini düzenler. Fonksiyonel açıdan bakıldığında DRD4 7 tekrar (7R) reseptörü adenil siklaz bağlaması ve cAMP düzeylerinin azaltılması yönünden 4 tekrar (4R) ve 2 tekrar (2R) reseptörlerinden 2-3

kat daha düşük potansa sahiptir. Bu nedenle 2R ve 7R tekrar allellerinin, 4R tekrar alleliyle karşılaştırıldığında beklenenin altında DA sinyaliye yol açtığı düşünülmektedir (92,93).

DRD4 geni VNRT bölgesindeki çoklu tekrarlar şeklindeki polimorfizm nedeniyle DRD4 reseptörü farklı toplum ya da bireyler arasında değişkenlik gösterebilmektedir (94,95). En sık gözlenen üç genetik varyasyon (2, 4 ve 7'li tekrarlar) tüm populasyonlardaki allel çeşitliliğinin %90'dan fazlasını oluştururlar. En sık gözlenen DRD4 tekrar alleli 4 tekrar (4R) iken ikinci en sık 7 tekrar (7R) ve sonrasında ise 2 tekrar (2R) gelmektedir (96,97).

Birçok genetik demografi çalışmaları tüm dünya populasyonunda 7R ve 2R alleli sıklıklarının geniş bir yelpazede çeşitlilik gösterdiğini, örneğin Güney Amerika'da DRD4 7R allel sıklığı %78'ler civarındayken, Güney Asya'da bu oran %0-2 arasında değişmektedir (98-101). Daha önceleri DEHB'nin dünyadaki prevalans dağılımının homojen olduğu belirtilse de, Polanczyk ve arkadaşlarının yaptığı metaregresyon analiz çalışması ise bozukluğun prevalansının dünya üzerinde heterojen dağılım gösterdiğini destekler niteliktedir. Ayrıca DRD4 ve DEHB arasındaki karmaşık etkileşimi açısından önemli olduğu ve bunun yanında kültürel nörobilimin temel ilgi alanlarından olan gen-kültür etkileşimi açısından bize ipuçları verdiği düşünülmektedir (102,103). 7R allelinin atasal kökeninin 4R varyantı olduğu, 2R allelinin ise 7R ve 4R allelinin birleşiminden türemiş olabileceği iddia edilmektedir. 7R alleli, 4R allele göre körelmiş stimulan yanıtı ile ilişkilendirilmiştir. Bunların birleşiminden türediği iddia edilen 2R tekrar allelinin, stimulan tedavisine yanıtının da bu iki tekrar allelinin (4R ve 7R alleli) arasında olduğunun saptanması bu görüşü biyokimyasal açıdan da desteklemiştir (95). Hamarman ve arkadaşları da 7R allelini taşıyan DEHB olgularında uygun klinik yanıt alınabilmesi açısından daha yüksek dozlarda metilfenidat kullanımı gerekebileceğini belirtmişlerdir (104).

Başlangıçta yapılan çalışmalar 7R allelinin yenilik arama ve DEHB ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür (105,106). Bu ikisi ilişkili fenotipler olsa da yenilik arama ile ilişkiler tartışmalı olup, meta-analiz ve izlem çalışmalarında doğrulanamamıştır (107). Fakat DEHB ile ilişkisi ise büyük oranda tekrarlanan çalışmalar ile desteklenmiştir. DRD4'ün allelik heterojenitesi nedeni ile farklı toplumlarda da çeşitli allellerin DEHB ile ilişkisi incelenmiştir. A.B.D., Kanada ve İngiltere'de yapılan bazı çalışmalar 7R alleli ile anlamlı, Hindistan'da yapılan bir çalışmada ise DRD4'ün hem 6R hem de 7R allelleri ile DEHB arasında anlamlı ilişki bildirilmiştir (108-109). Ancak 7R alleli ile DEHB arasında anlamlı bir ilişkinin saptanmadığı çalışmalarda mevcuttur. Hollanda, Çin ve Tayvan yapılan çalışmalarda anlamlı bir ilişki

saptanmamıştır (114-119). Faraone ve arkadaşları 2001 yılında DEHB ile DRD4 ilişkisi üzerine yürütülmüş sekiz vaka kontrol ve aralarında Türkiye’de Tahir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olduğu on dört aile çalışmasının meta analizini yapmıştır. Bu meta-analizde ekzon 3’te yerleşik 7R alleleline odaklanılmıştır. Vaka kontrol çalışmalarının beşinde anlamlı ilişki mevcutken, bu verilerin meta analizinde de DEHB ve DRD4 7R alleli arasında anlamlı bir bağlantı gösterilmiştir. Aile çalışmalarının değerlendirilmesinde ise on dört aile çalışmasının ikisinde anlamlı ilişki mevcutken, bu çalışmaların yapılan meta analizinde elde edilen OR değeri 1.4 olup, istatistik olarak anlamlıdır ($p=0.02$) bulunmuştur (120). 2006 yılında Li ve arkadaşları tarafından yapılan meta analizde ise Avrupa ve Asya toplumlarında 7R ve 5R allelerinin DEHB riskinde artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir ve Avrupa toplumunda 7R tekrar alleli taşıyanlardaki DEHB riskinin, Asya toplumunda 5R tekrar alleli taşıyanlardaki DEHB riskine benzer olduğu ileri sürülmüştür (86).

Yukarıda bahsedildiği gibi ülkemizde, Tahir ve arkadaşlarının DEHB tanılı 111 birey üzerinde yürütülmüş olan bir aile çalışması mevcuttur. Bu araştırmada DRD4 7R alleli DEHB tanısı ve stimülan tedaviye yanıt ile ilişkili olarak bulunmuştur. DRD4 7R alleli ile DEHB arasındaki ilişki üzerine yürütülmüş olan çoğu araştırmanın aksine bu araştırmada DRD4 7R alleli düşük seviyedeki DEHB belirtileri ile ilişki göstermiştir. (121)

DEHB’da en çok araştırılan ve en çok ilişkilendirilen genlerden bir olan DRD4 geni ile nöropsikolojik testler arasındaki ilişkiyi araştıran “nöropsikolojik endofenotip” çalışmalarında genel olarak düşük bilişsel skorlar beklenmiştir. Ancak yapılan çalışmaların bazılarında anlamlı bir ilişki saptanırken, bazılarında bir ilişki bulunamamıştır. Yapılan tüm çalışmalar değerlendirildiğinde işlem hızı, bilişsel dürtüsellik (cognitive impulsiveness), dikkat kaydırma bilişsel alanlarının DEHB’li olgularda DRD4 7R alleli varlığında etkilendiği bildirilmektedir (122).

Görüntüleme genetiğiyle (imaging genetic) ilişkili çalışmalar, DEHB risk genleri olarak saptanan DAT-1 ve DRD4’ün frontostriatal döngünün hem fonksiyonu hem de yapısı ile ilişkili olduğunu iddia etmektedir (97). Bununla birlikte DRD4 geninin prefrontal hacimle, DAT-1 geninin ise striatal hacim ve işlevi ile ilgili olduğu gösterilmiştir (123). DRD4 ile yapılmış dört yapısal beyin görüntüleme çalışması mevcuttur. İlk çalışmada beyin yapısı üzerinde herhangi genotipik etki saptanmamıştır (124). Ancak yakın zamanda yapılan çalışmalarda Durston ve arkadaşları DRD4 geninin sıklıkla prefrontal kortekste eksprese edildiği ve yapısal açıdan prefrontal gri cevher volümü etkilediği, bu etkilenmelerin çalışmaya dahil edilen DEHB tanılı olguların yanında, tanı almayan kardeşlerini ve sağlıklı kontrol

olgularını da kapsadığı tespit edilmiştir (125). 2007 yılında Shaw ve arkadaşları DRD4 7R alleli varlığı ile kortikal kalınlık arasındaki ilişkiyi yapısal MRI kullanarak incelemişlerdir. Çalışmalarında DEHB'lilerde orbitofrontal korteks, inferior prefrontal korteks ve post parietal korteks alanlarındaki kortikal kalınlıklarının kontrollere kıyasla daha az olduğu saptanmıştır. Çalışmaya katılanlar arasındaki kortikal kalınlık sıralaması; DEHB DRD4 7R (+) < DEHB DRD4 7R (-) < kontrol grubu DRD4 7R (+) < kontrol grubu DRD4 (-) şeklindedir (97). Bu sonuçlara bakıldığında normal kontrol grubunda da risk alleleline sahip olanlarda, sahip olmayanlara oranla daha düşük kortikal kalınlık gözlenmesi, genetik yatkınlığın bozukluğa yol açmasa da yapısal bir değişikliğe ya da yapısal yatkınlığa neden olabileceğini düşündürmüştür. Dördüncü çalışma ise Monuteaux ve arkadaşlarının yapmış olduğu görüntüleme ve genetik profilin birlikte değerlendirildiği ilk erişkin DEHB çalışmasıdır. Sonucunda DEHB tanılı erişkin olgular arasında DRD4 7 tekrarlı alleli pozitif olanların, süperior frontal korteks ve cerebellum hacimlerinin daha küçük olduğu bildirilmiştir (126).

DRD4 reseptörüyle ilişkili hayvan çalışmalarında ise DRD4 ve DEHB'nin bileşenlerinden biri olan hiperaktivite arasındaki ilişki knock-out fare çalışmasında değerlendirilmiştir ve DRD4 geninin işlevsizleştirildiği farelerde dorsal striatumda dopamin sentezinin arttığı ve farelerin etanol, kokain ve metamfetaminin lokomotor etkilerine aşırı duyarlılık gösterdiği bildirilmiştir (127). DRD4 geninin işlevsizleştirildiği farelerin ayrıca yeni ortamlarda daha az keşfetme davranışı sergilediği de bildirilmiştir. Bu bulgu da insanlarda DRD4 geninin yenilik arayışı ile ilişkisini gösteren çalışmalarla uyumlu bulunmuştur (128). 2004 yılında Arjantin'de yapılan bir hayvan çalışmasında ise DRD4 reseptör geni olan ve olmayan farelere neonatal dönemde 6 hidroksidopamin (6-OHDA) verilerek katekolaminerjik yolların bozulması sonrası DEHB modellenmesi oluşturulmaya çalışılmıştır. DRD4 reseptör geninden yoksun bırakılmış fareler hiperaktivite bulguları sergilemezken, DRD4 reseptör geni olan farelerde puberteden sonra azalan DEHB bulguları gözlenmiştir. DRD4 reseptörü mevcut olup DEHB benzeri davranış sergileyen bu fareler ayrıca davranış inhibisyonundan yoksun olarak labirentin korunaksız alanlarına yönelirken, DRD4 reseptör geni olmayan fareler normal kaçınma davranışı sergilemişlerdir. Bu genetik ve farmakolojik yaklaşımlar ışığında DRD4 reseptörü sinyal iletiminin juvenil hiperaktivitesi ve bozulmuş davranış inhibisyonu açısından gerekli olduğu dile getirilmiştir (129). Başka bir hayvan çalışmasında ise DRD4 reseptöründeki değişikliklerin presinaptik ve ekstrasellüler dopamin regülasyonunu etkilediği, DRD4 reseptörü olmayan farelerde nucleus accumbens ve striatumda dopamin salınımında

azalma, dopaminin major metaoboliti olan 3,4-dihidroksifenilasetik asid (DOPAC) ve homovalinik asit (HVA) azalma saptanmıştır (130).

2.2.3.2. Dopamin taşıyıcı (DAT1/SLC6A3) geni

Dopamin taşıyıcı proteinini kodlayan DAT1 geni, sinaptik aralığa salınmış dopaminin presinaptik terminale geri alımını düzenler ve kromozom 5p15.3’de haritalanır (131). DEHB’de stimulan ilaçların etki mekanizmaları dikkate alınarak çalışılan en önemli genlerden biri de DAT1’dir. Dopamin taşıyıcı proteini (DAT); beyindeki dopamin regulasyonundan primer sorumlu olan striatum ve nucleus accumbenste yoğun olarak bulunmaktadır (133,133,134).

Araştırmacılar DAT1 geninin moleküler genetik çalışmalarında aday gen olarak araştırılmasını birkaç açıdan sorgulamışlardır. Birincisi DEHB semptomlarını azaltmak için en fazla etkinliğe sahip olduğu bilinen ve en çok reçete edilen metilfenidat gibi stimulan ilaçlar, sinaptik boşluktaki kullanılabilir dopamin düzeyini artırma etkilerini dopamin taşıyıcısını (DAT) inhibe ederek göstermektedirler (135, 136, 137). İkincisi hayvan çalışmalarında DAT1 geninin her iki kopyasının olmadığı farelerin, normal ve tek bir DAT1 gen kopyası sağlam farelerle kıyaslandığında DEHB benzeri artmış motor aktivite sergilemeleridir. Bu farelerde (“knock out mice”) belirtilerin stimulan tedavisiyle gerilediği saptanmıştır. Bunların yanında Jaber ve arkadaşları başka bir hayvan çalışmasında DAT1 geni işlevsizleştirilmiş DEHB benzeri belirti sergileyen farelerde, striatumdaki tirozin hidroksilazda (dopamin sentezindeki anahtar enzim) ve dopaminde azalma olduğunu belirtmişlerdir (76, 77, 78). Üçüncüsü DAT1 genotip farklılıklarının, cerebellumun da dahil olduğu beyinin çeşitli alalarında DAT1 mRNA düzeylerini etkileyerek dopamin nörotransmitter sistemini düzenlediği belirtilmiştir (138). Ayrıca DAT1 yoğunluğunu değerlendiren SPECT çalışmalarında DEHB’li olgularda yoğunluğun artmış olduğu ve metilfenidat tedavisi sonrası DAT proteininin kullanılabilirliğinin (availability) azaldığı saptanmıştır (129-142). Ayrıca DEHB’de dopamin taşıyıcı (DAT) kullanılabilirliğinin ve bağlanma potansiyelinin farklılık gösterdiğini saptayan başka SPECT çalışmaları da mevcuttur (143-146)

DAT1 gen polimorfizmi ile ilişkili çalışmalar en sık 3’-UTR üzerinde bulunan 40 baz-çift (bp) uzunluğunda ve çoklu tekrar gösteren “değişken sayıda ardışık tekrarlar” (VNRT) sekansı üzerine odaklanmıştır (131). Bu gen bölgesindeki allel tekrar sayısı 3 tekrar ile 11 tekrar arasında değişmektedir. Beyaz ırkta en sık görülen alleler 10 ve 9 tekrar alleleri olup;

10R (10 tekrar-480 bp) alleli %71,9 sıklığından görülürken, 9R (9 tekrar-440 bp) alleli %23,4 sıklığındadır. Ayrıca 10R sıklığı Afrika kökenli Amerikalılarda %54, Asya toplumunda da %90'larda olup etnik olarak belirgin heterojenite göstermektedir (147-150). DAT1 genindeki değişken sayıda ardışık tekrarlar (VNRT) bölgesinin in vitro dopamin taşıyıcı yoğunluğunu regüle ettiği belirtilmiştir (151). 10R allelinin olasılıkla dopamin taşıyıcı ekspresyonunu artırarak geri alım sürecinde anormal dopamin taşınımı ile ilişkili olabileceği ve bu durumun da mesokortikolimbik yolak ve nigrostriatal yolağın her ikisinde de aktivite azalmasına yol açabileceği ifade edilmiştir (151,152).

DAT ve DEHB arasındaki ilişki, ilk kez Cook ve arkadaşları tarafından aile temelli bir ilişkilendirme çalışmasında bildirilmiştir. Bu çalışmada DAT1 geninin 10R alleli ile DEHB arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirtilmiştir (153). Bu çalışmayı, Curan ve Tahir'in İngiltere ve Türkiye örnekleminde yaptığı çalışmanın da dâhil olduğu, sayıca yaklaşık olarak birbirine eşit olan pozitif ve negatif ilişkili çalışmalar takip etmiştir (154-157). 2006 yılındaki bir meta analiz çalışmasında Asya ve Avrupa'da yapılan yirmi altı DAT1 çalışmasının değerlendirilmesi sonrası risk oluşturduğu düşünülen 9,10 ve 11 tekrar allelleriyle DEHB arasında çok zayıf ya da anlamlı olmayan ilişki saptanmıştır. Bu çalışmada elde edilen farklı bulguların istatistiksel farklılıklar, örneklemelerin yanlılığı, yöntemsel farklılıklar ve DEHB'nin heterojenitesinden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür (86). Ancak 2009'da yapılan meta analizde, araştırma desenlerinde 10R allelinin risk alleli olarak kabul edildiği 34 vaka kontrol ve aile çalışması değerlendirilmiştir. Sonucunda ise 10 tekrar alleliyle DEHB arasında anlamlı ama orta dereceli ilişki olduğu saptanmıştır (133).

Bazı faktörlerin DAT1 geni çalışmalarındaki bulgulara ilişkin heterojeniteyi açıklayabileceği ifade edilmiştir. İlk olarak Zhou ve arkadaşları DAT1 gen polimorfizminin daha çok davranım bozukluğu eşlik etmeyen salt DEHB ile belirgin ilişkili olduğunu ve eşlik eden komorbid hastalıkların genetik varyasyonu etkileyebileceğini belirtmiştir (158). İkincisi alt tipler açısından bakıldığında DAT1 geninin, dikkat eksikliği baskın tipden ziyade daha çok hiperaktif-impulsif tip ve bileşik tiplerle ilişkili olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur. Ama son zamanlarda Tayvan'da yapılmış bir haplotip analizi çalışmasında DAT1 ile dikkat eksikliği baskın tip arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu bulgudan yola çıkarak da bazı araştırmacılar DEHB'nin fenotipik heterojenitesini kısıtlayan (restriktif) formüllerle genetik polimorfizm ilişkisinin daha net saptanabileceğini belirtmişlerdir (157,159). Üçüncü olarak da yöntemsel, istatistiksel ve örneklem farklılıklarının da çalışma sonuçlarındaki heterojeniteyi etkilediği düşünülmektedir (86).

Curran, Tahir ve arkadaşları tarafından ülkemizde ve İngiltere’de ortak yürütülen çalışmada ise ülkemiz ayağında DAT1 gen polimorfizmi ile DEHB arasında negatif ilişki saptanırken, İngiliz örnekleminde pozitif ilişki saptanmıştır. (154)

DEHB’de DAT1 gen polimorfizmi ile nöropsikolojik testlerin ilişkisini değerlendiren “neuropsikolojik endofenotip” çalışmalarında farklı sonuçlar elde edilmiştir. Yürütücü fonksiyonların değerlendirildiği beş DEHB çalışmasında DAT1 polimorfizmi ile anlamlı ilişki saptanmaz iken bir çalışmada 10/10 tekrar genotipinin, 9/10 tekrar genotipine kıyasla Londra Kule testi ve WISC-III zekâ testinin aritmetik ve sayı dizisi alt testlerinde daha iyi performans sergiledikleri gözlenmiştir (146). Dikkat ile ilişkili çalışmalarda da DAT1 polimorfizmi ile anlamlı bağlantı bulunmazken, Loo ve arkadaşları DEHB hastalarından 10/10 genotipine sahip olanların sürekli performans testinde (CPT) yüksek komisyon hataları, impusif yanıtlar ve reaksiyon zamanı değişkenliği sergilediklerini saptamıştır (160). Başka bir çalışmada da yüksek reaksiyon zamanı değişkenliğiyle 10/10 tekrar genotipi arasında anlamlı bir ilişki olduğu tekrarlanmıştır (161).

Hem DAT1 hem de DRD4 (DAT1 gen için 10R alleli, DRD4 için 7R alleli) risk genotiplerinin bir arada olmasının aşırı hipodopaminerjik bir duruma neden olacağı varsayımdan yola çıkarak araştırmacılar bunun düşük kognitif fonksiyonla korele olacağını düşünmüşlerdir. Buna yönelik yapılan boylamsal bir çalışmada DAT1 ve DRD4 risk genotiplerinin bir arada olmasının IQ üzerinde anlamlı etkisinin olduğu ve genotipik olarak riskli grubun IQ’larının olmayanlara kıyasla ortalama 8,2 puan düşük olduğu saptanmıştır (162). Sonrasında yapılan bazı araştırmalarda bu bulgunun tekrarlanmadığı, bazılarında ise bu riskli genotip birlikteliğinin sözel IQ ile korele olduğu belirtilmiştir.(163-165)

Nörogörüntüleme ve genetik birlikteliğiyle yapılan çalışmalara bakıldığında; Cheon ve arkadaşları 2005 yılında Kore’de yaptıkları küçük ölçekli bir çalışmada DAT1 10 tekrar alleleline sahip olanların, 9 tekrar alleleline sahip olanlara kıyasla striatumda dopamin taşıyıcısı kullanılabiliirliğinin daha yüksek olduğunu ve 10 tekrar alleleline sahip olanların daha kötü metilfenidat yanıtı sahip olduklarını belirtmişlerdir (167). 2008 yılındaki benzer bir çalışmada ise herhangi bir ilişki saptanmamıştır.(168) Yapılan fMRI çalışmalarında ise farklı sonuçlar bulunmuştur. Yakın zamanda yapılan iki çalışmada DEHB’nin genotipik riskin striatum ve prefrontal lob fonksiyonlarını etkilediği ifade edilmiştir. Ancak bu çalışmalarda, genotipik riskin bölge fonksiyonlarına etkileri ilgili sonuçların (ilk çalışma fonksiyon artışı saptanırken, ikinci çalışmada fonsiyon azalması şeklinde) birbirine zıt olduğu gözlenmiştir. (169,170)

3. AMAÇ

Bu çalışmanın amacı ikiz çalışmalarında yüksek derecede kalıtılabilirlik gösteren DEHB'nun genetik faktörlerle ilişkisinin moleküler genetik (aday gen) çalışması yoluyla değerlendirilmesidir. Daha önce Türkiye’de yapılan DEHB araştırmalarında hem DRD4 hem de DAT1 gen polimorfizmini bir arada araştıran çalışma olmaması bu çalışmanın önemini arttırmaktadır.

Çalışmamızda DEHB tanısı almış hasta grubunda DRD4 geni homozigot 7 tekrar allel ve DAT1 geni homozigot 10 tekrar allel polimorfizmleri sıklığının sağlıklı kontrol grubundan farklı olup olmadığı, DEHB alt tipleri açısından da DRD4 ve DAT1 genlerindeki bahsedilen polimorfizm sıklığının farklı olup olmadığı araştırılacaktır. DSM-V’de farklı bir alt tip olarak gösterilen ve DEHB-Dikkat eksikliği baskın formun daha izole bir alt tipi olarak değerlendirilebilecek DEHB- “kısıtlı (restriktif)” tipinde araştırılacak olmasının bozukluğun fenotipik heterojenitesini azaltarak, DEHB’nin genetik boyutunun değerlendirmesinde daha iyi fikir vermesi beklenmektedir.

DEHB tanısı almış hastalarda ve kontrol grubunda klinik belirti şiddeti ile bahsedilen genetik polimorfizmlerin varlığı arasında ilişki olup olmadığı incelenecektir. DEHB vakalarında DRD4 geni 7 tekrar alleli taşımayanlarla ve yalnız bir gen kopyasında 7 tekrar alleli olanlar (heterozigotluk) ile her iki gen kopyasında da 7 tekrar alleli olanlar (homozigotluk) arasında klinik belirti şiddeti açısından fark olup olmadığının ve yine DEHB vakalarında DAT1 geni 10 tekrar alleli taşımayanlarla ve yalnız bir gen kopyasında 10 tekrar alleli olanlar (heterozigotluk) ile her iki gen kopyasında da 10 tekrar alleli olanlar (homozigotluk) arasında klinik belirti şiddeti açısından fark olup olmadığı değerlendirilecektir. Bu genlerdeki bahsedilen polimorfizmlerin aynı anda var olmasının DEHB belirti şiddeti üzerinde aditif (farklı genlerin toplam etkisinin her genin tek başına olan etkisinin toplamı kadar) ya da kümülatif (farklı genler bir araya geldiğinde her birinin etkisinin toplamından daha büyük) etkisinin olup olmadığının da araştırılması planlanmıştır. Bu yolla, bir bireyde DEHB mevcudiyeti ve belirti şiddeti açısından hangi yatkınlık genlerinin bulunup hastalığa katkı sağladığı ve bu genlerin birbirleriyle etkileşiminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Ayrıca çalışmaya dahil edilen kontrol grubu örneklemindeki DRD4 ve DAT1 gen polimorfizmleri sonuçlarının, genel popülasyonda hangi tekrar allellerinin ne kadar sıklıkta olabileceği yönünde fikir verebileceği ve daha sonra yapılacak genetik epidemiyoloji çalışmalarına yardımcı olabileceği düşünülmüştür.

4. VARSAYIMLAR:

1. DEHB grubunda DRD4 geni 7 tekrar allel polimorfizm görülme sıklığı sağlıklı kontrol grubundan daha sık olacaktır.
2. DEHB grubunda DAT1 geni 10 tekrar allel polimorfizminin görülme sıklığı sağlıklı kontrol grubundan daha sık olacaktır.
3. DEHB alt tipleri açısından da değerlendirildiğinde DRD4 ve DAT1 genlerindeki bahsedilen polimorfizm sıklığının alt tiplerde anlamlı farklılık gösterecektir..
4. DEHB grubunda hem DRD4 geni 7 tekrar alleli hem de DAT1 geni homozigot 10 tekrar allelinin bir arada görülme sıklığı sağlıklı kontrol grubundan daha fazla olacaktır.
5. DEHB grubunda klinik belirti şiddeti, DRD4 geni 7 tekrar alleli ve/veya DAT1 geni 10 tekrar allelinin varlığında sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek olacaktır.
6. DEHB alt tipleri açısından da değerlendirildiğinde klinik belirti şiddeti, DRD4 geni homozigot 7 tekrar alleli ve/veya DAT1 geni 10 tekrar allelinin varlığında alt tiplerde anlamlı farklılık gösterecektir.
7. DEHB grubunda ve kontrol grubunda DRD4 geni homozigot 7 tekrar alleli ve DAT1 geni homozigot 10 tekrar allelinin bir arada olması durumunda klinik belirti şiddeti, yalnızca birinin olmasına göre daha yüksek olacaktır.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1 Araştırmanın Tipi

Araştırmamız, DEHB tanılı olguların DRD4 ve DAT1 gen polimorfizmleri açısından değerlendirilmesi, DEHB alt tiplerinin bahsedilen gen polimorfizmleri açısından farklılıklarının saptanması ve sağlıklı kontrol olgularıyla karşılaştırılmasına yönelik yapılan kesitsel ve tanımlayıcı bir çalışmadır.

5.2 Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırmamız, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'nde Kasım 2011 - Ağustos 2012 tarihleri arasında yapılmıştır.

5.3 Araştırmanın Evreni

Araştırmamızın evreni, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, 8-15 yaş arası, DEHB-Bil, DEHB-DE, DEHB-Rest ve vaka grubuna benzer sosyodemografik özelliklere sahip sağlıklı olgulardan oluşmaktadır.

5.4 Araştırmanın Örnekleme

Araştırmamızın örneklemini, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, 8-15 yaş arası, 101 DEHB-Kombine, 50 DEHB-Dikkat Eksikliği, 50 DEHB-Restriktif ve çalışma grubuyla benzer sosyodemografik özelliklere sahip 100 sağlıklı kontrol olgusu oluşturmaktadır.

5.5 Örneklemen Seçimi

Çalışmaya dahil edilecek vaka ve kontrol sayısı SPSS’de “two proportion power analysis” yöntemi ile değerlendirilmiştir. Bu hesaplama için gerekli olan DEHB’de DRD4 geni 7 tekrar allel sıklığı, Türkiye’de Tahir ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada saptanan %26 (0,26) olarak kabul edilmiştir. Genel popülasyondaki DRD4 7 tekrar sıklığı ile ilgili Türkiye’de yapılmış bir çalışma söz konusu olmadığı için bu oran Asya ve Avrupa çalışmalarının ortalaması (%5-10) olarak kabul edilmiştir. Genel popülasyondaki sıklığı % 5 (0,05) olarak hesaplandığında (güç:0,80) 52 kontrol, 52 DEHB vakası alınmasının, sıklığı %10 (0,10) (güç:0,80) olarak hesaplandığında ise 102 kontrol, 102 DEHB vakası alınması gerektiği saptanmıştır. Bu güç analizi göre çalışmamıza 100 kontrol ve 201 DEHB olgusu alınması uygun olarak değerlendirilmiştir.

5.5.1. Vaka Grubunun Seçimi

Çalışmamıza, 100 DEHB-Dikkat eksikliği baskın tip (50 DEHB-Dikkat Eksikliği Baskın alt tip, 50 DEHB- Dikkat Eksikliği Restriktif Form “hiperaktivite ölçeği belirtilerinin iki veya ikisinin altında olduğu”), 101 DEHB-Kombine alt tip ve 100 sağlıklı kontrol vakası alınmıştır.

Çalışmamız için gereken vakalar, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Ön Görüşme Polikliniğine başvuran vakalardan alınmıştır. Deneyimli bir psikiyatrist tarafından ön görüşme yapılması sonrasında Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu tanısı düşünülen ve çalışmaya katılım kriterlerini sağlayan olgulara ve ailelerine çalışmamız anlatılmıştır. Tüm olguların ailelerinden çalışma için yazılı onam formu alındıktan ve 12 yaşından büyük olgular da sözel olarak onam verdikten sonra çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 8-15 yaş aralığında olması
- İlaç kullanım öyküsünün olmaması ya da en az son 6 aydır psikotrop ilaç kullanım öyküsünün olmaması
- DSM-IV esas alınarak yapılan K-SADS sonucu DEHB tanısı almış olması, uygulanan K-SADS sonucu KOB ve Özgül Fobi dışında başka herhangi bir psikiyatrik ek tanı almaması
- Depresyonun dışlanması açısından CDI puanının 14'ten küçük olması
- Ailesinin ve kendisinin çalışmaya katılmaya gönüllü olması, bilgilendirilmiş olur formunun, ailesi tarafından imzalanması olarak belirlenmiştir.

Çalışmadan dışlama kriterleri ise;

- KOB ve Özgül fobi dışında ek psikiyatrik hastalık tanısı varlığı
- Herhangi bir nörolojik ya da ek tıbbi hastalık varlığı
- Son 6 aydır psikotrop ilaç kullanmış olması
- Madde kullanım bozukluğu öyküsü veya tanısının bulunması
- WISC-R uygulaması açısından nöropsikolojik testleri yapmaya engel herhangi bir fiziksel rahatsızlığının bulunması,
- Toplam IQ puanın 80'nin altında olması
- Perinatal komplikasyon öyküsü olması
- Fiziksel kafa travması hikâyesi bulunması
- Ailesi yada kendisi tarafından çalışmaya katılmanın istenmemesi olarak belirlenmiştir.

5.5.2. Kontrol Grubunun Seçimi

Kontrol grubu, çalışmaya katılmayı kabul eden hasta grubunun yaş ve cinsiyet dağılımları göz önüne alınarak seçilmiştir. Dahil edilme kriterlerini sağlayan olgulara ve ailelerine çalışmamız anlatılmıştır. Tüm olgular ailelerinden çalışma için yazılı onam formu alındıktan ve 12 yaşından büyük olgular da sözel olarak onam verdikten sonra çalışmaya alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 8-15 yaş aralığında olması
- Uygulanan K-SADS sonucunda herhangi bir psikiyatrik tanı almama,
- Ailesinin ve kendisinin çalışmaya katılmaya gönüllü olması,
- Ailesi tarafından bilgilendirilmiş olur formunun imzalanması,
- CDI puanının 15'ten küçük olması.

Çalışmadan dışlama kriterleri ise;

- Uygulanan K-SADS sonucu aktif psikopatolojisi olanlar ya da geçmişte aktif psikiyatrik hastalık öyküsü bulunanlar,
- Psikotrop ilaç kullanım öyküsü bulunma,
- Madde bağımlılığı öyküsü olması,
- Herhangi bir nörolojik ya da ek tıbbi hastalık varlığı,
- Nöropsikolojik testleri yapmaya engel herhangi bir fiziksel rahatsızlığının bulunması,
- TIQ puanı 80'nin altında olan mental retardasyonlu olgular,
- Perinatal komplikasyon öyküsünün olması,
- Fiziksel kafa travması hikâyesi bulunması,
- Ailesi ya da kendisi tarafından çalışmaya katılmanın istenmemesi
- CDI puanının 15'ten büyük olması olarak belirlenmiştir.

Araştırmamızın örneklemi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne, DEHB belirtileriyle başvuran 8-15 yaş arası olgular arasından seçilmiştir. Tanı değerlendirilmesi iki basamaklı olarak yapılmıştır. İlk basamak değerlendirmede, deneyimli bir çocuk psikiyatristi tarafından DSM-IV'e göre DEHB tanısı düşünülen olgular, ikinci değerlendirmeye alınmıştır. İkinci basamak değerlendirme, tanıya kör ve birbirinden bağımsız iki deneyimli çocuk psikiyatristi öğretim üyesi tarafından yapılmış

ve klinik tanı “Best Estimate Procedure” yöntemiyle (aile ve çocukla yapılan yarı yapılandırılmış psikiyatrik görüşme, aile ve öğretmenler tarafından doldurulan ölçekler ve WISC-R test sonucu) konulmuştur. Ek olarak, olgular DSM-V taslak kriterleri açısından da değerlendirilmiştir. Sağlıklı kontrol grubu ise, hasta grubunun yaş ve cinsiyet dağılımları göz önüne alınarak seçilmiştir. Sonuç olarak, 101 DEHB-Bil, 50 DEHB-DE, 50 DEHB-Rest ve 100 sağlıklı kontrol olgusu çalışmamızın örneklemini oluşturmuştur.

5.6. Veri Toplama Araçları

Bu çalışmada tanı ve ek tanıları koyabilmek için başlıca aşağıdaki araçlardan yararlanılacaktır:

1- Okul Çağı Çocukları için 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-LP)

Ön görüşme sonrası vaka grubunda yer alması düşünülen olgulara ve ebeveynlerine bir çocuk psikiyatristi tarafından Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (ÇDŞG-ŞY) olarak adlandırılan ve Türkçe güvenilirlik ve geçerliliği Gökler ve arkadaşları tarafından yapılan yarı yapılandırılmış tanı görüşmesi ayrı ayrı yapılmıştır. Ve sonrasında deneyimli bir çocuk psikiyatristi tarafından tanının doğrulanması yapılmıştır (171).

2- Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları için DSM-IV’e dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (DEYDB DSM-IV Değerlendirme Ölçeği)

DSM-IV ölçütlerine göre geliştirilen, dikkat eksikliğini sorgulayan 9 madde, aşırı hareketliliği sorgulayan 6 madde, dürtüsellik sorgulayan 3 madde, Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu’nu sorgulayan 8 madde ve Davranım Bozukluğu’nu sorgulayan 15 maddeden oluşmaktadır (172). Ölçek, DSM-IV ölçütlerinin anlamını değiştirmeden soru şekline dönüştürülmesi şeklinde uyarlanmıştır. DEHB düşünülen çocukların anne, baba ve öğretmenleri tarafından doldurulmaktadır. Her madde için puanlama 0=yok, 1=biraz, 2=fazla,

3=çok fazla şeklindedir. Ercan ve ark. tarafından geçerlilik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır (173). Belirlenmiş olan 301 vakanın aile ve öğretmenleri tarafından klinik görüşme öncesinde doldurulmuştur.

.3- 4-18 Yaş Çocuk ve Gençler İçin Davranış Değerlendirme Ölçeği: Çocuk Davranış Değerlendirme Ölçeği (ÇDDÖ) (Child Behavior Check-List = CBCL)

4-18 yaş arası çocuk ve gençlerin yeterlilik alanları ve sorun davranışlarını anne ve babadan alınan bilgiler doğrultusunda belirlemek amacıyla 1983 yılında Achenbach ve Edelbroch tarafından geliştirilmiştir (174). Ölçek, “Sosyal Yeterlilik” ve “Sorun Davranışlar” olmak üzere iki ana bölümden oluşmaktadır (175).

Sosyal Yeterlilik Ölçeği;

Etkinlik, sosyallik ve okul alt ölçeklerinden oluşmaktadır. Etkinlik alt ölçeği; spor etkinlikleri, spor dışı ilgi alanları ve uğraşları, ev yada ev dışında çocuğun üstlendiği işleri içerir. Sosyallik alt ölçeği; üye olunan kulüp ve kuruluşları, arkadaş ve kardeş ilişkilerini sorgulamaktadır. Okul alt ölçeği ise; çocuğun okuldaki başarısı, sorunları, etkinliklere katılımını araştırmaktadır.

Tüm bu etkinlik, sosyallik ve okul alt ölçeklerinin toplamından “Toplam Yeterlilik” alt puanı elde edilmektedir.

Sorun Davranışlar Ölçeği;

Ölçeğin ikinci bölümü; çocuk ve gençlerde görülen, duygusal ve davranışsal sorunları tanımlayan 113 maddeden oluşan sorular içermektedir. Bu sorulara ait veriler kendi aralarında birleştirilerek farklı alt ölçek grupları oluşturulur. Son 6 aydaki görülme sıklığına göre 0, 1, 2 şeklinde derecelendirilir. İçe yönelim ve dışa yönelim olarak iki ayrı davranış belirti puanı elde edilir. Dışa yönelim grubu; suça yönelik davranışlar ve saldırgan davranışlar alt testlerinin toplamından oluşur. İçe yönelim grubu; sosyal içe çekilme, somatik yakınmalar, anksiyete-depresyon alt ölçeklerinden oluşur.

Ayrıca belirtilen iki gruba da girmeyen; sosyal sorunlar, düşünce sorunları, dikkat sorunları da alt testlerin diğerlerini oluşturmaktadır. Toplam problem davranış puanı, tüm bu ölçeklerin puanlarının toplamından oluşmaktadır.

Tanı koyucu bir özelliği olmayan ÇDDÖ (CBCL)'in fonksiyonu davranışların standart biçimde tanımlanmasını sağlamaktır. Günümüzde ABD'de yaygın olarak kullanılan ve çoğu ülkede standardizasyon ve adaptasyonu yapılmış bir ölçektir.

Bu ölçeğin Türkçe ilk çevirisi, Akçakın ve Savaşır tarafından yapılmıştır. 1983 yılında yapılan bu çeviri ÇDDÖ'nin 1981 formudur. Daha sonra 1991 formu çevrilmiş ve geçerliliği yapılmıştır. Ölçek anne, baba veya çocuğu tanıyan yakınlarından biri tarafından doldurulabilir. Sorun davranışlardan oluşan ikinci bölümde, 8 maddeden fazla boş bırakılan testler geçersiz sayılır. Testi alanın en az ilkokulu bitirmiş olması tercih edilir. Eğitim düzeyi yetersiz olan veya okuma yazma bilmeyen anne, baba yada yakınlar, bir görüşmeci tarafından form uygulanabilir.

Veriler puanlanarak mevcut bilgisayar programına girilmektedir. Her hasta için etkinlik, okul yeterliliği ve toplam yeterlilik skorlarıyla, sosyal içe çekilme, somatik yakınmalar, anksiyete-depresyon, suça yönelik davranışlar, saldırgan davranışlar, içe yönelim, dışa yönelim ve toplam davranış sorunları skorları elde edilir. Bu skorlar cinsiyet ve yaşlarına göre Türk toplumu için bulunan standartlarla karşılaştırılabilir. Ölçek belirlenmiş olan 301 vakanın aileleri tarafından klinik görüşme öncesinde doldurulmuştur.

4- Öğretmen Bilgi Formu (ÖBF) (Teacher's Report Form / TRF)

5-18 yaş grubu öğrencilerin okula uyumunu ve sorun davranışlarını öğretmenlerden elde edilen bilgiler doğrultusunda standart bir biçimde değerlendirebilmek amacıyla Achenbach ve Edelbroch tarafından geliştirilmiştir (176). Ölçeğin birinci bölümü okul başarısı, sıkı çalışma, uygun davranışlar ve mutluluğa yönelik alt testlerden oluşur. Bunların toplamından toplam uyum puanı elde edilir.

Ölçeğin ikinci bölümü 113 problem maddesinden oluşmaktadır. Sorun davranışlar son 6 ayda görülme sıklığına göre 0,1,2 olarak derecelendirilir. İçe yönelim ve dışa yönelim olarak iki ayrı davranış belirti puanı elde edilir. İçe yönelim grubu; sosyal içe çekilme, somatik yakınmalar, anksiyete-depresyon alt ölçeklerinden oluşur. Dışa yönelim grubu; suça yönelik davranışlar, ve saldırgan davranışlar alt testlerinin toplamından oluşur.

Ayrıca her iki gruba da girmeyen; sosyal sorunlar, düşünce sorunları, dikkat sorunları da alt testlerin diğerlerini oluşturmaktadır. Toplam problem davranış puanı, bu ölçeklerin toplamından elde edilir. Ölçeğin 1991 formu Neşe Erol tarafından 1992 yılında orijinaline

uygun olarak yeniden yazılmıştır. Ölçek, belirlenmiş olan 301 vakanın öğretmenleri tarafından klinik görüşme öncesinde doldurulmuştur.

5- Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği (ÇDÖ) (Children Depression Inventory-CDI)

Çocukluk depresyonunda en sık kullanılan ve psikometrik özellikleri en fazla araştırılmış olan ölçektir. Kovacs tarafından geliştirilmiştir (177). Çocuklarda; gözlenebilir ve ölçülebilir, erişkinlerdekine benzer bir çocukluk depresyonunun var olduğu görüşünden yola çıkılarak hazırlanmıştır. Beck Depresyon Envanteri esas alınmıştır. Çocukluk depresyonuna özgü okul durumu, arkadaş ilişkileri gibi alanlarla ilgili sorular eklenmiştir. Dili 6-17 yaş çocukların anlayabileceği şekilde sadeleştirilmiştir. Ölçek 27 madde içerir. Çocuğa okunarak görüşmeci tarafından veya çocuğun kendisi tarafından doldurulur. Her maddede 3 değişik seçenek bulunur. Çocuktan son iki hafta içinde kendisine en çok uyan cümleyi seçmesi istenir. Her madde belirtilerin şiddetine göre; 0, 1, 2 puan alır. Maksimum puan 54 dür. Alınan puan ne kadar yüksekse depresyon o kadar ağır demektir. Kesim puanı 19 olarak önerilir (178). Belirlenmiş olan 301 vaka tarafından klinik görüşme öncesinde doldurulmuştur..

6- Wechsler Çocuklar İçin Zekâ Ölçeği Geliştirilmiş Kısa Formu (WISC-R)

Wechsler Çocuklar İçin Zekâ Ölçeği 1949 yılında Wechsler tarafından 5 ile 15 yaşları arasındaki çocukların zekâlarını ölçmek amacı ile geliştirilmiştir (179). 1974 yılında yeniden düzenlenmiş (WISC-R) ve bu hali ile ölçeğin uygulanabildiği yaş grubu 6 ile 16 arasına çıkarılmıştır (180). WISC-R, Savaşır ve Şahin (1995) tarafından Türk kültürüne uyarlanmıştır (181). WISC-R birer yedekle birlikte 6 sözel (Genel Bilgi, Benzerlikler, Aritmetik, Yargılama, Sözcük Dağarcığı, Sayı Dizisi) ve 6 performans (Resim Tamamlama, Resim Düzenleme, Küplerle Desen, Parça birleştirme, Şifre, Labirentler) alt testinden oluşmaktadır. Belirlenmiş olan 301 vakaya WISC-R uygulaması açısından sertifikası olan psikolog tarafından uygulanmıştır.

5.7. Uygulama

Çalışmamıza, Ege Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra başlanmıştır. Olgu grubunun tanı değerlendirilmesi, iki basamaklı olarak yapılmıştır. İlk basamak değerlendirmede, Ege Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne, DEHB belirtileri ile başvuran ve çalışmamızın katılım kriterlerini karşılayan olgulara ve ailelerine araştırmamız detaylı olarak anlatılmıştır. Çalışmaya katılmaya gönüllü

olan olguların ailelerinden, yazılı onam formu alınmıştır. Ayrıca 12 yaşından büyük olgulardan sözel onam alınmıştır. Sonrasında olgulara, DEHB ve diğer komorbid tanılarının DSM-IV kriterleri doğrultusunda konması amacıyla, deneyimli bir çocuk psikiyatristi tarafından, Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (K-SADS PL) uygulanmıştır. Tüm olgular için sosyodemografik veri formu doldurulmuştur. Olguların, ailelerine CBCL ve DSM-IV'e göre düzenlenmiş DEHB Ölçeği, öğretmenlerine TRF ve DSM-IV'e göre düzenlenmiş DEHB Ölçeği, kendilerine ise CDI ölçekleri uygulanmıştır. Olguların zeka düzeyini saptanması amacıyla, WISC-R Kısa Formu (kelime dağarcığı ve küplerle desen alt testi) uygulanmıştır. Yapılan değerlendirmeler sonucu, çalışmamız için uygun olan olgular, ikinci basamak değerlendirmeye alınmıştır.

İkinci basamak değerlendirme, tanıya kör ve birbirinden bağımsız iki deneyimli çocuk psikiyatristi öğretim üyesinden oluşan bir konsey tarafından yapılmıştır. İlk değerlendirmede elde edilen tüm veriler, bu konseye sunulmuş ve klinik tanı "Best Estimate Procedure" yöntemiyle (aile ve çocukla yapılan yarı yapılandırılmış psikiyatrik görüşme, aile ve öğretmenler tarafından doldurulan ölçekler ve WISC-R test sonucu) kesinleştirilmiştir. Ek olarak, olgular DSM-V taslak kriterleri açısından da değerlendirilmiştir.

