

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRI ANABİLİM DALI**

**ERİŞKİN DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞUNDA
METİLFENİDAT HCL TEDAVİSİNE YANIT İLE SNAP-25 GEN
POLİMORFİZMİNİN İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. GONCA AYŞE ÜNAL
DANIŞMAN
PROF.DR. HASAN HERKEN**

DENİZLİ - 2012

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRI ANABİLİM DALI**

**ERİŞKİN DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞUNDA
METİLFENİDAT HCL TEDAVİSİNE YANIT İLE SNAP-25 GEN
POLİMORFİZMİNİN İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. GONCA AYŞE ÜNAL**

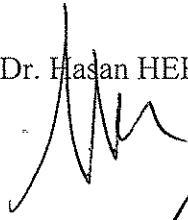
**DANIŞMAN
PROF.DR. HASAN HERKEN**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 18.05.2011 tarih ve 2011TPF026 nolu kararı ile desteklenmiştir.
DENİZLİ - 2012

Prof.Dr.Hasan Herken danışmanlığında Dr. Gonca Ayşe Ünal tarafından yapılan “Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Metilfenidat HCL Tedavisine Yanıt ile SNAP-25 Gen Polimorfizminin İlişkisi ” başlıklı tez çalışması 11.09.2012 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Psikiyatri Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof.Dr. Hasan HERKEN



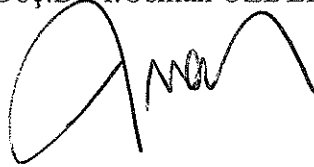
ÜYE

Prof.Dr. R.Filiz KARADAĞ



ÜYE

Doç.Dr. İ.Osman ÖZDEL



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.
11.09.2012


Prof. Dr. Mustafa KILIÇ
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince ve bu çalışmanın başlangıç aşamasından itibaren katkılarından dolayı tez danışmanım Prof.Dr. Hasan Herken'e, beni uzman hekimliğe hazırlayan hocalarım Prof.Dr. Nalan Kalkan Oğuzhanoğlu'na, Doç.Dr. Osman Özdel'e, Doç.Dr. Abdullah Cem Şengül'e, Prof.Dr. Figen Çulha Ateşçi'ye, Prof.Dr. Filiz Karadağ'a, Yrd.Doç.Dr. Gülfizar Varma'ya, çalışmam süresince olanaklarını kullandığım Pamukkale Üniversitesi'ne, her aşamada yanımda olan asistan arkadaşlarıma, servis hemşirelerimize, bölüm sekreterlerimiz Eren Er ve Yeliz Dinçer'e, MR teknisyeni Nihat Çalışan'a, çalışmamı beraber yürüttüğüm radyoloji ve genetik bölümüne, çalışma süresi boyunca, her türlü desteği, akademik katkıyı sağlayan ve bana yol gösteren Dr. Ayşe Nur İnci Kenar'a ve Dr. Adil Zorlu'ya, hiçbir karşılık beklemeden bilim adına çalışmama gönüllü olarak katılan hastalarıma, her zaman yanımda olan aileme, varlığı ile moral ve neşe kaynağım olan kardeşim Nuran'a sonsuz teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI	I
TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
SİMGELER VE KISALTMALAR	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
TABLolar DİZİNİ	IX
ÖZET	X
İNGİLİZCE ÖZET	XI
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
TARİHÇE	3
EPİDEMİYOLOJİ	5
ETİYOLOJİ	6
Prenatal ve Doğumsal Etkenler	6
Biyokimyasal ve Çevresel Etkenler	7
Psikososyal Etkenler	7
Nörokimyasal Etkenler	8
Genetik Etkenler	9
<i>Moleküler Genetik Çalışmalar</i>	10
<i>Gen Çevre Etkileşimi</i>	12
Beyinde Yapısal Değişiklikler	13
Yapısal Beyin Görüntüleme	15
<i>MR spektroskopi (MRS) çalışmaları</i>	16
TANI	18
KLİNİK	18
AYIRICI TANI	20
EŞLİK EDEN BOZUKLUKLAR	21
TEDAVİ	22
DEHB Farmakoterapisi	22

Metilfenidat HCl	23
Nonfarmakolojik tedaviler	24
GEREÇ VE YÖNTEM	25
BULGULAR	31
TARTIŞMA	54
SONUÇLAR	64
KAYNAKLAR	67

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACC	Anterior Singulat Korteks
ATP	Adenosine Triphosphate
CHESS	Shift Selektif Puls
Cho	Kolin
COMT	Katekolamin-metil-transferaz
Cr	Kreatin
CSI	Chemical Shift Imaging
DAT	Dopamin Taşıyıcı Reseptörü
DB	Davranış Bozukluğu
DBH	Dopamin Beta Hidroksilaz
DEHB	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DLPFK	Dorsolateral Prefrontal Korteks
DNA	Deoksiribonükleik asit
DRD3	Dopamin Reseptör D3
DRD4	Dopamin Reseptör D4
DRD5	Dopamin Reseptör D5
DSHS	Department of State Health Service
DSM	Diagnosics and Statistical Manual for Mental Disorder: (Akıl Hastalıklarının Tanı ve İstatistik El Kitabı)
DSM-IV-TR	Criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Me Disorders, fourth edition, Text Revision
EEG	Elektroensefalografi
fMRG	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

fMRI	İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme
fNIRS	Fonksiyonel Near-Infrared Spectroscopy
FSE	Fast Spin Eko
GABA	Gama Aminobütirik Asit
Glx	Glutamat ve glutamin
H1 MRS	Proton MRS
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HTR1B	5-hydroxytryptamine Receptor
ICD	International Classification of Diseases (Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması)
MBD	Minimal Brain Dysfunction
MPH	Metilfenidat
MR	Manyetik Rezonans
MRS	Manyetik Rezonans Spektroskopi
m-RNA	Messenger RNA
MTA	Multimodal Treatment Study
Myo-I	Myo-inozitol
NAA	N-asetil Aspartat
OKB	Obsesif Kompulsif Bozukluk
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
PCr	Kreatin Fosfat
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
PRESS	Point-resolved Spectroscopy
SCID-I	Structured Clinical Interview For DSM-IV Axis I Disor (Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüş

SNAP-25	The Synaptosomal-associated Protein, 25 kDa
SNARE	The Soluble N-ethylmaleimide-sensitive Factor Attachn Protein Receptor
SPECT	Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
VAMP	Vesicle-associated Membrane Protein (Sinaptobrevin)
TE	Eko Time
VOI	Volume of Interest (İncelenen Volüm Miktarı)
ZKT	Zihin Kuramı Testi
5-HT	Serotonin
5-HTT	Serotonin Transporter Gene
HTR (2A)	Serotonin Receptor Gene

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
	No
Şekil 1 Prefrontal korteks, striyatum, anterior singulat korteks ve serebellumun anatomik lokalizasyonları	14
Şekil 2 Tek voksel tekniği ile her bir DLPFK, ACC ve striatum bölgelerine yerleştirilen H1 MRS uygulaması.	28
Şekil 3 H1 MRS çalışması ile elde edilen bölgelerin metabolit değerleri ve oluşan tepe değerlerin grafik gösterimi.	28
Şekil 4 SNAP-25 geni Ddel polimorfizmi genotip dağılımı	32
Şekil 5 SNAP-25 <i>MnlI</i> polimorfizmi genotip dağılımı	32
Şekil 6 DEHB alt tiplerinin dağılımı	33
Şekil 7 Metilfenidat öncesi ve sonrası NAA düzeyleri	34
Şekil 8 Metilfenidat öncesi ve sonrası kreatin düzeyleri	35
Şekil 9 Metilfenidat öncesi ve sonrası kolin düzeyleri	36
Şekil 10 SNAP-25 Ddel polimorfizmi T/T genotipinin anterior singulat kortekste metilfenidat öncesi ve sonrası NAA düzeyleri	38
Şekil 11 SNAP-25 <i>MnlI</i> polimorfizmi G/G genotipinin anterior singulat kortekste metilfenidat öncesi ve sonrası NAA düzeyleri	42

TABLolar	Sayfa No
Tablo 1 Sosyodemografik Özellikler	31
Tablo 2 Metilfenidat öncesi ve sonrası NAA düzeyleri	33
Tablo 3 Metilfenidat öncesi ve sonrası kreatin düzeyleri	34
Tablo 4 Metilfenidat öncesi ve sonrası kolin düzeyleri	35
Tablo 5 MPH öncesi ve sonrasında NAA düzeylerinin SNAP-25 <i>Ddel</i> polimorfizmi genotiplerine göre dağılımı	37
Tablo 6 MPH öncesi ve sonrası kreatin düzeylerinin SNAP-25 <i>Ddel</i> polimorfizmi genotiplerine göre dağılımı	39
Tablo 7 MPH öncesi ve sonrası kolin düzeylerinin SNAP-25 <i>Ddel</i> polimorfizmine göre dağılımı	40
Tablo 8 MPH öncesi ve sonrası NAA düzeylerinin SNAP-25 <i>Mnl</i> polimorfizmi genotiplerine göre dağılımı	41
Tablo 9 MPH öncesi ve sonrası kreatin düzeylerinin SNAP-25 <i>Mnl</i> polimorfizminin genotiplerine göre dağılımı	43
Tablo 10 MPH öncesi ve sonrası kolin düzeylerinin SNAP-25 <i>Mnl</i> polimorfizmi genotiplerine göre dağılımı	44
Tablo 11 MPH öncesi ve sonrası NAA düzeylerinin DEHB alt tiplerine göre dağılımı	45
Tablo 12 MPH öncesi ve sonrası kreatin düzeylerinin DEHB alt tiplerine göre dağılımı	46
Tablo 13 MPH öncesi ve sonrası kolin düzeylerinin DEHB alt tiplerine göre dağılımı	47
Tablo 14 MPH öncesi ve sonrası NAA düzeylerinin cinsiyete göre dağılımı	48
Tablo 15 MPH öncesi ve sonrası kreatin düzeylerinin cinsiyete göre dağılımı	49
Tablo 16 MPH öncesi ve sonrası kolin düzeylerinin cinsiyete göre dağılımı	50
Tablo 17 MPH öncesi ve sonrası NAA düzeylerinin yaşa göre dağılımı	51
Tablo 18 MPH öncesi ve sonrası kreatin düzeylerinin yaşa göre dağılımı	52
Tablo 19 MPH öncesi ve sonrası kolin düzeylerinin yaşa göre dağılımı	53

ÖZET

Erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda metilfenidat HCl tedavisine yanıt ile snap-25 gen polimorfizminin ilişkisi

Dr. Gonca Ayşe ÜNAL

Bu çalışmada, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) tanısı olan erişkinlerde Metilfenidat HCl kullanımının anterior singulat korteks, serebellum, striatum ve dorsolateral prefrontal kortekste N-Asetil Aspartat, kreatin ve kolin üzerine yaptığı değişiklikler ile SNAP-25 gen polimorfizminin ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir. Çalışmanın örneklemini DSM-IV ölçütlerine göre DEHB tanısı olan 18-60 yaş arası 60 hasta oluşturmuştur. Hastaların ayrıntılı klinik değerlendirilmesinin ardından alınan kan örneğinden SNAP-25 gen polimorfizmi için genetik analiz yapılmıştır. Manyetik rezonans spektroskopisi ile anterior singulat korteks, serebellum, striatum ve dorsolateral prefrontal kortekste N-Asetil Aspartat, kreatin ve kolin değerleri ölçülmüştür. Ölçüm sonunda 10mg oral metilfenidat verilmiş ve 30 dakika bekleme süresi sonrası aynı metabolit düzeyleri tekrar ölçülmüştür. Çalışmamızda prefrontal kortekste, anterior singulat kortekste, serebellumda, striatumda N-Asetil Aspartat ve kolin değerlerinde metilfenidat sonrası anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmadı. Prefrontal kortekste, anterior singulat kortekste, striatumda kreatin değerlerinde metilfenidat sonrası anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmazken serebellumda metilfenidat sonrası kreatin değerlerinde anlamlı bir artış saptandı. SNAP-25 *Ddel* poliformizm ve *Mnll* poliformizm genotipleri arasında metilfenidat öncesi ve sonrasında N-Asetil Aspartat, kreatin, kolin düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı. SNAP-25 *Ddel* T/T genotipi ve SNAP-25 *Mnll* polimorfizmi G/G genotipi olan olgularda; anterior singulat kortekste metilfenidat sonrası NAA düzeylerinde anlamlı bir artış saptandı. Bu çalışmadaki bulgular, genetik etkenlerin rolünün sadece DEHB'nin etiyopatogenezinde yatkınlaştırıcılık düzeyinde değil; stimulan tedaviye yanıtı da etkileyebileceğini düşündürmektedir. Bu bilgiler ışığında yapılacak çalışmalarla stimulan tedaviye yanıtı öngörebilecek verilere ulaşılabilmesi olası görünmektedir.

Anahtar Sözcükler: DEHB, metilfenidat, beyin görüntüleme, SNAP-25 geni, Manyetik Rezonans Spektroskopisi

SUMMARY

The relationship between snap-25 gene polymorphism and response to the treatment of methylphenidate hcl in ADHD

Dr. Gonca Ayşe ÜNAL

In this study, the relationship between the changes upon creatine, choline, N-Acetylaspartate, on dorsolateral prefrontal cortex, striatum, cerebellum, anterior cingulate cortex which the usage of methylphenidate by Attention Deficit and Hyperactivity Disorder (ADHD) patients lead and SNAP – 25 gene polymorphism has been aimed. The samples of the study consist of 60 patients aged between 18- 60 having ADHD according to the criterias of DSM-IV. Genetical analysis was carried out from the blood sample taken after the detailed clinical evaluation of patients for SNAP-25 gene polymorphism. Values of N-asetil Aspartat, creatine, choline in anterior cingulate cortex, cerebellum, striatum and dorsolateral prefrontal cortex were measured with magnetic resonance spectroscopy. After the evaluation, 10 mg oral methylphenidate was given to the patients and the same metabolit levels were measured following 30 minutes wait. In our study no considerable difference was determined in N-Asetil Aspartat and choline values on prefrontal cortex, anterior cingulat cortex, cerebellum, striatum. While no difference was determined in considerable level in creatine values on prefrontal cortex, anterior cingulat cortex, striatum after metilphenidate, a remarkable rise in creatine values was detected. No remarkable difference was detected in N-Asetil Aspartat, creatine, choline levels between SNAP- 25 *Ddel* polymorphism and *Mnll* polymorphism before and after methylphenidate. Considerable increase was determined in N-Asetil Aspartat levels after methylphenidate on anterior cingulat cortex in the samples having SNAP-25 *Ddel* T/T genotype and SNAP- 25 *Mnll* polymorphism G/G genotype. The findings in this study make us think that the roles of genetic factors may affect not only in the level of tendency in ADHD etiopathogenesis but also response to stimulant. Within the studies done under the lights of this information, it seems possible to reach the values that can foresee the response to stimulant treatment.

Key Words: ADHD, methylphenidate, brain imaging, SNAP-25 gene, Magnetic Resonance Spectroscopy

GİRİŞ

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), erken çocuklukta başlayan belirtileri dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik, dürtüsellik olan ve yürütücü işlevleri içine alan bilişsel işlevlerde bozuklukla giden nöropsikiyatrik bir psikopatolojidir (1). Yapılan çalışmalarda, işlevsellik üzerine etkilerinin yaşam boyu devam edebileceğinin bildirilmesi nedeniyle çocuk ve ergen ruh sağlığında büyük önem taşıyan bu bozukluk, son dönemde erişkin psikiyatrisinde de ilgi görmeye başlamıştır (2).

DEHB'nin çocuklardaki sıklığı % 5–10 arasında olup erişkin prevalans oranları değişkenlik göstermektedir (3,4). DEHB'nin %30-50 oranında yetişkinlikte de devam ettiği ve yaygınlık çalışmalarında değişik yüzdeler verilmekle birlikte ortalama %4 civarında bulunduğu bilinmektedir (5). Genel işlevselliği ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bu bozukluğun, tedaviyle düzelme oranı yüksek olduğundan erişkin psikiyatristleri tarafından da bilinmesi, tanınması ve tedavi edilmesi önemlidir.

DEHB etyolojisi tam olarak bilinmese de, genetik, biyolojik ve psikososyal etmenler suçlanmaktadır. Çevresel faktörlere ek olarak birçok genin, DEHB etyolojisindeki genetik yatkınlıktan sorumlu olduğu düşünülmektedir. DEHB'nin gelişimi ve ilerlemesi, bu genlerin birbirleriyle ve çevreyle olan etkileşimine bağlı gibi görünmektedir (6). DEHB'de yapılan moleküler genetik çalışmaları daha çok dopaminerjik sistem üzerine odaklanmıştır. Ancak DEHB'de sinaptik aralıktaki sorunun sadece bununla sınırlı olmadığı, nörotransmitter salınımında ve sinaptogeneziste rol alan presinaptik proteinleri kodlayan genlerin de etiyolojide rol oynayabileceği öne sürülmektedir (7). Bu genler arasında sinapsin III geni ve SNARE proteinlerini kodlayan genler olarak bilinen SNAP-25 (*The synaptosomal-associated protein, 25 kDa*) geni, sinaptobrevin-2 (VAMP2) ve sintaksin 1A genleri yer almaktadır. Bu genlerden en sık araştırılan SNAP-25 geni olup ülkemizde yapılan bir çalışmada da bu gen ile DEHB arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (8).

DEHB'de birçok beyin görüntüleme çalışmasında frontal korteksin, striatum ve serebellum ile arasındaki bağlantılarla ilgili anormallik olduğu düşünülmektedir (9). Nörogörüntüleme çalışmalarında, DEHB'li olgularda Manyetik Rezonans

Spektroskopi (H1 MRS) ile beyin bölgelerinde metabolit düzeyleri ölçülmüş ve kontrollere göre anlamlı farklılıklar bulunmuştur (10).

DEHB tedavisinde psikostimülanlar ilk farmakolojik seçenektir (11). Erişkin DEHB hastalarında metilfenidat tedavisine klinik yanıtı öngörebilecek bir parametre olabileceği düşünülerek nörogörüntüleme çalışmaları yapılmıştır (12-14).

Bu çalışmada; DEHB tanısı olan erişkinlerde, MRS ile ölçülen N-Asetil Aspartat, kreatin ve kolin düzeylerinin tek doz Metilfenidat HCl öncesi ve sonrası ölçülerek, metilfenidat (MPH)'ın beyin metabolitleri üzerine yaptığı değişiklikler ile SNAP-25 gen polimorfizminin ilişkisinin araştırılmasını amaçladık.

GENEL BİLGİLER

TARİHÇE

DEHB ile ilgili ilk veriler 19.yy'a dayanmaktadır. 19.yy'da DEHB "çılgın budalalar (mad idiots)", "fevri delilik (impulsive insanity)", "yetersiz engellenme (defective inhibition)" isimleriyle ele alınmaya başlanmıştır (15). DEHB'ye ilişkin ilk yazılı tanım Dr.Henrich Hoffman tarafından yapılmıştır. Dr.Hoffman 19. yüzyılda "Slovenly Peter" adlı kitabında, çocuklar için yazdığı şiir ve öykülerin kahramanlarında aşırı hareketlilik ve dikkat eksikliği ile ilgili gözlemlerinden söz etmiştir (16).

DEHB'nin klinik bir sendrom olarak tıp literatürüne girmesi ise 20.yüzyıl başlarında gerçekleşmiştir. George Frederich Still tarafından "Moral Kontrol Defekti" (Defects in Moral Control) adı altında hiperaktivite, dikkat sorunları, öğrenme güçlükleri ve davranım bozukluklarını içeren bir davranışsal problem kümesi olarak tanımlanmış ve etyolojisinin çevresel faktörlerden çok genetik sebeplere bağlı olabileceği belirtilmiştir (17).

Birinci Dünya Savaşı sonrası influenza pandemisi ve ardından encephalitis letarjica epidemisi ortaya çıkmıştır. Ensefalit geçirip hayatta kalabilen çocuklarda hastalıktan sonra gelişen, Still'in tanımladığına benzeyen belirtiler gözlenmiş; bu belirtilerle beyin zedelenmesi arasında ilişki olduğu düşünülmüş ve "Minimal Beyin Hasarı Sendromu" terimi kullanılmaya başlanmıştır (18). 1934'te Kahn ve Cohen isimli iki araştırmacı bu klinik tablo ile Still'in tanımladığı tablo arasında benzerlikler bulunduğunu gözlemlemişler ve bu klinik durumun beyin sapındaki hasardan kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir. 1947 yılında Strauss ve Lehtren, düşük engellenme eşiği, hiperaktivite ve dürtüsellik beyin hasarı sonucunda oluşan belirtiler olabileceğini ileri sürmüşler ve tablo "Strauss Sendromu" olarak adlandırılmıştır. 1960'lı yıllara gelindiğinde bu belirtilerin organizite olmadan da görülebileceği anlaşılınca Clements ve Peters bozukluğun "Minimal Beyin Disfonksiyonu" (Minimal Brain Dysfunction, MBD) olarak adlandırılmasını önermişlerdir (17,19).

Still "Defects in Moral Control" olarak tanımladığı olguların erişkin dönemde benzer bulgulara sahip olabileceğinden bahsetse de, erişkinlerin bu bozukluğun

belirtilerini sergileyebileceğine ilişkin ilk çalışmalar 1960'ların sonlarına doğru yayınlanmaya başlanmıştır (18).

1965 yılında Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması (International Classification of Diseases, ICD)'nin 9. düzenlenmesi ve 1968 yılında Akıl Hastalıklarının Tanı ve İstatistik El Kitabı (Diagnostics and Statistical Manual for Mental Disorders, DSM)'nin 2. düzenlenmesinde bu bozukluk "Çocukluk Çağının Hiperkinetik Sendromu" olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlarda hareketlilik belirgin olarak vurgulanmıştır. 1980 yılında DSM-III'te ise, dikkat sorunları vurgulanmış ve "Hiperaktivitenin Eşlik Ettiği Dikkat Eksikliği" ve "Hiperaktivitenin Eşlik Etmediği Dikkat Eksikliği" olarak iki alt tip tanımlanmıştır (20,21).

1987 yılında DSM-III-R'de "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu" başlığı altında 14 belirtiden söz edilmiş ve tanı kriterleri; bu 14 belirtiden 8 tanesinin olması, belirtilerin 7 yaşından önce başlaması ve en az 6 ay sürmesi olarak tanımlanmıştır (22).

1994'te kullanılmaya başlanan DSM-IV'de ise "Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları" ana başlığı altında yer almış ve bu bozukluk; dikkat eksikliği ve hiperaktivite-impulsivite şeklinde iki belirti grubu olarak değerlendirilmiştir. Tanı konulabilmesi için herhangi birine ait 6 belirtinin en az 6 ay süreyle bulunması, en az iki ortamda görülmesi ve bazı belirtilerin 7 yaşından önce de var olması gerektiği ifade edilmiştir. DSM-IV-TR' de ise DEHB: Dikkat eksikliği baskın tip, hiperaktivite baskın tip ve bileşik tip olmak üzere üç alt grup halinde sınıflandırılmıştır (23).

ICD-9'da "Hiperkinetik Sendrom" olarak adlandırılırken, ICD-10'da "Hiperkinetik Bozukluk" olarak adlandırılmıştır. ICD-9 ve ICD-10'da başlangıç yaşının 6 yaşın altında olması şartı belirtilmiş ve dürtüsellğe temel belirtiler arasında yer verilmemiştir. ICD-10'da ek olarak, sıklıkla motor ve dil gelişiminin geciktiği bildirilmiştir (24).

Erişkin dönemde de DEHB belirtilerinin devam edebileceği DSM-III ve sonraki sınıflandırmalarda belirtilmiştir (25). DEHB'nin erişkin dönemde de sürdüğü Harticollis'in 1968 yılında yayınladığı makalesinde bildirilmiştir (26). 1973 yılında Morison, 1975 yılında Cantwell hiperaktif çocukların ebeveynlerinin de hiperaktif olduğunu ve erişkin dönemde sosyapati, alkolizm ve histeri sorunları yaşadıklarını

bildiren araştırmalar yayınlamışlardır (18). Yaşam boyu süren DEHB ile ilgili çalışmalar özellikle 1990 yılından sonra artarak devam etmektedir (27).

EPİDEMİYOLOJİ

DEHB, ocukluk döneminin en yaygın görülen psikiyatrik bozukluğudur (28). DEHB yaygınlığı için yapılan çalışmalarda %2,1-%19,8 gibi geniş bir aralıktaki oranlar bildirilmiştir (29). Çalışmalardaki yaygınlık oranlarının bu denli farklı olmasının nedeninin, ebeveyn ya da öğretmenden bilgi alınması, yapılandırılmış grme şekilleri, örnekleme alınan popülasyondaki farklılıklar ve kullanılan tanı ölçütlerinin katılığı ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. in'de okul ağı çocuklarında yapılan bir çalışmada DEHB yaygınlığının; ICD-10 ltleri uygulandığında %0,78, DSM III ltleri kullanıldığında %6,1 ve DSM III-R ltleri uygulandığında %8,9, DSM-IV uyumlu çalışmalarda %0,2-12,2 oranında olduğu bildirilmiştir (18,30-32). Türkiye'de yapılan farklı çalışmalarda ilkokul çağındaki çocuklarda sıklık % 5 – 10 bulunmuştur (3,4).

Erişkinlerde DEHB ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar şuan için yetersizdir. Erişkin DEHB yaygınlığını saptamaya yönelik yapılan çalışmalarda, DEHB tanısı konan çocukların erişkin döneme kadar izlenmesi, bu çocukların anne-babalarındaki yaygınlığın belirlenmesi ve bu yaygınlığın DEHB tanısı konmayan çocukların anne-babalarındaki yaygınlık ile karşılaştırılması, erişkin örneklemlerde kesitsel olarak DEHB yaygınlığının taranması yöntemleri kullanılmıştır (33).

DEHB'nin diğer bozukluklarla sıklık karışıyor olması ve uygun bir şekilde örneklenmesi zor olduğundan, erişkin dönemde bilinen oranlardan daha yaygın grldği düşünülmektedir (34). Çocuklukta DEHB tanısı alanlarda bu bozukluğun %50-%80 oranında ergenlikte srdği, %30-50 oranında da erişkinlikte srdği bildirilmektedir (19). Erişkin DEHB yaygınlığı, yapılan çalışmalarda, ABD'de %1-6 arasında tespit edilmiştir (33). Prevalans oranları değişkenlik gösterse de erişkin DEHB'de en yaygın bildirilen oran %4' dr (5).

