

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

**ERİŞKİN DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE
BOZUKLUĞUNUN EŞ TANI SIKLIĞI**

ve

**DOPAMİN D4, DOPAMİN D3 RESEPTÖR
ve DOPAMİN TAŞIYICI GEN
POLİMORFİZMLERİ İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. ERİNÇ YÜCEL**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. HASAN HERKEN**

DENİZLİ, 2008

Prof.Dr.Hakan HERKEN danışmanlığında Dr.Erinç SEVİNÇ tarafından yapılan ""Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Eşanı Sıklığı ve Dopamin D3, Dopamin D4 Reseptör ve Dopamin Taşıyıcı Gen Polimorfizmleri ile İlişkisi"" başlıklı çalışma jürimiz tarafından Psikiyatri Anabilim Dalında TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof.Dr.Hakan HERKEN

Üye : Doç.Dr.Figen ATEŞÇİ

Üye : Doç.Dr.Filiz KARADAĞ

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

23/01/2009

Prof. Dr. Cüneyt Orhan KARA
Tıp Fakültesi Dekan V.

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, değerli hocam tez danışmanım Prof. Dr. Hasan HERKEN'e, yetişmemde katkıları ve emeği olan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Nalan K. OĞUZHANOĞLU'na, eğitimime katkısı olan diğer değerli hocalarım; Doç. Dr. Figen ATEŞÇİ'ye, Doç. Dr. Filiz KARADAĞ'a, Doç. Dr. Osman ÖZDEL'e, Yrd. Doç. Dr. Cem ŐENGÜL'e, Yrd. Doç. Dr. Gülfizar VARMA'ya, tezimin her aşamasında yardım ve katkılarıyla destek olan Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkan› Yrd. Doç. Dr. Burcu ÇAKALUZ'a, genetik materyallerin moleküler analizinde yardımcı› olan Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik AnaBilim Dalı Başkanı Prof. Dr. M.Emin ERDAL'a, asistanlık süresince sıcak ve dostça bir çalışma ortamını paylaştığım birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum doktor arkadaşlarıma, psikologlar›m›za, kliniğimiz hemşire ve yardımcı personeline, bana vakit ayırarak çalışmama katılan bütün hastalar›ma, hayatımın her aşamasında yanımda olan, maddi ve manevi destekleriyle, bugünlere gelmemde büyük emeği olan aileme sonsuz TEŐEKKÜR EDİYORUM.

İÇİNDEKİLER	
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	
Tarihçe	2
Epidemiyoloji	3
Etiyoloji	3-12
Tan› ve klinik özellikler	12- 14
Tedavi	14
Eşlik eden bozukluklar	14-18
GEREÇ VE YÖNTEM	19-24
BULGULAR	25-38
TARTIŞMA	39-54
SONUÇLAR	55-56
ÖZET	57-58
YABANCI DİL ÖZETİ	59-60
KAYNAKLAR	61-83

TABLolar ÇİZELGESİ

Tablo-1. Cinsiyete Göre Alt Tipler	26
Tablo-2. Çalışma Gruplarının Sosyodemografik Özellikleri	27
Tablo-3. Çalışma Gruplarının Cinsel Eş Değişimi	28
Tablo-4. DEHB Grubunun Cinsiyete Göre Cinsel Eş Değişimi	28
Tablo-5. Ailede Psikiyatrik Rahatsızlık Öyküsü	28
Tablo-6. Çalışma Gruplarının Özgeçmiş Özellikleri	29
Tablo-7. Çalışma Gruplarının Prenatal, Natal ve Postnatal Öyküleri	30
Tablo-8. Çalışma Gruplarının SCID-I Görüşmesi ile Eşanı Dağılımı	31
Tablo-9. Çalışma Gruplarının SCID-II Görüşmesi ile Kişilik Bozuklukları Eşanı Dağılımı	32
Tablo-10. Gruplara ait DRD3 Geni Polimorfizmi Genotip ve Allel Frekansları	33
Tablo-11. DEHB Alt Tipleri ile Kontrol Grubunun DRD3 Geni Polimorfizmi Genotip Dağılımları	34
Tablo-12. Gruplara Ait DRD4 Geni Polimorfizmi Genotip ve Allel Frekansları	35
Tablo-13. DEHB Alt Tipleri ile Kontrol Grubunun DRD4 Polimorfizmi Genotip Dağılımları	36
Tablo-14. Gruplarda DAT Geni Polimorfizmi Genotip ve Allel Frekansları	37
Tablo-15. DEHB Alt Tipleri ile Kontrol Grubunun DAT Polimorfizmi Genotip Dağılımları	38

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil- 1. DEHB Alt Tipleri Oran›

25

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
Bp	Baz çifti
CAMP	Siklik Adenozin Mono Fosfat
DAT	Dopamin Taşıyıcı Geni
DEHB	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DLPFK	Dorsolateral Prefrontal Korteks
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DRD1	Dopamin Reseptör D1
DRD2	Dopamin Reseptör D2
DRD3	Dopamin Reseptör D3
DRD4	Dopamin Reseptör D4
DRD5	Dopamin Reseptör D5
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Zihinsel Bozukluklara İlişkin Tanı ve İstatistik El Kitabı)
EEG	Electroencephalogram
Gly	Glisin
ICD	International Classification of Disease (Uluslararası Hastalık Sınıflaması ve İlişkili Sağlık Sorunları)
MRI	Magnetic Resonance Imaging
OFK	Orbitofrontal Korteks
OKB	Obsesif Kompulsif Bozukluk
PFK	Prefrontal Korteks
RFLP	Restriction Fragment Length Polymorphism (Restriksiyon Parça Uzunluk)
SCID-I	Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders)
SCID- II	DSM-III-R Kişilik Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (Structured Clinical Interview For DSM-III-R Personality Disorders)
Ser	Serin
Ser9Gly	Pozisyonda Serin Glisin Değişimi
WUDÖ	Wender-Utah Derecelendirme Ölçeği (Wender-Utah Rating Scale)

GİRİŞ

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, yedi yaşından önce başlayan ve kendini dikkat eksikliği, yaşa uygun olmayan aşırı hareketlilik, dürtüsellikle gösteren nöropsikiyatrik bir bozukluktur (1). Çocukluk döneminde bu tan›y› alanlar›n daha ileriki yaşlarda da belirtilerin %10 ile %79 arasında devam ettiği gözlenmiştir (2,3). Bu bozukluk erişkinlikte antisosyal kişilik bozukluğu için yüksek risk taşıması, saldırgan ve suça yönelik davranışlarla birlikte görülmesi, kişiler arası ilişkilerini, okul başarısını ve iş hayatını olumsuz etkilemesi, prevalans›n›n sanıldığından yüksek olması ve çeşitli alanlarda işlevsellik kaybına yol açmasından dolayı önemlidir (4-7).

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun etiyolojisi henüz net olarak bilinmemektedir. Etiyolojide genetik, biyolojik, psikososyal etmenler üzerinde durulmaktadır. Özellikle kalıtımın geçiş yolu ise karmaşıktır ve bu nedenle bu bozukluğa neden olan genetik etmenlerin henüz bilinmeyen çevresel etmenlerle birlikte etkili olan oligojenik ve polijenik karakterde oldukları düşünülmektedir (8).

Erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu'nun yaşam boyu psikiyatrik eştanı için önemli bir risk faktörü olduğu, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısı almış erişkinlerin daha yüksek oranda eştanı gösterdiği, daha fazla tedavi maliyeti olduğu görülmüştür (9,10). Çalışmaların sonuçları erişkin dönemde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu belirtileri ile en fazla örtüşen psikiyatrik hastalıklar›n›; duygudurum bozukluklar›, anksiyete bozuklukları ve kişilik bozukluklar›; bu bozukluk ile birlikte görülen hastalıklar›n ise alkol kullan›m›, madde kullanımı, duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları ve kişilik bozuklukları olduğunu göstermektedir (11).

Bu çalışmada, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tan›s› olan adolesan ve erişkinlerin birinci ve ikinci eksendeki diğer psikiyatrik bozuklukların varlığının araştır›lması›; bu bozukluk ile sosyodemografik, klinik ve genotipik özellikler (Dopamin D3 reseptör geni, Dopamin D4 reseptör geni, Dopamin taşıyıcı geni) arasındaki ilişkinin araştırılması hedeflenmiştir.

GENEL BİLGİLER

Tarihçe

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun (DEHB) klinik sendrom olarak ilk tanımı 1902 yılında George Still tarafından yapılmıştır. Saldırganlık, karşı gelme, dizinhibisyon, dikkati sürdürmede k›st›l›k ve kurallara uymama belirtileri olan 45 çocukta tanımlamış ve temel sorun “Moral Kontrol Defekti” terimi ile belirtilmiştir. 1930- 1950 yılları arasında, bu belirtilerle beyin zedelenmesi arasında ilişki olduğu vurgulanmış ve “Minimal Beyin Hasarı Sendromu” terimi uygun görülmüştür (12). 1950- 1960’larda bu terim “Minimal Beyin Disfonksiyonu” olarak değiştirilmiştir (13). Dünya Sağlık Örgütü’nün Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması (International Classification of Diseases, ICD)’nin 9. düzenlenmesi ve 1968’de Akıl Hastalıklarının Tanı ve İstatistik El Kitabı (Diagnostics and Statistical Manual for Mental Disorders, DSM)’nin 2. düzenlenmesinde, bozukluğun “Çocukluk Çağı Hiperkinetik Sendromu” olarak belirlenmesi ile güvenilir sınıflandırma çalışmaları başlamıştır (14). DEHB, DSM-III’te (1980), hiperaktivitenin eşlik ettiği ve hiperaktivitenin eşlik etmediği tip olarak iki alt tipe ayrılarak tanımlanmıştır (15). DSM-III-R’de (1987) “Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu” başlıkları altında incelenmiştir. DSM-III-R bu bozukluğun içeriğinde 14 belirtiden söz etmektedir. DSM-III-R’nin tanı kriterleri, bu 14 belirtiden 8 tanesinin olması, belirtilerin 7 yaşından önce başlaması ve en az 6 ay sürmesi olarak tanımlanmıştır. Bu 14 belirtinin 5’i dikkatsizlik, 5’i dürtüsellik, 4’ü hiperaktivite belirtilerine aittir (15). DSM-IV’te (1994) “Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları” başlığı altındadır ve dikkatsizliğin önde geldiği tip, hiperaktivite-dürtüsellik’in önde geldiği tip, birleşik tip olmak üzere üç alt tipi bulunmaktadır (1). ICD-10’da “Hiperkinetik Sendrom” olarak isimlendirilmektedir. ICD-9 ve ICD-10’da dürtüsellik temel belirtiler arasında yer verilmemiştir. Ayrıca başlangıç yaşının 7 yaşın altında olması şartı mevcuttur (16).

Epidemiyoloji

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu çocuklarda en sık teşhis edilen psikiyatrik bozukluktur. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde prevalansı

%4- 10 arasında değişmektedir (17). DSM-IV tanısal sistemindeki değişiklik ile DEHB'nin üç alt tipe ayrılması DSM-III-R'deki %3- 5 olan prevalans %12'ye yükseltmiştir. Bunun muhtemelen dikkatsizliğin önde geldiği tipinin eklenmesine bağlı olduğu düşünülmektedir (4). Ülkemizde ise kentsel kesimdeki ilkokul çocuklarında DEHB yaygınlığı %5 olarak saptanmıştır (18). Trabzon'da ilkokul çocuklarında yapılan bir tez çalışmasında ise DEHB yaygınlığı %2.81 olarak bulunmuştur (19). DEHB'nin çocuklar arasındaki erkek/kız oranı: 3/1 olduğu, dikkatsizliğin önde geldiği tipin ise kızlarda, hareketliliğin önde geldiği tipin ise erkeklerde daha sık görüldüğü belirtilmektedir (20,21). Bileşik tip ise sıklıkla erişkin yaşamda da sürer ve iki cinsiyette de en sık görülen alt tipdir (22). Çocukluk dönemindeki yaygınlık ve erişkin dönemde devam etme oranlarından hesaplanan sonuçlara göre DEHB'nin erişkin dönemdeki yaygınlığının %1- 6 olduğu tahmin edilmektedir (23). ABD'de yapılan erişkin DEHB sıklığı çalışmasında, 18- 44 yaş arası 3199 kişilik ev halkı taramasında DEHB sıklığı %4.4 olarak saptanmıştır (24). Erişkin popülasyonunda erkek/kadın oranı 3/2 durumundadır (25).

Etiyoloji

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun etiolojisinde tek bir hipotez kabul görmese de, hipotezlerin çoğunu destekleyen kanıtlar vardır. Konu ile ilgili araştırmalar genetik, beyin görüntüleme, nörokimyasal değişiklikler ve psikososyal nedenleri belirlemeye yönelik olarak sürdürülmektedir. DEHB'nin nörokimyasal, beyin görüntülemesi, yaygınlığı, risk etmenleri ve genetiği üzerine yapılan çalışmalar bozukluğun monoamin düzeneklerindeki ve frontal-striatal nöron yollarındaki sorunları kapsayan ailesel bir bozukluk olduğunu desteklemektedir (26). Sonuçta bu bozukluğun çok etkenli olma olasılığı yüksektir. Yani her vakada diğerinden farklı bir neden etkili olabileceği gibi, aynı vakada farklı etkenler bir arada olabilmektedir. Genel olarak kabul edilen görüşe göre ise DEHB farklı patolojilerin ortak semptomatolojisidir (27).

1. Nörokimyasal Etkenler:

Psikostimülanların hiperaktif ve dürtüsel belirtiler üzerine olumlu etkisi, araştırmacıları DEHB olan çocukların nörokimyasal farklılıklarını araştırmaya

yönlendirmiştir. Uyarıcılar farmakolojik etkilerini plazma membran monoamin taşıyıcıları ile olan etkileşimleri yoluyla sağlarlar. Bu taşıyıcılar inhibe edilirse normal geri alım engellenmiş olur. Böylece hücre dışı monoamin seviyesinde önemli bir artış olabilir. Uyarıcıların dopamin taşıyıcı reseptörünü (DAT) inhibe ederek dopamin seviyelerini arttırıyor olmaları nedeni ile dopaminin DEHB etiolojisinde en fazla üzerinde durulması gereken nörotransmitter olduğu düşünülmüştür (28).

Etiyolojide düşünülen diğer bir nörotransmitter de dikkat, konsantrasyon ve bunlarla ilgili motivasyon, uyanıklık gibi diğer bilişsel işlevlerde önemli olan dopaminden sentezlenen noradrenalin (29). Noradrenerjik lokus seruleusun aşırı aktivitesi DEHB’de görülen davranış kontrolünün kalkmasına yol açabilir. Adrenerjik agonizma yoluyla dopamin kullanımının arttırılması ve *lokus seruleus* etkinliğinin baskılanması DEHB’nin tedavisinde önemlidir (30).

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanılı bireylerde prefrontal korteks (PFK) fonksiyonları ölçen testlerde bozulma saptanmıştır (31). Bu bölgenin, noradrenalin ve dopamin gibi kritik nöromodulatorler tarafından sağlanan işlevleri; çalışan belleği kullanarak davranışlarımızı yönlendirmek, uygunsuz impulsları önlemek, etkin bir şekilde plan oluşturmak ve organizasyonu sağlamaktır. Dolayısıyla DEHB’de PFK ve katekolaminlerdeki işlev bozukluğu, bilişsel işlevlerde bozulmaya neden olur (32).

2. Beyinde Yapısal Değişiklikler

Dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK), yüksek fonksiyonları gerçekleştirilmesini sağlarken; orbitofrontal korteks (OFK) ise emosyonel uyarılma ve beklenmedik olaylara sensitiviteyi sağlar. Orbitofrontal az uyarılma, davranışsal engellenmenin kalkmasına sebep olabilir. Orbitofrontal lezyonları olan pek çok vaka sunumunda dürtüsel, antisosyal davranışlardan bahsedilmiştir. Buradan yola çıkarak orbitofrontal hasar ile oluşmuş davranışsal disinhibisyon sendromunu tanımlanmıştır (33). Hiperaktivite-dürtüsellik önde geldiği alt tipte orbitofrontal korteks disfonksiyonu; dikkatsizliğin önde geldiği alt tipte DLPFK disfonksiyonu önemli olabilir. DLPFK disfonksiyonu, yüksek frontal fonksiyonlar yani dikkat problemleri,

olaylar›n sonuçlar›n› kavrayamama gibi DEHB'nin ana belirtilerine sebep olabilir. DEHB bileşik tipte ise hem DLPFK hem de OFK disfonksiyonu gözlenebilir (34).

3. Yapısal Beyin Görüntüleme

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan çocuklar›n *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) bulgularında daha küçük sağ prefrontal kortikal alan ve daha küçük kaudat hacmi ile problemin daha çok sağ tarafta olabileceği belirtilmiştir. T2 ağırlıklı MRI yöntemi ile 11 DEHB tanılı ergen ile 20 kontrolün karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada da DEHB'lilerin sağ frontal lobunda sinyal keskinlik oranı daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, bu alanda myelinizasyon derecesinin yüksek olduğu ve belki de bunun frontostriatal işlev bozukluğunun kompensatuar mekanizması olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (35). Yapısal MRI çalışmalarında ise hem kızlarda hem de erkeklerde korpus kallosum, anterior singulat, kaudat, serebellar ve tüm beyin hacminde azalma olduğu gösterilmiştir (36). *Electroencephalogram* (EEG) çalışmalarında DEHB'ye özgü bir EEG bozukluğu gösterilmemiştir. Ancak bu çalışmalarda bildirilen sonuçların, santral sinir sisteminin olgunlaşmasındaki gecikmeyi gösterebileceği düşünülmektedir (37).

4. Genetik Etkenler

Etiyolojik açıdan heterojen bir hastalık olan DEHB psikiyatride genetik ağırlığı en yüksek bozukluklardan birisidir (38). Etiyolojide genetik etkenlerin rolünü araştırmak için aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları yapılmıştır (39).

4.1.1. Aile Çalışmaları

Klinik örneklerde yapılan aile çalışmalarında DEHB olan çocuklar›n anne-babalarında DEHB olma riskinin 2 ile 8 kat arttığı saptanmıştır. Ancak genetik geçişin etyolojide tek başına etkili olmadığını da saptanmış olması, çevresel etkenlerin de önemli olduğunu göstermektedir (40).

DEHB'li vakalar›n anne babalar› DEHB görülme riski bakım›ndan kontrollerin anne babalar› ile karşılaştırıldığında DEHB'li vakalar›n babalarında görece riskin 1.9- 8 kat, annelerinde 2.1- 7.6 kat artmış olduğu bildirilmiştir (41). Yapılan başka bir

çalışmada DEHB'li yetişkinlerin %41'inde kardeşlerinde DEHB saptanırken, normal kontrol grubunun kardeşlerinde hiç DEHB'ye rastlanmamıştır (42). Benzer şekilde yapılan başka bir aile çalışmasında DEHB olan çocukların akrabalarında; DEHB, diğer psikiyatrik bozukluklar (alkol kötüye kullanımı, duygudurum bozukluğu, antisosyal kişilik bozukluğu), okul başarısızlığı, öğrenme güçlüğü, entelektüel fonksiyonda kayıplar olduğu saptanmıştır (43).

4.2.2. İkiz Çalışmaları

İkiz çalışmaları, DEHB'nin kalıtsallığının %80 oranında olabileceğini göstermektedir (42). Bu çalışmalarda DEHB'nin kalıtsal özelliği desteklenmiş, DEHB eşastalanma oranı; tek yumurta ikizlerinde %50- 84, çift yumurta ikizlerinde ise %30- 40 dolaylarında bulunmuştur. Görece risk oranı, monozigot ikizlerde 12-16, dizigot ikizlerde ve birinci derecede akrabalarda 5- 8 ve ikinci derecede akrabalarda 2 kat olarak bulunmuştur (44). Yine bu tür çalışmalarda hiperaktivite-dürtüselliğin önde geldiği tipin %64- 77, dikkatsizliğin önde geldiği tipin kalıtsallığı %76- 98 oranında hesaplanmıştır (45).

4.2.3. Evlat Edinme Çalışmaları

Evlat edinilmiş DEHB'li çocukların birinci derece akrabaları, evlat edinilmemiş DEHB'li çocukların birinci derece akrabaları ve evlat edinilmeyen DEHB'si olmayan kontrol grubunun birinci derece akrabaları DEHB tanısından karşılaştırıldığı çalışmada; DEHB sıklığı, evlat edinilen çocukların akrabalarında %6, evlat edinilmeyen çocukların akrabalarında % 18, normal kontrol grubunda ise %3 olarak bulunmuştur ve sonuçlar DEHB'nin genetik aktarıma katkı olarak yorumlanmıştır (45).

4.2. Riskli Genleri Tanımlamak için Kullanılan Yöntemler

Son yıllarda karmaşık moleküler genetik analizlerin daha kolay yapılabilir hale gelmesi ile birçok hastalıkta olduğu gibi DEHB etiyopatogenezine ilişkin birçok varsayım ortaya atılmıştır. DEHB'de moleküler genetik risk etkenlerini araştırmak üzere birbirini tamamlayıcı özelliğe sahip olan iki çalışma yöntemi izlenmiştir.

Bunlardan biri bağlantı (linkage) ve diğeri ilişkilendirme (association) çalışmalarıdır (46,47).

Bağlantı analizleri, belirli bir soyağacında gözlenen hastalık ve genetik odak belirleyicilerinin (lokus 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 (48).

Genetik ilişkilendirme çalışmaları bir grup hasta ve sağlıklı kontrol birey genlerinde allel sıklıklarının karşılaştırılması esasına dayanmaktadır. Bütün genomu ilişkilendirme çalışması ile taramak günümüzde mümkün olmadığı için araştırmacılar test etmek üzere spesifik genleri ve lokusları seçmek zorundadırlar (49).