Sağlıklı kontrol grubu ise, hasta grubunun yaş ve cinsiyet dağılımları göz önüne alınarak seçilmiştir. Olgulara ve ailelerine çalışmamız ayrıntılı olarak anlatılmıştır. Katılmaya gönüllü olan ailelerden yazılı onam formu, 12 yaşından büyük olgulardan ayrıca sözel onam alınmıştır. Olgu grubuna uygulanan değerlendirmelerin hepsi (K-SADS PL, WISC-R Kısa Form, klinik değerlendirme ölçekleri), sağlıklı kontrol grubuna da yapılmış ve uygun olan olgular çalışmamıza alınmıştır.

5.8. Gen Analizi Yöntemi

Belirtilen değerlendirmeler sonrası DEHB tanısı almış hastalardan ve kontrol grubundan alınan tükürükten DNA izolasyonu gerçekleştirildikten sonra, oluşturulan PCR protokolüne göre elde edilen ürünler % 2' lik agaroz jel elektroforezinde yürütülüp, jel görüntüleme sistemiyle görüntülenecek ve oluşan bantların büyüklüğü DNA Ladder yardımıyla belirlenip, DRD4 ve DAT1 genleri için genotip belirlemesi yapılmıştır.

5.8.1. DRD4 Ve DAT1 Genleri VNTR Polimorfizmlerinin Analizi

Çalışmamızda amacımıza uygun olarak seçilen kontrol ve çalışma grubu olgularının DNA'ları, izole edildikten sonra DRD4 ve DAT1 genleri VNTR polimorfizmlerinin analizleri için Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) gerçekleştirildi. PCR sonrası oluşan ürün, ampikon büyüklüğünü tayin etmek üzere jel elektroforezinde yürütülmüştür.

5.8.1.1. DRD4 Geni PCR Analizi

DRD4 geni 3. eksonda bulunan 48 baz çiftlik (bç) tekrarlı alleleri içeren VNTR polimorfizminin tespiti amacıyla, ilgili polimorfizmi içeren gen bölgesi PCR ile çoğaltılmıştır.

Her bir örnek için, daha önceden otoklavda sterilize edilen 0.2 ml' lik PCR tüpünde özgül primerler ve gerekli reaksiyon bileşenlerini içeren 50 µl' lik bir PCR reaksiyon karışımı hazırlanmıştır. Hazırlanan karışım daha sonra PCR cihazına yüklenerek, istenilen gen bölgesi çoğaltılmıştır.

5.8.1.2. DAT1 Geni PCR Analizi

DAT1 geni UTR bölgesinde (untranslated region) bulunan 40 bç. 'lık tekrarlı alleleri içeren VNTR polimorfizminin tespiti amacıyla, ilgili polimorfizmi içeren gen bölgesi PCR ile çoğaltılmıştır.

Her bir örnek için, daha önceden otoklavda sterilize edilen 0.2 ml' lik PCR tüpünde özgül primerler ve gerekli reaksiyon bileşenlerini içeren 50 µl' lik bir PCR reaksiyon karışımı hazırlanmıştır.

5.8.1.3. PCR Sonrası % 2' lik Agaroz Jel Elektroforezi

DRD4 ve DAT1 genlerindeki istenilen polimorfizmlerin tespiti için yapılan PCR' lar sonrasında elde edilen ürünlerin büyüklüklerinin kontrolü amacı ile, jel elektroforezi gerçekleştirilmiştir. Bunun için, örnekler %2' lik agaroz jelde yürütülerek, jel görüntüleme ve dokümantasyon sisteminde görüntülenmiştir.

5.8.1.4. VNTR Polimorfizmleri Analizi

PCR sonrası ürünler, % 2' lik agaroz jelde yürütülüp görüntülendikten sonra DRD4 ve DAT1 VNTR gen polimorfizmlerinin analizleri, ürün büyüklüklerine göre gerçekleştirilmiştir.

5.8.1.4.1. DRD4 VNTR Gen Polimorfizmi Analizi

DRD4 geninin PCR ile çoğaltılan hedef bölgesi, VNTR polimorfizmine göre ürün büyüklüğü açısından değişiklik göstermektedir. DRD4 geni ekson 3' te meydana gelen 48 bç.' lik allel tekrarları daha önceden yapılan araştırmalara göre 2 ila 10 tekrar arasındadır.

Buna göre, 2 tekrarlı allelde ürün büyüklüğü 323 bç, 3 tekrarlı allede 371 bç, 4 tekrarlı allelde 419 bç, 5 tekrarlı allelde 467 bç, 6 tekrarlı allelde 515 bç, 7 tekrarlı allelde 563 bç, 8 tekrarlı allelde 611 bç, 9 tekrarlı allelde 659 bç, 10 tekrarlı allelde 707 bç olacaktır. % 2' lik agaroz jel elektroforezinde görülen ürün büyüklüğüne göre olgudaki VNTR polimorfizmi saptanmıştır.

Elde edilen sonuçlara göre genetik risk skorlaması yapılmıştır. Örneğin 7 tekrar alleli açısından; homozigot 7 tekrar alleli için “2”, heterozigot 10 tekrar alleli için “1”, 10 tekrar alleli saptanmamışsa “0” risk puanı verilecektir. Diğer tekrar sayıları açısından da benzer risk skorlaması yapılmıştır.

5.8.1.4.2. DAT1 VNTR Gen Polimorfizmi Analizi

DAT1 geninin PCR ile çoğaltılan hedef bölgesi, VNTR polimorfizmine göre ürün büyüklüğü açısından değişiklik göstermektedir. DAT1 geni UTR' da meydana gelen 40 bç.' lik allel tekrarları daha önceden yapılan araştırmalara göre 6 ila 11 tekrar arasındadır.

Buna göre, 6 tekrarlı allelde ürün büyüklüğü 320 bç, 7 tekrarlı allede 360 bç, 8 tekrarlı allelde 400 bç, 9 tekrarlı allelde 440 bç, 10 tekrarlı allelde 480 bç, 11 tekrarlı allelde 520 bç olacaktır. % 2' lik agaroz jel elektroforezinde görülen ürün büyüklüğüne göre olgudaki VNTR polimorfizmi saptanmıştır.

Elde edilen sonuçlara göre genetik risk skorlaması yapılmıştır. Örneğin 10 tekrar alleli açısından; homozigot 10 tekrar alleli için “2”, heterozigot 10 tekrar alleli için “1”, 10 tekrar alleli saptanmamışsa “0” risk puanı verilecektir. Diğer tekrar sayıları açısından da benzer risk skorlaması yapılmıştır.

5.9. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışma sonucunda elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 16.0 for Windows paket programında değerlendirilmiştir. Tüm hipotez kontrolleri $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı kabul edilmiştir.

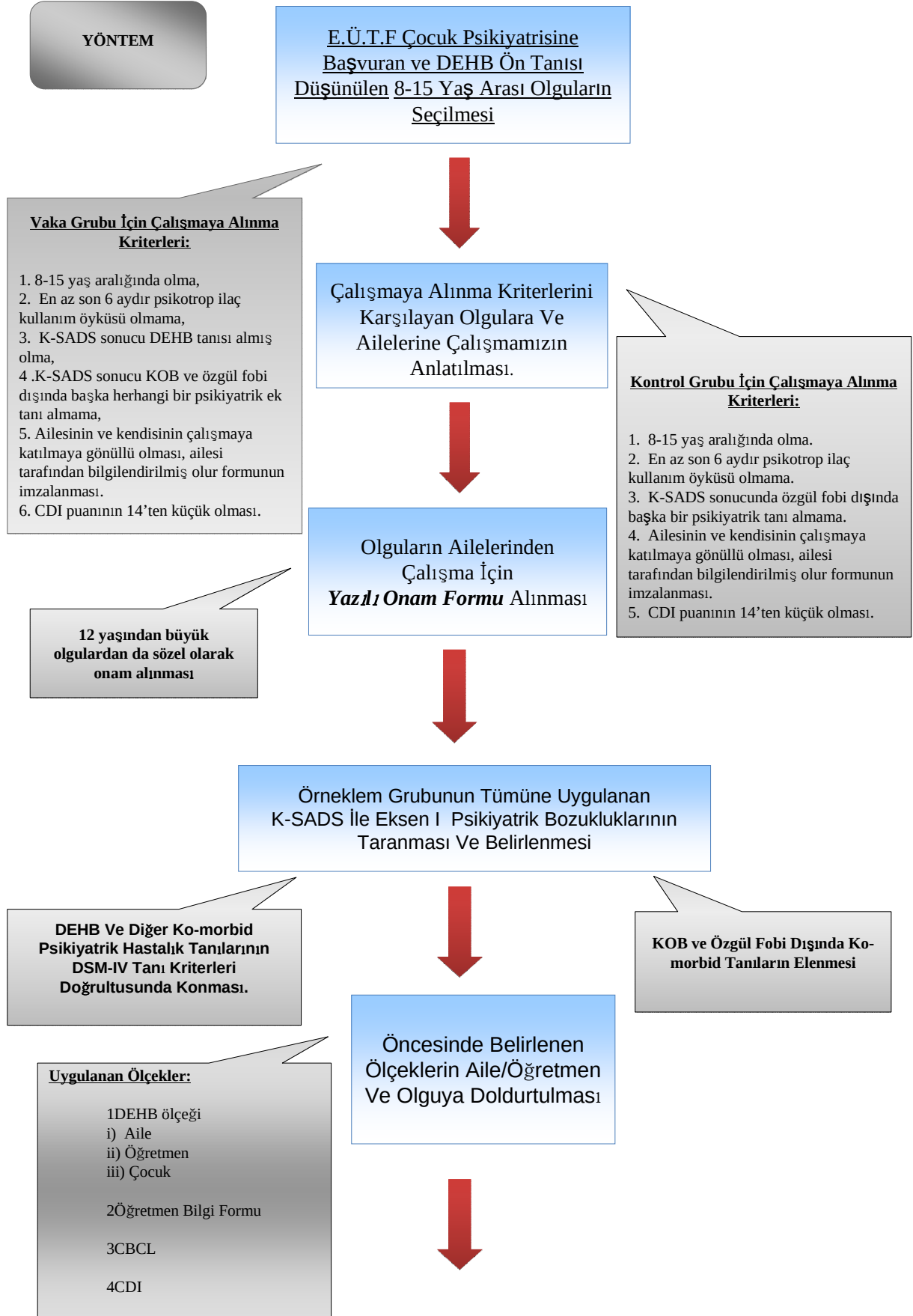
Gruplar arası kategorik verilerin sayı, yüzde, homojenlik açısından karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi- kare) uygulanmıştır.

Nümerik değişkenler açısından iki grup arasında ortalamalarının karşılaştırılmasında independent sample T testi, 3 ve daha fazla gruplar arasında ortalamaların karşılaştırılmasında ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır. Sürekli, nümerik değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı levene testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenler Tukey testi ile, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ise Tamhanne T2 testi ile post-hoc analizi yapılmıştır.

Birden fazla bağımlı değişkenin (DEYDB ölçeği alt puanları), birden fazla bağımsız değişkene göre (tanı, DRD4 ve DAT1 gen polimorfizmi) farklılaşma durumu çok yönlü kovaryans analizi (MANCOVA) kullanılarak değerlendirilmiştir.

5.10. Bütçe:

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojji Anabilim dalında yapılan genetik analiz amacıyla, tüketime yönelik özel malzeme kapsamında alınan laboratuvar malzemelerinin toplam tutarı 9.990 Türk Lirasıdır. Bu araştırma bedeli, Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir.



Hasta Grubu İçin Dışlama Kriterleri:

1. KOB ve özgül fobi dışında ek psikiyatrik hastalık tanısı varlığı.
2. Son 6 aydır psikotrop ilaç kullanmış olma.
3. Madde bağımlılığı öyküsü bulunma.
4. Herhangi bir nörolojik ya da ek tıbbi hastalık varlığı.
5. Nöropsikolojik testleri yapmaya engel herhangi bir fiziksel rahatsızlığının bulunması.
6. TIQ puanı 80'nin altında olan olgular.
7. Perinatal komplikasyon öyküsü olma..
8. Fiziksel kafa travması hikâyesi bulunma.
9. Ailesi ya da kendisi tarafından çalışmaya katılmanın istenmemesi.
- 10.CDI puanının 15'ten büyük olması

**WISC-R Kısa Form
Kullanılması Planlandı**

**Bütün Deneklerin Zeka
Seviyesinin Ölçülmesi.
(WISC-R Kısa Formu
kullanılarak)**

Kontrol Grubu İçin Dışlama Kriterleri:

1. Uygulanan K-SADS sonucu özgül fobi dışında aktif psikopatolojisi olanlar ya da geçmişte aktif psikiyatrik hastalık öyküsü bulunanlar.
2. Psikotrop ilaç kullanım öyküsü bulunma.
3. Madde bağımlılığı öyküsü bulunma.
4. Herhangi bir nörolojik ya da ek tıbbi hastalık varlığı.
5. Nöropsikolojik testleri yapmaya engel herhangi bir fiziksel rahatsızlığının bulunması.
- 6.TIQ puanı 80'ın altında olan olgular
- 7.Perinatal komplikasyon öyküsü bulunması.
- 8.Fiziksel kafa travması öyküsü.
- 9.Ailesi ya da kendisinin çalışmaya katılmayı istememesi.
- 10.CDI puanının 15'ten büyük olması.

**Kesin Tanıların
En İyi Tahmin Yöntemi (Best
Estimate Procedure) Yöntemi İle
Konulması
Planlanmıştır**

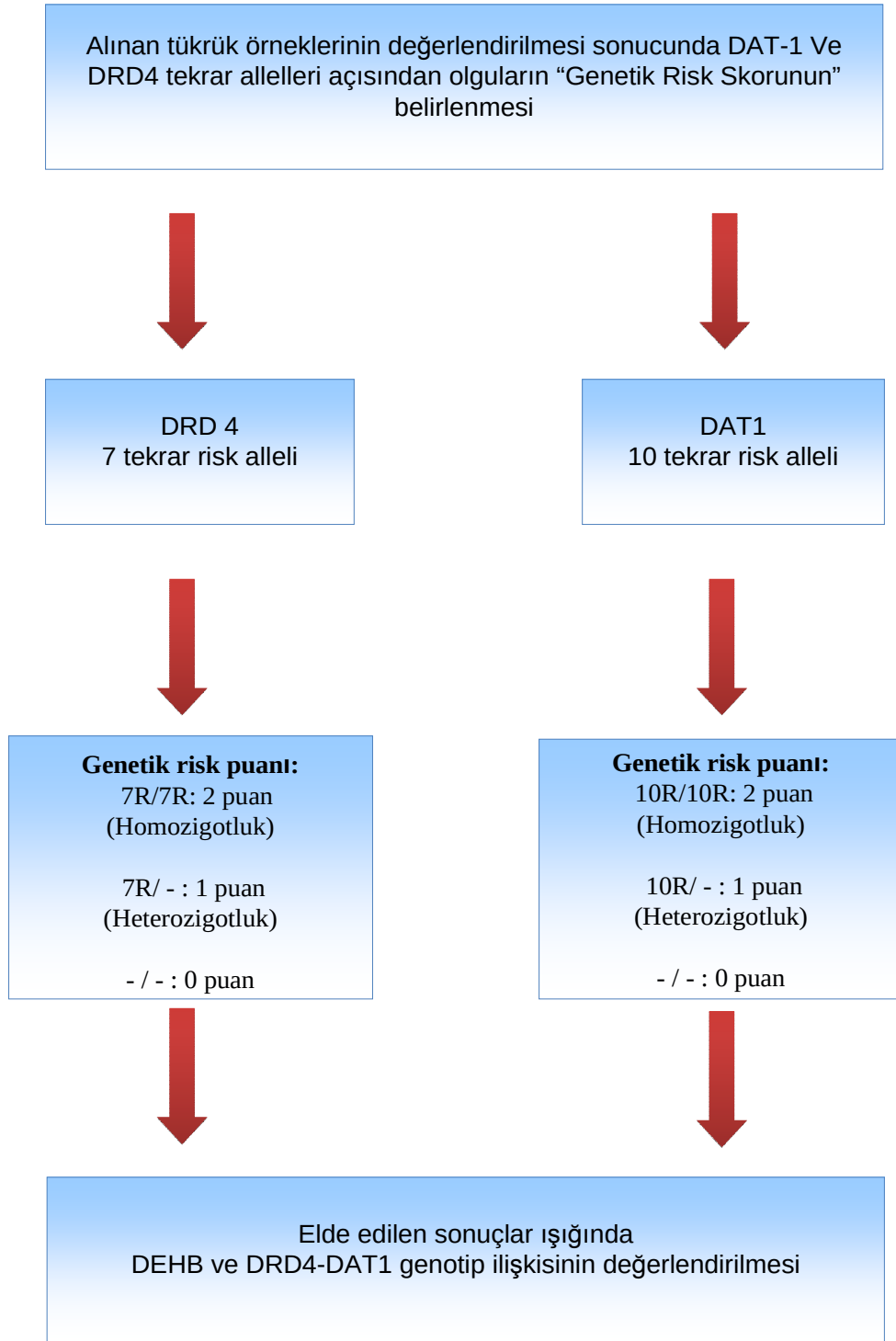
**Önceki Bütün Veriler (WISC-R, Bütün Ölçekler,
KSADS,) 2 Çocuk Psikiyatrisinden Oluşan Bir Takıma
Sunulması.**

**IQ>80 olan Olguların Çalışmaya
Dahil Edilmesi Planlanmıştır.**

Olguların

- a) 101 Dikkat Eksikliği Baskın Tip (50 Dikkat Eksikliği restriktif tip, 50 DEHB dikkat eksikliği baskın tip)
- b) 100 DEHB Kombine Alt Tip
- c) 100 Sağlıklı Kontroller Olacak Şekilde Ayrılması

**Çalışma Kriterlerini Karşılayan Vaka ve Kontrol Grubu
Hastalarından Türkük Örneği Alınarak DNA İzolasyonunun
Sağlanması**



Grafik 1. Tez çalışmasının yöntemi

6. BULGULAR:

6.1. ÖRNEKLEMİN TANITIMI

6.1.1 Örneklem dağılımı:

Çalışma vaka grubunda 201, kontrol grubunda 100 olgudan oluşmaktadır. Vaka grubunda 50 DEHB Dikkat eksikliği baskın tip, 50 DEHB Restriktif tip, 100 DEHB kombine tip bulunmaktadır.



Grafik 2. Örneklem dağılımı

6.1.2. Cinsiyet:

Kontrol grubunda %55 erkek (n=55), %45 kız (n=45) cinsiyet mevcut iken DEHB grubunun %78,1'i erkek (n=157), %21,9'u kız(n=44) cinsiyetten oluşmuştur. DEHB grubunda beklenildiği gibi erkek çocukların daha fazla olduğu görülmüştür. Tablo-1a, $p < 0,001$ Çalışmada DEHB alt tiplerinde kız ve erkek olguların dağılımı açısından arasında farklılık olduğu bulunmuştur. Kız olguların % 22,7'si kombine tip, % 29,5'i dikkat eksikliği baskın alttip ve %47.7'si ise restriktif tip tanısı alırken; erkek olguların %58'i kombine tip, %23,6'sı dikkat eksikliği baskın tip ve %18,5'inin ise restriktif alttipi tanısını almıştır. (Tablo-1b, $p < 0,001$)

Tablo 1a: DEHB ve Kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

Olgu türü	Kız		Erkek		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Kontrol	45	(%45)	55	(%55)	100	(%100)
DEHB	44	(%21,9)	157	(%78,1)	201	(%100)
Toplam	89	(%29.6)	212	(%70.4)	301	(%100)

$\chi^2=17.1$, $p < 0,001$

Tablo 1b: DEHB Alt Gruplarının Cinsiyete Göre Dağılımı

Olgu türü			DEHB-Bil	DEHB-DE	DEHB-Rest	Toplam
Cinsiyet	Kız	n	10	13	21	44
		%	%22.7	%29.5	%47.7	(%21,9)
	Erkek	n	91	37	29	157
		%	%58.0	%23.5	%18.5	(%78,1)
Toplam		n	101	50	50	201
		%	%50.2	%24.8	%24.8	%100.0

$\chi^2=20.8$, $p < 0,001$

6.1.3. Yaş:

Çalışmamıza katılan tüm olguların yaş ortalaması 10.76 ± 1.98 saptanmıştır. DEHB grubundaki olguların yaş ortalaması $10,78 \pm 2,0$ iken kontrol grubundaki olguların yaş ortalamaları $10,77 \pm 1,9$ bulunmuştur. DEHB ve kontrol grubu yaş ortalamaları arasında istatistiksel bir fark yoktur (Tablo–2a, $p=0,850$). Ayrıca DEHB alt gruplarının yaş ortalamaları kıyaslandığında DEHB- Kombine Tip tanılı olguların yaş ortalaması 10.47 ± 1.96 , DEHB-Dikkat Eksikliği Tip tanılı olguların yaş ortalaması 11.16 ± 1.89 , DEHB-Restriktif Tip tanılı olguların yaş ortalaması 11.02 ± 2.16 , kontrol grubunun yaş ortalaması 10.73 ± 1.92 olarak saptanmıştır. Dikkat eksikliği belirtilerinin baskın olduğu alt grupların yaş ortalamasının kombine tipe oranla daha yüksek olduğu gözlenmiştir ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (Tablo–2b, $p=1,61$)

Tablo 2a: DEHB ve kontrol gruplarının yaş ortalamalarının karşılaştırılması

	DEHB grubu (n=201)		Kontrol grubu(n=100)		t	p
	Ort.	SD	Ort.	SD		
Yaş	10,78	2,0	10,73	1,9	-0.190	0,850

Independent samples t-testi, istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$

Tablo 2b: DEHB Alt Grupları ve Kontrol Grubunun yaş ortalamalarının karşılaştırılması

	Kontrol		DEHB kombine tip (n=101)		DEHB dikkat eks. baskın tip (n=50)		DEHB restriktif tip (n=50)		F	p
	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD		
Yaş	10,73	1,9	10,4	1,9	11,1	1,8	11,0	2,1	1,72	0,161

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

6.1.4. Annenin eğitim düzeyi:

Anne eğitim düzeyi, DEHB grubunda 72 (%23,9) ilköğretim, 45 (%15,0) ortaöğretim, 84 (%27,9) yükseköğretim iken kontrol grubunda ise 39 (%13,0) ilköğretim, 14 (%4,7) ortaöğretim, 47 (%15,6) yükseköğretim şeklinde dağılım göstermiştir. DEHB ve kontrol grubu annenin eğitim düzeyleri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. (Tablo-3a, P=0,224) .

Tablo 3a: DEHB ve Kontrol Grubunun Anne Eğitim Düzeyine Göre Dağılımı

Olgu türü	Annenin eğitim düzeyi					
	İlköğretim		Ortaöğretim		Yükseköğretim	
	n	%	n	%	n	%
Kontrol	39	(%39)	14	(%14)	47	(%47)
DEHB	72	(%35,8)	45	(%22,4)	84	(%41,8)

$$\chi^2=2.9, p=0,22$$

Ancak DEHB alt grupları birbirleri arasında kıyaslandığında DEHB kombine tip olgularının çoğunluğunun (%45'inin) anne eğitim düzeyleri ilköğretim iken Dikkat eksikliği baskın tip ve Restriktif tip olgularında en sık gözlenen anne eğitim düzeyi yükseköğretim olarak gözlenmektedir. (sırasıyla %64 ve %44) Alt grupların anne eğitim düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır. (tablo-3b, $p=0.002$)

Tablo 3b: DEHB Alt Grupları ve Kontrol Grubunun Anne Eğitim Düzeyine Göre Dağılımı

Olgu türü	Annenin eğitim düzeyi					
	İlköğretim		Ortaöğretim		Yükseköğretim	
	n	%	n	%	n	%
Kontrol	39	(%39)	14	(%14)	47	(%47)
DEHB kombine tip	46	(%45,5)	25	(%24,8)	30	(%29,7)
DEHB dikkat eks. baskın tip	8	(%16)	10	(%20)	32	(%64)
DEHB restriktif tip	18	(%36)	10	(%20)	22	(%44)

$$\chi^2=20.6, p=0.002$$

6.1.5. Babanın eğitim düzeyi:

DEHB ve kontrol grubu baba eğitim düzeyleri açısından karşılaştırıldığında DEHB grubunda 60 (%19,9) ilkokul, 44 (%14,6) ortaokul, 97 (%32,2) lise ve üzeri, kontrol grubunda ise 24 (%8,0) ilkokul, 24 (%8,0) ortaokul, 52 (%17,3) lise ve üzeri olarak dağılım gösterdiği saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. (Tablo-4a p=0,566)

Tablo 4a: DEHB ve Kontrol Grubunun Baba Eğitim Düzeyine Göre Dağılımı

Olgu türü	Babanın eğitim düzeyi					
	İlköğretim		Ortaöğretim		Yükseköğretim	
	n	%	n	%	n	%
Kontrol	24	(%24)	24	(%24)	52	(%52)
DEHB	60	(%29,9)	44	(%21,9)	97	(%48,3)

$\chi^2=1.13$, p=0,566

DEHB alt grupları ile kontrol grubu kıyaslandığında baba eğitim düzeyinin DEHB-Bileşik Tip'te 31 (%30,7) ilkokul, 29 (%28,7) ortaokul, 41 (%40,6) lise ve üzeri, DEHB-Dikkat Eksikliği Baskın Tip'te 11 (%22) ilkokul, 6 (%12) ortaokul, 33 (%66) lise ve üzeri, DEHB-Restriktif Tip'te 18 (%36,0) ilkokul, 9 (%18,0) ortaokul, 23 (%46,0) lise ve üzeri, kontrol grubunda ise 24 (%24) ilkokul, 24 (%24) ortaokul, 52 (%52) lise ve üzeri olarak dağılım gösterdiği saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. (Tablo 4b, p=0,063)

Tablo 4b: DEHB Alt Grupları ve Kontrol Grubunun Baba Eğitim Düzeyine Göre Dağılımı

Olgu türü	Babanın eğitim düzeyi					
	İlköğretim		Ortaöğretim		Yükseköğretim	
	n	%	n	%	n	%
Kontrol	24	(%24)	24	(%24)	52	(%54)
DEHB kombine tip	31	(%30,7)	29	(%28,7)	41	(%40,6)
DEHB dikkat eks. baskın tip	11	(%22)	6	(%12)	33	(%66)
DEHB restriktif tip	18	(%36)	9	(%18)	23	(%46)

$\chi^2=11.9$, p=0,063

6.2. ÖRNEKLEMİN ZEKÂ DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Olguların zekâ düzeylerinin değerlendirilmesi amacıyla sözcük dağarcığı ve küplerle desen alt testlerinden oluşan WISC-R zekâ testinin kısa formu uygulanmıştır. Öncelikle DEHB ve kontrol grubu arasında zekâ düzeyleri arasında bir farklılık olup olmadığı araştırılmıştır. Yapılan değerlendirme sonrasında tüm alt test ortalama puanları açısından DEHB olgularının kontrol olgularına oranla daha düşük puan aldıkları bulunmuştur. DEHB grubunda WISC-R Toplam puan ortalaması $111,5 \pm 20,9$ iken kontrol grubunda ise $105,0 \pm 18,5$ bulunmuştur ve iki grup arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. (Tablo 5a, WISC-R sözcük dağarcığı için $p=0.03$, Küplerle desen için $p=0.04$, Toplam puan için $p=0.007$)

Tablo 5b' ve 5c' de DEHB alt tiplerinin kontrol grubuyla ve kendi aralarında tek yönlü varyans analizi yöntemiyle WISC-R puanları karşılaştırıldığında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 5a: DEHB ve Kontrol grubunun zekâ düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması

	Kontrol n=100		DEHB n=201		t	p
WISC-R	Ort.	SD	Ort.	SD	2.07	0.03
Sözcük dağarcığı	10,5	2,03	10.0	2.13		
WISC-R Küplerle desen	11,7	3,23	10.9	2.74	2.14	0.04
WISC-R Total	111,5	20,9	105.0	18.5	2.71	0.007

Independent samples t-testi, istatistiksel anlamlılık $p<0.05$

Tablo 5b: DEHB Alt Grupları ve Kontrol grubunun zekâ düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması

	Kontrol		DEHB komb.		DEHB dikkat eks. baskın		DEHB restriktif		F	p
	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD		
WISC-R Sözcük dağarcığı	10,5	2,03	10,2	2,32	9,6	2,06	9,9	1,75	2,47	0,62
WISC-R Küplerle desen	11,7	3,23	10,9	2,79	10,9	2,92	10,9	2,50	1,52	0,20
WISC-R Total	111,5	20,9	106,5	19,2	103,1	18,7	104,1	16,8	2,84	0.61

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

Tablo 5c: DEHB alt gruplarının zekâ düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması

	DEHB komb.		DEHB dikkat eks. baskın		DEHB restriktif		F	p
	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD		
WISC-R Sözcük dağarcığı	10,2	2,32	9,6	2,06	9,9	1,75	1.49	0.22
WISC-R Küplerle desen	10,9	2,79	10,9	2,92	10,9	2,50	0.01	0.98
WISC-R Total	106,5	19,2	103,1	18,7	104,1	16,8	0.64	0.52

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

6.3. OLGULARIN DEYDB ÖLÇEK PUANLARINA GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

6.3.1. DEYDB ölçeği anne baba puanları:

Ailenin doldurduğu DEYDB ölçeği puanları kontrol ve DEHB altgrupları arasında karşılaştırılmıştır. (Tablo 6a)

Dikkat eksikliği alt puanları, kontrol grubuna göre DEHB altgruplarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. (Tablo 6a, $p<0.001$). Dikkat eksikliği puanı açısından DEHB altgrupları kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.763$).

Hiperaktivite alt puanları, tüm gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Gruplar en yüksek puandan en düşük puana göre DEHB kombine tip, DEHB Dikkat eksikliği baskın tip, DEHB Restriktif tip ve kontrol grubu olarak sıralanmıştır. (Tablo 6a , $p<0.001$).

Dikkat ve Hiperaktivite alt puanları toplamı, kontrol grubu olgularında tüm DEHB alt gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. (Tablo 6a, $p<0.001$). DEHB altgrupları kendi aralarında toplam dikkat ve hiperaktivite puanına göre karşılaştırıldığında ise DEHB kombine tip tanılı olguları diğer tüm gruplara göre yüksek olduğu gözlenmiş, istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulunmuştur. (Tablo 6a, $p<0.001$).

Karşı olma-Karşıt gelme alt puanları ve Davranım bozukluğu alt puanları, DEHB kombine tip olgularında, diğer DEHB altgruplarına ve kontrol grubuna göre yüksek olduğu gözlenmiştir ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır. (Tablo 6a, $p<0.001$).

DSM-V'te, *impulsivite* kriterlerine eklenen 4 (dört) adet taslak belirtinin puanları değerlendirildiğinde, puanlar, tüm gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Gruplar, en yüksek puandan en düşük puana göre, DEHB-Bil, DEHB-DE, DEHB-Rest ve kontrol grubu olarak sıralanmıştır. (Tablo 6a, $p<0.001$).

Tablo 6a: DEHB Alt Grupları ve Kontrol Grubunun Anne Baba DEYDB Ölçek Puanlarına Göre Karşılaştırılması

	Kontrol		DEHB komb.		DEHB dikkat eks. baskın		DEHB restriktif		F	p	Anlamlı farklılık
	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD			
DEYDB anne-baba dikkat eksikliği puanı	0,66	1,81	15,5	6,09	14,9	6,05	10,5	8,49	205,5	< 0.001	K<DE,Kom,Rest
DEYDB anne-baba hiperaktivite puanı	0,47	1,27	15,9	5,86	6,34	4,99	1,68	2,90	259,8	< 0.001	K<Rest<DE<Kom
DEYDB anne-baba DE+Hiperaktiv. puanı	1,13	2,72	31,6	10,0	21,2	9,57	17,3	6,23	274,2	< 0.001	K<Rest,DE<Kom
DEYDB anne-baba KOB puanı	0,35	1,20	6,90	6,61	1,20	3,05	1,20	3,28	45,9	< 0.001	Kom>Rest,DE,K
DEYDB anne-baba DB puanı	0,04	0,40	1,02	2,43	0,12	0,47	0,04	0,28	10,0	< 0.001	Kom>DE,Rest,K
DEYDB DSM-V anne-baba puanı	0,17	0,58	6,37	2,97	2,86	2,89	0,76	1,46	151,2	< 0.001	K<Rest<DE<Kom

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

6.3.2. DEYDB ölçeği öğretmen puanları:

Dikkat eksikliği alt puanları, kontrol grubu olgularında tüm DEHB alt gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. (Tablo 6b, $p<0.001$). Dikkat eksikliği puanı açısından DEHB altgrupları kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. DEHB kombine tip ve DEHB Restriktif olgularında puanları, DEHB Dikkat eksikliği olgularının puanlarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. ($p<0.001$).

Hiperaktivite alt puanları açısından tüm gruplar kıyaslandığında DEHB kombine tip ve DEHB Dikkat eksikliği olgularında, DEHB Restriktif ve kontrol grubu olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. ($p<0.001$). Anlamlı yükseklik saptanan iki grup kendi aralarında karşılaştırıldığında DEHB kombine tip olguları, DEHB Dikkat eksikliği olgularında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek puan almışlardır. ($p<0.001$).

Dikkat ve Hiperaktivite alt puanları toplamı, kontrol grubu olgularında tüm DEHB alt gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. ($p<0.001$). DEHB altgrupları kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. DEHB kombine tip olguları diğer iki DEHB altgrubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek puan almıştır. ($p<0.001$).

Karşı olma-Karşıt gelme alt puanları ve Davranım bozukluğu alt puanları açısından gruplar karşılaştırıldığında ise DEHB kombine tip olguları diğer iki DEHB altgrubuna ve kontrol göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. ($p<0.001$).

DSM-V'te, *impulsivite* kriterlerine eklenen 4 (dört) adet taslak belirti puanları değerlendirildiğinde, kontrol grubu olgularının puanları tüm DEHB alt gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. ($p<0.001$). DEHB altgrupları kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. DEHB kombine tip olguları diğer iki DEHB altgrubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek puan almıştır. ($p<0.001$).

Tablo 6b: DEHB Alt Grupları ve Kontrol Grubunun Öğretmen DEYDB Ölçek Puanlarına Göre Karşılaştırılması

DEYDB Ölçeği	Kontrol		DEHB komb.		DEHB dikkat eks. baskın		DEHB restriktif		F	p	Anlamlı farklılık
	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD			
DEYDB öğretmen dikkat	0,48	1,39	15,9	5,92	12,7	5,40	15,6	5,09	225,9	< 0.001	K<DE<Kom,Rest
DEYDB öğretmen hiperaktivite puanı	0,40	1,20	15,5	7,00	6,20	3,69	1,44	2,58	217,1	< 0.001	K,Rest<DE<Kom
DEYDB öğretmen DE+Hiperaktv. Puanı	0,88	2,03	31,5	11,2	18,9	6,98	17,0	5,85	274,9	< 0.001	K<Rest,DE<Kom
DEYDB öğretmen KOB puanı	0,10	0,43	5,93	6,92	0,60	2,30	0,66	2,10	39,1	< 0.001	Kom>Rest,DE,K
DEYDB öğretmen DB puanı	0,00	0,00	1,31	3,63	0,00	0,00	0,00	0,00	8,72	< 0.001	Kom>DE,Rest,K
DEYDB DSM-V öğretmen puanı	0,10	0,43	6,18	3,31	1,96	2,22	1,04	1,85	133,9	< 0.001	K<Rest,DE<Kom

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

6.4. OLGULARIN 4-18 YAŞ ÇOCUK DAVRANIŞ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (ÇDDÖ) PUANLARINA GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

Tablo 7’ de kontrol grubu ve DEHB alttıplerinin ÇDDÖ puanları verilmiştir.

Buna göre ÇDDÖ etkinlik puanları değerlendirildiğinde kontrol grubuyla DEHB alttıpleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. (Tablo 7, $p=0.081$). Kontrol ve DEHB alttıplerini iki gruplar olarak karşılaştırıldığında kontrol ve DEHB kombine tip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanırken (Tablo 7, $p=0.02$), diğer alttıpler ile kontrol arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ayrıca DEHB alttıpleri kendi içlerinde etkinlik puanları açısından karşılaştırıldığında arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tüm gruplar ÇDDÖ sosyallik alt ölçeği puanları açısından kıyaslandığında anlamlı bir farklılık saptanmıştır (Tablo 7, $p=0.044$). ÇDDÖ sosyallik alt ölçeğinden DEHB kombine tip olgularını kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek puan alırken ($p=0.031$), diğer DEHB alttıpleri ile arasında anlamlı bir farklılık oluşmamıştır.

ÇDDÖ sosyal içe dönüklük, somatik sorunlar, anksiyete/ depresyon, sosyal sorunlar ve düşünce sorunları alt ölçekleri ayrı ayrı incelendiğinde kontrol grubuyla tüm DEHB alttıpleri anlamlı düzeyde farklılaşmışlardır (Tablo 7, $p<0.001$). ÇDDÖ’nun belirtilen alt ölçeklerinin puanları DEHB alttıplerinde kontrole oranla anlamlı düzeyde yüksek iken, DEHB alttıpleri arasında ise anlamlı farklılık göstermemiştir.

ÇDDÖ dikkat sorunları alt ölçeği incelendiğinde kontrol grubuyla tüm tanı grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık bulunmuştur (Tablo 7, $p<0.001$). DEHB alttıpleri arasında ise DEHB kombine tip olgularının, DEHB restriktif tipe oranla istatistiksel olarak daha yüksek puan aldıkları ($p=0.01$), DEHB dikkat eksikliğine oranla da daha yüksek puan aldıkları saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir (Tablo 7, $p=0.32$).

ÇDDÖ suça yönelik davranışlar ve saldırgan davranışlar alt ölçekleri incelendiğinde kontrol grubuyla DEHB alttıpleri arasında anlamlı düzeyde farklılık bulunmuştur (Tablo 7, $p<0.001$). Suça yönelik davranışlar ve saldırgan davranışlar alt ölçekleri puanları DEHB kombine tip > DEHB dikkat eksikliği baskın tip > DEHB restriktif tip > Kontrol şeklinde sıralanmıştır.

Tablo 7: DEHB Alt Grupları ve Kontrol Grubunun ÇDDÖ Puanlarına Göre Karşılaştırılması

ÇDDÖ	Kontrol		DEHB komb.		DEHB dikkat eks. baskın		DEHB restriktif		F	p	Anlamlı farklılık
	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD			
etkinlik	41,1	10,5	46,5	14,7	46,5	14,9	43,5	11,6	3,47	0.081	
Sosyallik	41,6	14,3	48,8	21,3	44,4	17,8	45,5	15,4	2,82	0,044	K < Kom
sosyal içe dönüklük	51,4	4,19	59,0	8,54	56,8	8,09	58,8	8,74	20,8	< 0.001	K<DE,Rest,Komb
somatik sorunlar	51,8	4,22	58,7	8,09	57,8	8,30	58,1	8,97	18,1	< 0.001	K<Rest,Kom,DE
anksiyete/depresyon	51,6	4,75	60,5	8,41	58,8	8,39	58,6	8,30	27,2	< 0.001	K<Rest,DE,Kom
sosyal sorunlar	50,9	2,78	59,0	7,31	57,9	8,36	57,8	8,90	28,3	< 0.001	K<Rest,DE,Kom
düşünce sorunları	51,7	4,39	59,7	8,25	58,4	6,82	57,0	7,73	25,2	< 0.001	K<Rest,DE,Kom
dikkat sorunları	50,9	3,18	66,5	8,76	64,4	8,77	62,2	8,13	85,4	< 0.001	K<Rest,DE,Kom Rest<Kom
suça yönelik davranışlar	50,5	2,10	59,3	7,76	54,4	5,41	52,8	4,89	44,0	< 0.001	K<Rest,DE<Kom
saldırgan davranışlar	50,6	2,39	62,9	9,77	56,5	6,11	53,6	6,18	53,1	< 0.001	K<Rest,DE<Kom
dışa yönelim	37,3	8,02	61,1	10,2	53,7	9,32	48,6	10,3	109,5	< 0.001	K<Rest,DE<Kom
içe yönelim	40,2	10,3	59,9	10,9	56,9	11,2	58,2	10,8	65,5	< 0.001	K<DE,Rest,Kom
toplam problem	35,6	10,9	63,0	9,51	57,8	10,1	56,0	10,2	131,1	< 0.001	K<Rest,DE<Kom

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

6.5. OLGULARIN ÖĞRETMEN BİLGİ FORMU (ÖBF) PUANLARINA GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

Kontrol grubuyla DEHB altgruplarının ÖBF ölçeği puanları bakımından karşılaştırılması Tablo 8’de verilmiştir.

Sosyal içe çekilme alt puanı, tüm DEHB alt grupları, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. (**$p<0.001$**) DEHB alt grupları arasında, DEHB-Rest tanılı olguların puanı, DEHB-Bil ve DEHB-DE tanılı olguların puanına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. (**$p<0.001$**)

Somatizasyon, anksiyete/depresyon, sosyal sorun, düşünce sorunları, dikkat sorunları alt puanlarında, tüm DEHB alt grupları, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. (**$p<0.001$**)

Suçta yönelim alt puanı, tüm DEHB alt grupları, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. (**$p<0.001$**) DEHB alt grupları arasında, DEHB-Bil tanılı olguların puanı, DEHB-DE tanılı olguların puanına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. (**$p<0.001$**)

Saldırganlık ve toplam sorun alt puanları, tüm DEHB alt grupları, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. (**$p<0.001$**) DEHB alt grupları arasında, DEHB-Bil tanılı olguların puanı, DEHB-Rest ve DEHB-DE tanılı olguların puanına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. (**$p<0.001$**)

Tablo 8: DEHB Alt Grupları ve Kontrol Grubunun ÖBF Puanlarına Göre Karşılaştırılması

ÖBF	Kontrol		DEHB komb.		DEHB dikkat eks. baskın		DEHB restriktif		F	p	Anlamlı farklılık
	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD			
sosyal içe dönüklük	50,3	1,24	54,1	5,24	53,8	5,40	59,7	10,5	30,2	< 0.001	K<DE,Kom<Rest
somatik sorunlar	50,8	2,99	53,4	6,52	53,4	6,15	53,8	6,60	5,42	< 0.001	K< DE,Kom,Rest
anksiyete/depresyon	50,8	2,77	57,0	6,62	56,1	6,92	58,4	6,31	29,1	< 0.001	K< DE,Kom,Rest
sosyal sorunlar	50,6	2,01	59,4	8,48	56,5	5,95	57,1	6,51	35,6	< 0.001	K<DE,Rest,Kom
düşünce sorunları	50,7	2,56	56,6	7,76	55,8	7,56	56,8	7,37	18,4	< 0.001	K< DE,Kom,Rest
dikkat sorunları	50,2	1,01	58,8	7,65	58,2	5,08	57,5	6,20	48,7	< 0.001	K<Rest,DE,Kom
suça yönelik davranışlar	50,2	1,20	56,5	7,43	53,1	3,59	54,2	5,00	26,3	< 0.001	K<DE,Rest,Kom DE<Kom
saldırgan davranışlar	50,9	3,20	61,2	8,73	56,5	5,2	54,8	4,61	49,5	< 0.001	K<Rest,DE<Kom
toplam problem	43,4	5,62	59,4	9,82	54,8	7,09	53,0	7,10	74,3	< 0.001	K<Rest,DE<Kom

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

6.6. OLGULARIN ÇOCUKLUK ÇAĞI DEPRESYON ENVANTERİ (CDI) PUANLARINA GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamıza katılan tüm olgulara Çocukluk Çağı Depresyon Envanteri (CDI) verilmiştir ve CDI puanının 14'ün altında olması çalışmaya dahil edilme kriterlerinden biri olarak kabul edilmiştir. Kontrol grubu ve DEHB gruplarının CDI puanlarının ortalaması Tablo 9a'da belirtilmiştir. Kontrol grubunda CDI puan ortalaması $3,2 \pm 2,4$ iken tüm DEHB olgularının ortalaması $6,5 \pm 3,6$ saptanmıştır. DEHB grubundaki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p < 0.001$)

Tablo 9b'de Kontrol grubu ile DEHB alt tipleri karşılaştırılmıştır. CDI puan ortalaması, kontrol grubu olgularında diğer tüm DEHB alt gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunmuştur. ($p < 0.001$) DEHB-Kombine Tip tanılı olgularda 6.28 ± 3.51 , DEHB-Dikkat eksikliği baskın tip tanılı olgularda 6.96 ± 3.99 , DEHB-Restriktif Tip tanılı olgularda 6.74 ± 3.47 , kontrol grubunda ise 3.27 ± 2.49 olarak saptanmıştır. DEHB alt tipleri kendi aralarında değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır. (Tablo 9c, $p = 0.52$)

Tablo 9a: DEHB ve Kontrol Grubunun CDI Puanlarına Göre Karşılaştırılması

	Kontrol	DEHB	t	p	Anlamlı farklılık
CDI Puanı	$3,2 \pm 2,4$	$6,5 \pm 3,6$	-9.22	<0.001	K<DEHB

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

Tablo 9b: DEHB Alt Grupları ve Kontrol Grubunun CDI Puanlarına Göre Karşılaştırılması

	Kontrol	DEHB komb.	DEHB dikkat eks. baskın	DEHB restriktif	F	p	Anlamlı farklılık
CDI Puanı	$3,2 \pm 2,4$	$6,2 \pm 3,5$	$6,9 \pm 3,9$	$6,7 \pm 3,4$	22,8	<0.001	K<Kom,Rest,DE

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

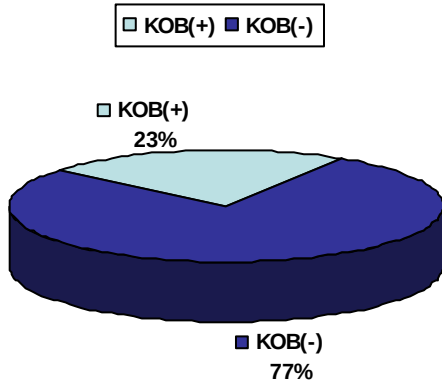
Tablo 9c: DEHB Alt Gruplarının CDI Puanlarına Göre Karşılaştırılması

	DEHB komb.	DEHB dikkat eks. baskın	DEHB restriktif	F	p
CDI Puanı	$6,2 \pm 3,5$	$6,9 \pm 3,9$	$6,7 \pm 3,4$	0.651	0.523

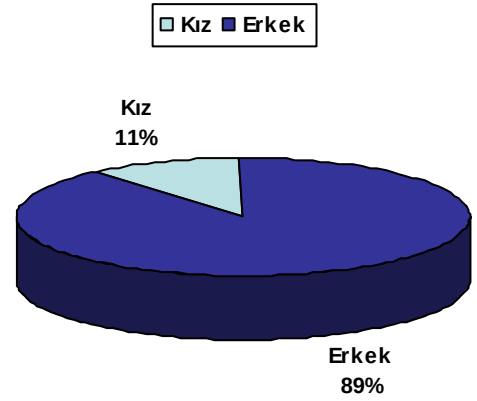
Tek yönlü varyans analizi (ANOVA), istatistiksel anlamlılık $p: < 0,05$

6.7. OLGULARIN EŞLİK EDEN KARŞIT OLMA KARŞI GELME BOZUKLUĞU (KOB) KOMORBİDİTESİNE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

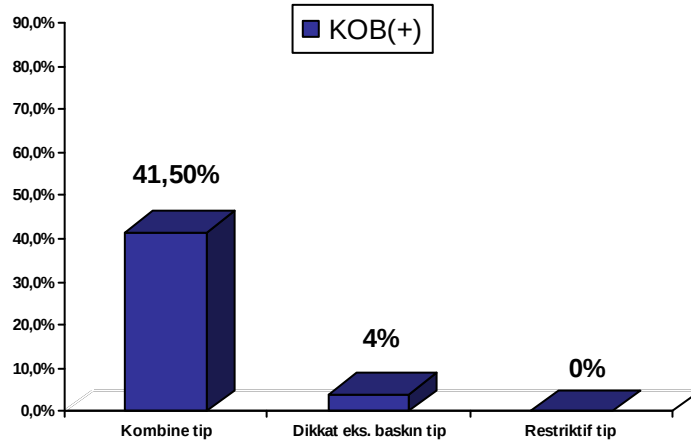
Karşıt olma Karşı Gelme Bozukluğu (KOB) dışındaki komorbid tanısı olan DEHB olguları çalışmaya dahil edilmemiştir. KOB ek tanısının tüm DEHB (n=201) grubunun %23'ünde (n=46) mevcut olduğu görülmüştür. (Grafik 2) KOB komorbiditesi olan olguların cinsiyet dağılımları araştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede erkek cinsiyette daha sık bulunmuştur. ($\chi^2= 9.116$ p=0.003) KOB ek tanısı olan 46 DEHB olgusunun 41'i (% 89.1) erkek cinsiyette iken, 5'i (%10,9) kız cinsiyette idi. (Grafik 3) Alttıplerde KOB komorbiditesi sıklığı ise Grafik 4'de gösterilmiştir. Mevcut tez çalışmasında en sık DEHB kombine tip olgularında KOB ek tanısı gözlenirken, Restriktif tip olgularında KOB ek tanısına sahip olgu yoktur.