DEHB'de cinsiyet dağılımına bakıldığında; çocuklarda erkek/kız oranı yaklaşık 9 olarak saptanmıştır. Erişkinlerde ise erkek/kadın oranı 3/2 olarak bildirilmiştir (35). Kliniğimizde yapılan bir çalışmada; Denizli il merkezinde erişkin DEHB yaygınlığı; Turgay ve Wender Utah tarama leğine göre %4,5 DSM-IV

ölçütlerine göre ve klinik izleme değerlendirildiğinde %3,4 olarak bulunmuştur. Erişkin DEHB'nin cinsiyete göre dağılımında, kadınlarda 22/588 (%3,7) erkeklerde 16/544 (%2,9) daha sık görüldüğü saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da kadınlarda oran daha yüksek bulunmuştur (36).

Erkeklerde hiperaktivite ön plandadır böylelikle kız çocuklara göre daha agresiftirler. Bu durum anne, baba, öğretmenlerde daha fazla kaygı oluşturmakta ve hekime başvuru daha sık olmaktadır. Kızlarda dikkat eksikliğiyle ilgili belirtiler ön planda olduğundan, kız çocuklarda DEHB tanısının eksik konduğu düşünülmektedir (37).

ETİYOLOJİ

DEHB, etyolojisi tam olarak bilinmeyen, etyolojik farklı antitelerin oluşturduğu bir sendrom olarak kabul edilmektedir. Etyolojinin temel olarak genetik, çevresel ve psikososyal etmenlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (38). Her DEHB vakasında diğerinden farklı bir neden olabileceği gibi, aynı vakada farklı etkenler de bir arada olabilmektedir. Yani DEHB farklı patolojilerin ortak semptomatolojisidir (39).

Prenatal ve Doğumsal Etkenler

DEHB etyolojisinde genetik geçiş yüksek oranlarda bildirilmekle birlikte, genler etkilerini çevreyle ve diğer genlerle işbirliği içinde ortaya koyabilmektedir. Özellikle annenin gebelikte nikotin ve alkol kullanımı, sağlıklı anne, eklampsi, gebelik toksemisi, 32 haftadan önce doğumun gerçekleşmesi, postmatürite, uzamış doğum, postpartum kanama, düşük doğum ağırlığı, fetal distres, serum kurşun seviyesinde artış DEHB gelişiminde en çok suçlanan risk etkenleridir (40,41).

Yapılan klinik ve toplum temelli çalışmalarda hamileliğinde sigara içen annelerin bebeklerinde DEHB riskinin 2 kattan daha fazla arttığı bildirilmektedir (42).

Fetal dönemde maruz kalınan alkolün yol açtığı davranışsal ve kognitif sorunların DEHB belirtileri ile benzerlik gösterdiği saptanmıştır (43,44).

1976- 2001 yılları arasında yayınlanan 51 makale incelenerek yapılan bir meta-analiz çalışmasında DEHB olan çocukların, prenatal ya da postnatal strese diğer çocuklara göre daha çok maruz kaldıkları saptanmıştır (45).

Düşük doğum ağırlığı ile DEHB ilişkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada, bin gramdan daha düşük doğum ağırlığı ile DEHB arasında ilişki saptanmıştır. Nörogelişimsel sorunlar kontrol edildiğinde düşük doğum ağırlığı ile DEHB arasındaki bu ilişki anlamlı bulunmamıştır (46).

DEHB’li olgularda perinatal dönemlerde toksik, metabolik, mekanik ve dolaşım ile ilgili nedenlerin oluşturduğu merkezi sinir sistemi hasarının, erken bebeklik döneminde merkezi sinir sistemini etkileyen enfeksiyonlarla da oluşabileceği bildirilmektedir (47).

Perinatal dönemde oluşan frontal lob hasarlarında da dikkat, motivasyon, plan yapma gibi bilişsel süreçlerin olumsuz etkilenebileceği bildirilmiştir (48).

Biyokimyasal ve Çevresel Etkenler

DEHB etyolojisi ile çeşitli toksinler ve gıda maddelerinin ilişkili olduğu düşünülmüş; en çok da kurşun, civa ve manganez gibi toksinlere maruziyet, boya maddeleri ve koruyucular gibi gıda katkıları ve şekerlerin DEHB gelişimine yol açabileceği bildirilmiştir (49,50).

Kurşun toksisitesi DEHB gelişimine yol açan nörotoksinlerden en yaygın saptanandır. Ancak daha çok subklinik kurşun maruziyeti suçlanmıştır. Yine düşük çinko düzeyi ile DEHB’nin ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (51).

Serbest yağ asitleri ve eser elementlerin DEHB etyolojisinde rol oynadığı, DEHB’li çocukların serum serbest yağ asitleri seviyelerinin kontrollere göre düşük olduğu bildirilmiştir (52).

Fakat bu maddelerle ilgili yeterli bilimsel kanıt elde edilememiştir. Birçok DEHB’li çocukta bu toksin ve gıda maddelerine maruziyet saptanamadığı ve bu maddelere maruz kalan çoğu çocukta da DEHB gelişmediği bildirilmiştir (53).

Psikososyal Etkenler

DEHB etyolojisinde psikososyal etkenlerin doğrudan etkileri olmamakla birlikte, altta yatan biyolojik yatkınlığı arttırdığı düşünülmektedir. Çevresel

faktörlerin daha çok DEHB'nin kalıcılığını, eş tanı bozukluklarının gelişimini ve hastalık seyrini etkilediği düşünülmektedir (54).

DEHB'li olgularda, anne baba arasında ciddi sorunlar, parçalanmış aile yapısı, anne ve babada psikiyatrik bozukluk öyküsü, tek ya da ilk çocuk olmak sağlıklı kontrollere göre daha fazla görülmektedir. Yetiştirme yurtlarında kalan çocukların dikkat sürelerinin kısa olduğu ve aşırı hareketli oldukları, evlat edinilme sonucu belirtilerde iyileşmeler olduğu gözlemlenmiştir. Bu belirtilerin duygusal yoksunluktan kaynaklandığı düşünülmektedir. DEHB gelişmesinde, sosyoekonomik düzeyin ise önemli bir katkısının olmadığı bildirilmektedir (55).

DEHB'nin erişkinlikte devamına neden olan etkenler henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Erişkin döneme gidişte, anne babanın suçlu olması, anne babada ruhsal bozukluk olması, düşük sosyoekonomik düzey, koruyucu aile ve çocuk istismarı risk etkenleri olarak belirtilmiştir. Yüksek zeka ve çocuğa tutarlı davranmanın ise riski azalttığı düşünülmektedir (56-58).

Nörokimyasal Etkenler

Dikkat ve inhibisyon gibi davranışsal yanıtlarla, uyarılma ve yürütücü işlevlerle ilişkili kortiko-striato-talamo-kortikal ağları düzenleyen sistemler olan dopaminerjik ve noradrenerjik çekirdeklerdeki bozukluklar, DEHB etyolojisi ile ilişkilendirilmiştir (59).

DEHB'de mezo-limbo-kortikal dopamin disfonksiyonunun davranış, dikkat ve dürtüsellikle ilgili belirtilerle, nigro-striatal dopamin sistemindeki bozukluk ise yürütücü işlevler ve motor kontrol alanlarındaki belirtiler ile ilişkili bulunmuştur. Noradrenerjik dengesizlik locus seruleus nöronlarının normal inhibisyonunu bozar, bu da dikkatsizlik, bilişsel bozukluklar ve uykusuzluk belirtilerinden sorumludur. Yine dopamin ve noradrenalin motivasyon, ilgi ve öğrenme gibi hem uyarılmayı, hem de odaklanmayı gerektiren bilişsel işlevlerde de rol alırlar (60).

DEHB tedavisinde kullanılan uyarıcılar hem dopamin hem de norepinefrini etkilemektedir (61,62). Uyarıcı ilaçlarla yapılan tedaviye yanıt yanısıra nörogörüntüleme ve moleküler genetik çalışmalar da DEHB etyolojisinde dopamin disfonksiyonunun önemini desteklemektedir. DEHB'li çocuk olgularda yapılan Tek

Foton Bilgisayarlı Tomografi (SPECT) çalışmalarında, bazal ganglionlarda dopaminergic sistem bozukluğu gösterilmiştir (63).

DEHB'lilerle yapılan Beyin Omurilik Sıvısı çalışmalarında; dopamin, noradrenalin ve bu nörotransmitterlerin metabolitlerinin DEHB'lilerde kontrollere göre düşük bulunması etyoloji ile dopamin yetersizliği ilişkisini desteklemektedir (64,65).

Dopamin prefrontal korteks fonksiyonlarında işlevlerini, D1, D4 ve D5 reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirmektedir. Çalışmalarda D1 reseptör modülasyonunun bilişsel işlevlerde bozulmaya neden olduğu saptanmıştır (66).

DEHB ile serotonin arasındaki ilişki daha çok diğer nörotransmitterlerle etkileşim şeklindedir. Yapılan çalışmalarda azalmış 5- Hidroksi indol asetik asit düzeyi ile dürtüsel aktivite artışı arasında ilişki gösterilmiştir (67).

Prefrontal glutamaterjik nöronlar dopamin ve serotonin nörotransmitterlerinin salınımında rol alır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, DEHB'de glutamaterjik sistemde anormallikler gösterilmiştir (68).

Genetik Etkenler

DEHB genetik ağırlığı en yüksek psikiyatrik bozukluklardan birisidir (69). DEHB etyolojisinde genetik geçiş yüksek oranlarda bildirilmekle birlikte, genetik geçişin nasıl gerçekleştiği tam olarak bilinmemektedir. DEHB'de genetik geçiş evlat edinme, aile çalışmaları, ikiz çalışmaları ve moleküler genetik çalışmalar ile araştırılmıştır (70).

DEHB'li çocuklarda yapılan aile çalışmalarında, bu çocukların anne, baba ve kardeşlerinde DEHB riskinin kontrollere göre 2-8 kat artmış olduğu bildirilmiştir (71). Evlat edinilmiş DEHB'li çocuklarda yapılan çalışmalarda; bu çocukların biyolojik olmayan ebeveynlerinde DEHB riski kontrollerle aynı bulunmuştur. Yine biyolojik kardeşlerinin, nöropsikolojik testlerde dikkatle ilgili daha düşük performans gösterdikleri saptanmıştır (6,30). Annelerinde DEHB riski %15-20 oranında iken, babalarında bu risk oranı %25-30 olarak bulunmuştur (72).

DEHB'de yapılan ikiz çalışmalarında; tek yumurta ikizlerinde %50-84, çift yumurta ikizlerinde %30-40 eş hastalanma oranı bulunmuştur (73). Eş hastalanım oranının tek yumurta ikizlerinde %50-80 olması, çevresel etkenlerin de etyolojide

önemini vurgulamaktadır (74). Yapılan ikiz çalışmalarında hiperaktivite-dürtüsellikğin önde geldiği tipte kalıtsallık oranı %64-77 iken, dikkatsizliğin önde geldiği tipte ise %76-98 oranında bulunmuştur (75).

Moleküler Genetik Çalışmalar

DEHB’de moleküler genetik risk etkenlerini araştırmak üzere birbirini tamamlayıcı özelliğe sahip olan iki çalışma yöntemi vardır. Bunlar bağlantı (*linkage*) ve ilişkilendirme (*association*) çalışmalarıdır (76,77).

Bağlantı analizleri, belirli bir soy ağacında gözlenen hastalık ve genetik odak belirleyicilerinin (*locus marker*) birlikte görülmesinin hastalığa yatkınlıkta o odakla ilgisi olup olmadığını test eder. Basit anlamda bağlantının saptanması, aynı kromozomda hastalık geniyle işaretleyici lokusun birbirine yakın olduğunu gösterir (78).

Genetik ilişkilendirme çalışmaları hasta ve sağlıklı kontrol birey genlerinde alel sıklıklarının karşılaştırılması esasına dayanmaktadır. Bütün genomu ilişkilendirme çalışması ile taramak günümüzde mümkün olmadığı için test etmek üzere spesifik genlerin ve lokusların seçilmesi gerekmektedir (79).

Polimorfizm, bir toplumda sadece tekrarlayan mutasyonlarla sürdürülmeyecek oranlarda var olan, nadir sıklıktaki, devamlılık göstermeyen iki veya daha fazla genetik özelliğin birlikte oluşum durumudur. Eğer toplumun %1 veya daha fazlası nadir bir aleli taşıyorsa, bu durum polimorfiktir. Aynı genin değişik formları aleller olarak adlandırılır (80).

DEHB’de gen araştırmaları daha çok dopaminerjik sistem üzerinedir. Dopamin beta hidroksilaz, katekolamin-o-metil-transferaz (COMT) ve dopamin reseptör genleri ile DEHB arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma yapılmıştır (76,77,81). Dopamin D2 reseptör geninin a1 aleli DEHB’de %46,2 oranında saptanmıştır. Bu genin etyolojik bir faktörden çok modifiye edici etken olarak rol oynadığı bildirilmektedir (82).

Dopamin D3 reseptör geninin de DEHB etyolojisinde rol oynadığı ve bu reseptör geni ile dürtüsel davranışlar arasında ilişki olduğu saptanmıştır (83). Çocuk ve erişkin DEHB hastalarında yapılan çalışmalarda Dopamin D4 reseptör geni 7 tekrar aleli ile DEHB arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir (84,85). DRD4 7

tekrar alelinin klinik belirtilerin şiddetiyle, Davranış Bozukluğu ve Karşıt Olma Karşıt Gelme Bozukluğu ek tanılarının varlığıyla ve aile öyküsü varlığıyla ilişkili olduğunu bildiren çalışma sonuçları bulunmaktadır (86). Bu ilişkinin gösterilemediği çalışmalar da mevcuttur (87).

Aday genlerden Dopamin taşıyıcı reseptör geni (DAT) ile DEHB etyolojisi arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. Stimülanlarla tedavinin, dopamin taşıyıcısının inhibisyonu ve dopaminin sinaptik aralıktan presinaptik terminale geri alınımının engellenmesi esasına dayandığı düşünülmektedir (88). DAT 1, stimülanların dopamin taşınması üzerine etkilerinin sağlandığı protein bölgesidir (89).

Ülkemizde yapılan bir moleküler genetik çalışmada ise, DRD3, DRD4 ve DAT genleri ile DEHB arasında ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (90).

Son araştırmalar, sorunun sadece dopaminle ilişkili olmadığı nörotransmitter salınımının düzenlenmesinde ve sinaptogenezde de sorun olabileceği tezi ile bu süreçlerde rol alan proteinleri kodlayan genlere yönelmiştir (91).

Nörotransmitter salınımının temel mekanizması SNARE (*The soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor*) hipotezi ile açıklanır. Bu hipotezle nörotransmitter salınımının presinaptik proteinlerin etkileşimi ile olduğu ileri sürülmüştür (92). SNAP-25, sinaptik plazma membranının sitozolik tarafında yerleşmiştir ve sinaptik vesiküllerin nörotransmisyon sırasında ekzositozu için gerekli veziküllerle ilişkili membran proteini (vesicle-associated membrane protein-VAMP)/sinaptobirevin ve sintaksin (SNARE proteinleri) ile etkileşerek dopamin ve diğer nörotransmitterlerin salınımını etkileyerek DEHB gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (93). Yapılan hayvan deneylerinde, SNAP-25 geninin koloboma farelerinde noradrenalin dopamin oranını değiştirebildiği gösterilmiştir. Bu farelerdeki hiperaktivite SNAP-25 işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmiş olup, SNAP-25 geninin etkinleştirildiği farelerde hiperaktivitenin azaldığı bildirilmiştir (94).

DEHB ile SNAP-25 gen arasındaki ilişki birçok çalışmada araştırılmıştır. Bazı çalışmalarda *Mnl1* polimorfizmi, bazılarında *Dde1* polimorfizmi, bazılarında ise her iki polimorfizm ile DEHB arasında ilişki gösterilmiştir (95,96).

DEHB olan bireylerde yapılan bir araştırmada; tek doz stimulan tedavisi ile beyin kan akımında görülen değişiklikler incelenmiş ve stimulan tedavi sonrası beyin kan akımının SNAP-25 polimorfizminden etkilenebileceği bildirilmiştir (97).

Kliniğimiz tarafından yapılan bir çalışmada, SNAP-25 *Mnl* polimorfizmi ile DEHB arasında ilişki ve bu polimorfizmin DEHB belirti şiddeti ile de ilişkili olduğu saptanmıştır (8).

Serotonerjik sistem ile DEHB etyolojisi arasındaki ilişkinin araştırıldığı Zoroğlu ve arkadaşlarının (98) 71 Türk ocuğunda yaptığı genetik çalışmada serotonin transporter geni ile DEHB arasında ilişki bildirilmiştir. DEHB’de görülen drtselliğin serotonerjik sistem ile ilişkili olduğu düşünülmüş ve DEHB’li olgularda düşük trombosit 5-HT düzeyleri bildirilmiştir (67,99).

DEHB’nin genetik etyolojisini açıklamak amacıyla, tirozin hidroksilaz geni, alfa 2A noradrenerjik reseptör geni, norepinefrin taşıyıcısı geni ve tiroid reseptör ̢ geni üzerine yapılan çalışmalar bulunmaktadır (38,100,101).

Yapılan genom taraması çalışmaları sonucu; 5p12,10q26, 12q23, 16p13,15q15, 7p13, 9q33, 17p11 locuslarıyla DEHB arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir. Yapılan genom çalışmalarında en çok ilişki gösterilen bölge 17p11’dir (102-104,38).

Gen evre Etkileşimi

DEHB yüksek oranda kalıtsal bir hastalık olmasına rağmen, her genetik yatkınlığı olan kişide DEHB gelişmediğinden gen evre etkileşimini araştıran çok sayıda çalışma yapılmış. DRD4 7 tekrar alelini taşıyan çocukların çevresel etkenlere daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (105).

Prenatal dönemde sigaraya maruz kalma ve DAT1 10 tekrar aleli için homozigot olan çocuklarda hiperaktivite, dürtüsellik ve karşıt olma gibi DEHB belirtilerinin daha fazla grldğu bildirilmiştir (106). Gen evre etkileşiminin araştırıldığı bir başka çalışmada, prenatal alkol kullanımı ile DAT1 geninin birlikteliğinin DEHB riskini arttırdığı saptanmıştır (107).

Anne baba geçimsizliği, parçalanmış aile yapısı, anne babada ruhsal hastalık olması gibi psikososyal risk etkenlerinin DAT1 10 alel polimorfizmi ile birlikte bulunduğu kişilerde, dikkat eksikliği, hiperaktivite dürtüsellik belirtilerinin daha fazla grldğu bildirilmektedir (108).

DEHB ile doğum mevsiminin ilişkili olabileceği düşünülmüş ve bu konuda çalışmalar yapılmıştır. İlkbahar ve yaz dönemlerinde doğanlarda nörogelişimsel bozukluk riskinin artmış olduğu bildirilmiştir (109). Bu mevsim doğumlarda, gebelik döneminde günlerin kısa olması nedeni ile cinsiyet hormon düzeylerinde azalma ve melatonin salınımında artış olmaktadır. Melatonin sentezi gece en yüksek düzeydedir. Melatoninin DA salınımını, DA'nın da DRD4 aracılığıyla melatonin üretimini inhibe ettiği düşünülmektedir. Melatonin-DA etkileşimi ile DRD4 postsinaptik reseptörü duyarlılığında azalma olabileceği bildirilmiştir (110).

Beyinde Yapısal Değişiklikler

Dikkat işlemleri farklı beyin alanları arasındaki yoğun sinir ağlarının bağlantıları ile sağlanmaktadır. Dikkat işlemlerinin sinir ağlarıyla ilişkisini açıklayan iki model bulunmaktadır (111-113).

Posner ve Petersen'in modeline göre, birbiriyle bağlantılı üç sinir ağıyla açıklanmaktadır. Birinci ağ, amaca yönelik davranışın denetlenmesi, hedef ve hata saptanması, çatışmaların çözümlenmesi, otomatik yanıtların sınırlandırılması ile ilişkili yönetici denetim ağıdır ve ön singulat girusu içeren orta hat frontal yapılar, yardımcı motor alan ve bazal ganglionları (kaudat) kapsamaktadır. İkincisi uyanıklık ağıdır ve sağ frontal lob, sağ paryetal lob ile lokus seruleusu kapsar. Üçüncü ağ ise yönelim ağı olup, dikkatin yeni hedefe yöneliminden sorumludur ve her iki üst paryetal lobül ve talamusu kapsar (114).

Mesulam'ın modeline göre ise dikkatin sağlanmasında sağ hemisfer baskındır ve bunun üç bileşeni bulunmaktadır. Singulat kısım güdülenme, arka paryetal kısım duyuşsal ve frontal kısım da dikkatin odaklanmasından sorumludur (113).

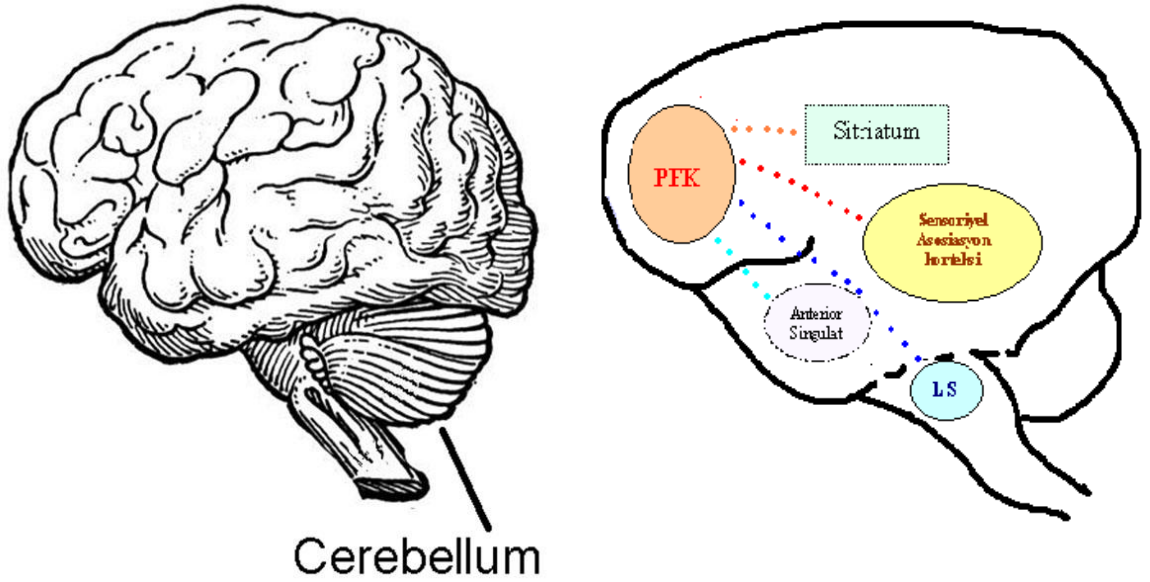
DEHB belirtileri ile prefrontal korteks hasarı sonrası görülen belirtilerin benzerliği, bu bozukluğun semptomatolojisinin temelinde yapısal anormalliklerin olabileceğini düşündürmektedir (115).

Prefrontal korteks, dikkat ve davranışı yönetir. Dikkatin düzenlenmesinde, plan yapmada, hareketi başlatmada ve denetlemede, dürtü denetiminde ve çalışma belleği de dahil planlama ve yürütücü işlevlerde rol alır (116).

Dopamin, D1 (D1,D5) ve D2 (D2, D3, D4) reseptör ailesi üzerindeki etkileri aracılığıyla prefrontal korteks fonksiyonlarını düzenler. Ancak temel olarak

işlevlerini D1/D5 ve D4 reseptörleri üzerinden yapar. Makul Dopamin düzeyleri prefrontal korteksin işlevi için gerekliyken, strese maruziyet sırasında oluşan yüksek düzeyde DA salınımı çalışma belleğini bozabilir yine ayrıca yüksek düzeyde DA sinyal aktarımını ve bellekle ilişkili ateşlemeyi azaltmaktadır. NE özellikle postsinaptik alfa 2A reseptörleri aracılığıyla işleyen bellek, dikkatin düzenlenmesi, davranışların inhibisyonu ve plan yapmayı içeren birçok prefrontal kortikal fonksiyonları düzenler. Asetilkolinin de prefrontal korteks üzerine etkileri vardır; özellikle medial/orbital prefrontal korteks tarafından desteklenen davranış fleksibilitesi ve dikkat görevleri sırasında tetikte olmak için önemlidir (117).

Serebellum motor kontrol ve inhibisyonu düzenleme yanı sıra yürütücü işlevler de dahil bilişsel süreçlerde rol oynar. Frontal loblar soyut düşünce, çalışma belleği, dürtüsellik ve yürütücü işlevleri düzenler (118,9).



Şekil 1: Prefrontal korteks, striyatum, anterior singulat korteks ve serebellumun anatomik lokalizasyonları.

DEHB’de frontal korteksin striyatum ve serebellum ile arasındaki bağlantılarla ilgili anormallik olduğu düşünülmektedir. Frontal lob işleviyle ilişkili sorunlar nedeniyle DEHB’li bireyler, dürtüsel olabilir, dikkat dağınıklığı sergileyebilir ve görevlerini tamamlamada güçlük çeker, düşünmeden ya da pervasızca davranmaya eğilimli olurlar (118,9,119,120).

Yapısal Beyin Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme, beyin yapılarının boyut ve şekillerini değerlendirmekte kullanılan bir yöntemdir. DEHB'li çocuklar ile yapılan çalışmalarda toplam beyin hacmi, özellikle sağ tarafta belirgin olarak, kontrollere kıyasla %3-5 daha küçük bulunmuştur (121-123). Bu hacim azalması hem gri cevherde, hem de beyaz cevherde olmaktadır (124). DEHB'lilerde toplam beyin hacmi gibi, prefrontal korteks, serebellum, korpus kallosum ve splenium, kaudat ve globus pallidus hacminde de azalma olduğu bulunmuştur. Yine bu çalışmada serebellar hacim dışında, DEHB'li çocuklardaki beyin bulgularının çoğunun ergenlikle beraber normale döndüğünden söz edilmektedir (122,125).

DRD4 7-tekrarlı alele sahip erişkin DEHB hastaları ile yapılan bir çalışmada da, superior frontal korteks ve serebellar korteks hacminin kontrollere göre azaldığı bildirilmiştir (126). DEHB'de hacim artışı olduğu gösterilen tek bölge oksipital bölgedir (127).