4.3. Polimorfizm

Polimorfizm, bir toplumda sadece tekrarlayan mutasyonlarla sürdürülmeyecek oranlarda var olan, nadir sıklıktaki, devamlık göstermeyen iki veya daha fazla genetik özelliğin birlikte oluşum durumudur. Eğer toplumun %1 veya daha fazlası nadir bir alleli taşıyorsa, bu durum polimorfiktir. Bireyler arasındaki bu polimorfizm, restriksiyon enzimleri kullanılarak, karakteristik uzunluklarda “DNA (Deoksiribonükleik Asit) parçacıkları” oluşturularak belirlenebilir. Polimorfizm, restriksiyon parçacıklarının değişik uzunluklarda olmasına yol açar. Daha sonra işaretlenmiş tek zincirli DNA, restriksiyon fragman DNA'nın homolog dizinlerine bağlanır. Bu kombinasyon restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (RFLP) olarak adlandırılır. RFLP'lerin değişik boyutlarda olması, elektroforezde X ışınları ile görülebilen bantlar oluşmasına yol açar. Bir ailenin üyelerinde, hastalık ve bir RFLP beraberliği gözleniyorsa, bu durum gen mutasyonunu veya hastalığı oluşturan gene bağlı bir belirleyiciyi temsil edebilir. Aynı genin değişik formları alleller olarak adlandırılır. Aralarındaki varyasyon spesifik gene ve diğer bir çok faktöre bağlı olarak açık bir fenotipik etkiye sahip değildir veya majör bir olayla sonuçlanmaz. Eğer bir varyant minimal bir fenotipik etkiye sahipse buna polimorfizm denir (50).

4.4. DEHB’de Sorumlu Aday Gen Çalışmaları

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun nörobiyolojisinde nörotransmitterlerin metabolizmasında bozukluğa yol açan genler üzerinde durulmakta ve etiolojide sorumlu olabilecek bir gen bulma çalışmaları yoğun biçimde sürdürülmektedir. DEHB, muhtemelen diğer psikiyatrik bozukluklarda da olduğu gibi birden fazla genin katılımıyla ortaya çıkmakta ve her gen hastalığın ortaya çıkması için katkıda bulunmaktadır.

Bugüne kadar dopamin B hidroksilaz, katekolamin-metil-transferaz ve diğer dopamin reseptör genleri ile DEHB arasında ilişki bildiren birçok çalışma yayımlanmıştır (46,47,51,52). Bu çalışmaların aksine dopamin D3 reseptör geni (DRD3), dopamin D4 reseptör geni (DRD4), dopamin D5 reseptör geni (DRD5), dopamin taşıyıcı geni (DAT) gibi dopamin reseptörlerini ve dopaminle ilişkili enzimleri kodlayan genleri [tirozinhidroksilaz (TH), dopamin beta hidroksilaz (DebetaH), katekol-o-metil transferaz (COMT) ve monoamin oksidaz A (MAO-A)] araştıran bir çalışmada DEHB ve araştırılan genler arasında ilişki bulunmamıştır (53).

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu etiolojisinde araştırılmış diğer genler ise serotonin sentezinde hızlandırayıcı basamak olan triptofanhidroksilaz geni (TPH), dopa dekarboksilaz geni (DDC) , alfa 1C (ADRA 1C) ve alfa 2C (ADRA 2C) gibi adrenerjik reseptör genleri, noradrenalin taşıyıcı geni, GABA genleri, androjen reseptörleridir (54,55). Zoroğlu ve arkadaşlarının 71 Türk çocuğunda yaptığı genetik çalışmada 5-HTT (Serotonin transporter) geni ile DEHB arasında ilişki saptanmıştır (56).

Sonuç olarak, bugüne kadar yapılmış olan çalışmalar, kalıtımın DEHB etiolojisindeki en iyi tanımlanmış etken olduğunu göstermektedir. Yani DEHB etiolojisinde pek çok genin orta derecede etkisi olduğu söylenebilir (40).

Dopamin reseptör genleri, dopamin reseptörlerini kodlayan genler olup, postsinaptik ve presinaptik terminallerde bulunurlar ve dopamin aktivasyonuna aracılık ederler (57).

İnsan genomunda, dopamin reseptörü D1 (DRD1), dopamin reseptörü D2 (DRD2), dopamin reseptörü D3 (DRD3), dopamin reseptörü D4 (DRD4) ve dopamin reseptörü D5 (DRD5) olmak üzere beş farklı dopamin reseptör geni tanımlanmıştır. Bugüne kadar DEHB ile DRD2, DRD3, DRD4, DRD5, DAT gen polimorfizmleri arasındaki ilişki araştırılmıştır.

4.4.1. Dopamin D2 Reseptör Geni (DRD2): 8.kromozomun uzun kolunda yer alan genin a1 allelinin DEHB'de önemli olabileceği gösterilmiştir. Comings ve arkadaşları bu alleli DEHB'li hastalarda % 46.2 oranında saptamışlar ve bu genin DEHB'de etyolojik bir faktörden çok modifiye edici etken olarak rol oynadığını belirtmişlerdir (58). Blum ve arkadaşları ise bu geni dürtüsellik ve madde bağımlılığı ile ilişkili bulmuşlardır (59).

4.4.2. Dopamin D3 Reseptör Geni (DRD3): Kromozom 3q13.3'te lokalize olan DRD3 geni 5 intron ve 5 ekson içerir ve 446 aminoasitlik DRD3 reseptör proteinini kodlar (60). Diğer dopamin reseptörlerine göre daha fazla miktarda beyin limbik bölgesine lokalize olan bu gen; hem presinaptik (otoreseptör) hem de postsinaptik reseptör olarak, hareket ve davranışlarla ilgili düzenlemede, beyin kavramaya yönelik, duyuşal ve endokrin fonksiyonları ile ilişkili işlevlerde görev almaktadır. (61).

DRD3 geninin 1. eksonunun, 25. pozisyondaki, A/G nin tek nükleotid polimorfizmi (SNP: single nucleotide polymorphism) en yaygın olan varyantıdır. Bu değişim, reseptörün N-terminal ekstrasellüler bölgenin 9. aminoasidinde serin (Ser) yerine glisin (Gly) değişimi ile sonuçlanır. Bu durum Bal I endonükleaz restriksiyon enzim bölgesi oluştururken, 9. rezidüde Ser yerine Gly aminoasidini (Ser9Gly) kodlar (62). Dürtüsel davranışlarla DRD3 polimorfizmi arasında ilişki bulunmasından sonra, bu genin DEHB etyolojisinde rolü olabileceği düşünölmüştür (63).

4.4.3. Dopamin D4 Reseptör Geni (DRD4): Bu gen ürünü insan beyninin hippokampus ve frontal serebral korteksi içeren nonekstrapiramidal bölgelerinde sentezlenip, kavrama ve duygu bölgelerinin de içinde olduğu limbik bölgelerde de eksprese edilmektedir (64). Hiperaktivite ve DRD4 arasında bir ilişki olabileceği ilk olarak fare çalışmalarında gösterilmiştir (65). Farelerde DRD4 bloke edildiğinde dorsal striatumda dopamin sentezinin arttığı bulunmuştur. Bu farelerde yenilik arama davranışında azalma saptanmıştır. Bu da DRD4 ile insandaki yenilik arama arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. DEHB ile ilgili en kesin bulgu ise 11p 15.5 kromozomundaki bu genin kodlama bölgesi içerisinde, 48 baz-çiftli (bp) bir tekrar alanı ile kurulan bağıntıdır. Bu 48bp sekans genellikle iki, üç, dört ya da yedi kez tekrarlanmakta ve yedi kez tekrarlanan vakalarda DEHB riskinin arttığı gözlemlenmiştir (66). Faraone ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde bu konuda yapılan 8 vaka kontrol çalışması ve 14 aile temelli çalışma değerlendirilmiş, DEHB ve DRD4 7 tekrar (7T) alleli arasında küçük ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (67).

4.4.4. Dopamin D5 reseptör geni (DRD5): 4. kromozomda yer alan bu genin 148bp alleli araştırılmaktadır. Ancak şimdiye kadar elde edilen veriler yetersizdir (68).

4.4.5. Dopamin taşıyıcı reseptör geni (DAT): DEHB'nun etyolojisinden sorumlu olduğu belirtilen diğer bir gen ise DAT genidir. DAT, presinaptik nöronda yerleşmiş olup, dopaminin sitoplazmadan veziküle taşınmasından sorumludur. 5.kromozomda yer alan bu reseptör genin, ekson 15'de yer alan 40bp'lik polimorfizmi tanımlanmıştır (69). Yapılan çalışmada DAT geni 9T ve 10T allel polimorfizmleri ile DEHB arasında ilişki saptanmıştır (70). Özellikle aşırı hareketlilik-dürtüsellik ile DAT allel ekspresyonları arasında pozitif bağıntı bulunduğu tespit edilmiştir (71).

5. Biyokimyasal ve Çevresel Etkenler

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu etyolojisinde üzerinde durulan diğer konular ise serum serbest yağ asitleri ve eser elementlerdir. Serum serbest yağ asitleri seviyesinin DEHB'li çocuklarda kontrollere göre anlamlı düşük olduğuna dair

araştırmalar mevcuttur (72). Eser elementlerin psikiyatri as›ndan önemi, santral sinir sisteminin gelişmesi, metabolizması ve insan davranışı üzerine olan etkilerinden gelmektedir. Eser elementlerden magnezyum, kalsiyum, demir, bakır, kurşun ve çinkonun serum, idrar ve sa seviyeleri DEHB olan çocuklarda ölçülmüş, bakır ve kurşun haricindeki ölçümlerde genellikle düşük seviyeler elde edilmiştir (73). Sonrasında ise kan ve sataki kurşun düzeylerindeki artışın ve kurşun zehirlenmesinin etiyolojide rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (74). Etiyolojide boya maddeleri ve koruyucular gibi gıda katkıları ve yüksek miktarda çeker tüketime üzerinde de durulmuştur (75,76).

6. Prenatal ve Doğumsal Etkenler

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğun nedenleri aras›nda prenatal toksik etkenler, prematür doğum ve prenatal dönemde gelişmekte olan sinir sistemine fiziksel hasarın bulunduğu bildirilmektedir. Annenin gebelik öncesi ya da gebelik s›ras›ndaki tıbbi durumu ve doğum komplikasyonlarının çocuktaki hiperaktivite için risk oluşturduğu bildirilmiştir (77,78). Aslında gebelik ve doğum komplikasyonlarının çoğu fetusta hipoksiye yol açan sorunlardır (40). Zapitelli ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde 1976- 2001 y›lları aras›nda yayımlanan 51 makale incelenmiş ve DEHB'li çocukları, pre ya da postnatal strese diğer çocuklara göre daha çok maruz kaldıkları saptanmıştır (79). Başka bir çalışmada ise doğum ağırlığı araştırılmış ve bin gramdan daha düşük doğum ağırlığı ile DEHB aras›nda ilişki saptanmıştır. Çalışmada yazarlar oran›n davranış ve duygulanım bozukluklarında yükselmediğini, düşük doğum ağırlığının DEHB'ye özgü bir risk nedeni olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ancak nrogeleşimsel sorunlar kontrol edildiğinde düşük doğum ağırlığı ile DEHB arasındaki bu ilişki anlamlı bulunmamıştır (80).

7. Psikososyal Etkenler

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu etiyolojisinde biyolojik etkenlerin temel bir rol oynadığı bilindiğinden; psikososyal etkenlerin, daha çok altta yatan biyolojik yatkınlığı arttırıcı rolünden sözedilebilir. Yani evresel faktörler bozukluğun kalıcılığını, komorbid bozuklukların gelişimini, hastalık seyrini

etkileyebilir (41). Ciddi evlilik sorunları, evlat edinilmiş olma, düşük sosyoekonomik düzey, geniş aile yapısı, anne ve babanın suç işlemeye yatkın yapılar›n›n bulunması ve annenin ruhsal hastalığının olması DEHB gelişimi için risk etkenleri olarak değerlendirilmiştir (81). Uzunlamasına çalışmalarda erken yaşta kayıplar ya da ayrılıklar yaşayan çocuklar›n da DEHB belirtileri gösterdikleri görülmüştür (27).

Tanı ve Klinik Özellikler

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun temel özelliği kalıcı ve sürekli dikkatsizlik örüntüsü ve/ya da benzer gelişim düzeylerindeki bireylere göre daha sık ve şiddetli hiperaktivite-dürtüsellik olmasıdır. Bu belirtilerin en azından bazıları 7 yaşından önce bulunmalıdır. Belirtiler ve yol açtıkları aksaklıklar en az iki ortamda (örn. evde ve okulda ya da işte) ortaya çıkmalıdır. (Amerikan Psikiyatri Birliği, 1994). Fakat DSM-IV tanı ölçütlerine göre erişkin dönemde DEHB tanısının konulması konusunda bazı güçlükler bulunmaktadır. Mevcut ölçütlerin bazıları›n›n çocukluk dönemine ait özellikleri içermesi ve erişkin döneme uygulanamaması bu güçlüklerden biridir. Bu ölçütlerin erişkin dönemde DEHB belirtilerini karşılamakta yetersiz olmasının yanında, diğer psikiyatrik hastalıkların belirtileriyle de örtüşüyor olması araştırmacıları farklı tanı modelleri arayışına yöneltmiştir. Wender ve arkadaşlarının geliştirdiği Utah ölçütleri bunlardan biridir (11).

Utah ölçütlerine göre erişkin DEHB tanı ölçütleri;

— Çocukluk çağında DEHB öyküsünün olması,
— Erişkin dönemde aşağıdakilerden 1 ve 2 numaralı belirtilerin olması ve buna diğer belirtilerden en az ikisinin eşlik etmesi gerekir:

1. Motor hiperaktivite
2. Dikkat eksikliği
3. Dürtüsellik
4. Dağınıklık, planlama/organizasyon problemleri
5. Strese tahammülsüzlük, aşırı tepkisellik
6. Duygudurumda değişkenlik
7. Çabuk parlamak/kolay öfkelenme
8. İlişkili Özellikler; evlilik problemleri, zekası ve eğitiminden beklenenden daha düşük mesleki ve akademik başarı, alkol ya da madde kötüye kullanımı, psikoaktif

ilaçlara karşı tipik olmayan yanıtlar, aile öyküsünde ve aile bireylerinde çocukluk çağı DEHB hikayesi ve antisosyal kişilik bozukluğunun bulunmasıdır.

Murphy ve arkadaşları hastalıktan etkilenmiş erişkinlerin, ayrıntılara dikkatini verebilmekte, dinleyebilmekte, boş zaman aktivitelerine katılmakta güçlük çektiğini, dikkatsizce hatalar yaptığını ve söz kesme gibi belirtileri daha sık gösterdiklerini saptamışlardır (82). Erişkin dönemi DEHB'nin, ortaya çıkış şeklindeki farklılıklarla ilgili olarak, DEHB nedeniyle tedavi arayan erişkinlerin en önemli şikâyetlerinin, iş yerinde zorluklar ve sık iş değiştirme, organizasyon eksikliği, düşük benlik saygısı, becerilerini göstermede yetersizlik ve bunun yanında daha tipik olan unutkanlık ve konsantrasyon eksikliği olduğu belirtilmiştir (83). Bu belirtilen şikâyetlerin ancak bir kısmı DSM-IV kriterlerinde kapsamaktadır. 60 tanı konmamış fakat belirgin DEHB olan erişkinde yapılan çalışmada, en belirgin belirtilerin dikkatsizlik, dürtüsellik ve hareketlilik olduğu görülmüş bunun yanında yakın ilişki kurmada zorluk, azalmış kendine güvenle ilgili sorunlar yaşadıklarını vurgulamışlardır (84). Weiss ve Hechtman yaptıkları çalışmada DEHB tanılı erişkinlerin %11'inin tamamen belirtisiz olduğunu, %79'unun kişisel problemler yaşadığını, %75'inin kişiler arası ilişkilerde problemler yaşadıklarını belirtmişlerdir. Aynı çalışmada hastaların %10'u intihar girişiminde bulunmuş ve %5'i kaza veya intihar nedeniyle ölmüştür (85).

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısı alan gençlerde öğrenme güçlüklerinin de yoğun olduğu saptanmıştır (86). Bunların %58'inin en az bir yıl sınıfta kaldığı, %40'nın ise özel eğitim sınıflarında tutulacak kadar ciddi eğitim sorunları olduğu belirtilmiştir (83). Diğer bir çalışmada da benzer şekilde çocuklukta hiperaktivite ve dikkat eksikliği ile uzun süre izlenen çocukların %35'inin liseyi bitiremedikleri anlaşılmıştır (85).

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanılı grubun riskli araba kullandıkları ve sık iş değiştirdikleri saptanmıştır. Çoğul evlilikler de DEHB tanısı olan grupta daha siktir (87). Yine bu kişilerin gençlik ve erişkinlik döneminde daha fazla trafik suçu işledikleri, rastgele cinsel ilişkide bulunabildikleri gösterilmiştir (35). DEHB'lilerde kontrollere göre ilk cinsel ilişki yaşı daha erken olup (DEHB'lilerde 15.4 yaş/ kontrollerde 16.5 yaş), daha fazla sayıda cinsel eşe sahip oldukları

gösterilmiştir (83). DEHB'li gençlerin daha yüksek oranda suç işledikleri ve ceza evine kondukları, ayrıca bu kişilerde madde kullanım riskinin arttığı da gözlemlenmiştir (88- 91). Bütün bu olumsuz belirtilere karşın Weiss ve Hechtman çocukluktan erişkinliğe uzanan DEHB ile ilgili açıklamalarında, erişkinlikte bazı belirtilerin devam edebileceği ama kişinin yaşam tarzını ve beklentilerini bu duruma göre ayarlayıp, kompanseuar stratejiler geliştirip bu hastalığın olumsuz etkilerini minimize edebileceğini ve bu şekilde DEHB'nin erişkinlikte fark edilebilirliğini engelleyebileceğini belirtmişlerdir (85). DEHB tanısı alan erişkinlerin 1/3'ünde ilerleyen zamanla anlamlı düzelme olduğu, 1/3'ünde bazı problemlerin devam ettiği, diğer 1/3'ünde ise ciddi problemlerin devam ettiği tahmin edilmektedir (92).

Tedavi

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun tedavisinde en önemli adım, klinik olarak bozukluğun tanısının doğru konması, hasta ve aile ile iyi bir iş birliğinin kurulmasıdır. DEHB'nin takip ve tedavisinde özellikle psikososyal ve tıbbi tedavileri içeren çok yönlü yaklaşım gereklidir (30). Birçok hasta daha önceki başarısızlıklarından doğan olumsuzluk ve genel bir kötümserlik yaşamaktadır. Tedavinin amaçlarından birisi bu duyguların ve kaynakların aydınlatılarak, etkinliklerinin azaltılmaya çalışılmasıdır (93). İlaç tedavisi tedaviler içerisinde en etkin olanıdır. En sık kullanılan ilaçlar, kısa ve uzun etkili uyarıcı olarak adlandırılan ilaçlardır (30). Uyarıcı ilaçların etki mekanizmasının, presinaptik nöronda dopamin ve norepinefrin geri alınmasının durdurulması ve sinaptik aralıkta monoamin miktarının arttırılması yoluyla olduğu düşünülmektedir (94). Ülkemizde, uyarıcı ilaçlardan kısa etkili metilfenidat (Ritalin) 10 mg'lık tablet ve uzun etkili OROS metilfenidat (Concerta) kapsül şeklinde bulunmakta ve kırmızı reçete ile satılmaktadırlar. Ayrıca desipramin, imipramin, fluoksetin, bupropiyon, venlafaksin, klonidin, guanfasin, klorpromazin, risperidon gibi ilaçlar da tedavide kullanılmaktadır (95).

Eşlik Eden Bozukluklar

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda eştanının yüksek oluşu bozukluğun önemini arttırmaktadır. Eştanılarla ilgili yapılan çalışmalarda DEHB olan hastaların yalnızca %12'sinde eştanının olmadığı, yaklaşık 3- 4 eştanının varlığı dikkati çeker.

Hastalarda duygudurum bozuklukları %9- 23, anksiyete bozukluğu %6- 19, alkol kötüye kullanımı % 9- 14, madde kötüye kullanımı %7- 26, kişilik bozuklukları %18- 28, bipolar bozukluk erkeklerde %14, kadınlarda %8 oranında birlikte görülebilmektedir (24,96,97). Millstein ve arkadaşları DEHB bileşik tip tanısı alan erişkinlerde %63 major depresif bozukluk, %23 distimi, % 17 bipolar bozukluk, %11 panik bozukluk, %12 genelleşmiş anksiyete bozukluğu ve %7 oranında obsesif kompulsif bozukluk (OKB) birlikteliğini belirtmişlerdir. Dikkatsizliğin önde geldiği alt tip tanılı grupta ise bipolar bozukluk ve anksiyete bozukluğu daha ender saptanmıştır (98).

1. Duygudurum Bozuklukları

Erman ve arkadaşları, DEHB tanısı olan çocuk ve ergenlerde gerek kız gerekse erkeklerde duygudurum bozukluğu sıklığının yaşla birlikte anlamlı derecede arttığını bildirmişlerdir (99). Takip çalışmaları, DEHB tanılı bireylerde görülen major depresyonun çocukluk hiperaktivitesinin bir sonucu olduğunu öne sürmektedir. Çocuk ve ergende DEHB'nin depresif belirtilerle başlayabileceği ve DEHB belirtilerinin depresyona ikincil değerlendirilebileceği ve bu çocukların yaşam boyu depresyon tanısını %23 oranında aldıkları belirtilmiştir (30,41,42). Ayrıca, bu kişilerin daha düşük benlik saygılarının olduğu ve daha sık intihar girişiminde buldukları belirtilmektedir (100). Eşitlik çalışmasının çoğu depresyona odaklanmıştır ancak distimik bozukluk da DEHB birlikte sık görülmektedir. Çalışmalar DEHB'de distimi sıklığını %67- %81 olarak vermiştir (101).