Grafik 3. DEHB olgularında KOB görülme sıklığı



Grafik 4. KOB ek tanısı olan DEHB olgularında cinsiyet dağılımı



Grafik 5. DEHB alt tiplerinde KOB görülme sıklığı

Tüm DEHB grubunda ve sadece DEHB Kombine tip olgularında KOB komorbiditesinin WISC-R, CDI ve DEYDB ölçekleri puanları ile ilişkisi Tablo 10a ve 10b araştırılmıştır.

Komorbid KOB tanısının WISC-R puan ortalamaları üzerine etkisine baktığımızda tüm DEHB grubunda herhangi bir farklılık oluşturmadığı görülmüştür. (Tablo 10a) Ancak KOB tanısının en çok eşlik ettiği alt tip olan DEHB Kombine tip olgularında ise WISC-R sözcük dağarcığı ve toplam puanlarının KOB eşlik eden olgularda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük olduğu gözlenmiştir. (Tablo 10b) KOB eşlik eden Kombine tip olgularında WISC-R sözcük dağarcığı puanı ortalaması $9,73 \pm 2,35$ iken KOB komorditesi eşlik etmeyenlerde $10,6 \pm 2,24$ olarak saptanmıştır. WISC-R toplam puanları KOB eşlik eden kombine tip olgularında $101,7 \pm 19,5$ iken, eşlik etmeyenlerde ise $109,8 \pm 18,5$ bulunmuştur.

Komorbid KOB tanısının CDI puan ortalamaları üzerine etkisine baktığımızda tüm DEHB grubunda herhangi bir farklılık oluşturmadığı görülmüştür. (Tablo 10a) Ancak KOB tanısının en çok eşlik ettiği alt tip olan DEHB Kombine tip olgularında ise CDI puanının KOB eşlik eden olgularda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek olduğu gözlenmiştir. (Tablo 10b) KOB eşlik eden Kombine tip olgularında CDI puanı ortalaması $7,30 \pm 3,76$ iken KOB komorditesi eşlik etmeyenlerde $5,55 \pm 3,15$ olarak saptanmıştır.

Komorbid KOB tanısının aile ve öğretmen DEYDB ölçeği alt puan ortalamaları üzerine etkisine baktığımızda tüm DEHB grubunda dikkat eksikliği alt puanı hariç diğer tüm alt puanlarda farklılık oluşturduğu ve KOB eşlik eden olgularda, etmeyenlere oranla yüksek olduğu gözlenmiştir. (Tablo 10a) Ancak KOB tanısının en çok eşlik ettiği alt tip olan DEHB Kombine tip olgularında aile ve öğretmen DEYDB alt puan ortalamaları üzerine etkisini değerlendirdiğimizde ise öğretmen ölçeğinde hiperaktivite-impulsivite, KOB, DB ve DSM-V yeni eklenen impulsivite kriterleri alt puanlarının, aile ölçeğinde ise sadece KOB ve DB alt puanlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılaştığı ve KOB eşlik eden Kombine tip olgularında yüksek olduğu gözlenmiştir. (Tablo 10b)

Tablo 10a: DEHB grubunda KOB komorbidetisinin WISC-R, CDI ve DEYDB ölçeği puanlarına etkisinin değerlendirilmesi

Bağımlı Değişkenler	DEHB (n=201)		t	p
	KOB(+) n=46	KOB(-) n=155		
	Ort± SD	Ort± SD		
WISC-R Sözcük dağarcığı	9.76±2.32	10.11±2.08	-0.989	0.32
WISC-R Küplerle desen	10.6±2.74	11.05±2.78	-0.913	0.36
WISC-R Toplam Puan	101.9±18.8	105.9±18.8	-1.300	0.19
CDI puanı	7.41±3.94	6.31±3.49	1.184	0.07
DEYDB öğretmen dikkat eksikliği (DE) puanı	15.7±6.55	14.8±5.47	0.933	0.35
DEYDB öğretmen hiperaktivite (HA) puanı	16.3±7.23	7.73±7.37	7.002	≤0.001
DEYDB öğretmen DE+HA puanı	32.1±12.1	22.6±10.2	5.317	≤0.001
DEYDB öğretmen KOB puanı	10.1±7.03	1.18±3.06	12.750	≤0.001
DEYDB öğretmen DB puanı	2.36±4.81	0.15±1.10	5.229	≤0.001
DEYDB öğretmen DSM-V puanı	6.78±3.53	2.98±3.18	6.920	≤0.001
DEYDB anne-baba dikkat eksikliği (DE) puanı	15.7±6.44	15.3±5.61	0.365	0.71
DEYDB anne-baba hiperaktivite (HA) puanı	15.3±6.8	8.41±7.6	5.516	≤0.001
DEYDB anne-baba DE+HA puanı	31.2±11.7	23.7±10.2	4.179	≤0.001
DEYDB anne-baba KOB puanı	10.7±5.6	2.07±4.30	11.157	≤0.001
DEYDB anne-baba DB puanı	2.04±3.24	0.11±0.56	7.075	≤0.001
DEYDB anne-baba DSM-V puanı	6.5±3.0	3.3±3.4	5.544	≤0.001

Independent samples t–testi, istatistiksel anlamlılık $p<0.05$

Tablo 10b: DEHB Kombine tip olgularında KOB komorbidetisinin WISC-R, CDI ve DEYDB ölçeği puanlarına etkisinin değerlendirilmesi

Bağımlı Değişkenler	DEHB Kombine Tip (n=101)		t	p
	KOB(+) n=42	KOB(-) n=59		
	Ort± SD	Ort± SD		
WISC-R Sözcük dağarcığı	9.73±2.35	10.6±2.24	-1.196	0.04
WISC-R Küplerle desen	10.6±2.81	11.2±2.77	-1.098	0.27
WISC-R Toplam Puan	101.7±19.5	109.8±18.5	-2.112	0.03
CDI puanı				
DEYDB öğretmen dikkat eksikliği (DE) puanı	16.4±6.22	15.6±5.72	0.654	0.54
DEYDB öğretmen hiperaktivite (HA) puanı	17.1±6.85	14.3±6.93	1.192	0.04
DEYDB öğretmen DE+HA puanı	33.5±11.2	30.0±11.0	1.583	0.117
DEYDB öğretmen KOB puanı	10.9±6.81	2.33±4.26	7.819	≤0.001
DEYDB öğretmen DB puanı	2.59±4.98	0.40±1.77	2.724	0.009
DEYDB öğretmen DSM-V puanı	7.19±3.36	5.47±3.11	2.639	0.01
DEYDB anne-baba dikkat eksikliği (DE) puanı	16.0±6.25	15.2±6.00	0.629	0.53
DEYDB anne-baba hiperaktivite (HA) puanı	16.3±6.16	15.6±5.67	0.580	0.56
DEYDB anne-baba DE+HA puanı	32.5±10.8	30.9±9.45	0.829	0.40
DEYDB anne-baba KOB puanı	11.07±5.70	3.93±5.56	6.293	≤0.001
DEYDB anne-baba DB puanı	2.14±3.36	0.23±0.83	4.176	≤0.001
DEYDB anne-baba DSM-V puanı	6.88±2.83	6.01±3.03	0.654	0.51

Independent samples t-testi, istatistiksel anlamlılık p<0.05

6.8. OLGULARIN DOPAMİN TAŞIYICI (DAT1/SLC6A3) GEN POLİMORFİZMİNE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda kontrol ve DEHB grubu olgularının tükürük örneklerinden DNA'ları izole edildikten sonra DAT1 geni UTR bölgesinde (untranslated region) bulunan 40 bç. 'lık tekrarlı alleleri içeren VNTR polimorfizminin tespiti amacıyla, ilgili polimorfizmi içeren gen bölgesi PCR ile çoğaltılmış ve sonrasında elde edilen ürünlerin büyüklüklerinin kontrolü amacı ile jel elektroforezinde yürütülmüştür.

DAT1 genine ait allel sıklıkları tablo 11'de özetlenmiştir. DEHB ve kontrol grubunda DAT1 genine ait allel sıklıklarının karşılaştırılmasında iki grup arasında 10, 9, 11, 12 ve 8 tekrar allellerinin sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır .(Tablo 11, p:0,481) DEHB alttipleri kendi aralarında ve kontrol grubuyla DAT1 allel sıklıkları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır. (p= 0.559, p=0.232)

Tablo 11: DEHB ve Kontrol Grubunda DAT1 geni allel sıklıklarının dağılımı

DAT1 genotipi	Kontrol		DEHB	
	n	%	n	%
10R	123	(%61.5)	275	(%68.4)
9R	60	(%30)	110	(%27.3)
11R	15	(%7.5)	15	(%3.73)
12R	1	(%0.5)	1	(%0.02)
8R	1	(%0.5)	1	(%0.02)
TOPLAM	200	(%100)	402	(%100)

$X^2=2,46$, p=0.481

DEHB ve kontrol gruplarında hem en sık allelin 10 tekrar alleli olması hem de çalışmamızda 10 tekrar allelinin risk alleli olarak kabul edilmesi nedeniyle örneklem grubu 10 tekrar alleli için homozigot taşıyıcı (10R/10R, genetik risk skor:2), heterozigot taşıyıcı (10R/- genetik risk skor:1) olma ve 10 tekrar allelini taşımama (-/-, genetik risk skor:0) durumuna göre Tablo 12’de gruplandırılmıştır. DEHB ve kontrol grupları arasında DAT1 genine ait 10 tekrar alleli için homozigot taşıyıcı, heterozigot taşıyıcı olma ya da 10 tekrar allelini taşımama sıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. (p=0,189)

Tablo 12: DEHB ve Kontrol Grubunun 10 tekrar alleli taşıma ve genetik risk skorlarının karşılaştırılması

DAT1 genotipi	Kontrol		DEHB	
	n	%	n	%
-/- (genetik risk skor:0)	15	(%15)	22	(%10.9)
10R/- (genetik risk skor:1)	48	(%48)	83	(%41.3)
10R/10R (genetik risk skor:2)	37	(%37)	96	(%44.2)
TOPLAM	100	(%100)	201	(%100)

$X^2=3.33$ p=0,189

DEHB ve kontrol grubu en az bir tane 10 tekrar alleli taşıyanlar ve taşımayanlar şeklinde karşılaştırılması Tablo 13’de yapılmıştır. Kontrol grubunda 10 tekrar alleleline sahip olma sıklığı %85 iken, DEHB grubunda %89,1 saptanmıştır ve istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır. (tablo 13, p=0,313) 10 tekrar alleli varlığı açısından DEHB alt tiplerinin kendi aralarında ve kontrol grubuna kıyasla da istatistiksel bir farklılık bulunmamıştır. (DEHB alt tipler- kontrol: $x^2=2.991$, p=0,393, DeHB alt tipleri arasında: $x^2=2.181$, p=0,336)

Tablo 13: DEHB ve kontrol gruplarında 10 tekrar alleli varlığının karşılaştırılması

DAT1 genotipi	Kontrol		DEHB	
	N	%	n	%
10 tekrar alleli varlığı 10R (+)	85	(%85)	179	(%89.1)
10 tekrar alleli yokluğu 10R (-)	15	(%15)	22	(%10.9)
TOPLAM	100	(%100)	201	(%100)

$X^2=1.018$ p=0,313

DEHB olgularında 10 tekrar allelinin aile DEYDB ölçeği puanları ile ilişkisi değerlendirildiğinde tüm alt puanlarda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır.(Tablo 14a) Sadece kontrol grubunda da aile DEYDB ölçeği puanları açısından 10 tekrar allel riski değerlendirilmiş. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ardından DEHB alt tipleri ve kontrol olguları DAT1 10 tekrar varlığı açısından “çok yönlü varyans analizi” (multivariate-MANOVA) yöntemi ile karşılaştırılmıştır. 10 tekrar alleleline sahip DEHB alt tipleri ve kontrol grupları ile sahip olmayan gruplar arasında anne baba DEYDB ölçek puan ortalamaları açısından fark saptanmamıştır.(Tablo 14b)

Tablo 14a: DEHB grubunda DAT1 geni 10 tekrar allelinin sahip olan ve olmayanların aile DEYDB ölçek puanlarının karşılaştırılması

DEYDB ölçeği	DEHB (n=201)		t	P
	10R(+) n=179	10R(-) n=22		
	Ort± SD	Ort± SD		
DEYDB anne-baba Dikkat eksikliği (DE) puanı	15.4± 5.74	15.6±6.34	-0.204	0.83
DEYDB anne-baba hiperaktivite (HA) puanı	9.87±7.72	11.9±10.0	-0.650	0.51
DEYDB anne-baba DE+HA puanı	25.3±10.6	26.7± 14.4	-0.556	0.57
DEYDB anne-baba KOB puanı	3.91±5.73	5.31±7.23	-1.054	0.29
DEYDB anne-baba DB puanı	0.45±1.60	1.36±2.92	-2.236	0.16
DEYDB anne-baba DSM-V puanı	4.00±3.45	4.95±4.44	-1.182	0.23

Independent samples t–testi, istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$

Tablo 14b: DEHB alt tip ve kontrol olgularının tanı ve DAT1 geni 10 tekrar alleli değişkenlerinin aile DEYDB ölçek puanlarına etkisinin değerlendirilmesi

	ANNE-BABA DEYDB ÖLÇEĞİ	Kareler Toplamı	df	f	p
Tanı * DAT1 10 tekrar varlığı	Dikkat eksikliği (DE) puanı	142.6	3	2.020	0.111
	Hiperaktivite (HA) puanı	1.729	3	0.032	0.992
	DE+HA puanı	169.5	3	0.973	0.406
	DSM V puanı	18.96	3	1.130	0.271

Çok yönlü varyans analizi (MANOVA), istatistiksel anlamlılık $p: < 0,05$

DEHB olgularında 10 tekrar allelinin öğretmen DEYDB ölçeği puanları ile ilişkisi değerlendirildiğinde tüm alt puanlarda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır.(Tablo 15a) Sadece kontrol grubunda da öğretmen DEYDB ölçeği puanları açısından 10 tekrar allel riski değerlendirilmiş Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ardından Dehb alttipleri ve kontrol olguları DAT1 10 tekrar varlığı açısından “çok yönlü varyans analizi” (multivariate-MANOVA) yöntemi ile karşılaştırılmıştır. 10 tekrar alleleline sahip DEHB alttipleri ve kontrol grupları ile sahip olmayan gruplar arasında anne baba DEYDB ölçek puan ortalamaları açısından fark saptanmamıştır.(Tablo 15b)

Tablo 15a: DEHB grubunda DAT1 geni 10 tekrar allelinin sahip olan ve olmayanların öğretmen DEYDB ölçek puanlarının karşılaştırılması

DEYDB ölçeği	DEHB (n=201)		t	P
	10R(+) n=179	10R(-) n=22		
	Ort± SD	Ort± SD		
DEYDB öğretmen dikkat eksikliği (DE) puanı	15.0±5.79	15.6±5.26	-0.473	0.67
DEYDB öğretmen hiperaktivite (HA) puanı	9.24±7.97	8.99±7.90	-0.510	0.61
DEYDB öğretmen DE+HA puanı	24.2±11.1	29.1±12.5	-1.905	0.09
DEYDB öğretmen KOB puanı	3.03±5.45	5.41±7.77	-1.830	0.14
DEYDB öğretmen DB puanı	0.48±2.14	2.13±5.05	-1.502	0.14
DEYDB öğretmen DSM-V puanı	3.67±3.53	5.31±4.15	-2.018	0.08

Independent samples t–testi, istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$

Tablo 15b: DEHB alt tip ve kontrol olgularında tanı ve DAT1 geni 10 tekrar alleli değişkenlerinin öğretmen DEYDB ölçek puanlarına etkisinin değerlendirilmesi

	ÖĞRETMEN DEYDB ÖLÇEĞİ	Kareler Toplamı	Df	f	p
Tanı * DAT1 10 tekrar varlığı	Dikkat eksikliği (DE) puanı	162.6	3	2.546	0.056
	Hiperaktivite (HA) puanı	130.7	3	2.186	0.090
	DE+HA puanı	422.8	3	2.489	0.061
	DSM V puanı	28.36	3	1.862	0.136

Çok yönlü varyans analizi (MANOVA), istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$

DEHB olgularında DAT1 geni 10 tekrar allel polimorfizmin WISC-R üzerine herhangi bir etkisi olup olmadığını saptamak için yapılan değerlendirmede gruplar arasında WISC-R sözcük dağarcığı, WISC-R küplerle desen, WISC-R toplam puan açısından istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark bulunmamıştır. (Tablo 16a) Kontrol grubunda 10 tekrar alleleline sahip olgularla olmayanlar WISC-R puanları açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Tüm gruplarda çok yönlü varyans analizi ile DAT1 10 tekrar varlığına bağlı WISC-R puanlarının değişimine bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir sonuç saptanmamıştır. (Tablo 16b)

Tablo 16a: DEHB grubunda DAT1 geni 10 tekrar allelinin sahip olan ve olmayanların WISC-R puanlarının karşılaştırılması

WISC-R puanları	DEHB (n=201)		t	P
	10R(+) n=179	10R(-) n=22		
	Ort± SD	Ort± SD		
WISC-R Sözcük dağarcığı	9.94±2.11	10.7±2.24	-1.723	0.08
WISC-R Küplerle desen	10.9±2.67	10.7±3.30	0.330	0.74
WISC-R Toplam Puan	104.5±17.8	109.1±23.2	-1.092	0.27

Independent samples t-testi, istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$

Tablo 16b: DEHB alt tip ve kontrol olgularının tanı ve DAT1 geni 10 tekrar allel değişkeni açısından WISC-R puanlarının karşılaştırılması

	WISC-R	Kareler Toplamı	df	f	p
Tanı * DAT1 10 tekrar varlığı	Sözcük dağarcığı	6.339	3	0.481	0.65
	Küplerle desen	25.50	3	0.989	0.39
	Toplam Puan	1235	3	1.097	0.35

Çok yönlü varyans analizi (MANOVA), istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$

DEHB grubundaki olguların DAT1 geni 10 tekrar sahip olma durumları ile CDI puanları arasında herhangi bir ilişkinin olup olmadığı Tablo 17a'da araştırılmıştır. Yapılan değerlendirme sonucunda 10 tekrar alleleline sahip olan ve sahip olmayan olguların CDI puan ortalamaları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.(Tablo 17a) Kontrol grubu olguları açısından da CDI ortalamaları 10 tekrar alleli varlığına göre değişiklik göstermemiştir. Ayrıca alt tipler açısından herhangi bir farklılaşma olup olmadığı “bağımsız örneklem iki yönlü varyans analiz” (univariate analiz) yöntemi ile yapılmıştır. (Tablo 17b) Yine gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 17a: DEHB grubunda DAT1 geni 10 tekrar allelinin sahip olan ve olmayanların CDI puan ortalamalarının karşılaştırılması

CDI	DEHB (n=201)		t	P
	10R(+) n=179	10R(-) n=22		
	Ort± SD	Ort± SD		
CDI puanı	6.50±3.63	7.04±3.56	- 0.655	0.513

Independent samples t–testi, istatistiksel anlamlılık $p<0.05$

Tablo 17b: DEHB alt tip ve kontrol olgularını da tanı ve DAT1 geni 10 tekrar allel değişkenlerinin CDI puanı üzerine etkisinin değerlendirilmesi

Bağımsız değişkenler	Bağımlı değişken	Kareler Toplamı	df	F	p
Tanı grupları * DAT1 10 tekrar (+)	CDI puanı	15.452	3	0.471	0.703

Bağımsız örneklem iki yönlü varyans analiz, istatistiksel anlamlılık $p<0.05$

DEHB olgularında komorbid KOB eşlik etmesi ile DAT1 geni 10 tekrar sahip olma durumu arasında bir ilişki ile araştırılmıştır. Yapılan değerlendirme sonucunda DEHB'lilerde KOB komorbiditesi eşlik eden ve etmeyenler arasında 10 tekrar alleleline sahip olma sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.(Tablo 18)

Tablo 18: DEHB grubunda KOB eşlik eden ve etmeyen olgularda DAT1 10 tekrar allel sıklığı

DEHB grubu	10 tekrar alleli (+)		10 tekrar alleli (-)		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
KOB (+)	38	(% 82.6)	8	(%17.4)	46	(%100)
KOB(-)	141	(%91.0)	14	(%9.0)	155	(%100)

$\chi^2=2.543$ $p=0.11$, *istatistiksel anlamlılık* $p<0.05$

Tablo 19a’da DEHB grubundaki olgularda 10 tekrar allelinin ÇDDÖ ölçeği puanları ile ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. (Tablo 19a) Kontrol olgularında 10 tekrar allelinin ÇDDÖ puanları üzerine anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. Tüm tanı gruplarının ÇDDÖ puanları ile 10 tekrar alleliyle ilişki çok yönlü varyans analizi ile değerlendirilmiştir. Gruplar arasında bir fark gözlenmemiştir. (Tablo 19b)

Tablo 19a: DEHB grubunda DAT1 geni 10 tekrar allelinin sahip olan ve olmayanların ÇDDÖ alt puan ortalamalarının karşılaştırılması

ÇDDÖ	DEHB (n=201)		t	P
	10R(+) n=179	10R(-) n=22		
	Ort± SD	Ort± SD		
etkinlik	46.8± 15.5	44.6±12.2	1.145	0.254
sosyallik	46.8±20.5	47.0±17.6	-0.042	0.96
sosyal içe dönüklük	59.4±9.14	57.2± 7.60	1.84	0.06
somatik sorunlar	58.2±8.75	58.5±7.88	-0.30	0.76
anksiyete/ depresyon	60.2±8.90	59.0±7.77	0.97	0.33
sosyal sorunlar	58.6±8.14	58.2±7.81	0.39	0.69
düşünce sorunları	59.0±8.12	58.4±7.53	0.49	0.61
dikkat sorunları	66.1±9.51	63.6±7.67	2.04	0.60
suça yönelik davranışlar	57.3±7.52	55.6±6.72	1.73	0.08
saldırgan davranışlar	59.9±9.97	58.0±7.94	1.54	0.12
dışa yönelim	57.5±11.4	54.7±11.0	1.71	0.08
içe yönelim	59.2±11.8	58.2±10.1	0.62	0.53
toplam problem	60.9±10.6	59.0±9.91	1.30	0.19

Independent samples t–testi, istatistiksel anlamlılık $p<0.05$

Tablo 19b: DEHB alt tip ve kontrol olgularında tanı ve DAT1 geni 10 tekrar alleli değişkenlerinin ÇDDÖ ölçek puanlarına etkisinin değerlendirilmesi

	ÇDDÖ ÖLÇEĞİ	Kareler Toplamı	df	f	p
Tanı * DAT1 10 tekrar varlığı	etkinlik	1052	3	2.101	0.10
	sosyallik	1816	3	1.942	0.12
	sosyal içe dönüklük	37.2	3	0.227	0.87
	somatik sorunlar	80.4	3	0.505	0.67
	anksiyete/ depresyon	24.2	3	0.147	0.93
	sosyal sorunlar	273	3	2.02	0.11
	düşünce sorunları	113	3	0.801	0.49
	dikkat sorunları	188	3	1.186	0.31
	suça yönelik davranışlar	117	3	1.278	0.28
	saldırgan davranışlar	37.2	3	0.263	0.85
	dışa yönelim	310	3	1.066	0.36
	içe yönelim	216	3	0.615	0.60
	toplam problem	336	3	1.161	0.32

Çok yönlü varyans analizi (MANOVA), istatistiksel anlamlılık $p: < 0,05$

DEHB grubundaki olgularda 10 tekrar allelinin öğretmen bilgi formu (ÖBF) ölçeği puanları ile ilişkisi değerlendirildiğinde tüm alt puanlarda istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. (Tablo 20a) Kontrol olgularında 10 tekrar allelinin ÖBF alt puanları üzerine anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. Tüm tanı gruplarının ÖBF puanları ile 10 tekrar alleliyle ilişki çok yönlü varyans analizi ile değerlendirilmiştir. Gruplar arasında bir fark gözlenmemiştir. (Tablo 20b)

Tablo 20a: DEHB grubunda DAT1 geni 10 tekrar allelinin sahip olan ve olmayanların ÖBF alt puan ortalamalarının karşılaştırılması

ÖBF puanları	DEHB (n=201)		t	P
	10R(+) n=179	10R(-) n=22		
	Ort± SD	Ort± SD		
sosyal içe dönüklük	54.7±6.92	56.2±7.74	-1.43	0.15
somatik sorunlar	53.1±6.00	53.9±6.85	-0.94	0.34
anksiyete/ depresyon	56.3±5.93	58.09±7.25	-1.88	0.06
sosyal sorunlar	57.7±7.11	58.6±7.98	-0.82	0.40
düşünce sorunları	56.3±7.55	56.6±7.66	-0.29	0.76
dikkat sorunları	58.0±6.56	58.7±6.92	-0.79	0.43
suça yönelik davranışlar	55.2±6.06	55.0±6.49	0.18	0.85
saldırgan davranışlar	58.6±7.99	58.3±7.26	0.31	0.75
içe yönelim	57.2±9.14	58.4±8.46	-0.94	0.34
dışa yönelim	56.4±9.16	56.1±9.56	-2.04	0.84
toplam problem	56.4±9.66	56.9±8.25	-0.42	0.67

Independent samples t–testi, istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$

Tablo 20b: DEHB alt tip ve kontrol olgularında tanı ve DAT1 geni 10 tekrar alleli değişkenlerinin ÖBF alt puanlarına etkisinin değerlendirilmesi

	ÖBF ÖLÇEĞİ	Kareler Toplamı	df	f	p
Tanı * DAT1 10 tekrar varlığı	sosyal içe dönüklük	62.74	3	0.634	0.59
	somatik sorunlar	80.28	3	0.866	0.45
	anksiyete/ depresyon	14.17	3	0.147	0.93
	sosyal sorunlar	74.37	3	0.641	0.58
	düşünce sorunları	90.81	3	0.738	0.53
	dikkat sorunları	34.10	3	0.370	0.77
	suça yönelik davranışlar	31.10	3	0.405	0.74
	saldırgan davranışlar	83.46	3	0.745	0.52
	içe yönelim	19.90	3	0.095	0.96
	dışa yönelim	21.50	3	0.099	0.96
	toplam problem	44.57	3	0.246	0.86

Çok yönlü varyans analizi (MANOVA), istatistiksel anlamlılık $p: < 0,05$

Olguların DAT1 geni 10 tekrar alleli dışındaki diğer tekrar allelleri açısından gruplar arasında farklılık oluşturup oluşturmadığı değerlendirilmiştir. İkinci sıklıktaki 9 tekrar alleli ve diğer nadir DAT1 tekrar allelleri açısından, üstte 10 tekrar alleli için yapılan tüm analizler yapılmış ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

DEHB ve kontrol grupları arasında DAT1 genotiplerinin sıklığı ki kare testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İki grup arasında 10/10, 9/10, 9/9 ve diğer nadir genotip sıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (Tablo 21, $p=0,304$) DEHB alttipleri kendi aralarında ve kontrol grubuyla, DAT1 genotipi sıklıkları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır. ($p=0.489$, $p=0.583$)

Tablo 21: DEHB ve Kontrol Grubunda DAT1 genotipi dağılımı

DAT1 Genotipi	Kontrol		DEHB	
	n	%	n	%
10/10	38	(%38)	97	(%48.3)
9/10	41	(%41)	74	(%36.8)
9/9	8	(%8)	17	(%8.5)
10/11	5	(%5)	7	(%3.5)
11/11	4	(%4)	3	(%1.5)
9/11	2	(%2)	1	(%0.5)
11/12	-	(%0)	1	(%0,5)
8/10	-	(%0)	1	(%0,5)
10/12	1	(%1)	-	(%0)
8/9	1	(%1)	-	(%0)
Toplam	100	(%100)	201	(%100)

$\chi^2=10.6$, $p=0,304$

DEHB ve kontrol gruplarında hem en sık allelin 10 tekrar alleli olması hem de çalışmamızda 10 tekrar allelinin risk alleli olarak kabul edilmesi nedeniyle örneklem grubu 10 tekrar alleli için homozigot taşıyıcı (10R/10R, genetik risk skor:2), heterozigot taşıyıcı (10R/- genetik risk skor:1) olma ve 10 tekrar allelini taşımama (-/-, genetik risk skor:0) durumuna göre Tablo 12’de gruplandırılmıştır. DEHB ve kontrol grupları arasında DAT1 genine ait 10 tekrar alleli için homozigot taşıyıcı, heterozigot taşıyıcı olma ya da 10 tekrar allelini taşımama sıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. (Tablo 12, $p=0,189$)

Yapılan değerlendirme sonrası çalışma örnekleminde en sık gözlenen iki DAT1 genotipin 10R/10R ve 9R/10R genotipleri olduğu gözlenmiştir. Önce tüm gruplar sonrasında DEHB alttipleri 10R/10R, 9R/10R ve diğer DAT1 genotiplerine sahip olma sıklıkları açısından Tablo 22a ve 22b’de karşılaştırılmıştır. Her iki analizde de gruplar arasında DAT1 sıklıkları açısından istatistiksel bir farklılık gözlenmemiştir. (Tablo 22a ve 22b)

Tablo 22a: Kontrol ve DEHB alt tiplerinin DAT1 genotipi sıklığı açısından karşılaştırılması

DAT1	DEHB Kombine tip		DEHB Dikkat eks. baskın tip		DEHB Restriktif tip		KONTROL	
	n	%	n	%	n	%	n	%
10R/10R	45	(%44.6)	29	(%58)	23	(%46)	38	(%38)
9R/10R	35	(%34.7)	17	(%34)	22	(%44)	41	(%41)
Diğerleri	21	(%20.7)	4	(%8)	5	(%10)	21	(%21)
TOPLAM	101	(%100)	50	(%100)	50	(%100)	100	(%100)

$$\chi^2=9.837, p=0,132$$

Tablo 22b: DEHB alt tiplerinin DRD4 genotipi sıklığı açısından karşılaştırılması

DAT1	DEHB Kombine tip		DEHB Dikkat eks. baskın tip		DEHB Restriktif tip	
	N	%	n	%	N	%
10R/10R	45	(%44.6)	29	(%58)	23	(%46)
9R/10R	35	(%34.7)	17	(%34)	22	(%44)
Diğerleri	21	(%20.7)	4	(%8)	5	(%10)
TOPLAM	101	(%100)	50	(%100)	50	(%100)

$$\chi^2=7.009 p=0,135$$

Sonrasında tüm örneklem grubunda tanı ve yukarıda belirtilen DAT1 genotiplerine (10R/10R, 9R/10R ve diğerleri) göre olguların WISC-R, CDI, aile ve öğretmen DEYDB ölçeği, ÇDDÖ ve ÖBF ölçeği alt puanlarının farklılık gösterip göstermediği çok yönlü varyans analizi (MANOVA) ile değerlendirilmiştir. Bunun sonucunda tanı ve DAT1 genotipinin bahsedilen test ve ölçek puan ortalamaları üzerindeki etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur.(Tablo 23a ve 23b)

Tablo 23a: Tüm örneklemde tanı ve DAT1 genotipinin WISC-R, CDI ve aile- öğretmen DEYDB ölçeği alt puanlarına etkisinin değerlendirilmesi

	Test ve Ölçek Alt Puanları	Kareler	df	f	p
Tanı * DAT1 genotipi	WISC_R				
	Sözcük dağarcığı	25.50	6	0.962	0.45
	Küplerle desen	59.61	6	1.175	0.32
	Toplam puan	1871	6	0.834	0.54
	CDI				
	CDI Toplam puanı	31.9	6	0.488	0.81
	DEYDB (aile)				
	Dikkat eksikliği (DE) puanı	157.5	6	1.099	0.36
	Hiperaktivite (HA) puanı	58.3	6	0.541	0.77
	DE+HA puanı	303.1	6	0.859	0.52
	KOB puanı	37.9	6	0.334	0.91
	DB puanı	10.7	6	0.850	0.53
	DSM-V puanı		6		
	DEYDB (öğretmen)				
	Dikkat eksikliği (DE) puanı	139.2	6	1.075	0.33
	Hiperaktivite (HA) puanı	75.4	6	0.607	0.72
	DE+HA puanı	165.1	6	0.467	0.83
	KOB puanı	23.3	6	0.212	0.97
	DB puanı	22.8	6	0.852	0.53
	DSM-V puanı	35.8	6	1.157	0.33

Çok yönlü varyans analizi (MANOVA), istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$

Tablo 23b: Tüm örnekleme tanı ve DAT1 genotipinin ÇDDÖ ve ÖBF alt puanlarına etkisinin değerlendirilmesi

	Test ve Ölçek Alt Puanları	Kareler	df	f	p
Tanı * DAT1 genotipi	ÇDDÖ				
	etkinlik	1456	6	1.439	0.19
	sosyallik	2391	6	1.271	0.27
	sosyal içe dönüklük	476	6	1.489	0.18
	somatik sorunlar	267	6	0.836	0.54
	anksiyete/ depresyon	224	6	0.679	0.66
	sosyal sorunlar	461	6	1.716	0.11
	düşünce sorunları	234	6	0.830	0.54
	dikkat sorunları	288	6	0.913	0.48
	suça yönelik davranışlar	324	6	1.788	0.10
	saldırgan davranışlar	392	6	1.412	0.21
	dışa yönelim	1001	6	1.234	0.28
	içe yönelim	522	6	0.739	0.61
	toplam problem	773	6	1.914	0.07
	ÖBF				
	sosyal içe dönüklük	308	6	1.608	0.14
	somatik sorunlar	197	6	1.070	0.38
	anksiyete/ depresyon	75.1	6	0.390	0.88
	sosyal sorunlar	94.9	6	0.404	0.87
	düşünce sorunları	139	6	0.557	0.76
	dikkat sorunları	129	6	0.693	0.65
	suça yönelik davranışlar	26	6	0.171	0.98
	saldırgan davranışlar	166	6	0.732	0.62
	içe yönelim	84.2	6	0.198	0.97
	dışa yönelim	353.8	6	0.827	0.55
	toplam problem	86.8	6	0.236	0.96

Çok yönlü varyans analizi (MANOVA), istatistiksel anlamlılık $p: < 0,05$

6.9. OLGULARIN DOPAMİN RESEPTÖR 4 (DRD4) GEN POLİMORFİZMİNE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda kontrol ve DEHB grubu olgularının tükürük örneklerinden DNA'ları izole edildikten sonra DRD4 geni 3. eksonda bulunan 48 baz çiftlik (bç) tekrarlı alleleri içeren VNTR polimorfizminin tespiti amacıyla, ilgili polimorfizmi içeren gen bölgesi PCR ile çoğaltılmış ve sonrasında elde edilen ürünlerin büyüklüklerinin kontrolü amacı ile jel elektroforezinde yürütülmüştür.