DEHB'de nörogörüntüleme kullanılarak yapılan ikiz çalışmalarında, DEHB ile ilişkili beyin bölgelerindeki hacim farklılıklarında genetik etkenlerin de rol oynadığı bildirilmektedir (128).

İşlevsel beyin görüntüleme yöntemleri olarak, tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi (SPECT), işlevsel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI), elektroensefalografi (EEG) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanılmaktadır. DEHB'de yapılan SPECT çalışmalarında sağ lateral prefrontal kortekste, sağ orta temporal kortekste, her iki orbital prefrontal kortekste ve serebellar kortekste kan akımında azalma, bazı paryetal ve oksipital lob bölgelerinde ise kan akımında artış olduğu bildirilmiştir (129,130).

Erişkin DEHB hastalarında yapılan PET çalışmasında, sağ orta frontal girus, sağ klastrum, sol kaudat ve bilateral presantral girusta serebral kan akımında azalma, serebral vermis ve sağ talamusta ise kan akımında artış bildirilmiştir (131).

DEHB'de yapılan fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) çalışmalarında, frontostriatal bölgede perfüzyon azlığı, frontal, prefrontal ve basal gangliyon kan akımında azalma olduğu bildirilmektedir (132,133).

EEG (elektro ensefalografi) çalışmalarının DEHB'ye özgü bir bozukluğu göstermek yerine, santral sinir sisteminin olgunlaşmasındaki gecikmeyi gösterebileceği düşünülmektedir (134). DEHB'li çocukların EEG'lerinde, yaygın nonspesifik değişiklikler ve yavaş dalga etkinliğinde artma, bilişsel işlevlerde düşük performans, posterior bölgelerinde alfa dalgalarında artış, sol frontal bölgelerinde alfa dalgalarında azalma ve hiperventilasyon olduğu gösterilmiştir (135,136).

MR spektroskopisi (MRS) çalışmaları

MRS doku kimyası ve fiziksel çevresi hakkında bilgi edinmek için protonların "kimyasal kayma" etkisine dayanılarak geliştirilmiş bir uygulamadır. Protonların davranışları çevredeki elektronlar tarafından değiştirilebilmektedir. Bu nedenle su ve yağ gibi farklı yapıya sahip moleküllerdeki hidrojen protonları farklı rezonans gösterirler. Bu etkilenmeye, yani aynı protonların farklı ortamlarda farklı salınım frekansı göstermesine 'kimyasal kayma' etkisi denir. Kimyasal kayma etkisi, MRS'de bilginin kaynağını oluşturmaktadır (137).

Veriler üç boyutlu tek bir hacimden (voksel), "Chemical Shift Imaging (CSI)" adı verilen yöntem ile tek bir kesitsel dilim üzerinden ya da birden fazla dilime yerleştirilmiş çok sayıda voksel üzerinden sağlanabilir (138).

MRS'de vücutta manyetik vektörü olan birçok atom; hidrojen (H1), fosfor (P31), karbon (C13), sodyum (Na23), flor (F19), nitrojen (N15), potasyum (K39) ve lityum (Li7) kullanılabilir. Hidrojen, organik dokularda doğal olarak yüksek miktarda bulunması ve diğer manyetik çekirdekler ile karşılaştırıldığında en yüksek manyetik duyarlılığa sahip olması nedeniyle daha fazla kullanılmaktadır. Bu tip incelemeye Proton MRS (1H-MRS) adı verilmektedir (137,139).

Protonların salınım frekansları manyetik gücü ile orantılı olduğundan 1,5 Tesla ve üzerindeki MR sistemleri kullanılmaktadır. MRS'de metabolitleri göstermek için su ve yağdan gelen sinyaller ortamdan uzaklaştırılmalıdır (140,141).

Proton MRS ile çalışılan nörokimyasallar: N-asetilaspartat (NAA), kolin içeren bileşikler (cho), kreatin/kreatin fosfat (Cr/PCr), taurin, myo-inozitol (Myo-I), glutamat, glutamin, γ -aminobutirik asit (GABA), laktat ve glutatyondur (138).

NAA erişkin nöronlarda bulunur, nöronal bütünlük, canlılık ve/veya işlev için marker olarak kabul edilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda NAA'nın erişkin

oligodendrositlerde de bulunduğu ve nöronlar ile oligodendrositler arasında kompartmanlar arası döngüsü olduğu bildirilmiştir (142). Bu çalışmaların sonucunda, NAA'nın nöronal canlılığı değil, myelin oluşumu ve sürdürümünü yansıtır olabileceği bildirilmiştir (143). NAA'nın azalması nöronal disfonksiyonu göstermektedir (144). Yine, mitokondri içindeki yerleşimi ve mitokondri solunum döngüsü inhibitörleri ile azalması nedeniyle, NAA'daki azalmanın bozulmuş mitokondri enerji üretimini yansıtır olabileceği de düşünülmektedir (145). NAA yaşa, cinsiyete ve beyin farklı anatomik lokalizasyonlarına bağlı olarak değişiklik gösterir. Beyin maturasyonu geliştikçe NAA/Cre oranı artar (146).

Kolin hücre membran bütünlüğünü yansıtır. Artmış kolin düzeyi, artmış hücre yıkımını, miyelin yıkımını, gliosis ya da enflamasyonu gösterir. Kafa travması, tümör, inme, multipl skleroz, hipoksi, beyin ölümü, radyasyon, HIV enfeksiyonu, enflamasyon, diabet, karaciğer ve böbrek yetmezlikleri, dializ, osmotik olaylar ve karaciğer transplantasyonu sonrası artabilir. Enfeksiyonlarda ve hepatik ensefalopatilerde azalır (146,147).

Kreatin (cre), total kreatin: kreatin ve fosfokreatinden oluşmaktadır. Kreatin beyinde hücresel enerji metabolizmasında sabit bir belirleyicidir. MRS'de kreatin piki bir standart olarak kullanılabilir (147).

Jin ve arkadaşlarının DEHB'li erkek çocuklarda yaptıkları bir MRS çalışmasında, bilateral striatumda NAA/Cr oranının azalmış, Cho/Cr oranının artmış olduğu ve tek doz metilfenidat sonrası oranlarda önemli değişiklik olmadığı gösterilmiştir (13).

DEHB'de MRS ile yapılan başka bir çalışmada, anterior singulat kortekste kolin düzeyinde önemli artış saptanmıştır (10).

Perlov ve arkadaşlarının glutamaterjik sistemin DEHB ile ilişkisini değerlendirdikleri çalışmasında, sağ anterior singulat kortekste Glx/Cr oranı azalmış olarak bildirilmiştir (68). Moore ve arkadaşlarının çocuk yaş grubunda yaptıkları bir çalışmada ise ACC'de Glx/Cr oranlarında artış bildirilmiştir. Erişkin ve çocuk yaş grubundaki DEHB'li olgularda MRS bulguları farklılık gösterebilmektedir (148).

TANI

DEHB tanısı için, DSM-IV-TR ölçütlerine göre: Dikkatsizlik ve/veya hiperaktivite/dürtüsellik belirtilerinden en az altısının olması, bu belirtilerden bazılarının yedi yaşından önce başlamış olması ve en az iki alanda işlevsellik kaybına neden olması gerekmektedir. ICD-10'da ise, beş yaşından önce başlaması gerektiği, hemen her alanda dikkat süresi ve yoğunluğuna ilişkin sorunların bulunduğu ve aşırı motor hareketliliğin olduğu bildirilmiştir. ICD-10'da ek olarak, sıklıkla motor ve dil gelişiminin geciktiği bildirilmektedir (24).

DEHB'de Wender ve arkadaşlarının geliştirdiği Utah ölçütleri de kullanılmaktadır (149). Utah ölçütlerine göre: Çocukluk çağında DEHB öyküsünün olması ve erişkin dönemde hiperaktivite ve dikkat eksikliği belirtilerinden her ikisinin de bulunması gerekir; tek başına dikkat eksikliği ya da hiperaktivite belirtileri olan hastaları dışlamaktadır. Ölçütler çok kısıtlayıcı olduğundan birçok erişkin hastayı dışarda bırakmaktadır. Yine diğer ciddi psikopatolojilerin varlığında tanı konulmasını da engellemektedir (150).

Sonuç olarak erişkin DEHB değerlendirmesinde, uygun tanı ölçütleri geliştirilene kadar DSM ölçütleri kullanılmalıdır. DSM tanı ölçütlerine göre belirtilerin 7 yaşından önce başlamış olması gerekir fakat erişkinlerin erken yaşantıları konusunda belleklerinde boşluklar vardır. Bu nedenle sorgulanan belirtileri hatırlayamadıkları düşünülmektedir. DSM tanı ölçütlerinde 7 yaşından önce belirtilerin başlamış olması yerine 12 yaş altında belirtilerin başlamasının tanı koymak için yeterli kabul edilebileceği tartışılmaktadır. DEHB tanısı konmamasının yol açacağı yaşamsal kayıplar, fazladan tanı koymanın neden olacağı zararlardan çok daha fazladır. Bu nedenle diğer DSM ölçütleri karşılanıyorsa, belirtiler 12 yaş öncesi belirgin olduğunda da tanı konulabilmelidir (150).

KLİNİK

DEHB belirtileri okul öncesi dönemde başlayan ve çoğu zaman yetişkinlikte devam eden kalıcı bir bozukluktur. Eşlik eden semptomlar nedeniyle çocuğun aile ve akranları ile iletişimi, akademik başarısı, benlik saygısı, duygusal gelişimi olumsuz etkilenmektedir (151).

DEHB klinik bir tanıdır ve DEHB tanısını kesinleştirmeye yönelik herhangi bir laboratuvar ya da özgün bir tanı testi yoktur. Aile ve çocuk görüşmeleri, klinik gözlem, davranış değerlendirme ölçekleri ve bilişsel testler tanı aracı olarak kullanılmaktadır (152).

DEHB belirtileri çocuklar arasında farklılık gösterebilmektedir. Bazı çocuklar çok hareketli ve dürtüseldir ancak dikkatsiz değıllerdir; bazı çocuklarda ise dikkatsizlik şikayeti ön plandadır. Bu belirti farklılığı yanında, aynı çocuğun farklı ortamlarda davranışları da değışiklik gösterebilmektedir. Sınıfta dikkat dağıınlığı belirgin olan bir çocuk evde bir bilgisayar oyunu oynarken ortalama bir davranış gösterebilir (153).

DEHB belirtileri yaşla birlikte değışkenlik göstermektedir. DEHB'li çocuklarda okul öncesi dönemde, hareketlilik ve motor huzursuzluk, okul çağıındaki çocuklarda ise hiperaktivite, dikkatsizlik, kurallara uymakta güçlük çekme, sorumluluklarını yerine getirememe, ödevlerini dağıınık ve dikkatsiz yazma ön plandadır. Dikkatsizlik nedeniyle oyunların kurallarını öğrenemezler, arkadaşlarını dinlemekte güçlük çekerler, dürtüsellikleri nedeniyle oyun oynarken sıra bekleyemezler, riskli aktivitelere yönelmeleri nedeniyle sık sık kaza geçirirler. Evde ise ödevlerinin başında oturmakta güçlük çekerler (154).

Ergenlik döneminde ise hareketlilik yerini huzursuzluk hissine bırakır, ancak dikkatsizlik devam eder ve riskli davranışlar sergilerler. Sorumluluklarını tamamlayamama, bir etkinliğı bitirmeden diğlerine geçme, duygu durumunda oynaklık, tepkisellik ve öfke patlamaları, özgüven eksikliğı görülebilmektedir. Depresyon ve anksiyete riski artmıştır (16).

Erişkin dönemde klinik tablonun şekillenmesinde; hiperaktivite, dürtüsellik, dikkatsizlik belirtilerinin şiddeti, hastalığın süresi, ailesel özellikler, sosyal çevre, bilişsel düzeyin önemli olduğı düşünülmektedir (155).

Erişkin dönemde DEHB belirtilerinin sıklığı ve şiddeti yaşla azalır. Ergenlik döneminde genellikle önce hiperaktivite sonra da dürtüsellik belirtilerinde azalma görülür ancak dikkat eksikliğı devam eder (150).

Erişkin dönemde dikkatin kolay dağıılması ve dikkatin sürdürülmesinde güçlük en önde gelen belirtidir. Bu kişiler iş yaşamlarında genellikle başarısız olurlar çünkü

zamanı ayarlamada, plan yapmakta, başladıkları işi bitirmekte ve işlerini düzenlemekte zorluk çekerler (156).

DEHB'li çocuklarda görülen amaçsız hareketlilik erişkinlikte amaca yönelik bir hal alır. Erişkin dönemde, hareketli işlerle uğraşabilirler, aynı anda birden fazla sayıda işi yürütebilirler. Böylece oluşan sorunları kompanse etmeye çalışırlar (157).

Erişkin DEHB'de görülen dürtüsellik düşük engellenme eşiği ile ilgilidir. Çocuklukta görülen dürtüsel davranışlar, erişkinlerde kendisini; öfke kontrol güçlüğü, gereksiz ve düşünmeden para harcama, uygunsuz cinsel davranışlar şeklinde gösterir. DEHB'ye bağlı dürtüsellik alkol-madde bağımlılığı, sık iş değiştirme, evlilik sorunları, olumsuz sosyal ilişkiler gibi sonuçlara yol açabilir. Bu kişilerde dikkat sorunları ve dürtüsellığe bağlı kaza ve yaralanmalar topluma göre daha sık görülmektedir (156,158).

Erişkin DEHB'lilerde zaman hissi kaybolmuştur bu da anı yaşamalarına neden olmaktadır. Bu kişilerin devam eden arkadaşlıkları azdır ve sosyal izolasyonla sonuçlanabilir. Oyun oynarken kurallara uymakta güçlük çekerler, sosyal olarak reddedildiklerinde sözel ve fiziksel saldırganlık görülebilir. Doğru olanı yapmak, yanlış olanı yapmamak, ne yapacağını bilmek ve sonradan bildiğini yapmakla ilgili sorunları sık yaşarlar (19).

Erişkin DEHB tanılı bireylerde, kendini üzgün, sabırsız, öfkeli hissetme, duygularını kontrol etmekte güçlük, mevcut durum ve koşullarla orantısız derecede aşırı davranışlar sergileme de sık görülür (159).

DEHB'li erişkin olguların sık yakındıkları durumlardan biri de yakın bellekle ilgili sorunlardır. Bu nedenle, isimleri ve tarifleri hatırlamada, bilgileri saklamada, rakamlarla zihinsel işlem yapmada zorluk yaşadıklarından yakınırırlar (160).

Erişkin dönemde DEHB'nin başka psikiyatrik bozukluklarla birlikteliği sık olduğundan klinik uygulamalarda, tedaviye iyi yanıt alınamayan psikiyatrik bozukluklarda DEHB eş tanısı düşünülmelidir (161,162).

AYIRICI TANI

DEHB birçok psikiyatrik bozuklukla ortak belirtiler taşır. Aynı zamanda diğer psikiyatrik hastalıklarla birlikteliği sıktır. Bu nedenle dikkatsizlik, dürtüsellik ya da hiperaktivite yakınmaları olan erişkinlerde DEHB tanısı akla gelmelidir.

DEHB ayırıcı tanısında; duygu durum bozuklukları, alkol- madde kullanım bozuklukları, anksiyete bozuklukları ve başta sınırdaki kişilik bozukluğu olmak üzere kişilik bozuklukları en çok dikkat edilmesi gereken bozukluklardır (163).

EŞLİK EDEN BOZUKLUKLAR

DEHB psikiyatrik bozukluklarla yüksek oranda birliktelik göstermektedir. Birliktelik durumlarında bazı belirtilerin DEHB'yi taklit etmesi ya da üstüne binmesi nedeniyle bazı tanısal zorluklar yaşanabileceği gibi tedavi süreci de olumsuz etkilenmektedir.

DEHB'li çocuk olguların en az %50'sinde başka bir eştanı bulunmaktadır. Karşıt olma karşıt gelme bozukluğu, davranım bozukluğu, öğrenme bozuklukları, depresyon, bipolar bozukluk, anksiyete bozuklukları, enürezis ve dil bozuklukları sıklıkla DEHB'ye eşlik eden durumlardır (118).

Ergenlik dönemindeki DEHB'li hastalarda ise içe yönelim sorunları sık görülmektedir (164,165). Major depresyon, distimi, anksiyete bozukluğu ve OKB'nin en sık eş psikiyatrik tanıları olduğu bildirilmiştir (166).

DEHB'nin erişkinlik döneminde başka bir psikiyatrik bozukluk olmaksızın tek başına görülme oranı %23-40'tır. %87'sinde bir, %67'sinde birden fazla bozukluk eşlik etmektedir (167).

Yapılan çalışmalarda, %35-50 distimik bozukluk ya da majör depresyon, %40-60 anksiyete bozuklukları, %40-50 madde kullanım bozuklukları, %50 nikotin bağımlılığı, %27-46 alkol kötüye kullanımı ve alkol bağımlılığı, %18-23 antisosyal kişilik bozukluğu, %3-9 bulimia nervosa başta olmak üzere yeme bozukluklarının erişkin dönemdeki DEHB'ye eşlik edebileceği bildirilmektedir (33,168,169). Yine sınırdaki kişilik bozukluğunun da DEHB ile birlikteliği sıktır (170,171).

Kliniğimizde yapılan bir tıpta uzmanlık tez çalışmasında, DEHB tanılı bireylerin %78,9'unda eksen I eş tanısının olduğu bulunmuş. En sık gözlenen eş tanıları, major depresif bozukluk (%18,4), yaygın anksiyete bozukluğu (%15,8), panik bozukluk (%10,5), post travmatik stress bozukluğu (%10,5), alkol kötüye kullanım bozukluğu (%10,5) olarak saptanmış. Hastaların %57,9'unda eksen II tanısı olduğu; en sık görülen eksen II tanılarının çekingen kişilik bozukluğu (%13,2),

borderline kişilik bozukluğu (%10,5), pasif agresif kişilik bozukluğu (%10,5) olduğu bildirilmiştir (36).

TEDAVİ

Çocuk ve ergen DEHB’de birincil tedavi seçeneği farmakolojik tedavidir. İlaç tedavisi ile birlikte, hasta ve aile eğitimi, davranışsal ve bilişsel yaklaşımlar da kullanılmaktadır (172).

Multimodal Treatment Study of Children with ADHD (MTA) çalışmasında; ilaç tedavisi, davranışsal terapi ve ikisinin bir arada uygulanması karşılaştırılmış. Yaşları 7–9 arası olan 579 çocukla stimülan ilaç kullanımından on dört ay sonraki sonuçlara göre; ilaç tedavisi, davranışçı terapi ve kombine tedavi etkinliklerine bakılmış. İlaç tedavisinin ve kombine tedavinin, tek başına davranışçı terapiye göre daha etkin olduğu bildirilmiştir (173).

Erişkin DEHB’de, bozukluğun kişinin yaşamında neden olduğu işlevsellik sorunları ve eşlik eden diğer psikopatolojiler tespit edilmeli ve tedavi planlanmalıdır. Erişkin DEHB tedavisinde de ilk tercih psikostimülanlardır. Yine ilaç tedavisine DEHB’ye özgü psikoterapi eklenmesi faydalıdır (174).

DEHB Farmakoterapisi

Tektaş Eyaleti Sağlık Hizmetleri Departmanı (Tektaş Department of State Health Service, DSHS)’nın DEHB tedavisindeki algoritmada; ilk seçenek stimülan tedavidir. Sonraki seçenekler sırayla: Alternatif stimülan tedavisi, atomoksetin, bupropion veya trisiklik antidepresanlar, alfa agonistler şeklindedir (175).

Erişkin DEHB’lilerin tedavisiyle ilgili randomize kontrollü çalışmalar henüz ülkemizde yapılmamıştır. Fakat olgu bildirimlerindeki sonuçlar, uluslararası literatürle uyumludur; DEHB’li erişkin bireylerin stimülan ilaç tedavisi ve bilişsel davranışçı terapilerden fayda görebileceği bildirilmiştir (174,176).

Erişkin DEHB tedavisinde atomoksetinin, DEHB temel belirtilerinde orta derecede etkin olduğu belirtilmektedir (177). Yan etki ya da yanıt alınmadığı durumlarda farklı stimülanla geçilmesi önerilmektedir. İki farklı stimülanla yanıt alınmadığı durumlarda, seçici noradrenalin geri alım inhibitörü olan atomoksetine geçiş önerilmektedir. Ayrıca anksiyete, tik bozuklukları ve madde kötüye kullanımı

gibi eştanların olması durumunda atomoksetinin ilk tercih edilecek seçenek olabileceği belirtilmektedir (178).

Atomoksetin DEHB tedavisinde, prefrontal kortekste presinaptik norepinefrin taşıyıcılarının inhibisyonu ile dopamin ve noradrenalin düzeylerinde artışa neden olarak etkisini göstermektedir (179).

Erişkin DEHB tedavisinde stimülanlar ve atomoksetinden sonra üçüncü seçenek antidepresanlarla tedavidir (180).

Yapılan klinik çalışmalarda, bupropion, moklobemid, klonidin ve guanfasin de DEHB tedavisinde etkin bulunmuştur. Ancak bu ajanlar bilişsel belirtilere göre davranışsal belirtiler üzerinde daha etkilidir (19).

DEHB'ye antisosyal davranışların eşlik etmesi durumunda, tedaviye atipik antipsikotikler, lityum, valproik asit gibi ilaçların eklenmesi önerilmektedir (175).

Metilfenidat HCl

DEHB tedavisinde en sık kullanılan ilaç olan psikostimülanların etki mekanizması, dopamin ve noradrenalin taşınmasının arttırılması şeklindedir. Psikostimülanlar dopamin noradrenalin geri alınımını engelleyerek, presinaptik dopamin, noradrenalin ve serotonin salınımını arttırarak ve monoaminooksidaz enzimini inhibe ederek katekolamin taşınmasını arttırmaktadır (24) .

En sık kullanılan psikostimülan olan metilfenidatın (MPH), ülkemizde hızlı ve yavaş salınımlı tablet olmak üzere iki formu bulunmaktadır. Hızlı salınımlı tabletlerin etki süreleri 4-6 saat, yavaş salınımlı tabletlerin ise 11-12 saattir. Tavsiye edilen günlük dozu 0,3-1 mg/kg'dır. Uykusuzluk, kaygı artışı, disfori, iştah azalması, kilo kaybı, çarpıntı, baş ağrısı, sersemlik olası yan etkilerdir. MPH'nin beklenen boy ve ağırlığı erken dönemde ılımlı düzeyde azalttığı ancak erişkinlikteki nihai boy ve ağırlığı etkilemediği bildirilmiştir (181).

Metilfenidatın hızlı salınımlı formunda, etki süresi sonunda davranış rebound/geri tepmesi (DEHB belirtilerinin abartılı bir şekilde ortaya çıkması) olarak adlandırılan yan etki görülebilir. Bu durumda bölünmüş dozlar uygulanabilir ya da yavaş salınımlı forma geçilebilir. Metilfenidat ile dopamin artışı yavaş ve sürekli olduğundan ilaca bağımlılık gelişmediği düşünülmektedir (16).

Erişkin DEHB tedavisinde stimulanların, DEHB çekirdek belirtilerinde etkin olduğu ve etkinlikte doz-yanıt ilişkisinin olduğu bildirilmektedir (182).

Metilfenidatın DEHB’de nörofizyolojik etkileri heterojendir ve prefrontal korteks, duyuşal korteks, motor korteks, ACC, pariyetal korteks, striatum ve talamusu etkiler. MPH'nin DEHB’de özgül olarak striatal aktivasyon bozukluğunu düzelttiği ileri sürülmektedir. MPH sonrası bilateral prefrontal, kaudat ve talamik alanlarda kan akımı artışı saptandığı bildirilmiştir. MPH'nin DEHB'nin patofizyolojisiyle ilişkilendirilen alan olan fronto-striato-talamik devre işlevlerini etkilediği belirtilmektedir. MPH, somato-sensoryal korteksteeki aşırı uyarılmışlık durumunu normalize ederek, hastaların gereksiz duyuşal uyarıları filtrelemelerinde ve neokortekste dopamin ve serotonin sistemi aracılığıyla yeterli dikkatin sağlanmasında etkili olduğu belirtilmektedir (183).

Nonfarmakolojik Tedaviler

DEHB tedavisinde ilaç tedavisi ve davranışçı tedavi kombinasyonunun, işlevsellikte artış ve karşı koyma davranışları, saldırgan davranışlar gibi DEHB dışı belirtilerde azalma sağladığı bildirilmektedir (184).

Ailelere yönelik DEHB ve çocuğun davranışlarına doğru yaklaşım konusunda bilgilendirici eğitim programı uygulanmaktadır (185).

Erişkin DEHB tedavisinde psikososyal tedavilerin etkinlikleri ile ilgili çalışmalar yetersizdir. Ancak ilaç tedavisi ile birlikte, ruhsal eğitim, destek grupları, zaman yönetimi ve organizasyon becerileri gibi beceri eğitimleri gibi psikososyal müdahale yöntemleri uygulanmaktadır (158).

Sonuç olarak; erişkin DEHB'nin etyolojisinde fronto-striato-talamik yollarda işlev bozukluğu bulunmaktadır. MPH'nin bu alanlardaki işlev bozukluğunu dolayısı ile belirtileri düzelttiği bilinmektedir. Bu işlev bozukluklarından öncelikle sorumlu tutulan nörotransmitter disregülasyonudur. Nörotransmitter salınımının düzenlenmesinde sinaptik proteinler rol almaktadır. Bu proteinleri kodlayan genlerle de DEHB arasında ilişki olduğu görülmektedir. MPH'nin beyin işlevleri üzerine yaptığı değişiklikler ile DEHB'nin genetik etyolojisinden sorumlu tutulan bu genlerin de ilişkisi olası görünmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma Yöntemi

Bu araştırma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD'da erişkin DEHB tanısı almış olan 60 hasta ile yapılmıştır. Araştırma projesi Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayına sunulmuş, onay alınmıştır. MR Spektroskopi çekimleri ve genetik analizler için PAÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'ndan ödenek alınmıştır.

Vaka Grubunun Seçimi

Çalışmaya alınan hastalarda gönüllülük esas alınarak, bu kişiler çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve yazılı onayları alınmıştır.

1. DSM IV tanı kriterlerine göre DEHB tanısı almış olması,
2. Hasta yaşının 18 - 60 arasında olması,
3. Çalışmanın amacı ve süreci anlatıldıktan sonra katılmak için onay veren hastalar
4. Okuma-yazması olması,

Bu kriterleri sağlayan 60 kişiden oluşan bir vaka grubu oluşturulmuştur.