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ile bipolar bozukluk birlikteliği ise çalışmalarda daha az oranda tanımlanmış, çocuk ve erişkin DEHB'li örnekleme bipolaritenin yaşam boyu prevalansı hemen hemen aynı saptanmıştır (102). Klinik çalışmalar, DEHB tanısı alan çocukların %16'sinin, aynı zamanda mani tanısı aldıklarını saptamışlardır (4). DEHB eşitliği alan bipolar hastaların DEHB eşitliği almayan hastalara göre daha fazla psikiyatrik eşitlik aldığı gösterilmiştir. DEHB'nin, bipolar hastalığın daha kötüye gidişine sebep olduğu ve diğer psikiyatrik eşitlikler için daha fazla risk oluşturduğu belirtilmiştir (103). Levitan, Jain ve Katzman mevsimsel bipolar bozukluk ve DEHB eşitliğini %10 ile %19 arasında bulmuşlardır

(104). Biederman ve arkadaşlarının yaptıkları 4 yıllık izlem çalışması sonunda ise, DEHB'li çocukların %11'inde başlangıçta saptanan bipolar bozukluk birlikteliğinin dört yıl sonunda %12'ye yükseldiği bulunmuş ve DEHB ile bipolar bozukluk birlikteliğinin belirtilerin örtüşmesinden olmadığı ileri sürülmüştür (105).

2. Anksiyete Bozuklukları

Turgay ve arkadaşları, anksiyete bozukluğu için %15- 40 oranında birliktelik saptamışlardır (106). Gammon ve Brown ise yaptıkları çalışmalarında bu oranları %18 olarak bildirmişlerdir (107,138). Eiraldi ve arkadaşları hem DEHB bileşik tip hem de DEHB dikkatsizliğin önde geldiği tip tanısı alan çocuklarda anksiyete bozuklukları ile duygudurum bozuklukları normal kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı düzeyde daha fazla saptamışlardır (108). Panik bozukluk prevalansında da yüksek olduğu bildirilmiştir (109). Bunun yanında bazı çalışmalar OKB'ye dikkat çekmiş ve %14 oranında eştanıdan söz etmişlerdir (96).

3. Somatoform Bozukluk:

Ergenler yapılan bir çalışmada araştırmacılar somatik bulguları DEHB grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptamışlardır (110). 6- 11 yaş arası 102 DEHB tanılı çocukla yapılan çalışmada da somatik yakınmalar erkek çocuklarda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (111). DEHB tanılı 4- 18 yaş arası Türk çocuklarında ve Avustralya'da 6- 13 yaş arası DEHB tanılı 225 erkek, 99 kızda yapılan çalışmada da benzer sonuçlara ulaşılmıştır (112,113).

4. Sigara Bağımlılığı

Normal toplum ile karşılaştırıldığında, DEHB tanısı alanlarda sigara bağımlılığı daha yüksek olarak bulunmuştur. DEHB tanısı alan 71 birey, yaş ve cinsiyet açısından eşlenmiş kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. DEHB tanılı erkeklerin %42'si sigara kullanmakta, %13'ü bırakmış, %45'i ise hiç kullanmamıştır. Kontrol grubunda ise bu oranlar sırasıyla %28, %29 ve %42 olarak bildirilmiştir. Kadınlardaki oran DEHB tanılı alanlar için sırasıyla %38, %31 ve %31 iken kontrol grubunda %23.5, %19 ve %57.5 olarak tespit edilmiştir. Sigara kullanan DEHB tanılı

erişkinlerin de, kullanmayanlara göre daha fazla DEHB belirtisine sahip oldukları ve daha fazla psikiyatrik eştanı aldıkları belirtilmiştir (114).

5. Alkol-Madde Kullanımı/Bağımlılığı

Erişkinlerde yapılan retrospektif, ergenlerde yapılan prospektif çalışmalardan DEHB olan ergenlerin, alkol ve madde kullanımından risk altında oldukları öne sürülmüş, yaşam boyu psikoaktif madde kullanım bozukluğu riskinin %52 oranında olduğu belirtilmiştir (115,116). Yapılan çalışmalarda DEHB tanılı erişkinlerde %36-38 oranında alkol bağımlılığı ya da kötüye kullanımı, %21 oranında kannabis kullanım, %11 oranında kokain ve %5 oranında ise çoklu ilaç bağımlılığı tespit edilmiştir (87,96). Benzer şekilde O'Donnell ve arkadaşları, dört yıl izledikleri 140 DEHB'li çocuk ve ergenin en fazla hallusinojenler, esrar, ekstazi, steroidler ve nitrous oksit gibi ilaçları kullandıkları saptamışlardır (117). Bugün için DEHB sadece madde kullanımına başlama için bir risk değil, daha uzun süre kullanım ve daha zor tedavi olma açısından da bir belirleyici olarak kabul edilmektedir (118).

6. Kişilik Bozuklukları

Çocukluk çağında DEHB tanısı alan erişkinlerde, SCID-II (DSM-III-R Kişilik Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme: Structured Clinical Interview For DSM-III-R Personality Disorders) görüşmesi ile kişilik bozuklukları tarandığında %19'unda pasif agresif kişilik bozukluğu, %14'ünde borderline kişilik bozukluğu, %5'inde narsistik kişilik bozukluğu saptanmıştır. Kontrol grubunda ise bu yüzdeler sırasıyla %8, %2 ve %0 olarak bulunmuştur (117).

Çocuklukta başlayan yıkıcı davranış bozuklukları (karşıt gelme-karşı olma bozukluğu, DEHB, davranım bozukluğu), erişkinlikte antisosyal davranışlar olarak devam etmektedir (119). Çocuklukta eşlik eden davranış problemlerinin olmayışı, erişkinlikte antisosyal davranışların olmaması konusunda olumlu bir veri olarak kullanılabilir (120). Retrospektif çalışmalarda, erişkin DEHB hastalarında antisosyal davranışların (%12- 27) ve antisosyal kişilik bozukluğunun (%23- 40) yüksek oranlarda bulunduğu belirtilmiştir (4,88,89,117). Özellikle antisosyal kişilik

bozukluğu olan erkeklerin ve borderline kişilik bozukluğu olan kadınların %80-90'nda erişkin DEHB eştanı saptanmıştır (121- 125).

Sonuçta Erişkin DEHB'nin yaşam boyu psikiyatrik eştanı için önemli bir risk faktörü olduğu, eştanların prognoz göstergesi olabileceği, bu kişilerde herhangi başka bir psikiyatrik bozukluğun ya da belirtilerin bulunmasın belirtileri ağırlaştırıp, tedaviyi dirençli kılan bir durum olduğu bilinmektedir (9,10). Bozukluğun etiyolojisinde ise kalıtımın geçiş yolu tam olarak bilinmemektedir (8). DRD3, DRD4, DAT polimorfizminin hastalığa etkisinin olup olmadığı hakkında yapılan birçok çalışmada çelişkili sonuç bulunmaktadır. Bu yüzden DEHB'nin genetik temelini anlaşılması ve genlerdeki polimorfik yapının etkisinin ortaya çıkarılmasına gereksinim bulunmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma Yöntemi

Bu araştırma, Haziran 2007- Haziran 2008 tarihleri arasında DEHB tanısı almış olan bireylerde diğer psikiyatrik bozukluklar, sosyodemografik ve klinik özellikler arasındaki ilişki ve dopamin genlerindeki polimorfizm varlığının araştırılması amacıyla yapılmış hastane tabanlı vaka-kontrol tipi çalışmadır. Araştırma projesi Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin Etik Kurul onayına sunulmuş, onay alınmıştır.

Vaka Grubunun Seçimi

Çalışmaya alınan hastalarda gönüllülük esas alınarak, bu kişiler çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve yazılı onayları alınmıştır. Vaka grubunu oluştururken okuma- yazması olmayan, nörolojik/kronik hastalığı ve mental retardasyonu olan hastalar dışlanmıştır. Çalışmaya Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'ne başvuranlar arasında;

- 16- 60 yaş arası olanlar,
- Çocukluk çağında DEHB öyküsü olanlar,
- Wender-Utah Değerlendirme Ölçeği (WUDÖ)'den 36 ve üzeri puan alanlar (ölçeğin Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenilirliği yapılmış olup, kesme puanı 36 olarak belirlenmiştir),
- Erişkin DEB/DEHB Tanı ve Değerlendirme Envanterinde birinci ve ikinci bölümdeki 9 sorudan en az 6 tanesine 2 veya 3 cevap vermiş olanlar,
- DSM-IV tanı ölçütlerine göre DEHB tanısı konanlar dahil edilmiştir.

Bu kriterleri sağlayan 88 kişinin 3'ü çalışmaya katılmak istemediği, 5'i ise okuma-yazması olmadığı için çalışma dışı bırakılmıştır. Böylece 80 kişiden oluşan bir vaka grubu oluşturulmuştur.

Kontrol Grubunun Seçimi

Kontrol grubu, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi sağlık personeli arasından seçilmiş 16- 60 yaş arası 80 kişiden oluşturulmuştur. Kontrollerin seçiminde vaka

grubundaki seçimdeki gibi gönüllülük esas alınarak, bu kişiler çalışma hakkında bilgilendirilerek ve yazılı onayları alınmıştır. Araştırmacı tarafından kontrol grubuna Erişkin DEB/DEHB Tanı ve Değerlendirme Envanteri ve Wender-Utah Değerlendirme Ölçeği (WUDÖ) uygulanmıştır. Kontrol grubu oluşturulurken okuma- yazmas› olmayan, nörolojik/kronik hastalığı ve mental retardasyonu olan, WUDÖ’den 36 ve üzeri puan alan (ölçeğin Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenilirliği yapılmış olup, kesme puanı 36 olarak belirlenmiştir), Erişkin DEB/DEHB Tanı ve Değerlendirme Envanterinde birinci ve ikinci bölümdeki 9 sorudan en az 6 tanesine 2 veya 3 cevap› vermiş kişiler dışlanmıştır. Bireylerin vaka grubu ile benzer coğrafi bölgeden olmasına dikkat edilmiştir.

Veri Toplanması›

Araştırmanın genetik verisi, vaka ve kontrol gruplarımızın genetik materyallerinden elde edilmiştir. Bu materyaller Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD’ye gönderilmiş ve burada moleküler analizi yapılmıştır. Araştırmanın diğer verileri, vaka ve kontrol gruplarımıza veri toplama formu uygulanarak elde edilmiştir. Bu form yüzyüze görüşme tekniği ile uygulanmıştır.

1. Veri Toplamada Kullanılan Soru Formu

Soru formu, sosyodemografik özellikleri sorgulayan soruların yanı sıra çeşitli tanı ve değerlendirme ölçekleri ve kişilik testlerini içermektedir.

1.1. Sosyodemografik Veri Formu:

Vakaların sosyodemografik özelliklerini belirlemek için bu çalışmada kullanılmak üzere geliştirilmiş soru formudur. Bu formdaki bazı sorularda hafıza faktörüne bağlı hatalı bildirimleri önlemek için, bireylerin son 5 yıllık süreci sorgulanmıştır (Polisle sorun yaşama, trafik kazası yapma, trafik cezası alma ve cinsel eş değiştirme).

1.2. DEHB Tanı ve Değerlendirme Envanterleri:

1.2.1. Wender- Utah Derecelendirme Ölçeği (WUDÖ):

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tan›› erişkinlerin çocukluk çağındaki belirti ve bulguları değerlendirmek için Wender ve Reimherr'in içinde bulunduğu Utah grubu tarafından 1993'te geliştirilmiştir. Ölçeğin DEHB belirtilerini 61 madde ile değerlendiren ilk formu daha sonra DEHB hastalar›› kontrol grubundan ay››rabildiği belirlenen 25 maddesi ile kısa formu oluşturulmuştur (126). Herbir maddesinin '0' ile '4' arasında derecelendirildiği (0=hiç, 4=aşırı) beşli likert tipinde cevaplanan bir öz bildirim ölçeğidir. DEHB tan››s› için kesme puan›› 46 ve üstüdür. WUDÖ'nun hem DEHB hastalarını kontrol grubundan ay››rabildiği hem de DEHB hastalarının psikofarmakolojik tedavi sonuçlarını değerlendirebildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (127). Ölçeğin Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenilirliği yapılmış olup, kesme puanı 36 olarak belirlenmiştir. Kesme noktası olarak 36 ve üzeri alındığında; duyarlılık %82.5, özgüllük %90.8 saptanmıştır (128).

1.2.2. Erişkin DEH/DEHB Tanı ve Değerlendirme Envanteri (Turgay):

Bu ölçek 1995 y››l›nda geliştirilmiş olup Türkçe'ye çevrilmesi, uyarlanması, geçerlilik güvenirlik çalışması yapılmıştır (129). Ölçeği oluşturan üç alt bölüm: 1. Bölüm: Dikkat Eksikliği Bölümü, 2. Bölüm: Aşırı Hareketlilik/ Dürtüsellik Bölümü, 3. Bölüm: DEHB ile ilgili özellikler (Sorun) bölümü. Puanlamada birinci ve İkinci bölümdeki toplam 9 sorudan en az 6 tanesine 2 veya 3 cevap›› al››nm››şsa bu kişide dikkat eksikliği ya da aşır›› hareketlilik/ dürtüsellik var denilmektedir. Üçüncü bölümdeki 30 soruya verilen cevaplar toplanarak DEHB ile ilişkili özellikler puanı bulunmaktadır. Uygulama yapılırken hastaya ölçeği verip gerekli açıklamayı yaptıktan sonra kişinin kendi kendisine uygulayabileceği bir ölçektir.

1.3. DSM-IV Eksen I Bozukluklar›› için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I):

DSM-IV'de yer alan eksen I psikiyatrik bozukluk tanılarını değerlendirmek üzere haz››rlanan yarı yapılandırılmış görüşme çizelgesidir. Sorulara hastanın verdiği yanıtlar, hasta yak››nlar›› ve dosyas››ndan al››nan bilgiler ile klinisyenin izlenimi bir

araya getirilerek bir kriterin karşılanıp karşılanmadığına karar verilir. İlk kez Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington ve Londra tarafından ABD’de yayınlanmıştır. SCID-I’in Türkiye için uyarlama ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (1).

1.4. DSM-III-R Kişilik Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID- II):

DSM-III-R sınıflandırmasına göre eksen II kişilik bozukluğu tanımlarını koymak amacıyla geliştirilen, bireysel olarak uygulanan bir klinik görüşme yöntemidir. Bireyleri 12 kişilik bozukluğu açısından değerlendirir. Bunlar; Kaçınan, Bağımlı, Obsesif, Pasif Agresif, 'Kendini Zarara Uğratan' (Self Defeating), Paranoid, Şizoid, Şizotipal, Histriyonik, Narsistik, Sınır, Antisosyal Kişilik Bozukluğudur. SCID-II'nin Türkiye için uyarlama ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (130).

2. Veri Toplamada Kullanılan Gereçler

Veri toplamada kullanılan gereçler bazı alet ve cihazlar, çeşitli kimyasal maddeler ve çözeltilerdir.

2.1. Aletler ve Cihazlar

Termal Cycler (Techne Progene, Cambridge, UK), Elektroforez tankı (EC Midicell EC 350, 20x20cm), Elektroforez Güç Kaynağı (EC 135- 90), Jel Görüntüleme Sistemi (Vilber Lourmat Marne La Vallée, France), Manyetik karıştırıcı (Nüve MK 418), Mikrodalga Fırın (Alaska), Hassas terazi (AND GR-200), Mikrosantrifüj (Hermle, Z160M), *Vorteks* (VELP) Santrifüj (Nüve NF 800), Mikropipet Seti (Eppendorf), Derin Dondurucu (Arçelik- 2031 D), Etüv (Nüve EN-500), Otoklav (Nüve OT 4060 V), Buzdolabı (Arçelik 8188 NF)

2.2. Kimyasal Maddeler

GC-Rich PCR Sistemi (Roche Molecular Biochemicals 2 140 306), Na₂EDTA (Sigma E- 5134), Sodyum Perklorat (Sigma S- 3546), Sodyum Dodesil Sülfat, SDS (Sigma L- 5750), Sodyum Klorür (Riedel-de Haen), Etanol (Riedel-de Haen 32221), Parafilm M (Sigma, P- 7793), Taq DNA Polimeraz (Fermentas, EP0402), Bidistile

Su (Sigma W- 3500), 2 mM dNTP Mix (Fermentas, #R0241), Mls I (Fermentas, ER1212), 10X PCR Buffer with (NH₄)₂SO₄ (Fermentas #B33), 25 mM MgCl₂ (Fermentas), Proteinaz-K (Sigma P- 2308)

Primerler ;

DRD3 için; DRD3 F-5'-GCTCTATCTCCAACCTCTCACA-3'/ DRD3 R-5' AAGTC TACTCACC TCCAGGTA-3'

DRD4 için; DRD4 F 5'-GCGACTACGTGGTCTACTCG-3'/DRD4 R- 5'-AGGACCCTCATGGCCTTG-3'

DAT için; F 5'-TGTGGTGTAGGGAACGGCCTGAG-3'/ DAT R 5' -CTTCC TGGAG GTCACGGCGG-3'.

3. Veri Toplamada Kullanılan Yöntemler

Genetik materyallerin analizi amacıyla DNA izolasyonu ve moleküler analiz yöntemleri kullanılmıştır.

3.1. DNA İzolasyonu ve Moleküler Analiz

3.1.1. DNA İzolasyonunun Yapılışı: Kanların bulunduğu tüpler soğuk steril distile su ile 14 ml'ye tamamlanıp kuvvetlice 1- 1.5 dakika çalkalandıktan sonra 15 dakika 2000 rpm'de ilk santrifüj işlemi yapılmıştır. Çökeltinin üstüne steril soğuk distile su eklenerek hacmi tekrar 14 ml'ye tamamlanmıştır. Bu işlem yaklaşık 4- 5 defa tekrarlanmıştır. 37°C'lik etüvde bir gece bekletilip, ikinci gün, tüpler 37 °C'lik etüvden çıkarılıp çalkalanarak, 55 °C'lik inkübatöre konulmuştur. Daha sonra 15 dakika 3500 rpm'de santrifüj edilip, üzerine soğuk, etanol eklenerek, çözünmüş haldeki DNA'nın yoğunlaşması sağlanmıştır. Yoğunlaşan DNA'ların her biri, *ependorf* tüplerine aktarılıp, *ependorf* tüpleri, DNA'ların TE tamponu içerisinde çözünüp, homojen hale gelmesi için de 37 °C'lik etüvde bir gece bekletildikten sonra +4 °C'deki buzdolaba kaldırılmıştır.

3.1.2. Moleküler Analiz: Genlerin ilgili bölgeleri Polimeraz Zincirleme Tepkimesi (PCR; Polymerase Chain Reaction; DNA içerisinde yer alan, dizisi bilinen iki segment arasındaki özgün bir bölgeyi enzimatik olarak çoğaltmak için uygulanan tepkimelere verilen ortak bir isim) ile çoğaltılmıştır. Bunun için, bu bölgeye özgü primerler kullanılmıştır.

İstatistiksel Analizler

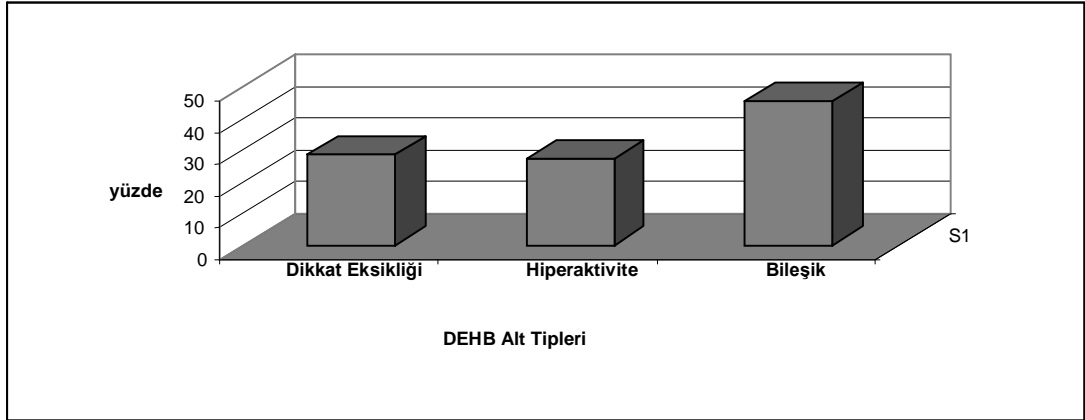
İstatistiksel analizler, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Version 10.0 Paket Programı kullanılarak yapılmıştır. Sosyodemografik verinin değerlendirilmesinde vaka ve kontrol grubumuzdaki tüm bireylerin verisi analiz edilmiştir. Analizlerde %95 güven aralığında anlamlılık değeri $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir. Sayısal verilerin karşılaştırılmasında ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testleri; ölçüm değerlerinin karşılaştırılmasında ise student t-testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışma grubu, Haziran 2007- Haziran 2008 tarihleri arasında, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'nde izlenen DEHB tanısı almış 16-60 yaş arası 80 vaka ve 80 sağlık personelinden oluşturulmuştur. 80 vakadan 1'nin, 80 kontrolden ise 5'inin genomik DNA'ları elde edilemediğinden çalışmanın genotip dağılımı ve allel frekansı bulguları bölümüne dahil edilmemiştir.

DEHB Alt Tipleri ve Başvuru Şikayetleri

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'nde izlenen DEHB tanısı almış 16-60 yaş arası 80 DEHB hastasının 23'ü (%28.8) “dikkatsizliğin ön planda olduğu tip”, 22'si (%27.5) “hiperaktivite ve dürtüsellikğin ön planda olduğu tip”, 35'i (%43.8) “bileşik tip” tanısı almıştır (Şekil-1).