DRD4 genine ait allel sıklıkları tablo 24'te özetlenmiştir. DEHB ve kontrol grubunda DRD4 genine ait allel sıklıklarının karşılaştırılmasında iki grup arasında tekrar allellerinin sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır .(Tablo 24, p:0,481) DEHB alt tipleri ve kontrol grubuyla DRD4 allel sıklıkları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır. ($p= 0.320$)

Tablo 24: Kontrol ve DEHB grubunda DRD4 geni allel sıklıklarının dağılımı

DRD4	DEHB		Kontrol	
	n	%	n	%
4R	293	(%72.8)	133	(%66.5)
7R	36	(%8.95)	20	(%10)
3R	35	(%8.70)	22	(%11)
2R	31	(%7.71)	16	(%8)
10R	4	(%0.09)	-	(%0)
5R	2	(%0.04)	6	(%3)
8R	1	(%0.02)	1	(%0.5)
9R	-	(%0)	2	(%1)
TOPLAM	402	(%100)	200	(%100)

$X^2=11.1$, $p=0.481$

DEHB ve kontrol gruplarında DRD4 genotipleri içinde en sık saptanan allelin 4 tekrar alleli olması nedeniyle öncelikle 4 tekrar alleleline sahip olma sıklığı açısından DEHB olgularını kontrol grubuyla karşılaştırılmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (tablo 25a, $p=0.276$). DEHB alttipleri ve kontrol olgularında 4 tekrar allel sıklığı gruplar arasında farklılık göstermemiştir ($\chi^2= 4.212$ $p=0.239$). DEHB alt tipleri kendi aralarında 4 tekrar alleleline sahip olma sıklığı açısından karşılaştırıldığında da gruplar arasında ise DEHB kombine tip (%87) ve dikkate eksikliği baskın tip (%86) olgularında restriktif tip (%76) olgularına kıyasla yüksek oranda 4 tekrar allel varlığı mevcut iken bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. (tablo 25b, $p=0.194$)

Tablo 25a: DEHB ve kontrol gruplarının 4 tekrar alleli taşıma sıklığının karşılaştırılması

DRD4	DEHB		Kontrol	
	n	%	n	%
En az bir 4 tekrar alleli (+)	169	(% 84.1)	79	(% 79.0)
4 tekrar alleli (-)	32	(% 15.9)	21	(% 21.0)
TOPLAM	201	(%100)	100	(%100)

$$\chi^2=1.188 \text{ } p=0,276$$

Tablo 25b: DEHB alt tiplerinin 4 tekrar alleli taşıma sıklığının karşılaştırılması

DRD4	DEHB Kombine tip		DEHB Dikkat eks. baskın tip		DEHB Restriktif tip	
	n	%	n	%	n	%
En bir 4 tekrar alleli (+)	88	(%87.1)	43	(%86.0)	38	(%76)
4 tekrar alleli (-)	13	(%12.9)	7	(%14.0)	12	(%24)
TOPLAM	101	(%100)	50	(%100)	50	(%100)

$$\chi^2=3.278 \text{ } p=0.194$$

DEHB grubundaki olgularda DRD4 geni 4 tekrar allelinin aile DEYDB ölçeği puanları ile ilişkisi değerlendirildiğinde tüm alt puanlarda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. (Tablo 26a) Sadece kontrol grubunda da aile DEYDB ölçeği puanları açısından 4 tekrar allel riski değerlendirilmiş. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ardından DEHB alt tipleri ve kontrol olguları DRD4 4 tekrar varlığı açısından “çok yönlü varyans analizi” (multivariate-MANOVA) yöntemi ile karşılaştırılmıştır. 4 tekrar alleleline sahip DEHB alttipleri ve kontrol grupları ile sahip olmayan gruplar arasında anne baba DEYDB ölçek puan ortalamaları açısından fark saptanmamıştır. (Tablo 26b)

Tablo 26a: DEHB grubunda DRD4 geni 4 tekrar allelinin sahip olan ve olmayanların aile DEYDB ölçek puanlarının karşılaştırılması

DEYDB ölçeği	DEHB (n=201)		t	P
	4R(+) n=169	4R(-) n=32		
	Ort± SD	Ort± SD		
DEYDB anne-baba Dikkat eksikliği (DE) puanı	15.5±5.76	15.0±6.07	0.404	0.68
DEYDB anne-baba hiperaktivite (HA) puanı	10.4±8.00	7.46±7.54	1.969	0.053
DEYDB anne-baba DE+HA puanı	26.0±11.0	22.5±10.5	1.656	0.09
DEYDB anne-baba KOB puanı	4.06±5.94	4.06±5.85	0.002	0.99
DEYDB anne-baba DB puanı	0.54±1.79	0.62±1.93	0.732	0.81
DEYDB anne-baba DSM-V puanı	4.23±3.61	3.40±3.32	1.206	0.22

Independent samples t-testi, istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$

Tablo 26b: DEHB alt tip ve kontrol olgularının tanı ve DRD4 geni 4 tekrar alleli değişkenlerinin aile DEYDB ölçek puanlarına etkisinin değerlendirilmesi

	ANNE-BABA DEYDB ÖLÇEĞİ	Kareler Toplamı	df	f	p
Tanı * DRD4 4 tekrar varlığı	Dikkat eksikliği (DE) puanı	28.6	2	0.41	0.65
	Hiperaktivite (HA) puanı	2.98	2	0.57	0.94
	DE+HA puanı	39.2	2	0.23	0.79
	DSM V puanı	11.2	2	0.78	0.45

Çok yönlü varyans analizi (MANOVA), istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$

DEHB grubundaki olgularda DRD4 geni 4 tekrar allelinin öğretmen DEYDB ölçeği puanları ile ilişkisi değerlendirildiğinde; hiperaktivite puanı, dikkat eksikliği hiperaktivite toplam puanı, KOB puanı ve DSM-V'in öngördüğü impulsivite alt puanlarında iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 27a). 4 tekrar alleleline sahip DEHB olgularının, sahip olmayan DEHB olgularına kıyasla bahsedilen alt puanlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek puan ortalamasına sahip olduğu saptanmıştır. Sadece kontrol grubunda öğretmen DEYDB ölçeği puanları açısından 4 tekrar allel riski değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ardından DEHB alt tipleri ve kontrol olgularında tanı ve DRD4 4 tekrar varlığı değişkenlerinin öğretmen DEYDB ölçek alt puanlarına etkisi “çok yönlü varyans analizi” (multivariate-MANOVA) yöntemi ile karşılaştırılmıştır. 4 tekrar alleleline sahip DEHB alttipleri ve kontrol grupları ile sahip olmayan gruplar arasında öğretmen DEYDB ölçek puan ortalamaları açısından fark saptanmamıştır.(Tablo 27b) Ancak tanı ve DRD4 4 tekrar allel değişkenleri hiperaktivite ve toplam alt puanlarında anlamlılığa yakın olacak şekilde farklılık oluşturduğu görülmüştür. (HA için $p=0.051$, DE+HA için $p=0.058$) 4 tekrar alleli sahip tüm olguların hiperaktivite ve toplam alt puanlarının yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak alt gruplarda ayrı ayrı 4 tekrar allel ve öğretmen DEYDB ölçeği puanları t-testi ile karşılaştırıldığında sadece DEHB kombine tip olgularında istatistiksel olarak anlamlı derecede 4 tekrar alleli yüksek DEYDB HA ve DE+HA toplam puanları ile ilişkili bulunmuştur. (Tablo 27c)

Tablo 27a: DEHB grubunda DRD4 geni 4 tekrar allelinin sahip olan ve olmayanların öğretmen DEYDB ölçek puanlarının karşılaştırılması

DEYDB ölçeği	DEHB (n=201)		t	p
	4R(+) n=169 Ort± SD	4R(-) n=32 Ort± SD		
DEYDB öğretmen dikkat eksikliği (DE) puanı	15.3±5.79	13.7±5.28	1.479	0.141
DEYDB öğretmen hiperaktivite (HA) puanı	10.2±8.32	6.78±6.74	2.232	0.02
DEYDB öğretmen DE+HA puanı	25.6±11.5	20.5±9.19	2.357	0.01
DEYDB öğretmen KOB puanı	3.69±6.09	1.15±2.97	2.305	0.02
DEYDB öğretmen DB puanı	0.77±2.87	0.06±0.353	1.397	0.164
DEYDB öğretmen DSM-V puanı	4.07±3.70	2.68±2.95	2.000	0.04

Independent samples t–testi, istatistiksel anlamlılık $p<0.05$

Tablo 27b: DEHB alt tip ve kontrol olgularının tanı ve DRD4 geni 4 tekrar alleli değişkenlerinin öğretmen DEYDB ölçek puanlarına etkisinin değerlendirilmesi

	ÖĞRETMEN DEYDB ÖLÇEĞİ	Kareler Toplamı	df	f	p
Tanı * DRD4 4 tekrar varlığı	<i>Dikkat eksikliği (DE) puanı</i>	86.39	3	1.342	0.26
	<i>Hiperaktivite (HA) puanı</i>	157.1	3	2.614	0.051
	<i>DE+HA puanı</i>	427.4	3	2.524	0.058
	<i>KOB puanı</i>	112.4	3	2.132	0.09
	<i>DSM V puanı</i>	20.30	3	1.316	0.35

Çok yönlü varyans analizi (MANOVA), istatistiksel anlamlılık $p: < 0,05$

Tablo 27c: DEHB Kombine tip olgularında DRD4 geni 4 tekrar allelinin sahip olan ve olmayanların öğretmen DEYDB ölçek puanlarının karşılaştırılması

DEYDB ölçeği	DEHB Kombine Tip (n=101)		t	p
	4R(+) n=88	4R(-) n=13		
	Ort± SD	Ort± SD		
DEYDB öğretmen dikkat eksikliği (DE) puanı	16.3±5.82	13.6±6.25	1.547	0.12
DEYDB öğretmen hiperaktivite (HA) puanı	16.0±6.90	11.8±6.76	2.073	0.04
DEYDB öğretmen DE+HA puanı	32.4±11.0	25.4±11.0	2.119	0.03
DEYDB öğretmen KOB puanı	6.43±7.10	2.53±4.33	1.918	0.058
DEYDB öğretmen DB puanı	1.48±3.85	0.15±0.55	1.240	0.21
DEYDB öğretmen DSM-V puanı	6.39±3.34	4.76±2.80	1.668	0.09

Independent samples t-testi, istatistiksel anlamlılık $p<0.05$

DEHB olgularında DRD4 geni 4 tekrar allel polimorfizmin WISC-R üzerine herhangi bir etkisi olup olmadığını saptamak için yapılan değerlendirmede gruplar arasında WISC-R sözcük dağarcığı, WISC-R küplerle desen, WISC-R toplam puan açısından istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark bulunmamıştır. (Tablo 28a) Kontrol grubunda 4 tekrar alleleline sahip olgularla olmayanlar WISC-R puanları açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Tüm gruplarda çok yönlü varyans analizi ile tanı ve DRD4 4 tekrar değişkenine bağlı olarak WISC-R puanlarının değişimine bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir sonuç saptanmamıştır. (Tablo 28b)

Tablo 28a: DEHB grubunda DRD4 geni 4 tekrar genotipinin WISC-R puanları ile ilişkisi

WISC-R puanları	DEHB (n=201)		t	p
	4R(+) n=169	4R(-) n=32		
	Ort± SD	Ort± SD		
WISC-R Sözcük dağarcığı	10.0±2.17	9.87±1.97	0.460	0.646
WISC-R Küplerle desen	10.9±2.75	11.0±2.75	-0.100	0.920
WISC-R Toplam Puan	105.2±18.6	104.3±18.3	0.231	0.818

Independent samples t–testi, istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$

Tablo 28b: DEHB alt tip ve kontrol olgularının tanı ve DRD4 geni 4 tekrar allel değişkeni açısından WISC-R puanlarının karşılaştırılması

	WISC-R	Kareler Toplamı	df	f	p
Tanı *	Sözcük dağarcığı	4.714	3	0.352	0.78
DRD4 4 tekrar	Küplerle desen	17.34	3	0.669	0.57
varlığı	Toplam Puan	617.6	3	0.541	0.65

Çok yönlü varyans analizi (MANOVA), istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$

DEHB grubundaki olguların DRD4 geni 4 tekrar sahip olma durumları ile CDI puanları arasında herhangi bir ilişkinin olup olmadığı Tablo 29a'da araştırılmıştır. Yapılan değerlendirme sonucunda 4 tekrar alleleline sahip olan ve sahip olmayan olguların CDI puan ortalamaları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. (Tablo 29a) Kontrol grubu olguları açısından da CDI ortalamaları 4 tekrar alleli varlığına göre değişiklik göstermemiştir. Ayrıca alt tipler açısından herhangi bir farklılaşma olup olmadığı “bağımsız örneklem iki yönlü varyans analiz” (univariate analiz) yöntemi ile yapılmıştır. (Tablo 29b) Yine gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 29a: DEHB grubunda DRD4 geni 4 tekrar allelinin sahip olan ve olmayanların CDI puan ortalamalarının karşılaştırılması

CDI	DEHB (n=201)		t	p
	4R(+) n=169	4R(-) n=32		
	Ort± SD	Ort± SD		
CDI puanı	6.609	6.343	0.380	0.70

Independent samples t-testi, istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$

Tablo 29b: DEHB alt tip ve kontrol olgularında tanı ve DRD4 geni 4 tekrar allel değişkenlerinin CDI puanı üzerine etkisinin değerlendirilmesi

Bağımsız değişkenler	Bağımlı değişken	Kareler Toplamı	df	F	p
Tanı grupları * DRD4 4 tekrar (+)	CDI puanı	33.3	3	1.022	0.38

Bağımsız örneklem iki yönlü varyans analiz, istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$

DEHB olgularında komorbid KOB eşlik etmesi ile DRD4 geni 4 tekrar sahip olma durumu arasında bir ilişki ile araştırılmıştır. Yapılan değerlendirme sonucunda DEHB'lilerde KOB komorbiditesi eşlik eden ve etmeyenler arasında 4 tekrar alleleline sahip olma sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. KOB komorbiditesi olan olguların % 82,6'sında 4 tekrar alleli mevcut iken KOB komorbiditesi olmayan olgularda %91,6 sıklığında 4 tekrar alleli olduğu saptanmıştır.(Tablo 30)

Tablo 30: DEHB grubunda KOB eşlik eden ve etmeyen olgularda DRD4 4 tekrar allel sıklığı
 $\chi^2=0.022$, $p=0.88$, *istatistiksel anlamlılık* $p<0.05$

DEHB grubu	4 tekrar alleli (+)		4 tekrar alleli (-)		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
KOB (+)	39	(% 82.6)	7	(%17.4)	46	(%100)
KOB(-)	130	(%91.0)	25	(%9.0)	155	(%100)

Tablo 31a’da DEHB grubundaki olgularda DRD4 4 tekrar allelinin ÇDDÖ ölçeği puanları ile ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Kontrol olgularında 4 tekrar allelinin ÇDDÖ puanları üzerine anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. Tüm örneklemde tanı ve 4 tekrar alleli değişkeninin ÇDDÖ puanları üzerine etkisi çok yönlü varyans analizi (MANOVA) ile değerlendirilmiştir. Gruplar arasında bir fark gözlenmemiştir. (Tablo 31b)

Tablo 31a: DEHB grubunda DRD4 geni 4 tekrar allelinin sahip olan ve olmayanların ÇDDÖ alt puan karşılaştırılması

ÇDDÖ	DEHB (n=201)		t	p
	4R(+) n=168	4R(-) n=32		
	Ort± SD	Ort± SD		
etkinlik	48.9±13.4	50.5±16.7	-1.782	0.083
sosyallik	46.6±18.8	48.5±21.0	-0.508	0.612
sosyal içe dönüklük	58.3±8.50	58.8±8.54	-0.266	0.790
somatik sorunlar	58.5±8.43	57.2±7.84	0.836	0.404
anksiyete/ depresyon	59.8±8.42	58.5±8.22	0.830	0.408
sosyal sorunlar	58.3±7.90	58.8±8.45	-0.317	0.752
düşünce sorunları	58.8±7.90	58.4±8.23	0.273	0.785
dikkat sorunları	65.1±8.77	63.8±8.72	0.808	0.420
suça yönelik davranışlar	56.7±7.32	55.1±6.39	1.185	0.238
saldırgan davranışlar	59.2±9.19	58.1±8.67	0.599	0.550
dışa yönelim	59.0±11.0	57.5±11.1	0.663	0.508
içe yönelim	56.7±10.9	53.5±12.9	1.473	0.142
toplam problem	60.4±9.92	57.8±12.0	1.299	0.196

Independent samples t–testi, istatistiksel anlamlılık $p<0.05$

Tablo 31b: DEHB alt tip ve kontrol olgularında tanı ve DRD4 geni 4 tekrar alleli değişkenlerinin ÇDDÖ ölçek puanlarına etkisinin değerlendirilmesi

	ÇDDÖ ÖLÇEĞİ	Kareler Toplamı	df	f	p
Tanı * DRD4 4 tekrar varlığı	etkinlik	546.9	3	1.087	0.35
	sosyallik	912.6	3	0.966	0.40
	sosyal içe dönüklük	34.35	3	0.210	0.89
	somatik sorunlar	362.9	3	2.336	0.07
	anksiyete/ depresyon	204.1	3	1.251	0.29
	sosyal sorunlar	20.55	3	0.150	0.93
	düşünce sorunları	352.4	3	2.533	0.057
	dikkat sorunları	46.52	3	0.290	0.83
	suça yönelik davranışlar	28.73	3	0.309	0.81
	saldırgan davranışlar	35.63	3	0.251	0.86
	dışa yönelim	199.2	3	0.744	0.52
	içe yönelim	390.9	3	1.120	0.34
	toplam problem	298.6	3	0.948	0.41

Çok yönlü varyans analizi (MANOVA), istatistiksel anlamlılık $p: < 0,05$

DEHB grubundaki olgularda DRD4 4 tekrar allelinin öğretmen bilgi formu (ÖBF) ölçeği puanları ile ilişkisi değerlendirildiğinde tüm alt puanlarda istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. (Tablo 32a) Kontrol olgularında 4 tekrar allelinin ÖBF alt puanları üzerine anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. Tüm örneklemde tanı ve 4 tekrar alleli değişkeninin ÖBF puanları üzerine etkisi çok yönlü varyans analizi (MANOVA) ile değerlendirilmiştir. Gruplar arasında bir fark gözlenmemiştir. (Tablo 32b)

Tablo 32a: DEHB grubunda DRD4 geni 4 tekrar allelinin sahip olan ve olmayanların ÖBF alt puan ortalamalarının karşılaştırılması

ÖBF puanları	DEHB (n=201)		t	p
	4R(+) n=168	4R(-) n=32		
	Ort± SD	Ort± SD		
sosyal içe dönüklük	55.4±7.42	55.3±7.03	0.109	0.913
somatik sorunlar	53.6±6.51	53.1±5.98	0.400	0.690
anksiyete/ depresyon	57.1±6.64	57.0±6.76	0.099	0.921
sosyal sorunlar	58.2±7.54	57.6±7.58	0.373	0.709
düşünce sorunları	57.0±7.72	58.9±6.38	-0.092	0.083
dikkat sorunları	58.6±6.82	57.0±6.18	1.254	0.211
suça yönelik davranışlar	55.2±6.55	54.3±4.39	0.743	0.459
saldırgan davranışlar	58.8±7.86	56.7±6.09	1.453	0.148
içe yönelim	57.9±9.06	57.0±7.52	0.583	0.560
dışa yönelim	54.6±9.65	55.1±8.29	-0.250	0.830
toplam problem	57.0±9.16	55.0±8.02	1.163	0.246

Independent samples t-testi, istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$

Tablo 32b: DEHB alt tip ve kontrol olgularında tanı ve DRD4 geni 4 tekrar alleli değişkenlerinin ÖBF alt puanlarına etkisinin değerlendirilmesi

	ÖBF ÖLÇEĞİ	Kareler Toplamı	df	f	p
Tanı * DRD4 4 tekrar varlığı	sosyal içe dönüklük	33.7	3	0.341	0.79
	somatik sorunlar	21.5	3	0.23	0.87
	anksiyete/ depresyon	36.7	3	0.38	0.76
	sosyal sorunlar	4.34	3	0.03	0.99
	düşünce sorunları	153.9	3	1.265	0.28
	dikkat sorunları	44.4	3	0.478	0.69
	suça yönelik davranışlar	5.21	3	0.067	0.97
	saldırgan davranışlar	18.5	3	0.164	0.92
	içe yönelim	105.3	3	0.502	0.68
	dışa yönelim	112.4	3	0.517	0.67
	toplam problem	40.4	3	0.223	0.88

Çok yönlü varyans analizi (MANOVA), istatistiksel anlamlılık $p: < 0,05$

DEHB ve kontrol gruplarında, çalışmamızın hipotezinde risk alleli olarak kabul edilen 7 tekrar alleli olma sıklığı açısından DEHB olguları kontrol grubuyla karşılaştırılmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. (tablo 33a, $p=0.313$) DEHB alttipleri kendi aralarında 7 tekrar alleleline sahip olma sıklığı açısından karşılaştırıldığında da gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (tablo 33b, $p<0.001$) DEHB restriktif olgularında en az bir 7 tekrar allel bulunma sıklığı % 26 iken kombine tip olgularında %5, dikkate eksikliği baskın tip olgularında %4 oranında bulunmuştur.

Tablo 33a: DEHB ve kontrol gruplarının 7 tekrar alleli taşıma sıklığının karşılaştırılması

DRD4	DEHB		Kontrol	
	n	%	n	%
En az bir 7 tekrar alleli (+)	22	(%10.9)	15	(%15)
7 tekrar alleli (-)	179	(%89.1)	85	(%85.0)
TOPLAM	201	(%100)	100	(%100)

$X^2=1.018$, $p=0.313$

Tablo 33b: DEHB alt tiplerinin 7 tekrar alleli taşıma sıklığının karşılaştırılması

DRD4	DEHB Kombine tip		DEHB Dikkat eks. baskın tip		DEHB Restriktif tip	
	n	%	n	%	n	%
En az bir 7 tekrar alleli (+)	5	(%5.0)	4	(%8.0)	13	(%26)
7 tekrar alleli (-)	96	(%95.0)	46	(%92.0)	37	(%74)
TOPLAM	101	(%100)	50	(%100)	50	(%100)

$X^2=17,2$ $p<0.001$

DEHB grubundaki olgularda DRD4 geni 7 tekrar allelinin aile DEYDB ölçeği puanları ile ilişkisi değerlendirildiğinde; dikkat eksikliği ve hiperaktivite alt puanlarında iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 34a). DRD4 7 tekrar polimorfizmine sahip olguların ailesi tarafından doldurulan DEYDB ölçeği dikkat eksikliği puanın, 7 tekrar polimorfizmine sahip olmayan DEHB olgularına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur (tablo 34a, **p=0.02**). DEYDB ölçeği hiperaktivite puanı açısından bakıldığında ise DRD4 7 tekrar polimorfizmine sahip olan olguların, 7 tekrar polimorfizmine sahip olmayan DEHB olgularına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu bulunmuştur. (tablo 34a, **p=0.02**) Sadece kontrol grubunda da 7 tekrar allel riski açısından aile DEYDB ölçeği puanları değerlendirilmiş. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ardından DEHB alt tipleri ve kontrol olgularında tanı ve DRD4 7 tekrar alleli değişkenlerinin aile DEYDB üzerine olan etkisi “çok yönlü varyans analizi” (multivariate-MANOVA) yöntemi ile karşılaştırılmıştır. DEHB alttipleri ve kontrol gruplarında tanı ve 7 tekrar alleli değişkenlerinin anne baba DEYDB ölçek puan ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı saptanmamıştır.(Tablo 34b)

Tablo 34a: DEHB grubunda DRD4 geni 7 tekrar allelinin sahip olan ve olmayanların aile DEYDB ölçek puanlarının karşılaştırılması

DEYDB ölçeği	DEHB (n=201)		t	P
	7R(+) n=22	7R(-) n=179		
	Ort± SD	Ort± SD		
DEYDB anne-baba Dikkat eksikliği (DE) puanı	18.0±6.24	15.1±5.68	2.212	0.02
DEYDB anne-baba hiperaktivite (HA) puanı	6.50±8.73	10.4±7.80	-2.199	0.02
DEYDB anne-baba DE+HA puanı	24.5±12.5	25.6±10.8	-0.443	0.65
DEYDB anne-baba KOB puanı	3.13±6.86	4.17±5.79	-0.779	0.50
DEYDB anne-baba DB puanı	0.81±2.44	0.52±1.72	0.716	0.47
DEYDB anne-baba DSM-V puanı	3.18±4.04	4.21±3.51	-1.284	0.20

Independent samples t–testi, istatistiksel anlamlılık $p<0.05$

Tablo 34b: DEHB alt tip ve kontrol olgularının tanı ve DRD4 geni 7 tekrar alleli değişkenlerinin aile DEYDB ölçek puanlarına etkisinin değerlendirilmesi

	ANNE-BABA DEYDB ÖLÇEĞİ	Kareler Toplamı	df	f	p
Tanı (Dehb alttipler ve kontrol) * DRD4 7 tekrar varlığı	<i>Dikkat eksikliği (DE) puanı</i>	43.64	3	1.869	0.13
	<i>Hiperaktivite (HA) puanı</i>	26.66	3	1.517	0.21
	<i>DE+HA puanı</i>	106.5	3	1.863	0.13
	<i>DSM V puanı</i>	17.20	3	3.673	0.13

Çok yönlü varyans analizi (MANOVA), istatistiksel anlamlılık $p: < 0,05$

DEHB grubundaki olgularda DRD4 geni 7 tekrar allelinin öğretmen DEYDB ölçeği puanları ile ilişkisi değerlendirildiğinde hiperaktivite puanı, dikkat eksikliği hiperaktivite toplam puanı ve DSM-V'in öngördüğü impulsivite alt puanlarında iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 35a). 7 tekrar alleleline sahip DEHB olgularının, sahip olmayan DEHB olgularına kıyasla bahsedilen alt puanlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük puan ortalamasına sahip olduğu saptanmıştır. Sadece kontrol grubunda öğretmen DEYDB ölçeği puanları açısından 7 tekrar allel riski değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ardından DEHB alt tipleri ve kontrol olgularında tanı ve DRD4 7 tekrar varlığı değişkenlerinin öğretmen DEYDB ölçek alt puanlarına etkisi “çok yönlü varyans analizi” (multivariate-MANOVA) yöntemi ile karşılaştırılmıştır. Tüm örnekleme tanı ve 7 tekrar alleli değişkenlerinin öğretmen DEYDB ölçek puan ortalamalarına anlamlı bir etkisi olmadığı saptanmamıştır.(Tablo 35b)

Tablo 35a: DEHB grubunda DRD4 geni 7 tekrar allelinin sahip olan ve olmayanların öğretmen DEYDB ölçek puanlarının karşılaştırılması

DEYDB ölçeği	DEHB (n=201)		t	p
	7R(+) n=22	7R(-) n=179		
	Ort± SD	Ort± SD		
DEYDB öğretmen dikkat eksikliği (DE) puanı	14.5±4.78	15.1±5.84	-0.471	0.63
DEYDB öğretmen hiperaktivite (HA) puanı	4.18±7.20	10.3±8.04	-3.541	0.001
DEYDB öğretmen DE+HA puanı	18.7±9.60	25.5±11.3	-2.693	0.008
DEYDB öğretmen KOB puanı	1.72±4.43	3.48±5.90	-1.349	0.17
DEYDB öğretmen DB puanı	0.27±1.27	0.70±2.77	-0.728	0.46
DEYDB öğretmen DSM-V puanı	1.86±3.27	4.10±3.60	-2.773	0.006

Independent samples t-testi, istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$

Tablo 35b: DEHB alt tip ve kontrol olgularının tanı ve DRD4 geni 7 tekrar alleli değişkenlerinin öğretmen DEYDB ölçek puanlarına etkisinin değerlendirilmesi

	ÖĞRETMEN DEYDB ÖLÇEĞİ	Kareler Toplamı	df	f	p
Tanı * DRD4 7 tekrar varlığı	<i>Dikkat eksikliği (DE) puanı</i>	87.49	3	1.354	0.25
	<i>Hiperaktivite (HA) puanı</i>	54.34	3	0.89	0.44
	<i>DE+HA puanı</i>	262.6	3	1.531	0.20
	<i>DSM V puanı</i>	10.71	3	0.692	0.55

Çok yönlü varyans analizi (MANOVA), istatistiksel anlamlılık $p: < 0,05$

Tablo 35c: DEHB Restriktif tip olgularında DRD4 geni 7 tekrar allelinin sahip olan ve olmayanların öğretmen DEYDB ölçek puanlarının karşılaştırılması

DEYDB ölçeği	DEHB Restriktif Tip (n=50)		t	p
	7R(+) n=13	7R(-) n=37		
	Ort± SD	Ort± SD		
DEYDB öğretmen dikkat eksikliği (DE) puanı	16.0±3.1	15.4±5.6	0.465	0.64
DEYDB öğretmen hiperaktivite (HA) puanı	0.61±0.96	1.7±2.9	-2.034	0.04
DEYDB öğretmen DE+HA puanı	16.6±3.14	17.2±6.57	-0.275	0.78
DEYDB öğretmen DSM-V puanı	0.15±0.55	1.3±2.04	-3.240	0.002

Independent samples t-testi, istatistiksel anlamlılık $p<0.05$

DEHB olgularında DRD4 geni 7 tekrar allel polimorfizmin WISC-R üzerine herhangi bir etkisi olup olmadığını saptamak için yapılan değerlendirmede gruplar arasında WISC-R sözcük dağarcığı, WISC-R küplerle desen, WISC-R toplam puan açısından istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark bulunmamıştır. (Tablo 36a) Kontrol grubunda 7 tekrar alleleline sahip olgularla olmayanlar WISC-R puanları açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Tüm gruplarda çok yönlü varyans analizi ile tanı ve DRD4 7 tekrar değişkenine bağlı olarak WISC-R puanlarının değişimine bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir sonuç saptanmamıştır. (Tablo 36b)

Tablo 36a. DEHB grubunda DRD4 geni 7 tekrar genotipinin WISC-R puanları ile ilişkisi

WISC-R puanları	DEHB (n=201)		t	p
	7R(+) n=22	7R(-) n=179		
	Ort± SD	Ort± SD		
WISC-R Sözcük dağarcığı	9.36± 2.17	10.1±2.12	-1.566	0.119
WISC-R Küplerle desen	11.7±2.91	10.8± 2.71	1.484	0.139
WISC-R Toplam Puan	105.2±19.6	104.9±18.4	0.164	0.870

Independent samples t–testi, istatistiksel anlamlılık p<0.05

Tablo 36b: DEHB alt tip ve kontrol olgularının tanı ve DRD4 geni 7 tekrar allel değişkeni açısından WISC-R puanlarının karşılaştırılması

	WISC-R	Kareler Toplamı	df	f	p
Tanı * DRD4 7 tekrar varlığı	Sözcük dağarcığı	2.508	3	0.188	0.90
	Küplerle desen	7.932	3	0.313	0.81
	Toplam Puan	399.9	3	0.353	0.78

Çok yönlü varyans analizi (MANOVA), istatistiksel anlamlılık p: < 0,05

DEHB grubundaki olguların DRD4 geni 7 tekrar sahip olma durumları ile CDI puanları arasında herhangi bir ilişkinin olup olmadığı Tablo 37a'da araştırılmıştır. Yapılan değerlendirme sonucunda 7 tekrar alleleline sahip olan ve sahip olmayan olguların CDI puan ortalamaları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. (Tablo 37a) Kontrol grubu olguları açısından da CDI ortalamaları 7 tekrar alleli varlığına göre değişiklik göstermemiştir. Ayrıca alt tipler açısından herhangi bir farklılaşma olup olmadığı “bağımsız örneklem iki yönlü varyans analiz” (univariate analiz) yöntemi ile yapılmıştır. (Tablo 37b) Yine gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 37a: DEHB grubunda DRD4 geni 7 tekrar allelinin sahip olan ve olmayanların CDI puan ortalamalarının karşılaştırılması

CDI	DEHB (n=201)		t	p
	7R(+) n=22	7R(-) n=179		
	Ort± SD	Ort± SD		
CDI puanı	6.45±2.87	6.58±3.70	- 0.154	0.87

Independent samples t-testi, istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$

Tablo 37b: DEHB alt tip ve kontrol olgularında tanı ve DRD4 geni 4 tekrar allel değişkenlerinin CDI puanı üzerine etkisinin değerlendirilmesi

Bağımsız değişkenler	Bağımlı değişken	Kareler Toplamı	df	F	p
Tanı grupları * DRD4 7 tekrar (+)	CDI puanı	30.27	3	0.926	0.42

Bağımsız örneklem iki yönlü varyans analiz, istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$

DEHB olgularında komorbid KOB eşlik etmesi ile DRD4 geni 7 tekrar sahip olma durumu arasında bir ilişki ile araştırılmıştır. Yapılan değerlendirme sonucunda DEHB'lilerde KOB komorbiditesi eşlik eden ve etmeyenler arasında 4 tekrar alleleline sahip olma sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. KOB komorbiditesi olan olguların % 'sında 7 tekrar alleli mevcut iken KOB komorbiditesi olmayan olgularda % sıklığında 7 tekrar alleli olduğu saptanmıştır.(Tablo 38)

Tablo 38: DEHB grubunda KOB eşlik eden ve etmeyen olgularda DRD4 7 tekrar allel sıklığı

DEHB grubu	7 tekrar alleli (+)		7 tekrar alleli (-)		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
KOB (+)	3	(% 6.5)	43	(%93.5)	46	(%100)
KOB(-)	19	(%12.3)	136	(%87.7)	155	(%100)

$\chi^2=1.198$, $p=0.27$, istatistiksel anlamlılık $p<0.05$

Tablo 39a’da DEHB grubundaki olgularda DRD4 7 tekrar allelinin ÇDDÖ ölçeği puanları ile ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Kontrol olgularında da 7 tekrar allelinin ÇDDÖ puanları üzerine anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. Tüm örnekleme tanı ve 7 tekrar alleli değişkeninin ÇDDÖ puanları üzerine etkisi çok yönlü varyans analizi (MANOVA) ile değerlendirilmiştir. Gruplar arasında bir fark gözlenmemiştir. (Tablo 39b)

Tablo 39a: DEHB grubunda DRD4 geni 7 tekrar allelinin sahip olan ve olmayanların ÇDDÖ alt puan karşılaştırılması

ÇDDÖ	DEHB (n=201)		t	p
	7R(+) n=22	7R(-) N=179		
	Ort± SD	Ort± SD		
etkinlik	45.0±13.8	45.8±14.1	-0.249	0.803
Sosyallik	42.7±14.9	47.4±1.96	-1.083	0.280
sosyal içe dönüklük	58.4±7.85	58.4±8.59	0.006	0.996
somatik sorunlar	56.5±8.02	58.6±8.36	-1.095	0.275
anksiyete/ depresyon	57.7±7.86	59.8±8.43	-1.147	0.253
sosyal sorunlar	58.0±9.09	58.5±7.85	-0.261	0.794
düşünce sorunları	57.9±7.06	58.8±7.93	-0.555	0.580
dikkat sorunları	64.2±8.64	65.0±8.79	-0.415	0.679
suça yönelik davranışlar	53.3±4.72	56.9±7.35	-2.246	0.677
saldırgan davranışlar	55.6±8.86	59.4±9.06	-1.846	0.066
dışa yönelim	57.0±10.7	59.0±11.0	-0.801	0.424
içe yönelim	59.3±12.5	57.0±10.8	-3.098	0.774
toplam problem	59.6±10.5	60.5±10.1	-2.143	0.112

Independent samples t–testi, istatistiksel anlamlılık $p<0.05$

Tablo 39b: DEHB alt tip ve kontrol olgularında tanı ve DRD4 geni 7 tekrar alleli değişkenlerinin ÇDDÖ ölçek puanlarına etkisinin değerlendirilmesi

	ÇDDÖ ÖLÇEĞİ	Kareler Toplamı	df	f	p
Tanı * DRD4 7 tekrar varlığı	etkinlik	455.6	3	0.890	0.44
	sosyallik	880.5	3	0.937	0.42
	sosyal içe dönüklük	193.8	3	1.196	0.31
	somatik sorunlar	55.32	3	0.348	0.79
	anksiyete/ depresyon	62.10	3	0.377	0.76
	sosyal sorunlar	30.47	3	0.222	0.88
	düşünce sorunları	70.17	3	0.494	0.68
	dikkat sorunları	4.718	3	0.029	0.99
	suça yönelik davranışlar	159.2	3	1.742	0.15
	saldırgan davranışlar	61.44	3	0.434	0.72
	dışa yönelim	374.8	3	1.413	0.23
	içe yönelim	66.25	3	0.187	0.90
	toplam problem	181.6	3	0.574	0.63

Çok yönlü varyans analizi (MANOVA), istatistiksel anlamlılık $p: < 0,05$

DEHB grubundaki olgularda DRD4 7 tekrar allelinin öğretmen bilgi formu (ÖBF) ölçeği puanları ile ilişkisi değerlendirildiğinde tüm alt puanlarda istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. (Tablo 40a) Kontrol olgularında 7 tekrar allelinin ÖBF alt puanları üzerine anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. Tüm örneklemde tanı ve 7 tekrar alleli değişkeninin ÖBF puanları üzerine etkisi çok yönlü varyans analizi (MANOVA) ile değerlendirilmiştir. Gruplar arasında bir fark gözlenmemiştir. (Tablo 40b)

Tablo 40a: DEHB grubunda DRD4 geni 7 tekrar allelinin sahip olan ve olmayanların ÖBF alt puan ortalamalarının karşılaştırılması

ÖBF Puanları	DEHB (n=201)		t	p
	7R(+) n=22	7R(-) n=179		
	Ort± SD	Ort± SD		
sosyal içe dönüklük	55.8±8.17	55.3±7.26	0.284	0.777
somatik sorunlar	54.0±7.49	53.4±6.30	0.389	0.698
anksiyete/ depresyon	56.0±5.78	57.3±6.74	-0.806	0.421
sosyal sorunlar	54.5±5.73	58.5±7.64	-0.908	0.371
düşünce sorunları	53.3±5.50	54.2±3.81	0.399	0.737
dikkat sorunları	58.9±6.84	56.9±7.73	0.259	0.798
suça yönelik davranışlar	51.8±3.16	53.4±4.63	-2.632	0.128
Saldırgan davranışlar	53.3±5.54	54.7±5.33	-3.408	0.061
içe yönelim	59.1±7.70	58.3±9.00	-2.554	0.874
dışa yönelim	55.5±6.43	54.7±9.42	-0.217	0.713
toplam problem	54.3±9.70	55.3±8.86	-0.222	0.824

Independent samples t-testi, istatistiksel anlamlılık p<0.05

Tablo 40b: DEHB alt tip ve kontrol olgularında tanı ve DRD4 geni 7 tekrar alleli değişkenlerinin ÖBF alt puanlarına etkisinin değerlendirilmesi

	ÖBF ÖLÇEĞİ	Kareler Toplamı	df	f	p
Tanı * DRD4 7 tekrar varlığı	sosyal içe dönüklük	72.58	3	0.737	0.53
	somatik sorunlar	195.4	3	2.135	0.09
	anksiyete/ depresyon	21.63	3	0.226	0.87
	sosyal sorunlar	100.7	3	0.884	0.45
	düşünce sorunları	128.6	3	1.061	0.36
	dikkat sorunları	175.5	3	1.970	0.11
	suça yönelik davranışlar	105.0	3	1.405	0.24
	saldırgan davranışlar	78.60	3	0.716	0.54
	içe yönelim	86.03	3	0.419	0.74
	dışa yönelim	89.96	3	0.416	0.74
	toplam problem	112.2	3	0.644	0.58

Çok yönlü varyans analizi (MANOVA), istatistiksel anlamlılık $p: < 0,05$

Olguların DRD4 geni 4 ve 7 tekrar alleli dışındaki diğer tekrar allelleri açısından gruplar arasında farklılık oluşturup oluşturmadığı değerlendirilmiştir. 3 ve 2 tekrar alleli olmak üzere diğer nadir DRD4 tekrar allelleri açısından, üstte 4 ve 7 tekrar alleli için yapılan tüm analizler yapılmış ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır

DEHB ve kontrol grupları arasında DRD4 genotiplerinin sıklığı ki kare testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İki grup arasında 4R/4R, 7R/7R, 4R/7R ve diğer genotip sıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (Tablo 41, $p=0.077$)

Tablo 41: Kontrol ve DEHB grubunda DRD4 genotipi dağılımı

DRD4 Genotipi	DEHB		Kontrol	
	N	%	n	%
4R/4R	126	(%62.7)	50	(%50)
2R/4R	18	(%9)	8	(%8)
3R/4R	13	(%6.5)	13	(%13)
3R/3R	12	(%6)	4	(%4)
4R/7R	12	(%6)	8	(%8)
7R/7R	10	(%5)	5	(%5)
2R/2R	6	(%3)	4	(%4)
10R/10R	2	(%1)	-	(%0)
4R/5R	1	(%0.5)	4	(%4)
5R/8R	1	(%0.5)	-	(%0)
5R/5R	-	(%0)	1	(%1)
3R/7R	-	(%0)	1	(%1)
7R/8R	-	(%0)	1	(%1)
9R/9R	-	(%0)	1	(%1)
Toplam	201	(%100)	100	(%100)

$X^2=20.7$, $p=0,077$

DEHB alt tipleri ve kontrol grubu karşılaştırıldığında da DRD4 genotipi sıklıkları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. ($p=0.083$) DEHB alt tipleri kendi aralarında DRD4 genotipi sıklıkları açısından karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu gözlenmiştir. (Tablo 42, $p=0.026$) Tablo 42'ye bakıldığında DEHB kombine tip ve dikkat eksikliği baskın tip olgularında DRD4 4/4 tekrar genotipi sıklığı DEHB restriktif tip olgularına kıyasla daha fazla iken DRD4 7/7 tekrar genotipi sıklığı DEHB restriktif tip olgularında diğer iki alt tipe oranla daha fazla saptanmıştır.

Tablo 42: DEHB alt tiplerinin DRD4 genotipi dağılımı

DRD4 genotipi	DEHB Kombine tip		DEHB Dikkat eks. baskın tip		DEHB Restriktif tip	
	n	%	N	%	n	%
4R/4R	69	(%68.3)	32	(%64)	25	(%50)
2R/4R	7	(%6.9)	7	(%14)	4	(%8)
3R/4R	8	(%7.9)	2	(%4)	3	(%6)
3R/3R	7	(%6.9)	3	(%6)	2	(%4)
4R/7R	4	(%4.0)	2	(%4)	6	(%12)
7R/7R	1	(%1)	2	(%4)	7	(%14)
2R/2R	3	(%3)	-	(%0)	3	(%6)
Diğerleri	2	(%2)	2	(%4)	-	(%0)
Toplam	101	(%100)	50	(%100)	50	(%100)

$$X^2=25.6, p=0.026$$

Tablo 43a’da ise örneklem grubu 4 tekrar alleli için homozigot taşıyıcı (4R/4R), heterozigot taşıyıcı (4R/-) olma ve 4 tekrar allelini taşımama (-/-) durumuna göre gruplandırılmıştır. DEHB ve kontrol grupları arasında DRD4 geni 4 tekrar alleli için homozigot taşıyıcı, heterozigot taşıyıcı olma ya da 4 tekrar allelini taşımama sıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. (Tablo 43a, $p=0,109$) Tablo 43b’de ise DEHB alt tiplerinin 4 tekrar alleli taşıma dağılımları karşılaştırılmıştır ve yapılan değerlendirme sonrasında DEHB bileşik tip (%68.3) ve dikkat eksikliği baskın tip olgularında (%64.0) 4 tekrar alleli için homozigot taşıyıcı (4R/4R) olma oranı, restriktif (%50) ve kontrol olgularına kıyasla daha yüksek oranda olduğu gözlenmiştir ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (Tablo43b, $p= 0.143$) Sonrasında tüm gruplar birbirleri ile sadece 4 tekrar homozigotluğu sıklığı açısından (4R/4R) karşılaştırılmıştır. Kombine tip olguları Kontrol grubu ve Restriktif tip ile kıyasladığında daha yüksek 4R/4R frekansına sahip iken Dikkat eksikliği baskın tip ile anlamlı bir farklılık oluşturmamıştır.(Tablo 43c ve Tablo 43d)

Tablo 43a: DEHB ve kontrol gruplarının 4 tekrar genotipi açısından karşılaştırılması

DRD4	DEHB		Kontrol	
	n	%	n	%
4R/4R	126	(%62.7)	50	(%50)
4R/-	43	(%21.4)	29	(%29)
-/-	32	(%15.9)	21	(%21)
TOPLAM	201	(%100)	100	(%100)

$$X^2=4.432 \text{ } p=0,109$$

Tablo 43b: DEHB alt tiplerinin 4 tekrar genotipi açısından karşılaştırılması

DRD4	DEHB Kombine tip		DEHB Dikkat eks. baskın tip		DEHB Restriktif tip	
	n	%	N	%	n	%
4R/4R	69	(%68.3)	32	(%64.0)	25	(%50)
4R/-	19	(%18.8)	11	(%22.0)	13	(%26)
-/-	13	(%12.9)	7	(%14.0)	12	(%24)
TOPLAM	101	(%100)	50	(%100)	50	(%100)

$$X^2=5.383 \text{ } p=0,250$$

Tablo 43c: DEHB Kombine tip ve Restriktif tipin 4 tekrar homozigotluğu açısından karşılaştırılması

DRD4	DEHB Kombine tip		DEHB Restriktif tip	
	n	%	N	%
4R/4R	69	(%68.3)	50	(%50)
Diğerleri	32	(%31.7)	50	(%50)
TOPLAM	101	(%100)	100	(%100)

$\chi^2=4.775$, $p=0,02$

Tablo 43d: DEHB Kombine tip ve kontrol grubu olgularının 4 tekrar homozigotluğu açısından karşılaştırılması

DRD4	DEHB Kombine tip		Kontrol	
	n	%	n	%
4R/4R	69	(%68.3)	25	(%50)
Diğerleri	32	(%31.7)	25	(%50)
TOPLAM	101	(%100)	50	(%100)

$\chi^2=6,980$, $p=0,008$

Tablo 44a’da ise DEHB ve kontrol örneklemini 7 tekrar alleli için homozigot taşıyıcı (7R/7R), heterozigot taşıyıcı (7R/-) olma ve 7 tekrar allelini taşımama (-/-) durumuna göre gruplandırılmıştır. DEHB ve kontrol grupları arasında DRD4 geni 7 tekrar alleli için homozigot taşıyıcı, heterozigot taşıyıcı olma ya da 7 tekrar allelini taşımama sıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. (Tablo 44a, $p=0.447$) Sonrasında DEHB alt tiplerinin 7 tekrar alleli taşıma dağılımları karşılaştırılmıştır. Yapılan değerlendirme sonrasında DEHB restriktif tip olgularında 7 tekrar allel sıklığı diğer iki alt tipe oranla daha yüksek bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. (Tablo 44b, $p= 0.002$)

Tablo 44a: DEHB ve kontrol gruplarının 7 tekrar genotipi açısından karşılaştırılması

DRD4	DEHB		Kontrol	
	n	%	n	%
7R/7R (genetik risk skor:2)	10	(%5.0)	5	(%5)
7R/- (genetik risk skor:1)	12	(%6)	10	(%10)
-/- (genetik risk skor:0)	179	(%89.1)	85	(%85.0)
TOPLAM	201	(%100)	100	(%100)

$$X^2=1.609, p=0.447$$

Tablo 44b: DEHB alt tiplerinin 7 tekrar alleli taşıma sıklığının karşılaştırılması

DRD4	DEHB Kombine tip		DEHB Dikkat eks. baskın tip		DEHB Restriktif tip	
	n	%	N	%	n	%
7R/7R (genetik risk skor:2)	1	(%1.0)	2	(%4.0)	7	(%14)
7R/- (genetik risk skor:1)	4	(%4.0)	2	(%4.0)	6	(%12)
-/- (genetik risk skor:0)	96	(%95.0)	46	(%92.0)	37	(%74)
TOPLAM	101	(%100)	50	(%100)	50	(%100)

$$X^2=17,2 p=0,002$$

Yapılan analizler sonrası DEHB alt tipleri ile DRD4 geni polimorfizmi sıklıkları karşılaştırıldığında 4 tekrar alleli açısından homozigot taşıyıcısı olmanın (4R/4R), DEHB Restriktif tipe ve kontrol grubuna kıyasla Kombine tipte daha sık olduğu gözlenmiştir. DEHB Restriktif tip olgularında ise 7 tekrar alleleline sahip olmanın diğer iki gruba oranla daha sık olduğu gözlenmiştir. Bu bulgulardan yola çıkarak tüm grupların ve DEHB alt tiplerinin 4 tekrar alleli açısından homozigot taşıyıcısı olma, en az bir 7 tekrar alleleline sahip olma ve diğer DRD4 genotiplerine sahip olma şeklinde karşılaştırılması Tablo 45a, 45b ve 45c’de yapılmıştır. Yapılan analiz sonucunda DEHB ve kontrol grubu arasında yukarıda bahsedilen DRD4 genotipleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ancak DEHB alt tiplerini kendi aralarında ve kontrol grubu ile kıyaslandığımızda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu gözlenmektedir (Tablo 45b p=0.004, Tablo 45c p=0.003). DEHB kombine tip ve DEHB dikkat eksikliği baskın tip olgularında 4 tekrar alleli açısından homozigot taşıyıcısı olma sıklığı DEHB Restriktif tip ve Kontrol grubuna oranla yüksek iken, DEHB Restriktif tip ve Kontrol grubunda ise en az en az bir 7 tekrar alleleline sahip olma sıklığı diğer iki DEHB alt tipinden yüksek saptanmıştır.

Tablo 45a: Kontrol ve DEHB grubunun DRD4 genotipi sıklığı açısından karşılaştırılması

DRD4	DEHB		KONTROL	
	n	%	n	%
4R/4R	126	(%62.7)	50	(%50)
En az bir 7R (+)	22	(%10.9)	15	(%15)
Diğerleri	53	(%26.4)	35	(%35)
TOPLAM	201	(%100)	100	(%100)

$$\chi^2=4.443, p=0.109$$

Tablo 45b: Kontrol ve DEHB alt tiplerinin DRD4 genotipi sıklığı açısından karşılaştırılması

DRD4	DEHB Kombine tip		DEHB Dikkat eks. baskın tip		DEHB Restriktif tip		KONTROL	
	n	%	n	%	n	%	n	%
4R/4R	69	(%68.3)	32	(%64.0)	25	(%50)	50	(%50)
En az bir 7R (+)	5	(%5)	4	(%8)	13	(%26)	15	(%15)
Diğerleri	27	(%26.7)	14	(%28.0)	12	(%24)	35	(%35)
TOPLAM	101	(%100)	50	(%100)	50	(%100)	100	(%100)

$$\chi^2=19.04 \text{ p}=0,004$$

Tablo 45c: DEHB alt tiplerinin DRD4 genotipi sıklığı açısından karşılaştırılması

DRD4	DEHB Kombine tip		DEHB Dikkat eks. baskın tip		DEHB Restriktif tip	
	n	%	n	%	n	%
4R/4R	69	(%68.3)	32	(%64.0)	25	(%50)
En az bir 7R (+)	5	(%5)	4	(%8)	13	(%26)
Diğerleri	27	(%26.7)	14	(%28.0)	12	(%24)
TOPLAM	101	(%100)	50	(%100)	50	(%100)

$$\chi^2=16.0, \text{ p}=0,003$$

Bu anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını karşılaştırmak içinde gruplar ikişerli olarak ayrı ayrı karşılaştırılmışlardır.