Gönüllüler İçin Dışlama Kriterleri:

1. Eşlik eden nörolojik /kronik hastalığın olması,
2. Klinik olarak mental retardasyon olması,
3. Psikotik bozukluğu olması,
4. Organik nedene bağlı psikiyatrik bozukluğu olması,
5. Okuma yazması olmaması

Veri Toplanması

Araştırma verileri, vaka grubuyla Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD'da görüşme yapılarak elde edilmiştir. Araştırmanın genetik verisi, vaka grubunun genetik materyallerinden elde edilmiş, analizler Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD'da yapılmıştır. MR Spektroskopi çekim ve yorumlanması Pamukkale Üniversitesi Radyodiagnostik AD'da yapılmıştır.

Sosyodemografik Veri Formu

Vakaların sosyodemografik ve klinik özelliklerini belirlemek için bu çalışmada kullanılmak üzere geliştirilmiş soru formudur.

DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I)

DSM-IV'de yer alan eksen I psikiyatrik bozukluk tanılarını değerlendirmek için hazırlanmış yarı yapılandırılmış görüşme formudur (186). Öztürkçügil ve ark. (187) tarafından Türkçe 'ye uyarlanmış ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.

Erişkin DEH/DEHB Tanı ve Değerlendirme Envanteri (Turgay)

Bu ölçek 1995 yılında Atilla Turgay (188) tarafından geliştirilmiştir. Türkçe'ye çevrilmesi, uyarlanması, geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılmıştır (189).

Ölçek üç alt bölümden oluşmaktadır:

1. Bölüm: Dikkat Eksikliği Bölümü,
2. Bölüm: Hiperaktivite/Dürtüsellik Bölümü
3. Bölüm: DEHB ile ilişkili sorunlar

Her üç bölümde de belirtilerin şiddeti ve sıklığı, 'hemen hemen hiç', 'biraz ya da bazen', 'sıklıkla' ve 'çok fazla' olarak gruplandırılmış ve sırası ile '0', '1', '2', '3' olarak puanlandırılmıştır. Ölçek değerlendirilirken '0 ve 1' puanlar negatif (yok), '2 ve 3' puanlar ise pozitif (var) olarak kabul edilmiştir. Değerlendirmede birinci ve/veya ikinci bölümdeki toplam 9 sorudan en az 6 tanesine 2 veya 3 cevabı alınmışsa bu kişide dikkat eksikliği ve/veya aşırı hareketlilik/dürtüsellik var denilmektedir. Birinci ve ikinci bölümdeki soruların 12 tanesine 2 veya 3 cevabı alınmışsa 'bileşik tip DEHB' olarak adlandırılmıştır. Son bölümdeki 30 soruya verilen cevaplar toplanarak DEHB ile ilişkili özellikler puanı bulunur. Puanın yüksek olması daha büyük psikopatolojiyi göstermektedir.

Veri Toplamada Kullanılan Araç ve Gereçler

Kullanılan Gereçler:

Nanodrop (Nanodrop 2000C, Thermo Scientific), DNA Ekstraksiyon Cihazı (Fujifilm Quick Gene- Mini 80), Mikro Pipet takımı (Biohit), Mikrosantrifüj (Eppendorf), Thermal cycler (Techne), Jel görüntüleme ve dökümantasyon sistemi (

Vilber Lourmat), Elektroferez tankı (Bio-Rad), Elektroferez güç kaynağı (Bio-Rad), Mikrodalga fırın (Kenwood), Vorteks (YellowLine), Deep-freeze (Arçelik), Buzdolabı (Arçelik), Ependorf Tüpü (1,5 ml lik), PCR tüpleri (Gilson), Hassas terazi (Precisa)

Kullanılan Kimyasal Malzemeler:

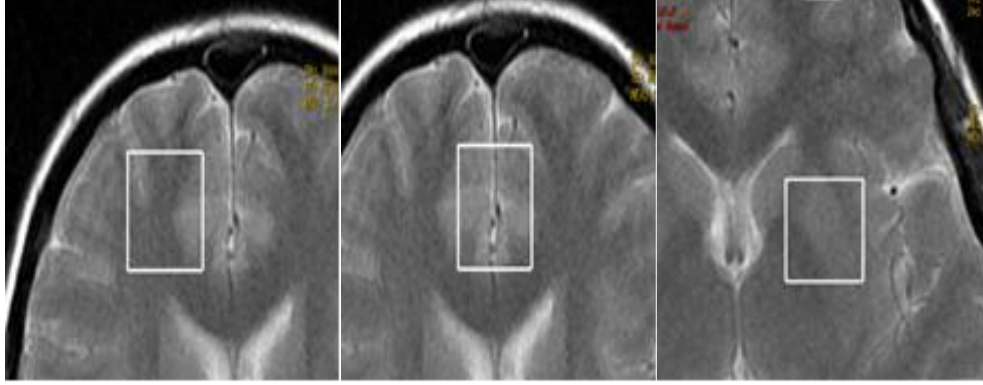
100 bp DNA ladder GeneRuler marker (Fermentas, SM 0241), DNA İzolasyon Kiti (Fujifilm Ouick Gene), PCR Master Mix (2x, Fermentas, K0171), Agarose (Agarose LE, Axygen), Ethidium Bromide (Sigma E-1510), Orange G (Sigma O-3756), Primerler (IDT), MnlI (Fermentas, ER1071), HpyF3I (DdeI, Fermentas ER1881)

Magnetik Rezonans Spektroskopisi (MRS)

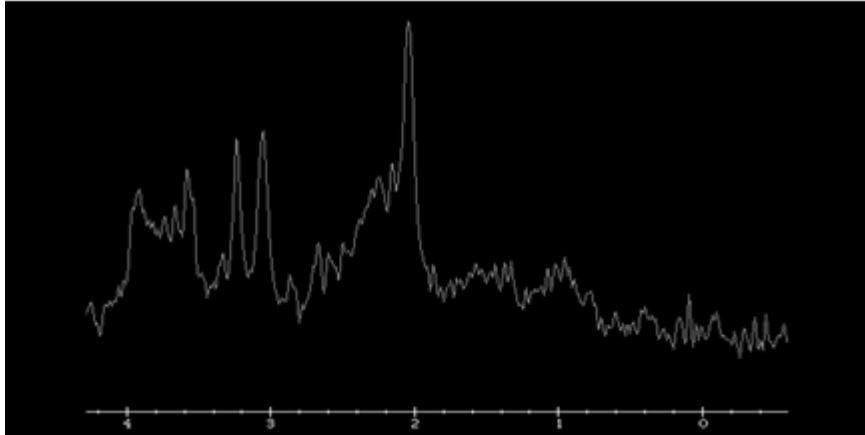
Çalışmamız 1,5 tesla manyetik rezonans cihazı (GE Medikal Sistem, Milwaukee, WI, USA) ile birlikte standart bir baş koili kullanılarak yapıldı. Manyetik rezonans protokolü horizontal planda ve 10 mm kalınlığında ve (TR/TE: 3000/88,2), FOV; 10, Matrix; 512x512, Next;1 parametreleri kullanılarak alınan T2 ağırlıklı fast spin eko (FSE) sekansı ile yapıldı. MR spektroskopisi ise her bir anterior singulat korteks, striatum, serebellum ve dorsolateral prefrontal korteks bölgelerine yerleştirilen tek voksel (*¹H-voksel*) tekniği ile yapıldı. İncelenen volüm miktarı (*VOI; volume of interest*) ağırlıklı olarak belirlenen bölgeler ile ilgili beyin dokusunu kapsadığından emin olunacak şekilde el ile ve görsel olarak ilgili bölgelere yerleştirildi. Su kaynaklı sinyallerin baskılanmasında kimyasal *shift selektif puls* (CHESS) yöntemi kullanıldı. Bunu takiben spektroskopisi volümünü lokalize eden *point-resolved spectroscopy* (PRESS) tekniği kullanıldı (TR/TE: 3000 - 35). Sonuçta anterior singulat korteks, striatum ve dorsolateral prefrontal korteks ve serebellum bölgelerindeki VOI içinden kısa TE süreli spektrumlar elde edildi ve 'General Electric software spectral analiz programı' ile elde edilen metabolit oranları değerlendirildi.

¹H MRS analizleri radyoloji uzmanı tarafından yapıldı ve dorsolateral prefrontal korteks, anterior singulat korteks, serebellum ve striatum alanlarında

NAA, Cho, Cr değerleri ölçüldü. Hastalara 10mg oral metilfenidat verildi ve 30 dk bekleme süresi sonrası NAA, Cho, Cr değerleri tekrar ölçüldü.



Şekil 2: Tek voksel tekniği ile her bir DLPFK, ACC ve striatum bölgelerine yerleştirilen H1 MRS uygulaması.



Şekil 3: H1 MRS çalışması ile elde edilen bölgelerin metabolit değerleri ve oluşan tepe değerlerin grafik gösterimi.

Veri Toplamada Kullanılan Yöntemler

Moleküler Analiz

DNA Ekstraksiyonu:

Bireylerden uygun bilgilendirme işleminden sonra 10ml EDTA'lı kanlar alındı. Hastalara ait genomik DNA'lar periferik kandan DNA Ekstraksiyon Kiti kullanılarak izole edildi.

SNAP-25 Geni *DdeI* ve *MnII* polimorfizm bölgelerinin PCR ile amplifikasyonu:

SNAP-25 geninin *DdeI* ve *MnII* polimorfizmlerinin yer aldığı 8. ekzonunun UTR bölgesini çoğaltmak üzere,

Forward 5'- TTC TCC TCC AAA TGC TGT CG-3'

Reverse 5'- CCA CCG AGG AGA GAA AAT G-3', primer dizileri kullanıldı.

SNAP-25 geninin 8. ekzonu üzerindeki gen bölgesini çoğaltmak üzere kullanılacak PCR malzemeleri, miktarları ve reaksiyon şartları aşağıda verilmiştir.

* PCR Master Mix	:	25 µl
*Primer F	:	3 µl
*Primer R	:	3 µl
*Su	:	14 µl
*DNA	:	5µl
Total Hacim	:	50 µl

PCR Şartları:

Başlangıç Denatürasyonu:	95°C	3 dk.	
Denatürasyon	95°C	30 sn.	
Annealing	54°C	30 sn.	30 cycle
Extension	72°C	45 sn.	
Final Extension	72°C	7 dk.	

SNAP-25 Geni *DdeI* ve *MnII* polimorfizmlerinin RFLP ile Belirlenmesi

Elde edilen 261 bç'lik PCR ürünlerine ayrı ayrı, 10 U *DdeI* ve 10 U *MnII* enzimi eklenerek 14 saat 37°C' de kesime bırakıldı.

Kesim sonrası oluşan fragmentlerin ayırımı için %3,5' luk ultra pure agoroz jel hazırlandı. Daha sonra PCR ürünleri, 40-50 dk. Jel elektroforezine tabi tutularak fragmentlere ayrıldı. Elektroforez sonrası, *DdeI* polimorfizmi için beklenen allel bant dizilimleri:

T alleli için: 261 bç'lik kesilmemiş bant,

C alleli için: 228 bç' lik ve 33 bç'lik iki ayrı bant, şeklindedir. *MnII* polimorfizmi için beklenen allel bant dizilimleri:

T alleli için: 256 bç' lik ve 5 bç' lik iki ayrı bant,

G alleli için: 210 bç' lik, 46 bç' lik ve 5 bç' lik 3 ayrı bandın oluşması gerekmektedir.

Oluşan bantlara göre genotiplenme yapıldı.

İstatistiksel Analizler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için istatistik paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (frekans, yüzde, ortalama, standart sapma) yanısıra normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov - Smirnov dağılım testi kullanıldı.

Normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup için karşılaştırmalarında eşlenik örnekler (paired samples) t testi kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki grup durumunda, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ikiden fazla grup durumunda, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı.

Sonuçlar % 95 güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma grubu, 18-60 yaş arası Erişkin DEHB tanısı almış 60 bireyden oluşturulmuştur.

Olguların yaş ortalaması $28,98 \pm 7,66$ (18 – 59) idi. Olguların 12'si (% 20,0) kadın, 48'i (% 80,0) erkekti. 37'si (% 61,7) bekar, 19'u (% 31,7) evli, 4'ü (% 6,7) boşanmıştı. Olguların eğitim durumu; 2'si (% 3,3) ilkokul, 3'ü (% 5,0) ortaokul, 13'ü (% 21,7) lise, 42'si (% 70,0) yüksekokul mezunuydu (Tablo 1).

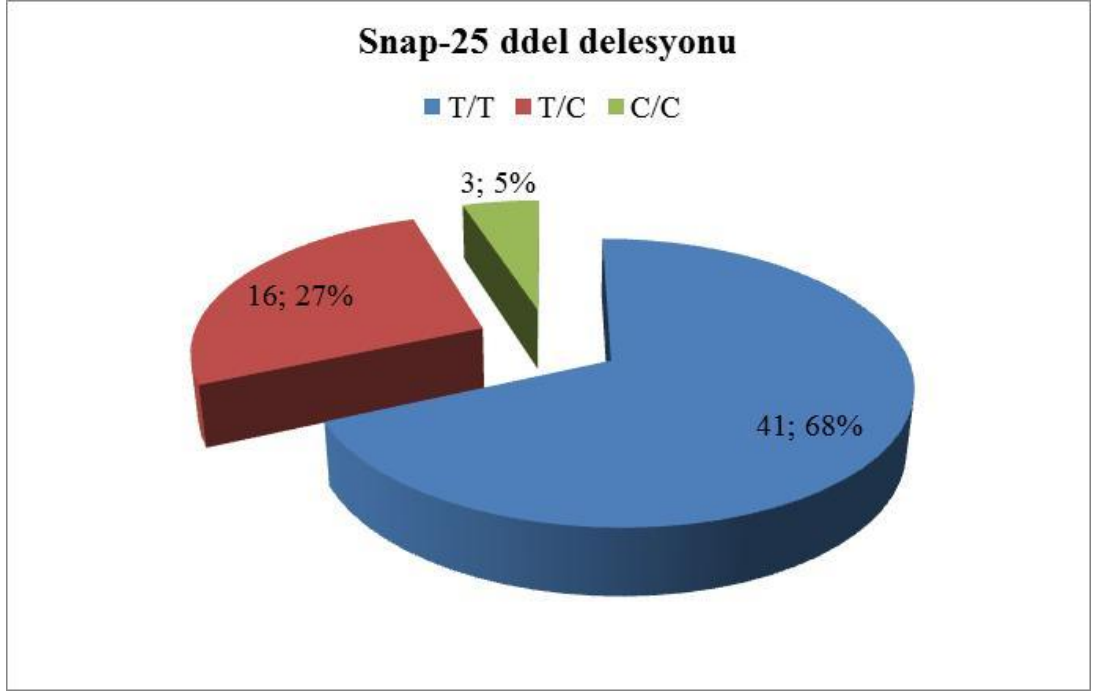
Tablo 1. Sosyodemografik Özellikler

		n	%
Cinsiyet	Kadın	12	20,0
	Erkek	48	80,0
Medeni hali	Bekar	37	61,7
	Evli	19	31,7
	Boşanmış	4	6,7
Eğitim durumu	İlkokul	2	3,3
	Ortaokul	3	5,0
	Lise	13	21,7
	Yüksekokul	42	70,0

Olguların 39'u (% 65,0) sigara, 25'i (% 41,7) haftada 2-3 kez alkol kullanıyordu, 3'ü (% 5,0) her gün alkol, 7'si (% 11,7) madde kullanıyordu.

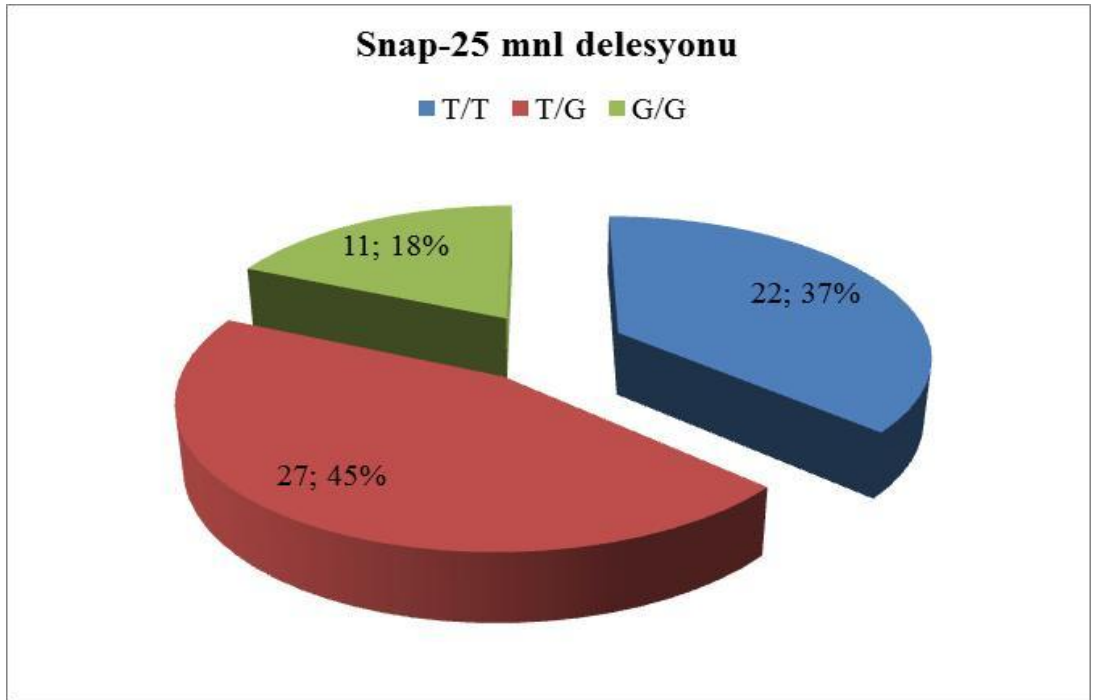
Olguların 20'si (% 39,2) metilfenidat, 13'ü (% 25,5) metilfenidat uzun salınlı tablet tedavisi almakta olup 27'si (% 35,3) metilfenidat tedavisi almamaktaydı.

Olguların SNAP-25 geni *Ddel* polimorfizmi genotip dağılımı ise; olguların 41'i (% 68,3) T/T, 16'sı (% 26,7) T/C, 3'ü (% 5,0) C/C genotipi idi (Şekil 4).



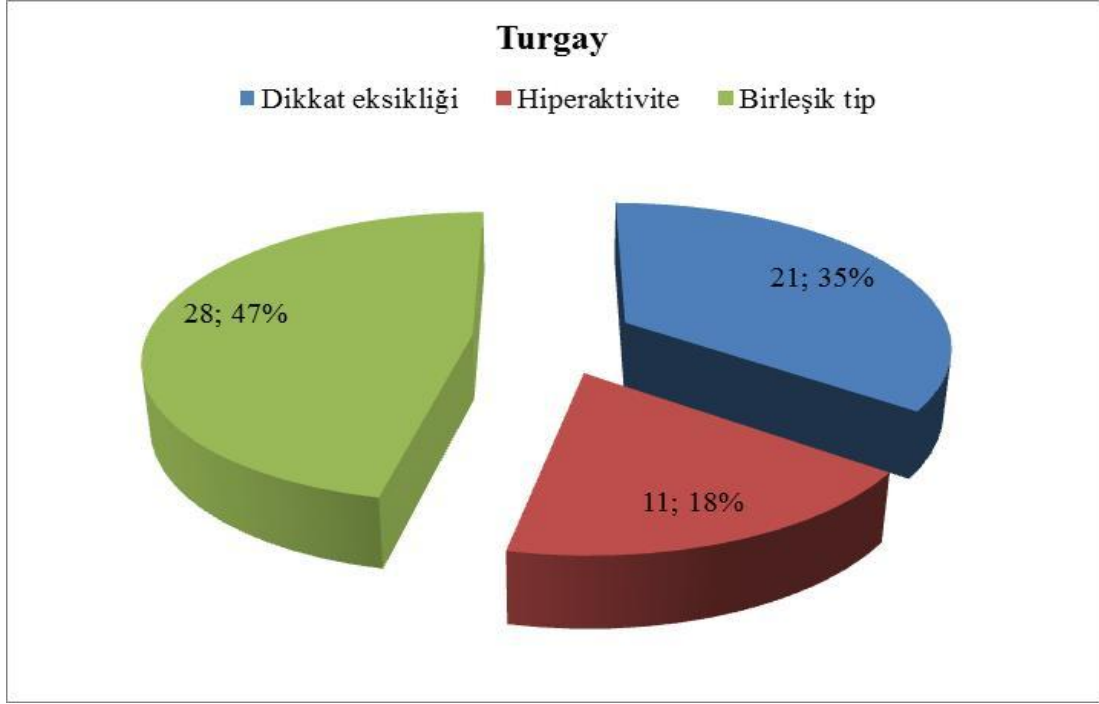
Şekil 4. SNAP-25 geni *Ddel* polimorfizmi genotip dağılımı

Olguların SNAP-25 geni *MnlI* polimorfizmi genotip dağılımı ise; olguların 22'si (% 36,7) T/T, 27'si (% 45,0) T/G, 11'i (% 18,3) G/G genotipi idi (Şekil 5).



Şekil 5. SNAP-25 *MnlI* polimorfizmi genotip dağılımı

DEHB alt tiplerine göre olguların dağılımı ise; 21'i (% 35,0) dikkat eksikliğinin önde olduğu, 11'i (% 18,3) hiperaktivitenin önde olduğu, 28'i (% 46,7) bileşik alt tipi idi (Şekil 6).



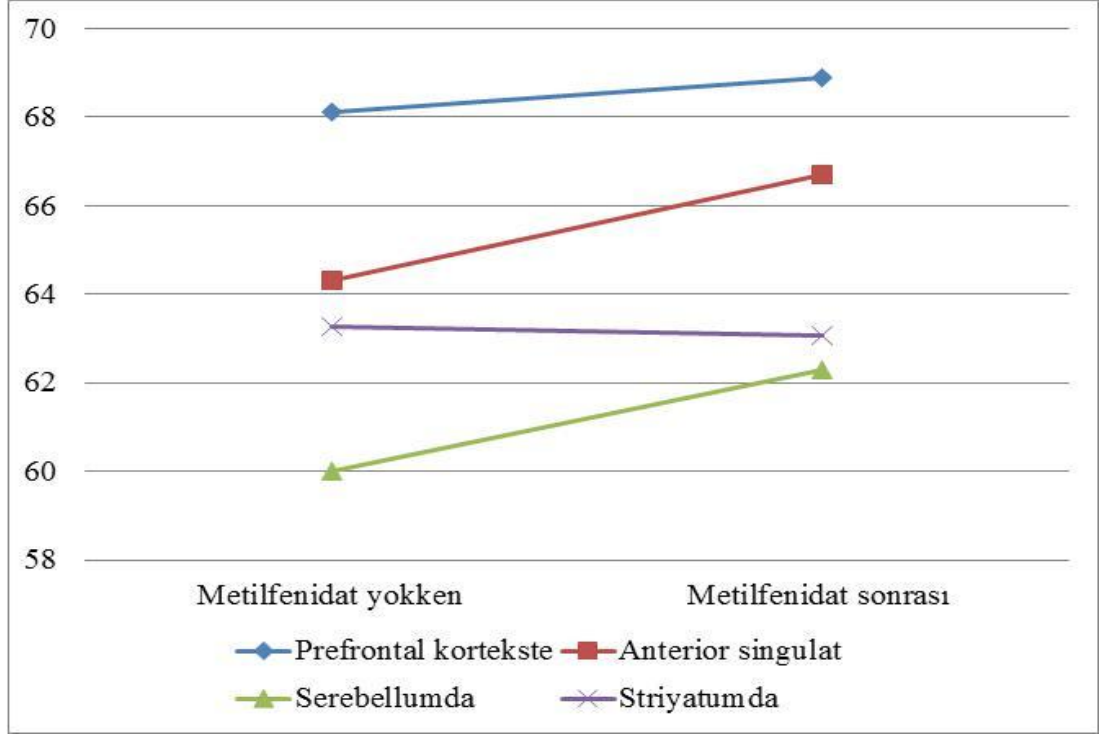
Şekil 6. DEHB alt tiplerinin dağılımı

Prefrontal korteks, anterior singulat korteks, serebellum ve striatumda metilfenidat sonrası NAA düzeylerinde metilfenidat öncesine göre meydana gelen değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0,05$) (Tablo 2) (Şekil 7)

Tablo 2. Metilfenidat öncesi ve sonrası NAA düzeyleri

	Metilfenidat öncesi		Metilfenidat sonrası		p*
	Ort.	Ss.	Ort.	Ss.	
Prefrontal korteks	68,10	14,03	68,88	14,89	,654
Anterior singulat	64,32	14,37	66,70	12,20	,120
Serebellum	60,02	13,05	62,30	11,11	,080
Striatum	63,28	10,84	63,07	12,29	,866

*Kikare testi uygulanmıştır.