Şekil- 1. DEHB Alt Tipleri Oran

Cinsiyete göre alt tiplerin sıklığına bakıldığında; kadınlarda bileşik ve dikkat eksikliğinin önde geldiği tipin (%34.6), erkeklerde ise bileşik tipin (%46.3) ilk sırada geldiği saptanmıştır. Ancak bu sıklıklar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo- 1).

Tablo- 1. Cinsiyete Göre Alt Tipler

*Cinsiyet	Dikkat eksikliği Birey Sayısı (%)	Hiperaktivite Birey Sayısı (%)	Bileşik Birey Sayısı (%)	p
Kadın	9 (%34.6)	8 (%30.8)	9 (%34.6)	0.583
Erkek	14 (%25.9)	15 (%27.8)	25 (%46.3)	

*Kikare testi uygulanmıştır

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ile izlenen hastaların psikiyatri polikliniğine en sık başvuru şikayetlerinin, dikkat dağınıklığı ve unutkanlık olduğu görülmüştür (%36.2). Daha az sıklıkta ise, sinirlilik (%16.2), mutsuzluk (%15.0), sıkıntı (%12.5), eğitim-meslek sorunu (%6.2), ilişki sorunu (%3.7), uykusuzluk (%1.2), kendine zarar verme (%1.2), somatik yakınmalar (%1.2) olduğu görülmüştür. Hastaların %17.5'i ise yakınlarının isteğiyle başvurmuştur (Bu bulgu tablo olarak gösterilmemiştir).

Sosyodemografik Özellikler

Vaka ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Vaka grubunun yaş ortalaması 25.80 ± 10.7 , kontrol grubunun ise 26.29 ± 6.62 olarak saptanmıştır ($p=0.642$). Vaka grubundaki bireylerin %46.3'ü 20 yaş altında, %23.7'si 20-30 yaş arasında, %17.5'i 30-40 yaş arasında, %12.5'i ise 40 yaş üstünde olup, kontrol grubunda bu oranlar; %20, %56.3, %40, %3.7 idi. Kontrol grubunda evli olanlar daha sık olup bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0.348$). İki grup arasında; eğitim durumu, sınıf tekrarı, disiplin cezası sıklıkları yönünden istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.195$, $p=0.131$, $p=0.086$). Otorite ile sorun yaşama sıklığının ise vaka grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0.000$) (Tablo-2).

Tablo-2. Çalışma Gruplarının Sosyodemografik Özellikleri

		DEHB	Kontrol	P değeri
		Birey Say›s› (%)	Birey Say›s› (%)	
Yaş Ortalamas›±SS		25.80±10.7	26.13±6.62	0.642
*Cinsiyet	Kadın	26 (%32.5)	24 (%30.0)	0.682
	Erkek	54 (%67.5)	56 (%70.0)	
**Medeni Durum	Bekar	54 (%67.5)	43 (%53.8)	0.348
	Evli	24 (%30.0)	35 (%43.8)	
	Dul	1 (%1.3)	1 (%1.3)	
	Boşanmış	1 (%1.3)	1 (%1.3)	
**Eğitim Durumu	İlkokul	8 (%10.0)	15 (%18.8)	0.195
	Ortaokul	27 (%33.8)	17 (%21.3)	
	Lise	28 (%35.0)	32 (%40.0)	
	Yüksek okul	17 (%21.3)	16 (%20.0)	
**S›n›f Tekrar›	Var	31 (%38.8)	22 (%27.5)	0.131
	Yok	49 (%61.3)	58 (%72.5)	
**Disiplin Cezas›	Var	17 (%21.3)	9 (%11.3)	0.086
	Yok	63 (%78.8)	71 (%88.8)	
Otorite ile Sorun	Sık	47 (%58.8)	5 (%6.3)	0.000*
	Nadir	33 (%41.3)	75 (%93.8)	

SS=Standart sapma

*t testi uygulanmıştır.

**Kikare testi uygulanmıştır.

***p<0.05

Vaka grubunda son 5 yıl içinde cinsel eş değişimi sıklığı anlamlı olarak daha yüksek saptanmış (p=0.032), ancak cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.092) (Tablo- 3 ve Tablo- 4).

Tablo- 3. Çalışma Gruplarının Cinsel Eş Değişimi

	DEHB	Kontrol	p değeri
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
*Eş Değişimi	5.26±8.47	1.52±4.20	0.032**

*t testi uygulanmıştır.

**p<0.05

Tablo- 4. DEHB Grubunun Cinsiyete Göre Cinsel Eş Değişimi

	DEHB		p değeri
	Kadın	Erkek	
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
*Eş Değişimi	2.96±3.18	6.37± 9.91	0.092

*t testi uygulanmıştır.

Vaka grubunun yakınlarında DEHB ve anksiyete bozukluğu öyküsü istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırayla p=0.000, p=0.000) (Tablo-5).

Tablo- 5. *Ailede Psikiyatrik Rahatsızlık Öyküsü

	DEHB	Kontrol	p değeri
	Birey Sayısı (%)	Birey Sayısı (%)	
Öykü Yok	27 (%33.8)	64 (%80.0)	0.000*
Anksiyete Bzk	15 (%18.8)	0 (%0.0)	0.000*
**Major Depresyon	7 (%8.8)	11 (%13.8)	0.317
**Alkol-Madde Kullanım	4 (%5.0)	1 (%1.3)	0.173
**Bipolar Bzk	4 (%5.0)	1 (%1.3)	0.173
DEHB	34 (%42.5)	2 (%2.5)	0.000*
**İntihar Girişimi	4 (%5.0)	2 (%2.5)	0.405

*Vaka ve kontrollerin birden fazla eştanısı olabilmektedir. Bu nedenle analizler her bir eştanı için ayrı ayrı uygulanmıştır.

**Kikare testi uygulanmıştır.

***p<0.05

Vaka grubunun son 5 yıllık süreçte daha fazla sıklıkta polisle sorun yaşadığı, trafik kazası yaptığı, intihar girişiminde bulunduğu ve alkol-madde kullandığı saptanmıştır (sırasıyla p=0.017, p=0.023, p=0.000, p= 0.004, p= 0.006) (Tablo-6).

Tablo- 6. Çalışma Gruplarının Özgeçmiş Özellikleri

		DEHB	Kontrol	p değeri
		Birey Sayısı (%)	Birey Sayısı (%)	
*Polisle Sorun Yaşama	Var	18 (%22.5)	7 (%8.8)	0.017**
	Yok	62 (%77.5)	73 (%91.3)	
*Trafik Kazası Yapma	Var	24 (%30.0)	12 (%15.0)	0.023**
	Yok	56 (%70.0)	68 (%85.0)	
*Trafik Cezası Alma	Var	19 (%23.8)	10 (%12.5)	0.065
	Yok	61 (%76.3)	70 (%87.5)	
*Sigara Kullanımı	Var	41 (%51.3)	36 (%45.0)	0.429
	Yok	39 (%48.8)	44 (%55.0)	
*Alkol Kullanımı	Var	16 (%20.0)	4 (%5.0)	0.004**
	Yok	64 (%80.0)	76 (%95.0)	
*Madde Kullanımı	Var	7 (%8.9)	0 (%0.0)	0.006**
	Yok	72 (%91.1)	80(%100.0)	
*İntihar Girişimi	Var	14 (%17.5)	0 (%0.0)	0.000**
	Yok	66 (%82.5)	80 (%100.0)	

*Kikare testi uygulanmıştır.

**p<0.05

Doğum şekli bakımından sezaryan ve forsepsle doğum sıklığının, vaka grubunda kontrol grubunun iki katından fazla olmasına karşın bu fark anlamlı bulunmamıştır (p= 0.217) (Tablo-7).

Tablo- 7. Çalışma Gruplarının Prenatal, Natal ve Postnatal Öyküleri

		DEHB	Kontrol	p değeri
		Birey Say›s› (%)	Birey Say›s› (%)	
*Doğum şekli	Normal	64 (%80.0)	73 (%91.3)	0.217
	Sezaryan	11 (%13.8)	5 (%6.3)	
	Vakum-forseps	5 (%6.3)	2 (%2.5)	
*Doğum zamanı	Prematür	13 (%16.5)	5 (%6.4)	0.031***
	Term	58 (%73.4)	70 (%89.7)	
	Postmatür	8 (%10.1)	3 (%3.8)	
*Çocuk psikiyatrisine başvuru	Var	14 (%17.5)	1 (%1.3)	0.000***
	Yok	66 (%82.5)	79 (%98.8)	
**Anne sütü alış süreleri (Ay) Ortalama±SS		10.27±8.84	10.67±7.11	0.135

*Kikare testi uygulanmıştır.

**t testi uygulanmıştır.

***p<0.05

SCID-I Görüşmesi ile Eştanı Dağılımı

Vaka grubunda en sık görülen eştanılar›n, yaygın anksiyete bozukluğu (%46.3), major depresyon (%46.3) olduğu görülmüştür. Yaygın anksiyete bozukluğu, major depresyon, distimik ve somatiform bozukluk eştanılarının›n vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha sık görüldüğü bulunmuştur (s›ras›yla p=0.000, p=0.000, p=0.016, p=0.009) (Tablo–8). Eştanı varlığı açısından bakıldığında vaka grubundaki bireylerin %12.5'i tan› almazken, %43.7'si bir tan›, %41.2'si iki tan›, %2.5'i üç tanı almıştır. Sonuçta en az bir eştanı alanların yüzdesi %87.5'tir. Kontrol grubundaki bireylerin ise %63.7'si tan› almazken, %27.5'i bir tan›, %8.7'si 2 tan› almış olup, 3 tanı alan birey bulunmamaktadır (Bu bulgu tablo olarak gösterilmemiştir).

Tablo-8. Çalışma Gruplarının SCID-I Görüşmesi ile Eştanı Dağılımı

Eştanılar		DEHB	Kontrol	p değeri
		Birey Sayısı (%)	Birey Sayısı (%)	
Major depresyon	Var	37 (%46.3)	13 (%16.3)	0.000*
	Yok	43 (%53.8)	37 (%46.3)	
Yaygın anksiyete bzk	Var	37 (%46.3)	7 (%8.8)	0.000*
	Yok	43 (%53.8)	73 (%91.3)	
**Panik Bzk	Var	4 (%5.0)	1 (%1.3)	0.173
	Yok	76 (%95.0)	79 (%98.8)	
**OKB	Var	1 (%1.3)	2 (%2.5)	0.560
	Yok	79 (%98.8)	78 (%97.5)	
Distimik bzk	Var	8 (%10.0)	0 (%0.0)	0.016*
	Yok	72 (%90.0)	79 (%98.8)	
Somatoform bzk	Var	9 (%11.3)	1 (%1.3)	0.009*
	Yok	71 (%88.8)	79 (%98.8)	
**Yeme bzk	Var	1 (%1.3)	2 (%2.5)	0.560
	Yok	79 (%98.8)	78 (%97.5)	
**Uyum bzk	Var	8 (%10.0)	10 (%12.5)	0.617
	Yok	72 (%90.0)	70 (%87.5)	
**Bipolar bzk	Var	1 (%1.3)	0 (%0.0)	0.316
	Yok	79 (%98.8)	80 (%100.0)	
**Sosyal fobi	Var	1 (%1.3)	1 (%1.3)	1.000
	Yok	79 (%98.8)	79 (%98.8)	

*Vaka ve kontrollerin birden fazla eştanısı olabilmektedir. Bu nedenle analizler her bir eştanı için ayrı ayrı uygulanmıştır.

**Kikare testi uygulanmıştır.

***p<0.05

SCID-II Görüşmesi ile Kişilik Bozukluğu Eştanıları

Her iki grup, kişilik bozuklukları açısından değerlendirildiğinde antisosyal ve borderline kişilik bozuklukları, vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha fazla saptanmıştır (sırasıyla $p=0.009$, $p=0.000$) (Tablo-9). Sadece bu iki kişilik bozukluğunun eşlik ettiği vakalarda yapılan analizde; antisosyal kişilik bozukluğu olanlarda erkek cinsiyetin (%100), borderline kişilik bozukluğu olanlarda kadın cinsiyetin (%60) daha sık olduğu görülmüştür (Fisher'in kesin kıkare testi: $p=0.04$) (Bu bulgu tablo olarak gösterilmemiştir).

Tablo-9. Çalışma Grupları'nın SCID-II Görüşmesi ile Kişilik Bozuklukları Eştanı Dağılımı

Kişilik Bozuklukları (KB)		DEHB		Kontrol		p değeri
		Birey (%)	Sayı	Birey (%)	Sayı	
*Antisosyal KB	Var	9 (%11.3)		1 (%1.3)		0.009**
	Yok	71 (%88.8)		79 (%98.8)		
*Borderline KB	Var	15 (%18.8)		1 (%1.3)		0.000**
	Yok	65 (%81.3)		79 (%98.8)		
*Narsistik KB	Var	3 (%3.8)		2 (%2.5)		0.650
	Yok	77 (%96.3)		78 (%97.5)		
*Histrionik KB	Var	3 (%3.8)		1 (%1.3)		0.311
	Yok	1 (%1.3)		79 (%98.8)		
*Obsesif KB	Var	5 (%6.3)		3 (%3.8)		0.468
	Yok	75 (%93.8)		77 (%96.3)		
*Kaçınan KB	Var	1 (%1.3)		5 (%6.3)		0.096
	Yok	79 (%98.8)		75 (%93.8)		
*Kendini yeren KB	Var	5 (%6.3)		2 (%2.5)		0.246
	Yok	75 (%93.8)		78 (%9.5)		

*Kikare testi uygulanmıştır.

** $p<0.05$

Gruplara Ait DRD3 Geni Polimorfizmi Bulgular›

Çalışmaya alınan 79 DEHB ve 75 kontrol hastas› DRD3 geni Ser9Gly polimorfizmine göre karşılaştırıldığında gruplar arasında anlaml› farklılık bulunmamıştır (p=0.748, p=0.659). İki grupta da en sık gözlenen allelin Ser9 (vaka: %67.8, kontrol: %66.0), genotipin ise Ser/Ser olduğu (vaka: %51.9, kontrol: %46.7) saptanmıştır.

Gruplar, homozigot Ser/Ser veya Gly/Gly genotipine sahip olup olmamalarına göre karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p=0.457). Vaka grubunda 54 kişide (%68.3), kontrol grubunda 46 kişide (%61.3) homozigot genotip olduğu belirlenmiştir.

Gruplar, Ser veya Gly alleleline sahip olup olmamalarına göre karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p=0.933, p=0.625). Vaka grubunda 66 kişinin (%83.5) Ser alleleline (Ser/Ser; 41+Ser/Gly; 25), 38 kişinin de (%48.1) Gly alleleline (Gly/Gly; 25+Ser/Gly; 13) sahip oldukları belirlenmiştir (Tablo–10).

Tablo–10.Gruplara Ait DRD3 Geni Polimorfizmi Genotip ve Allel Frekanslar›

*Allel frekanslar›	DEHB Allel say›s› (%)	Kontrol Allel say›s› (%)	p değeri
Ser9	107 (% 67.8)	99 (%66.0)	
Gly9	51 (% 32.2)	51 (%33.0)	0.748
Toplam	158 (%100.0)	150 (%100.0)	
*Genotip frekanslar›	Birey Say›s› (%)	Birey Say›s› (%)	
Ser/Ser	41 (%51.9)	35 (%46.7)	
Ser/Gly	25 (%31.6)	29 (%38.7)	0.659
Gly/Gly	13 (%16.5)	11 (%14.7)	
Toplam	79 (%100.0)	75 (%100.0)	
*Homozigot/heterozigot genotip frekanslar›	Birey Say›s› (%)	Birey Say›s› (%)	
Homozigot(Ser/Ser-Gly/Gly)	54 (%68.3)	46 (%61.3)	
Heterozigot(Ser/Gly)	25 (%31.6)	29 (%38.7)	0.457
Toplam	79 (%100.0)	75 (%100.0)	
*Ser veya Gly Alleline sahip olma	Birey Say›s› (%)	Birey Say›s› (%)	
Ser/Ser+Ser/Gly	66 (%83.5)	64 (%85.3)	0.933
Gly/Gly +Ser/Gly	38 (%48.1)	40 (%62.5)	0.625

*Kikare testi uygulanmıştır.

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu alt tipleri ile genotip dağılımları karşılaştırıldığında; Ser/Ser genotipi en sık hiperaktivite-dürtüsellik önde geldiği tipte (%68.2), Ser/Gly ve Gly/Gly genotipi ise en sık bileşik alt tipte (sırasıyla %38.7, %20.6) saptanmıştır. Alt tipler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır (p=0.629) (Tablo-11).

Tablo-11. DEHB Alt Tipleri ile Kontrol Grubunun DRD3 Geni Polimorfizmi Genotip Dağılımları

Genotip*	Dikkatsizlik Birey Sayısı (%)	Hiperaktivite Birey Sayısı (%)	Bileşik Birey Sayısı (%)	Kontrol Birey Sayısı (%)	p değeri
Ser/Ser	11 (%47.8)	15 (%68.2)	15 (%44.1)	35 (%46.7)	0.629
Ser/Gly	8 (%34.8)	5 (%22.7)	12 (%35.3)	29 (%38.7)	
Gly/Gly	4 (%17.4)	2 (%9.1)	7 (%20.6)	11 (%14.7)	
Toplam	23 (%100.0)	22 (%100.0)	34(%100.0)	75 (%100.0)	

*Kikare testi uygulanmıştır

Gruplara Ait DRD4 Geni Polimorfizmi Bulguları

Çalışmaya alınan 79 vaka ve 75 kontrol hastanın DRD4 geni 48bp'lik tekrar polimorfizmi karşılaştırılmıştır. Gruplarda en sık 4T (vaka: %70.9, kontrol: %72.7) ve 7T (vaka: %15.8, kontrol: %12.0) alleleri, 4/4 (vaka: %51.9, kontrol: %52.0) ve 4/7 (vaka:%21.5, kontrol: %20.0) genotipleri saptanmıştır. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla p=0.728, p=0.333, p=0.771).

Vaka ve kontrol grupları homozigot 4/4 veya 7/7 genotipine sahip olup olmamalarına göre karşılaştırılmıştır. Vaka grubunda 54 kişinin (%68.3) homozigot 4/4, 33 kişinin (%41.7) homozigot 7/7 genotipine; kontrol grubunda 46 kişinin (%61.3) homozigot 4/4, 5 kişinin (%6.6) homozigot 7/7 genotipine sahip olduğu belirlenmiştir. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.362, p=0.486)

Vaka ve kontrol grupları 4T veya 7T alleleline sahip olup olmamalarına göre karşılaştırılmıştır. Vaka grubunda 71 kişinin (%89.8), kontrol grubunda 64 kişinin

(%85.3) 4T (2/4, 4/4, 4/5, 4/7) alleleline sahip olduğu belirlenmiştir. Vaka grubunda 24 kişinin (%30.3), kontrol grubunda 23 kişinin (%30.6) 7T alleleline (2/7,7/7,4/7) sahip olduğu belirlenmiştir. Gruplar aras›nda anlaml› bir fark bulunmamıştır (p=0.862, p=0.969) (Tablo–12).

Tablo–12. Gruplara Ait DRD4 Geni Polimorfizmi Genotip ve Allel Frekanslar›

*Allel frekanslar›	DEHB	Kontrol	P değeri
	Allel say›s› (%)	Allel say›s› (%)	
2T	12 (%7.5)	12 (%8.0)	0.894
4T	112 (%70.9)	109 (%72.7)	0.728
7T	25 (%15.8)	18 (%12.0)	0.333
Toplam	158 (%100.0)	150 (%100.0)	
*Genotip frekanslar›	Birey Say›s› (%)	Birey Say›s› (%)	
2/4	8 (%10.1)	5 (%6.7)	
4/4	41 (%51.9)	39 (%52.0)	
4/5	2 (%2.5)	3 (%4.0)	
4/7	17 (%21.5)	15 (%20.0)	0.771
2/7	2 (%2.5)	3 (%4.0)	
7/7	3 (%3.8)	5 (%6.7)	
Toplam	79 (%100.0)	75 (%100.0)	
*Homozigot Genotip frekanslar›	Birey Say›s› (%)	Birey Say›s› (%)	
Homozigot (4/4)	54 (%68.3)	46 (%61.3)	
Diğer genotipler	25 (%21.6)	29 (%28.6)	0.361
Homozigot (7/7)	3 (%3.7)	5 (%6.6)	
Diğer genotipler	76 (%96.2)	70 (%93.3)	0.486
*4T ve 7T alleleline sahip olma veya olmama	Birey Say›s› (%)	Birey Say›s› (%)	
2/4, 4/4, 4/5, 4/7,	71 (%89.8)	64 (%85.3)	0.862
2/7, 7/7, 4/7	24 (%30.3)	23 (%30.6)	0.969

*Kikare testi uygulanmıştır.

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu alt tipleri ile DRD4 polimorfizmi genotip dağılımları karşılaştırılmıştır. 4/4 genotipi en sık dikkatsizliğin önde geldiği tipte (%65.2), 4/7 genotipi en sık bileşik alt tipte (%29.4), 7/7 genotipi en sık hiperaktivite-dürtüsellik önde geldiği tipte (%9.1) saptanmıştır. Alt tipler bakımından DRD4 polimorfizmi genotip dağılımları kontrolle karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.715) (Tablo-13).