DEHB alt tipleri, kontrol grubuyla ayrı ayrı kıyaslandığında;

- i) DEHB kombine tip ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. DEHB kombine tip olgularında kontrol grubuna kıyasla 4 tekrar alleli açısından homozigot taşıyıcısı olma sıklığı fazla iken, kontrol grubu olgularının ise DEHB kombine tip olgularına oranla daha fazla en az bir 7 tekrar alleleline sahip olduğu gözlenmiştir. (tablo 46,p=0.011)

Tablo 46: DEHB Kombine tip ve Kontrol grubunun DRD4 genotipi sıklığı açısından karşılaştırılması

DRD4	DEHB Kombine tip		KONTROL	
	n	%	n	%
4R/4R	69	(%68.3)	50	(%50)
En az bir 7R (+)	5	(%5)	15	(%15)
Diğerleri	27	(%26.7)	35	(%35)
TOPLAM	101	(%100)	100	(%100)

$\chi^2=9.061$, $p=0.01$

- ii) Diğer iki alt tip ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır

DEHB alt tipleri kendi aralarında karşılaştırıldığında ise;

- i) Kombine tip ile Dikkat eksikliği baskın tip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. ($\chi^2=0.635$, $p=0.728$)
- ii) Kombine tip ile Restriktif tip karşılaştırıldığında ise iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır.

Tablo 47 DEHB Kombine tip ile Restriktif tip olgularının DRD4 genotipi sıklığı açısından karşılaştırılması

DRD4	DEHB Kombine tip		DEHB Restriktif tip	
	n	%	n	%
4R/4R	69	(%68.3)	25	(%50)
En az bir 7R (+)	5	(%5)	13	(%26)
Diğerleri	27	(%26.7)	12	(%24)
TOPLAM	101	(%100)	50	(%100)

$\chi^2=14.33$, $p=0.001$

- iii) Restriktif tip ve Dikkat eksikliği baskın tip arasında yukarıdaki belirtilen allel sıklıkları açısından karşılaştırıldığında ise iki grup arasındaki fark istatistiksel anlamlı olmasa da anlamlılık düzeyine yakın sonuç elde edilmiştir. (Tablo 48, $p=0.056$)

Tablo 48: DEHB Dikkat eksikliği baskın tip ile Restriktif tip olgularının DRD4 genotipi sıklığı açısından karşılaştırılması

DRD4	DEHB Dikkat eks. baskın tip		DEHB Restriktif tip	
	n	%	n	%
4R/4R	32	(%64.0)	25	(%50.0)
En az bir 7R (+)	4	(%8.0)	13	(%26.0)
Diğerleri	14	(%28.0)	12	(%24.0)
TOPLAM	101	(%100)	50	(%100)

$\chi^2=5.778$, $p=0.056$

Sonrasında tüm örneklem grubunun tanı ve yukarıda belirtilen DRD4 genotipleri (4R/4R, en az 7R mevcut olan ve diğer DRD4 genotipleri) değişkenlerine göre WISC-R, CDI, aile ve öğretmen DEYDB ölçeği, ÇDDÖ ve ÖBF ölçeği alt puanlarının farklılık gösterip göstermediği çok yönlü varyans analizi (MANOVA) ile değerlendirilmiştir. Bunun sonucunda Tablo 49a'da bahsedilen değişkenlerin sadece öğretmen DEYDB ölçeği hiperaktivite (HA) ve dikkat eksikliği (DE) toplam puanında istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluştururken Tablo 49b'de ise ÖBF ve ÇDDÖ puan ortalamaları üzerindeki etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur. (Tablo 49a ve 49b)

Öğretmen DEYDB ölçeği HA+DE toplam puanındaki etkinin hangi değişkenle ilişkili olduğunu araştırmak için ayrı ayrı tanı gruplarında (DEHB alt tipler, kontrol) ve tüm örneklemde bahsedilen DRD4 genotipleri açısından tek yönlü varyans analizi yapılmıştır (Tablo 49c)

Kontrol grubunda bahsedilen DRD4 genotiplerinde öğretmen DEYDB ölçeği HA+DE toplam puan ortalamalarında farklılık saptanmamıştır. (Tablo 49c)

DEHB Kombine tip olgularında ise DRD4 genotiplerinin HA+DE toplam puan üzerine etkisi anlamlığa yakın bulunmuştur. (Tablo 49c, $p=0.05$) 4R/4R genotipine sahip kombine tip olgularının ortalaması $33,2 \pm 9,95$ iken en az bir 7R olduğu genotiplere sahip kombine tip olgularının ortalaması $23,6 \pm 19,5$, diğerlerinin $28,5 \pm 11,7$ saptanmıştır. Diğer DEHB alt tiplerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. (Tablo 49c)

Tanıdan bağımsız olarak tüm örneklemde bahsedilen DRD4 genotipinin öğretmen DEYDB ölçeği HA+DE toplam puan ortalamaları üzerindeki etkisine bakıldığında en yüksek puan ortalamasının 4R/4R genotipine sahip olgularda iken en düşük puan ortalamasının ise en az bir 7R olduğu genotiplere sahip olgularda olduğu gözlenmiştir. 4R/4R genotipine sahip olgularının ortalaması $18,9 \pm 15,1$ iken en az bir 7R olduğu genotiplere sahip olguların ortalaması $11,4 \pm 11,6$, diğerlerinin $15,0 \pm 14,0$ saptanmıştır. (Tablo 49c) Ve post-hoc analizde öğretmen DEYDB ölçeği HA+DE toplam puanın 4R/4R genotipine sahip olgular en az bir 7R olduğu genotiplere sahip olgularına oranla istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek puan aldığı saptanmıştır (t-test, $p=0,005$), diğer DRD4 genotipleri ile bu iki DRD4 genotipi arasında ise anlamlı bir farklılık oluşmamıştır

Tablo 49a: Tüm örnekleme tanı ve DRD4 genotipinin WISC-R, CDI ve aile- öğretmen DEYDB ölçeği alt puanlarına etkisinin değerlendirilmesi

	Test ve Ölçek Alt Puanları	Kareler	df	f	p
Tanı * DRD4 genotipi	WISC_R				
	Sözcük dağarcığı	7.160	6	0.266	0.95
	Küplerle desen	13.61	6	0.267	0.95
	Toplam puan	786.0	6	0.342	0.91
	CDI				
	CDI Toplam puanı	38.167	6	0.585	0.74
	DEYDB (aile)				
	Dikkat eksikliği (DE) puanı	150.1	6	1.059	0.38
	Hiperaktivite (HA) puanı	95.9	6	0.898	0.49
	DE+HA puanı	340.6	6	0.977	0.44
	KOB puanı	171.6	6	1.545	0.16
	DB puanı	31.7	6	1.577	0.19
	DSM-V puanı	62.5	6	1.211	0.25
	DEYDB (öğretmen)				
	Dikkat eksikliği (DE) puanı	195.059	6	1.509	0.17
	Hiperaktivite (HA) puanı	252.3	6	2.105	0.053
	DE+HA puanı	798.2	6	2.362	0.03
	KOB puanı	219.5	6	2.096	0.054
	DB puanı	38.7	6	1.470	0.18
	DSM-V puanı	31.6	6	1.023	0.41

Çok yönlü varyans analizi (MANOVA), istatistiksel anlamlılık $p: < 0,05$

Tablo 49b: Tüm örnekleme tanı ve DRD4 genotipinin ÇDDÖ ve ÖBF alt puanlarına etkisinin değerlendirilmesi

	Test ve Ölçek Alt Puanları	Kareler	df	f	p
Tanı * DRD4 genotipi	ÇDDÖ				
	etkinlik	775.7	6	0.759	0.60
	sosyallık	1525	6	0.806	0.56
	sosyal içe dönüklük	210.1	6	0.640	0.69
	somatik sorunlar	115.6	6	0.361	0.90
	anksiyete/ depresyon	340.1	6	1.038	0.40
	sosyal sorunlar	72.8	6	0.263	0.95
	düşünce sorunları	224.2	6	0.788	0.58
	dikkat sorunları	51.63	6	0.159	0.98
	suça yönelik davranışlar	175.4	6	0.955	0.45
	saldırgan davranışlar	145.9	6	0.513	0.79
	dışa yönelim	399.2	6	0.747	0.61
	içe yönelim	405.2	6	0.571	0.75
	toplam problem	291.5	6	0.45	0.84
	ÖBF				
	sosyal içe dönüklük	522.7	6	1.059	0.38
	somatik sorunlar	225.8	6	1.220	0.29
	anksiyete/ depresyon	162.2	6	0.844	0.53
	sosyal sorunlar	350.5	6	1.542	0.16
	düşünce sorunları	188.4	6	0.765	0.59
	dikkat sorunları	250.2	6	1.388	0.21
	suça yönelik davranışlar	210	6	1.419	0.20
	saldırgan davranışlar	299.0	6	1.372	0.22
	içe yönelim	211.9	6	0.510	0.80
	dışa yönelim	225.5	6	0.518	0.79
	toplam problem	210.1	6	0.599	0.73

Çok yönlü varyans analizi (MANOVA), istatistiksel anlamlılık $p: < 0,05$

Tablo 49c. DEHB alt tiplerinde, kontrol gruplarında ve tüm örnekleme bahsedilen DRD4 genotiplerinin öğretmen DEYDB ölçeği hiperaktivite ve dikkat eksikliği toplam puanındaki etkisinin değerlendirilmesi

Tanı	DRD4 genotip	n	Öğretmen DEYDB ölçeği DE+HA Toplam alt puanı	F	p
			Ort. ±SD.		
Kontrol	4R/4R	50	0.97±2.04	0.121	0.88
	En az bir 7R (+)	15	0.66±2.09		
	Diğerleri	35	0.85±2.07		
	Toplam	100	0.88±2.04		
DEHB Kombine tip	4R/4R	69	33.2±9.95	3.088	0.05
	En az bir 7R (+)	5	23.6±19.5		
	Diğerleri	27	28.5±11.7		
	Toplam	101	31.5±11.2		
DEHB Dikkat eks. bakım tip	4R/4R	32	18.5±7.49	0.201	0.81
	En az bir 7R (+)	4	19.2±6.23		
	Diğerleri	14	19.9±6.28		
	Toplam	50	18.9±6.98		
DEHB Restriktif tip	4R/4R	25	15.8±6.66	2.284	0.11
	En az bir 7R (+)	13	16.6±3.14		
	Diğerleri	12	20.0±5.74		
	Toplam	50	17.0±5.85		
Tüm örneklem	4R/4R	176	18.9±15.1	5.113	0.007
	En az bir 7R (+)	37	11.4±11.6		
	Diğerleri	88	15.0±14.0		
	Toplam	301	16.8±14.6		

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

6.10. OLGULARIN DAT1 VE DRD4 GEN POLİMORFİZMLERİ ORTAK ETKİSİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ:

Tün örneklem grubunda DAT1 ve DRD4 gen polimorfizmlerinin beraber ne kadar sıklıkta bulunduğu ve alt gruplarda farklılık gösterip göstermediği tablo 50a ve 50b’de değerlendirilmiştir. DAT1 10R/10R genotipine sahip olgular DRD 4 tekrar ve 7 tekrar alleli sahip genotip sıklığı açısından istatistiksel açıdan farklılık göstermemiş. (tablo 50a ve 50b)

Tablo 50a: DAT1 10R/10R genotipine sahip tanı gruplarında DRD4 4 tekrar genotipi sıklığının karşılaştırılması

DRD4	DAT1 10R/10R (+)									
	Kontrol		DEHB Kombine Tip		DEHB Dikkat eks. baskın tip		DEHB Restriktif tip		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
4R/4R	21	55.3	31	68.9	19	65.5	13	56.5	84	62.2
4R/-	9	23.7	8	17.8	7	24.1	6	26.1	30	22.2
-/-	8	21.0	6	13.3	3	10.3	4	17.4	21	15.6
Toplam	38	100	45	100	29	100	23	100	135	100

$$\chi^2=2.864, p=0.86$$

Tablo 50b: DAT1 10R/10R genotipine sahip tanı gruplarında DRD4 7 tekrar genotipi sıklığının karşılaştırılması

DRD4	DAT1 10R/10R (+)									
	Kontrol		DEHB Kombine Tip		DEHB Dikkat eks. baskın tip		DEHB Restriktif tip		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
7R/7R	2	5.3	1	2.2	-	-	3	13	6	4.4
7R/-	1	2.6	-	-	1	3.4	2	8.7	4	3.0
-/-	35	92.2	44	97.8	28	96.6	18	78.3	125	92.6
Toplam	38	100	45	100	29	100	23	100	135	100

$$\chi^2=10.285, p=0.11$$

DEHB olgularında aile DEYDB ölçeği puanları üzerine DAT1 10/10 tekrar ve DRD4 en az 7 tekrar genotipleri değişkenlerinin ortak etkisi değerlendirildiğinde daha önceki analizlerle saptanan DRD4 gen en az bir 7 tekrar allelinine sahip olmak değişkeninin aile DEYDB ölçeği dikkat eksikliği ve hiperaktivite puanlarında oluşturduğu anlamlı farklılık, DAT1 ile birlikte değerlendirdiğinde ise saptanmamıştır. (Tablo 51)

Tablo 51: DEHB olgularında aile DEYDB ölçeği puanları üzerine DAT1 10/10 tekrar ve DRD4 en az 7 tekrar genotipleri değişkenlerinin ortak etkisinin değerlendirmesi

	ANNE-BABA DEYDB ÖLÇEĞİ	Kareler Toplamı	df	f	p
DRD4 En az bir 7 tekrar	<i>Dikkat eksikliği (DE) puanı</i>	137.77	1	4.043	0.04
	<i>Hiperaktivite (HA) puanı</i>	301.38	1	4.778	0.03
	<i>DE+HA puanı</i>	29.531	1	1.628	0.20
	<i>DSM V puanı</i>	39.055	1	3.077	0.08
DAT1 10/10 tekrar	<i>Dikkat eksikliği (DE) puanı</i>	1.073	1	0.032	0.85
	<i>Hiperaktivite (HA) puanı</i>	18.491	1	0.293	0.58
	<i>DE+HA puanı</i>	2.014	1	0.111	0.73
	<i>DSM V puanı</i>	37.343	1	2.943	0.08
DRD4 en az bir 7 tekrar * DAT1 10/10 tekrar	<i>Dikkat eksikliği (DE) puanı</i>	0.497	1	0.015	0.90
	<i>Hiperaktivite (HA) puanı</i>	1.840	1	0.029	0.85
	<i>DE+HA puanı</i>	0.910	1	0.050	0.82
	<i>DSM V puanı</i>	20.879	1	1.645	0.20

Multivaryans analizi (MANOVA), istatistiksel anlamlılık $p: < 0,05$

DEHB olgularında öğretmen DEYDB ölçeği puanları üzerine DAT1 10/10 tekrar ve DRD4 en az 7 tekrar genotipleri değişkenlerinin ortak etkisi değerlendirildiğinde daha önceki analizlerle saptanan DRD4 gen en az bir 7 tekrar allelinine sahip olmak değişkeninin öğretmen DEYDB ölçeği hiperaktivite, DSM-V öngördüğü impulsivite, hiperaktivite ve dikkat eksikliği toplam puanlarında oluşturduğu anlamlı farklılık, DAT1 ile birlikte değerlendirdiğinde saptanmamıştır. (Tablo52)

Tablo 52: DEHB olgularında öğretmen DEYDB ölçeği puanları üzerine DAT1 10/10 tekrar ve DRD4 en az 7 tekrar genotipleri değişkenlerinin ortak etkisinin değerlendirmesi

ÖĞRETMEN DEYDB ÖLÇEĞİ		Kareler Toplamı	df	f	p
DRD4 En az bir 7 tekrar	<i>Dikkat eksikliği (DE) puanı</i>	2.410	1	0.073	0.780
	<i>Hiperaktivite (HA) puanı</i>	652.3	1	10.348	0.002
	<i>DE+HA puanı</i>	734.0	1	5.810	0.017
	<i>DSM V puanı</i>	83.72	1	6.591	0.011
DAT1 10/10 tekrar	<i>Dikkat eksikliği (DE) puanı</i>	15.885	1	0.478	0.490
	<i>Hiperaktivite (HA) puanı</i>	13.442	1	0.213	0.645
	<i>DE+HA puanı</i>	0.102	1	0.001	0.977
	<i>DSM V puanı</i>	1.951	1	0.154	0.696
DRD4 en az bir 7 tekrar * DAT1 10/10 tekrar	<i>Dikkat eksikliği (DE) puanı</i>	1.943	1	0.059	0.809
	<i>Hiperaktivite (HA) puanı</i>	26.723	1	0.424	0.516
	<i>DE+HA puanı</i>	43.079	1	0.341	0.560
	<i>DSM V puanı</i>	4.962	1	0.391	0.533

Multivaryans analizi (MANOVA), istatistiksel anlamlılık $p: < 0,05$

DEHB olgularında aile DEYDB ölçeği puanları üzerine DAT1 10/10 tekrar ve DRD4 4/4 tekrar genotipleri değişkenlerinin ortak etkisi değerlendirildiğinde her iki değişkeninin aile DEYDB ölçeği alt puanlarında anlamlı farklılık oluşturmadığı saptanmamıştır. (Tablo 53)

Tablo 53: DEHB olgularında aile DEYDB ölçeği puanları üzerine DAT1 10/10 tekrar ve DRD4 4/4 tekrar genotipleri değişkenlerinin ortak etkisinin değerlendirmesi

ANNE-BABA DEYDB ÖLÇEĞİ		Kareler Toplamı	df	f	p
DRD4 4/4 tekrar	<i>Dikkat eksikliği (DE) puanı</i>	2.463	1	0.072	0.788
	<i>Hiperaktivite (HA) puanı</i>	205.9	1	3.263	0.072
	<i>DE+HA puanı</i>	261.9	1	2.151	0.144
	<i>DSM V puanı</i>	15.59	1	1.224	0.270
DAT1 10/10 tekrar	<i>Dikkat eksikliği (DE) puanı</i>	0.215	1	0.006	0.937
	<i>Hiperaktivite (HA) puanı</i>	7.113	1	0.113	0.737
	<i>DE+HA puanı</i>	3.775	1	0.031	0.861
	<i>DSM V puanı</i>	0.002	1	0.000	0.989
DRD4 4/4 tekrar * DAT1 10/10 tekrar	<i>Dikkat eksikliği (DE) puanı</i>	3.031	1	0.089	0.766
	<i>Hiperaktivite (HA) puanı</i>	66.46	1	1.053	0.306
	<i>DE+HA puanı</i>	103.1	1	0.847	0.359
	<i>DSM V puanı</i>	15.63	1	1.227	0.269

Multivaryans analizi (MANOVA), istatistiksel anlamlılık $p: < 0,05$

DEHB olgularında öğretmen DEYDB ölçeği puanları üzerine DAT1 10/10 tekrar ve DRD4 4/4 tekrar genotipleri değişkenlerinin ortak etkisi değerlendirildiğinde daha önceki analizlerle saptanan DRD4 geni 4/4 tekrar allelinine sahip olmak değişkeninin öğretmen DEYDB ölçeği hiperaktivite, DSM-V öngördüğü impulsivite, hiperaktivite ve dikkat eksikliği toplam puanlarında oluşturduğu anlamlı farklılık, DAT1 ile birlikte değerlendirdiğinde saptanmamıştır. (Tablo 54)

Tablo 54: DEHB olgularında öğretmen DEYDB ölçeği puanları üzerine DAT1 10/10 tekrar ve DRD4 4/4 tekrar genotipleri değişkenlerinin ortak etkisinin değerlendirmesi

ÖĞRETMEN DEYDB ÖLÇEĞİ		Kareler Toplamı	df	f	p
DRD4 4/4 tekrar	<i>Dikkat eksikliği (DE) puanı</i>	84.048	1	2.590	0.109
	<i>Hiperaktivite (HA) puanı</i>	353.65	1	5.391	0.021
	<i>DE+HA puanı</i>	782.51	1	6.154	0.014
	<i>DSM V puanı</i>	51.709	1	3.987	0.047
DAT1 10/10 tekrar	<i>Dikkat eksikliği (DE) puanı</i>	11.842	1	0.365	0.546
	<i>Hiperaktivite (HA) puanı</i>	83.187	1	1.268	0.261
	<i>DE+HA puanı</i>	157.80	1	1.241	0.267
	<i>DSM V puanı</i>	3.189	1	0.246	0.621
DRD4 4/4 tekrar * DAT1 10/10 tekrar	<i>Dikkat eksikliği (DE) puanı</i>	94.808	1	2.921	0.089
	<i>Hiperaktivite (HA) puanı</i>	3.111	1	0.047	0.828
	<i>DE+HA puanı</i>	132.265	1	1.040	0.309
	<i>DSM V puanı</i>	4.826	1	0.372	0.543

Multivaryans analizi (MANOVA), istatistiksel anlamlılık $p: < 0,05$

7. TARTIŞMA:

Mevcut tez çalışmamızda DEHB tanısı almış vaka grubunda DRD4 ve DAT1 geni tekrar allel polimorfizmleri sıklığının sağlıklı kontrol grubundan farklı olup olmadığını, DEHB alt tipleri açısından da bahsedilen genlerdeki polimorfizm sıklığının farklı olup olmadığı araştırılmıştır. Ayrıca DRD4, DAT1 gen polimorfizmlerinin ve bu iki gen polimorfizmleri açısından gen-gen etkileşiminin DEHB ve semptomları üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Böylece bir bireyde DEHB mevcudiyeti ve belirti şiddeti açısından hangi yatkınlık genlerinin bulunup hastalığa katkı yaptığı ve bu genlerin birbirleriyle etkileşiminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamız DEHB alt tiplerinin DSM-V sınıflandırma sisteminin ön gördüğü şekilde belirlendiği dünya literatüründeki ilk DEHB genetiği çalışmasıdır. Ayrıca Türkiye’de çocuk ve ergen örnekleminde DAT1 ve DRD4 gen polimorfizminin bir arada değerlendirildiği ilk çalışma olması açısından önemlidir. DEHB’de fenotipik heterojenitenin olmasının, etiyolojik ilişkilendirme çalışmalarının gücünü azalttığı görüşünden yola çıkıldığında hem DSM-V’in ön gördüğü şekilde grupları ayrılması hem de KOB dışında ek tanısı olanların çalışmaya dahil edilmemesi çalışmamızın değerini arttırmaktadır.

7.1. SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER:

Cinsiyet

Çalışmamızda DEHB grubunun yaklaşık % 78’ini erkek, % 22’sini kız olgular oluşturmuştur. Erkeklerde daha sık görülen DEHB’nin erkek/kız oranı, topluma dayalı çalışmalarda 2:1 oranından klinik çalışmalarda saptanan 9:1 oranına kadar değişmektedir. (7) Bu çalışmada tüm DEHB grubunda erkek/kız oranının 3,5:1 olması yazındaki diğer klinik çalışmalarla uyumludur.

Altıtip-Cinsiyet

Çalışmada DEHB altıtipi dağılımı açısından kız ve erkek olgular arasında farklılık olduğu bulunmuştur. Kız olguların % 22,7’si Kombine tip, % 29,5’i Dikkat eksikliği baskın altıtip ve %47,7’si ise Restriktif tip tanısı alırken; erkek olguların %58’i Kombine tip, %23,6’sı Dikkat eksikliği baskın tip ve %18,5’inin ise Restriktif altıtipi tanısını almıştır. Çalışmaya

katılan kız olgularda dikkat eksikliği belirtilerinin önde olduğu Restriktif tip ve Dikkat eksikliği baskın tip daha sık iken, erkek olgularda en sık Kombine tip olduğu gözlenmiştir. Gruplar arasındaki cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur.

Türkiye’de 2005 yılında Tahiroğlu ve arkadaşlarının 401 DEHB’li olguyla yaptıkları çalışmada cinsiyete göre alt tiplerin sıklığına bakıldığında, erkeklerde bileşik tip %77,5, aşırı hareketliliğin önde olduğu tip %18,8 ve dikkat eksikliğinin önde olduğu tip %3,6; kızlarda bileşik tip %79,8, aşırı hareketliliğin önde olduğu tip %10,6 ve dikkat eksikliğinin önde olduğu tip %9,6 olarak belirlenmiştir (183). Çalışmamızdakinden farklı olarak diğer literatür çalışmaların da her iki cinsiyet için de en sık görülen alt tipin DEHB kombine tip olmasına karşın, dikkat eksikliğinin önde geldiği Dikkat eksikliği baskın tip ve Restriktif tip alt tiplerin kızlarda erkeklerden daha sık olduğu saptanmıştır. Kombine ve Hiperaktivite-İmpulsivitenin önde geldiği alt tipin ise erkeklerde daha sık olduğu yönündeki bilgilerle çalışmamızdaki bulgular uyumludur. (10, 184, 185, 186, 187)

Yaş

Çalışmamızda dahil edilme kriterlerinden biri olan yaş aralığı; 8 -15 yaş olarak belirlenmiştir. DEHB ve kontrol grubunda yer alan olguların yaş ortalaması DEHB grubu için $10,78 \pm 2,0$ iken kontrol grubunda ise yaş ortalaması $10,77 \pm 1,9$ ’dir. İki grup arasında yaş ortalaması bakımından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Alt tip-Yaş

Yaş ilerledikçe DEHB Kombine tip tanısı konulma sıklığı azalırken, DEHB Dikkat eksikliğinin önde geldiği tip tanısının konulması sıklığında artış olması ve DEHB Dikkat eksikliğinin önde olduğu tipin %43’ünün okula başlamadan önce belirti vermediği, daha çok ilerleyen yaşlarda tanı konulduğu bilinmektedir. (188, 189, 190, 191, 192)

Çalışmamızda DEHB’nin alt grupları yaş ortalaması dağılımları açısından karşılaştırıldığında DEHB- kombine tip, Dikkat eksikliği baskın tip ve Restriktif tip olgularının yaş ortalaması sırasıyla $10,47 \pm 1,96$, $11,16 \pm 1,89$ ve $11,02 \pm 2,16$ bulunmuştur. Dikkat eksikliği belirtilerinin önde olduğu alt tiplerin yaş ortalamasının Kombine tipe oranla daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasına karşın dikkat

eksikliğinin önde olduğu gruptaki olguların davranışsal sorunlarının daha az olması nedeniyle ev ve okulda daha az fark edildikleri böylece ilköğretimin son yıllarına kadar tanı konmadığı görüşleriyle bu bulgu benzerlik göstermektedir.

Anne Baba Eğitim Düzeyi

DEHB ve kontrol grubu annenin eğitim düzeyi açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. ($p=0,22$) . Ancak DEHB alt grupları birbirleri arasında kıyaslandığında DEHB Kombine tip olgularının çoğunluğunun anne eğitim düzeyi ilköğretim iken Dikkat eksikliği baskın tip ve Restriktif tip olgularında en sık gözlenen anne eğitim düzeyi yükseköğretim olarak bulunmuştur. Bu gruplar arası farklılık istatistiksel olarak da anlamlı saptanmıştır. ($p=0.002$) Babanın eğitim düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

DEHB ve anne eğitim düzeyi açısından daha önce yapılan birçok çalışmalarda gruplar arasında bir farklılık olmadığı belirtilmesine rağmen Faraone ve arkadaşlarının 1998 yılında DSM-IV'e göre DEHB alt tiplerinin psikiyatrik ve psikososyal özelliklerini değerlendirdikleri çalışmada Dikkat eksikliği önde gelen tip olguların daha düşük sosyokültürel çevreye sahip olduğunu belirtmiştir. (193) 2006 yılında yapılan bir çalışmada da DEHB Dikkat eksikliği önde gelen tip sahip olguların, kontrol olgularına kıyasla daha düşük anne baba eğitim düzeyine sahip oldukları belirtilmiştir. (194)

İran'da 2009 yılında yapılan psikiyatri kliniğine başvuran DEHB tanılı 171 çocuk ve ergen olgu değerlendirildiği başka bir çalışmada ise alt tipler ve anne eğitim düzeyleri açısından Dikkat eksikliği baskın tip tanısına sahip erkek olguların anne eğitim düzeyinin Hiperaktivite-İmpulsivite baskın tip tanısına sahip erkek olgulara oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır (195). Çalışmamızda da bu bulguya benzer olarak dikkat eksikliğinin önde geldiği alt tiplerde anne eğitim düzeyinin Kombine tip olgularının anne eğitim düzeylerine göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu sonuç annenin eğitim düzeyi arttıkça sadece davranışsal semptomları değil çocuğın dikkatini başlatma ve sürdürmede zorluk gibi yaşadığı diğer yürütücü işlev problemlerini de daha iyi gözlemleyebileceği ve fark edebileceği düşünöldü. Ancak bu bulgunun yapılacak diğer çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

WISC-R Puanı:

Çalışmamıza dahil edilen Kontrol ve DEHB olgularına sözcük dağarcığı ve küplerle desen alt testlerinden oluşan WISC-R zeka testinin kısa formu yapılmıştır. İki grup arasında WISC-R testinin alt puanlarının tümünde DEHB olguları daha düşük puan almıştır. Örneğin DEHB grubunda WISC-R Toplam puan ortalaması $111,5 \pm 20,9$ iken kontrol grubunda ise $105,0 \pm 18,5$ bulunmuştur ve bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlıdır (**$p=0.007$**). DEHB alt tipleri kontrol grubu ve kendi aralarında ile kıyaslandığı tek yönlü varyans analizinde ise WISC-R puanları açısından farklılık göstermediği saptanmıştır.

Daha önce yapılmış çalışmalar genel popülasyonda DEHB ve düşük IQ'nün birliktelik gösteren değişkenler olduğu işaret etmektedir. (196) IQ puanı açısından DEHB tanısı almış olgularla kontroller arasında 7-12 puan fark olduğu ifade edilmiştir. (197,198, 199) Ayrıca genel popülasyonda DEHB semptom skoru ile IQ arasındaki korelasyonun -0.2 ile -0.4 arasında olduğu belirtilmiştir (200, 201, 202). Mevcut çalışmamızda da kontroller kıyasla yaklaşık 7 puanlık bir fark söz konusudur ve diğer çalışmalarla uyumludur. Ancak DEHB'nin IQ üzerindeki bu etkiye nasıl yol açtığı ile bilgiler kısıtlıdır. Olasılıkla çevresel ve genetik etmenlerin bu duruma neden olduğu düşünülmektedir.

CDI Puanı

CDI puanları açısından tüm örneklem için 14 puanın altında olması dahil edilme kriteri olarak kabul edilmiştir. Kontrol grubu tüm DEHB'liler ve DEHB alt tipleri ile karşılaştırıldığında; DEHB olgularının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek puan aldıkları saptanmıştır. (**$p<0.001$**) Kontrol grubunda CDI puan ortalaması $3,2 \pm 2,4$ iken tüm DEHB olgularının ortalaması $6,5 \pm 3,6$ saptanmıştır. DEHB grubundaki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (**$p<0.001$**) DEHB alt tipleri kendi aralarında kıyaslandığında anlamlı bir farklılık oluşmamıştır.

DEHB ve depresif bozukluğun birlikte görülme oranları yaklaşık %30 civarındadır. Bazı çalışmalarda bu oran %75'lere çıkabilmektedir. İzlem açısından çocukluktan erişkinliğe doğru eşlik eden depresyon oranları artmaktadır (203,204). Biederman ve arkadaşlarının yaptıkları 4 yıllık izlem çalışmasında yaşam boyu depresyon görülme oranının %25'den %45'e çıktığı ifade edilmiştir. (205) DEHB'li olgularda CDI puanlarının depresif bozukluğu destekleyecek düzeyde olmasa da kontrol grubuna kıyasla yüksek saptanmasından ve

depresyon ek tanısının prognozu olumsuz etkileyeceğinden ötürü izlemde olguların depresyon açısından yakın takip edilmesi gerektiği düşünülmüştür.

Eşlik Eden KOB

Mevcut tez çalışmasının yönteminde DEHB'ye eşlik eden psikiyatrik hastalıklarından dışlanmayan tek bozukluk KOB'dir. İyi bilinen araştırmalardan biri olan MTA araştırmasına göre DEHB'ye en sık eşlik eden bozukluk KOB'dir. MTA çalışmasında eş bozukluk oranı yaklaşık %40 bulunmakla birlikte sıklığı çeşitli çalışmaların farklı örneklem ve yaş gruplarında %30-60 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir. (20,23) 2004 yılında Türkiye'de yapılmış toplum temelli bir çalışmada ise 6-15 yaş aralığındaki DEHB'li hastaların %52,2'sinin eş zamanlı olarak KOB tanısı aldığı bulunmuştur (206). Yakın zamanda Amerika Birleşik Devleti'nde 6-18 yaşlarındaki DEHB'li olgularla yapılan bir başka çalışmada ise KOB eş tanı sıklığı %40,6 bulunmuştur.(185)

Çalışmamızda ise DEHB'ye KOB'nin eşlik etme oranı %23 bulunmuştur. Eş tanı sıklığının genel popülasyondaki görülme sıklığı olan %3-10'dan daha fazla iken, DEHB'li çocuklarda yapılan diğer çalışmalardan daha az olması, çalışmaya dahil edilen klinik örneklem grubuna özgü bir bulgu olabileceği düşünüldü.

Cinsiyet-Eşlik Eden KOB

Ayrıca hem genel popülasyonda hem DEHB olgularında KOB'nin erkeklerde kızlardan daha sık olduğu belirtilmektedir. (207,208) Yaptığımız tez çalışmasında KOB ek tanısı olan DEHB olgularının % 89,1'i erkek cinsiyette iken, %10,1'i kız cinsiyette idi. Erkek cinsiyetteki DEHB'lilerde, kız cinsiyettekilerine oranla daha sık görülmesi yazındaki diğer bulgularla uyumludur.

Alt tip-Eşlik Eden KOB

2008 yılında Elia ve arkadaşları tarafından DSM-IV tanı sınıflandırma sistemine göre yapılan çalışmada KOB'nin alt tiplere eşlik etme oranlarına bakıldığında dikkat eksikliği alt tipin %.20,8'inde, hiperaktivite-impulsivite alt tipin %41,9'unda, kombine tipe ise %50,7'sinde

eşlik ettiği belirtilmiştir. (185) Bizim çalışmamızda Dikkat eksikliği baskın tip ve Restriktif tip olgularında KOB eşlik etme oranı yazında belirtilen oranlardan daha düşük saptanmıştır ancak mevcut bilgilerle uyumlu olarak en sık KOB ek tanısı kombine tipte gözlenmiştir.

KOB'nin DEHB'de belirti şiddetinin bir göstergesi olabileceği ya da KOB'nin eşlik etmediği DEHB formundan farklı olarak ağır bir varyant göstergesi olabileceği ileri sürülmektedir. Bu açıdan tez çalışmamızdaki KOB eşlik eden ve etmeyen DEHB olgularında semptom şiddetini değerlendirmek amacıyla DEYDB ölçeği skorları, WISC-R ve CDI puanları açısından gruplar karşılaştırılmıştır. KOB eşlik eden DEHB olgularının hem öğretmenin hem ailenin doldurduğu DEYDB ölçeği -dikkat eksikliği alt puanı dışındaki- tüm alt puanlarının KOB eşlik etmeyen DEHB grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. KOB eş tanısının olduğu grupta hiperaktivite-impulsivite alt puanlarının yüksek olması sonucunun, KOB eşlik eden DEHB olgularının alt tiplerinin %91'inin Kombine tip olmasından ötürü kaynaklandığı düşünülerek DEHB kombine tip olgularında KOB eşlik etmesinin aile ve öğretmen DEYDB ölçeği skorlarında, WISC-R ve CDI puanlarında farklılık oluşturup oluşturmadığına bakılmıştır. KOB eşlik eden Kombine tip olgularının, KOB eşlik etmeyenlere oranla daha düşük WISC-R sözcük dağarcığı puanına ve toplam puanına sahip olduğu gözlenmiştir. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. CDI puanları ise KOB eşlik eden Kombine tip olgularında, KOB eşlik etmeyenlere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. DEYDB ölçekleri açısından ise öğretmen ölçeğinde hiperaktivite-impulsivite, KOB, DB ve DSM-V yeni eklenen impulsivite kriterleri alt puanlarının, aile ölçeğinde ise sadece KOB ve DB alt puanlarının istatistiksel olarak farklılaştığı ve KOB eşlik eden Kombine tip olgularında yüksek olduğu gözlenmiştir. 2012 yılında Gopin ve arkadaşları tarafından yayınlanan çalışmada KOB eşlik eden olguların toplam IQ skorlarının, KOB eşlik etmeyen gruba göre daha düşük olduğu, hem aile hem de öğretmen hiperaktivite ve dikkat eksikliği puanlarının ise KOB eşlik etmeyen gruba göre yüksek olduğu belirtilmiştir. (209) Bu bulgulardan yola çıkarak eşlik eden KOB ek tanısının beyin nörobiyokimyasında yaptığı değişikliklerin hem DEHB'yi etkileyerek semptom şiddetinin artışına hem de bilişsel süreçleri etkileyerek test performansı ve sosyal becerilerini etkileyebileceğini düşündürmüştür. Ayrıca düşük IQ'nun irritabiliteyle (KOB'de de gözlemlediğimiz) ilişkili olduğu bilgisinden çıkarak mevcut bulguların birbirlerini karşılıklı olarak olumsuz etkileyeceği yorumu yapılabilir.

7.2. GENETİK ÖZELLİKLER

Aile, ikiz ve evlatlık çalışmaları ile DEHB'nin yüksek oranda ailesel ve kalıtılabilir bir bozukluk olduğu gösterilmiştir (%75-91 oranında). (8, 86, 210,211) DEHB ile ilişkili olması nedeniyle çalışılmış yirmiden fazla farklı aday gen çalışması mevcuttur. (212) Farmakolojik, nörogörüntüleme ve hayvan çalışmaları sonrasında özellikle dopaminerjik sistem olmakla birlikte birçok nörotransmitter sisteminin DEHB ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. (211). DEHB'de dopaminerjik sistemin yer aldığı en önemli kanıt ise; yaklaşık yarım yüzyıldır kullanılmakta olan amfetamin ve metilfenidat gibi dopamin arttırıcı ajanların DEHB'li çocukların birçoğunda davranışsal semptomlarda belirgin azalmaya yol açmasıdır. (213) Bu bulgu dopaminerjik sistem genlerinin DEHB kalıtımı açısından aday gen olarak gösterilmesine neden olmuştur. (214) Ayrıca nörogörüntüleme çalışmaları ışığında DEHB etiyolojisinde önemli yere sahip olduğu bilinen prefrontal korteksin fonksiyonları açısından da uygun dopamin düzeyleri de kritiktir. Düşük dopamin düzeyleri impulsivite, dikkatsizlik ve hiperaktivite gibi DEHB'nin temel belirtileriyle ilişkilidir. DAT1 ve DRD4 en sık araştırılan dopaminerjik sistem genleridir. (86)

DRD4 Gen Polimorfizmi

G proteinine bağlı olan DRD4 reseptörü DEHB ilişkilendirilmiş frontal korteks ve orta beyin (midbrain)-amigdalada gibi subkortikal yapılarda yoğun olarak bulunur. (protokol 89,90) Dopaminerjik sistemle ilgili olarak özellikle DRD4 geninin araştırılmasında en önemli etkenlerden birisi;

1. DRD4 geninin DEHB etiyolojisinde olduğu bilinen orbitofrontal korteks ve anteriour singulat gibi frontal lob bölgelerinde baskın olarak eksprese edilmesidir. (215, 216)
2. Bir diğer nedeni yapılan çalışmalarda “yenilik arayışı kişilik özelliği” ile “DRD4” arasında ilişki saptanması, bu açıdan DEHB'de de yüksek dürtüsellik ve yüksek uyarılabilirlik düzeyinin olması nedeniyle DRD4 ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. (105,217,218)
3. Yine bu açıdan göç ve DRD 4 geni varyasyonları arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada göç oranı arttıkça DRD4 7 tekrar prevelansının arttığı, hatta göç edilen mesafe arttıkça DRD4 7 tekrar prevelansının arttığı belirtilmiştir. (98,219)

4. Ayrıca yapılan hayvan çalışmalarında lokomotor aktivasyonlarında artış görülen DRD4 reseptörleri aşırı yorulmuş (knock out) farelerin kokain ve metamfetamine kontrol grubuna göre yüksek oranda yanıt vermeleridir. (127)
5. DRD4 geni tekrar allellerinin reseptör fonksiyonlarını nasıl etkilediğini değerlendiren çalışmalarda 2 ve 7 tekrar allellerinin, 4 tekrar alleliyle karşılaştırıldığında beklenenin altında DA sinyaliye yol açtığı belirtilmesidir. (92,93).

DEHB aday gen çalışmaları özellikle DRD4 geninin ekson 3'ündeki 48 baz çiftlik "değişken sayıda ardışık tekrarlar (VNRT)" gösteren bölgesine odaklanmıştır. Bu bölgedeki tekrar sayıları 2 (2R) ve 11 (11R) arasında değişir. Etnik gruplar arasında farklılıklar göstermekle birlikte 4, 7 ve 2 tekrar allelleri en yaygın varyantlarıdır. Dünya çapında 4 tekrar allel sıklığı %64,3, 7 tekrar allel sıklığı %20,6 ve 2 tekrar alleli %8,2 olarak belirtilmektedir. (98, 220.)

2010 yılında yapılan meta analiz çalışmasında DEHB ve DRD4 ilişkisiyle ilgili tüm dünyada yapılan çalışmalar incelenmiştir. Bu çalışmada farklı etnik gruplarda farklı tekrar allel artışlarının DEHB ile ilişkili olduğunu belirtilmiştir. Örneğin Avrupa ve Amerikan beyaz ırkında DEHB ile 7 tekrar alleli ile pozitif ilişki saptanırken [OR 1.64 (1.28–2.09), Z:3.94, P:0.0001], İsrail ve Türkiye'deki çalışmaların dahil edildiği Ortadoğu grubunda DEHB ile 7 tekrar alleli ile negatif ilişki saptanmıştır [OR 0.72 (0.55–0.93); Z:2.47; P:0.014].] (102) . Bu bilgiyle uyumlu olarak Amerika ve Avrupa'da yapılan çalışmaların birçoğu DEHB ve 7 tekrar alleli arasında ilişki bildirirken (106, 110, 112, 221, 222, 223) Asya'da yapılan çalışmalarda ise 7 tekrar alleli sıklığının oldukça düşük oranlarda bulunmuş hatta çoğunda hiç gözlenmemiştir ve anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (115,118, 119, 224, 225). Bu kültürel farklılıkların, yaşanan çevrenin genotipi etkileyerek mevcut kültürdeki fenotipik ekspresyonu etkilemesinden kaynaklanmış olabileceği belirtilmektedir. (102, 118, 226)

4 tekrar alleli açısından bakıldığında normal popülasyonda %60-77 oranında gözlemlendiği belirtilmektedir. Normal popülasyonda en sık gözlenen tekrar alleli olmasından ötürü DEHB açısından koruyucu etkisi olabileceği belirtilmiştir. Asya popülasyonunda yapılan çalışmalarda 2 ve 5 tekrar ile DEHB arasında ilişkili olduğu gösterilse de meta analiz çalışmalarında 2, 3 ve 5 tekrar ile DEHB arasında anlamlı bir ilişki olmadığı ifade edilmiştir. (86)

Türkiye'de DEHB ve DRD4 ilişkisini araştıran 3 çalışma mevcuttur. İlk olarak 2000 yılında Tahir ve arkadaşlarının DEHB tanılı 50 çocuk ile yaptığı aile temelli çalışmada en sık 4 tekrar alleli ikinci en sık ise 7 tekrar alleli saptanmış ve DRD4 7 tekrar polimorfizm aktarımı ve

DEHB ile ilişkili bulunmuştur ($p= 0.047$), bu vakalar arasından psikostimulan tedaviye yanıt alınan DEHB olgularda ise bu ilişkinin daha fazla olduğu saptanmıştır ($p=0.017$). Ayrıca DRD4 7 tekrar ile düşük DEHB semptomatolojisi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.(121)

2008 yılında 16-60 yaş arası 80 DEHB tanısı alan ve 80 kontrol olgusundan oluşmuş erişkin çalışmasında ise DEHB grubunda 4 tekrar allel sıklığı %70,9, 7 tekrar allel sıklığı %15,8 ve 2 tekrar alleli %7,5 iken kontrol grubunda 4 tekrar allel sıklığı %72,7, 7 tekrar allel sıklığı %12,0 ve 2 tekrar alleli %8,0 bulunmuştur. 7 tekrar alleli açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($p=0.333$) (227)

2009 yılında 16-25 yaş arasındaki 50 sağlıklı kontrol ve çocukluk döneminde DEHB tanısı konulan 50 ergen ve genç erişkin ile yapılan izlem çalışmasında ise hem kontrol hem de vaka olgularında 7 tekrar alleli saptanmamıştır. Her iki grupta en sık allel gözlenen alleller sırasıyla 4, 8, 2, 3 tekrar alleli olmuştur ve iki grup arasında tekrar allellerinin sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. ($p:0,56$) (225)

Yaptığımız bu tez çalışmasında ise tüm DEHB grubunda en sık saptanan alleller sırasıyla 4 tekrar, 7 tekrar, 3 tekrar ve 2 tekrar allelleri olmuştur. Allel sıklığı 4 tekrar alleli için %72,8, 7 tekrar alleli için %8,9, 3 tekrar alleli için %8,7 ve 2 tekrar alleli için %7,7 olarak bulunmuştur. Diğer tekrar allellerinin sıklıkları çok düşük bulunmuştur.