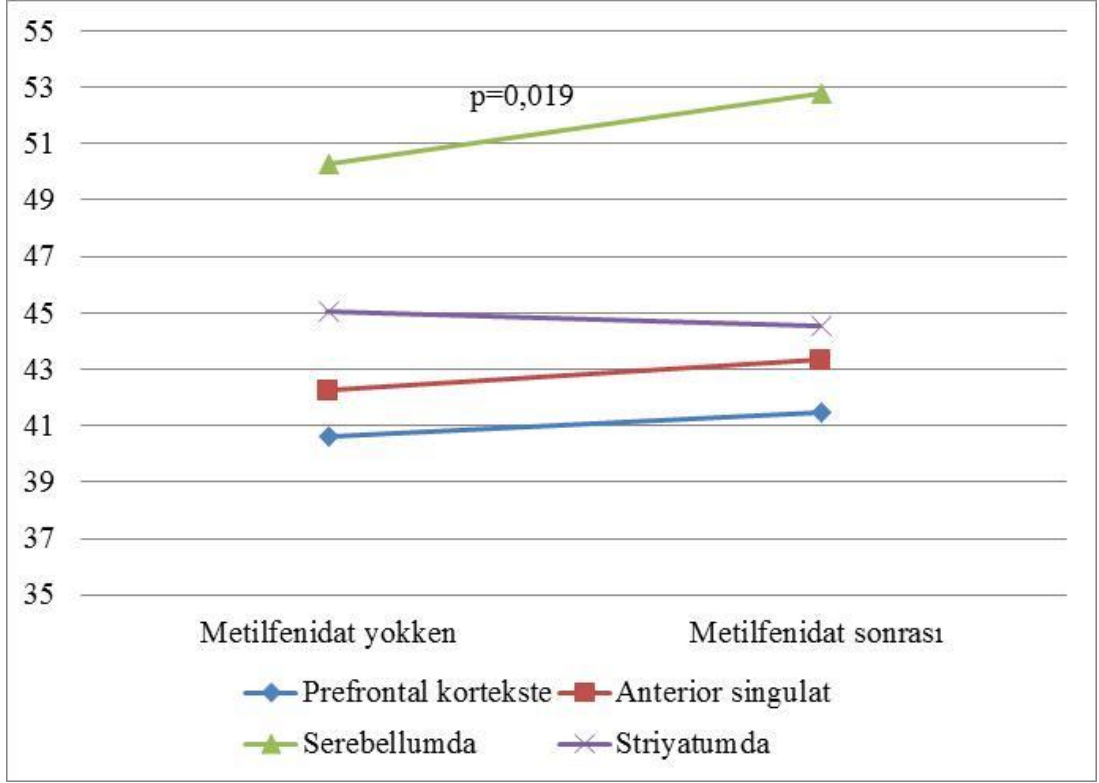
Şekil 7. Metilfenidat öncesi ve sonrası NAA düzeyleri

Prefrontal korteks, anterior singulat korteks ve striatumda metilfenidat sonrası kreatin düzeylerinde metilfenidat öncesine göre meydana gelen değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Serebellumda metilfenidat sonrası kreatin düzeylerinde gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo 3) (Şekil 8).

Tablo 3. Metilfenidat öncesi ve sonrası kreatin düzeyleri

	Metilfenidat öncesi		Metilfenidat sonrası		p*
	Ort.	Ss.	Ort.	Ss.	
Prefrontal korteks	40,63	6,93	41,47	8,15	0,422
Anterior singulat	42,25	7,93	43,35	6,96	0,230
Serebellum	50,25	10,35	52,78	9,54	0,019*
Striatum	45,07	7,98	44,53	7,85	0,598

*Kikare testi uygulanmıştır.



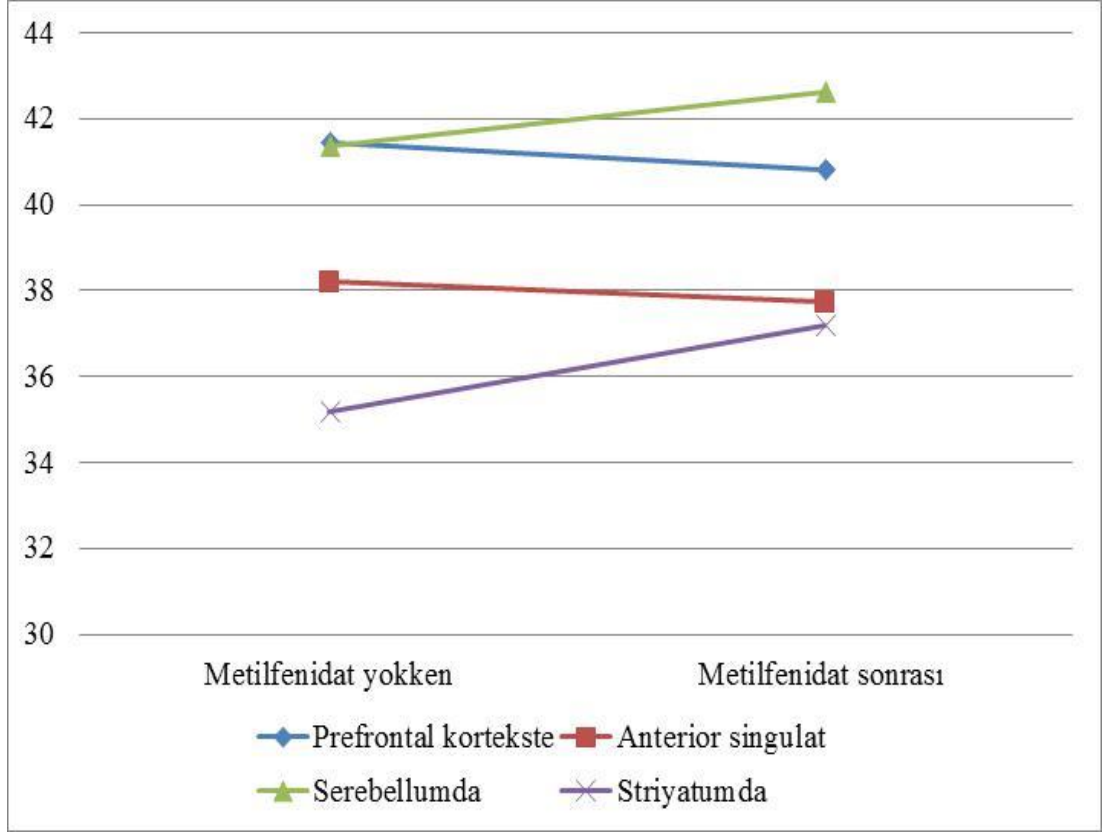
Şekil 8. Metilfenidat öncesi ve sonrası kreatin düzeyleri

Prefrontal korteks, anterior singulat korteks ve serebellumda metilfenidat sonrası kolin düzeylerinde metilfenidat öncesine göre meydana gelen değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Striatumda kolin düzeyleri metilfenidat sonrası artmıştı fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,06$) (Tablo 4) (Şekil 9).

Tablo 4. Metilfenidat öncesi ve sonrası kolin düzeyleri

	Metilfenidat öncesi		Metilfenidat sonrası		P*
	Ort.	Ss.	Ort.	Ss.	
Prefrontal korteks	41,45	9,18	40,82	9,37	0,559
Anterior singulat	38,22	9,22	37,73	7,39	0,660
Serebellum	41,35	8,12	42,62	9,35	0,157
Striatum	35,17	6,83	37,18	7,75	0,060

*Kikare testi uygulanmıştır.



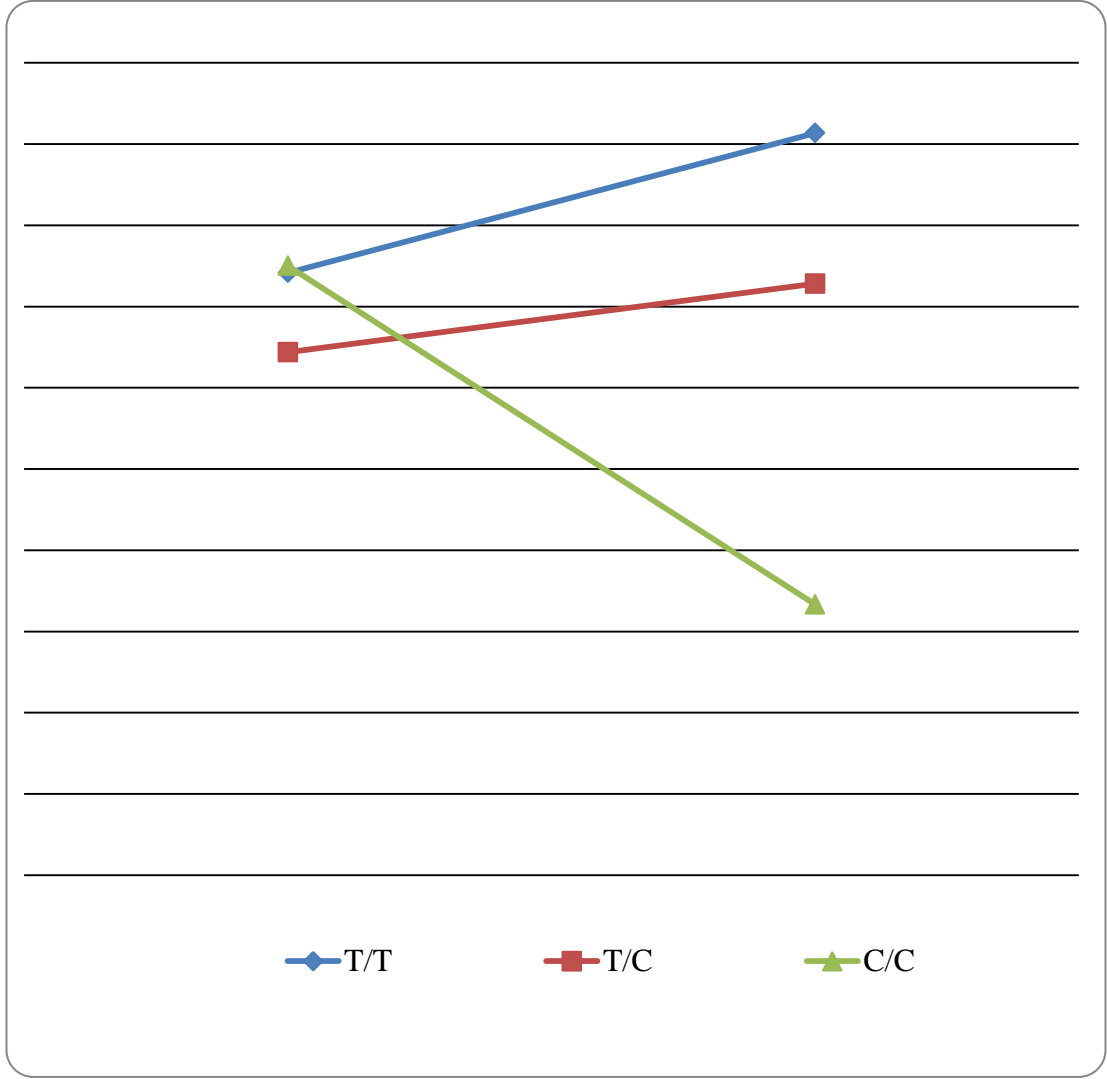
Şekil 9. Metilfenidat öncesi ve sonrası kolin düzeyleri

SNAP-25 *Ddel* polimorfizmi genotipleri arasında metilfenidat öncesi ve sonrasında NAA düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5. MPH öncesi ve sonrasında NAA düzeylerinin SNAP-25 Ddel polimorfizmi genotiplerine göre dağılımı

	T/T (n=41)		T/C (n=16)		C/C (n=3)		p*
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
Prefrontal kortekste Metilfenidat öncesi NAA	70,244	14,436	62,438	12,028	69,000	14,107	0,204
Prefrontal kortekste Metilfenidat sonrası NAA	71,341	15,668	64,375	12,441	59,333	7,095	0,199
Anterior singulat kortekste Metil fenidat öncesi NAA	64,829	15,259	62,875	12,463	65,000	15,716	0,956
Anterior singulat kortekste Metil fenidat sonrası NAA	68,268	13,480	64,563	8,116	56,667	5,132	0,174
Serebellumda Metilfenidat öncesi NAA	59,463	14,183	61,500	10,482	59,667	12,220	0,698
Serebellumda Metilfenidat sonrası NAA	61,829	12,231	64,250	8,193	58,333	9,292	0,446
Striatumda Metilfenidat öncesi NAA	62,415	10,618	64,875	10,125	66,667	19,655	0,727
Striatumda Metilfenidat sonrası NAA	63,805	13,104	61,625	11,401	60,667	2,517	0,887

*Kruskal Wallis testi uygulanmıştır.



Şekil 10. SNAP-25 *Ddel* polimorfizmi T/T genotipinin anterior singulat kortekste metilfenidat öncesi ve sonrası NAA düzeyleri

SNAP-25 *Ddel* polimorfizmi T/T genotipi olanlarda; anterior singulat kortekste metilfenidat sonrası NAA düzeylerinde metilfenidat öncesine göre meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,038<0,05$) (Şekil 10).

SNAP-25 *Ddel* polimorfizmi diğer genotiplerinde metilfenidat sonrası NAA düzeylerinde meydana gelen değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). SNAP-25 *Ddel* polimorfizmi genotipleri arasında metilfenidat öncesi ve sonrasında kreatin düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. MPH öncesi ve sonrası kreatin düzeylerinin SNAP-25 *Ddel* polimorfizmi genotiplerine göre dağılımı

	T/T (n=41)		T/C (n=16)		C/C (n=3)		P
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
Prefrontal kortekste Metilfenidat öncesi kreatin	41,732	7,507	38,750	4,640	35,667	6,028	0,185
Prefrontal kortekste Metilfenidat sonrası kreatin	42,195	8,615	40,313	7,282	37,667	5,774	0,557
Anterior singulat kortekste Metilfenidat öncesi kreatin	42,829	8,360	41,688	6,630	37,333	8,963	0,759
Anterior singulat kortekste Metilfenidat sonrası kreatin	43,463	6,954	43,875	7,544	39,000	2,000	0,334
Serebellumda Metilfenidat öncesi kreatin	50,341	11,035	49,563	8,869	52,667	10,970	0,905
Serebellumda Metilfenidat sonrası kreatin	52,512	10,313	53,125	7,736	54,667	10,017	0,935
Striatumda Metilfenidat öncesi kreatin	45,293	7,461	43,938	9,448	48,000	8,544	0,483
Striatumda Metilfenidat sonrası kreatin	44,634	7,735	43,750	8,614	47,333	6,807	0,591

*Kruskal Wallis testi uygulanmıştır.

SNAP-25 *Ddel* polimorfizmi T/T genotipi olan olgularda metilfenidat öncesi diğer genotiplere göre istatistiksel anlamlılığa yakın yüksek kolin düzeyleri saptanmıştır (p=0.063). SNAP-25 *Ddel* polimorfizmi genotipleri arasında metilfenidat sonrasında kolin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı (p>0,05) (Tablo 7).

Tablo 7. MPH öncesi ve sonrası kolin düzeylerinin SNAP-25 *Ddel* polimorfizmine göre dağılımı

	T/T (n=41)		T/C (n=16)		C/C (n=3)		p*
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
Prefrontal kortekste Metilfenidat öncesi kolin	43,244	9,222	37,875	8,671	36,000	2,646	0,063
Prefrontal kortekste Metilfenidat sonrası kolin	42,146	9,888	38,438	8,016	35,333	5,132	0,322
Anterior singulat kortekste Metil fenidat öncesi kolin	38,585	9,790	37,313	8,014	38,000	10,000	0,975
Anterior singulat kortekste Metil fenidat sonrası kolin	38,390	7,453	37,688	6,897	29,000	4,359	0,113
Serebellumda Metilfenidat öncesi kolin	41,195	8,710	42,063	6,340	39,667	10,786	0,706
Serebellumda Metilfenidat sonrası kolin	42,976	9,891	42,313	8,769	39,333	4,933	0,749
Striatumda Metilfenidat öncesi kolin	35,171	7,691	35,438	4,242	33,667	7,371	0,740
Striatumda Metilfenidat sonrası kolin	36,951	8,000	38,688	7,552	32,333	3,215	0,356

*Kruskal Wallis testi uygulanmıştır.

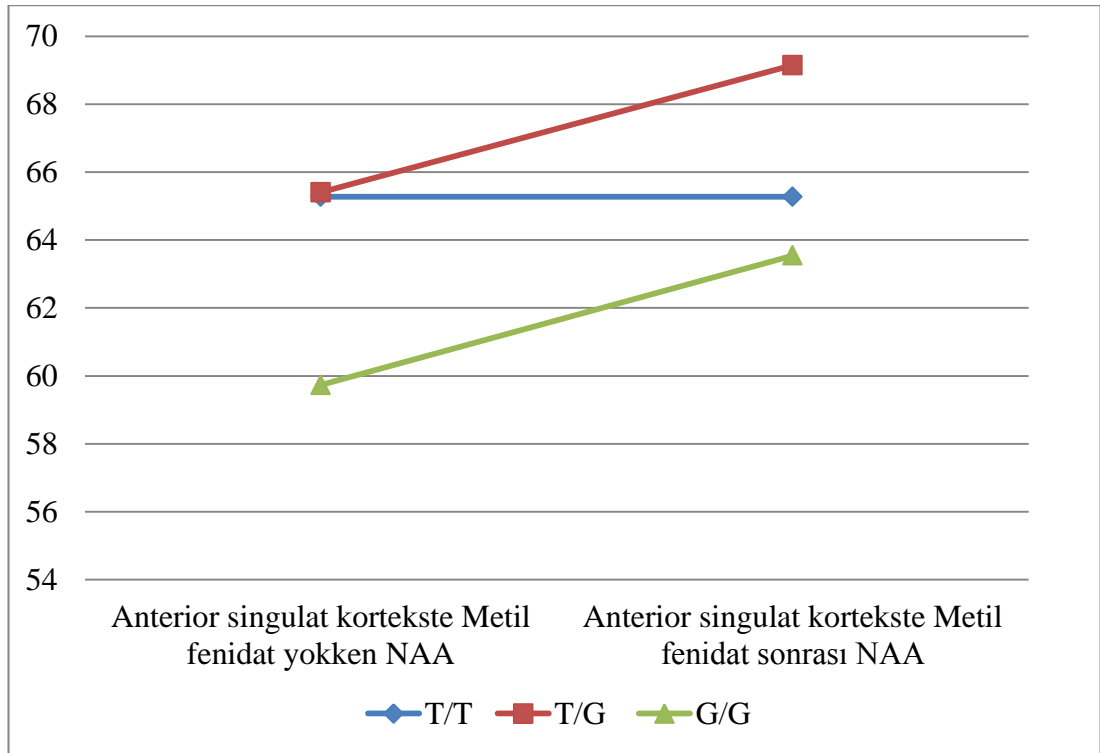
SNAP-25 *MnlI* polimorfizmi genotipleri arasında metilfenidat öncesi ve sonrasında NAA düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. MPH öncesi ve sonrası NAA düzeylerinin SNAP-25 *MnlI* polimorfizmi genotiplerine göre dağılımı

	T/T (n=22)		T/G (n=27)		G/G (n=11)		p*
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
Prefrontal kortekste Metilfenidat öncesi NAA	67,364	12,831	68,037	16,145	69,727	11,542	0,778
Prefrontal kortekste Metilfenidat sonrası NAA	65,955	12,234	71,222	17,949	69,000	11,100	0,506
Anterior singulat kortekste Metilfenidat öncesi NAA	65,273	11,327	65,407	17,812	59,727	9,778	0,294
Anterior singulat kortekste Metilfenidat sonrası NAA	65,273	10,633	69,148	13,881	63,545	10,415	0,257
Serebellumda Metilfenidat öncesi NAA	60,682	11,286	61,778	14,611	54,364	11,707	0,195
Serebellumda Metilfenidat sonrası NAA	62,545	8,562	63,704	12,685	58,364	11,544	0,190
Striatumda Metilfenidat öncesi NAA	63,318	12,963	64,407	10,214	60,455	7,502	0,581
Striatumda Metilfenidat sonrası NAA	61,591	10,559	66,074	14,304	58,636	8,571	0,329

*Kruskal Wallis testi uygulanmıştır.

SNAP-25 *MnlI* polimorfizmi G/G genotipi olan olgularda; anterior singulat kortekste metilfenidat sonrası NAA düzeylerinde metilfenidat öncesine göre meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,035<0,05$) (Şekil 11). SNAP-25 *MnlI* polimorfizmi diğer genotiplerinde metilfenidat sonrası NAA düzeylerinde meydana gelen değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0,05$).



Şekil 11. SNAP-25 *MnlI* polimorfizmi G/G genotipinin anterior singulat kortekste metilfenidat öncesi ve sonrası NAA düzeyleri

SNAP-25 *MnlI* polimorfizmi genotipleri arasında metilfenidat öncesi ve sonrasında kreatin düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo9).

Tablo 9. MPH öncesi ve sonrası kreatin düzeylerinin SNAP-25 *Mnl* polimorfizminin genotiplerine göre dağılımı

	T/T (n=22)		T/G (n=27)		G/G (n=11)		p*
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
Prefrontal kortekste Metilfenidat öncesi kreatinin	40,364	5,260	41,148	8,930	39,909	4,011	0,899
Prefrontal kortekste Metilfenidat sonrası kreatinin	39,818	5,068	43,037	10,861	40,909	4,253	0,654
Anterior singulat kortekste Metilfenidat öncesi kreatinin	42,500	7,475	42,370	9,443	41,455	4,547	0,936
Anterior singulat kortekste Metilfenidat sonrası kreatinin	43,091	5,070	44,370	8,330	41,364	6,637	0,787
Serebellumda Metilfenidat öncesi kreatinin	52,818	9,728	48,111	11,102	50,364	9,255	0,369
Serebellumda Metilfenidat sonrası kreatinin	54,682	7,473	50,815	10,969	53,818	9,336	0,405
Striatumda Metilfenidat öncesi kreatinin	45,136	8,930	45,074	8,171	44,909	5,907	0,966
Striatumda Metilfenidat sonrası kreatinin	44,636	7,712	45,222	8,640	42,636	6,249	0,745

*Kruskal Wallis testi uygulanmıştır.

SNAP-25 *Mnl* polimorfizmi genotipleri arasında metilfenidat öncesi ve sonrasında kolin düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo10).

Tablo 2 MPH öncesi ve sonrası kolin düzeylerinin SNAP-25 *MnII* polimorfizmi genotiplerine göre dağılımı

	T/T (n=22)		T/G (n=27)		G/G (n=11)		p*
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
Prefrontal kortekste Metilfenidat öncesi kolin	39,318	8,914	42,074	9,619	44,182	8,376	0,196
Prefrontal kortekste Metilfenidat sonrası kolin	40,182	10,032	41,148	9,326	41,273	8,900	0,771
Anterior singulat kortekste Metil fenidat öncesi kolin	37,682	10,002	39,037	9,448	37,273	7,485	0,859
Anterior singulat kortekste Metil fenidat sonrası kolin	38,545	7,866	38,185	6,895	35,000	7,629	0,402
Serebellumda Metilfenidat öncesi kolin	42,227	7,546	41,481	8,182	39,273	9,414	0,533
Serebellumda Metilfenidat sonrası kolin	43,227	6,747	42,704	10,651	41,182	11,035	0,459
Striatumda Metilfenidat öncesi kolin	33,864	5,575	36,444	6,818	34,636	8,981	0,382
Striatumda Metilfenidat sonrası kolin	36,818	8,110	38,815	8,005	33,909	5,522	0,264

*Kruskal Wallis testi uygulanmıştır.

Striatumda metilfenidat sonrası NAA düzeyleri dikkat eksikliği önde olanlarda, hiperaktivite önde olanlara göre istatistiksel olarak daha yüksekti (Mann Whitney U=62,000; p=0,033<0,05). Diğer beyin bölgelerinde meydana gelen NAA düzeylerindeki değişimlerde alt tipler arasında farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 11).

Tablo 3. MPH öncesi ve sonrası NAA düzeylerinin DEHB alt tiplerine göre dağılımı

	Dikkat eksikliği (n=21)		Hiperaktivite (n=11)		Bileşik (n=28)		tip p*
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
Prefrontal kortekste Metilfenidat öncesi NAA	69,333	19,004	69,182	13,212	66,750	9,705	0,908
Prefrontal kortekste Metilfenidat sonrası NAA	70,143	19,200	68,727	10,574	68,000	12,970	0,957
Anterior singulat kortekste Metilfenidat öncesi NAA	66,048	20,458	64,273	12,681	63,036	8,809	0,905
Anterior singulat kortekste Metilfenidat sonrası NAA	69,810	15,161	66,364	14,417	64,500	8,094	0,501
Serebellumda Metilfenidat öncesi NAA	62,619	12,472	59,727	14,471	58,179	13,050	0,345
Serebellumda Metilfenidat sonrası NAA	61,857	12,076	62,909	9,823	62,393	11,206	0,912
Striatumda Metilfenidat öncesi NAA	65,714	12,630	61,727	10,992	62,071	9,301	0,404
Striatumda Metilfenidat sonrası NAA	68,238	14,748	57,545	11,440	61,357	9,162	0,046*

*Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. $p < 0,05$

DEHB alt tipleri arasında metilfenidat öncesi ve sonrasında kreatin düzeylerindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12. MPH öncesi ve sonrası kreatin düzeylerinin DEHB alt tiplerine göre dağılımı

	Dikkat (n=21)		eksikliği Hiperaktivite (n=11)		Bileşik (n=28)		tip p*
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
Prefrontal kortekste Metilfenidat öncesi kreatin	43,190	9,673	40,091	5,262	38,929	4,127	0,405
Prefrontal kortekste Metilfenidat sonrası kreatin	43,143	10,091	40,909	7,463	40,429	6,752	0,426
Anterior singulat kortekste Metil fenidat öncesi kreatin	42,524	10,539	43,545	6,593	41,536	6,137	0,837
Anterior singulat kortekste Metil fenidat sonrası kreatin	45,905	8,396	39,545	5,556	42,929	5,571	0,099
Serebellumda Metilfenidat öncesi kreatin	48,810	11,647	53,000	7,550	50,250	10,377	0,735
Serebellumda Metilfenidat sonrası kreatin	52,429	10,058	55,636	7,659	51,929	9,899	0,499
Striatumda Metilfenidat öncesi kreatin	45,714	10,257	44,636	7,145	44,750	6,473	0,968
Striatumda Metilfenidat sonrası kreatin	47,190	10,177	41,636	5,537	43,679	6,068	0,350

*Kruskal Wallis testi uygulanmıştır.

Hiperaktivite olan olgularda; anterior singulat kortekste metilfenidat sonrası kreatin düzeylerinde metilfenidat öncesine göre meydana gelen düşüş istatistiksel

olarak anlamlıydı ($p=0,046<0,05$). Diğer beyin bölgelerinde alt tiplerde metilfenidat sonrası öncesine göre anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

DEHB alt tipleri arasında metilfenidat öncesi ve sonrasında kolin düzeylerindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo13).

Tablo 4. MPH öncesi ve sonrası kolin düzeylerinin DEHB alt tiplerine göre dağılımı

	Dikkat eksikliği (n=21)		Hiperaktivite (n=11)		Bileşik tip (n=28)		p*
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
Prefrontal kortekste Metilfenidat öncesi kolin	41,619	9,014	43,000	10,129	40,714	9,181	0,778
Prefrontal kortekste Metilfenidat sonrası kolin	39,667	10,850	41,727	10,412	41,321	7,931	0,465
Anterior singulat kortekste Metilfenidat öncesi kolin	36,619	10,943	40,636	9,190	38,464	7,834	0,333
Anterior singulat kortekste Metilfenidat sonrası kolin	38,619	7,978	36,455	8,430	37,571	6,669	0,592
Serebellumda Metilfenidat öncesi kolin	42,476	8,807	41,182	8,085	40,571	7,791	0,552
Serebellumda Metilfenidat sonrası kolin	41,762	9,818	41,818	9,621	43,571	9,135	0,625
Striatumda Metilfenidat öncesi kolin	36,952	7,736	34,273	4,541	34,179	6,794	0,483
Striatumda Metilfenidat sonrası kolin	39,333	8,404	32,909	7,463	37,250	6,878	0,063

*Kruskal Wallis testi uygulanmıştır.