Tablo-13. DEHB Alt Tipleri ile Kontrol Grubunun DRD4 Geni Polimorfizmi Genotip Dağılımları

*Genotip	Dikkatsizlik Birey Say›s› (%)	Hiperaktivite Birey Say›s› (%)	Bileşik Birey Say›s› (%)	Kontrol Birey Say›s› (%)	p değeri
2/4	1 (%4.3)	4 (%18.2)	3 (%8.8)	5 (%6.7)	
4/4	15 (%65.2)	11 (%50.0)	15 (%44.1)	39 (%52.0)	
4/5	0 (%0.0)	0 (%0.0)	2 (%5.9)	3 (%4.0)	
4/7	5 (%21.7)	2 (%9.1)	10 (%29.4)	15 (%20.0)	0.715
2/7	0 (%0.0)	1 (%4.5)	1 (%2.9)	3 (%4.0)	
7/7	0 (%0.0)	2 (%9.1)	1 (%2.9)	5 (%6.7)	
Toplam	23 (%100.0)	22 (%100.0)	34 (%100.0)	75 (%100.0)	

*Kikare testi uygulanmıştır

Gruplara Ait DAT Geni Polimorfizmi Bulgular›

Çalışmaya alınan 79 vakadan 5'inin DAT gen polimorfizm sonuçlar› teknik nedenlerden dolayı net görüntülenemediğinden DAT geninin analizlerine 74 hasta dahil edilmiştir. Gruplarda en sık 10T (vaka: %50.0, kontrol: %48.8), ve 11T (vaka: %2.7, kontrol: %0.6) allelleri; 10/10 (vaka: %45.9, kontrol: %48.0) ve 9/10 (vaka: %39.2, kontrol: %41.3) genotipleri saptanmıştır. Gruplar arasında anlaml› bir fark bulunmamıştır (p=0.729, p=0.115).

Gruplar homozigot 9/9 veya 10/10 genotipine sahip olup olmamalar›na göre karşılaştırılmıştır. Vaka grubunda 5 kişinin (%6.7) homozigot 9/9, 34 kişinin (%45.9) homozigot 10/10 genotipine, kontrol grubunda 4 kişinin (%5.3) homozigot 9/9, 36

kişinin (%48.8) homozigot 10/10 genotipine sahip oldukları belirlenmiştir. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.745$, $p=0.801$).

Gruplar 9T veya 10T alleleline sahip olup olmamalarına göre karşılaştırılmıştır. Vaka grubunda 34 kişinin (%45.9), kontrol grubunda 39 kişinin (%52.0) 9T (9/10, 9/9) alleleline sahip olduğu belirlenmiştir. Vaka grubunda 69 kişinin (%93.2), kontrol grubunda 67 kişinin (%89.3) 10T (9/10, 10/10, 10/11) alleleline sahip olduğu belirlenmiştir. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.459$, $p=0.397$) (Tablo–14).

Tablo–14. Gruplara Ait DAT Geni Polimorfizmi Genotip ve Allel Frekanslar

*Allel frekanslar>	DEHB	Kontrol	p değeri
	Allel Sayısı (%)	Allel Sayısı (%)	
9T	39 (%26.3)	40 (%26.6)	0.950
10T	74 (%50.0)	72 (%48.0)	0.729
11T	4 (%2.7)	1 (%0.6)	NA
Toplam	148 (%100.0)	150 (%100.0)	
*Genotip frekanslar>	Birey Sayısı (%)	Birey Sayısı (%)	
9/10	29 (%39.2)	31 (%41.3)	
10/10	34 (%45.9)	36 (%48.0)	0.115
10/11	4 (%5.4)	0 (%0.0)	
9/9	5 (%6.8)	4 (%5.3)	
Toplam	74 (%100.0)	75 (%100.0)	
*Homozigot Genotip frekanslar>	Birey Sayısı (%)	Birey Sayısı (%)	
Homozigot (9/9)	5 (%6.7)	4 (%5.3)	
Diğer genotipler	69 (%93.2)	71 (%94.6)	0.745
Homozigot (10/10)	34 (%45.9)	36 (%48.0)	
Diğer genotipler	40 (%54.0)	39 (%52.0)	0.801
*9T ve 10T alleleline sahip olma veya olmama	Birey Sayısı (%)	Birey Sayısı (%)	
9/10, 9/9	34 (%45.9)	39 (%52.0)	0.459
9/10, 10/10, 10/11	69 (%93.2)	67 (%89.3)	0.397

*Kikare testi uygulanmıştır. NA(not available): İstatistiksel koşullar sağlanamamıştır.

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu alt tipleri ile DAT polimorfizmi genotip dağılımları karşılaştırılmıştır. Bu genotiplerden 10/10 genotipine en sık hiperaktivite-dürtüsellik önde geldiği tipte (%50.0), 9/10 genotipine en sık dikkatsizliğin önde geldiği tipte (%50.0) rastlanmıştır. Alt tipler kontrolle karşılaştırıldığında DAT polimorfizmi genotip dağılımları kontrolle karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.228) (Tablo-15).

Tablo-15. DEHB Alt Tipleri ile Kontrol Grubunun DAT Geni Polimorfizmi Genotip Dağılımları

*Genotip	Dikkatsizlik Birey Sayısı (%)	Hiperaktivite Birey Sayısı (%)	Bileşik Birey Sayısı (%)	Kontrol Birey Sayısı (%)	p değeri
9/10	11 (% 50.0)	6 (%30.0)	12 (%37.5)	31 (%41.3)	0.228
10/10	9 (%40.9)	10 (% 50.0)	15 (%46.9)	36 (%48.0)	
10/11	0 (%0.0)	2 (%10.0)	2 (%6.3)	0 (%0.0)	
9/9	2 (%9.1)	2 (%10.0)	1 (%3.1)	4 (%5.3)	
Toplam	22 (%100.0)	20 (%100.0)	32 (%100.0)	75 (%100.0)	

*Kikare testi uygulanmıştır.

TARTIŞMA

Sosyodemografik Özellikler

Sosyodemografik özelliklerden yaş ortalaması bakımından vaka grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Çalışmamızda vakaların %67.5'i erkek, %32.5'i kadınlardan (2/1) oluşmaktaydı. Erişkin popülasyonunda ise erkek/kadın oranı 3/2 olarak bildirilmektedir (25,24). Cinsiyet oranları önceden bildirilen çalışmalardaki oranlara yakındı.

Çalışmamızda medeni durumları bakımından vaka grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Bu bulgumuz ABD'de 3199 kişi üzerinde çalışılmış olan bir araştırmanın sonucuyla uyumludur (131). Bununla birlikte DEHB'li hastalarda sağlıklı kişilere göre daha fazla sıklıkta evlilik yaşamına ilişkin sorunlar ve boşanmaların görüldüğünü bildiren çalışma sonuçları da bulunmaktadır (97,131).

Medeni duruma ilişkin olarak yazındaki bu farklı sonuçlar, çalışılan grupların içerisinde buldukları toplumun sosyokültürel özelliklerinden kaynaklanıyor olabilir. 2002 yılı dünya boşanma istatistiklerine göre Türkiye'de evliliklerin %6'sı boşanmayla sonuçlanırken, bu oran ABD'de %45.8, İngiltere'de %42.6'dır (132). Toplumumuzda genel olarak boşanma oranının düşük olmasının altında yatan sosyokültürel nedenler, DEHB hastalarının boşanmaya ilişkin kararları üzerinde etki gösteriyor olabilir. Çalışmamızda medeni duruma ilişkin anlamlı bir fark bulunmamış olmasına karşın DEHB hastalarının son beş yıl içinde cinsel eş değişimi sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda eğitim durumları bakımından vaka grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Yazındaki çalışmalarda bu konuda farklı sonuçlara ulaşılmıştır. İngiltere'de yapılmış bir çalışmada DEHB'li hastalarda eğitim düzeyinin sağlıklı kişilere göre daha düşük olduğunun saptanmış olmasına karşın ABD'de yapılmış ve ulusal nitelikte olan bir başka çalışmada böyle bir fark görülmemiştir (9,24).

Çalışmamızda okulda disiplin cezası alma ve sınıf tekrar DEHB grubunda daha fazla bulunmuştur; ancak fark anlamlı saptanmamıştır. Ancak yazındaki bazı çalışmalarda bu konuda anlamlı farklılık olduğu gösterilmiştir. Örneğin, ABD’de 1019 kişilik örnekleme olan kesitsel tipte bir çalışmada, DEHB’li vakaların okul başarılarının daha düşük, sınıf tekrarının daha fazla olduğu gösterilmiştir (13). Çalışmamızda okul başarısı yönünden anlamlı bir farklılık saptanmamış olmamızın nedeni vaka ve kontrollerimizin bu çalışmaya göre sayıca düşük olmasına bağlı olabilir.

Çalışmamızda kontrol grubunun sağlık personelinde seçilmiş olması nedeniyle, vaka ve kontroller arasında mesleki dağılım ve gelir dağılımları yönünden bir karşılaştırma yapılmamıştır. Yazındaki yurtiçi ve yurtdışı bazı çalışmalarda DEHB hastalarının sosyoekonomik durumları irdelenmiş ve sağlam kişilere göre daha düşük gelir seviyeleri olduğu gösterilmiştir (97,133).

DEHB Alt Tipleri

DEHB’nin DSM-IV’e göre üç alt tipi bulunmaktadır. Bunlar dikkatsizliğin önde geldiği tip, hiperaktivite-dürtüsellikğin önde geldiği tip, bileşik tiptir. Bizim çalışmamızda dikkatsizliğin önde geldiği tip %28.8, hiperaktivite-dürtüsellikğin önde geldiği tip %27.5, bileşik tip %43.8 sıklıkta olduğu saptanmıştır. Yazında bu oranlar sırasıyla %20-30, %15, %50-75 olduğu bildirilmektedir (39). Bizim çalışmamızda da yazınla uyumlu olarak en sık saptanan alt tip bileşik tiptir. Toplumda hiperaktivite-dürtüsellikğin önde geldiği tipin daha nadir görülmesinin nedeni, bu alt tipin daha çok erkeklerde görülmesine bağlı olabilir. Çünkü erkeklerin fazlaca aktif olması toplumda genellikle kabul gören bir özelliktir ve bozukluk olarak algılanmamaktadır. Bizim çalışmamızda vakaların hastaneye başvuranlardan seçilmesi ve çoğunun erkek olması nedeniyle hiperaktivite-dürtüsellikğin önde geldiği tip oranı toplum genelinden yüksek bulunmuş olabilir.

Bileşik tipin her iki cinsiyette en sık görülen tip olduğu, hiperaktivite-dürtüsellikğin önde geldiği tipin erkeklerde daha sık olduğu, dikkatsizliğin önde geldiği tipin her iki cinsiyette nadir görüldüğü ancak kızlarda erkeklere göre daha sık

olduğu çalışmalarda bildirilmiştir (134- 136). Çalışmamızda tiplerin cinsiyete göre oranları bu çalışmalarla uyumluydu.

Çalışmamızda yaz›n ile uyumlu biçimde DEHB vakalarının en sık başvuru nedeni dikkat eksikliğidir (%90'ından fazlası) (137). Dikkat eksikliğinin en sık başvuru nedeni olması, vaka ve kontrol gruplarımızın kentlerde yaşayanlar arasından seçilmesi ve bu sorunun kent yaşamında önemli işlevsel sorunlara yol açmasından kaynaklan›yor olabilir.

zgemiş özellikleri

Çalışmamızda DEHB grubunun sosyal yaşamlarında polis ile başlarının derde girmesi ve trafik kazas› s›kl›klar› kontrol grubuna göre anlaml› olarak daha yüksek bulunmuştur. DEHB vakalar›ndaki bu suça yatk›nl›k durumu çalışmalarda da gösterilmiştir (133,138).

Doğum zamanı açısından ise vaka grubumuzda prematür doğum öyküsü anlaml› olarak daha yüksek bulunmuştur. Krageloh'un 5- 7 yaş arası 30 haftadan erken doğan 29 çocukla yaptığı çalışmada dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunun kontrol grubuna göre daha fazla görüldüğü saptanmıştır (139). Prematür doğum öyküsü olan 7- 8 yaş arası 210 çocukla yap›lan diğer bir çalışmada ise kontrol grubuna göre daha fazla dikkat ve davranım sorunlarına rastlanmıştır. Araştırmacılar, erken doğan çocuklarda olasılıkla beyin matürasyonun tamamlanmadığı sonucuna varmışlardır (140).

Soygeçmiş zellikleri

Çalışmamızda DEHB olan hastalar›n aile yklerinde %42 DEHB, %18 anksiyete bozukluğu, %5 bipolar bozukluk, %8 major depresyon, %5 alkol-madde kullanımı ve %5 oranında intihar girişimi olduğu görülmektedir. DEHB hastalarının ailelerinde anksiyete bozukları ve DEHB tanıları açısından fark anlaml› saptanmıştır. Ancak bu konuda sadece hastalardan bilgi alınıp, ailelerin sorgulanmamış olması nedeniyle bu oranlar yeterince güvenilir olmayabilir.

Ailede gözlenen bazı psikiyatrik belirtiler, vakaların ek tanıları için fikir verebilir. DEHB'ye anksiyete belirtilerinin eşlik ettiği vakaların ailelerinde, anksiyete bozukluğu sık saptanmış, bu durumun da ailenin tedaviye uyumunu olumsuz etkilediği belirtilmiştir (141).

Ailedeki psikiyatrik belirtilerin ayrıntılı sorgulanması, vakaların tanıları ve tedavileri konusunda çalışanlara ışık tutabilir. Çalışmamızda, diğer çalışmalara benzer biçimde madde kullanımı sıklığı vaka grubunun ailelerinde daha yüksek bulunmuş ancak anlamlı bir fark saptanmamıştır (142).

Eştanılar

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğuna başka herhangi bir bozukluğun eşlik etmesi klinik tabloyu ağırlaştırır, seyri kötüleştiren, tedaviyi güçleştiren ve tedavi maliyetini artıran bir durumdur (143,144). Biederman ve arkadaşları kliniklere başvuran DEHB vakalarının %20'sinde iki veya daha fazla komorbid bozukluğun bulunduğunu bildirmişlerdir (145). İsviçre'de yapılan bir çalışmada ise, DEHB'li vakaların %87'sinde bir ve %67'sinde birden fazla eşlik eden bozukluk olduğu bildirilmiştir (146).

SCID-I görüşmesi ile eştanı varlığı açısından bakıldığında çalışmamızda DEHB grubundaki bireylerin %12.5'i tanı almazken, %43.7'si bir tanı, %41.2'si iki tanı, %2.5'i üç tanı almıştır. Sonuçta en az bir eştanı alanların yüzdesi % 87.5'tir. Kontrol grubundaki bireylerin ise %63.7'si tanı almazken, %27.5'i bir tanı, %8.7'si iki tanı almış olup, 3 tanı alan birey bulunmamaktadır (Bulgular bölümünde tablo olarak gösterilmemiştir).

Vaka grubunda en sık major depresyon (%46.3) ve yaygın anksiyete bozukluğu (%46.3) daha sonra sırasıyla somatoform bozukluk (%11.3), distimik ve uyum bozukluğu (%10.0), panik bozukluk (%5.0), sosyal fobi (%1.3), bipolar bozukluk (%1.3), yeme bozukluğu (%1.3), OKB (%1.3) saptanmıştır. Vaka grubunda yaygın anksiyete bozukluğu, depresyon, somatoform ve distimik bozukluk tanıları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde sık saptanmıştır.

Aşağıda çalışmamızda saptadığımız DEHB eşanıları başlıklar halinde tartışılmıştır.

1. Duygudurum Bozuklukları

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğuna eşlik eden duygudurum bozukluklarının başında depresyon gelmektedir. Bir çalışma depresyonlu DEHB'lerin DEHB'si olmayan depresyonlar kadar ağır ve süreğen seyrettiğini göstermiştir (147). Yakın zamanlarda yapılan aile, genetik ve uzun süreli izlem çalışmalarında DEHB ve major depresif bozukluğun ortak ailesel risk taşıdıkları, birbirinden bağımsız olarak ortaya çıktıkları gösterilmiştir (148).

Depresyonda görülen uyku sorunları, konsantrasyon güçlüğü, irritabilite ve anksiyete bozukluklarında görülen sürekli huzursuzluk, dikkati toplayamama gibi belirtiler DEHB ile karışabilir ve kimi zaman yanlış tanı almaya neden olur. Bu yüzden DEHB'ye depresyon ya da anksiyetenin eklenmesi hem tanı koymayı zorlaştırır hem de belirtilerin ağırlaşmasına neden olur (143,144).

Eşanı çalışmalarının çoğu depresyona odaklanmıştır; ancak distimik bozukluk da DEHB ile birlikte sık görülmektedir. DEHB'de distimik bozukluk sıklığı %67-%81 olarak verilmiştir (101). Depresyon ve distimik bozukluk, çocukluk çağından itibaren varolan başarısızlık beklentisi ve sosyal ilişki güçlükleriyle bağlantılı düşük benlik değeri ve genel mutsuzluğun bir sonucu olabilir. Erişkin DEHB'lilerin sağlıklı kontrolle karşılaştırıldığı başka bir çalışmada %59 depresyon, %15 distimik bozukluk saptanmış, fark anlamlı bulunmuştur (9). Bu çalışmanın sonuçları bulgularımızı desteklemektedir. Benzer biçimde ABD ulusal komorbite araştırma sonucundan elde edilen veriler sonucunda 3199 DEHB'li hasta incelenmiş; %18.6 depresyon, %12.8 distimik bozukluk saptanmış, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında farklılık anlamlı bulunmuştur (24). ABD'deki bu çalışmada depresyon eşanısı oranının çalışmamızdaki orandan daha düşük çıkmış olması, çalışma grubumuzun psikiyatrik yardım talep eden hastalardan oluşmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda vaka grubunda intihar girişimi sıklığı %17.5 olarak saptanmasına karşın kontrol grubunda hiç kimsenin böyle bir girişimde bulunmadığı anlaşılmıştır. Yapılan çalışmalarda DEHB olan erişkinlerin %10'unda intihar girişimi olduğu, %5'inin de intihar veya kaza sonucu ölmüş olduğu tespit edilmiş ve bu yüksek oranın nedenleri arasında depresyon gibi eştanıların sık olması ve dürtü kontrolündeki zayıflık nedeniyle intihar fikrinin ve girişiminin engellenememesi olabileceği öne sürülmüştür (137). Nitekim çalışmamızda da depresyon eştanısı olan DEHB'li hastalarda intihar girişimi sıklığı (%64.3), diğer vakalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Bulgular bölümünde tablo olarak gösterilmemiştir). İntihar girişiminin DEHB grubunda daha yüksek olması, DEHB'nin erişkinlikteki tan› ve tedavisinin önemini de göstermektedir.

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğuna eşlik eden duygudurum bozukluklarından biri de bipolar bozukluktur. Çalışmamızda bipolar bozukluk eştanısı sıklığı yönünden vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu bulgumuzun aksine, Türkiye'de bir üniversite hastanesinde DEHB tan›s›yla izlenen çocukların DEHB tan›s› konulan babaları, sağlıklı kontrolle karşılaştırılmış ve bipolar bozukluk tanısı sıklığı (%25) anlaml› olarak yüksek bulunmuştur (133). Bununla birlikte çalışmamızın bulgusunu destekleyen araştırma sonuçlarına da rastlanmaktadır. ABD'de yapılan bir çalışmada bipolar bozukluk yönünden anlamlı bir fark saptanmamıştır (88).

2. Anksiyete Bozuklukları

Çalışmamızda DEHB hastalarının %46.3'ünde yaygın anksiyete bozukluğu saptanmış ve kontrol grubuna göre (%8.8) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yazındaki çeşitli çalışmalarda DEHB'li hastalarda yaygın anksiyete bozukluğu eştanısı oranı değişkenlik göstermekle birlikte bu çalışmalarda da DEHB hastalarındaki eştanı oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Erişkin DEHB'lilerin sağlıklı kontrolle karşılaştırıldığı bir çalışmada %21 yaygın anksiyete bozukluğu saptanmış, fark anlamlı bulunmuştur (9,10,24,96,149). Bu çalışmalar›n aksine ABD'de DEHB tan›› 85 hastanın 7 yıl izlemi sonrasında kontrol grubuyla karşılaştırıldığı çalışmada ise yaygın anksiyete bozukluğu açısından fark saptanmamıştır (88).

Anksiyete bozukluklarından bir diğeri olan OKB'nin sıklığı çalışmamızda diğeri çalışmalara göre daha düşük bulunmuştur. Çalışmamızda bu sıklık %1.3 olmasına karşın ABD'de yapılmış olan bir çalışmada %7, bir başka çalışmada ise %13 olarak bulunmuştur (96,149).

Çalışmamızda eştanı olarak yaygın anksiyete bozukluğu oldukça yüksek bulunmasına karşın diğeri anksiyete bozuklukları daha az sıklıktaydı. Sıklığı değişken olmakla birlikte anksiyete bozukluklarının DEHB'ye eşlik etmesi tedaviyi zorlaştırması nedeniyle oldukça önemli olduğu vurgulanmaktadır (150).

3. Somatoform Bozukluklar

Somatoform bozukluk eştanısı sıklığı çalışmamızda %11.3 olarak saptanmış ve bu sıklık kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Tuğlu ve Abay'ın çalışmasında bu sıklık %16.7 bulunmuş olmakla birlikte kontrol grubuna göre anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak kontrol grubunun DEHB tanısı almış çocukların babalarından oluşmuş olması anlamlı fark bulmamış olmalarına yol açmış olabilir (133).

4. Madde ve Alkol Kullanım:

Çalışmamızda DEHB'ye eşlik eden psikopatolojilerden bir diğeri de madde ve alkol kullanımdır. DEHB grubunda %20 oranında alkol, %8 oranında madde; kontrol grubunda ise %5 oranında alkol kullanımı saptanmış olup, madde kullanan birey saptanmamıştır.

İngiltere ve ABD'de yapılmış olan çeşitli çalışmalarda, DEHB'li hastalarda madde ve alkol kullanımı sıklığı çalışmamızın bulgusuna benzer biçimde kontrollere göre yüksek bulunmuştur (9,24). Bir izlem araştırması sonucuna göre de, DEHB tanılı çocukların 7 yıl izlemi sonrasında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında madde kullanım riskinin anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır (88).