Kontrol grubunda ise en sık saptanan alleller sırasıyla 4 tekrar, 3 tekrar, 7 tekrar ve 2 tekrar allelleri olmuştur. 4 tekrar alleli için %66,5, 3 tekrar alleli için % 11, 7 tekrar alleli için %10 ve 2 tekrar alleli için %7,7 olarak bulunmuştur.

Tezimizde literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olarak en sık tekrar alleli her iki grupta da 4 tekrar olmuştur. (116, 119, 224) 4 tekrar alleli haricindeki tekrar allelleri sıklığının toplumdan topluma değişiklik gösterdiği bilinmektedir. Örneğin 7 tekrar allelinin görülme frekansı geniş bir yelpazede dağılmaktadır. Avrupa’da sıklıkla görülürken (% 9,1-25,6), Asyalılarda pek saptanmamıştır. (86) Bizim çalışmamızda 4 tekrar dışındaki tekrar allellerinin dağılımında heterojenite gözlenmektedir. DEHB grubunda ikinci en sık saptanan tekrar alleli 7 tekrar iken, kontrol grubunda 3 tekrar alleli olmuştur. Çalışmamızdaki 7 tekrar alleli sıklığı Asya toplumlarında yapılan çalışmalarda düşük oranlarla uyumsuz iken, Avrupa ve Amerika kıtalarında yapılan çalışmalarda oranlara daha yakın bulunmuştur. (108, 113) Ülkemizde yapılan üç çalışmanın ikisindeki sonuçlarla uyumlu iken bir çalışmada hiç 7 tekrar saptanmaması ile farklılık göstermektedir. (121, 225, 227) Kontrol olgularında 3 tekrar allelin

ikinci sıklıkta saptandığı gözlenmiştir. 3 tekrar allelinin bu sıklıkta gözlenmesi, bu konuda yapılan çalışmalarda bildirilen oranlardan genel olarak daha yüksektir. (108, 113, 119, 224). Ülkemizde yapılan iki çalışmada 3 tekrar alleli çok düşük oranlarda yada hiç yok iken Tahir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki 3 tekrar sıklığı çalışmamızdakinden daha yüksek oranda saptanmıştır.(121, 225, 227)

Çalışmamızda her iki grupta da en sık gözlenen DRD4 tekrar alleli olan 4 tekrar alleleline sahip olma sıklıkları DEHB ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Hipotezimizde risk alleli olarak kabul edilen 7 tekrar alleleline sahip olma sıklıkları açısından da DEHB ve kontrol grubu arasında saptanmamıştır. Çalışmamızda saptanan diğer tekrar allelleri sıklıkları açısından da vaka ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgular DRD4 VNRT bölgesindeki farklı sayıdaki tekrar allel sıklıkları açısından farklılık göstermemiştir. Bu durum DEHB ile anlamlı DRD4 geni arasında herhangi bir ilişkinin olmadığını belirten çalışmalarla uyumlu (117, 115, 225, 227, 228, 229, 230) iken ilişki olduğunu gösteren çalışmalarla çelişmektedir. (106, 110, 112, 113, 120,121, 221, 218, 223, 231)

DEHB alt tiplerine bakıldığında Kombine ve Dikkat eksikliği baskın tip olgularında, Restriktif tipe oranla 4 tekrar alleli daha sık olsa bu sıklık istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. ($p=0,250$) 7 tekrar alleleline sahip olma sıklığı açısından DEHB alt tipleri karşılaştırıldığında ise Restriktif tip olgularının, diğer iki alt tipe kıyasla daha yüksek oranda 7 tekrar alleleline sahip olduğu saptanmıştır ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Çalışmamızda saptanan bu bulguyu karşılaştırmak için daha önce DEHB alt tipleri ve DRD4 7 tekrar allel ilişkini değerlendiren çalışmalara baktığımızda sonuçlarının birbiriyle tutarsız olduğu gözlenmektedir. Bulduğumuz sonuç; 7 tekrar allelinin hiperaktivite semptomlarından ziyade dikkat eksikliği semptomları ile ilişkili olduğunu ve 7 tekrar alleli ile DEHB ilişkisinin daha çok dikkat eksikliği alanında olduğunu belirten çalışmalarla uyumlu iken (108, 232, 233, 234) daha çok kombine tip ile ilişkili olduğunu belirten yakın zamanda yayımlanan metaanaliz çalışmasıyla çelişmektedir. (235)

DEHB-kontrol grubu ve DEHB alt tipleri-kontrol grupları arasında DRD4 genotiplerinin sıklığı ki kare testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında 4/4, 7/7 ve diğer genotip sıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.077$). Ancak DEHB alt tipleri kendi aralarında DRD4 genotipi sıklıkları açısından karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu gözlenmiştir ($p=0.026$). DEHB kombine tip ve dikkat

eksikliği baskın tip olgularında; DRD4 4/4 tekrar genotipi sıklığı DEHB Restriktif tip olgularına kıyasla daha fazla iken DRD4 7/7 tekrar (homozigotite) yada sadece bir 7 tekrarın 7/- (heterozigotite) olduğu genotiplerin sıklığı DEHB Restriktif tip olgularında diğer iki alttipe oranla daha fazla saptanmıştır.

Bu bulgulardan yola çıkarak tüm grupların ve DEHB alttiplerinin;

- i) 4 tekrar alleli açısından homozigot taşıyıcısı olma,
- ii) En az bir 7 tekrar alleleline sahip olma
- iii) Diğer DRD4 genotiplerine sahip olma şeklinde karşılaştırılması yapılmıştır.

Bahsedilen değişkenlerle yapılan analiz sonucunda DEHB ve kontrol grubu arasında yukarıdaki DRD4 genotipleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ancak DEHB alt tiplerini bahsedilen değişkenler açısından kendi aralarında ve kontrol grubu ile kıyaslandığımızda ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır. (Dehb alt tiplerinin kontrollerle karşılaştırılmasında $p=0.004$, sadece DEHB alt tiplerinin karşılaştırılmasında $p=0.003$ bulunmuştur) Bu anlamlılığın hangi gruplardan kaynaklandığını değerlendirmek için gruplar ikiye ayrı ayrı karşılaştırılmışlardır.

1. DEHB kombine tip ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. ($p= 0.011$) DEHB kombine tip olgularında kontrol grubuna kıyasla 4 tekrar alleli açısından homozigot taşıyıcısı olma sıklığının fazla olduğu gözlenmiştir. ($p=0.011$) Yapılan birçok çalışmada 4 tekrar ile anlamlı bir ilişki saptanmamasına karşın yakın zamanda yapılan erişkin DEHB çalışmasında ise DRD4 genindeki VNRT bölgesi 4 tekrar alleli ile transkripsiyon başlangıç kodonundaki 120 bp duplikasyonunun birlikte DEHB ile ilişkili olduğu özellikle de kombine tipte olduğu saptanmış. (236) Bidwell ve arkadaşları da yayınladıkları çalışmada DRD4 4 tekrar ile yüksek DEHB semptom skorları arasında ilişki saptamış ve DRD4 4 tekrar allellinin hem dikkat eksikliği hem de hiperaktivite semptomları ile ilişkili olduğu belirtilmiş. (237) Ayrıca Kim ve arkadaşlarının 2005 yılında Güney Kore’de yaptığı çalışma da 4/4 tekrar alleleline sahip olgularda DEHB semptom şiddetinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir ve semptom şiddeti açısından bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. (224) Manor ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise DRD4 kısa (≤ 5) tekrar allellerin daha fazla nöropsikolojik testlerde daha fazla impulsif hatalarla (Sürekli Performans Testinde komisyon hataları) ilişki olduğu saptanmıştır. (238) Çalışmamızda DEHB kombine tip olgularında 4R/4R homozigot taşıyıcılığının daha sık saptanması bu bulgularla uyumludur. (224,237) Ancak Li ve

arkadaşlarının 2006 yılında yayınladıkları metaanaliz çalışmasında en sık gözlenen DRD4 polimorfizmi olan 4 tekrar allelinin normal popülasyonda da % 60,8 - 77 arasında saptanmasından yola çıkarak koruyucu bir etkiye sahip olabileceği de belirtilmiştir. (86) Çalışmamızda kontrol grubunda 4 tekrar allelinin % 50 oranında saptanmış olup mevcut oranlardan daha düşük olması ve ayrıca kombine tip olgularıyla 4 tekrar alleli homozigotisinin ilişkisinin saptanmasından ötürü koruyucu etkiye sahip olduğu görüşüyle farklılık göstermektedir.

2. DEHB kombine tip ile Restriktif Tip karşılaştırıldığında ise DEHB Kombine tip olgularında Restriktif tip olgularına kıyasla 4 tekrar alleli açısından homozigot taşıyıcısı olma sıklığı fazla iken, en az bir 7 tekrar allele sahip olma oranlarının Restriktif tip olgularına kıyasla düşük olduğu gözlenmiştir. ($p=0.001$) 7 tekrar allel ile DEHB Restriktif tip arasında anlamlı ilişkisinin bulunması nedeniyle; Leung ve arkadaşları tarafından ileri sürülen, farklı etnik gruplarda 4 tekrar alleli dışında herhangi bir allel sıklığındaki artışın, bu grupta DRD4 geninin DEHB ile ilişkisini açıklayabileceği şeklindeki görüş mevcut çalışmamızda desteklenmiştir. (118) Literatürü değerlendirdiğimizde DRD4 7 tekrar polimorfizminin hangi DEHB alt tipi ile ilişkili olduğunu konusunda çelişkili sonuçlar olduğu görülmektedir. 2005 yılında Sagvolden mezolimbik dopaminerjik yolaktaki hipofonksiyonun hiperaktivite ve impulsivite ile ilişkili, mezokortikal yollardaki hipofonksiyonun ise zayıf yürütücü işlev ve dikkat sorunları ile ilişkili olduğu belirtmiştir. (56) DRD4 7 tekrar allelinin de her iki dopaminerjik yolağın hipofonksiyonu ilişkili olduğunun gösterilmesinden sonra, muhtemelen DRD4 7 tekrar allelinin hem dikkat eksikliği hem de hiperaktivite-impulsivite semptomlarına neden olabileceği belirtilmiştir. Bu nedenle de DRD4 7 tekrar allelinin DEHB dikkat eksikliği baskın tipe oranla DEHB kombine tipe ilişkisinin daha güçlü olabileceği düşünülmüştür. (235,239) İlk yapılan çalışmalarından biri olan Rowe arkadaşlarının 1998 yılında yaptığı çalışmada ise 7 tekrar allelinin çalışmamızla benzer şekilde daha çok dikkat eksikliği baskın tipe ilişkili olduğu saptanmıştır. (108) Sonraki yapılan çalışmaların bazılarında 7 tekrar ile anlamlı bir ilişki saptarken (DEHB alt tipleri açısından değil sadece DEHB ile) bazılarında ise herhangi bir ilişkinin saptanmadığı belirtilmiştir. Yakın zamanda yapılan DRD4 ve DEHB alt tiplerinin ile ilişkisini değerlendiren tüm çalışmaların gözden geçirildiği meta analiz çalışmasında DEHB kombine tipin ile DRD4 7 tekrar alleli arasındaki ilişkinin dikkat eksikliği alt tipine oranla daha güçlü olduğu saptanmıştır. Ancak yapılan çalışmaların klinik örneklem temelli

olması ve kliniğe başvuran olgularda örneklem grubunu daha çok kombine tipin oluşturması nedeniyle bu tür çalışmaların dikkat eksikliği baskın tiplerle ilişkili yakınlık genlerini bulmak için yeterli güce sahip olamayacağı ve bu nedenle fenotipik heterojenitenin azaltılmasının alt tiplerin etiolojisinin keşfedilmesinde yararlı olacağı belirtilmiştir. (235) Bu anlamda tezimizde DSM-V tanılama sisteminin öngördüğü şekilde DEHB alt tiplerini sınıflandırılması heterojeniteyi azaltarak grupların fenotipik farklılıklarının daha net belirlenmesi çalışmamızın değerini artırmaktadır.

Özellikle Restriktif tipin fenotipik özellikleri açısından bakıldığında DSM-IV göre dikkat eksikliği alt tipi dikkatsizlik açısından diğer alt tiplerle aynı semptomları paylaşırlar, klinik olarak hiperaktif ve dürtüsel davranışlardan yoksundurlar. Ancak araştırmacılar bu alt tiplerin sadece hiperaktivite ve dürtüsellik olup olmamasına göre ayrıldığını birçok önemli boyuttan farklılıklar gösterdiğini ifade etmektedir. (240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247,248) Örneğin dikkat eksikliği alt tipinin başlangıç yaşı daha geçtir, kliniğe başvuru yaşı daha geçtir, düşük matematik başarısına sahiptirler, düşük işlem hızına ve hiperaktivite ve dürtüsellik eşlik ettiği tiplerden daha farklı bir genotip profile sahiptirler. (108, 193, 240, 244, 249, 250, 251) Bunun yanında yıkıcılık ve disinhibisyonla karakterize olan diğer tiplerin aksine dikkat eksikliği baskın tipin daha çok hipoaktif, çabuk sıkılan, kendi halinde, içine kapanık, motivasyonu düşük ve utangaç oldukları belirtilmektedir. (252,253) Ayrıca dikkat problemleri de farklılık göstermektedir, örneğin kombine tipte dikkatsizlik distraktibilite ile sınırlı iken, dikkat eksikliği baskın tipte dikkatsizlik “sluggish cognitive tempo” diye adlandırılan sersemlik, uyuşukluk, şaşkınlık ve pasiflik ile karakterize bir durumla ilişkilendirilmektedir. (243, 252, 254, 255) Semptom profili açısından da farklılık göstermektedirler. Dikkat eksikliği baskın tip olgularında diğer tiplere oranla daha nadir davranım bozukluğu semptomları, sıklıkla ise komorbid içe yönelim bozuklukları eşlik etmektedir.(256, 257) DEHB dikkat eksikliği baskın tipin metilfenidat tedavisine yanıtları daha düşüktür. (241, 258) Sosyal açıdan da iki alt tip farklı kayıplara uğrarlar. DEHB kombine tip olguları akranları tarafından daha çok sosya rede, DEHB dikkat eksikliği olguları daha çok sosyal ihmale uğrarlar. (253) Tüm bu nedenlerden ötürü Milich ve arkadaşları DSM-IV’de dikkat eksikliği alttipinin hiperaktivite bulguları açısından kombine tipin eşik altı gibi ifade edildiği, hiperaktivite semptomları olup ancak kombine tipi karşılamayan olguların dikkat eksikliği alttipi içinde varvasyona ve heterojeniteye sebep olduğu öne sürmüşlerdir. Ve bu kontaminasyonun azatılması ve alt grupların daha homojen ayrıştırılması anlamında çalışmamızda DSM V Restriktif alttipinin ayrı değerlendirmesi önemlidir. Bu yaklaşımın hem

dikkat eksikliği semptomlarının altında yatan genetik etkenleri anlamak hem de nörobiyolojik süreçleri aydınlatmak açısından yararlı olacağı düşünüldü. Restriktif tip ve DRD4 7 tekrar arasındaki anlamlı ilişkinin saptanması bu olguların diğer alt tiplerden sadece klinik olarak değil genotipik açıdan da farklılık gösterdiğini düşündürmektedir. Ayrıca Restriktif tip olgularının hastaneye başvuru oranlarının düşük ve geç yaşta olması, daha önce yapılan çalışmalarının daha çok klinik örnekleme yapılmış olması nedeniyle bu ilişkinin yeterince saptanamamış olabileceği ve ileride yapılacak çalışmalarla bu bulgunun desteklenmesi gerektiği düşünüldü.

DRD4 Tekrar Allel- DEYDB Ölçeği Skoru

DEHB alt tiplerinin hangisinin DRD4 geni ile ilişkili olduğu değerlendirmek amacıyla yapılan yaklaşımlardan biri de ölçeklerdeki dikkatsizlik ve hiperaktivite-impulsivite belirti boyutlarındaki farklılıkların test edilmesidir. Bulunan sonuçlar farklılık göstermesine rağmen bazı çalışmalar DRD4 geninin hiperaktivite-impulsiviteden ziyade dikkatsizlik semptomları ile ilişkisinin daha yüksek olduğunu öne sürmüşlerdir. (108, 260, 261, 262) Ayrıca normal popülasyonda da DRD4 geninin dikkat eksikliği ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur. (232, 263)

Mevcut tez çalışmamızda DEHB olgularını öncelikle 7 tekrar allelinin aile ve öğretmen DEYDB ölçeği semptom skorları ile ilişkisi değerlendirildiğinde 7 tekrar alleli ile aile DEYDB formunda yüksek dikkat eksikliği skoru, düşük hiperaktivite ve DSM-V impulsivite skoru ile ilişkili bulunmuştur. Öğretmen bilgi DEYDB ölçeğinde ise 7 tekrar alleli düşük hiperaktivite skoru, düşük DSM-V impulsivite skoru ve düşük dikkat eksikliği hiperaktivite toplam puanı ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgu çalışmamızdaki 7 tekrar allelinin Restriktif tip olgularında daha sık görülmesi ile uyumludur. 7 tekrar alleleline sahip DEHB olguların, sahip olmayan olgulara göre düşük hiperaktivite ve impulsivite skoruna sahip olması ise Smith ve arkadaşlarının 7 tekrar allelinin sıkıkla kombine tip görüldüğünü belirttiği çalışmayla çelişmektedir. Ancak Schmidt ve arkadaşlarının 174 normal gelişim gösteren çocukla yaptıkları çalışmada 7 tekrar alleleline sahip olanlarda dikkatsizlik puanlarının yüksek olduğunu saptaması ve daha önce Rowe'un çalışmadan yola çıkılarak belirttikleri DRD4 7 tekrar allelinin hem normal popülasyonda hem de DEHB grubundan dikkatsizlik ile ilişkili olabileceği görüşüyle benzeşmektedir. (108,263)

4 tekrar allelinin aile ve öğretmen DEYDB ölçeği semptom skorları ile ilişkisi değerlendirildiğinde 4 tekrar alleli aile DEYDB ölçeğinde sadece yüksek hiperaktivite skoru ile

ilişkili bulunmuştur. Öğretmen DEYDB ölçeğinde ise 4 tekrar alleli yüksek hiperaktivite skoru, yüksek DSM-V impulsivite skoru, yüksek dikkat eksikliği hiperaktivite toplam skoru ve yüksek KOB skoru ile ilişkili bulunmuştur. Saptadığımız bu bulgu DRD4 4 tekrar allelinin hem dikkat eksikliği hem de hiperaktivite semptomları ile ilişkili olduğunu (237) ve 4 tekrar alleleline sahip olgularda DEHB semptom şiddetinin daha yüksek olduğu, semptom şiddeti açısından bir risk faktörü olduğunu belirten çalışmalarla (224) uyumlu iken normal popülasyonda sık görülmesinden ötürü koruyucu etkiye sahip olduğu görüşüyle çelişmektedir. (235)

DRD4 Tekrar Allel-Eşlik Eden KOB

Çalışmamızda tüm örneklem grubunda ve yalnız DEHB grubunda KOB eşlik etme durumu ile DRD4 tekrar allelleri arasında bir ilişki olup olmadığı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu saptanmamıştır. Türkiye’de Tahir ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak DRD4 ve KOB ek tanısının olması arasında ters ilişki saptanırken, Holmes ve Kirley tarafından yapılmış iki çalışmada DRD4 ve KOB komorbiditesi arasında güçlü bir ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir ve DRD4 7 tekrar allelinin daha şiddetli klinik belirtilerle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (264,265). Holmes ve arkadaşları (2002) tarafından DRD4 7 tekrar allelinin DEHB’ye eşlik eden davranım sorunları (KOB belirtileri ve en az bir DB belirtisi) ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (264). Ardından, Kirley ve arkadaşları (2004) DRD4 7 tekrar alleli ile DEHB’ye eşlik eden KOB ve DEHB için pozitif aile öyküsü arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır (265). Yine 2004 yılında yapılan DRD4 genotipi ve nöropsikolojik test performansı değerlendiren bir çalışmada 7 tekrara sahip olgularında KOB ve DB görülme oranlarının 7 tekrar alleli olmayan olgulara kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Buna karşın KOB bozukluğunun ise diğer alt tiplere oranla Kombine tipte daha sık gözlemlendiği bilinmektedir. Mevcut çalışmamızda 7 tekrar allelinin Restriktif olgularında daha sık gözlenmesinden ötürü 7 tekrar ile KOB ek tanısı arasında anlamlı bir ilişkinin gözlenmediği düşünüldü.

Kombine tipte daha sık gözlenen 4 tekrar alleli ile KOB ek tanı arasında bir ilişki olup olmadığı karşılaştırılmış. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Daha önce Bidwell ve arkadaşları 4 tekrar alleli ile artmış DEHB semptomatolojisini belirtse de KOB ek tanısı açısından çalışmamızda bulunan sonuç ışığında 4 tekrar allel ile komordite arasında bir ilişkinin olmadığı düşünüldü. (237)

DAT1 Gen Polimorfizmi

Dopamin taşıyıcı proteini (DAT); beyindeki dopamin regülasyonundan primer sorumlu olan striatum ve nucleus accumbens'te yoğun olarak bulunmaktadır ve sinaptik aralığa salınmış dopaminin presinaptik alana geri alımında görev yapar (132). DAT1 (SLC6A3) geni tarafından kodlanmaktadır ve bu gen stimulan ilaçların etki mekanizmalarından yola çıkılarak üzerinde en çok araştırma yapılan genlerden biri olmuştur. (133, 133, 134). DAT1 geninin genetik çalışmalarda özellikle araştırılmasının nedenlerine baktığımızda;

1. DEHB semptomlarını azaltmak için en fazla etkinliğe sahip olduğu bilinen ve en çok reçete edilen stimulan ilaçlar, sinaptik boşluktaki kullanılabilir dopamin düzeyini artırma etkilerini dopamin taşıyıcısını (DAT) inhibe ederek göstermesidir. (135, 136, 137).
2. DAT1 genotip farklılıklarının, cerebellumun da dahil olduğu beyinin çeşitli alalarında DAT1 mRNA düzeylerini etkileyerek dopamin nörotransmitter sistemini düzenlediğinin belirtilmesidir. (138).
3. DAT1 geni işlevsizleştirilmiş farelerin DEHB benzeri belirti sergilemesi ve belirtilerin metilfenidat ile gerilediğinin gösterilmesidir. (76, 77, 78).
4. Ayrıca dopamin taşıyıcı proteinin (DAT) yoğunluğunu değerlendiren SPECT çalışmalarında DEHB'li olgularda yoğunluğun artmış olduğunun, DAT kullanılabilirliğinin (availability) ve bağlanma potansiyelinin farklılık gösterdiğinin belirtilmesidir.. Metilfenidat tedavisi sonrası da DAT proteininin kullanılabilirliğinin azaldığı da bazı çalışmalarda belirtilmiştir. (142-146)

DAT1 gen polimorfizmi ile ilişkili çalışmalar en sık 3'-UTR üzerinde bulunan 40 baz-çift (bp) uzunluğunda ve çoklu tekrar gösteren "değişken sayıda ardışık tekrarlar" (VNRT) sekansı üzerine odaklanmıştır (131). Bu gen bölgesindeki allel tekrar sayısı 3 tekrar ile 11 tekrar arasında değişmektedir. Beyaz ırkta en sık görülen alleler 10 ve 9 tekrar alleleri olup; 10R (10 tekrar-480 bp) alleli %71,9 sıklığından görülürken, 9R (9 tekrar-440 bp) alleli %23,4 sıklığındadır. Ayrıca 10R sıklığı Afrika kökenli Amerikalılarda %54, Asya toplumunda da %90'larda olup etnik olarak belirgin heterojenite göstermektedir (147-150).

İlk kez 1995 yılında Cook ve arkadaşları tarafından 57 DEHB çocukla yapılan çalışmada ilişkili olduğu belirtilen DAT1 geninin DEHB ile ilişkisini araştıran Türkiye'de iki çalışma mevcuttur. 2001 yılında Curan ve Tahir'in İngiltere ve Türkiye çocuk örnekleminde yaptığı

çalışmada ülkemiz ayağında DAT1 gen polimorfizmi ile DEHB arasında ilişki saptanamazken, İngiliz örnekleminde pozitif ilişki saptanmıştır. (154) 2010 yılında erişkin örnekleminde yapılan bir diğer çalışmada 79 erişkin DEHB olgusu ile 75 kontrol olgusu karşılaştırılmıştır. DAT1 geni polimorfizmleri ile erişkin tip DEHB arasında bir ilişki tespit edilmemiştir. (227)

Günümüze dek yapılan çalışmalarda DAT1 ve DEHB arasında anlamlı ilişki saptayan bir çok çalışma olmakla birlikte ülkemizde yapılmış olan çalışmalar gibi herhangi bir ilişki olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur. Yakın zamanda yapılmış üç metaanaliz çalışmasına bakıldığında Li ve arkadaşları DAT polimorfizmi ile DEHB arasında ilişkinin olmadığı ya da çok zayıf bir ilişki olduğunu belirtmiştir. Ayrıca DAT1 10 tekrar frekansının Asya ırkında daha yüksek olduğu ancak 10 tekrar ile DEHB arasındaki anlamlı ilişkinin Avrupa-Amerikan aile temelli çalışmalarda Asya kıtasındaki vaka kontrol çalışmalarına kıyasla daha fazla olduğuna dikkat çekilmiştir. (86) Yang ve arkadaşları da 2007 yılında benzer şekilde aile tabanlı çalışmalarda küçük ama anlamlı ilişki saptanırken vaka kontrol çalışmalarında belirgin ilişkinin olmadığı belirtilmiş, tüm bu bulguların DEHB'ye yatkınlık oluşturan varyasyonların arasında dopamin gen sisteminin de bulunduğunu desteklediğini ifade etmiştir. (152) Gizer ve arkadaşlarının 2009 yılındaki metaanalizinde ise çalışmalar arasında etki boyutları açısından belirgin heterojenite olmakla birlikte 10 tekrar alleliyle DEHB arasında anlamlı ama orta dereceli ilişki olduğu saptanmıştır. (133)

Genel olarak yapılan çalışmalara bakıldığında ise ilk çalışmalarda saptanan pozitif ilişkinin giderek soluklaşma eğiliminde olduğu belirtilmektedir. Eğer DAT1 ve DEHB arasında bir ilişki mevcut ise bu etkileşimin oldukça küçük ve çeşitli faktörler tarafından karmaşık hale getirebiliyor olabileceği yorumları yapılmaktadır. (266)

Mevcut tez çalışmamız sonucuna baktığımızda ise DEHB ile DAT1 geninin 3'-UTR üzerinde bulunan VNRT bölgesi tekrar allelleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Çalışmamıza katılan DEHB ve kontrol olgularında da en sık 10 tekrar alleli olduğu gözlenmiştir. İki grup ve DEHB alt tipleri arasında 10 tekrar sahip olma açısından istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır. (DEHB-kontrol: $p=0.077$, DEHB alttipleri-kontrol: $p=0.109$) Her iki grupta ikinci sıklıkta saptanan 9 tekrar alleli ve diğer nadir allellerin frekansları açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Gruplar DAT1 genotipi açısından karşılaştırıldığında ise her iki grupta da en sık 10/10 tekrar genotipi görülürken yine her iki grupta ikinci sıklıkta 9/10 tekrar genotipi saptanmıştır. 10/10,

9/10 ve diğer nadir genotip sıklıkları açısından hem tüm DEHB hem de DEHB alt tipleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (DEHB-kontrol: $p=0,30$, DEHB alttipleri-kontrol: $p=0,58$)

Bu bulgular yazındaki pozitif ilişkinin gösterilemediği birçok çalışma ile uyumlu iken (112, 154, 155, 156 272, 273, 274) anlamlı ilişkinin gösterildiği çalışmalarla örtüşmemektedir (153, 154, 157, 267, 268, 269, 270, 271). Avrupa-Amerika toplumunda yapılan aile temelli çalışmalarında en güçlü ilişkinin saptandığı ve Asya toplumlarındaki vaka kontrol çalışmalarında ise en zayıf ilişkinin olduğu yada hiç ilişki saptanmadığı bilgisinden yola çıkarak örneklemimizin daha çok Asya toplumuna benzerlik gösterdiği ancak aile temelli çalışmalarla da bu ilişkinin incelenmesi gerektiği düşünülmüştür. Yine 2007 yılında Yang ve arkadaşları tarafından toplam 31 çalışma üzerinde yapılmış olan bir meta-analizinde DAT geni 10T polimorfizminin DEHB'ye yatkınlık oluşturduğuna dair sonuç bulunmuş olmasına karşın vakalar etnik gruplara göre sınıflandırıldığında Asya ırkında anlamlı bir ilişki olmadığı sonucuyla da çalışmamızın sonuçları örtüşmektedir (152).

DAT1 Tekrar Allel - DEYDB Ölçeği Skoru

DAT1 ile DEYDB ölçekleri dikkatsizlik ve hiperaktivite-impulsivite belirti skorları arasındaki ilişki değerlendiren literatürdeki çalışmalara baktığımızda Waldman ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptıkları aile temelli çalışmada DAT1 10 tekrar alleli ile hiperaktivite- dürtüsellik semptomları arasında bir ilişki söz konusu olduğunu belirtmişlerdir. Yine aynı çalışmada DEHB'nin klinik şiddeti ile DAT1 10 tekrar alleli arasında pozitif ilişki olduğu ve klinik şiddet arttıkça 10 tekrar allel açısından riskinde arttığı ifade edilmiştir (157). Barkley ve arkadaşlarının 2006 yılında yayınladığı çalışmada 122 DEHB ve 67 kontrol olgusunun 3 kez (çocukluk, ergenlik ve genç erişkin dönemlerinde olmak üzere) takibinin yapıldığı izlem çalışmasında DAT1 genotiplerinin farklılık gösterdiği ve 9/10 genotipinin, 10/10 genotipinden yüksek hiperaktivite-impulsivite skoru, yüksek yıkıcı davranım problemleri, yüksek yan etki gibi birçok alanda farklılık gösterdiği belirtilmiştir. Bu bulgulardan yola çıkarak Kombine tiple, Dikkat eksikliği baskın tipe oranla daha fazla ilişki olabileceği öne sürülmüştür. (275)

2011 yılında Bidwell ve arkadaşlarının yaptığı DAT1 geni ile DEHB ilişkisini değerlendiren aile temelli çalışmada en az bir DEHB vakası ve en az bir diğer aile üyesinin olduğu 220 aile

çalışmaya katılmıştır. Bu çalışmada ise Waldmann ve arkadaşlarının aksine DAT1 10 tekrar alleli sadece dikkat eksikliği semptomlarıyla anlamlı farklılık göstermiştir. Öte yandan daha önceki çalışmalarda belirtilen 10 tekrar allelin DEHB semptomları için yüksek risk sunduğu bulgusuyla benzer sonuçlar bulunmuştur. (237)

Daha önce yapılan DAT1 genotipleri ile DEHB semptomlarıyla ilişkili fenotipik özellikleri karşılaştıran başka çalışmalarda ise DAT1 ile herhangi ilişki saptanmamıştır. (230, 276, 277) Yapılan çalışma sonuçlarının birbiri ile çelişkili olduğu görülmektedir. Mevcut tez çalışmamızda DAT1 gen polimorfizmlerinin frekansını ve zekâ düzeyi, ölçek puanları üzerine etkisini değerlendirdiğimizde anlamlı bir ilişkinin bulunamayan çalışma sonuçları benzerlik gösterdiği saptanmıştır. Altıpler açısından bakıldığında daha önce belirtilen dikkat eksikliği ya da hiperaktivite semptomları ile ilişkisi çalışmamızda desteklenmemiştir. İlişki saptanmaması ile ilgili ilk hipotez etnik farklılıkların farklı sonuçların çıkmasına neden olabileceğidir. İkinci hipotez IMAGE (International Multi-centre ADHD Genetics Project) çalışmasında Brookes ve arkadaşlarının belirttiği gibi DAT1 geni üzerindeki 3' ya da 5' bölgesindeki bir kaç locustaki (örneğin 3' UTR bölgesindeki VNRT ile intron 8 bölgesindeki VNRT gibi) değişikliğin bir arada bulunması sonucu DAT1 geninin DEHB için risk faktörü etkisinin oluşabileceğidir (278). İleriki çalışmalarda bu hipotezin desteklenmesi gerekmektedir. Bir başka hipotez ise Zhou ve arkadaşlarının 2008 yılında DAT1 ve DEHB arasındaki ilişkinin sadece komorbid Davranım bozukluğu olan DEHB'li olgularda mevcut olduğunu bildirmişlerdir. Bu bulgudan yola çıkarak çalışmamızda DAT1 polimorfizmi ile DEHB grubunda bir ilişkinin saptanmaması, çalışma örnekleminin seçiminde Davranım bozukluğunun dışlanmasına bağlı olabilir. (158) Zhou ve arkadaşlarının sonucu da göz önünde bulundurularak son olarak IMPACT (International Multicentre Persistent ADHD Genetics CollaboraTion) çalışmasında belirtilen DAT1 geni ile DEHB arasındaki ilişkinin nedensellikten ziyade DAT1'in modulator etkisi şeklinde olabileceğidir (279). Hastalık seyrinde bu modulator etkisi gözlemlenebileceğinden, kesitsel bir çalışmadan ziyade boylamsal bir çalışmada bu etkinin daha iyi anlaşılabilceği düşünülmüştür. Örneğin tedaviye dirençli DEHB ya da komorbiditenin eşlik ettiği DEHB olgularda araştırılmasının bu açıdan fikir verebileceği düşünüldü.

DAT1 ve DRD4 Tekrar Allelerinin Ortak Etkisinin Değerlendirilmesi

DEHB genetiğinde en sık DRD4 7 tekrar ve DAT1 10 tekrar genotipleri arasındaki gen-gen etkileşimi araştırılmıştır. İlk olarak 2001 yılında Roman ve arkadaşları tarafından 80 olgu ile yapılan aile temelli çalışmada iki genotip etkileşimi ve DEHB arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve DAT1-DRD4 birlikteliğinin hiperaktivite-impulsivite skorlarında farklılık yarattığı ifade edilmiştir (231). Carroscia ve arkadaşlarının Şili örnekleminde 2006 yılında 26 DEHB ve 25 etkilenmemiş kardeş ile yaptığı çalışmada hem DRD4 geni 7 tekrar heterozigotluğu yada homozigotluğu hem de DAT1 geni 10 tekrar heterozigotluğu yada homozigotluğu sıklığı açısından ayrı ayrı değerlendirildiklerinde her iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ancak her iki polimorfizm bir arada değerlendirildiğinde DRD4 7 tekrar heterozigotluğu ve DAT1 10 tekrar homozigotluğunun bir arada mevcut olma sıklığı DEHB grubunda, kontrol grubuna oranla daha yüksek bulunmuştur. DEHB grubunda oran %34,6 iken kontrol grubunda %4 bulunmuştur. (280) Bu bulgu 2008 yılında Herniquez ve arkadaşları tarafından yinelenmiştir. (281) Ancak Asya örnekleminde yapılan çalışmada yapılan çalışma ise DRD4 7 tekrar ve DAT1 10 tekrar açısından hem ayrı ayrı hem de birlikte değerlendirildiklerinde gruplar açısından farklılık oluşmadığı belirtilmiştir. (282) Son olarak 2009 yılında Meksika örnekleminde yapılan değerlendirmede her iki genotip için hem ayrı ayrı hem ikisinin etkileşimi ile DEHB arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığı belirtilmiştir. (283)

Hipotezlerimiz arasında olan DRD4 geni için risk alleli öngörülen 7 tekrar ve DAT1 geni için risk alleli olarak değerlendirilen 10 tekrar allelinin DEHB ve alt tiplerinde görülme sıklığı ve DEYDB ölçek puanları açısından aditif bir etki oluşturacağı savı yaptığımız çalışma sonunda desteklenmemiştir. Ayrıca çalışmamızda Kombine tipte daha sık saptanan DRD4 geni 4 tekrar alleli ile DAT1 geni 10 tekrarın ortak etkisi de değerlendirilmiştir. Ancak bu iki genotip DEHB üzerinde anlamlı bir farklılık oluşturmadığı saptanmıştır. Hem DRD4 geni 4 tekrarın hem de 7 tekrarın tek başına değerlendirildiğinde hem alt tiplerde görülme sıklıkları hem de ölçek puanları açısından oluşturduğu farklılığın DAT1 geni 10 tekrar ile birlikte değerlendirildiğinde kümülatif ya da aditif etki oluşturmadıkları gözlenmiştir. Bu sonuçlar Çin ve Meksika örnekleminde yapılan çalışmalarla uyumludur. Ayrıca DRD4 geni tekrar allelerinin tek başına DEHB semptom skorları arasındaki anlamlı ilişkinin, DAT1 geni ile birlikte değerlendirildiğinde kaybolduğu görülmüştür. DRD4 ve DAT1 genotipleri arasındaki aditif ya da kumulatif bir etkinin aksine epistatik (diğerini baskılayıcı) etkileşim olabileceği düşünülmüştür ancak şu ana kadar yapılmış çalışmalara bakıldığında böyle bir bulgunun olmaması nedeniyle gelecek çalışmalarda bu çıkarımın desteklenmesi gerekmektedir.

8. SONUÇLAR:

1. DEHB tanısı konularak çalışmaya dahil edilen olguların %78'si erkek cinsiyette olup, erkek/ kız oranı 3.5:1 şeklinde bulunmuştur. İki grup arasındaki cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak anlamlıdır.
2. Çalışmaya katılan kız olgularda dikkat eksikliği belirtilerinin önde olduğu Restriktif tip ve Dikkat eksikliği baskın tip tanıları daha sık iken, erkek olgularda en sık Kombine tip tanısı aldığı görülmüştür. Gruplar arasındaki cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur.
3. WISC-R puanları açısından tüm DEHB olgularının ortalamasının kontrol grubu ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. (DEHB olgularında WISC-R Toplam puan ortalaması $111,5 \pm 20,9$ iken kontrol grubunda ise $105,0 \pm 18,5$ bulunmuştur.) DEHB alt tiplerinin kendi aralarında ile kıyaslandığı tek yönlü varyans analizinde ise WISC-R puanları açısından farklılık olmadığı saptanmıştır.
4. DEHB'li olgularda CDI puanlarının depresif bozukluğu destekleyecek düzeyde olmasa da kontrol grubuna kıyasla yüksek saptanmıştır. (Kontrol grubunda CDI puan ortalaması $3,2 \pm 2,4$ iken tüm DEHB olgularının ortalaması $6,5 \pm 3,6$ saptanmıştır.)
5. Çalışmamızda ise DEHB'ye KOB'nin eşlik etme oranı %23 bulunmuştur. KOB ek tanısı olan DEHB olgularının % 89,1'i erkek cinsiyette iken, %10,1'i kız cinsiyette olup erkek cinsiyetteki DEHB'lilerde, kız cinsiyettekilerine oranla daha sık görüldüğü bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Çalışmamızda KOB'nin alt tiplere eşlik etme oranlarına bakıldığında en sık Kombine tipe eşlik ederken, Restriktif tip olguları ise komorbid KOB tanısı almamıştır. KOB'nin DEHB'de belirti şiddetinin bir göstergesi olabileceği görüşünden yola çıkarak DEHB kombine tip olgularında eşlik eden KOB'nin yapılan test ve ölçekler üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir. DEHB Kombine tip olgularında KOB ek tanısı, WISC-R sözcük dağarcığı puanına ve toplam puanı düşüklüğüyle, CDI puanı yüksekliği, öğretmen DEYDB ölçeği hiperaktivite-impulsivite, KOB, DB ve DSM-V yeni eklenen impulsivite kriterleri alt puanları yüksekliğiyle, aile ölçeğinde ise sadece KOB ve DB alt puanları yüksekliğiyle ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

6. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda DRD4 4 tekrar allelinin homozigotluğu, heterozigotluğu ya da hiç olmaması frekanslarının DEHB ve kontrol gruplarında farklılık göstermediği saptanmıştır. DEHB alt tip ve kontrol grupları arasında da üç genotip frekansı açısından farklılık saptanmamıştır. Ancak sadece 4 tekrar homozigotluğu açısından gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmıştır. Kombine tip olgularında 4R/4R homozigotluğu sıklığı kontrol ve Restriktif tip olgularına kıyasla daha fazla bulunmuştur.
7. DRD4 7 tekrar alleli açısından gruplar değerlendirildiğinde homozigot, heterozigot yada hiç 7 tekrar olmamasının frekansları açısından değerlendirildiğinde dehb ve kontrol grubu arasında bir fark saptanmamıştır. Ancak DEHB alt tipleri kendi aralarında değerlendirildiğinde Restriktif tip olgularında 7 tekrar heterozigotluğu ve homozigotluğunun sıklığının diğer iki DEHB alt tipine kıyasla daha fazla olduğu gösterilmiştir.
8. Yukarıdaki sonuçlardan yola çıkarak tüm grupların ve DEHB alt tiplerinin 4 tekrar alleli açısından homozigot taşıyıcısı olma, en az bir 7 tekrar alleleline sahip olma ve diğer DRD4 genotiplerine sahip olma şeklinde karşılaştırılması sonrası tüm DEHB ve kontrol grubu arasında herhangi bir farklılık saptanmamıştır.

Ancak DEHB alt tipleri ve kontrol grubu kıyaslandığında DEHB kombine tip ve kontrol gruplarının birbirinden istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklılaştığı saptanmıştır. Kombine tip olgularında 4R/4R genotip sıklığı kontrollere oranla fazla iken, en az bir 7 tekrar alleleline sahip genotip sıklığı kontrollere oranla düşük saptanmıştır.

DEHB alt tipleri kendi aralarında karşılaştırıldığında ise Kombine tip ile Restriktif tip arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Kombine tip olgularında 4R/4R genotip sıklığı Restriktif tip olgularına oranla fazla iken, en az bir 7 tekrar alleleline sahip genotip sıklığı Restriktif tip olgularında daha fazla bulunmuştur.

9. Alt tip tanısından bağımsız olarak DEHB olgularında DRD4 4 tekrar allelinin öğretmen DEYDB ölçeği hiperaktivite puanı, dikkat eksikliği hiperaktivite toplam puanı, KOB puanı ve DSM-V öngördüğü impulsivite alt puanları ile ilişkili olduğu ve 4 tekrar varlığının bu semptom skorlarında yüksekliğe neden olduğu saptanmıştır. Alt tipler ve kontrol gruplarında ayrı ayrı 4 tekrar allelinin ölçek puanlarına etkisi değerlendirildiğinde sadece Kombine tip olgularında da anlamlı ilişkinin olduğu gösterilmiştir. 4 tekrar alleleline

sahip Kombine tip olgularında, sahip olmayan Kombine tip olgularına göre hiperaktivite puanı ve dikkat eksikliği hiperaktivite toplam puanı yüksek bulunmuştur. Tüm tanı grupları ve DRD4 4 tekrar değişkeninin ölçek puanlarına olan ortak etkisi çok yönlü varyans analizi (MANOVA) ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

10. Alt tip tanısından bağımsız olarak tüm DEHB olgularında DRD4 7 tekrar allelinin öğretmen DEYDB ölçeği hiperaktivite puanı, dikkat eksikliği hiperaktivite toplam puanı, ve DSM-V'in öngördüğü impulsivite alt puanları, aile DEYDB ölçeğinde ise dikkat eksikliği ve hiperaktivite alt puanları ile ilişkili olduğu ve 7 tekrar varlığının dikkat eksikliği semptom skorlarında yükseklikle, hiperkaktivite ve impulsivite ile ilişkili semptom skorlarında düşüklükle ilişkili olduğu saptanmıştır. Alt tipler ve kontrol gruplarında ayrı ayrı 7 tekrar allelinin ölçek puanlarına etkisi değerlendirildiğinde sadece Restritif tip olgularında da anlamlı ilişkinin olduğu ve 7 tekrar alleleline sahip Restritif tip olgularında, sahip olmayanlara göre öğretmen DEYDB ölçeği hiperaktivite puanı ve DSM-V'in öngördüğü impulsivite alt puanları düşük bulunmuştur. Tüm tanı grupları ve DRD4 7 tekrar değişkenlerinin ölçek puanlarına olan ortak etkisi çok yönlü varyans analizi (MANOVA) ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
11. DAT1 geni açısından risk alleli olarak varsayılan 10 tekrar alleli ve 10/10 tekrar genotip frekansı açısından DEHB-kontrol grubu, DEHB alt tipler-kontrol ve DEHB alt tiplerinin kendi aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca yapılan zekâ testi ve ölçek puanları DAT1 geni tekrar polimorfizmlerinin etkisi gözlenmemiştir.
12. DRD4 ve DAT1 genleri arasında gen-gen etkileşiminin DEHB ile ilişki değerlendirildiğinde DRD4 7 tekrar ya da 4 tekrar alleli ile DAT1 10 tekrar allellerinin birlikte bulunma frekansları açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Hem DRD4 4 tekrarın hem de 7 tekrarın tek başına değerlendirildiğinde hem alt tiplerde görülme sıklıkları hem de ölçek puanları açısından oluşturduğu farklılık üzerine DAT1 10 tekrar ile birlikte değerlendirilmesinin kümülatif ya da aditif etki oluşturmadığı gözlenmiştir.