Bileşik tip olan olgularda; serebellumda ve striatumda metilfenidat sonrası kolin düzeylerinde metilfenidat öncesine göre meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,023<0,05$) ($p=0,015<0,05$). Diğer beyin bölgelerinde alt tiplerde metilfenidat sonrası öncesine göre anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Cinsiyetler arasında metilfenidat öncesi ve sonrasında NAA düzeylerindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Ancak kadınlarda striatumda metilfenidat sonrası NAA düzeylerinde belirgin artış gözlenmiştir ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,076$) (Tablo 14).

Tablo 5. MPH öncesi ve sonrası NAA düzeylerinin cinsiyete göre dağılımı

	Kadın (n=12)		Erkek (n=48)		P*
	Ort	Ss	Ort	Ss	
Prefrontal kortekste Metilfenidat öncesi NAA	75,667	18,515	66,208	12,185	0,110
Prefrontal kortekste Metilfenidat sonrası NAA	75,500	21,969	67,229	12,310	0,416
Anterior singulat kortekste Metilfenidat öncesi NAA	64,833	21,704	64,188	12,202	0,650
Anterior singulat kortekste Metilfenidat sonrası NAA	69,083	15,900	66,104	11,222	0,746
Serebellumda Metilfenidat öncesi NAA	59,917	16,665	60,042	12,192	0,934
Serebellumda Metilfenidat sonrası NAA	61,917	14,164	62,396	10,388	0,882
Striatumda Metilfenidat öncesi NAA	65,917	13,925	62,625	9,989	0,471
Striatumda Metilfenidat sonrası NAA	70,000	15,303	61,333	10,922	0,076

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Prefrontal kortekste metilfenidat öncesi kreatin düzeyleri kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Mann Whitney $U=177,00$; $p=0,039<0,05$). Anterior singulat kortekste metilfenidat sonrası kreatin düzeyleri kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Mann Whitney $U=180,00$; $p=0,045<0,05$). Diğer beyin bölgelerinde kreatin düzeylerinin cinsiyete göre farkları istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. MPH öncesi ve sonrası kreatin düzeylerinin cinsiyete göre dağılımı

	Kadın (n=12)		Erkek (n=48)		p*
	Ort	Ss	Ort	Ss	
Prefrontal kortekste Metilfenidat öncesi kreatin	45,583	10,825	39,396	4,997	0,039*
Prefrontal kortekste Metilfenidat sonrası kreatin	43,083	12,887	41,063	6,606	0,795
Anterior singulat kortekste Metilfenidat öncesi kreatin	41,000	11,513	42,563	6,882	0,127
Anterior singulat kortekste Metilfenidat sonrası kreatin	47,833	9,741	42,229	5,673	0,045*
Serebellumda Metilfenidat öncesi kreatin	48,250	12,054	50,750	9,956	0,465
Serebellumda Metilfenidat sonrası kreatin	48,167	10,539	53,938	9,023	0,107
Striatumda Metilfenidat öncesi kreatin	44,833	10,539	45,125	7,347	0,831
Striatumda Metilfenidat sonrası kreatin	44,167	10,107	44,625	7,304	0,448

* Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Kadınlarda; anterior singulat kortekste metilfenidat sonrası kreatin düzeylerinde metilfenidat öncesine göre meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,028<0,05$).

Erkeklerde; serebellumda metilfenidat sonrası kreatin düzeylerinde metilfenidat öncesine göre meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p=0,007<0,05$).

Cinsiyetler arasında metilfenidat öncesi ve sonrasında kolin düzeylerindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16. MPH öncesi ve sonrası kolin düzeylerinin cinsiyete göre dağılımı

	Kadın (n=12)		Erkek (n=48)		p*
	Ort	Ss	Ort	Ss	
Prefrontal kortekste Metilfenidat öncesi kolin	42,500	8,888	41,188	9,321	0,517
Prefrontal kortekste Metilfenidat sonrası kolin	39,833	11,846	41,063	8,780	0,400
Anterior singulat kortekste Metilfenidat öncesi kolin	38,250	11,802	38,208	8,610	0,882
Anterior singulat kortekste Metilfenidat sonrası kolin	37,833	7,445	37,708	7,452	0,926
Serebellumda Metilfenidat öncesi kolin	38,333	10,456	42,104	7,364	0,350
Serebellumda Metilfenidat sonrası kolin	40,417	11,349	43,167	8,830	0,259
Striatumda Metilfenidat öncesi kolin	35,333	8,072	35,125	6,581	0,739
Striatumda Metilfenidat sonrası kolin	40,583	7,379	36,333	7,681	0,060

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Kadınlarda; striatumda metilfenidat sonrası kolin düzeylerinde metilfenidat öncesine göre meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,047<0,05$).

Diğer beyin bölgelerinde metilfenidat sonrası kolin düzeylerinde meydana gelen değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Striatumda metilfenidat öncesi NAA düzeyleri 18-24 yaş olanlarda, 25-30 yaş ve 31 ve üstü yaş olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (Mann Whitney $U=82,500$; $p=0,002<0,05$) (Mann Whitney $U=66,000$; $p=0,008<0,05$). Diğer beyin bölgelerinde metilfenidat öncesi ve sonrası yaş grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 17).

Tablo 17. MPH öncesi ve sonrası NAA düzeylerinin yaşa göre dağılımı

	18-24 (n=15)		25-30 (n=26)		31ve üstü (n=19)		P
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
Prefrontal kortekste Metilfenidat öncesi NAA	67,200	17,164	66,385	12,400	71,158	13,688	0,607
Prefrontal kortekste Metilfenidat sonrası NAA	75,200	15,223	65,269	12,035	68,842	17,134	0,098
Anterior singulat kortekste Metilfenidat öncesi NAA	69,933	19,506	63,269	13,669	61,316	9,165	0,469
Anterior singulat kortekste Metilfenidat sonrası NAA	74,133	16,698	63,731	9,523	64,895	9,110	0,084
Serebellumda Metilfenidat öncesi NAA	64,800	12,243	58,654	14,656	58,105	10,832	0,140
Serebellumda Metilfenidat sonrası NAA	67,133	9,999	60,269	11,241	61,263	11,165	0,094
Striatumda Metilfenidat öncesi NAA	71,467	12,311	60,462	8,654	60,684	9,405	0,005*
Striatumda Metilfenidat sonrası NAA	68,800	13,127	60,538	8,787	62,000	14,682	0,078

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır. (p< 0,05).

18-24 yaş olan olgularda; prefrontal kortekste metilfenidat sonrası NAA düzeylerinde metilfenidat öncesine göre meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,016<0,05). 25-30 yaş olan olgularda; striatum ve serebellumda metilfenidat sonrası NAA düzeylerinde metilfenidat öncesine göre meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,041<0,05).

Striatumda metilfenidat öncesi kreatin düzeyleri 18-24 yaş olanlarda 25-30 yaş ve 31 ve üstü yaş olanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır (Mann

Whitney U=76,000; p=0,001<0,05) (Mann Whitney U=44,500; p=0,001<0,05). Striatumda metilfenidat sonrası kreatin düzeyleri 18-24 yaş olanlarda 25-30 yaş olanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır (Mann Whitney U=107,000; p=0,017<0,05). Diğer beyin bölgelerinde metilfenidat öncesi ve sonrası yaş grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 18).

Tablo 18. MPH öncesi ve sonrası kreatin düzeylerinin yaşa göre dağılımı

	18-24 (n=15)		25-30 (n=26)		31 ve üstü (n=19)		P
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
Prefrontal kortekste Metilfenidat öncesi kreatin	43,267	9,122	38,500	6,114	41,474	5,243	0,214
Prefrontal kortekste Metilfenidat sonrası kreatin	42,800	9,792	40,654	7,261	41,526	8,208	0,968
Anterior singulat kortekste Metilfenidat öncesi kreatin	42,533	10,575	42,423	7,500	41,789	6,365	0,848
Anterior singulat kortekste Metilfenidat sonrası kreatin	45,067	8,198	41,962	7,113	43,895	5,537	0,300
Serebellumda Metilfenidat öncesi kreatin	51,933	11,132	48,885	10,109	50,789	10,358	0,695
Serebellumda Metilfenidat sonrası kreatin	55,000	8,071	51,538	10,331	52,737	9,643	0,773
Striatumda Metilfenidat öncesi kreatin	52,133	8,618	42,731	7,175	42,684	4,911	0,001***
Striatumda Metilfenidat sonrası kreatin	48,667	8,217	42,500	6,941	44,053	7,870	0,047**

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır. **p<0,05 ***p<0,01

Striatumda metilfenidat öncesi kreatin düzeyleri, 18-24 yaş olanlarda, 25-30 yaş olanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır (Mann Whitney

U=106,000; p=0,016<0,05). Diğer beyin bölgelerinde metilfenidat öncesi ve sonrası kolin düzeylerinde yaş grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 19).

Tablo 19. MPH öncesi ve sonrası kolin düzeylerinin yaşa göre dağılımı

	18-24 (n=15)		25-30 (n=26)		31veüstü(n=19)		P
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
Prefrontal kortekste Metilfenidat öncesi kolin	40,200	9,836	41,538	8,401	42,316	10,034	0,724
Prefrontal kortekste Metilfenidat sonrası kolin	41,867	10,035	39,731	9,293	41,474	9,300	0,690
Anterior singulat kortekste Metilfenidat öncesi kolin	39,467	12,727	38,692	6,834	36,579	9,131	0,684
Anterior singulat kortekste Metilfenidat sonrası kolin	39,467	9,054	36,000	6,505	38,737	6,959	0,208
Serebellumda Metilfenidat öncesi kolin	44,933	8,058	39,577	7,834	40,947	8,052	0,207
Serebellumda Metilfenidat sonrası kolin	43,467	11,096	40,962	7,942	44,211	9,784	0,707
Striatumda Metilfenidat öncesi kolin	38,800	6,689	33,308	7,064	34,842	5,718	0,041*
Striatumda Metilfenidat sonrası kolin	38,333	8,077	35,923	7,889	38,000	7,461	0,400

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır. p<0,05

TARTIŞMA

Nörogörüntüleme teknikleri, DEHB ile ilişkili beyin bölgelerindeki yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri anlamada önemli yer tutmaktadır. Bu alandaki gelişmeler beyin yapı ve işlevlerinin, genetik polimorfizmlerinin psikostimülan ilaç tedavilerine yanıt ile ilişkisi gibi daha ileri incelemelerin yapılabilmesine de olanak sağlamıştır.

DEHB’de yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında özellikle prefrontal korteks, anterior singulat korteks, striatum olmak üzere birçok alanda değişiklikler bildirilmiştir (183). Toplam ve sağ serebral hacim, çeşitli frontal bölgeler, kaudat, serebellar vermis ve korpus kallozum hacimlerinde bölgesel azalma gözlemlendiği belirtilmiştir (190). Fonksiyonel nörogörüntüleme araştırmalarında ise, istirahat halinde prefrontal ve serebellar bölgelerde bölgesel kan akımı ve glukoz metabolizmasının azaldığı, parietookspital kortekste arttığı, psikostimülan tedaviden sonra ise bu bulguların normale döndüğü bildirilmiştir (183).

Erişkin DEHB’li hastalarda yapılan bir MRS çalışmasında sol dorsolateral prefrontal kortekste NAA düzeyi azalmış olarak saptanmıştır (12). Azalmış NAA düzeyleri nöronal kayıp veya nöronal işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir.

Nörobilişsel testlerle beyin nörometabolit düzeyleri arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada DEHB olan çocuklara sürekli performans testi uygulanmış ve sağ frontal lobda NAA düzeyleri bakımından sağlıklı çocuklara göre anlamlı farklılık saptanmamıştır (62).

Bir başka çalışmada 20 mg/gün uzun etkili metilfenidat kullanan DEHB hastalarının prefrontal korteks NAA/Cr oranında artış gözlenmiş, bu değişikliklerin fonksiyonel iyileşme ve nöroplastisite artışı ile meydana geldiği öne sürülmüştür (191). Bizim çalışmamızda ise erişkin DEHB hastalarının prefrontal korteksinde tek doz metilfenidat sonrası NAA düzeyinde metilfenidat öncesine göre anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Ancak hastalarımızın çoğu (yaklaşık %65) öncesinde de uzun süredir metilfenidat tedavisi almaktaydı. İlaçların nörotrofik etkilerinden dolayı NAA düzeyleri normale dönmüş olup bu nedenle tek doz metilfenidat kullanımının öncesi ve sonrasında fark olmadığı düşünülebilir. Bu çalışma ilk tanı konulan ve ilk kez MPH alan hastalarda yapılmış olsaydı MPH’nin olası etkisi saptanabilirdi.

Anterior singulat korteksin değerlendirildiği çalışmalar incelendiğinde; Perlov ve arkadaşlarının (68) 28 erişkin DEHB ve 28 sağlıklı kontrolle yaptığı bir çalışmada, ACC'de NAA/Cr oranında farklılık saptanmamıştır. Bir diğer çalışmada ise yine erişkin DEHB'li hastalar kontroller ile karşılaştırılmış, ACC'de NAA düzeylerinde anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (192). Bizim alışmamızda da literatürle uyumlu olarak erişkin DEHB hastalarının anterior singulat korteksinde tek doz metilfenidat sonrası NAA düzeyinde metilfenidat öncesine göre anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

Erişkin DEHB'lilerde MRS ile striatumun incelendiği bir çalışmada sol striatum NAA düzeylerinde fark gözlenmediği bildirilmiştir (12). Çocuklarda yapılan bir çalışmada ise bilateral striatumda NAA/Cr oranının anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Tek doz 10 mg oral metilfenidat kullanımı bu oranları etkilememiştir. Sonuç olarak nöronların ortalama %20-25'inin ölmüş veya ciddi olarak disfonksiyonel olabileceği ileri sürülmüştür (13). Çocuklarda yapılan bir başka çalışmada ise, 13 DEHB ve 10 sağlıklı kontrol karşılaştırılmış, striatal NAA düzeyleri bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır (193). Bizim alışmamızda da hem erişkin hem çocuklarda yapılan çalışmalar ile uyumlu olarak erişkin DEHB hastalarının striatumunda tek doz metilfenidat sonrası NAA düzeyinde metilfenidat öncesine göre anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

Sun ve arkadaşları (2005) tarafından yapılan çalışmada sadece DEHB bileşik tipte bilateral lentiküler nükleusta düşük NAA/Cr oranları saptanmış olup DEHB dikkat eksikliği alt tipi ve kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir. Yine DEHB bileşik tip, dikkat eksikliği alt tipiyle karşılaştırıldığında ise sağ ve kısmen sol lentiküler nükleusta daha düşük NAA/Cr oranları bildirilmiştir. Sonuç olarak DEHB bileşik alt tipin daha fazla nöronal disfonksiyona sahip olduğu, lentiküler nükleusta saptanan düşük NAA düzeylerinin, bazal gangliyon disfonksiyonu ve yürütücü işlevlerde bozukluk ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (14). Bizim alışmamızda ise striatumda tek doz metilfenidat sonrası NAA düzeyleri dikkat eksikliğinin önde olduğu olgularda, hiperaktivitenin önde olduğu olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Dikkat eksikliğinin önde olduğu tipin diğer alt tiplere göre daha az nöronal disfonksiyona sahip olduğu bu nedenle tedaviye daha iyi yanıt verdiği düşünülebilir. Bir başka ifadeyle

hiperaktivitenin önde olduğu tipte nöronal hasarın dikkat eksikliğinin önde olduğu tipe göre daha fazla olması belki de nöronal disfonksiyondan öte nöronal ölümün olmasının tedaviye yanıtızlılıkla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

DEHB'li çocuklarda yapılan bir diğer çalışmada ise DEHB ve kontrol grubu arasında nörometabolitler açısından anlamlı farklılık bulunmamış, ancak DEHB'li kızların daha düşük NAA düzeylerine sahip olduğu saptanmıştır. Kızlarda gözlenen NAA düşüklüğünün DEHB'li kızlarda zaman zaman görülen düşük glukoz metabolizmasıyla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (62). Bizim çalışmamızda ise metilfenidat öncesi ve sonrası arasında NAA düzeylerinde cinsiyete göre anlamlı farklılık bulunmamıştır. Sonuçlardaki uyumsuzluk, literatürdeki çalışmanın çocuklarda, bu çalışmanın ise erişkinlerde yapılmış olması, yaşla birlikte cinsiyetler arasındaki beyin metabolitleri farklılığının belki de ortadan kalkması ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Yine bu çalışmada striatumda metilfenidat öncesi NAA düzeyleri 18-24 yaş olanlarda 25-30 yaş ve 31 ve üstü yaş olanlara göre daha yüksek saptanmıştır. Literatürde yaş ile NAA düzeylerinin negatif korelasyon gösterdiği, beyin geliştikçe NAA düzeylerinin azaldığı dikkate alındığında, çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde daha erken yaşlarda daha yüksek NAA düzeyleri saptanmıştır (194-198).

Çalışmamızda 18-24 yaş olan olgularda; prefrontal kortekste, 25-30 yaş olan olgularda; striatumda ve serebellumda metilfenidat sonrası NAA düzeylerinde metilfenidat öncesine göre anlamlı düzeyde artış saptanmıştır. Bertolino ve arkadaşları (199) tarafından şizofren hastalarda yapılan bir araştırmada; 4 haftalık atipik antipsikotik kullanımı sonrasında DLPFK'de NAA/Cr oranında artma gözlenmiş ve beyin metabolitleri üzerinde farmakoterapinin etkili olabileceği ileri sürülmüştür. Çalışma hastalarımızın yarıdan fazlasının öncesinde de tedavi alıyor olması muhtemel süregelen nöronal plastisitenin tek doz metilfenidat tedavisi sonrası da devam ettiğini akla getirmektedir.

Kreatin düzeyleri ile ilgili çalışmalara bakıldığında; erişkin DEHB hastalarında bozukluğun patogeneziyle glutamaterjik sistemin ilişkisinin incelendiği çalışmada sağ anterior singulat kortekste Glx/Cr oranının azaldığı, DEHB'li çocuklarda yapılan başka bir çalışmada ise ACC'de Glx/Cr oranının arttığı bildirilmiştir (68,148). Perlov ve arkadaşlarının (68) yaptığı çalışma sonuçlarıyla tutarsız olan bu bulgu, beyin

metabolitlerinin yaşla değişmesi, çocuklar ve erişkinler arasındaki bulguların farklılık gösterebileceğini düşündürmektedir (200). Bir diğer çalışmada ise DEHB'li çocuklarda striatal glutamat, glutamat/glutamin (glx) ve kreatin bazal düzeylerinin kontrollere göre artmış olduğu; fakat 8 haftalık metilfenidat tedavisinin ardından sadece striatal kreatin oranlarında azalma olduğu, glutamat ya da glx oranlarının değişmediği bildirilmiştir (193). Bizim çalışmamızda ise; prefrontal korteks, anterior singulat korteks ve striatumda metilfenidat sonrası kreatin düzeylerinde metilfenidat öncesine göre anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Literatürdeki bazal kreatin düzeylerinin kontrollere göre arttığı çalışma çocuklarda yapılmış olup bizim çalışmamız erişkinlerde yapılmıştır. Bulgular arasındaki farklılık yine yaşa bağlı beyin metabolitlerinin düzeylerinin değişmesi ile ilişkili olabilir. Serebellumda metilfenidat sonrası kreatin düzeyleri metilfenidat öncesine göre anlamlı bir artış göstermiştir. DEHB olan bireylerde serebellum hacminde ve perfüzyonunda azalma mevcuttur. Azalan kan akımının metilfenidat tedavisi sonrası artması kreatin düzeylerinde de artışa neden olmuş olabilir.

Hiperaktivitenin önde olduğu olgularda; anterior singulat kortekste metilfenidat sonrası kreatin düzeylerinde metilfenidat öncesine göre meydana gelen azalma istatistiksel olarak anlamlıydı. Düşük anterior singulat korteks aktivitesinin metilfenidat sonrası artması sonucu kreatin düzeylerinin azalması beklenen bir bulgudur. Çalışmamızda prefrontal kortekste metilfenidat öncesi kreatin düzeyleri kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Yeo ve arkadaşlarının (62) yaptığı bir çalışmada nörometabolit düzeyleri ve sürekli performans testi (SPT) arasındaki ilişki incelenmiş ve DEHB'li çocuklarda yüksek kreatin düzeylerinin daha kötü dikkat yeteneği ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Kadınlarda dikkat eksikliğinin daha fazla görülmesi, yüksek kreatin düzeylerinin kötü dikkatle ilişkili olduğu dikkate alındığında kadınlarda erkeklere göre kreatin düzeyinin yüksek saptanmasının literatürle uyumlu olduğunu düşündürmektedir. Aynı zamanda çalışmamızda anterior singulat kortekste metilfenidat sonrası kreatin düzeyleri kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Yine kadınlarda dikkat eksikliğinin daha fazla olması nedeni ile tek doz 10 mg metilfenidatın kreatin düzeylerini azaltmada erkeklere göre daha yetersiz olduğunu akla getirmektedir.

Çalışmamızda erkeklerde serebellumda metilfenidat sonrası kreatin düzeylerinde metilfenidat öncesine göre meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı. Motor koordinasyon frontal lob ve serebellumla ilişkilidir (201). DEHB ile ilgili yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında ise serebellum, parietal-okspital alan ve striatumda gözlenen disfonksiyonun DEHB'deki motor belirtilerden sorumlu olabileceği bildirilmiştir (190,202). Yine serebellum istemli hareketler ile karmaşık hareketlerin eşgüdümünde rol alır (183). Aynı zamanda erkeklerde hiperaktivite ve motor koordinasyon bozukluğu daha öndedir. Sonuç olarak erkeklerde serebellumun kadınlara göre daha çok etkilendiği söylenebilir. Çalışmamızda erkeklerde kadınlara göre metilfenidat sonrası serebellumda artmış kreatin düzeyleri, erkeklerdeki serebellar hipoaktivasyonun tek doz MPH tedavisi sonrası artmış serebellar aktivasyonla ilişkili olabilir.

Çalışmamızda striatumda metilfenidat öncesi kreatin düzeyleri 18-24 yaş olanlarda 25-30 yaş ve 31 ve üstü yaş olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Normal insanlarda kreatin yaşla birlikte artar. Buna karşın hipoksi ve hipoperfüzyonda ise azalır (200). DEHB hastalarında uzun süreli metilfenidat kullanımının serebral kan akımı üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada, tedavi öncesinde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında sağ hemisfer orbitofrontal korteks ve orta prefrontal korteksin ön tarafında bölgesel serebral kan akımında azalma saptanmıştır. Sağ prefrontal kortekste bu anormal azalma tedavi sonrası normale dönmüştür. Sağ striatumdaki bölgesel serebral kan akımı MPH tedavisiyle azalmıştır. Fakat tedavi prefrontal korteks üst bölgelerinde kan akımı artışıyla sonuçlanmıştır. MPH'ye bağlı prefrontal aktivasyon, striatal aktiviteyi inhibe edebilir. Çünkü prefrontal alandaki kortikal dopamin aktivitesi frontostriatal devre aracılığıyla striatuma inhibitör sinyaller gönderir. Bu yorumlar, DEHB'de major patolojinin prefrontal korteks işlev bozukluğu ve bunu izleyen striatal hiperaktivasyon olduğu şeklindeki görüşlerle uyumludur (203). Bizim çalışmamızda da bu araştırmayla uyumlu olarak metilfenidat öncesi artmış striatal kan akımı ve kreatin değerleri bulunmuştur. Erken yaşlarda daha yüksek kreatin düzeyleri ise DEHB belirtilerinin bu yaşlarda daha şiddetli olması, buna bağlı striatal hiperaktivasyonun ileri yaşlara göre daha fazla olması ile ilişkili olabilir.

Yine çalışmamızda striatumda metilfenidat sonrası kreatin düzeyleri 18-24 yaş olanlarda 25-30 yaş olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde yine erken yaş DEHB hastalarında daha yüksek olan kreatin düzeyi, her yaş grubunun tek doz 10 mg metilfenidat alması nedeniyle görece olarak aynı oranda azaldığı düşünülse bile sonuç olarak metilfenidat sonrası yine yüksek çıkması olası bir bulgudur. Aynı zamanda MRS bulgularını değerlendiren çalışmalarda, kreatin düzeyi hakkındaki bulguların çelişkili olduğu ve daha az güvenilirlik gösterdiği belirtilmektedir (204).

DEHB'lilerde kolin düzeylerine bakıldığında; Perlov ve arkadaşları (68) DEHB olan kişilerde anterior singulat kortekste Cho/Cr oranında değişiklik olmadığını, Colla ve arkadaşları (192) ise cho düzeyinin arttığını bildirmişlerdir. Erişkin DEHB'lilerde yapılan bir çalışmada sol DLPFK'de ve striatumda cho düzeylerinde farklılık olmadığı bildirilmiştir (12). Yeo ve arkadaşları (2003) tarafından yapılan çalışmada da, DEHB'de sağ frontal lobda cho düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (62).