İki tedavi merkezinden randomize seçilen 200 hasta içinde alkol kullanım nedeniyle tedavi arayışı içine giren DEHB tanısı almış kadın hastaların erkeklerden

daha fazla olduğu saptanmış, aynı çalışmada DEHB’de alkol başlama yaşı kontrollere göre daha düşük saptanmıştır (87). DEHB tan›s›n›n alkol ve madde kullanım riskini arttırdığı kadar, erken yaşta alkol ve madde kullan›m› içinde etken olarak kabul edilmektedir (151).

ABD’de 71 DEHB tan›lı hastada genel topluma göre sigara bağımlılığı daha yüksek bulunmuş, eğitim süreleri karşılaştırıldığında ise sigara bağımlısı DEHB’li hasta grubunda eğitim süresi daha kısa saptanmıştır (114,152). Bu çalışmanın aksine O’Donnell ve arkadaşları İspanyol asıllı Amerikalı 140 DEHB’li çocuk ve ergeni dört yıl izlemiş, sağlıklı kontrolle karşılaştırdıklarında sigara kullanma bakımından fark saptamamışlardır (117). Bizim çalışmamızda da sigara kullanma oranı DEHB grubunda (%52) kontrol grubundan (%42) daha fazla olmasına karşın iki grup arasındaki fark bulunmamıştır.

5. Kişilik Bozuklukları

Kişilik bozukluklarıyla birlikteliği açısından bakıldığında ise çalışmamızda DEHB grubunun % 51.2’si, kontrol grubunun ise %18.7’si kişilik bozukluğu tanısı almıştır. Vaka grubunda en sık görülen kişilik bozukluğu borderline kişilik bozukluğu (%18.8) olurken, sonra sırasıyla antisosyal (%11.3), obsesif kompulsif (%6.3), kendini zarara uğratan (%6.3), narsistik (%3.8), histrionik (%3.8) ve en az olarak kaçınan kişilik bozukluğu (%1.3) olarak saptanmıştır.

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğuna B kümesi kişilik bozukluğu sıklıkla eşlik etmektedir (124,153). Bu durum bizim çalışmamızdaki sonuçları da desteklemektedir. Hem DEHB hem de B kümesi kişilik bozukluğunda davranış ve duygusal alanda kontrolsüzlük, sosyal ve kişiler arası ilişkilerde bozulmanın varlığı dikkat çekmektedir (154). İki tanının birlikte bulunması ise hatalı tanı konmasına ve tedavinin yanlış yapılmasına neden olmaktadır (125).

5.1. Borderline Kişilik Bozukluğu

DSM-IV’te borderline kişilik bozukluğu için duygudurumda değişkenlik ve kimlik karışıklığının yanısıra dürtüsellik de tanısal ölçütler içinde yer almaktadır

(155). Aslında DEHB ve borderline kişilik bozukluğu farklı psikopatolojiler olmasına karşın iki tanıda da dürtüsellik, duygudurumda oynaklık, madde-alkol kullanımı, intihar ve kendine zarar verici davranışların bulunması bakımından benzerdir. Farklı olarak borderline kişilik bozukluğuna sahip bireyler yaptıklarından dolayı pişmanlık yaşamaz, davranışlarından sorumlu hissetmez, empati yapmakta güçlük yaşar ve duygulanımları sığdır (156).

Araştırmacılar borderline kişilik bozukluğunun gelişiminde çocukluk DEHB'sinin etkili olduğunu ve bu yüzden birlikteliklerinin yüksek olduğunu ya da DEHB'nin belki de risk faktörlerine bağlı (örneğin seksüel ve/veya fiziksel travmaya bağlı stres) olarak borderline kişilik bozukluğuna dönüşebildiğini belirtmişlerdir (157,158). Bizim çalışmamızda da DEHB grubunda borderline kişilik bozukluğu eştanısı sıklığının kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş olmasının nedeni, hastaların çocukluk dönemlerindeki DEHB'ye bağlı duygu ve davranış biçimleri olabilir. Bu duygu ve davranış farklılıkları, onların sosyal yaşamlarında daha sık travmalara maruz kalmalarına, ihmal edilmelerine ve sonuçta borderline kişilik bozukluğu geliştirmelerine yol açmış olabilir.

5.2. Antisosyal Kişilik Bozukluğu

Çalışmamızda antisosyal kişilik bozukluğu eştanı oranları yazındaki benzer oranda yüksek bulunmuştur. Antisosyal kişilik bozukluğunun temel özellikleri saldırganlık, şiddet eğilimi, engellenme toleransının düşüklüğü, dürtüsellik, deneyimlerden ders alamamadır (121). Araştırmacılar, antisosyal kişilik bozukluğu tanısı alanlarda, alkol ve madde kötüye kullanım, intihar girişimi ve kendini yaralama eylemlerinin sık görüldüğü bildirmektedir (159). Benzer biçimde DEHB hastalarında da kendine zarar verme, intihar eğilimi, dürtüsellik, alkol ve madde kötüye kullanım sık görülmektedir (87,100). Bu yüzden antisosyal kişilik bozukluğu tanısı alan kişilerin çocukluk döneminde DEHB belirtilerini gösteriyor olmaları ve DEHB'li hastalarda da antisosyal kişilik bozukluğuna sık rastlanması beklenen bir sonuç haline gelmektedir (4,117).

Çalışmamızda erişkin DEHB'nin yaşam boyu psikiyatrik eştanı için önemli bir risk faktörü olduğu görülmüştür. Eştanıların DEHB belirtileriyle karışabilip gözden

kaçması olasılığı nedeniyle prognozu daha kötüleştirebileceği açıktır. Bu yüzden ileride bu konuda yapılacak olan çalışmalar, DEHB'nin erişkin dönemdeki seyrini öğrenmede ve tedavisinde faydalı olacaktır.

6. Genetik Özellikler

Son zamanlarda DEHB'ye ilişkin genetik çalışmalar, diğer davranış ve nörogelişimsel hastalıklara göre daha hızlı ilerlemiş ve günümüze kadar DEHB ile ilgili 20'ye yakın gen üzerinde çalışılmıştır (160).

Araştırmacılar, psikostimulan ilaçların DEHB'nin tedavisinde etkili olduğunu fark etmesi sonrası dopaminerjik yollara ve dopamin reseptörlerine yönelmişlerdir (161). DEHB'deki sorunun dopamin reseptörlerinden kaynaklandığı, dopamin salınımının azalmasının sinyalin yavaşlamasına yol açtığı sonucuna varılmıştır. Bu gelişmeler sonucunda DEHB ile dopamin genleri arasındaki ilişki araştırılmaya başlanmıştır.

Çalışmamızda DEHB'li ve sağlıklı bireyler DRD4, DAT ve DRD3 gen polimorfizmleri açısından karşılaştırıldı. İstatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. Aynı şekilde DEHB alt tipleri arasında da bu yönden anlamlı farklılık bulunmadı.

6.1. DRD4 Polimorfizmi

Yazında DEHB ile DRD4 polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştıran bazı vaka-kontrol tipi çalışmalarda da, çalışmamızdakine benzer şekilde anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (162- 164). Buna karşın bazı araştırmalarda ise bir ilişki olduğu sonucuna varılmıştır. Faraone ve arkadaşlarının 27 aile ile yaptığı ilişkilendirme (association) çalışmasında araştırmacılar DRD4 7T polimorfizmi ile DEHB arasında anlamlı bir ilişki saptamışlardır (66). Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak, ailelerinde de DEHB tanısı olan vakaların çalışmaya dahil edilmesinin etkisi olabilir.

Tahir ve arkadaşlarının DEHB tanılı 50 Türk çocuğu ve ailelerinde yaptığı çalışmada ise DRD4 7T polimorfizmi, DEHB ile ilişkili ($p= 0.047$) bulunmuş, bu

vakalar arasından psikostimulan tedaviye yanıt alan 24 çocukta ise daha kuvvetli bir ilişki saptanmıştır ($p=0.017$) (165). Psikostimulan tedaviye yanıt vermiş olan ve eşlik eden başka bir psikiyatrik tanının bulunmadığı 39 hasta ile 39 sağlıklı bireyin karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada, DRD4 7T allel frekansı ve 7T allele sahip olma açısından iki grup arasında anlamlı bir fark çıkmıştır (166). Bizim çalışmamızda bu çalışmaların aksine tedaviye yanıt göz önünde bulundurulmamış ve eştanısı olan bireyler çalışmadan dışlanmamıştır. DEHB’de genetik çalışmalarda eşlik eden tanının olması çalışmanın sonuçlarını etkileyebileceği bildirilmiştir (167). Çalışma sonuçları arasındaki farklılık bu durumdan kaynaklanmış olabilir.

Gomick ve arkadaşlarının farklı etnik kökenden DEHB tanılı 166 çocuk ve adolesan, 282 sağlıklı kontrolle karşılaştırdığı bir çalışmada, DRD4 4T en sık gözlenen allel olmasına karşın (vaka: %62, kontrol: %68) iki grup arasında farklılık saptanmamıştır. 7T allel frekansı ise vaka grubunda istatistiksel açıdan anlamlı bir biçimde daha sık gözlenmiştir. Aynı çalışma aile tabanlı yapıldığında ise farklılık bulunmamıştır. Çalışmanın sonucunda aile tabanlı çalışmaların genetik belirleyiciliğinin vaka-kontrol çalışmalarından daha güvenilir olduğu vurgulanmıştır (168). Benzer şekilde Faraone ve arkadaşları, 8 vaka-kontrol ve 13 aile çalışması üzerinden bir meta-analizi yapmış; vaka-kontrol çalışmalarında anlamlı ilişki bulunmadığını ($p=0.81$), aile çalışmalarında ise zayıf da olsa anlamlı bir ilişki bulunduğunu saptamışlardır ($p=0.02$) (67). Bu bağlamda çalışmamızın aile tabanlı değil vaka-kontrol tipinde olması, sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

Seksenaltı çalışmanın meta-analizi sonucunda DRD4 geni 7T ve 5T polimorfizminin vakalarda, 4T polimorfizminin ise kontrollerde daha sık görüldüğü saptanmıştır (169). Buna karşın çalışmamızda 4T ve 4/4 homozigot polimorfizmi vaka grubunda en sık allel ve genotip olarak saptanmış ancak fark anlamlı bulunmamıştır (Tablo-12). Çalışmamıza benzer şekilde Çinli bireylerle yapılan çalışmalarda da vakalarda 4T allel ve 4/4 homozigot polimorfizminin daha sık olduğu, ancak farkın anlamlı olmadığı saptanmıştır (170,171).

Araştırmacılar DEHB’de DRD4 geni 4T ve 2T allellerinin Asya’da, 7T allelinin ise Kafkas’da en sık rastlanan alleller olduğu sonucuna varmıştır (171).

Bu sonuç çalışmamızdaki sonuçlara benzemekte ve bu benzerlik Türklerin genetik yönden beyaz (Kafkas) olarak kabul edilmesine karşın DRD4 geni polimorfizmi yönünden Asyalı özellik gösterdiğini ortaya koymaktadır.

6.2. DAT Polimorfizmi

Çalışmamız sonucunda DEHB ile DAT geni polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu konuda yazındaki birçok çalışmanın sonuçlarını değerlendirdiğimizde; Asyalılarda böyle bir ilişkinin olmadığı buna karşın diğer ırklarda ilişkinin çoğunlukla gösterildiği görülmüştür. Bu değerlendirme sonucunda da Türklerin Asya popülasyonuna benzer genetik özellikler taşıdığına yönelik çıkarımlarımız güçlenmiştir. Aşağıda bu ilişkiyi araştıran çalışma örneklerine değinilmiştir.

Toplam 31 çalışma üzerinde yapılmış olan bir meta-analizinde DAT geni 10T polimorfizminin DEHB'ye yatkınlık oluşturduğuna dair kanıt bulunmuş olmasına karşın vakalar etnik gruplara göre sınıflandırıldığında Asya ırkında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür (172).

Umman'da yapılan bir çalışmada DAT için en sık genotipler 10/10, 10/9, 9/9 olarak saptanmış fakat bir anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (173).

Yine bir Asya ülkesi olan Çin'de yapılmış olan aile ve vaka-kontrol çalışmalarında, vakalarda DAT 10T alleli, 10/10 ve 9/10 genotiplerine sıklıkla rastlanmıştır fakat bu genotipler ile DEHB arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (170).

Quian ve arkadaşlarının yine Çin'de 202 çocukla yaptıkları aile, 340 vaka ile yapılan vaka-kontrol çalışmasında ise en sık DAT geni 10T allel polimorfizmine rastlanmıştır fakat anlamlı bulunmamıştır (171,174). Benzer şekilde Koreli çocuklarla yapılan başka bir çalışmada DAT polimorfizmi ile DEHB arasında ilişki saptanmamıştır (175).

86 çalışmanın alındığı başka bir meta-analizinde DAT geninin 10T polimorfizmi ile ilişkisi, aile tabanlı ve Avrupa ırkıyla yapılan çalışmalarda anlamlı, vaka-kontrol tipi ve Asya ırkıyla yapılan çalışmalarda ise anlamsız bulunmuştur (169).

Curan ve arkadaşlarının 59 İngiliz ve 111 Türk çocukta yaptığı çalışmada ise DAT ile DEHB arasında İngilizler'de anlamlı bir ilişki ($p=0.001$) saptanırken, Türk çocuklarında böyle bir ilişki ($p=0.34$) saptanmamıştır. Bu çalışmayı da içeren ve sonuçları farklılık gösteren toplam 9 çalışmanın meta-analizi sonucunda DAT ve DEHB arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür ($p= 0.063$) (70).

Brezilya ve Hollanda'da yapılan aile tabanlı çalışmalarda DEHB ile DAT geni 10T polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (176,177).

Fransa'da 146 vaka ile yapılan aile çalışmasında da araştırmacılar ilişki saptamamış ve bu durumu tedaviye yanıtın göz önünde bulundurulmamasına bağlamışlardır (178).

Şili'li bireylerle yapılan çalışmada ise DEHB ile DAT geni 10T (10/10) arasındaki ilişki anlamlı bulunmuş, araştırmacılar Şili'de DAT polimorfizminin DEHB oluşumunda etkisi olduğunu belirtmişlerdir (179).

Amerika-Afrika (siyah) ırkı ile Kafkas (beyaz) ırkının karşılaştırıldığı bir çalışmada Amerika-Afrika ırkında 9/10 genotipi (%75), Kafkas ırkına (%33) göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (180).

Sonuç olarak çalışmamızın DEHB ile DRD4 ve DAT geni polimorfizmleri arasındaki ilişkiye ait bulguları ile Asya ülkelerinde yapılmış olan çalışmaların bulguları benzer niteliktedir. Aslında çalışmamızdaki vaka ve kontrollerin belirlenmesinde etnik bir ölçüt aranmamıştır. Ancak tüm bireylerin aynı coğrafi bölgeden seçilmiş olması, benzer etnik yapıda olduklarını düşündürmektedir.

Çalışmamızda DEHB tan› hastalar› tiplerine göre DRD4, DAT polimorfizmlerinin genotip dağılımları bakımından karşılaştırdığımızda yine gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p=0.481). Bu konuda yapılan çalışmalar› inceleyecek olursak DAT için alt tip arasında sıklıkla 10/10 genotipi saptanmış, fakat farklılık anlamlı bulunmamıştır (171,180). Psikostimulan tedaviden fayda görmüş bireylerin alındığı aile çalışmasında DAT ile alt tipler arasında yine ilişki saptanmamıştır (181). Bu sonuç bizim çalışmamızı destekler niteliktedir

Bu çalışmaların aksine araştırmacılar 9/10 genotipine sahip bireylerin hiperaktivite-dürtüsellikğin önde geldiği tipe, 10/10 genotipine sahip bireylerin dikkatsizliğin önde geldiği tipe, 9T alleleline sahip bireylerin ise bileşik tipe ilişkili olduğunu saptamışlardır (71,182,183)

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu alt tipleri ile DRD4 polimorfizmi arasındaki ilişkinin incelediği bir çalışmada ise 4T ve 7T allelleri, dikkatsizliğin önde geldiği ve bileşik tipe s›k olup, bu iki alt tipte 7T alleli için farklılık anlaml› saptanmıştır (183).

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu alt tipleriyle genetik özelliklerin ilişkisini araştıran bu çalışmalar› irdediğimizde alt tiplerde de kendi içinde genetik heterojenite olduğunu fark ettik. Bu da genetik çalışmalar›nın sonuçlarındaki farklılığı açıklayabilir.

6.3. DRD3 Polimorfizmi

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun DRD3 geni ile ilişkisini araştıran araştırmalar DRD4 ve DAT'› araştıran çalışmalara göre say›ca daha azdır.

Yap›lan bir hayvan araştırmasında DRD3 polimorfizmi, hiperaktivite ile ilişkili saptanmıştır (184). Fakat hiperaktivitenin DEHB'de primer bir belirti mi yoksa dikkat eksikliğine sekonder bir belirti mi olduğu konusunda farklı görüşler öne sürülmektedir (185).

DRD3 ile ilişkisi araştırılan bir diğer belirti ise dürtüselliştir. Retz ve arkadaşları dürtüsellik ile DRD3 ilişkisini araştırmışlar, ser/gly heterozigot genotipini dürtüsellik ile ilişkisini saptamışlardır (63).

DRD3 geni ile hiperaktivite ve dürtüsellik arasında ilişki bulunması sonucunda araştırmacılar, bu gen ile DEHB arasında da bir ilişki olabileceğini düşünmüşlerdir. Muglia ve arkadaşları eştanısı bulunmayan 39 DEHB'li birey ve aileleriyle çalışmışlar ve DRD3 Ser9Gly polimorfizmi ile DEHB arasında ilişkiyi incelemişler fakat istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (186). Benzer şekilde 100 aile ile yapılan bağlantı (linkage) çalışmasında DEHB ile DRD3 Ser9Gly polimorfizmi arasında ilişki saptanmamıştır (187). DEHB tanılı 150 çocuk ve aileleriyle dopaminle ilgili 7 genin incelendiği ilişkilendirme (association) çalışmasında da araştırmacılar DRD3 polimorfizminin DEHB oluşumunda etkisinin bulunmadığını belirtmişlerdir (188). Çek Cumhuriyeti'nde 6- 11 yaş arası 100 çocukla yapılan çalışmada ise dopaminle ilgili 5 gen incelenmiş, DRD3 ile DEHB arasında ilişki bulunmamış, DRD2, 5-HTT ve DAT1 homozigot allelleri ile ilişki saptanmıştır (189).

Bu çalışmaların sonuçları bizim çalışmamızı destekler niteliktedir. Bununla birlikte DRD3 ile DEHB arasında anlamlı ilişki bulan az sayıda çalışma sonuçları da mevcuttur. Örneğin, Guan ve arkadaşlarının 182 DEHB ve 184 sağlıklı kontrolle yaptıkları çalışmada ise 23 gen incelenmiş, DRD3 ile DEHB arasında ilişki anlamlı saptanmış, DAT ve DRD4 genleri ile ilişki saptanmamıştır (190).

Çalışmamızın başlıca sınırlılıkları; vaka ve kontrol gruplarının sayısının fazla olmaması ve DAT ve DRD4 genlerinin varyantlarının çok fazla olmasıdır. Eştanılı hastaları dışlamamış olmamız, tedaviye yanıt verme oranlarının dikkate alınmaması, alt tiplerin genetik özelliklerinin farklı olması da ilişki bulmamış olmamıza yol açmış olabilir.

Aslında yapılan önceki çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde DEHB'de hangi genin hangi durumda ve ne oranda etkili olduğu ve bu genler arasında nasıl bir etkileşim olduğu açık değildir. Bu konuda araştırılması gereken başka bir konu

çevresel etkenlerin genetik riskleri nasıl etkilediğidir. Çalışmalarda çoğunlukla genetik riski taşıyan hastalara odaklanılmış olup, endofenotipler (bir ailenin, hastalığa yatkınlık genlerini taşıdığı halde hastalanmamış üyelerinde bulunan, hastalık genleri ile ilişkili özellikler) araştırılmamıştır. DEHB'deki oligojenik genetik model, etnik farklılıklar, çevresel etkenler, alt tiplerin ve eştanların genetik farklılıkları, genetik çalışmalardaki farklı sonuçların nedenleridir.

Sonuç olarak diyebiliriz ki; bu hastalığın oluşmasında genetik polimorfizm tek başına yeterli değildir ve bu yüzden her zaman polimorfizm tespit edilemeyebilir. DEHB ile gen polimorfizmi arasında ilişki varsa bu polimorfik genetik yapının DEHB oluşum sürecine nasıl ve ne oranda etkisinin olduğunu ortaya koyabilmek için ileride genetik yapı ile DEHB'nin belirtileri, seyiri ve tedaviye yanıtı arasındaki ilişkiyi irdeleyen çalışmalara gereksinim vardır.

SONUÇLAR

Çalışmamızdaki vaka ve kontrol gruplarımızın karşılaştırılması sonucunda şu sonuçlara ulaşılmıştır;

1- DEHB tan› alan hastalar›n psikiyatri polikliniğine ilk başvuru şikayetleri s›kl›kla dikkat dağınıklığı ve unutkanlık olup, sonra s›ras›yla sinirlilik, mutsuzluk, s›k›nt›, eğitim-meslek sorunu, ilişki sorunu, uykusuzluk, kendine zarar verme, somatik yakınmalar şeklinde bulunmuştur.

2- Alt tipler aras›nda bileşik tip en sık gözlenen tip olarak saptanmıştır.

3- Cinsiyete göre alt tiplerin sıklığına bakıldığında; kadınlarda bileşik ve dikkat eksikliğinin önde geldiği tipin, erkeklerde ise bileşik tipin ilk sırada geldiği saptanmıştır. Ancak bu sıklıklar aradaki fark istatistiksel olarak anlaml› bulunmamıştır.

4- DEHB ile kontrol grubu arasında eğitim durumu, sınıf tekrarı, disiplin cezası açısından farklılık bulunmamıştır. Vaka grubunda ise otoriteyle sorun yaşayanlar dikkat çekici oranda fazla saptanmıştır.