9. KISITLILIKLAR VE ÖNERİLER:

1. Mevcut tez çalışmasının tipi kesitsel ve tanımlayıcı özelliktedir. Bu tür vaka kontrol araştırmalarında seçilen vaka ve kontrol grupları tüm evreni temsil etmedikleri için sonuçlar genellikle topluma genellenemezler ve araştırılan konu hakkında kabaca bir fikir vermektedirler. Elde edilen sonuçların genellenebilmesi için hem topluma dayalı veya çok merkezli örneklem sayısı fazla çalışmaların yapılması hem de benzer bulguların gelecek çalışmalarda tekrarlanması gerekmektedir.
2. Çalışma örnekleminin zekâ düzeylerinin ölçümü esnasında WISC_R testinin sözcük dağarcığı ve küplerle desen alt testlerinden oluşan kısa formu kullanılmıştır. Zaman sınırlılığı açısından daha önceki çalışmalarda uygulanan bu kısa formun tercih edilmesinin nedenin çalışma zamanının sınırlılığı idi. WISC-R testinin tüm alt testlerinin uygulanmasının örneklem grubunun zekâ düzeyleri hakkında daha sağlıklı sonuçlar vereceği düşünülmüştür.
3. DAT1 geni ile DEHB arasındaki ilişkinin nedensellikten ziyade DAT1'in modulator etkisi şeklinde olabileceği görüşünden yola çıkarak ileride kesitsel bir çalışma yerine boylamsal bir çalışmada bu etkisinin daha iyi araştırılabileceği düşünülmüştür. Örneğin tedaviye dirençli DEHB ya da komorbiditenin eşlik ettiği DEHB olgularında araştırılmasının bu açıdan fikir verebileceği düşünüldü.
4. DEHB etiyolojisinin sadece genetik etkenlerle açıklanamamamsı ve çevresel etkenlerin de (prenatal alkol maruziyeti gibi) hastalığın gelişiminde rol oynamasından ötürü gelecek çalışmalarda gen-çevre etkileşiminin araştırılmasının, DEHB'ye yatkınlık oluşturan risk faktörlerinin belirlenmesi açısından yararlı olacağı düşünülmüştür

10. ÖZET

Çocuk ve ergenlik çağında sık görülen psikiyatrik hastalıklardan olan DEHB, yapılan çalışmalarda %76'ya varan oranı ile orta-yüksek genetik geçiş gösteren bir hastalıktır. Moleküler genetik çalışmalarından elde edilen sonuçlar dopaminerjik sistemin DEHB etiyolosinde yer aldığını desteklemektedir. Ancak yüksek kalıtılabilirliğine rağmen genetik ilişkilendirme çalışmalarında, DEHB ile ilişki aday genlerin etkileri ya küçük boyuttadır ya birbiri ile çelişmektedir.

Mevcut tez çalışmamızda 8-18 yaş aralığında 201 DEHB tanısı almış vaka grubunda DRD4 ve DAT1 geni tekrar allel polimorfizmleri sıklığının, 100 sağlıklı kontrol olgusundan farklı olup olmadığı, DSM-V'in öngördüğü şekilde belirlenen DEHB alt tipleri açısından da bahsedilen genlerdeki polimorfizm sıklığının farklı olup olmadığı araştırılmıştır. Ayrıca DRD4, DAT1 gen polimorfizmlerinin ve bu iki gen polimorfizmleri açısından gen-gen etkileşiminin DEHB semptomları üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir.

Çalışma sonucunda DEHB alttiplerinde DRD4 4 tekrar alleli homozigotluğu ve en az 7 tekrar alleleline sahip olma değişkenlerinin sıklığının gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılaştığı. 4 tekrar homozigotluğu sıklığı DEHB kombine tip olgularında kontrol ve Restriktif tip olgularına kıyasla daha fazla iken, en az bir 7 tekrar alleleline sahip olma sıklığı Restriktif tip olgularında diğer iki DEHB alt tipine kıyasla daha fazla olduğu saptanmıştır. 4 tekrar alleli aile ve öğretmen DEYDB ölçeği hiperaktivite-impulsivite, toplam ve DSM-V'in öngördüğü impulsivite alt puanlarında yükseklikle ilişkili iken, 7 tekrar alleli varlığının dikkat eksikliği semptom skorlarında yükseklikle, hiperkaktivite ve impulsivite ile ilişkili semptom skorlarında düşüklikle ilişkili olduğu saptanmıştır. DAT1 gen polimorfizmi ile DEHB arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Her iki genin bir arada (gen-gen etkileşimi) değerlendirilmesi sonucunda DEHB semptom şiddeti açısından aditif ya da kumulatif bir etki gözlenmemiştir.

Çalışmamız DEHB alt tiplerinin DSM-V sınıflandırma sisteminin ön gördüğü şekilde belirlendiği dünya literatüründeki ilk DEHB genetiği çalışmasıdır. Ayrıca Türkiye'de çocuk ve ergen örnekleminde DAT1 ve DRD4 gen polimorfizminin birarada değerlendirildiği ilk çalışma olması açısından önemlidir. DEHB'de fenotipik heterojenitenin olmasının, etiyolojik ilişkilendirme çalışmalarının gücünü azalttığı görüşünden yola çıkıldığında hem DSM-V'in ön gördüğü şekilde grupları ayrılması hem de KOB dışında ek tanısı olanların çalışmaya dahil edilmemesi çalışmamızın değerini arttırmaktadır. Çalışmamızın sonuçları DEHB alt tiplerinin birbirlerinden (özellikle DSM-V'in öngördüğü restriktif tip) sadece klinik olarak değil genotipik açıdan da farklılık gösterdiğini düşündürmektedir.

11. KAYNAKLAR

1. Amerikan Psikiyatri Birliği. Çev.:Köroğlu E. Psikiyatrik hastalıkların tanımlanması ve sınıflandırması el kitabı. Gözden geçirilmiş 4. Baskı (DSMIV-TR). Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2000.
2. Goldman L, Genel M, Bezman RJ, Slanetz PJ. Diagnosis and treatment of attention deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. J Am Med Assoc 1998; 279(14):1100-1107.
3. Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J. The worlwide prevalence of ADHD: is it an American condition? World Psychiatry 2003; 2(2):104-113.
4. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. Am J Psychiatry 2006; 163(4):716–723.
5. Polanczyk G.,Jensen PS, Epidemiologic Considerations in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Review and Update Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America Volume 17, Issue 2, April 2008, Pages 245-260
6. Ercan ES, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğuunda Epidemiyolojik Veriler, Türkiye Klinikleri J Ped. Sci. 2010;6 (2):1-5
7. Rohde LA, Halpern R. Recent advences on Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. Journal de Pediatria 2004; 80 Suppl 2:61-70
8. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick J, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention deficit hypeactivity disorder. Biol Psychiatry 2005; 57:1313-1323.
9. Akay A., Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğuunda Etiyopatogenez, Türkiye Klinikleri J Ped. Sci. 2010;6 (2):6-14
10. Weiss M, Weiss G. Attention defict hyperactivity disorder. In Child and Adolescent Psychiatry, A Comprehensive Textbook, 3rd ed (Ed M Lewis):645-670. Philadelphia, Lippincott Williams Wilkins, 2002.

11. Biederman J, Faraone S, Milberger S, Curtis S, Chen L, Marrs A, et al. Predictors of persistence and remission of ADHD into adolescence: Results from a four-year prospective follow up study. *J Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry* 1996; 35(3):343-351.
12. Biederman J, Mick E, Faraone S. Normalized functioning in youths with persistent ADHD. *J Pediatrics* 1998; 133(4):544-551.
13. Akgün GM, Tufan AE, Yurteri N, Erdoğan A., Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Genetik Boyutu, *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry* 2011; 3(1):15-48
14. James M. Swanson, Marcel Kinsbourne, Joel Nigg, Bruce Lanphear, Gerry A. Stefanatos, Nora Volkow, Eric Taylor, B. J. Casey, F. Xavier Castellanos and Pathik D. Wadhwa Etiologic Subtypes of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Brain Imaging, Molecular Genetic and Environmental Factors and the Dopamine Hypothesis *Neuropsychology Review*, 2007, Volume 17, Number 1, 39-59
15. Brookes KJ., Mill J. , Guindalini C., Curan S., Xu X., Knight J. et al. A common haplotype of the dopamine transporter gene associated with ADHD and interacting with maternal use of alcohol during pregnancy, *Arch Gen Psych* 2006, 63, 74-81
16. Turgay A., Tedavi Edilmeyen Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Bedeli Ve Tedavide Yenilikler.,2009, syf 11-17
17. Işık E, Taner YI, Çocuk, Ergen ve Erişkinlerde Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, *Türkiye Klinikleri Yayın seri no:19*, 2009, syf 11-20
18. Dikkat Eksikliği Bozukluğu, Thomas Brown, ODTU Yayıncılık, 2.Baskı,2010, syf 19-56
19. Wender P, *Hyperactive Child, Adolescent and Adult*,: Attention deficit disorder through the lifespan, OUP, 1987
20. Hecthman L. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Saddock BJ, Saddock VA, editors. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 2679-2692.
21. Biederman J., Attention deficit hyperactivity disorder: a selective overview, *Biologic Psychiatry*, 2005, 57, 1215-1220

22. The MTA Cooperative Group, Moderators and mediators of treatment response for children with attention-deficit/hyperactivity disorder: the Multimodal Treatment Study of children with Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arc. Gen., Psych.* 1999; 56;1088-1096,
23. Gillberg C, Gillberg IC, Rasmussen P, Kadesjö B, Söderström H, Rastam M, et al. Co-existing disorders in ADHD-implications for diagnosis and intervention. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004; 13(1):180-92.
24. Yang L, Ji N, Guan LL, Chen Y, Qian QJ, Wang YF. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder in different age group. *Beijing Da Xue Xue Bao* 2007; 39(3):229-32
25. Bilgiç A, Kılıç BG, Gürkan K, Aysev A. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tanısı konulan bir klinik örnekleme yıkıcı davranış bozuklukları ve özgül öğrenme bozuklukları. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 2006; 13 (2):54-59.
26. Wiśniewska B, Baranowska W, Wendorff J. The assessment of comorbid disorders in ADHD children and adolescents. *Adv Med Sci* 2007; 52(1):215-7.
27. Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *J Pediatr Psychology* 2007; 32(6):631-642.
28. Offord DR., Boyle MH., Campbell D., Catling G., Georing P., Lin E., et al., one year prevalence of psychiatric disorder in ortarions 15 to 64 years of age. *Can. J. Psychiatry*,1996, 41,9, 559-563
29. Biederman J., Milberger S., Faraone SV., et al., Impact of adversity on functioning and comorbidity in children ADHD, *J. Child Psychol. Psychiatry* 1995, 34, 11, 495-503
30. Faraone SV, Biederman J. Neurobiology of attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 1998;44:951-8.
31. Banerjee TD, Middleton F, Faraone SV. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatrica* 2007; 96:1269-1274.
32. Levy F, Barr C, Sunohara G. Directions of aetiologic research on attention deficit/hyperactivity disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 1998; 32:97-103.

33. Mick E, Biederman J, Faraone S, Sayer J, Kleiman S. Case control study of ADHD and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41:378-85.
34. Ilona Autti-Rämö, Twelve-year follow-up of children exposed to alcohol in utero *Developmental Medicine & Child Neurology* Volume 42, Issue 6, pages 406–411, June 2000
35. L. Eugene Arnold, Michael Elliott, Ronald L. Lindsay, Brooke Molina, Marie D. Cornelius, Benedetto Vitiello, Lily Hechtman, Glen R. Elliott, Jeffrey Newcorn, Jeffery N. Epstein, Timothy Wigal, James M. Swanson, Karen Wells., Gestational and postnatal tobacco smoke exposure as predictor of ADHD, comorbid ODD/CD, and treatment response in the MTA, *Clinical Neuroscience Research* Volume 5, Issues 5-6, December 2005,295-306
36. Huizink AC, Mulder EJ. Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30:24–41.
37. Todd RD, Neuman RJ. Gene–Environment Interactions in the Development of Combined Type ADHD: Evidence for a Synapse-Based Model. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 2007;144B:971–975.
38. Slotkin TA. Fetal nicotine or cocaine exposure: Which one is worse? *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 285:931–45.
39. Seidler FJ, Levin ED, Lappi SE, Slotkin TA. Fetal nicotine exposure ablates the ability of postnatal nicotine challenge to release norepinephrine from rat brain regions. *Brain Res Dev Brain Res* 1992; 69:288–91.
40. Şenol S. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı, 2008, 293-311, Hekimler Birliği Yayınları
41. Hecthman L. Attention deficit hyperactivity disorder. In *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 8th edition (Eds BJ Saddock, VA Saddock):2679-2692. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

42. Oades RD, Slusarek M, Velling S, Bondy B. Serotonin platelet-transporter measures in childhood attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD):clinical versus experimental measures of impulsivity. *World J Biol Psychiatry* 2002; 3:96-100.
43. Perlov E, Philipsen A, Hesslinger B, Buechert M, Ahrendts J, Feige B et al. Reduced cingulated glutamate/glutamine-to-creatine ratios in adult patients with attention deficit/hyperactivity disorder- A magnet resonance spectroscopy study. *J Psychiatr Res* 2007; 41:934-941.
44. Clarke P. Dopaminergic mechanism in locomotor stimulant effects of nicotine. *Biochemical Pharm.*, 1990, 42, 595-596
45. Levin ED., Nicotinic receptor subtypes and cognitive function. *J Neurobiol.* 2002, 53, 633-640
46. Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL ve ark. (1996) Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 53: 607-616.
47. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W ve ark. (2002) Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention deficit/ hyperactivity disorder. *JAMA*, 288:1740-1748.
48. Shaw P, Lerch J, Greenstein D, et al. Longitudinal mapping of cortical thickness ve clinical outcome in children and adolescent with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63; 540-549
49. Hans C. Lou, MD, PhD; Leif Henriksen, MD, PhD; Peter Bruhn; Hanne Børner, MD; Jytte Bieber Nielsen, MD Striatal Dysfunction in Attention Deficit and Hyperkinetic Disorder, *Arch Neurol*. 1989;46(1):48-52.
50. Aynur Pekcanlar Akay, Gamze Çapa Kaya, Neslihan İnal Emiroğlu, Aysel Aydın, E. Serap Monkul, Cengiz Taşçı, Süha Miral, Hatice Durak. Effects of long-term methylphenidate treatment: A pilot follow-up clinical and SPECT study *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* Volume 30, Issue 7, 30 September 2006, Pages 1219-1222

51. Alan J. Zametkin, M.D., Thomas E. Nordahl, Ph.D., M.D., Michael Gross, M.D., A. Catherine King, William E. Semple, Ph.D., Judith Rumsey, Ph.D., Susan Hamburger, M.S., and Robert M. Cohen, Ph.D., M.D, Cerebral Glucose Metabolism in Adults with Hyperactivity of Childhood Onset, *N Engl J Med* 1990; 323:1361-1366
52. Bush G, Valera EM, Seidman LJ. Functional Neuroimaging of Attention -Deficit/ Hyperactivity disorder: a review and suggested future directions. *Biol Psychiatry* 2005; 57:1273-1284.
53. Sarah Durston, Nim T. Tottenham, Kathleen M. Thomas, Matthew C. Davidson, Inge-Marie Eigsti, Yihong Yang, Aziz M. Ulug, and B.J. Casey Differential Patterns of Striatal Activation in Young Children with and without Adhd *Biol Psychiatry* 2003;53:871–878
54. Nigg, J. T., & Casey, B. (2005). An integrative theory of attention-deficit/hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. *Development and Psychology*, 17, 785-806.
55. Castellanos, X., Sonuga-Barke, E., Milham, M., & Tannock, R. (2006). Characterizing cognition in ADHD: Beyond executive dysfunction. *Trends in Cognitive Science*, 10, 117-123.
56. Sagvolden, T., Johansen, E. B., Aase, H., & Russell, V. A. (2005). A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive-impulsive and combined subtypes. *Behavioral and Brain Sciences*, 28, 397-408.
57. Thapar A, Holmes J, Poulton K, Harreington R. Genetic basis of attention deficit and hyperactivity. *Br J Psychiatry* 1999; 174:105-111.
58. David Coghill, Tobias Banaschewski, The genetics of attention deficit/hyperactivity disorder. *Expert Rev. Neurother.* 9(10), 1547–1565 (2009)
59. Morrison, James R.; Stewart, Mark A. A family study of the hyperactive child syndrome. *Biological Psychiatry*, Vol 3(3), 1971, 189-195
60. Cantwell DP. Psychiatric illness in the families of hyperactive children. *Arch Gen Psych.* 1972; 27: 414-417.

61. Mick E, Faraone SV. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc.Psychiatr. Clin. N. Am.* 17(2), 261–284, vii–viii (2008).
62. Waldman ID, Gizer IR. The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Clin. Psychol. Rev.* 26(4), 396–432 (2006).
63. Biederman J, Faraone SV, Mick E, Spencer T, Wilens T, Kiely K, Guite J, Ablon JS, Reed E, Warburton R., High risk for attention deficit hyperactivity disorder among children of parents with childhood onset of the disorder: a pilot study *Am J Psychiatry* 1995;152:431-435.
64. Rietveld MJ, Hudziak JJ, Bartels M, van Beijsterveldt CE, Boomsma DI. Heritability of attention problems in children: I. Cross-sectional results from a study of twins, age 3-12 years. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003; 117B:102-113.
65. Morrison JR, StewartMA(1973): The psychiatric status of the legal families of adopted hyperactive children. *Arch Gen Psychiatry* 28:888–891.
66. Jody Alberts-Corush Ph.D.Philip Firestone Ph.D. John T. Goodman Ph.D. Attention and impulsivity characteristics of the biological and adoptive parents of hyperactive and normal control children, *American Journal of Orthopsychiatry* Volume 56, Issue 3, pages 413–423, July 1986
67. Sprich S, Biederman J, Crawford MH, Muncy E, Faraone SV. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39:1432-1437
68. Faraone SV, Biederman J. et al. Toward guidelines for pedigree selection in genetic studies of attention deficit hyperactivity disorder *J. Genet Epidemiol* 2000; 18:1-16
69. Fisher SE, Francks C, McCracken JT, McGough JJ, Marlow AJ, MacPhie IL et al. A genomewide scan for loci involved in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Hum Genet* 2002; 70:1183-1196.
70. Smalley SL, Kustanovich V, Minassian SL, Stone JL, Ogdie MN, McGough JJ et al Genetic linkage of attention-deficit/hyperactivity disorder on chromosome 16p13, in a region implicated in autism. *Am J Hum Genet* 2002; 71:959-963.

71. Bakker, S. C., Van Der Meulen, E. M., Buitelaar, J. K., Sandkuijl, L. A., Pauls, D. L., & Monsuur, A. J. (2003). A whole-genome scan in 164 Dutch sib pairs with attention-deficit/hyperactivity disorder: suggestive evidence for linkage on chromosomes 7p and 15q. *American Journal of Human Genetics*, 72, 1251–1260.
72. Ogdie MN, Macphie IL, Minassian SL, Yang M, Fisher SE, Francks C et al. A genome wide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in an extended sample: suggestive linkage on 17p11. *Am J Hum Genet* 2003; 72:1268-1279.
73. Arcos-Burgos M, Castellanos FX, Pineda D, Lopera F, Palacio JD, Palacio LG et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in a population isolate: linkage to loci at 4q13.2, 5q33.3, 11q22 and 17p11. *Am J Hum Genet* 2004; 75:998-1014.
74. Castellanos FX. Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Pediatr* 1997; 36: 381-393.
75. Volkow ND, Swanson JM. Variables that affect the clinical use and abuse of methylphenidate in the treatment of ADHD. *Am J Psych* 2003; 160:1909–1918.
76. B Giros, M Jaber, SR Jones, RM Wightman, Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter, *Nature* Vol 379, 1996
77. Raul R. Gainetdinov, M.D., Ph.D., And Marc G. Caron, Ph.D. Gainetdinov Et Al Genetics Of Childhood Disorders: Xxiv. Adhd, Part 8: Hyperdopaminergic Mice As An Animal Model Of Adhd *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 40:3, March 2001
78. Jaber M., Duumartin B., Sagne C., Haycock J. Roubert C., Bloch B., Caron M, Differential regulation of tyrosine hydroxylase in the basal ganglia of mice lacking the dopanin transporter. *Eur. J. Neurosci*, vol 11, 3499-3511, 1999
79. Shaywitz SE, Cohen DJ, Shaywitz BA. The biochemical basis of minimal brain dysfunction. *J Pediatr* 1978; 92:179-187.
80. Faraone SV, Biederman J. Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 1998; 44:951-958.
81. Schneider JS, Roeltgen DP. Delayed matching-to-sample, object retrieval, and discrimination reversal deficits in chronic low dose MPTP-treated monkeys. *Brain Res* 1993; 615:351-354.

82. Schneider JS, Sun ZQ, Roeltgen DP. Effects of dopamine agonists on delayed response performance in chronic low-dose MPTP-treated monkeys. *Pharmacol Biochem Behav* 1994; 48:235-240.
83. Russell VA, de Villiers A, Sagvolden T, Lamm M, Taljaard J. Altered dopaminergic function in the prefrontal cortex, nucleus accumbens and caudate-putamen of an animal model of attention-deficit hyperactivity disorder – the spontaneously hypertensive rat. *Brain Res* 1995; 676:343-351.
84. Carey MP, Diwald LM, Esposito JF, Pellicano MP, Gironi Carnevale UA, Sergeant JA, et al. Differential distribution, affinity and plasticity of dopamine D-1 and D-2 receptors in the target sites of the mesolimbic system in an animal model of ADHD. *Behav Brain Res* 1998; 94:173-185.
85. Durston, S., De Zeeuw, P., Staal, W.G., 2009. Imaging genetics in ADHD: a focus on cognitive control. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 33 (5), 674–689.
86. Li D, Sham PC, Owen MJ, He L. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Human Molecular Genetics* 2006; 15:2276-2284.
87. Purper-Ouakil, D., Wohl, M., Mouren, M.C., Verpillat, P., Ades, J., Gorwood, P., 2005. Metaanalysis of family-based association studies between the dopamine transporter gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr. Genet.* 15, 53–59.
88. Maher, B.S., Marazita, M.L., Ferrell, R.E., Vanyukov, M.M., 2002. Dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Psychiat. Genet.* 12,207–215.
89. Jay B. Lichter, Cathy L. Barr, James L. Kennedy, Hubert H.M. Van Tol, Kenneth K. Kidd and Kenneth J. Livak, A hypervariable segment in the human dopamine receptor D4 (DRD4) gene, *Hum. Mol. Genet.* (1993) 2 (6): 767-773.
90. Van Tol HH, Bunzow JR, Guan HC, Sunahara RK, Seeman P, Niznik HB, Civelli O. Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature*. 1991 Apr 18;350(6319):610–614

91. Esra Güney, Mehmet Fatih Ceylan, Elvan İşeri, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Aday Gen Çalışmaları, *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry* 2011; 3(4):664-682
92. Oak JN, Oldenhof J, Van Tol HH. The dopamine D(4) receptor: one decade of research, *Eur J Pharmacol* 2000; 405:303-327.
93. Asghari V, Sanyal S, Buchwaldt S, Paterson A, Jovanovic V, Van Tol HH (1995) modulation of intercellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants. *J Neurochem* 65:1157–1165
94. Barr CL. Genetics of childhood disorders: XXII. ADHD, Part 6: The dopamine D4 receptor gene. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40(1):118-121
95. Wang E, Ding YC, Flodman P, Kidd JR, Kidd KK, Grady DL et al. The genetic architecture of selection at the human dopamine receptor D4 (DRD4) gene locus, *Am J Hum Genet* 2004; 74:931-944.
96. Szekely A, Ronai Z, Nemoda Z, Kolmann G, Gervai J, Sasvari-Szekely M. Human personality dimensions of persistence and harm avoidance associated with DRD4 and 5 HTTLPR polymorphisms. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004; 126B(1):106-10.
97. Shaw P, Gornick M, Lerch J, Addington A, Seal J, Greenstein D, et al. Polymorphisms of the Dopamine D4 Receptor, Clinical Outcome and Cortical Structure in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64(8):921-931.
98. Chang FM, Kidd JR, Livak KJ, Pakstis AJ, Kidd KK (1996) The worldwide distribution of allele frequencies at the human dopamine D4 receptor locus. *Hum Genet* 98:91–101
99. Ding YC, Chi HC, Grady DL, Morishima A, Kidd JR, Kidd KK, Flodman P, Spence MA, Schuck S, Swanson JM, Moyzis RK (2002) Evidence of positive selection acting at the human dopamine receptor D4 gene locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:309–314
100. Baydala, L., Sherman, J., Rasmussen, C., Wikman, E., Janzen, H. (2006). ADHD characteristics in Canadian aboriginal children. *Journal of Attention Disorders*, 9, 642–7.
101. Mansoor, A., Mazhar, K., Qamar, R. (2008). VNTR polymorphism of the DRD4 locus in different Pakistani ethnic groups. *Genetic Testing*, 12, 299–304.

102. Aki Nikolaidis, and Jeremy R. Gray, ADHD and the DRD4 exon III 7-repeat polymorphism: an international meta-analysis, *SCAN* (2010) 5,188-193
103. Polanczyk, G., de Lima, M.S., Horta, L.B., Biederman, J., Rohde, L.A (2007). A worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *American Journal of Psychiatry*, 164, 942–8.
104. Hamarman, Fossella J., Ulger, C., Brimacombe, M., Dermody, J., 2004. Dopamine receptor 4 (DRD4) 7-repeat allele predicts methylphenidate dose response in children with attention deficit hyperactivity disorder: a pharmacogenetic study. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 14 (4), 564–574
105. Ebstein RP, Novick O, Umansky R, Priel B, Osher Y, Blaine D et al. Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of novelty seeking. *Nat Genet* 1996; 12:78-80.
106. LaHoste GJ, Swanson JM, Wigal SB, Glabe C, Wigal T, King N et al. Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder, *Mol Psychiatry* 1996; 1:121-124.
107. Schinka JA, Letsch EA, Crawford FC. DRD4 and novelty seeking: results of metaanalyses. *Am J Med Genet* 2002; 114:643-648.
108. Rowe DC, Stever C, Giedinghagen LN, Gard JM, Cleveland HH, Terris ST, Mohr JH, Sherman S, Abramowitz A, Waldman ID:Dopamine DRD4 receptor polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1998; 3:419–426
109. Swanson JM, Sunohara GA, Kennedy JL, Regino R, Fineberg E, Wigal T, Lerner M, Williams L, LaHoste GJ, Wigal S: Association of the dopamine receptor D4 (DRD4) gene with a refined phenotype of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a family-based approach. *Mol Psychiatry* 1998; 3:38–41
110. Comings DE, Gonzalez N, Wu S, Gade R, Muhleman D, Saucier G, Johnson P, Verde R, Rosenthal RJ, Lesieur HR, Rugle LJ, Miller WR, MacMurray JP: Studies of the 48 bp repeat polymorphism of the DRD4 gene in impulsive, compulsive, addictive behaviors: Tourette syndrome, ADHD, pathological gambling, and substance abuse. *Am J Med Genet* 1999; 88:358–368

111. Mill J, Curran S, Gould A, Hockett L, Batten C, Taylor E, Asherson P: Association study of attention deficit hyperactivity disorder and DRD4. *Mol Psychiatry* 2001 Jul;6(4):440-4.
112. Holmes J, Payton A, Barrett JH, Hever T, Fitzpatrick H, Trumper AL, Harrington R, McGuffin P, Owen M, Ollier W, Worthington J, Thapar A: A family-based and case-control association study of the dopamine D4 receptor gene and dopamine transporter gene in attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2000; 5:523–530
113. Muglia P, Jain U, Macciardi F, Kennedy JL: Adult attention deficit hyperactivity disorder and the dopamine D4 receptor gene. *Am J Med Genet* 2000; 96:273–277
114. Bhaduri N, Das M, Sinha S, Chattopadhyay A, Gangopadhyay PK, Chaudhuri K, et al. Association of dopamine D4 receptor (DRD4) polymorphisms with attention deficit hyperactivity disorder in Indian population. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 2006; 141B:61–66.
115. Brookes KJ, Xu X, Chen CK, Huang YS, Wu YY, Asherson P. No evidence for the association of DRD4 with ADHD in a Taiwanese population withinfamily study. *BMC Med Genet* 2005; 6:31.
116. Cheuk DKL, Li SYH, Wong V. Exon 3 Polymorphisms of Dopamine D4 Receptor (DRD4) Gene and Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Chinese Children. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 2006; 141B:907–911.
117. Bakker SC, Meulen EM, Oteman N, Schelleman H, Pearson PL, Buitelaar JK, et al. DAT1, DRD4 and DRD5 polymorphisms are not associated with ADHD in Dutch families. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 2005; 6132B: 50-52.
118. Leung PW, Lee CC, Hung SF, Ho TP, Tang CP, Kwong SL, et al. Dopamine receptor D4(DRD4) gene in Han Chinese children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Increased prevalence of the 2-repeat allele. *Am J Med Genet (Neuropsychiatry Genet)* 2005; 133:54-56.
119. Qian Q, Wang Y, Zhou R, Yang L, Faraone SV. Family-based and case control association studies of DRD4 and DAT1 polymorphisms in Chinese Attention Deficit

- Hyperactivity Disorder patients suggest long repeats contribute to genetic risk for the disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 2004;128B:84–89.
120. Faraone SV, Doyle AE, Mick E, Biederman J. Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D(4) receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1052-1057.
 121. Tahir E, Yazgan Y, Cirakoglu B, Ozbay F, Waldman I, Asherson PJ. Association and linkage of DRD4 and DRD5 with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a sample of Turkish children. *Mol Psychiatry*. 2000; 5:396-404.
 122. Oussama Kebir, Ridha Joobar, Neuropsychological endophenotypes in attention-deficit/hyperactivity disorder: a review of genetic association studies, *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, March 2011
 123. Durston S,. Imaging genetics in ADHD, , *NeuroImage* 53, 2010, 832–838
 124. Castellanos, F.X., Lau, E., Tayebi, N., Lee, P., Long, R.E., Giedd, J.N., et al., 1998. Lack of an association between a dopamine-4 receptor polymorphism and attention-deficit/ hyperactivity disorder: genetic and brain morphometric analyses. *Mol. Psychiatry* 3 (5), 431–434
 125. Durston, S., Fossella, J.A., Casey, B.J., Hulshoff Pol, H.E., Galvan, A., Schnack, H.G., et al.,2005. Differential effects of DRD4 and DAT1 genotype on fronto-striatal gray matter volumes in a sample of subjects with attention deficit hyperactivity disorder, their unaffected siblings, and controls. *Mol. Psychiatry* 10 (7), 678–685
 126. Monuteaux, M.C., Seidman, L.J., Faraone, S.V., Makris, N., Spencer, T., Valera, E., Brown, A., Bush, G., Doyle, A.E., Hughes, S., Helliesen, M., Mick, E., Biederman, J., 2008. A preliminary study of dopamine D4 receptor genotype and structural brain alterations in adults with ADHD. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 147B (8), 1436–1441
 127. Rubinstein M, Phillips TJ, Bunzow JR, Falzone TL, Dziewczapolski G, Zhang G et al. Mice lacking D4 receptors are supersensitive to ethanol, cocaine, and methamphetamine. *Cell* 1997; 90:991-1001.

128. Dulawa SC, Grandy DK, Low MJ, Paulus MP, Geyer MA. Dopamine D-receptor knock-out mice exhibit reduced exploration of novel stimuli. *J Neurosci* 1999; 19:9550-9556
129. Avale ME, Falzone TL, Gelman DM, Low MJ, Grandy DK, Rubinstein M. The dopamine D4 receptor is essential for hyperactivity and impaired behavioral inhibition in a mouse model of attention deficit/hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2004;9:718–26.
130. Theresa Currier Thomas, Paul J. Kruzich, B. Matthew Joyce, C.R. Gash, Katherine Suchland, Stewart P. Surgener, Erin C. Rutherford, David K. Grandy, Greg A. Gerhardt, Paul E.A. Glaser. Dopamine D4 receptor knockout mice exhibit neurochemical changes consistent with decreased dopamine release. *Journal of Neuroscience Methods* 166 (2007) 306–314
131. Vandenberg DJ, Persico AM, Hawkins AL, GriYn CA, Li X, Jabs EW, Uhl GR (1992) Human dopamine transporter gene (DAT1) maps to chromosome 5p15.3 and displays a VNTR. *Genomics* 14:1104–1106
132. Ciliax BJ, Drash GW, Staley JK, Haber S, Mobley CJ, Miller GW, Mufson EJ, Mash DC, Levey AI (1999) Immunocytochemical localization of the dopamine transporter in human brain. *J Comp Neurol* 409:38–56
133. Ian R. Gizer, Courtney Ficks, Irwin D Waldman, Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review, *Hum Genet* (2009) 126:51–90
134. Tobias Banaschewski, Katja Becker, Susann Scherag, Barbara Franke, David Coghill Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview, *Eur Child Adolesc Psychiatry* (2010) 19:237–257
135. Volkow, N. D., Ding, Y. S., Fowler, J. S., Wang, G. J., Logan, J., Gatley, J. S., et al. (1995). Is methylphenidate like cocaine? Studies on their pharmacokinetics and distribution in the human brain. *Archives of General Psychiatry*, 52, 456–463.
136. Volz TJ. Neuropharmacological mechanisms underlying the neuroprotective effects of methylphenidate. *Curr Neuropharmacol* 2008;6:379–85.

137. Ritz, M. C., Lamb, R. J., Goldberg, S. R., & Kuhar, M. J. (1987). Cocaine receptors on dopamine transporters are related to self-administration of cocaine. *Science*, 237, 1219–1223.
138. Mill, J., Asherson, P., Browes, C., D'Souza, U., & Craig, I. (2002). Expression of the dopamine transporter gene is regulated by the 3' UTR VNTR: Evidence from brain and lymphocytes using quantitative RT-PCR. *American Journal of Medical Genetics*, 114, 975–979.
139. Dougherty DD, Bonab AA, Spencer TJ, Rauch SL, Madras BK, Fischman AJ. 1999. Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 354:2132–2133
140. Cheon KA, Ryu YH, Kim YK, Namkoong K, Kim CH, Lee JD. 2003. Dopamine transporter density in the basal ganglia assessed with [123I]IPT SPECT in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30:306–311.
141. Madras BK, Miller GM, Fischman AJ. 2002. The dopamine transporter: Relevance to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Behavior Brain Res* 130:57–63.
142. Krause KH, Dresesl SH, Krause J, Kung HF, Tatsch K. 2000. Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: Effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. *Neurosci Lett* 285:107–110.
143. Dresel S, Krause J, Krause KH, LaFougere C, Brinkbaumer K, Kung HF, et al. 2000. Attention deficit hyperactivity disorder: Binding of [99mTc]TRODAT-1 to the dopamine transporter before and after methylphenidate treatment. *Eur J Nucl Med* 27:1518–1524.
144. Vles JS, Feron FJ, Hendriksen JG, Jolles J, van Kroonenburgh MJ, Weber WE. Methylphenidate down-regulates the dopamine receptor and transporter system in children with attention deficit hyperkinetic disorder (ADHD). *Neuropediatrics* 2003;34:77–80.
145. Heinz, A., Goldman, D., Jones, D. W., Palmour, R., Hommer, D., Gorey, J. G., et al. (2000). Genotype influences in vivo dopamine transporter availability in human striatum. *Neuropsychopharmacology*, 22, 133–139.

146. Jacobsen, L. K., Staley, J. K., Zoghbi, S. S., Seibyl, J. P., Kosten, T. R., Innis, R. B., et al. (2000). Prediction of dopamine transporter binding availability by genotype: A preliminary report. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1700–1703.
147. Doucette-Stamm, L. A., Blakely, D. J., Tian, J., Mockus, S., & Mao, J. I. (1995). Population genetic study of the human dopamine transporter gene (DAT1). *Genetic Epidemiology*, 12, 303–308.
148. Leighton PW, Le Couteur DG, Pang CC, McCann SJ, Chan D, Law LK, Kay R, Pond SM, Woo J. The dopamine transporter gene and Parkinson's disease in a Chinese population. *Neurology* 1997;49: 1577–9.
149. Nakatome M, Honda K, Tun Z, Kato Y, Harihara S, Omoto K, Misawa S, Gerelsaikhan T, Nyamkhishig S, Dashnyam B, Batsuuri J, Wakasugi C. Genetic polymorphism of the 30 VNTR region of the human dopaminergic function gene DAT1 (human dopamine transporter gene) in the Mongolian population. *Hum Biol* 1996;68: 509–15.
150. Vandenberg DJ, Persico AM, Uhl GR. A human dopamine transporter cDNA predicts reduced glycosylation, displays a novel repetitive element and provides racially-dimorphic TaqI RFLPs. *Brain Res Mol Brain Res* 1992;15:161–6.–14].
151. VanNess SH, Owens MJ, Kilts CD (2005) The variable number of tandem repeats element in DAT1 regulates in vitro dopamine transporter density. *BMC Genet* 6: 55
152. Yang B, Chan RCK, Jing J, Li T, Sham P, Chen YL. A meta analysis of association studied between the 10-repeat allele of a VNTR polymorphism in the 3'UTR of dopamine transporter gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144B:541-550.
153. Cook EH, Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE, et al. Association of attention deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Genet* 1995; 56:993-998.
154. Curran S, Mill J, Tahir E, Kent L, Richards S, Gould A, Hockett L, Sharp J, Batten C, Fernando S, Ozbay F, Yazgan Y, Simonov E, Thompson M, Taylor E, Asherson P (2001b). Association study of a dopamine transporter polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder in UK and Turkish samples. *Mol Psychiatry* 6 :425–428

155. Swanson JM, Flodman P, Kennedy J, Spence MA, Moyzis R, Schuck S, Murias M, Moriarity J, Barr C, Smith M, Posner M (2000b) Dopamine genes and ADHD. *Neurosci Biobehav Rev* 24:21–25
156. Todd RD, Jong YJ, Lobos EA, Reich W, Heath AC, Neuman RJ (2001a) No association of the dopamine transporter gene 3_VNTR polymorphism with ADHD subtypes in a population sample of twins. *Am J Med Genet* 105:745–748
157. Waldman I, Rowe D, Abramowitz A, Kozel S, Mohr J, Sherman S, Cleveland H, Sanders M, Gard J, Stever C (1998) Association and linkage of the dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder in children: heterogeneity owing to diagnostic subtype and severity. *Am J Hum Genet* 63:1767–1776
158. Zhou K, Chen W, Buitelaar J, Banaschewski T, Oades RD, Franke B, et al. Genetic heterogeneity in ADHD: DAT1 gene only affects probands without CD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;147B:1481–7.
159. Genro JP, Polanczyk GV, Zeni C, Oliveira AS, Roman T, Rohde LA, et al. A common haplotype at the dopamine transporter gene 5' region is associated with attentiondeficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;147B: 1568–75
160. Loo S, Specter E, Smolen A et al (2003) Functional effects of the DAT1 polymorphism on EEG measures in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 42:986–993
161. Bellgrove MA, Hawi Z, Kirley A et al (2005) Dissecting the attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) phenotype: sustained attention, response variability and spatial attentional asymmetries in relation to dopamine transporter (DAT1) genotype. *Neuropsychologia* 43:1847–1857
162. Mill J, Caspi A, Williams BS et al (2006) Prediction of heterogeneity in intelligence and adult prognosis by genetic polymorphisms in the dopamine system among children with attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 63:462–469
150. Kebir O, Grizenko N, Sengupta S et al (2009) Verbal but not performance IQ is highly correlated to externalizing behavior in boys with ADHD carrying both DRD4 and DAT1 risk genotypes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33:939–944

164. Genro JP, Roman T, Zeni CP et al (2006) No association between dopaminergic polymorphisms and intelligence variability in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 11:1066–106
165. Sonuga-Barke EJ, Brookes KJ, Buitelaar J et al (2008) Intelligence in DSM-IV combined type attentiondeficit/hyperactivity disorder is not predicted by either dopamine receptor/transporter genes or other previously identified risk alleles for attentiondeficit/ hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147:316–319
167. Cheon, K.A., Ryu, Y.H., Kim, J.W., Cho, D.Y., 2005. The homozygosity for 10-repeat allele at dopamine transporter gene and dopamine transporter density in Korean children with attention deficit hyperactivity disorder: relating to treatment response to methylphenidate. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 15 (1), 95–101.
168. Krause, J., Dresel, S.H., Krause, K.H., La Fougère, C., Zill, P., Ackenheil, M., 2006. Striatal dopamine transporter availability and DAT-1 gene in adults with ADHD: no higher DAT availability in patients with homozygosity for the 10-repeat allele. *World J. Biol. Psychiatry* 7 (3), 152–157.
169. Bédard AC, Schulz KP, Cook EH Jr, Fan J, Clerkin SM, Ivanov I, Halperin JM, Newcorn JH. Dopamine transporter gene variation modulates activation of striatum in youth with ADHD. *Neuroimage*
170. Brown, A.B., Biederman, J., Valera, E.M., Doyle, A.E., Bush, G., Spencer, T., Monuteaux, M.C., Mick, E., Whitfield-Gabrieli, S., Makris, N., Laviolette, P.S., Oscar-Berman, M., Faraone, S.V., Seidman, L.J., 2009. Effect of dopamine transporter gene (SLC6A3) variation on dorsal anterior cingulate function in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 153B (2), 365–375.
171. Gökler, B., Ünal, F., Pehlivan Türk, B., Kültür, EÇ., Akdemir, D., Taner, Y. (2004). Okul çağı çocukları için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi-şimdi ve yaşam boyu şekli- Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenirliği. *Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Dergisi*, 11 (3): 109-116.

172. Turgay, A. (1995). Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranış Bozuklukları için DSM IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (yayınlanmamış ölçek). Integrative Therapy Institute Toronto, Kanada
173. Ercan, ES., Amado, S., Somer, O., Çıkoğlu, S. (2001). Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Yıkıcı Davranım Bozuklukları İçin Bir Test Bataryası Geliştirme Çabası. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi, 8 (3): 132-144.
174. Achenbach, TM., Edelbrock, C. (1983). Manual for the Child Behavior Checklist/ 4-18 and Revised Child Behavior Profile. University of Vermont, Department of Psychiatry, Burlington VT.
175. Erol, N., Arslan, LB., Akçakın, M. (1995). The adaptation and standardization of the Child Behavior Checklist among 6-18 year old Turkish Children. Eunethydis içinde Sergeant J (ed), European Approaches to hiperkinetic disorders Zurich, Fotorotor, Egg: 109-113.
176. Achenbach, TM., Edelbrock, C. (1986). Manual for the Teacher's Report Form and Teacher Version of the Child Behavior Profile. University of Vermont, Department of Psychiatry, Burlington VT.
177. Kovacs, M. (1980/1981). Rating scale to depression in school-aged children. Acta Paedopsychiatr, 46: 305-15.
178. Öy, B. (1990). Çocuklar için depresyon ölçeğinin öğrenciler ve çocuk ruh sağlığı kliniğine başvuran çocuklarda uygulanması. Çocuk Psikiyatrisi Uzmanlık Tezi. Ankara.
179. Wechsler, D. (1949). Manual for The Weshcler Intelligence Scale for Children Revised. New York, Psychological Corporation.
180. Wechsler, D. (1974). Manual for The Weshcler Intelligence Scale for Children Revised. New York, Psychological Corporation.
181. Savaşır, I. & Şahin, N. (1995). Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği (WISC-R) El Kitabı. Ankara, Türk Psikologlar Derneği Yayınları.
182. Leckman, JF., Sholomskas, D., Thompson, D., Belanger, A., Weissman, MM. (1982). Best estimate of lifetime psychiatric diagnosis. Arch Gen Psychiatr, 39 (8): 879-883.
183. Yolga Tahiroğlu ve ark. , Anadolu Psikiyatri Dergisi 2005; 6:5-10

184. Pary R, Lewis S, Matuschka PR, Lippman S. Attention-deficit/hyperactivity disorder: an update. *South Med J* 2002; 95:743-749
185. Elia J, Ambrosini P, Berrettini W. ADHD characteristics: I. Concurrent comorbidity patterns in children & adolescents. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health* 2008; 2(15): 1-9
186. Carlson CL, Shin M, Booth J. The case for DSM–IV subtypes in ADHD. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 1999;5:199–206.
187. Biederman J, Faraone SV, Spencer T, Wilens T, Mick E, Lapey KA. Gender differences in a sample of adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res* 1994; 53:13-29.
188. El-Sayed E, Larsson JO, Persson HE, Santosh PJ, Rydelius PA (2003), “Maturation lag” hypothesis of attention deficit hyperactivity disorder: an update. *Acta Paediatr* 92:776-784
189. Applegate B, Lahey BB, Hart DE. Validity of the age of onset criterion for ADHD: a report from the DSM-IV field trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:1211-1221.
190. Biederman J, Mick E, Faraone SV. Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. *Am J Psychiatry* 2002; 159:36-42
191. Biederman J, Faraone SV. The Massachusetts General Hospital studies of gender influences on attention deficit / hyperactivity disorder in youth and relatives. *Psychiatr Clin North Am* 2004; 27:225-232
192. Hurtig T, Ebeling H, Taanila A, Miettunen J, Smalley SL, McGough JJ, et al. ADHD symptoms and subtypes: Relationship between childhood and adolescent symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46(12):1605-1613.
193. Faraone SV, Biederman J, Weber W, Russell RL. Psychiatric, neuropsychological, and psychosocial features of DSM-IV subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a clinically referred sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*.1998;37:185-193.