Wiguna ve arkadaşlarının (2012) yaptığı farmakoterapinin beyin metabolitleri üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmada, DEHB olanlarda 12 haftalık uzun etkili metilfenidat tedavisi sonrasında prefrontal kortekste Cho/Cr oranında azalma gözlenmiştir (191). Jin ve arkadaşlarının (13) çocuklarda yaptığı bilateral striatumda NAA/Cr oranının anlamlı olarak azaldığını bildirdikleri aynı çalışmada, Cho/Cr oranında tek taraflı hafif artış olduğu bildirilmiştir. Tek doz 10 mg oral metilfenidat kullanımı Cho/Cr oranlarını etkilememiştir. Bunun da yine nöronların ortalama %20-25'inin ölmüş veya ciddi olarak disfonksiyonel olabileceğinden kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir (13). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak prefrontal korteks, anterior singulat korteks, serebellum ve striatumda metilfenidat sonrası kolin düzeylerinde metilfenidat öncesine göre anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Ancak beklenenin tersine DEHB bileşik tip olan olgularda; serebellumda ve striatumda metilfenidat sonrası kolin düzeylerinde metilfenidat öncesine göre anlamlı düzeyde artış saptanmıştır. Sun ve arkadaşları (14) tarafından yapılan bir çalışmada sadece DEHB bileşik alt tipte bilateral lentiküler nükleusta düşük NAA/Cr oranları gözlenmiştir. DEHB dikkat eksikliği alt tipi ve kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir. DEHB bileşik alt tip çocuklarda, DEHB dikkat eksikliği alt

tipiyle karşılaştırıldığında sağ ve kısmen sol lentiküler nükleusta daha düşük NAA/Cr oranları bildirilmiştir. Bu sonuçlar DEHB bileşik alt tipin daha fazla nöronal disfonksiyona sahip olduğunu göstermektedir. Jin ve arkadaşlarının (13) erkek DEHB'li çocuklarda yaptıkları araştırmada, Cho/Cr oranında tek taraflı hafif artış ve tek doz 10 mg oral metilfenidat kullanımının Cho/Cr oranlarını etkilememesi nöronların ortalama %20-25'inin ölmüş veya ciddi olarak disfonksiyonel olabileceğinden kaynaklanabileceği öne sürülmüştür. Literatürdeki bu çalışmanın erkek çocuklarda yapılmış olması olguların çoğuna hiperaktivitenin eşlik ettiğini belki de bileşik tip olmasından kaynaklanmış olabileceğini akla getirmektedir. Yine bazal gangliyonlar (striatum) hareketlerin denetiminde ve serebellum da istemli hareketler ile karmaşık hareketlerin eşgüdümünde rol alır (122). Sonuç olarak serebellum ve striatumun motor koordinasyonla ilişkili olduğu, kolin artışının nöronal ölüm ile ilişkili olduğu dikkate alındığında, DEHB'de nöronal hasar ve ölümün bileşik tipte daha fazla olduğu bununla ilişkili olarak çalışmamızda bileşik tipte serebellum ve striatumda kolin artışı gözlemlendiği söylenebilir.

Ayrıca çalışmamızda kadınlarda; striatumda metilfenidat sonrası kolin düzeylerinde metilfenidat öncesine göre anlamlı düzeyde artış saptanmıştır. Bu bulgu yukarıda tartışılan sonuçla çelişkili görünmektedir. Ancak bir çalışmada yetişkin Asperger Sendromu'nda NAA/Cho, NAA/Cr ve Cho/Cr değerleri ile zihin kuramı test (ZKT) performansı arasındaki ilişki araştırılmıştır. ZKT'de, aktarılan kısa öyküden sonra, olgulara öykünün aktarımı sırasında hatırlatıcı sorularla öyküyü iyi izlemeleri, verilen yanıtlarla deneklerin bellek ve dikkatini yoğunlaştırma durumları konusunda fikir edinilmektedir. Literatürdeki bu çalışmada; ZKT performansının NAA/Cho oranı ile ters ve Cho/Cr oranı ile düz korelasyon gösterdiği, bu hastalarda kolin düzeyi arttıkça ZKT performansının arttığı, bu ilişkinin NAA ve kreatin düzeyleri ile doğrudan bir ilişkisi olmadığı bildirilmiştir. Kolin düzeyinin ZKT performansı ile pozitif korelasyon göstermesi, nöroplastisite ile ilgili süreçlerde artışı ve kolin rezonansının hücre içi sinyal iletimi değişikliklerinden etkilenmesi ile ilişkilendirilmiştir. Sonuç olarak plastikliğin daha yüksek düzeyde görüldüğü hastalarda zihin kuramı performansının daha iyi olduğu belirtilmiştir (205). DEHB'li kadınlarda dikkat eksikliğinin daha önde olması dikkate alındığında bu literatür

ışığında metilfenidat sonrası kolin artışının bu alandaki performans artışı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak kolin düzeyindeki artış membran yıkım ve dönüşümünün artışının yanı sıra, hücresel yoğunluk ve astrositoz ile de ilişkilidir (206). Membran dönüşümü ve astrositoz kolinerjik yolda işlev bozukluklarına yol açarak dolaylı bir biçimde bilişsel işlevleri olumsuz da etkileyebilir (207). Bizim bulgularımız kolin düzeyindeki artma ya da azalmanın farklı anlamları olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda striatumda metilfenidat öncesi kolin düzeyleri 18-24 yaş olanlarda 25-30 yaş olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Hücre yıkımının göstergelerinden olan kolinin erken yaşlarda yüksek olması, o yaşlarda DEHB belirtilerinin ve nöronal hasarın daha şiddetli olması, erişkinlikte belirtilerin ve/veya şiddetinin genellikle azalması ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Metilfenidat tedavisine DEHB hastalarının yaklaşık %20-30'u yanıt vermemekte veya kullanımını önleyen yan etkiler geliştirmektedir (183). Erişkin DEHB hastalarında MPH tedavisine yanıt ile DAT bağlanmasının ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, DEHB hastalarının çoğunluğunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yüksek striatal DAT düzeyleri gözlenmiştir. Bu yüksek striatal DAT bağlanmasına sahip hastaların 16'sı MPH tedavisine olumlu yanıt vermiştir, ancak düşük DAT düzeylerine sahip hastaların hiçbiri tedaviye anlamlı yanıt vermemiştir. Bu nedenle tedavi almayan hastalarda DAT durumunun MPH'ye yanıt açısından ön belirleyici olarak kullanılabilmesi ileri sürülmüştür (208). Yine erişkin DEHB hastalarında yapılan bir başka çalışmada da önceki çalışmayı destekler şekilde yüksek striatal DAT düzeylerine sahip hastaların MPH'ye daha iyi yanıt verdiği bulunmuştur. MPH doğrudan DAT'ı inhibe ederek sinaptik aralıktaki DA düzeyini arttırması ile ilişkilendirilmiştir (209). DAT yoğunluğunun sigara kullanımı ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada sigara kullanmayan DEHB hastalarının, sigara kullanan tedavi almayan DEHB hastalarıyla karşılaştırıldığında, sigara kullanmayanların daha yüksek DAT yoğunluğuna sahip oldukları gösterilmiştir. Nikotinin hangi yolla DAT ölçümünü değiştirdiği açık değildir (210). Çalışmamızda olguların %65'inin sigara kullandığı dikkate alındığında, çoğunluğunda muhtemel

DAT yoğunluğunun düşük olup metilfenidat tedavisine yanıtız kaldıklarını aklı getirmektedir.

Son yıllarda farmakogenetik araştırmalarda da SNAP-25 geni ile DEHB arasındaki ilişkiden söz edilmektedir. Spontan hipertansif ratlarda yapılan bir çalışmada prefrontal kortekste azalmış olan SNAP-25 m-RNA sentezinin tekrarlayan amfetamin enjeksiyonları sonrasında düzeldiği bildirilmiştir (211). Ülkemizde Öner ve arkadaşlarının (97) DEHB olan 15 erişkin ve 16 çocuk üzerinde yaptığı fNIRS (*Fonksiyonel Near-Infrared Spectroscopy*) çalışmasında, tek doz metilfenidatın indüklediği beyindeki hemodinamik değişikliklerin SNAP-25 gen polimorfizmleri ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.

SNAP-25 gen polimorfizmleri ile metilfenidat kullanımını sırasındaki beyin metabolitlerindeki değişimin incelendiği bir MRS çalışmasına ulaşılamamıştır. Bizim çalışmamızda, SNAP-25 *Ddel* polimorfizmi genotipleri arasında metilfenidat öncesi ve sonrasında NAA düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı. SNAP-25 *Ddel* T/T genotipi olan olgularda; anterior singulat kortekste metilfenidat sonrası NAA düzeylerinde anlamlı bir artış saptandı. Çalışma grubunun % 68,3'ünün T/T genotipi olduğu dikkate alındığında metilfenidatın bu polimorfizmi taşıyan DEHB'lilerde ACC'de nöronal bütünlük üzerine daha etkin olduğunu düşünebiliriz. Ülkemizde yapılan SNAP-25 *Ddel* polimorfizmi ile DEHB arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada da benzer şekilde DEHB grubunda en fazla saptanan genotip T/T (%73,5) idi (98). SNAP-25 *Ddel* polimorfizmi genotipleri arasında metilfenidat öncesi ve sonrasında kreatin ve kolin düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda, SNAP-25 *Mnll* polimorfizmi genotipleri arasında metilfenidat öncesi ve sonrasında NAA, kreatin ve kolin düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı. SNAP-25 *Mnll* polimorfizmi G/G genotipi olan olgularda; anterior singulat kortekste metilfenidat sonrası NAA düzeylerinde anlamlı bir artış oldu. Çalışmamızda olguların 22'si (% 36,7) T/T, 27'si (% 45,0) T/G, 11'i (% 18,3) G/G genotipine sahip idi. Ülkemizde yapılan SNAP-25 polimorfizmi ile DEHB arasındaki ilişkinin araştırıldığı aynı çalışmada da benzer oranlar saptanmıştır. Ancak literatürdeki bu çalışmada DEHB grubunda en düşük oranda saptanan genotip G/G olmasına rağmen bu genotipe sahip DEHB hastalarının daha yüksek Wender-Utah ve

Turgay alt ölçek puanlarına sahip olduğu bildirilmiştir (98). Bu sonuçlar dikkate alındığında, G/G genotipine sahip bireylerin belirtilerinin daha şiddetli olduğu, buna paralel nöronal bütünlükteki bozulmanın daha fazla olduğu, bu nedenle de metilfenidatın bu genotipe sahip bireylerde daha yüksek NAA artışlarına neden olduğu akla gelmektedir.

Çalışmanın sınırlılıkları; hastaların büyük çoğunluğunun uzun süredir ilaç tedavisi almasının MRS metabolit düzeylerini etkileme olasılığı, metilfenidat tedavisine yanıtı etkileyen sigaranın dışlanmaması ve kontrol grubunun olmaması, düşük tesla değerli manyetik rezonans beyin görüntüleme tekniğinin kullanılması, unilateral alan değerlendirmesidir.

DEHB'nin nöropatolojisini anlamada, yaş ve cinsiyetin etkisinin en aza indirildiği, kontrol grubunun olduğu, daha yüksek çözünürlüğe sahip nörogörüntüleme yöntemlerinin kullanıldığı daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca DEHB'de insanlarda yapılan farmakogenetik çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu çalışma farmakogenetik ile beyin metabolitlerinin ilişkisinin incelendiği ilk çalışmadır.

Sonuç olarak DEHB, etiyojisinde frontostriatal yollarda işlev bozukluğu olan, etiopatogenezinde genetik etkenlerin rol oynadığı nöropsikiyatrik bir bozukluktur. MPH'ye verilen tepkinin SNAP-25 geninin bazı varyantlarıyla ilişkili olduğunun gösterilmesi MPH'ye yanıtı öngörmeye yarayacak veriler elde edilmesinin yolunu açabilir. SNAP-25 ve benzer DEHB ile gerek yatkınlık gerek stimulan tedaviye yanıtla ilişkili genlerde yapılan çalışmaların artması DEHB tanı ve tedavisinde ufuk açıcı gelişmelere yolaçabilir. Bu çalışma bundan sonraki araştırmalara zemin hazırlamaktadır.

SONUÇLAR

Bu çalışmada; DEHB tanısı olan erişkinlerde, MRS ile ölçülen NAA, kreatin ve kolin değerleri tek doz Metilfenidat HCl öncesi ve sonrası ölçülerek, MPH'nin beyin üzerine yaptığı değişiklikler ile SNAP-25 gen polimorfizminin ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda;

Prefrontal kortekste, anterior singulat kortekste, serebellum ve striatumda NAA değerlerinde metilfenidat sonrası anlamlı düzeyde bir farklılık olmadı.

Prefrontal kortekste, anterior singulat kortekste ve striatumda kreatin değerlerinde metilfenidat sonrası anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmadı. Fakat serebellumda metilfenidat sonrası kreatin değerlerinde anlamlı bir artış saptandı.

Prefrontal kortekste, anterior singulat korteks, serebellum ve striatumda kolin düzeylerinde metilfenidat sonrası anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmadı.

SNAP-25 *Ddel* polimorfizmi genotipleri arasında metilfenidat öncesi ve sonrasında NAA düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı. SNAP-25 *Ddel* T/T genotipi olan olgularda; anterior singulat kortekste metilfenidat sonrası NAA düzeylerinde anlamlı bir artış saptandı. SNAP-25 *Ddel* polimorfizmi diğer genotiplerinde metilfenidat öncesi ve sonrasında karşılaştırılmasında NAA düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

SNAP-25 *Ddel* polimorfizmi genotipleri arasında metilfenidat öncesi ve sonrasında kreatin düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı.

SNAP-25 *Ddel* polimorfizmi genotipleri arasında metilfenidat öncesi ve sonrasında kolin düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı.

SNAP-25 *Mnl* polimorfizmi genotipleri arasında metilfenidat öncesi ve sonrasında NAA düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı.

SNAP-25 *Mnl* polimorfizmi G/G genotipi olan olgularda; anterior singulat kortekste metilfenidat sonrası NAA düzeylerinde anlamlı bir artış oldu. SNAP-25 *Mnl* polimorfizmi diğer genotiplerinde metilfenidat öncesi ve sonrasında karşılaştırılmasında NAA düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

SNAP-25 *Mnl* polimorfizmi genotipleri arasında metilfenidat öncesi ve sonrasında kreatin düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı.

SNAP-25 *Mnl* polimorfizmi genotipleri arasında metilfenidat öncesi ve sonrasında kolin düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Metilfenidat sonrası striatumda NAA düzeyleri dikkat eksikliği önde olanlarda hiperaktivite önde olanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Diğer alt tip karşılaştırmalarında metilfenidat öncesi ve sonrasında NAA düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Metilfenidat öncesi ve sonrasında kreatin düzeylerinde DEHB alt tipleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Hiperaktivite önde olan olgularda; anterior singulat kortekste metilfenidat sonrası kreatin düzeylerinde anlamlı bir azalma saptandı. DEHB diğer alt tip metilfenidat öncesi ve sonrası karşılaştırmalarında anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

Metilfenidat öncesi ve sonrasında kolin düzeylerinde DEHB alt tipleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Bileşik tip olan olgularda; serebellumda ve striatumda metilfenidat sonrası kolin düzeylerinde anlamlı bir artış saptandı. DEHB diğer alt tip metilfenidat öncesi ve sonrası karşılaştırmalarında anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

Metilfenidat öncesi ve sonrasında NAA düzeylerinde cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Prefrontal kortekste metilfenidat öncesi kreatin düzeyleri kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Anterior singulat kortekste metilfenidat sonrası kreatin düzeyleri kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Diğer bölgelerde metilfenidat öncesi ve sonrasında kreatinin ölçümlerinin cinsiyete göre farkları istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Kadınlarda; anterior singulat kortekste metilfenidat sonrası kreatin düzeylerinde anlamlı bir artış saptandı.

Erkeklerde; serebellumda metilfenidat sonrası kreatin düzeylerinde anlamlı bir artış saptandı.

Metilfenidat öncesi ve sonrasında kolin düzeylerinde cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Kadınlarda; striatumda metilfenidat sonrası kolin düzeylerinde anlamlı bir artış saptandı.

Striatumda metilfenidat öncesi NAA düzeyleri 18-24 yaş olanlarda, 25-30 yaş ve 31 ve üstü yaş olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Diğer beyin bölgelerinde metilfenidat öncesi ve sonrası NAA düzeyleri arasında yaş grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

18-24 yaş olanlarda; prefrontal kortekste metilfenidat sonrası NAA düzeylerinde anlamlı bir artış saptandı.

Striatumda metilfenidat öncesi kreatin düzeyleri 18-24 yaş olanlarda, 25-30 yaş ve 31 ve üstü yaş olanlara göre daha yüksek saptandı.

Striatumda metilfenidat sonrası kreatin düzeyleri 18-24 yaş olanlarda, 25-30 yaş olanlara göre daha yüksek saptandı. Diğer beyin bölgelerinde metilfenidat öncesi ve sonrası kreatin düzeylerinde yaş grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Striatumda metilfenidat öncesi kolin düzeyleri, 18-24 yaş olanlarda, 25-30 yaş olanlara göre daha yüksek saptandı. Diğer beyin bölgelerinde metilfenidat öncesi ve sonrası kolin düzeylerinde yaş grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

25-30 yaş olanlarda; striatumda ve serebellumda metilfenidat sonrası NAA düzeylerinde anlamlı bir artış saptandı.

KAYNAKLAR

1. Kayaalp L. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri 147:Türkiye’de sık karşılaşılan psikiyatrik hastalıklar sempozyum dizisi no:62. 2008; 147-52.
2. Barkley RA. The Nature of ADHD. İn: Barkley RA Ed. A Handbook for Diagnosis and Treatment, Third Edition, Guilford Publications, 2006: 1-75.
3. Bener A, Qahtani RA, Abdelaal I. The prevalence of ADHD among primary school children in an Arabian society. J Atten Disord. 2006;10: 77-82.
4. Mukaddes NM, Öztürk M, Zoroğlu S, Bilge S. Kentsel Kesimdeki Türk İlkokul Çocuklarında Yıkıcı Davranış Bozuklukları Sıklığının İncelenmesi. Düşünen Adam 1999; 12: 19-22.
5. Faraone SV, Biedermann J. Prevalance of adult ADHD in the United States. Poster presentation at the 17th annual U.S. Psychiatric and Hental Health Congress November 19, USA, California, San Diego; 2004.
6. Thapar A, Holmes J, Poulton K, Harreington R. Genetic basis of attentiondeficit and hyperactivity. Br J Psychiatry 1999; 174:105-11.
7. Kovács-Nagy R, Hu J, Rónai Z, Sasvári-Székely M. SNAP-25: a novel candidate gene in psychiatric genetics. Neuropsychopharmacol Hung. 2009; 11: 89-94.
8. Herken H, Erdal ME, Sengul C, Yucel E, Cakaloz B, Kenar Aİ, Ay E, Ergundu TG. Adult attention deficit hyperactivity disorder association with synaptosomal-associated protein (SNAP-25) polymorphisms. 9th World Congress of Biological Psychiatry; 2009 June 28-July 2; Paris, France: 2009. P-44-004.

9. Doyle BB. Understanding and Treating Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. 1st Ed., Washington, London, American Psychiatric Publishing. 2006;1: 313-19.
10. Perlov E, Philipsen A, Matthies S, Drieling T, Maier S, Bubl E, et al. Spectroscopic findings in attention-deficit/hyperactivity disorder: review and meta-analysis. *World J Biol Psychiatry* 2009;10: 355-65.
11. Reich W, Huang H, Todd RD. ADHD Medication Use in a Population-Based Sample of Twins. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2006; 45: 7-14.
12. Hesslinger B, Thiel T, Tebartz van Elst L, et al. Attention deficit disorder in adults with or without hyperactivity: where is the difference? A study in humans using short echo1H-magnetic resonance spectroscopy. *Neurosci Lett*,2001; 304: 117-19.
13. Jin Z, Zang YF, Zeng YW, et al. Striatal neuronal loss or dysfunction and choline rise in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a 1H magnetic resonance spectroscopy study. *Neurosci Lett*, 2001; 315: 45-48.
14. Sun L, Zang YF, Zeng YW et al. Differences between attention-deficit disorder with and without hyperactivity: A 1H magnetic resonance spectroscopy study. *Brain Dev*, 2005; 27: 340-44.
15. Thorley, G. Hyperkinetic syndrome of childhood, clinical characteristics. *British J. of Psychiatri*, 1944; 144: 16-34.

16. Spetie L, Arnold EL. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. İn: Lewis M, Ed. Child and Adolescent Psychiatry. A Comprehensive Textbook, 4 th Edition, Lippincott Williams&Wilkins, Baltimore, 2007: 430-54.
17. Stubbe DE. Attention-deficit/hyperactivity disorder overview. Historical perspective, current controversies, and future directions. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am, 2000; 9: 469-79.
18. Barkley RA, Murphy KR, Fischer M. Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adults: What the Science Says. 1st Ed. New York, The Guilford Pres; 2008.
19. Weis M, Weis G. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. İn: Lewis M, Ed. Child and Adolescent Psychiatry: A comprehensive Textbook, third ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2002; 645-70.
20. Wood DR, Reimherr FW, Wender PH, Johnson GE. Diagnosis and treatment of minimal dysfunction in adults: a preliminary report. Arch Gen Psychiatry 1976; 33: 1453-60.
21. Laurence L, Greenhill M. Attention-deficit hyperactivty disorder in children. İn: Garfinkel B D, Carlson G A, Weller EB, Eds.. Psychiatric Disorders in Children and Adolescent, Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1990: 183-193.
22. Şenol S. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. Koroğlu E, Güleç C, eds. Psikiyatri Temel Kitabı. Ankara: HYB Basın Yayın 2007: 823-837.

23. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition Text Revision (DSM-IV-TR),2000. Koroğlu E, Çeviri Ed., 4. Baskı, Ankara, Hekimler Yayın Birliği: 2007: 116-3.
24. Cry M, Brown CS. Current drug therapy recommendations for the treatment attention deficit hyperactivity disorder. In: Palmer KJ. Ed. Topics in Pediatric Psychiatry. Hong Kong: Adis Books; 2000: 69-79.
25. Wozniak J. Appropriate therapeutic targets for ADHD. In: Biederman J Ed. Determining and Achieving Therapeutic Targets in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (Academic Highlights). J Clin Psychiatry 2003; 64: 265-276.
26. Hartocollis P. The syndrome of minimal brain dysfunction in young adult patients. Bull Menninger Clin 1968; 32: 102-14.
27. Wender P. Attention-deficit hyperactivity disorder in adults. New York, Oxford University Pres, 1995: 17-44
28. Biederman, J. Attention deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. Biol Psychiatr., 2005; 57: 1215-22.
29. Offord MD, Mihael H Boyle: Ontario Child Health Study: Corroletas of disorder. Am. Acad. Child. and Adolesc. Psychiatry.1989; 28: 856-60

30. Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *J Pediatr Psychol* 2007; 32: 631–642.
31. Clarke S, Kohn HMR. Attention deficit disorder: not just for children. *Int Med J* 2005; 35: 721-725.
32. Schlander M, Schwarz O, Trott GE. Who cares for patients with attentiondeficit/ hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007; 16: 430-38
33. Kessler RC, Adler R, 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: 716-723.
34. Martin A. The hard work of growing up with ADHD. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1575-1577.
35. Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC, Bober M, Cadogen E. Gender effects on attention-deficit/hyperactivity disorder in adults, revisited. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 692-700.
36. Şimşek D. Denizli kent merkezinde erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun yaygınlığı.Uzmanlık Tezi(yayımlanmamış). Denizli, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD. 2011.

37. Barkley RA. ADHD Long Term Course, Adult Outcome and Comorbid Disorders. In:110. Diagnosis and Treatment of ADHD NIH Consensus Development Conference Statement;. Maryland, USA. 1998: 1-37.
38. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick J, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1313-23
39. Arnold LE, Jensen PS. Attention-deficit disorder. In: HI Kaplan, BJ Sadock, editors. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 6nd ed., Baltimore, Williams and Wilkins, 1995: 2295-310.
40. Saigal S, Pinelli J, Hoult L, Kim MM, Boyle M. Psychopathology and social competencies of adolescent who were extremely low birth weight. *Peditrics* 2003; 111: 969-75.
41. Hack M, Youngstrom EA, Cartar L, Schluchter M, Taylor HG, Flannery D, et al. Behavioral outcomes and evidence of psychopathology among very low birth weight infants at age 20 years. *Pediatrics* 2004; 114: 932-40.
42. Langley K, Rice F, van den Bree MB ve ark. Maternal smoking during pregnancy as an environmental risk factor for attention-deficit hyperactivity disorder behaviour. A review. *Minerva Peditr*, 2005; 57: 359–71.
43. Boyd TA, Ernhart CB, Grene TH, Sokol RJ, Martier S. Prenatal alcohol exposure and sustained attention in the preschool years. *Neurotoxicol Teratol* 1991;13: 49-55.

44. Autti-Ramo I. Twelve-year follow-up of children exposed to alcohol in utero. *Dev Med Child Neurology* 2000; 42: 406-11.
45. Zapitelli U, Pinto M, Grizenko N. Pre- and postnatal trauma in subjects with attention deficit hyperactivity disorder. *Can J Psychiatry* 2001; 46: 542-48.
46. Minder B, Das Smaal EA, Brand EF, Orlebeke JF. Exposure to lead and spesific attentional problems in school children. *J Learn Disabil* 1994; 27: 393-99.
47. Şenol S. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. Çetin FÇ, Coşkun A, Pehlivan Türk B, İşeri E, Türkbay T, Miral S. Eds. *Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derneği Yayınları: 3.baskı, 2008: 293-312.*
48. Levy F, Barr C, Sunohara G. Directions of aetiologic research on attention deficit/hyperactivity disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 1998; 32: 97-103.
49. Kanarek RB. Does sucrose or aspartame cause hyperactivity in children? *Nutr Rev* 1994; 52: 173-75.
50. Collipp PJ, Chen SY, Maitinsky S. Manganese in infant formulas and learning disability. *Ann Nutr Metab* 1983; 27: 488-94.
51. Sandyk, R. Zinc deficiency in attention-deficit hyperactivity disorder. *Int. J. Neurosci.*, 1990; 52: 239-241.

52. Bekaroğlu M, Aslan Y, Gedik Y, Değer O, Mocan H, Erduran E, et al. Relationships between serum free fatty acids and zinc and attention deficit hyperactivity disorders: A research note. *J Child Psychol Psychiatry* 1996; 37: 225-7.
53. Banerjee TD, Middleton F, Faraone SV. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatrica* 2007; 96: 1269-1274.
54. Faraone SV, Biederman J. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am* 1994; 3: 285-99.
55. Biederman J, Faraone, SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, 2005; 366: 2237-248.
56. Millichap JG. Etiologic classification of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2008; 121: 358-365.
57. Pineda DA, Palacio LG, Puerta IC, Mercha'n V, Arango CP, Galvis AY. et al. Environmental influences that affect attention deficit/hyperactivity disorder. Study of a genetic isolate. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007; 16: 337–346.
58. Knopik VS, Heath AC, Jacob T, Slutske WS, Bucholz KK, Madden PAF. et al. Maternal alcohol use disorder and offspring ADHD. Disentangling genetic and environmental effects using a children-of-twins design. *Psychol Med* 2006; 36: 1461–1471.

59. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 19649-54.
60. Dewey D, Kaplan BJ, Crawford SG, Wilson BN. Developmental coordination disorder: associated problems in attention, learning and psychosocial adjustment. *Hum Mov Sci.* 2002; 21: 905-918.
61. Ercan ES, Aydın C. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Özellikleri, Tedavisi, Çocuklarda ve Eriskinlerdeki Belirtileri, İstanbul, Gendas A. S, 2005: 25-63.
62. Yeo RA, Hill DE, Campbell RA, Vigil J, Petropoulos H, Hart B et al. Proton magnetic resonance spectroscopy investigation of the right frontal lobe in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2003; 42: 303-310.
63. Konrad K, Gaugge I S, Schurek K. Catecholamine functioning in children with traumatic brain injuries and children with attentiondeficit/ hyperactivity disorder. *Brain Res Cogn.* 2003; 16: 425-433.
64. Stahl SM. Temel Psikofarmakoloji. Çev eds.: Taneli B, Taneli Y. 2.baskı., Ankara, Yelkovan Yayıncılık. 2003; 59-467.
65. Cabral P. Attention deficit disorders: Are we barking up the wrong tree? *Eur J Paediatr Neurol* 2006; 10: 66–77.

66. Arnsten Amy FT. Neurobiology of Attention Regulation and its Disorder. In: Martin A, Scahill L, Charney D, Leckman J, eds. Pediatric Psychopharmacology Oxford University Pres, 2003.
67. Linnolia M, Virkkunen M, Scheinin M, Nuutila A, Rimon R, Goodwin FK. Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindolacetic acid concentration differentiates impulsive from nonimpulsive violent behavior. Life Sci 1983; 33: 2609-14.
68. Perlov E, Philipsen A, Hesslinger 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.
69. Curran S, Taylor EA. Attention deficit hyperactivity disorder: Biological causes and treatment. Review. Curr Opin Neurol 2000; 13: 397-402.
70. Turgay A. Gençlerde DEHB. Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları. 1997; 3: 413-453.
71. BiedermanJF, Faraone SV. Current concepts on the neurobiology of ADHD. J.Atten. Dis.,2002 ;6: 7.
72. Reeves JC, Werry JS, Elkind GS, Zametkin A. Attention deficit, conduct, oppositional, and anxiety disorders in children: II. Clinical characteristics. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1987; 26: 144-55.

73. Lai E, Riley J, Purvis I, Roses A. A 4-Mb high-density single nucleotide polymorphism-based map around human APOE. *Genomics* 1998; 54: 31-8.
74. Faraone SV. Genetics of childhood disorders: ADHD is genetically heterogenous? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 1455-7.
75. Sprich S, Biederman J, Crawford MH, Mundy E, Faraone SV. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 1432-7.
76. 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: 1183-96.
77. Daly G, Hawi Z, Fitzgerald M, Gill M. Mapping susceptibility loci in attention deficit hyperactivity disorder: preferential transmission of parental alleles at DAT1, DBH and DRD5 to affected children. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 192-6.
78. Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 1995; 375: 754-60.
79. Jurewicz I, Owen RJ, O'Donovan MC, Owen MJ. Searching for susceptibility genes in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11: 395-8.

80. Akın H. Tıbbi genetik terimleri sözlüğü. “Tıp Terimleri Sözlüğü”, Sendrom III, Logos Tıp Yayınları 2003: 1-24.
81. Eisenberg J, Mei-Tal G, Steinberg A, Tartakovsky E, Zohar A, Gritsenko I et al. Haplotype relative risk study of Catechol-O-methyltransferase (COMT) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): association of the high-enzyme activity Val allele with ADHD impulsive-hyperactive phenotype. *Am J Med Genet* 1999; 88: 497-502.
82. Comings DE, Comings BG, Muhleman D, Dietz G, Shahbahrani B, Tast D et al. The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA* 1991; 266: 1793-800.
83. Retz W, Rösler M, Supprian T, Retz-Junginger P, Thome J. Dopamin D3 receptor gene polymorphism and violent behavior: relation to impulsiveness and ADHD-related psychopathology. *J Neural Transm* 2003; 110: 561-72.
84. 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: 121-24.
85. Muglia P, Jain U, Macciardi F, Kennedy JL. Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder and the Dopamine D4 Receptor Gene. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)* 2000; 96: 273-77.

93. Montecucco C, Schiavo G, Pantano S. SNARE complexes and neuroexocytosis: how many, how close? *Trends Biochem Sci* 2005; 30: 367-72
94. Akgün M, Tufan E, Yurteri N. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Genetik Boyutu. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 2011; 3: 15-48.
95. Brophy K, Hawi Z, Kirley A, Fitzgerald M, Gill M. Synaptosomal-associated protein 25 (SNAP-25) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): evidence of linkage and association in the Irish population. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 913-17.
96. Barr CL, Feng Y, Wigg K, Bloom S, Roberts W, Malone M, et al. Identification of DNA variants in the SNAP-25 gene and linkage study of these polymorphisms and attention-deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 405-9.
97. Öner Ö, Akın A, Herken H, Erdal ME, Çiftçi K, Ay ME, et al. Association Among SNAP-25 Gene DdeI and MnlI Polymorphism and Hemodynamic Changes During Methylphenidate Use: A Functional Near-Infrared Spectroscopy Study. *J Atten Disord Online First*, 2010 doi: 10.1177/1087054710374597.
98. Zoroğlu SS, Erdal ME, Alaşehirli B, Erdal N, Sivaslı E, Tutkun H, et al. Significance of serotonin transporter gene 5-HTTLPR and variable number of tandem repeat polymorphism in attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology* 2002; 45: 176-81.

99. Spivak B, Vered Y, Yoran-Hegesh R, Averbuch E, Mester R, Graf E, et al. Circulatory levels of catecholamines, serotonin and lipids in attention deficit hyperactivity disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 99: 300–304.
100. Smith KM, Daly M, Fischer M, Yiannoutsos CT, Bauer L, Barkley R et al. Association of the dopamine beta hydroxylase gene with attention deficit hyperactivity disorder: genetic analysis of the Milwaukee longitudinal study. *American Med Genet*. 2003; 15; 119B: 77-85.
101. Thapar A. Association analysis of monoamine oxidase A and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet*. 2003; 116B: 84-89.
102. Fisher, S.E., Francks, C., McCracken, J.T. A genome-wide scan for loci involved in attention deficit/hyperactivity disorder. *Am. J. Hum. Genet*, 2002; 70: 1183-96.
103. Bakker SC, Van der Meulen EM, Buitelaar JKA. Whole genome scan in 164 Dutch sib pairs with attention deficit/hyperactivity disorder: Suggestive evidence for linkage on chromosomes 7p and 15q. *Am. J. Hum. Genet*, 2003;72: 1251-1260.
104. Smalley SL, Kustanovich V, Minassian SL. Genetic linkage of attention deficit hyperactivity disorder on chromosome 16p13, in a region implicated in autism. *Am. J. Hum. Genet*, 2002;71: 959-63.

105. Sheese BE, Voelker PM, Rothbart MK, Posner MI. Parenting quality interacts with genetic variation in dopamine receptor D4 to influence temperament in early childhood. *Dev Psychopathol.* 2007; 19: 1039-46.
106. Kahn RS, Khoury J, Nichols WC et al. Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviors. *J Pediatr,* 2003; 143: 104-10.
107. Brookes KJ, Mill J, Guindalini C et al. A common haplotype of the dopamine transporter gene associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and interacting with maternal use of alcohol during pregnancy. *Arch Gen Psychiatry,* 2006; 63: 74-81.
108. Laucht M, Skowronek MH, Becker K et al. Interacting effects of the dopamine transporter gene and psychosocial adversity on attention deficit/hyperactivity disorder symptoms among 15-year-olds from a high-risk community sample. *Arch Gen Psychiatry,* 2007; 64: 585-90.
109. Liederman J, Flammery KA. Fall conception increases the risk of neurodevelopmental disorder in offspring *J Clin Exp Neuropsychol* 1994; 16: 754-768.
110. Tosini G, Dirden JC. Dopamine inhibits melatonin release in the mammalian retina: In vitro evidence. *Neurosci Lett* 2000; 286: 119-22.
111. Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci,* 1990; 13: 25-42.

112. Posner MI, Raichle ME. Networks of attention: Images of Minds. İn: MI Posner, ME Raichle (Ed), New York. Scientific American Library, 1997; 153-179.
113. Mesulam MM. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann Neurol*, 1990; 28: 597-613.
114. Berger A, Posner MI. Pathologies of brain attentional network. *Neurosci Biobehav Rev*, 2000; 24: 3-5.
115. Mattes JA. The role of frontal lobe dysfunction in childhood hyperkinesis. *Compr Psychiatry* 1980; 21: 358-69.
116. Arnsten AFT, Berridge CW, McCracken JT. The Neurobiological Basis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Clinical Focus* 2009; 16: 47-54.
117. Hechtman L. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Saddock BJ, Saddock VA, eds. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 8th Edition; LippincottWilliams & Wilkins USA 2005; 3184-99.
118. Hechtman L, McGough JJ. Dikkat Eksikliği Bozuklukları. In: Kaplan & Sadock's eds. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. türkçe Türkçe Çev: Öner Ö, Aysev A. Aydın H, Bozkurt A. Eds. Ankara 8.baskı., Güneş Tıp Kitabevi. 2007; 3183-205.

119. Wolf LE, Wasserstein J. Adult ADHD-concluding thoughts. *Ann NY Acad Sci* 2001; 931: 396-408.
120. Rommelse NNJ, Altink ME, DeSonneville LMJ. Are motor inhibition and cognitive flexibility dead ends in ADHD? *J Abnorm Child Psychol* 2007; 35: 957-967.
121. Castellanos FX, Giedd, JN, Berquin PC. et al. Quantitative brain magnetic resonance imaging in girls with attention deficit/hyperactivity disorder. *Ar. Gen. Psychiatr.* 2001; 58: 289-295.
122. Castellanos, FX, Lee P, Sharp W. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder. *J. Am. Med. Ass.*, 2002; 288: 1740-48.
123. Hill DE, Yeo RA, Campbell RA ve ark. Magnetic resonance imaging correlates of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Neuropsychol.*, 17: 496-506.
124. Mostofsky S, Cooper K, Kates W, et al. Smaller prefrontal and premotor volumes in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatr*, 2003; 52: 785-794.
125. Berquin, PC, Giedd JN, Jacobsen LK. et al. Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder: amorphometric MRI study. *Neurology*, 1998;50: 1087-93.

126. Monuteaux MC, Seidman LJ, Faraone SV. et al. A preliminary study of D4 receptor genotype and structural brain alterations in adults with ADHD. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet*,2008; 147B: 1436-41.
127. Wang J, Jian T, Cao Q et al. Characterizing anatomic differences in boys with attention deficit/hyperactivity disorder with the use of deformation based morphometry. *Am J Neuroradiol*, 2007; 28: 543-47.
128. Doyle AE, Willcutt EG, Seidman LJ, Biederman J, Chouinard VA, Silva J, Faraone SV. Attention-deficit/hyperactivity disorder endophenotypes. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1324-35.
129. Kim BN, Lee JS, Shin MS et al. Regional cerebral perfusion abnormalities in attention deficit/hyperactivity disorder. Statistical parametric mapping analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2002; 252: 219-243.
130. Öner Ö, Aysev A, Küçük Ö ve ark. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarda metilfenidat öncesi ve sonrası SPECT görüntülemesi. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 2000; 7: 153-160.
131. Schweitzer JB, Lee DO, Hanford RB, Tagamets MA, Hoffman JM, Grafton ST et al. A positron emission tomography study of methylphenidate in adults with ADHD: alterations in resting blood flow and predicting treatment response. *Neuropsychopharmacology*. 2003; 28: 967-73.

132. Tamm L, Menon V, Ringel J, Reiss AL. Event-related FMRI evidence of frontotemporal involvement in aberrant response inhibition and task switching in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43: 1430-40.
133. Schulz KP, Fan J, Tang CY, Newcorn JH, Buchsbaum MS, Cheung AM. Response inhibition in adolescents diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder during childhood: An event-related FMRI study. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1650-1657.
134. Hechtman L. Developmental, neurobiological and psychosocial aspects of hyperactivity, impulsivity and attention. In: Lewis M, editor. *Child and Adolescent Psychiatry: Comprehensive Textbook*, 2nd ed., Baltimore: Williams and Wilkins, 1996: 323-34.
135. Swartwood JN, Swartwood MO, Lubar JF et al. EEG differences in ADHD-combined type during baseline and cognitive tasks. *Pediatr Neurology*, 2003; 28: 199-203.
136. Richer LP, Shevell MI, Rosenblatt BR. Epileptiform abnormalities in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Neurology*, 2002; 26: 125-133.
137. Tuncel E. *Klinik Radyoloji*. Bursa: Nobel & Güneş Basım, 2002.
138. Monkul ES, Yıldız A, Soares JC. Bipolar bozuklukta manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) uygulamaları. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2004; 15: 138-147.

139. akır B, Ağıldere M. Proton MR spektroskopisi. Erden İ. Ed. ‘‘Türk Manyetik Rezonans Derneği, Nöroradyoloji Manyetik Rezonans Uygulamaları,’’. Sempozyum Bildiri Kitabı, Ankara; 2006; 245-256.
140. Yang D, Korogi Y, Sugahara T, Kitajima M, Shigematsu Y, Liang L, et al. Cerebral gliomas: prospective comparison of multivoxel 2D chemical shift imaging proton MR spectroscopy, echoplanar perfusion and diffusion-weighted MRI. *Neuroradiol* 2002; 44: 656-66.
141. Kizu O, Yamada K, Nishumura T. Proton chemical shift imaging in pick complex. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 1387-1392.
142. Baslow MH. Functions of N-acetyl-L-aspartate and N-acetyl-L-aspartylglutamate in the vertebrate brain: role in glial cell-specific signaling. *J Neurochem*, 2000; 75: 453-459.
143. Stanley JA. In vivo magnetic resonance spectroscopy and its application to neuropsychiatric disorders. *Can J Psychiatry*, 2002; 47: 315-326.
144. Cecil KM, DelBello MP, Morey R, Strakowski SM. Frontal lobe differences in bipolar disorder as determined by proton MR spectroscopy. *Bipolar Disord* 2002; 4: 357-65.
145. Glitz DA, Manji HK, Moore GJ. Mood disorders: treatment-induced changes in brain neurochemistry and structure. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*, 2002; 7: 269-280.

146. İncesu L. Proton MR spektroskopisi ve kranial patolojilerde klinik uygulamalar. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji 1998; 4: 305-311
147. Kuruoğlu AÇ. Alkol bağımlılarında beyin görüntüleme yöntemleri. Dahili Tıp Bilimleri Psikiyatrisi, 2005; 1: 28-34.
148. Moore CM, Biederman J, Wozniak J et al. Differences in brain chemistry in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder with and without comorbid bipolar disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. Am J Psychiatry, 2006; 163: 316-318.
149. Ward MF, Wender PH, Reimherr FW. The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention-deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry 1993; 150: 885-90.
150. Tuğlu C, Şahin ÖÖ. Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu: Nörobilim, tanı sorunları ve Klinik Özellikler. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar 2010; 2: 75-116.
151. Rube D, Reddy DP. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. İn: Klykylo WM, Kay JL eds. Clinical Child Psychiatry. Second Edition, John Wiley & Sons Ltd, 2005: 153-189.
152. Senol S (2008), Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı. ÇGRSDER yayınları: 3.

153. Russel ES, Rosemary T. Syndromes of Hyperactivity and Attention Deficit. In: Rutter M, Taylor E. Eds. Child and adolescent psychiatry, Blackwell Science 2002: 399-436.
154. Polvan Ö. Çocuk ve ergen psikiyatrisi. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Ders Kitapları, 2000: 82-100.
155. Torun NY, Özşahin A, Sütçigil L. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Yetişkinlikteki Yansımaları. Klinik Psikiyatri 2009; 12: 43-50.
156. Kaya A, Taner Y, Güçlü B. ve ark. Trauma and adult attention deficit hyperactivity disorder, J. Int. Med. Res. 2008; 36: 9-16.
157. Adler LA. Clinical presentations of adult patients with ADHD. J Clin Psychiatry 2004; 65: 8-11.
158. Öncü, B. Yetişkinde Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. In: Karakaş S ed. Kognitif Nörobilimler. Ankara: MN Medikal & Nobel, 2008; 417-436.
159. Barkley RA, Brown TE. Unrecognized Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Adults Presenting with Other Psychiatric Disorders. CNS Spectr, 2008; 13: 977-984.

160. Froehlich TE, Lanphear BP, Epstein JN, Barbaresi WJ, Katusic SC, Kahn RS. Prevalence, Recognition, and Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in a National Sample of US Children. *Arch Pediatr. Adolesc Med*, 2007; 161: 857-64.
161. Yapıcıoğlu B, Kavakcı Ö, Güler As, Semiz M, Doğan O. Sivas il merkezinde erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun yaygınlığı ve eşlik eden eksen-I, eksen-II tanıları. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2011; 12: 177-184.
162. Alyanak FÖ, Yargıç İ, Oflaz S. Genel Psikiyatri Polikliniğinde Erişkin Dikkat Eksikliği-Hiperaktivite Bozukluğu Sıklığı Ve Dikkat Eksikliği-Hiperaktivite Bozukluğuna Eşlik Eden Diğer Psikiyatrik Bozukluklar. *Archives Of Neuropsychiatry* 2011; 48: 119-24.
163. Tuğlu C. Bipolar bozukluk ve Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu arasındaki ilişki. *Duygudurum Bozuklukları* 2001; 5: 247-351.
164. Öncü B, Öner Ö, Öner P, Erol N, Aysev A, Canat S. Symptoms defined by parents' and teachers' ratings in attention-deficit hyperactivity disorder: Changes with age. *Can J Psychiatry* 2004; 49: 487-91.
165. Öncü B, Öner Ö, Öner P, Aysev A, Canat S. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda aile ve öğretmenlerin bildirdiği belirtiler: Yaşa göre değişim. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji (3P) Dergisi* 2002; 10: 123-128.
166. Aysev A, Öner Ö. Çocuklukta Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tanısı almış olguların ergenlik dönemindeki psikiyatrik durumlarının incelenmesi. *Kriz Dergisi* 2002; 10: 41-48.

167. Jensen PS, Martin D, Cantwell DP. Comorbidity in ADHD: implications for research, practice and DSM-V. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 1065-79.
168. Biederman J, Faraone SV, Spencer T, Wilens T, Norman D, Lapey KA, et al. Patterns of psychiatric comorbidity and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1792–1797.
169. Biederman J, Wilens T, Mick E, Millberger S, Spencer TJ, Faraone SV, et al. Psychoactive substance use disorders in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): Effects of ADHD and psychiatric comorbidity. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1652–58.
170. Weiss M, Hetchman LT, Weis G. *ADHD in Adults. A Guide to Current Theory, Diagnosis and Treatment*. 1st Ed. Maryland, John Hopkins University Pres. 1999: 1-345.
171. Sobanski E. Psychiatric comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 256: 26–31.
172. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Committee on Quality Improvement. Clinical Practice guideline: Treatment of the school-aged child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 2001;108, 1033-44.

173. Jensen PS, Arnold LE, Richters JE et al. A 14 month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 1999; 56: 1073-86.
174. Philipsen A, Heblinger B, van Elst LT. Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adulthood Diagnosis, Etiology and Therapy. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2008; 105: 311-317.
175. Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW, Corners CK, Emslie GJ et al. The Texas Children Medication algorithm Project: Revision of the algorithm for Pharmacotherapy of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2006; 45: 642-57.
176. Rösler M, Fischer R, Ammer R, Ose C, Retz W. A randomized, placebo-controlled, 24-week study of lowdose extended-release methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 259: 120-129.
177. Torgersen T, Gjervan B, Rasmussen K. Treatment of adult ADHD: Is current knowledge useful to clinicians? *Neuropsychiatr. Dis. Treat*, 2008; 4: 177-186.
178. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) (2007), Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attentiondeficit/hyperactivity disorder. (http://www.aacap.org/galleries/PracticeParameters/New_ADHD_parameter.pdf).

179. Zhou J. Norepinephrine transporter inhibitors and their therapeutic potential. *Drugs Future*, 2004; 29: 1235-44.
180. Yargıç, İ, Alyanak ÖF. Erişkinlerde Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. *Güncel Klinik Psikiyatri*. İstanbul: Asimetrik Paralel, .2008; 477-492.
181. Faraone SV, Biederman J, Morley CP, Spencer TJ. Effect of stimulants on height and weight: a review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 47: 994-1009.
182. Faraone SV, Spencer T, Aleardi M, et al. Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Cl. Psychopharmacol*, 2004; 24: 24-29.
183. Güney E, Şenol S, Şener Ş Dikkat eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunda Nörogörüntüleme Yöntemleri, *Klinik Psikiyatri* 2008; 11: 84-94.
184. The MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999; 56: 1073-86.
185. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescent with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2007; 46: 894-921.

186. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Clinical Version (SCID-I CV). Washington: American Psychiatric Press Inc. 1997: 1-87.
187. Öztürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M, Esen Danacı A, Köroğlu E. DSM-IV eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe 'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. İlaç ve Tedavi Dergisi 1999; 12: 233-36.
188. Turgay A. DSM-IV'e dayalı erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanı ve değerlendirme envanteri (yayınlanmamış ölçek) İntegratif Terapi Enstitüsü, Kanada, 1995.
189. Günay Ş, Savran C, Aksoy UM, Maner F, Turgay A, Yargıç İ. Erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite ölçeğinin (adult ADD/ADHD DSM-IV based diagnostik screening andrating scale) dilsel eşdeğerlilik, geçerlilik güvenilirlik ve norm çalışması. Türkiye'de Psikiyatri 2006; 8: 98-107.
190. Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 2007; 15; 61: 1361-9.
191. Wiguna T, Guerrero AP, Wibisono S, Sastroasmoro S. Effect of 12-Week Administration of 20-mg Long-Acting Methylphenidate on Glu/Cr, NAA/Cr, Cho/Cr, and ml/Cr Ratios in the Prefrontal Cortices of School-Age Children in Indonesia: A Study Using 1H Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS). Clin Neuropharmacol. 2012; 35: 81-5.

192. Colla M, Ende G, Alm B, Deuschle M, Heuser I, Kronenberg G. Cognitive MR spectroscopy of anterior cingulate cortex in ADHD: Elevated choline signal correlates with slowed hit reaction times. *J Psychiatr Res* 2008; 42: 587-595.
193. Carrey NJ, MacMaster FP, Gaudet L, Schmidt MH. Striatal creatine and glutamate/glutamine in attention-deficit/ hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007; 17: 11-17.
194. Ende G, Braus DF, Walter S, Weber-Fahr W, Soher B, Maudsley AA, et al. Effects of age, medication, and illness duration on the N-acetylaspartate signal of the anterior cingulate region in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2000; 41: 389-95.
195. Delamillieure P, Constans JM, Fernandez J, Brazo P, Benali K, Courthéoux P, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) in schizophrenia: investigation of the right and left hippocampus, thalamus, and prefrontal cortex. *Schizophr Bull.* 2002; 28: 329-39.
196. Omori M, Murata T, Kimura H, Koshimoto Y, Kado H, Ishimori Y, et al. Thalamic abnormalities in patients with schizophrenia revealed by proton magnetic resonance spectroscopy. *Psychiatry Res.* 2000; 98: 155-62.
197. Angelie E, Bonmartin A, Boudraa A, Gonnaud PM, Mallet JJ, Sappey-Marinier D. Regional differences and metabolic changes in normal aging of the human brain: proton MR spectroscopic imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001; 22: 119-27.

198. Sijens PE, den Heijer T, Origgi D, Vermeer SE, Breteler MM, Hofman A, et al. Brain changes with aging: MR spectroscopy at supraventricular plane shows differences between women and men. *Radiology*. 2003; 226: 889-96.
199. Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Weidenhammer KM, Rakow R, Egan MF, et al. The effect of treatment with antipsychotic drugs on brain N-acetylaspartate measures in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001; 49: 39-46.
200. Karatağ O, İntrakraniyal yer kaplayıcı lezyonların ayırıcı tanısında MR spektroskopinin yeri, Şişli Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Tez çalışması, İstanbul,2005.
201. Lapçin S. Paranoid ve Nonparanoid Şizofren Hastalarının Bilişsel Fonksiyonlar ve Silik Nörolojik Belirtiler Açısından Paranoid Bozukluk ve Sağlıklı Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, İstanbul, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, 2007.
202. Silk TJ, Vance A, Rinehart N, Bradshaw JL, Cunnington R. White matter abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder: a diffusion tensor imaging study. *Hum Brain Mapp* 2009; 30: 2757-65.
203. Lee JS, Kim BN, Kang E et al. Regional cerebral blood flow in children with attention deficit hyperactivity disorder: comparison before and after methylphenidate treatment. *Human Brain Mapping*, 2005; 24: 157-164.

204. Port JD, Agarwal N. MR Spectroscopy in Schizophrenia. *J Magn Reson Imaging*. 2011; 34: 1251-61.
205. Öner Ö, Özgüven HD, Öktem F, Yağmurlu B, Baskak B, Ölmez Ş, Munir K. Asperger Sendromunda Proton Manyetik Rezonans Spektroskopi: Nöropsikolojik Testlerle ilişkisi. *Türk Psikiyatri Derg*. 2009; 20: 22-27.
206. Miller BL, Chang L, Booth R ve ark. In vivo ¹H MRS choline: correlation with in vitro chemistry/histology. *Life Sci*, 1996; 58: 1929-1935.
207. Ross AJ, Sachdev PS. Magnetic resonance spectroscopy in cognitive research. *Brain Res Rev*, 2004; 44: 83-102.
208. Fougere CL, Krause J, Krause KH ve ark. Value of ^{99m}Tc-TRODAT-1 SPECT to predict clinical response to methylphenidate treatment in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Nucl Med Commun*, 2006; 27: 733-37.
209. Krause J, Fougere CL, Krause KH et al. Influence of striatal dopamine transporter availability on the response to methylphenidate in adult patients with ADHD. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci*, 2005; 255: 428-431.
210. Krause KH, Dresel SH, Krause J et al. The dopamine transporter and neuroimaging in attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev*, 2003; 27: 605-613.

211. Li Q, Wong JH, Lu G, Antonio GE, Yeung DK, Ng TB, et al. Gene expression of synaptosomal-associated protein 25 (SNAP-25) in the prefrontal cortex of the spontaneously hypertensive rat (SHR). *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792: 766-76.