5- Son 5 yıl içinde cinsel eş değişimi ise anlamlı olarak DEHB olan grupta fazla saptanmış, cinsiyete göre cinsel eş değişiminde ise farklılık saptanmamıştır.

6- Yasal problemler açısından DEHB tanılı grubun polisle daha fazla sorun yaşadığı ve daha fazla trafik kazası yaptığı saptanmış, trafik cezası alma sıklığında ise iki grup arasında farklılık saptanmamıştır.

7- Alkol ve madde kullanım sıklığının DEHB grubunda daha fazla olduğu saptanmış, sigara kullan›m›nda ise farklılık gözlenmemiştir.

8- Sezaryan ve forsepsle doğum sıklığı, term ve postmatur doğum öyküsü, anne sütü alış süresi aç›s›ndan iki grup arasında farklılık saptanmamıştır.

9- DEHB tan› hastalar›n yakınlarında, DEHB ve anksiyete bozukluğu anlamlı düzeyde fazla saptanmıştır.

10- SCID-I görüşmesi ile eştan› varlığı açısından bakıldığında DEHB grubundaki bireylerin %12.5'i tan› almazken, %43.7'si bir tan›, %41.2'si iki tan›, %2.5'i üç tan› almıştır. Sonuçta en az bir eştan› alanların yüzdesi %87.5'tir.

9- DEHB tanılı hastalarda en sık görülen eştanılar yaygın anksiyete bozukluğu ve major depresyon olup; distimik, somatiform bozukluk ve intihar girişimi öyküsü vaka grubunda anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.

10- SCID-II görüşmesi ile kişilik bozuklukları açısından değerlendirildiğinde DEHB tan› grupta antisosyal ve borderline kişilik bozukluklar› anlaml› derecede yüksek saptanmıştır.

11- Antisosyal ve borderline kişilik bozukluğunun eşlik ettiği vakalarda; antisosyal kişilik bozukluğu olanlarda erkek cinsiyetin (%100), borderline kişilik bozukluğu olanlarda kadın cinsiyetin (%60) daha sık olduğu görülmüştür.

12- Çalışmada DRD3 Ser9 alleli ve Ser/Ser homozigotesi iki grupta da sıklıkla gözlenmiş olmasına karşın farklılık saptanmamıştır. DEHB alt tiplerinde Ser/Ser genotipi; en sık hiperaktivite-dürtüsellikğin önde geldiği tipte, Ser/Gly ve Gly/Gly genotipleri; en sık bileşik tipte saptanmış olup kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlaml› bir farklılık gözlenmemiştir.

13- Çalışmada DRD4 4T alleli ve 4/4 homozigotesi iki grupta da sıklıkla gözlenmiş olmasına karşın farklılık saptanmamıştır. DEHB alt tipler arasında ise 4/4 genotipi en sık dikkatsizliğin önde geldiği tipte, 4/7 genotipi en sık bileşik tipte, 7/7 genotipi en sık hiperaktivite-dürtüsellikğin önde geldiği tipte saptanmış olup kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlaml› bir farklılık gözlenmemiştir.

14- Çalışmada DAT 10 T aleli ve 10/10 homozigotesi iki grupta da sıklıkla gözlenmiş olmasına karşın farklılık saptanmamıştır. DEHB alt tipler içinde ise 10/10 genotipi en sık hiperaktivite-dürtüsellikğin önde geldiği tipte, 9/10 genotipi ise en sık dikkatsizliğin önde geldiği tipte saptanmış olup kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlaml› bir farklılık gözlenmemiştir.

ÖZET

Yücel E. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Eşanı Sıklığı ve Dopamin D4, Dopamin D3 ve Dopamin Taşıyıcı Reseptör Gen Polimorfizmleri ile İlişkisi.

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu çocukluk döneminde başlayan ve temel belirtileri dikkatsizlik, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik olan bir bozukluktur. DEHB, etiyojisinde çevresel ve genetik risk faktörlerinin bulunduğu multifaktöryel nöropsiyatrik bir hastalık olup genetik aktarımın şekli tam olarak ortaya konulamamıştır. Dopamin reseptör genlerinin bu hastalık için aday genler olabileceği üzerinde durulmuş ancak bu konuda yapılmış olan çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. DEHB erişkin dönemde yüksek psikiyatrik eşanı, sosyal ve eğitim/meslek alanlarında sorunlarla kendini gösterebilmektedir. DEHB’de eşanın yüksek oluşu bozukluğun önemini artırmakta ve DEHB tanısının gözden kaçmasına neden olabilmektedir.

Analitik olgu-kontrol tipinde düzenlenen bu çalışmada, DEHB ile sosyodemografik ve klinik özellikler, psikiyatrik eşanı ve dopamin genlerindeki polimorfizm arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla, PAÜTF Psikiyatri Polikliniğinde izlenen DEHB tanısı almış olan 16-60 yaş arası 80 olgu ve DEHB olmayan 80 sağlık personeli çalışmaya alınmıştır.

Çalışmada DEHB’li bireylerin eğitim ve sosyal alanlarda sıkıntı yaşadıkları ve yüksek oranda psikiyatrik eşanıya (madde kullanımı, intihar girişimi, major depresif bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu, somatoform bozukluk, distimik bozukluk, B kümesi kişilik bozuklukları) sahip olduğu saptanmıştır. Genetik açıdan ise, DEHB hastaları ile kontroller arasında DRD3, DRD4, DAT polimorfizmi yönünden anlamlı bir farklılık saptanamamıştır.

Sonuç olarak, DEHB’ye eşlik ettiğini gördüğümüz belirtiler ve tanıların DEHB için prognoz göstergesi olabileceğini; gelecekte bu konuda yapılacak çalışmaların

DEHB'nin erişkin dönemdeki seyrini öğrenmemize yardımcı olacağını; DEHB'nin genetik temelini anlaşılması ve bu genlerdeki polimorfik yapının buna etkisinin ortaya çıkarılması için de yeni araştırmalara gereksinim bulunduğunu düşünmekteyiz.

SUMMARY

Yücel E. Comorbidity Frequency Of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and its Association with the Gene Polymorphisms of Dopamine D3, Dopamine D4 and Dopamine Transport Receptor.

Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a disorder that begins in childhood and has main symptoms of inattention, overactivity and impulsivity. ADHD is a multifactorial neuropsychiatric disease that has environmental and genetic risk factors in the etiology and genetic transmission of the disease has not been certainly defined yet. Dopamine receptor genes are thought to be candidate genes for this disease, but studies about this topic exhibited controversial results. ADHD has a high psychiatric comorbidity in adulthood and presents with social and educational/occupational problems. The high prevalence of comorbidity in ADHD increases the importance of the disease and can easily lead to escape the diagnosis of ADHD.

In this analytic case-controlled study; it was aimed to investigate the relationship between ADHD and socio-demographic, clinical features, psychiatric comorbidities and the polymorphism in the dopamine genes. For this purpose, 80 patients that were followed up in the Psychiatry Clinic of the School of Medicine, Pamukkale University having ADHD diagnosis and 80 non-ADHD healthy health-workers were included into the study.

It was noticed that the patients who had ADHD diagnosis had high prevalence of psychiatric comorbidity (substance use disorders, suicide attempts, major depressive disorder, generalized anxiety disorder, somatoform disorders, dysthymic disorder and Cluster B personality disorders and etc.) and also had difficulties in the educational and social areas. In terms of genetics, we didn't determine any significant difference in the polymorphism of DRD3, DRD4 and DAT genes between the ADHD patients and the control group. In conclusion, we think that such symptoms and comorbidities can be prognostic indicators for ADHD, future studies about this topic may help us to learn the progress of ADHD in the adult period and

further studies are needed to clarify the genetic base of ADHD and the effect of the polymorphic structure in related genes on this genetic base.

KAYNAKLAR

- 1- Özkürkçügil 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: 233-236.
- 2- Shaffer D. Attention deficit hyperactivity disorder in adults. American Journal of Psychiatry 1994; 44: 260-268.
- 3- Weinstein C.S. Cognitive remediation strategies: an adjunct to the psychotherapy of adults with attention deficit hyperactivity disorder. Journal of Psychotherapy Practice and Research 1994; 3: 44-57.
- 4- Weiss G. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Lewis M editor. Child and Adolescent Psychiatry a Comprehensive Textbook chapter 52. lippincott Williams and Wilkins, 2002.
- 5- Plizka SR. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder and overanxious disorder. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 1992; 31: 197-203.
- 6- Bagwell CL, Molina BSG, Pelham WE et al. Attention deficit hyperaktivity disorder and problems in peer relations: predictions from childhood to adolescence. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2001; 40: 1285-1292.
- 7- Lahey BB, Applegate B, McBurnett K. DSM-IV field trials for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. American Journal of Psychiatry 1994; 151: 1673-1685.
- 8- Maher BS, Marazita ML, Moss HB et al. Segregation analysis of attention deficit hyperactivity disorder. American Journal of Medical Genetics Neuropsychiatr Genet 1999; 88: 71-78.

- 9- McGough JJ, Smalley SL, McCracken JT, Yang M, Del'Homme M, Lynn DE et al. Psychiatric comorbidity in adult attention deficit hyperactivity disorder findings from multiplex families. *American Journal of Psychiatry* 2005; 162: 1621-1627.
- 10- Secnik K, Swensen A, Lage MJ. Comorbidities and costs of adult patients diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder. *Pharmacoeconomics* 2005; 23: 93-102.
- 11- Wender PH. Attention deficit hyperactivity disorder in adults. New York: Oxford University Press, 1995: 122-143.
- 12- Mukkaddes NM. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tarihçesi ve epidemiyolojik incelemeler. *Ege Psikiyatri sürekli yayınlar* 1998; 3: 393-398.
- 13- Clements. Minimal brain dysfunction in children N. INDB Monograph, Washington, DC, VS Public Health service, 1966.
- 14- Wood DR, Reimherr FW, Wender PH, Johnson GE. Diagnosis and treatment of minimal dysfunction in adults. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 1453-1460.
- 15- Laurence L, Greenhill M D. Attention-deficit hyperactivity disorder in children. In: Garfinkel B D, Carlson G A, Weller E B editors. *Psychiatric Disorders in Children and Adolescent*, Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1990: 183-193.
- 16- World Health Organization website. New York: ICD-10. Available from: URL <http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online> 17.10.2008 tarihinde ulaşılmıştır.
- 17- Jensen PS, Hinshaw SP, Swanson JM et al. Findings from the NIMH multimodal treatment study of ADHD (MTA): Implications and applications for primary care providers. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics* 2001; 22: 60-73.

- 18- Motavallı NM. Kentsel kesimdeki Türk ilkokul çocuklarında dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu sıklığının incelenmesi. İstanbul Üniv. 1994.
- 19- Yıldırım F. Dikkat eksikliği- hiperaktivite bozukluğu olan okul çocuklarında biyolojik markerlerin belirlenmesi ve tedavide çinko sülfat'ın eklenmesi. Karadeniz Teknik Üniv. 1998.
- 20- Zimmerman ML. Attention- deficit hyperactivity disorder. Review. Nurs Clin An 2003; 38: 55-66.
- 21-Tahiroğlu A.Y, Avcı A, Fırat S, Seydaoğlu G. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu: Alt tipleri. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2005; 6: 5-10.
- 22-Ercan ES, Aydın C. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu özellikleri- tedavisi, çocuklarda ve erişkinlerde belirtileri. 3. Baskı, İstanbul: Gendaş 2000.
- 23- Wender P.H, Wolf, L.E, Wasserstein J. Adults with ADHD. An overview. Annals of the New York Academy of Sciences 2001; 931: 1-16.
- 24- Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK. 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.
- 25- Biederman J, Faraone SV, Spencer T, Wilens T, Mick E, Lapey KA. Gender differences in a sample of adult with attention deficit hyperactivity disorder. Psychiatry Res 1994; 53: 13-29.
- 26- McCraeken. Attention deficit disorder. In: Sadock B, Sadock VA, editors. Comprehensive Textbook of Psychiatry 7th. Edition Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, USA: 2000: 2679- 692.

- 27- Arnold LE, Jensen PS. Attention-deficit disorders. In: HI Kaplan, BJ Sadock, Baltimore editors. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 6. Bask, Williams and Wilkins, 1995: 2295-2310
- 28- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS. Effects of methylphenidate on regional brain glucose metabolism in humans, relationship to dopamine D2 receptors. Am J Psychiatry 1997; 154: 50-55.
- 29- Stahl SM. Essential psychopharmacology neuroscientific basis and practical applications, 2. Bask, Cambridge University, 2000.
- 30- Cantwell DP. Attention deficit disorder: A review of the past 10 years. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 1996; 35: 978-987.
- 31- Arnsten AFT. Genetics of childhood disorders: XVIII. ADHD, Part 2: Norepinephrine has a critical modulatory influence on prefrontal cortical function. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2000; 39: 1201-1203.
- 32- Schachar R, Tannock R. Syndromes of hyperactivity and attention deficit child and adolescent psychiatry. In: Rutter M, Taylor E, editors. 4 th. Chapter 25. blackwell science Oxford, 2002; 399-418.
- 33- Cummings JL. Frontal subcortical circuits and human behavior. Arch Neurol 1993; 50: 873-880.
- 34- Dinn WM, Robbins NC, Harris CL. Attention deficit/hyperactivity disorder. neuropsychological correlates and clinical presentation. Brain and Cognition 2001; 46: 114-121.
- 35- Pueyo R, Mañeru C, Junqué C, Vendrell P, Pujol J, Mataró M, Estévez-González A et al. Quantitative signal intensity measures on magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. Cognitive and Behavioral Neurology 2003; 16: 75-81

- 36- Barkley R.A. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unified theory of ADHD. *Psychological Bulletin* 1997a; 121: 65-94.
- 37- Hechtman L. Developmental, neurobiological and psychosocial aspects of hyperactivity, impulsivity and attention In: Lewis M editor. *Child and Adolescent Psychiatry: Comprehensive Textbook*, second edition, Baltimore: Williams and Wilkins, 1996: 323-334
- 38- Curran S, Taylor EA. Attention deficit hyperactivity disorder: biological causes and treatment. Review. *Current Opinion in Neurology* 2000; 13: 397-402.
- 39- Wilens TE, Biederman J, Spencer T. Attention deficit hyperactivity disorder across life span. *Ann Rev Med*. 2002; 53: 113-131.
- 40- Faraone S, Biederman J. Neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 951-958.
- 41- Faraone SV, Biederman J. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am* 1994; 3: 285-299.
- 42- Faraone SV. Genetics of childhood disorders: XX. ADHD, Part:4 Is ADHD genetically heterogenous? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 1455-1457.
- 43- J. Biederman, S. V. Faraone, K. Keenan, J. Benjamin, B. Krifcher, C. Moore et al. Further evidence for family- genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): Patterns of comorbidity in probands relatives in psychiatrically and pediatrically referred sampels. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 728-738.
- 44- Lai E, Riley J, Roses A. A 4-Mb hight-density single nucleotide polymorphism-based map around human APOE. *Genomics* 1998; 54: 31-38.

- 45- Sprich S, Biederman J, Crawford MH, Mundy E, Faraone SV. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2000; 39: 1432-1437.
- 46- Fisher, Francks, McCracken, McGough, Marlow, MacPhie. A genomewide scan for loci involved in attention-deficit/hyperactivity disorder. *American Journal of Human Genetics* 2002; 70: 1183-1196.
- 47- 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: 192-196.
- 48- 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: 754-760.
- 49- Jurewicz I, Owen RJ, O'Donovan MC, Owen MJ. Searching for susceptibility genes in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11: 395-398.
- 50- Akin H. Tibbi genetik terimleri Sözlüğü. "Tıp Terimleri Sözlüğü", Sendrom III, Logos Tıp Yayınları 2003: 1-24.
- 51- Waldman ID, Robinson BF, Feigon SA. Linkage disequilibrium between the dopamine transporter gene (DAT1) and bipolar disorder: extending the transmission disequilibrium test (TDT) to examine genetic heterogeneity. *Genet Epidemiol* 1997; 14: 699-704.
- 52- 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 Neuropsychiatr Genet* 1999; 88: 497-502.

- 53- A, Holmes J, Barret JH. Examining for association between candidate gene polymorphisms in the dopamine pathway and attention deficit hyperactivity disorder: a family-based study. *Am J Med Genet* 2001; 105: 464-470.
- 54- Tang G, Ren Di, Xin R, Qian Y, Wang D, Jiang S. Lack of association between the tryptophan hydroxylase gene A218C polymorphism and ADHD in Chinese Han population. *Am J Med Genet* 2001; 105: 485-488.
- 55- Hawi Z, Foley D, Kirley A, McCarron M, Fitzgerald M, Gill M. Dopa decarboxylase gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder: no evidence for association in Irish population. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 420-424.
- 56- Zoroğlu SS, Erdal ME, Alaşehirli B, Erdal N, Sivasli E, Tutkun H, Savaş HA, Herken H. Significance of serotonin transporter gene 5-HTTLPR and variable number of tandem repeat polymorphism in attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology*. 2002; 45: 176-181.
- 57- Tarazi FI. Neuro pharmacology of dopamine receptors: Implications in neuropsychiatric diseases. *Medical Sciences* 2001; 3: 87-104.
- 58- Comings DE, Comings BE, Muhleman D, Dietz G, Shahbahrani B, Tost D et al. The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA* 1991; 266: 1793-1800.
- 59- Blum K, Sheridan PJ, Wood RC, Braverman ER, Chen TJ, Comings DE. Dopamine D2 receptor gene variants: association and linkage studies in impulsive-addictive-compulsive behaviour. *Pharmacogenetics*; 1995;5: 121-141.
- 60- Lerer B, Segman R H, Fangerau H, Daly A K, Basile V S. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: combined analysis of 780 patients supports association with dopamine D3 receptor gene Ser9Gly polymorphism. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 34-39.

- 61- Kojima H, Ohmori O, Shinkai T, Terao T, Suzuki T. Dopamine D1 receptor gene polymorphism and schizophrenia in Japan. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)* 1999; 88: 116-119.
- 62- Dubertret C, Gorwood P, Ades J, Feingold J, Schwartz J-C. Meta-Analysis of DRD3 gene and schizophrenia: ethnic heterogeneity and significant association in caucasians. *Neuropsychiatric Genetics* 1998; 81: 318-322.
- 63- Retz, Rösler M, Supprian T, Retz-Junginger P, Thome J. Dopamin D3 receptör gene polymorphism and violent behavior. *Journal of neural transmission* 2003; 110: 561-572.
- 64-The Allele Frequency Database. Available from: URL: http://alfred.med.yale.edu/alfred/recordinfo.asp?condition=loci.locus_uid='LO000227L. 24.10.2008 tarihinde ulaşılmıştır.
- 65- Rubinstein M, Philips TJ, Bunzow JR, Falzone TL, Dziewczapolski G, Zhang G et al. Mice lacking dopamine D4 receptors are supersensitive to ethanol, cocaine, and metamphetamine. *Cell* 1997; 90: 991-1001.
- 66- Faraone SV, Biederman J, Weiffenbach B, Keith T, Chu MP, Weaver A et al. Dopamine D4 gene 7- repeat allele and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 768-770.
- 67- Faraone SB, Doyle AE, Mick E. Meta- Analysis of the association between the 7 repeat allele of the dopamine D4 receptor gene and ADHD. *Am J Psychiatry*, 2001; 158: 1052-1057.
- 68- Squassina A, Lanktree M, De Luca V, Jain U, Krinsky M, Kennedy JL, Muglia P. Investigation of the dopamine D5 receptor gene (DRD5) in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Lett*, 2007; 432: 50-53.

- 69- Sano A, Kondoh K, Kakimoto Y, Kondo I. A 40-nucleotide repeat polymorphism in the human dopamine transporter gene. *Human Genet* 1993; 91: 405-406.
- 70- Curran S, Mill J, Tahir E. Association study of dopamine transporter polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder in UK and Turkish samples. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 425-428.
- 71- Waldman ID, Rowe DC, Abramowitz A, Kozel ST, Mohr JH, Sherman SL et al. Association and linkage of dopamine transporter gene and attention- deficit hyperactivity disorder in children: heterogeneity owing to diagnostic subtype and severity. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1767-1776.
- 72- Bekaroğlu M, Aslan Y, Gedik Y, Değer O, Mocan H. Relationships between serum free fatty acids and zinc and attention deficit hyperactivity disorder: A research note. *J. Child Psychol. Psychiatry* 1996; 37: 225-227.
- 73- Kozielec T, Starobrat HB, Kotkowiak L. Deficiency of certain trace elements in children with hiperactivity. *Psychiatry pol* 1994; 28: 345-353.
- 74- Eppright TD, Sanfacon JA, Horwitz EA. Attention deficit hyperactivity disorder, infantil autism and elevated blood lead. *Mol med* 1996; 93: 136-138.
- 75- Boris M, Mandel FS. Foods and additives are common causes of the attention deficit hyperactive disorder in children. *Ann Allergy* 1994; 72: 462-468.
- 76- Wolraich ML, Lindgren SD, Stumbo PJ. Effects of diets high in sucrose or aspartame on the behavior and cognitive performance of children. *N Engl J Med* 1994; 3: 301-307.
- 77- Brophy MH. Zinc and childhood hyperactivity. *Biol Psychiatry* 1985; 21: 704-705.