194. Vivian Khamis PhD (2006): Family Environment and Parenting as Predictors of Attention-Deficit and Hyperactivity Among Palestinian Children, *Journal of Social Service Research*, 32:4, 99-116
195. Ghanizadeh A. Psychiatric comorbidity differences in clinic-referred children and adolescents with ADHD according to the subtypes and gender. *J Child Neurol* 2009; 24:679-684.
196. Kuntsi, J., Eley, T.C., Taylor, A., Hughes, C., Asherson, P., Caspi, A. and Moffitt, T.E. (2004), Co-occurrence of ADHD and low IQ has genetic origins. *Am. J. Med. Genet.*, 124B: 41–47.
197. Crosbie J, Schachar R. 2001. Deficient inhibition as a marker for familial ADHD. *Am J Psychiatry* 158:1884–1890
198. Mariani MA, Barkley RA. 1997. Neuropsychological and academic functioning in preschool boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Dev. Neuropsychol* 13:111–129
199. Rucklidge JJ, Tannock R. 2001. Psychiatric, psychosocial, and cognitive functioning of female adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40:530–540
200. Fergusson DM, Horwood LJ, Lynskey MT. 1993. The effects of conduct disorder and attention deficit in middle childhood on offending and scholastic ability at age 13. *J Child Psychol Psychiatry* 34:899–916
201. Goodman R, Simonoff E, Stevenson J. 1995. The impact of child IQ, parent IQ and sibling IQ on child behavioural deviance scores. *J Child Psychol Psychiatry* 36:409–425
202. Rapport MD, Scanlan SW, Denney CB. 1999. Attention-deficit/hyperactivity disorder and scholastic achievement: A model of dual developmental pathways. *J Child Psychol Psychiatry* 40:1169–1183
203. Biederman J. et al. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety and other disorder, *Am.J.Psychiatry*, 1997,148;564-77
204. Biederman J. et al Psychiatric comorbidity among referred juveniles with major depression: fact or artifact? *J. Am. Acad. Child Adol. Psych.*,1995; 34; 579-90

205. Biederman J, Faraone SV, Keenan K, et al. Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder, Patterns of comorbidity in probands and relatives in psychiatrically and pediatrically referred samples. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:728-738
206. 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; 13:354-361.
207. August GJ, Realmuto GM, MacDonald AW, Nugent SM, Crosby R. Prevalence of ADHD and comorbid disorders among elementary school children screened for disruptive behavior. *J Abnorm Child Psychol* 1996; 24:571-595.
208. Lahey BB, Applegate B, McBurnett K, Biederman J, Greenhill L, Hynd GW, et al. DSM-IV field trials for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1673-1685.
209. Chaya B. Gopin, Olga Berwid, David J. Marks, Agnieszka Mlodnicka and Jeffrey M. Halperin ADHD Preschoolers With and Without ODD: Do They Act Differently Depending On Degree of Task Engagement/Reward? *Journal of Attention Disorders*.
210. Shastri, B.S. (2004) Molecular genetics of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): an update. *Neurochem. Int.*, 44, 469–4743
211. Pauls, D.L. (2005) The genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiat.*, 57, 1310–1312
212. Comings, D.E., Gade-Andavolu, R., Gonzalez, N., Wu, S., Muhleman, D., Blake, H., Dietz, G., Saucier, G. and MacMurray, J.P. (2000) Comparison of the role of dopamine, serotonin, and noradrenaline genes in ADHD, ODD and conduct disorder: multivariate regression analysis of 20 genes. *Clin. Genet.*, 57, 178–196.
213. Spencer, T., Biederman, J., Wilens, T., Harding, M., O'Donnell, D. and Griffin, S. (1996) Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiat.*, 35,409–432.

214. Swanson, J. and Castellanos, F. (1998) Diagnosis and treatment of attention deficit hyperactivity disorder. NIH Consensus Development Conference. National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA, 37–42
215. Floresco SB, Tse MT (2007) Dopaminergic regulation of inhibitory and excitatory transmission in the basolateral amygdala-prefrontal cortical pathway. *J Neurosci* 27:2045–2057
216. Noain D, Avale ME, Wedemeyer C, Calvo D, Peper M, Rubinstein M (2006) Identification of brain neurons expressing the dopamine D4 receptor gene using BAC transgenic mice. *Eur J NeuroSci* 24:2429–2438
217. Benjamin J, Li L, Patterson C, Greenberg B, Murphy D, Hamer D (1996) Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of Novelty Seeking. *Nat Genet* 12:81–84
218. Faraone S, Biederman J, WeiVenbach B, Keith T, Chu M, Weaver A, Spencer T, Wilens T, Frazier J, Cleves M, Sakai J (1999) Dopamine D4 gene 7-repeat allele and attention deWcit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 156:768–770
219. Chen, C., Burton, M., Greenberger, E., Dmitrieva, J. (1999). Population migration and the variation of dopamine D4 receptor (DRD4) allele frequencies around the globe. *Evolution and Human Behavior*, 20, 309– 24
220. Van Tol HH, Wu CM, Guan HC, Ohara K, Bunzow JR, Civelli O, Kennedy J, Seeman P, Niznik HB, Jovanovic V (1992) Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population. *Nature* 358:149–152
221. Smalley SL, Bailey JN, Palmer CG, Cantwell DP, McGough JJ, Del’Homme MA, et al. Evidence that the dopamine D4 receptor is a susceptibility gene in attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1998; 3:427–430.
222. Faraone SV, Biederman J, Weiffenbach B, Keith T, Chu MP, Weaver A, et al. Dopamine D4 gene 7-repeat allele and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1999; 156:768–770.
223. Curran S, Mill J, Sham P, Rijdsdijk F, Marusic K, Taylor E, et al. QTL association analysis of the DRD4 exon 3 VNTR polymorphism in a population sample of children

- screened with a parent rating scale for ADHD symptoms. *Am J Med Genet* 2001; 105:387–393.
224. Kim YS, Leventhal BL, Kim SJ, Kim BN, Cheon KA, Yoo HJ, Kim SJ, Badner J, Cook EH. Family-based association study of DAT1 and DRD4 polymorphism in Korean children with ADHD. *Neurosci Lett* 2005; 390(3):176–181.
225. Güney E., Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda İzlem: Klinik Özelliklerin Değişimi, Seyir Üzerinde Etkili Faktörler ve Genetik Korelasyon, Gazi Üniversitesi Çocuk Psikiyatri Anabilim Dalı Uzmanlık tezi, 2009
226. Lüleyp HÜ. Moleküler Genetiğin Esasları. Ankara:Nobel Tıp Kitabevi,2008;188-206.
227. E. Sevinc, M. E. Erdal, C. Sengul, B. Cakaloz, T. G. Ergundu, H. Herken, Association of Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder With Dopamine Transporter Gene, Dopamine D3 Receptor, and Dopamine D4 Receptor Gene Polymorphisms, *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, Cilt: 20, Sayı: 3, 2010
228. Eisenberg J, Zohar A, Mei-Tal G, Steinberg A, Tartakovsky E, Gritsenko I, et al. A haplotype relative risk study of the dopamine D4 receptor (DRD4) exon III repeat polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Am J Med Genet* 2000; 96:258–261
229. Hawi Z, McCarron M, Kirley A, Daly G, Fitzgerald M, Gill M. No association of the dopamine DRD4 receptor (DRD4) gene polymorphism with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in the Irish population. *Am J Med Genet* 2000; 96:268–272.
265. Kirley A, Lowe N, Mullins C, McCarron M, Daly G, Waldman I, et al. Phenotype Studies of the DRD4 Gene Polymorphisms in ADHD: Association With Oppositional Defiant Disorder and Positive Family History. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 2004;131B:38–42.
266. Silva 2011; Maria Aparecida da Silva, Quirino Cordeiro, Mario Louzã, and Homero Vallada; Lack of Association Between a 3'UTR VNTR Polymorphism of Dopamine Transporter Gene (SLC6A3) and ADHD in a Brazilian Sample of Adult Patients; *Journal of Attention Disorders* 15(4) 305–309

267. Gill M, Daly G, Heron S, Hawi Z, Fitzgerald M. 1997. Confirmation of association between attention deficit hyperactivity disorder and a dopamine transporter polymorphism. *Mol. Psychiatry* 2:311–313
268. Daly G, Hawi Z, Fitzgerald M, Gill M. 1999. Mapping susceptibility loci in attention deficit hyperactivity disorder: Preferential transmission of parental alleles at DAT1, DBH and DRD5 to affected children. *Mol. Psychiatry* 4:192–196.
269. Barr CL, Xu C, Kroft J, Feng Y, Wigg K, Zai G, et al. 2001. Haplotype study of three polymorphisms at the dopamine transporter locus confirms linkage to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatry* 49:333–339.
270. Chen CK, Chen SL, Mill J, Huang YS, Lin SK, Curran S, et al. 2003. The dopamine transporter gene is associated with attention deficit hyperactivity disorder in a Taiwanese sample. *Mol Psychiatry* 8:39–396.
271. Lim M. H., Kim H. W., Paik K. C., Cho S. C., Yoon D. Y. and Lee H. J. (2006) "Association of the DAT1 polymorphism with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a family-based approach." *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 141B(3): 309-11
272. Asherson P, Virdee V, Curran S, Ebersole L, Freeman B, Craig I, et al. 1998 Association study of DSM-IV attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and monoamine pathway genes. *Am J Med Genet* 81:549.
273. Palmer CG, Bailey JN, Ramsey C, Cantwell D, Sinsheimer JS, Del’Homme M, et al. 1999. No evidence of linkage or linkage disequilibrium between DAT1 and attention deficit hyperactivity disorder in a large sample. *Psychiatr Genet* 9:157–160.
274. Muglia P, Jain U, Inkster B, Kennedy JL. 2002. A quantitative trait locus analysis analysis of the dopamine transport gene in adults with ADHD. *Neuropsychopharmacology* 27:655–662.
275. Barkley RA, Smith KM, Fischer M, Navia B (2006) An examination of the behavioral and neuropsychological correlates of three ADHD candidate gene polymorphisms (DRD4 7+, DBH TaqI A2, and DAT1 40 bp VNTR) in hyperactive and normal children followed to adulthood. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 141:487–498

276. Lasky-Su J, Neale BM, Franke B, Anney RJ, Zhou K, Maller JB, et al. Genome-wide association scan of quantitative traits for attention deficit hyperactivity disorder identifies novel associations and confirms candidate gene associations. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*.2008;147B:1345–1354.
277. Wohl M, Boni C, Asch M, Cortese S, Orejarena S, Mouren MC, Gorwood P, Purper-Ouakil D. 2008. Lack of Association of the DopamineTransporterGenein aFrenchADHDSample. *Am J Med Genet Part B* 147B:1509–1510.
278. K Brookes et al. The analysis of 51 genes in DSM-IV combined type attention deficit hyperactivity disorder: association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes. *Molecular Psychiatry* (2006) 11, 934–953
279. Barbara Franke et al., Multicenter Analysis of the SLC6A3/DAT1 VNTR Haplotype in Persistent ADHD Suggests Differential Involvement of the Gene in Childhood and Persistent ADHD. *Neuropsychopharmacology* (2010) 35, 656–664
280. Carrasco X, Rothhammer P, Moraga M, Henriquez H, Chakraborty R, Aboitiz F, Rothhammer F (2006) Genotypic interaction between DRD4 and DAT1 loci is a high risk factor for attention-deficit/hyperactivity disorder in Chilean families. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 141B:51–54
281. Henriquez BH, Henriquez HM, Carrasco X, Rothhammer P, Llop RE, Aboitiz F, Rothhammer F (2008) Combination of DRD4 and DAT1 genotypes is an important risk factor for attention deficit disorder with hyperactivity families living in Santiago, Chile *Rev Med Chil* 136:719–724
282. Qian Q, Wang Y, Li J, Yang L, Wang B, Zhou R, Glatt SJ, Faraone SV (2007) Evaluation of potential gene-gene interactions for attention deficit hyperactivity disorder in the Han Chinese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144B:200–206
283. Gabriela ML, John DG, Magdalena BV, Ariadna GS, de Francisco LP, Liz SM, Lino PC, Josefina RG, Ernesto RZ, Carlos CF (2009) Genetic interaction analysis for DRD4 and DAT1 genes in a group of Mexican ADHD patients. *Neurosci Lett* 451:257–260

12. EKLER

EK-1

4-18 YAŞ ÇOCUK VE GENÇLER İÇİN DAVRANIŞ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (CBCL)

ÇOCUĞUN ADI SOYADI:	Ev adresiniz ve Tel.no:	Anne Babanın İşi,eğitimi ve Yaşı
Cinsiyeti	Yaşı:	Babanın işi:.....Tel No:.....Eğitimi:.....Yaşı:.....
☐ Erkek ☐ Kız	Çocuğun doğum tarihi:	Annenin işi:.....Tel No:.....Eğitimi:.....Yaşı:.....
Bugünün tarihi	Ay...Gün...Yıl...	
Ay...Gün...Yıl...	Çocuğunuzun davranışlarıyla ilgili bu formu lütfen görüşlerinizi yansıtacak biçimde yanıtlayınız. Her bir madde ile ilgili bilgi verebilir ve 2.sayfadaki boşluklara yazabilirsiniz. Teşekkürlerimizle.	Formu dolduran:
Okulun Adı:.....		☐ Anne
Sınıfı:.....		☐ Baba
☐ Okula Devam etmiyor		☐ Diğer.....Çocukla olan ilişkisi.....

1.ÇOCUĞUNUZUN YAPMAKTAN EN ÇOK HOŞLANDIĞI SPORLARI SIRALAYINIZ. Örneğin: Yüzme, futbol, basketbol, voleybol, atletizm, tekvando, jimnastik, bisiklete binme, güreş, balık tutma gibi.

	Yaşıtlarına oranla çocuğunuz her birine ne kadar zaman ayırır?				Yaşıtlarına oranla çocuğunuz her birinde ne kadar başarılıdır?			
	Bilmiyorum	Normalden az	Normal	Normalden fazla	Bilmiyorum	Normalden az	Normal	Normalden fazla
a.....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
b.....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
c.....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

II. ÇOCUĞUNUZUN SPOR DIŞINDAKİ İLGİ ALANLARI UĞRAŞ, OYUN VE AKTİVİTELERİNİ SIRALAYINIZ.Örneğin pul, bebek, araba, akvaryum, el işi, satranç, müzik aleti çalmak, şarkı söylemek,resim yapmak gibi (Radyo dinlemeyi yada televizyon izlemeyi katmayınız).

	Yaşıtlarına oranla çocuğunuz her birine ne kadar zaman ayırır?.				Yaşıtlarına oranla çocuğunuz her birinde ne kadar başarılıdır?			
	Bilmiyorum	Normalden az	Normal	Normalden fazla	Bilmiyorum	Normalden az	Normal	Normalden fazla
a.....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
b.....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
c.....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

III.ÇOCUĞUNUZUN ÜYESİ OLDUĞU KURULUŞ,KULÜP, TAKIM YADA GRUPLARI SIRALAYINIZ.(Spor, müzik,izcilik, folklor gibi).

	Yaşıtlarına oranla çocuğunuz her birinde ne kadar aktiftir?			
	Bilmiyorum	Az aktif	Normal	Çok aktif
a.....	☐	☐	☐	☐
b.....	☐	☐	☐	☐
c.....	☐	☐	☐	☐

IV. ÇOCUĞUNUZUN EVDE YA DA EV DIŞINDA YAĞTIĞI İŞLERİ SIRALAYINIZ.Örneğin gazete alma, bakkala gitme,pazara gitme, elektrik-su faturasını yatırma, çocuk bakımı, yatak düzeltme, sofrayı kurma, kaldırma, bir dükkanda çalışma gibi ödeme yapılan ve yapılmayan her türlü işleri katınız.

	Yaşıtlarına oranla çocuğunuz her birinde ne kadar aktiftir?			
	Bilmiyorum	Az aktif	Normal	Çok aktif
a.....	☐	☐	☐	☐
b.....	☐	☐	☐	☐
c.....	☐	☐	☐	☐

V-1.ÇOCUĞUNUZUN YAKLAŞIK OLARAK KAÇ TANE YAKIN ARKADAŞI VARDIR? (Kardeşlerini katmayınız)

Hiç yok 1 2 ya da 3 4 ya da fazla

☐ ☐ ☐ ☐

2-ÇOCUĞUNUZ OKUL DIŞI ZAMANLARDA HAFTADA KAÇ KEZ ARKADAŞLARIYLA BİRLİKTE OLUR?(Kardeşleri katmayınız)

Hiç yok 1 2 ya da 3 4 ya da fazla

☐ ☐ ☐ ☐

VI.YAŞITLARINA ORANLA ÇOCUĞUNUZUN;

Kötü Normal sayılır Oldukça iyidir Kardeşi yoktur

a.Kardeşleriyle arası nasıldır?

☐ ☐ ☐ ☐

b.Diğer çocuklarla arası nasıldır?

☐ ☐ ☐

c.Ana babasına karşı davranışı nasıldır?

☐ ☐ ☐

d.Kendi başına oyun oynaması ve iş yapması nasıldır?

☐ ☐ ☐

VII.1.ÇOCUĞUNUZUN OKUL BAŞARISI NASILDIR? (6 yaş ve yukarısı için)Çocuğunuz eğer okula gitmiyorsa lütfen nedenini belirtiniz.....

Başarısız Orta Başarılı Çok başarılı

a.Okuma, yazma, Türkçe

☐ ☐ ☐ ☐

b.Hayat Bilgisi , Sosyal Bilgiler

☐ ☐ ☐ ☐

c.Aritmetik

☐ ☐ ☐ ☐

d.Fen Bilgisi

☐ ☐ ☐ ☐

Diğer derslerde nasıldır? Örneğin:Yabancı dil, bilgisayar (Beden Eğitimi, resim ve müziği katmayınız)

e.....

☐ ☐ ☐ ☐

f.....

☐ ☐ ☐ ☐

g.....

☐ ☐ ☐ ☐

2.ÇOCUĞUNUZ ALT ÖZEL SINIF YA DA BİR ÖZEL EĞİTİM KURUMDA OKUYOR MU?

☐ Hayır ☐ Evet-Ne tür bir sınıf ya da okul?.....

3.ÇOCUĞUNUZ HİÇ SINIFTA KALDI MI?

☐ Hayır ☐ Evet-Kaçıncı sınıfta ve nedeni.....

4. ÇOCUĞUNUZUN OKULDA DERS YA DA DERS DIŞI SORUNLARI OLDU MU?

☐ Hayır ☐ Evet-açıklayınız.....

Bu sorunlar ne zaman başladı?.....

Sorunlar bitti mi?

☐ Hayır ☐ Evet-ne zaman.....

5.ÇOCUĞUNUZUN HERHANGİ BİR HASTALIĞI,FİZİKSEL RAHATSIZLIĞI YA DA ZİHİNSEL ÖZÜRÜ VAR MIDIR?

☐ Hayır ☐ Evet-açıklayınız.....

6.ÇOCUĞUNUZUN SİZİ EN ÇOK ÜZEN, KAYGILANDIRAN ÖZELLİKLERİ NELERDİR?

.....

.....

.....

7.ÇOCUĞUNUZUN EN BEĞENDİĞİNİZ ÖZELLİKLERİNİ BELİRTİNİZ

.....

.....

0:Doğru değil (bildiğiniz kadarıyla)

1:Bazen ya da biraz doğru

2:Çok ya da sıklıkla doğru

0 1 2 57.İnsanlara fiziksel saldırıda bulunur	0 1 2 85.Acayip, tuhaf düşünceleri vardır (açıklayınız):.....
0 1 2 58.Burnuyla, cildiyle, vücudunun başka kısımlarıyla oynar ve yolar (açıklayınız):.....	0 1 2 86.İnatçı, somurtkan ve rahatsız edicidir.
0 1 2 59.Herkesin ortasında cinsel organlarıyla oynar	0 1 2 87. Duygu durumunda ani değişiklikler olur
0 1 2 60.Cinsel organlarıyla çok fazla oynar	0 1 2 88.Çok sık küser
0 1 2 61.Okul başarısı düşüktür	0 1 2 89.Şüphedir
0 1 2 62.Dengesiz ve sakardır	0 1 2 90.Küfürü ve açık, saçık konuşur
0 1 2 63.Kendinden büyük çocuklarla olmayı tercih eder	0 1 2 91.Kendini öldürmekten söz eder
0 1 2 64.Kendinden küçük çocuklarla olmayı yı tercih eder	0 1 2 92.Uykuda yürür ve konuşur(açıklayınız):.....
0 1 2 65.Konuşmayı reddeder	0 1 2 93.Çok fazla konuşur
0 1 2 66.Bazı hareketleri tekrar tekrar yapar (Tanımlayınız):.....	0 1 2 94.Başkalarıyla çok fazla dalga geçer , alay eder
0 1 2 67.Evden kaçır	0 1 2 95.Öfke nöbetleri vardır, çok fazla öfkelenir
0 1 2 68:Çok bağırır ,çağırır	0 1 2 96.Cinsel konuları fazlaca düşünür
0 1 2 69.Sır vermez, düşüncelerini kendine saklar	0 1 2 97.İnsanları tehdit eder
0 1 2 70.Olmayan şeyleri görür(Açıklayınız):.....	0 1 2 98. Parmak emer
0 1 2 71.Sıkılğan ve utangaçtır	0 1 2 99.Temizliğe ve titizliğe aşırı düşkündür
0 1 2 72.Yangın çıkartır	0 1 2 100.Uyku sorunu vardır.....
0 1 2 73.Cinsel sorunları vardır (Açıklayınız):.....	0 1 2 101.Okuldan kaçır, dersini asar
0 1 2 74.Gösteriştin hoşlanır, maskaralık yapar	0 1 2 102.Hareketsiz ve yavaştır, enerjik değildir
0 1 2 75.Çekingen ve ürkektir	0 1 2 103.Mutsuz, üzgün, çökkün ve bezgindir
0 1 2 76.Çocukların çoğundan daha az uyur	0 1 2 104.Çok gürültücüdür
0 1 2 77.Çocukların çoğundan gece ve gündüz daha çok uyur (Açıklayınız):.....	0 1 2 105.Tıbbi amaç dışında alkol yada ilaç kullanır (açıklayınız):.....
0 1 2 78.Kakası ile oynar ya da etrafa bulaştırır	0 1 2 106:Etrafındaki eşyalara amaçsız olarak zarar vermekten zevk alır.
0 1 2 79.Konuşma güçlüğü vardır (Açıklayınız):.....	0 1 2 107.Gündüz altını ıslatır
0 1 2 80.Boş gözlerle uzun uzun bakar	0 1 2 108.Yatağını ıslatır
0 1 2 81.Evden çalmaları vardır	0 1 2 109.Sızlanır, mızırdanır
0 1 2 82.Evin dışında çalmaları vardır	0 1 2 110.Karşı cinsten olmayı ister
0 1 2 83.İhtiyacı olmayan nesneleri toplar, biriktirir (Tanımlayınız):.....	0 1 2 111.İçe kapanıktır, başkalarıyla birlikte olmak istemez
0 1 2 84.Acayip, tuhaf davranışları vardır (açıklayınız):.....	0 1 2 112.Evhamlıdır, her şeyi dert edinir
	113.Çocuğunuzun yukarıdaki listede belirtilmeyen başka sorunu varsa yazınız.
	0 1 2

EK-2

ÇOCUK ve ERGENLERDE YIKICI DAVRANIM BOZUKLUKLARI İÇİN DSM-IV'e DAYALI TARAMA ve DEĞERLENDİRME
ÖLÇEĞİ

I.BÖLÜM**A-DİKKATSİZLİK**

SORUN	Sorunun Derecesi			
	Yok	Biraz	Fazla	Çok Fazla
1- Dikkatini ayrıntılara veremez ya da okul ödevlerinde işinde ya da diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yapar.	0	1	2	3
2- Üzerine aldığı görevlerde ya da oynadığı oyunlarda dikkatini sürdürmede zorluk çeker.	0	1	2	3
3- Kendisine doğrudan hitap edildiğinde dinlemiyormuş gibi görünür.	0	1	2	3
4- Yönergeleri gerektiği gibi izlemez ve okul ödevlerini, ufak tefek işleri ya da işyerindeki görevlerini tamamlayamaz.	0	1	2	3
5- Görev ve etkinliklerini düzenlemekte güçlük çeker.	0	1	2	3
6- Uzun süreli dikkat gerektiren işlerden (okul ödevi – ev ödevi gibi) kaçınır.	0	1	2	3
7-Üzerine aldığı görev ya da etkinlikler için gerekli olan eşyaları (kalem, kitap, oyuncak araç-gereç gibi) kaybeder.	0	1	2	3
8- Dikkati kolayca dağılır.	0	1	2	3
9- Günlük etkinliklerde unutkanlır.	0	1	2	3

IA bölümünde karşılanan ölçüt sayısı

...../9

IA bölümünde alınan toplam puan

...../27

B-AŞIRI HAREKETLİLİK /DÜRTÜSELLİK

AŞIRI HAREKETLİLİK

SORUN

Sorunu Derecesi

Yok Biraz Fazla Çok Fazla

10- Elleri ayakları kıpır kıpır ya da oturduğu yerde kıpırdanır.

0 1 2 3

11- Sınıfta ya da oturması gereken diğer durumlarda yerinde oturmaz.

0 1 2 3

12- Uygun olmayan durumlarda sağa sola koşuşturur ya da tırmanır. (Gençlerde ya da erişkinlerde huzursuzluk il sınırlı olabilir)

0 1 2 3

13-Sakince oyu oynamakta ya da boş zaman etkinliklerine katılmakta güçlük çeker.

0 1 2 3

13- Hep hareket halindedir ya da sanki motor takmış gibi davranır.

0 1 2 3

14-Çok konuşur.

0 1 2 3

DÜRTÜSELLİK

SORUN

16-Soruların soru tamamlanmadan yanıt verir.

0 1 2 3

17-Sırasını beklemekte güçlük çeker.

0 1 2 3

18- Başkalarının sözünü keser ya da yaptıklarının

0 1 2 3

arasına girer. (başkalarının konuşmaları ya da oyunlarına burnunu sokar)

II.BÖLÜM

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

III.BÖLÜM

SORUN	Sorunu Derecesi			
	Yok	Biraz	Fazla	Çok Fazla
A-İnsanlara ve Hayvanlara Karşı Saldırganlık				
27- Kabadayılık eder, tehdit eder ya da gözdağı verir.	0	1	2	3
28- Kavga dövüş başlatır.	0	1	2	3
29- Başkalarına ciddi biçimde fiziksel zarar vererek silah (sopa,taş,kırık şişe,bıçak,tabanca vb.) kullanır.	0	1	2	3
30- İnsanlara fiziksel olarak acımasız davranır.	0	1	2	3
31 Hayvanlara fiziksel olarak acımasız davranır.	0	1	2	3
32- Başkalarının gözü önünde hırsızlık (saldırganlık soygun, çanta kapıp kaçmak tehdit ile soyma silahla soygun) yapar.	0	1	2	3
33- Başka birisine cinsel etkinlikte bulunmak için zorlar.	0	1	2	3

B- Mala Zarar Verme

34-Ciddi hasar vermek amacıyla yangın çıkarır.	0	1	2	3
35- Başkalarının malına mülküne isteyerek zarar verir. (yangın çıkarma dışında)	0	1	2	3

C-Dolandırıcılık yada Hırsızlık

36- Başkalarının evin, binasına ya da aracına zorla girer.	0	1	2	3
37- Bir şey elde etmek, bir çıkar sağlamak ya da sorumluluklardan kaçmak için yalan söyler (başkalarını atlatır)	0	1	2	3
38-Hiç kimse görmeden değerli şeyler çalar. (Mağazalardan mal çalma, sahtekarlık	0	1	2	3

Yok Biraz Fazla Çok Fazla

D- Kuralları Ciddi Biçimde Bozma

39- 13 yaşından öncesinden başlayarak ailenin yasaklarına karşın geceyi dışarıda geçirir.	0	1	2	3
40- Anne babasının ya da onların yerini tutan kişilerin evinde yaşarken en az iki kez geceyi evden kaçtı (ya da uzun süreli dönmemişse bir kez)	0	1	2	3
41- 13 yaş öncesinden başlayarak okuldan kaçır.	0	1	2	3

EK-3

ÇOCUKLUK ÇAĞI DEPRESYON ÖLÇEĞİ (CDI)

AÇIKLAMA:

Aşağıda, çocukların kendileriyle ilgili duygularını ifade ederken kullandıkları bazı cümleler verilmiştir. Her maddeyi dikkatlice okuyunuz ve şu an dahil son iki haftayı göz önünde bulundurarak, size en uygun olan ifadeye çarpı işareti (x) koyunuz. Teşekkürler !...

A.)1-Kendimi arada sırada üzgün hissederim.

2-Kendimi sık sık üzgün hissederim.

3-Kendimi her zaman üzgün hissederim.

B.)1-İşlerim hiçbir zaman yolunda gitmeyecek.

2-İşlerimin yolunda gidip gitmeyeceğinden emin değilim.

3-İşlerim yolunda gidecek.

C.)1-İşlerimin çoğunu doğru yaparım.

2-İşlerimin birçoğunu yanlış yaparım.

3-Her şeyi yanlış yaparım.

D.)1-Birçok şeyden hoşlanırım.

2-Bazı şeylerden hoşlanırım.

3-Hiçbir şeyden hoşlanmam.

E.)1-Her zaman kötü bir çocuğum.

2-Çoğu zaman kötü bir çocuğum.

3-Arada sırada kötü bir çocuğum.

F.)1-Arada sırada başıma kötü bir şeylerin geleceğini düşünüyorum.

2-Sık sık başıma kötü şeylerin geleceğinden endişelenirim.

3-Basıma çok kötü şeylerin geleceğinden eminim.

G.)1-Kendimden nefret ederim.

2-Kendimi beğenmem.

3-Kendimi beğenirim.

H.)1-Bütün kötü şeyler benim hatam.

2-Kötü şeylerin bazıları benim hatam.

3-Kötü şeyler genellikle benim hatam değil.

I.)1-Kendimi öldürmeyi düşünmem.
2-Kendimi öldürmeyi düşünürüm ama yapmam.
3-Kendimi öldürmeyi düşünüyorum.

İ.)1-Her gün içimden ağlamak gelir.
2-Birçok günler içimden ağlamak gelir.
3-Arada sırada içimden ağlamak gelir.

J.)1-Her şey her zaman beni sıkır.
2-Her şey sık sık beni sıkır.
3-Her şey arada sırada beni sıkır.

K.)1-İnsanlarla beraber olmaktan hoşlanırım.
2-Çoğu zaman insanlarla beraber olmaktan hoşlanmam.
3-Hiçbir zaman insanlarla beraber olmaktan hoşlanmam.

L.)1-Herhangi bir şey hakkında karar veremem.
2-Herhangi bir şey hakkında karar vermek zor gelir.
3-Herhangi bir şey hakkında kolayca karar veririm.

M.)1-Güzel / Yakışıklı sayılırım.
2-Güzel /Yakışıklı olmayan yanlarım var.
3-Çirkinim.

N.)1-Okul ödevlerimi yapmak için her zaman kendimi zorlarım.
2-Okul ödevlerimi yapmak için çoğu zaman kendimi zorlarım.
3-Okul ödevlerimi yapmak sorun değil.

O.)1-Her gece uyumakta zorluk çekerim.
2-Birçok gece uyumakta zorluk çekerim.
3-Oldukça iyi uyurum.

Ö.)1-Arada sırada kendimi yorgun hissederim.
2-Birçok gün kendimi yorgun hissederim.
3-Her zaman kendimi yorgun hissederim.

P.)1-Hemen her gün canım yemek yemek istemez.
2-Çoğu gün canım yemek yemek istemez.
3-Oldukça iyi yemek yerim.

R.)1-Ağrı ve sızılardan endişe etmem.
2-Çoğu zaman ağrı ve sızılardan endişe ederim.
3-Her zaman ağrı ve sızılardan endişe ederim.

S.)1-Kendimi yalnız hissetmem.
2-Çoğu zaman kendimi yalnız hissederim.
3-Her zaman kendimi yalnız hissederim.

Ş.)1-Okuldan hiç hoşlanmam.
2-Arada sırada okuldan hoşlanırım
3-Çoğu zaman okuldan hoşlanırım.
115

T.)1-Birçok arkadaşım var.
2-Birkaç arkadaşım var ama daha fazla olmasını isterdim.
3-Hiç arkadaşım yok.

U.)1-Okul başarımlı iyi.
2-Okul başarımlı eskisi kadar iyi değil.
3-Eskiden iyi olduğum derslerde çok başarısızım.

Ü.)1-Hiçbir zaman diğer çocuklar kadar iyi olamıyorum.
2-Eğer istersem diğer çocuklar kadar iyi olurum.
3-Diğer çocuklar kadar iyiyim.

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

Y.)1-Bana söyleneni genellikle yaparım.
2-Bana söyleneni çoğu zaman yaparım.
3-Bana söyleneni hiçbir zaman yapmam.

Z.)1-İnsanlarla iyi geçinirim.
2-İnsanlarla sık sık kavga ederim.
3-İnsanlarla her zaman kavga ederim.

EK-4**ÖĞRETMEN BİLGİ FORMU(ÖBF)**

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

ÖĞRENCİNİN ADI SOYADI:		ANNE-BABANIN İŞİ, EĞİTİMİ VE YAŞI:	
CİNSİYETİ: () ERKEK () KIZ	YAŞI:	BABANIN İŞİ: ANNENİN İŞİ:	EĞİTİMİ: EĞİTİMİ:
BUGÜNÜN TARİHİ: AY GÜN YIL	DOĞUM TARİHİNİZ: AY GÜN YIL	FORMU DOLDURAN () Sınıf öğretmeni(adı) () Rehber öğretmen () DİĞER	
SINIFI:	OKULUN ADI:		

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

II. Bu öğrenciyi ne kadar iyi tanıyorsunuz?

() İyi tanıyorum () Oldukça iyi tanıyorum () Çok iyi tanıyorum

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

IV. Okul türü ve uygulanan eğitim sistemini lütfen belirtiniz.

() Devlet okulu () Tam gün () Üçlü öğretim
() Özel okul () Yarım gün

V. Öğrencinizin her hangi bir alanda özel eğitime ihtiyacı var mıdır?

() Bilmiyorum () Hayır () Evet- Ne tür?

VI. Öğrenciniz hiç sınıfta kaldı mı?

() Bilmiyorum () Hayır () Evet-Kaçıncı sınıfta?
.....

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

DERSLER	1. Sınıf düzeyinin çok altında	2. Sınıf düzeyinin altında	3. Sınıf düzeyinde	4. Sınıf düzeyinin üstünde	5. Sınıf düzeyinin çok üstünde
1.	()	()	()	()	()
2.	()	()	()	()	()
3.	()	()	()	()	()
4.	()	()	()	()	()
5.	()	()	()	()	()
6.	()	()	()	()	()

Copyright 1991 T.M. Achenbach, U. of Vermont,
Türkçe çeviri ve uyarlaması: Neşe Enel ve Melis Akçakan tarafından
yapılmış ve basılmıştır (1992). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi Bilim Dalı

Reproduced by permission, 1991 baskısı

VIII. Yaşıtlarına oranla öğrenciniz

1. Çok az 2. Oldukça az 3. Az 4. Normal sayılır 5. Fazla 6. Oldukça fazla 7. Çok fazla

- | | | | | | | | |
|--------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1. Derslerinde başarılı mıdır? | () | () | () | () | () | () | () |
| 2. Uyumlu mudur? | () | () | () | () | () | () | () |
| 3. Kolay öğrenir mi? | () | () | () | () | () | () | () |
| 4. Mutlu mudur? | () | () | () | () | () | () | () |

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

() Hayır () Evet- Adı.....

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

() Hayır () Evet(Testlerin Adı)..... Sonucu:.....
.....
.....

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

() Hayır () Evet açıklayınız.....

Bu öğrencinin sizi en çok kaygılandıran özelliği nedir?

.....
.....
.....
.....
.....
.....

Bu öğrenciyi en iyi tanımlayan olumlu özellikleri belirtiniz:

.....
.....
.....
.....
.....
.....

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

.....
.....
.....
.....
.....
.....

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

0: Doğru değil

1: Bazen ya da biraz doğru

2: Çok ya da sıklıkla doğru

0 1 2	1. Yaşından daha küçük bir çocuk gibi davranır.	0 1 2	31. Kötü bir şey düşünmekten ya da yapmaktan korkar.
0 1 2	2. Sınıfta uyarıldığında, garip sesler çıkarır.	0 1 2	32. Mükemmel olmasının gerektiğine inanır.
0 1 2	3. Çok tartışır.	0 1 2	33. Kimseyle onu sevmediğine inanır ve bundan yakınır.
0 1 2	4. Başladığı işi bitiremez.	0 1 2	34. Başkasının ona zarar vereceğini, kötülük yapacağını düşünür.
0 1 2	5. Karşı cinsten biri gibi davranır.	0 1 2	35. Kendini değersiz hisseder.
0 1 2	6. Öğretmenlere ve diğer okul personeline karşı gelir.	0 1 2	36. Çok sık bir yerlerini incitir, başı kazadan kurtulmaz.
0 1 2	7. Övünür, yüksekte atar, hava yapar.	0 1 2	37. Çok kavga dövüş eder.
0 1 2	8. Dikkatini uzun süre bir konu üzerinde toplayamaz.	0 1 2	38. Oturma aley edilirdir (arkadaşları oturma çok aley eder).
0 1 2	9. Bazı düşüncelerini kafasına takar ve bunları aklından çıkarmaz.	0 1 2	39. Baş belada olan kişilerle dolaşır.
0 1 2	10. Yerinde rahat duramaz, çok hareketlidir.	0 1 2	40. Olmayan sesler işitir (Açıklayınız).....
0 1 2	11. Yetişkinlerin dizini dibinden ayırmaz, onlara çok bağımlıdır.	0 1 2	41. Düşünmeden ya da aniden hareket eder (aklına eseni yapar).
0 1 2	12. Yalnızlıktan yakınır.	0 1 2	42. Başkalarıyla beraber olmaksızın, yalnız kalmayı tercih eder.
0 1 2	13. Kafası karışıktır, şaşkın görünür.	0 1 2	43. Yalan söyler ve hile yapar.
0 1 2	14. Çok ağlar.	0 1 2	44. Tırmıklarını yer.
0 1 2	15. Kıpır kıpırdır....	0 1 2	45. Sinirli ve gergindir.
0 1 2	16. Başkalarına eziyet etmekten hoşlanır, zalimce davranır.	0 1 2	46. Kas seymimleri ve tikleri vardır.....
0 1 2	17. Hayale dalar gider, kendini unuttur.	0 1 2	47. Kurallara çok fazla uyar.
0 1 2	18. Bile bile kendine zarar verir ya da intihar girişiminde bulunur.	0 1 2	48. Diğer öğrenciler tarafından sevilmez.
0 1 2	19. Hep dikkat çekmek ister.	0 1 2	49. Öğrenme güçlüğü vardır.
0 1 2	20. Eşyalarına zarar verir.	0 1 2	50. Çok korkak ve kaygılıdır.
0 1 2	21. Ailesine ya da başkalarına ait eşyalar zarar verir.	0 1 2	51. Baş dönmesi vardır.
0 1 2	22. Yönergeleri izlemekte güçlük çeker.	0 1 2	52. Çok suçluluk duyar.
0 1 2	23. Okulda söz dinlemez.	0 1 2	53. Sırasını beklemeden konuşur.
0 1 2	24. Diğer öğrencileri rahatsız eder.	0 1 2	54. Aşırı yorgundur.
0 1 2	25. Diğer öğrencilerle iyi geçinemez.	0 1 2	55. Çok kiloludur.
0 1 2	26. Kötü davranışlardan dolayı utanmaz, suçluluk duymaz.	0 1 2	56. Tıbbi nedeni bilinmeyen bedensel şikayetleri vardır.
0 1 2	27. Genellikle korkağıdır.	0 1 2	a) Ağrılar, sıızlar
0 1 2	28. Yenilip içilmeyecek şeyleri yer, ya da içer (kum,kil, kalem, silgi gibi).....	0 1 2	b) Baş ağrıları
0 1 2	29. Bazı hayvanlardan ve okuldaki ortamlardan ya da yerlerden korkar (Açıklayınız).....	0 1 2	c) Bulantı, kusma hissi
0 1 2	30. Okula gitmekten korkar.	0 1 2	d) Gözle ilgili şikayetler.....
		0 1 2	e) Döküntüler ya da cilt sorunları
		0 1 2	f) Mide karın ağrısı ve kramplar

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

BUTÜN MADDELERİ CEVAPLAYIP CEVAPLAMADIĞINIZI LÜTFEN KONTROL EDİNİZ.

EK.5

Genetik Çalışmalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Form 13)

Araştırmanın Adı : Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda DAT1 ve DRD4 gen polimorfizminin incelenmesi

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

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

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun genetik (kalıtsal) nedenlerini bulmak üzere yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda DAT1 ve DRD4 gen polimorfizminin incelenmesidir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni çocuğunuzda Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) tanısının konulmuş olmasıdır. Ege Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı bu hastalığın nedenlerini ortaya çıkaracak bir araştırma gerçekleştirilecektir. Kendinizde bir şikayet olmasa bile katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir. Araştırmaya katılacak gönüllü sayısı 300 dür.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Prof. Dr. Eyüp Sabri Ercan veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından psikiyatrik muayeneniz yapılacak ve bulgular kaydedilecektir. Bu kayıtlar ilerde tekrar incelenerek doğru tanı konulmasına yardımcı olacaktır. Bu kayıtlar kimliğiniz belirtilmeden tıp öğrencilerinin eğitiminde veya bilimsel nitelikte yayınlarda kullanılabilir. Bu amaçların dışında bu kayıtlar kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir.

Bu çalışmayı yapabilmek için çocuğunuzdan tükürük almamız gerekmektedir. Bu tükürükten genetik materyal, DNA elde edilecektir. Bu aşamada başarısız olduğunda bir kez daha tükürük almamız gerekebilir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Tükürük alınması sırasında oluşabilecek riskler: Tükürük alma işlemi ile ilgili herhangi bir risk bulunmamaktadır.

Yapılacak genetik testin getirebileceği olası riskler: Genetik bilginin kullanılmasına bağlı olarak sosyal, ekonomik ve psikolojik sorunlar ortaya çıkabilir. Size ait genetik bilginin gizli kalacağına dair elimizden geleni yapacağız. Ancak hemen belirtmemiz gerekir ki; yaptığımız testler sizin veya ailenizin bir ferdinin ileriki bir zamanda bu genetik hastalıktan etkilenebileceğini ortaya çıkarabilir. Bu bilginin kötü yönde kullanılması sizi ekonomik ve sosyal yönden etkileyebileceği gibi, böyle bir hastalığa sahip olduğunuzu öğrenmeniz sizi psikolojik yönden de etkileyebilir. Sizin anormal bir gen taşıdığınızı saptadığımızda bulgularımızı herhangi bir ücret talep etmeden size bildireceğiz. Ancak böylesi bir bilgiyi öğrenmeyi reddetmek her zaman hakkınızdır. Yine hemen belirtmeliyiz ki; bu bilgiyi sizin dışınızda birisi ile paylaşmamız sadece sizin izninizle olacaktır.

Yukarıda sayılanlar böylesi bir analizde yaşanabilecek potansiyel risklerdir. Ancak bunlardan en az oranda zarar görmeyi sağlamak için elimizden geleni yapacağız. Çalışmanın devamı sırasında ortaya çıkabilecek sorun ve riskler katılımcının/hastanın kendisine ya da ebeveyni/sorumlusuna iletilecektir.

Yapılacak genetik testin getireceği olası yararlar: Böyle bir analiz ilgili genetik hastalığın nedeninin öğrenilmesinde yararlı olacaktır. Şu anda bu çalışmanın hemen size veya çocuğunuza bir fayda olarak dönüp dönmeyeceğini bilmiyoruz. Ancak ilgili hastalığın temelinde yatan nedenlerin öğrenilmesi ileride ilgili hastalıktan etkilenmiş bireylere fayda sağlayacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz. Eğer örneğinizin imha edilmesine karar vererseniz, bu isteğinizden önce üretilmiş her türlü veri ve yapılmış analiz ortadan kaldırılmayacak ama daha fazla analiz yapılmayacaktır. Aksi halde, saklama süresinin sonunda örneğin imha edilmesinden destekleyici/araştırmacı sorumludur.

Tükürük Örneklerinin Saklanması

Sizden alınan örneklerin kullanımı bu olur formunda tanımlanan araştırma ile sınırlı olacaktır. Eğer bu örnekleri bu olur formunda tanımlanmayan başka test/amaçlar için kullanmak istersek, önce Etik Kurul'a onay verilmesi için başvurulacaktır. Eğer yeni çalışma onaylanacak olursa sizden başka bir bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız istenecektir.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Ali Bacanlı tarafından Ege Üniversitesi Çocuk Psikiyatrisi’ de tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

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

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Ali Bacanlı’yı 05054541305-02323901407 telefonlarından ve 2002 Sk. No:25 Nergiz Karşıyaka/İZMİR adresinden ulaşabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİ DIŞINDAN YETKİN BİR HEKİMİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		