- 78- Firestone P, Prabhu AN. Minor physical anomalies and obstetrical complications: their relationship to hyperactive, psychoneurotic, and normal children and their families. *J Abnorm Child Psychol* 1983; 11: 207-216.
- 79- Zapitelli U, Pinto M, Grizenko N. Pre-, peri- and postnatal trauma in subjects with attention deficit hyperactivity disorder. *Can J Psychiatry* 2001; 46: 542- 548.
- 80- Minder B, Das Smaal EA, Brand EF, Orlebeke JF. Exposure to lead and specific attentional problems in school children. *J Learn Disabil* 1994; 27: 393-399.
- 81- Biderman J, Milberger S, Faraone SV, Kiely K, Guite J, Mick E et al. Family environment risk factors of attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 464-470.
- 82- Murphy KR, Gordon M, Barkley, R. To what extent are ADHD symptoms common? A reanalysis of standardization data from a DSM IV checklist. *ADHD Report* 2000; 8: 1-5.
- 83- Barkley RA, Fischer M, Edelbrock CS, Smallish L. The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: An 8-year prospective follow-up study. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1990; 29: 546-557.
- 84- Ratey J.J, Greenberg M.S, Bemporad J.R, Lindem L.J. Unrecognized attention-deficit hyperactivity disorder in adults presenting for outpatient psychotherapy, *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 1992; 2: 267-275.
- 85- Weiss G, Hechtman LT. *Hyperactive Children Grown Up*, 2nd ed. New York: Guilford Press, 1993.
- 86- Piacentini J, Mannuzza S, Klein R. Cognitive functioning of young adult males previously diagnosed as hyperactives. New York, American Psychological Association, Annual Meeting, 1997: 87-116.

- 87- Schubiner H, Tzelepis A, Milberger S, Lockhart N, Kruger M, Kelley BJ et al. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder among substance abusers. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 244 – 251
- 88- Mannuzza S, Bessler A, Malloy P, LaPadula M. Adult psychiatric status of hyperactive boys grown up. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 493-498.
- 89- Mannuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, LaPadula M. Adult outcome of hyperactive boys. Educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 565-576.
- 90- Satterfield JH, Hoppe C, Schell A. A prospective study of delinquency in 110 adolescent boys with attention deficit disorder and 88 normal adolescent boys. *Am J psychiatry* 1982; 139: 797-798.
- 91- Milberger S, Biederman J, Faraone SV, Wilens T, Chu MP. Associations between ADHD and psychoactive substance use disorders. Findings from a longitudinal study of high-risk siblings of ADHD children. *Am J Addict* 1997d; 6: 318-329.
- 92- Goldstein S. Understanding and managing children's classroom behaviour. New York: Wiley, 1995.
- 93- Turgay A. Erişkinlerde dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, sınıflandırma, tan› ve tedavide yenilikler. *Ege psikiyatri sürekli yay›nlar›* 1998; 459 - 494.
- 94- Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, Bernet W, Arnold V, Beitchman J et al. Practice Parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, Adolescents and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psych* 2002; 41: 26-49.
- 95- Bilici M, Yildirim F, Kandil S, Bekaroglu M, Yildirmis S. Double-blind, placebo-controlled study of zinc sulfat› in the treatment of attention deficit

hyperactivity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28: 181-190.

96- Shekim WO, Asarnow RF, Hess E, Zaucha K, Wheeler N. A clinical and demographic profile of a sample of adults with attention deficit hyperactivity disorder, residual state. *Compr Psychiatry* 1990; 31: 416-425.

97- Biederman J, Faraone SV, Spencer T. Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1993c; 150: 1792-1798.

98- Millstein RB, Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ. Presenting ADHD symptoms and subtypes in clinically referred Adults with ADHD. *J Attention disorder* 1997; 2: 159-166.

99- Erman Ö, Turgay A, Öncü B. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan çocuk ve gençlerde komorbidite, yaş ve cinsiyet farklılıklar›. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 1999; 6: 12-18.

100- Weiss G, Hechtman L, Milroy T, Perlman T. Psychiatric status of hyperactives as adults: a controlled prospective 15 year followup of 63 hyperactive children. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1985; 24: 211-220.

101- Wender PH, Reimherr FW, Wood D, Ward M. A controlled study of methylphenidate in the treatment of attention deficit disorder, residual type, in adults. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 547-552.

102- Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC, Bober M, Cadogan E. Gender effects on attention-deficit/hyperactivity disorder in adults, revisited. *Biological Psychiatry* 2004; 55: 692-700.

- 103- Nierenberg A.A, Miyahara S, Spencer, T, Wisniewski S.R, Otto M.W. Clinical and diagnostic implications of lifetime attention-deficit/hyperactivity disorder comorbidity in adults with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1467-1473.
- 104- Levitan, R, Jain & Katzman, M. Seasonal affective symptoms in adults with residual ADHD. *Comprehensive Psychiatry* 1999; 40: 261-267.
- 105- Biederman J, Faraone S, Mick E. Attention deficit hyperactivity disorder and juvenile mania: an overlooked comorbidity. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1996a; 35: 997-1008.
- 106- Turgay A, Vigdor M. ADHD and comorbidity in the study group. Abstract published in the American psychiatric Annual Meeting' s New Research Section. Washington DC; 1994.
- 107- Gammon GD, Brown TE. Fluoxetine and methylphenidate in combination for treatment of attention deficit hyperactivity disorder and comorbid depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharm* 1993; 3: 1-10.
- 108- Eiraldi RB, Power TJ, Nezu CM. Patterns of comorbidity associated with subtypes of attention deficit hyperactivity disorder among 6 to 12 years old children. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1997; 36: 503-514.
- 109- Lomas B, Gartside P. ADHD in adult psychiatry outpatients. *Psychiatry Services* 1999; 50: 705.
- 110- Masi G, Favilla L, Millepiedi S, Mucci M. Somatic symptoms in children and adolescents referred for emotional and behavioral disorders. *Psychiatry* 2000; 63: 140-149.
- 111- Ulloa RE, Sánchez S, Saucedo JM, Ortiz S. Psychopathology associated to attention deficit hyperactivity disorder in school age children. *Actas Esp Psiquiatr*. 2006; 34: 330-335.

112- B Öncü, Ö Öner, P Öner, A Aysev, S Canat. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda aile ve öğretmenlerin bildirdiği belirtiler: Yaşa göre değişim. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji (3P) Dergisi* 2002; 10: 123-128.

113- Graetz BW, Sawyer MG, Baghurst P. Gender differences among children with DSM-IV ADHD in Australia. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2005; 44: 159-168.

114- Pomerleau OF, Downey KK, Stelson FW, Pomerleau CS. Cigarette smoking in adult patients diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder. *J Subst Abuse*. 1995; 7: 373-378.

115-Wood, D.R, Wender P.H, Reimherr, F.W. The prevalence of attention deficit disorder, residual type or minimal brain dysfunction, in a population of male alcoholic patients. *American Journal of Psychiatry* 1983; 140: 95-98.

116- Biederman J, Wilens T, Mick E, Milberger S, Spencer TJ, Faraone SV. Psychoactive substance use disorders in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): effects of ADHD and psychiatric comorbidity. *Am J Psychiatry* 1995b; 152: 1652-1658.

117- O' Donnell B, Biederman J, Jones J, Wilens TE, Milberger S, Mick E et al. Informativeness of child and parent reports on substance use disorders in a sample of ADHD probands, control probands and their siblings. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1998; 37: 752-758.

118- Biederman J. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. A life-span perspective. *J ClinPsychiatry* 1998; 59: 4-15.

119- Lahey BB, Loeber R. ADHD and antisocial behavior. Wiley and Sons, New York, 1997: 243-254.

120- Werner E, Smith R.S. A longitudinal study of resilient children and youth. New York: Bannister and Cox, 1998.

121- İyisoy S. Antisosyal kişilik bozukluğu olan bireylerde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu eştanısı ve yürütücü işlevlerle ilişkisi. Gülhane Askeri Tıp Akademisi. 2006.

122- Semiz UB, Basoglu C, Oner O, Munir KM. Effects of diagnostic comorbidity and dimensional symptoms of attention-deficit-hyperactivity disorder in men with antisocial personality disorder. Aust N Z. J Psychiatry 2008; 42: 405-413.

123- Biederman J. Impact of comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Clin Psychiatry 2004; 65: 3- 7.

124- Miller TW, Nigg JT, Faraone SV. Axis I and II comorbidity in adults with ADHD. J Abnorm Psychol. 2007; 116: 519-528.

125- Burket RC, Sajid MW, Wasiak M, Myers WC. Personality comorbidity in adolescent females with ADHD. 2005; 11: 131-136.

126- 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: 885-890.

127- McCann BS, Schele L, Ward N, Roy-Bryne P. Discriminant validity of the Wender Utah Rating Scale for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2000; 12: 240-245.

128- B Öncü, Ş Ölmez, V Şentürk. Wender-Utah Derecelendirme Ölçeği Türkçe formunun erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu'nda geçerlik ve güvenilirlik çalışması. Türk Psikiyatı Derg 2005; 16: 252-259.

129- Günay Ş, Savran C, Aksoy UM, Maner F, Turgay A, Yargıç İ. Erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite ölçeğinin (adult ADD/ADHD DSM-IV based diagnostic screening and rating scale) dilsel eşdeğerlilik, geçerlik güvenirlik ve norm çalışması. Türkiye'de Psikiyatri 2006; 8: 98-107.

130- Sorias S, Saygı R, Elbi H, Vahip S, Mete L, Nifirir Z ve ark. DSM-III-R kişilik Bozuklukları için yapılandırılmış Klinik Görüşme formu (SCID II). Ege Üniversitesi, 1990.

131-Faraone SV, Biederman J. What is the prevalence of adult ADHD? Results of a population screen of 966 adults. J Atten Disord. 2005; 9: 384-391.

132- Word Divorce Statistics/ Percentage of New Marriages which End in Divorce, in Selected Countries (2002). Available from: URL: <http://www.divorcemag.com/statistics/statsWorld.shtml>. 23.10.2008 tarihinde ulaşılmıştır.

133- Tuğlu C, Abay E. Erişkinlerde Dikkat Eksikliği / Hiperaktivite Bozukluğu'nun Öykü, Tanı ve Ruhsal Durum Bakımından Gözden Geçirilmesi. 3P Psikiyatri, Psikoloji, Psikofarmakoloji Dergisi 1997; 5: 19-28.

134- Graetz BW, Sawyer MG, Baghurst P. Gender differences among children with DSM-IV ADHD in Australia. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2005; 44: 159-168.

135- Rasmussen ER, Neuman RJ, Heath AC, Levy F, Hay DA, Todd RD. Replication of the latent class structure of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) subtypes in a sample of Australian twins. J Child Psychol Psychiatry 2002; 43: 1018-1028.

136- Senol S, Sener Köroglu E. Genellikle ilk kez bebeklik, çocukluk ya da ergenlik döneminde tanı konan bozukluklar. Editor: Köroglu E. DSM-IV Mental

Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (4. baskı). Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1994.

137- Schmidt K, Froidson S. Atypical outcome in attention deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29: 566-570.

138- Eyestone, Howel. An epidemiological study of attention- deficit hyperactivity disorder and major depression in a male prison population. *Bull Am Acad Psychiatry Law* 1994; 22: 181-193.

139- Krägeloh-Mann I, Toft P, Lunding J. Brain lesions in preterms- origin, consequences and compensation. *Acta Paediatr* 1999; 88: 897-908.

140- Foulder-Hughes LA, Cooke RW. Motor, cognitive, and behavioural disorders in children born very preterm. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2003; 45: 97-103.

141- O'Brein LM, Ivenenko A, Crabtree VM, Holbrook CR, Bruner JL. Sleep disturbances in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Res*. 2003; 54: 237-243.

142- Sullivan MA, Rudnik-Levin F. Attention deficit/hyperactivity disorder and substance abuse. *Ann N Y Acad Sci*. 2001; 931: 251-270

143-Weiss M, Murray C, Weiss G. Adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: current concepts. *J Psychiatr Pract* 2002; 8: 99-111.

144- Waslick B, Greenhill L. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Wiener J, Dulcan M, editors. *Text Book of Child and Adolescent Psychiatry* (3.ed). Washington DC: American Psychiatric Press, 2004: 485-509.

- 145- Biederman J, Newcorn J, Sprich S. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety and other disorders. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 564-567.
- 146- Jensen PS, Martin D, Cantwell DP. Comorbidity in ADHD: implications for research, practice and DSM-V. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 1065-1079.
- 147- Alpert JE, Maddocks A, Nierenberg AA, O'Sullivan R, Pava JA. Attention deficit hyperactivity disorder in childhood among adults with major depression. *Psychiatry Res.* 1996; 62: 213-219.
- 148- Faraone S, Biederman J. Do attention deficit hyperactivity disorder and major depression share familial risk factors? *J Nerv Ment Dis* 1997; 185: 533-541.
- 149- Goldstein S. Continuity of ADHD in Adulthood: Hypothesis and Theory Meet Reality. In: Goldstein S, Ellison AT, editors. *Clinician's to Adult ADHD Assessment and Intervention*. California, USA: Academic Pres, 2002.
- 150- Canat S. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. Editör: Güleç C, Köroğlu E. *Psikiyatri Temel Kitabı* (1.baskı). Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1998: 1119-1131.
- 151- Wilens TE, Biederman J, Mick E, Faraone SV, Spencer T. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is associated with early onset substance use disorders. *J Nerv Ment Dis.* 1997 Aug;185(8):475-82.
- 152- Milberger S, Biederman J, Faraone SV, Chen L, Jones J. ADHD is associated with early initiation of cigarette smoking in children and adolescents. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 37-44.
- 153- Torgersen T, Gjervan B, Rasmussen K. ADHD in adults: a study of clinical characteristics, impairment and comorbidity. *Nord J Psychiatry* 2006; 60: 38-43.

- 154- Dowson JH. Characteristics of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and past conduct disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 117: 299-305.
- 155- K›sa C, Y›ld›r›m S, G›ka E. Ataklık ve ruhsal bozukluklar. *T›rk Psikiyatri Dergisi* 2005; 16: 46-54.
- 156- Scarpa A, Raine A. Psychophysiology of anger and violent behavior. *Psychiatr Clin of North America* 1997; 20: 375-394.
- 157- Fossati A, Novella L, Donati D, Donini M, Maffei C. History of childhood attention deficit/hyperactivity disorder symptoms and borderline personality disorder: a controlled study. *Compr Psychiatry* 2002; 43: 369-377.
- 158- Zanarini MC, Gunderson JG, Marino MF, Schwartz EO, Frankenburg FR. Childhood experiences of borderline patients. *Comp Psychiatry* 1989; 30: 18-25.
- 159- Ozg›ven H.D. İntiharların ve İntihar Girişimlerinin Epidemiyolojisi. İzmir: Ege Psikiyatri Yay›nlar›, META Bas›m, 2002.
- 160- Comings D.E, Gade-Andavolu R, Gonzalez N, Wu S, Muhleman D. Comparison of the role of dopamine, serotonin and noradrenaline genes in ADHD, ODD and conduct disorder: multivariate regression analysis of 20 genes. *Clin. Genet.* 2000; 57: 178-196.
- 161- DiMaio S, Grizenko N, Jooper R. Dopamine genes and attention-deficit hyperactivity disorder: a review. *J. Psychiat. Neurosci* 2003; 28: 27-38.
- 162- Hawi Z, McCarron M, Kirley A, Daly G, Fitzgerald M, Gill M. No association of the dopamine DRD4 receptor (DRD4) gene polymorphism with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in the Irish population. *Am J Med Genet* 2000; 96: 268-272.

- 163- Kotler M, Manor I, Sever Y, Eisenberg J, Cohen H, Ebstein RP, Tyano S. Failure to replicate an excess of the long dopamine D4 exon III repeat polymorphism in ADHD in a family based study. *Am J Med Genet* 2000; 96: 278-281.
- 164- Costello EJ, Costello AJ, Edelbrock C, Burns BJ, Dulcan MK, Brent D, Janiszewski S. Psychiatric disorders in pediatric primary care. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 1107-1116.
- 165- Tahir E, Yazgan Y, Cirakoglu B, Ozbay F, Waldman I, Asherson PJ. Association and linkage of DRD4 and DRD5 with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a sample of Turkish children. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 396-404.
- 166- Swanson JM, Sunohara GA, Kennedy JL, Regino R, Fineberg E, Wigal T, Lerner M et al. Association of the dopamine receptor D4 (DRD4 gene with a refined phenotype of attention deficit) hyperactivity disorder (ADHD): a family-based approach. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 38-41.
- 167- Stevenson J, Asherson P, Hay D, Levy F, Swanson J, Thapar A, Willcutt E. Characterizing the ADHD phenotype for genetic studies. *Dev Sci* 2005; 8: 115-121.
- 168- Gornick MC, Addington A, Shaw P, Bobb AJ, Sharp W, Greenstein D, Arepalli S et al. Association of the dopamine receptor D4 (DRD4) gene 7-repeat allele with children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): an update. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007;144: 379-382.
- 169- Li D, Sham PC, Owen MJ, He L. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 2276-2284.
- 170- Cheuk DK, Li SY, Wong V. Exon 3 polymorphisms of dopamine D4 receptor (DRD4) gene and attention deficit hyperactivity disorder in Chinese children. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006; 141: 907-911.

- 171- Qian Q, Wang Y, Li J, Yang L, Wang B, Zhou R, Glatt SJ. Evaluation of potential gene-gene interactions for attention deficit hyperactivity disorder in the Han Chinese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144: 200-206
- 172- Yang B, Chan RC, Jing J, Li T, Sham P, Chen RY. A meta-analysis of association studies between the 10-repeat allele of a VNTR polymorphism in the 3'-UTR of dopamine transporter gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144: 541-550
- 173- Simsek M, Al-Sharbati M, Al-Adawi S, Ganguly SS, Lawatia K. Association of the risk allele of dopamine transporter gene (DAT1*10) in Omani male children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Clin Biochem* 2005; 38: 739-742.
- 174- Qian Q, Wang Y, Zhou R, Yang L, Faraone SV. Family-based and case-control association studies of DRD4 and DAT1 polymorphisms in Chinese attention deficit hyperactivity disorder patients suggest long repeats contribute to genetic risk for the disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004; 128: 84-89.
- 175- Kim YS, Leventhal BL, Kim SJ, Kim BN, Cheon KA, Yoo HJ, Kim SJ. Family-based association study of DAT1 and DRD4 polymorphism in Korean children with ADHD. *Neurosci Lett*. 2005; 390: 176-181.
- 176- Roman T, Schmitz M, Polanczyk G, Eizirik M, Rohde LA, Hutz MH. Attention-deficit hyperactivity disorder: a study of association with both the dopamine transporter gene and the dopamine D4 receptor gene. *Am J Med Genet*. 2001; 105: 471-478.
- 177- Bakker SC, Van der Meulen EM, Oteman N, Schelleman H, Pearson PL, Buitelaar JK et al. DAT1, DRD4, and DRD5 polymorphisms are not associated with ADHD in Dutch families. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 132: 50-52.

178- Wohl M, Boni C, Asch M, Cortese S, Orejarena S, Mouren MC, Gorwood P et al. Lack of association of the dopamine transporter gene in a French ADHD sample. *Neuropsychiatr Genet*. 2008 Jan 23; 38: 1-6.

179- Carrasco X, Rothhammer P, Moraga M, Henríquez H, Chakraborty R, Aboitiz F, Rothhammer F. Genotypic interaction between DRD4 and DAT1 loci is a high risk factor for attention-deficit/hyperactivity disorder in Chilean families. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006; 141: 51-54.

180- Mazei-Robison MS, Couch RS, Shelton RC, Stein MA, Blakely RD. Sequence variation in the human dopamine transporter gene in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropharmacology* 2005; 49: 724-736.

181- Todd RD, Jong YJ, Lobos EA, Reich W, Heath AC, Neuman RJ. No association of the dopamine transporter gene 3' VNTR polymorphism with ADHD subtypes in a population sample of twins. *Am J Med Genet* 2001; 105: 745-748.

182- Barkley RA, Smith KM, Fischer M, Navia B. An examination of the behavioral and neuropsychological correlates of three ADHD candidate gene polymorphisms (DRD4 7+, DBH TaqI A2, and DAT1 40 bp VNTR) in hyperactive and normal children followed to adulthood. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006; 141: 487-498.

183- Todd RD, Huang H, Smalley SL, Nelson SF, Willcutt EG, Pennington BF, Smith SD, Collaborative analysis of DRD4 and DAT genotypes in population-defined ADHD subtypes. *Child Psychol Psychiatry* 2005; 46: 1030-1038.

184- Accili D, Fishburn CS, Drago J, Steiner H, Lachowicz JE, Park BH, Gauda EB, Lee EJ et al. A targeted mutation of the D3 dopamine receptor gene is associated with hyperactivity in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 1945-1949.

185- Taylor E, Sergeant J, Doepfner M, Gunning B, Overmeyer S, Möbius HJ, Eisert HG. Clinical guidelines for hyperkinetic disorder. European Society for Child and Adolescent Psychiatry Eur Child Adolesc Psychiatry 1998; 7: 184-200.

186- Muglia P, Jain U, Kennedy JL. A transmission disequilibrium test of the Ser9 Gly dopamine D3 receptor gene polymorphism/in adult attention-deficit hyperactivity disorder. Behav Brain Res 2002; 130: 91-95.

187- Barr CL, Wigg KG, Wu J, Zai C, Bloom S, Tannock R, Roberts W et al. Linkage study of two polymorphisms at the dopamine D3 receptor gene and attention-deficit hyperactivity disorder. Am J Med Genet 2000; 96: 114-117.

188- Payton A, Holmes J, Barrett JH, Hever T, Fitzpatrick H, Trumper AL, Harrington R et al. Examining for association between candidate gene polymorphisms in the dopamine pathway and attention-deficit hyperactivity disorder: a family-based study. Am J Med Genet. 2001; 105: 464-470.

189- Kopeckova M, Paclt I, Petrásek J, Pacltová D, Malíková M. Some ADHD polymorphisms (in genes DAT1, DRD2, DRD3, DBH, 5-HTT) in case-control study of 100 subjects 6- 10 age. Neuro Endocrinol Lett. 2008; 29: 246-251.

190- Guan L, Wang B, Chen Y, Yang L, Li J. A high-density single-nucleotide polymorphism screen of 23 candidate genes in attention deficit hyperactivity disorder: suggesting multiple susceptibility genes among Chinese Han population. Mol Psychiatry 2008; (makale basım aşamasında).