

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ERGENLERDE BİPOLAR BOZUKLUK VE DİKKAT
EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU İLE
BİRLİKTE OLAN DÜRTÜSELLİĞİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Eyaz KARAY

İZMİR-2014

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ERGENLERDE BİPOLAR BOZUKLUK VE DİKKAT
EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU İLE
BİRLİKTE DÜRTÜSELLİĞİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Eyaz KARAY

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ:

Doç. Dr. F.Neslihan İ.EMİROĞLU

İZMİR-2014

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TABLO LİSTESİ	V
KISALTMALAR	VIII
TEŞEKKÜR	X
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. DEHB.....	7
2.1.1. DEHB Tarihçe ve Tanı Ölçütleri	7
2.1.2. Klinik özellikler	10
2.1.3. Epidemiyoloji.....	11
2.1.4. Etiyoloji	12
2.1.4.1 Genetik geçiş ve aile çalışmaları.....	12
2.1.4.2 Nörokimyasal çalışmalar	13
2.1.4.3 Nörogörüntüleme çalışmaları.....	14
2.1.4.4 Nörofizyolojik çalışmalar	14
2.1.4.5 Nöropsikolojik çalışmalar	15
2.1.4.6 Nörotrofik Faktörler	15
2.1.4.7 Diğer Faktörler	15
2.1.5. Komorbidite	16
2.1.6. Tedavi	16
2.1.6.1 Farmakoterapi	16
2.1.6.2 Non-farmakolojik Tedaviler	17
2.1.7. Gidiş	18
2.2 Duygudurum Bozuklukları.....	18
2.2.1 Duygudurum Bozuklukları Terminoloji ve Tanımı.....	18
2.2.2 Tarihçe.....	19
2.2.3 Epidemiyoloji.....	21
2.2.4 Klinik Özellikler ve Sınıflama.....	22

2.2.4.1	Majör Depresif Atak için DSM-5 Tanı Ölçütleri.....	23
2.2.4.2	Manik Atak için DSM-5 Tanı Ölçütleri.....	24
2.2.4.3	Hipomanik Atak DSM-5 Tanı Ölçütleri.....	25
2.2.5	Etiyoloji.....	26
2.2.5.1	Genetik Faktörler.....	26
2.2.5.2	Kindling (Tutuşma) Teorisi.....	28
2.2.5.3	Nörotransmitter Kuramları.....	29
2.2.5.4	Nöroanatomik çalışmalar.....	30
2.2.5.5	Psikososyal kuramlar.....	32
2.2.5.6	Psikodinamik Etkenler.....	33
2.2.6	Klinik Görünüm.....	33
2.2.7	Gidiş ve Sonlanım.....	35
2.2.8	Yüksek Risk Grubu Çalışmaları.....	38
2.2.9	Tedavi.....	39
2.2.9.1	Duygudurum Düzenleyiciler.....	40
2.2.9.2	Atipik Antipsikotikler.....	42
2.2.9.3	Antidepresanlar.....	45
2.2.9.4	Benzodiazepinler.....	46
2.2.9.5	EKT.....	46
2.2.9.6	Psikososyal Tedaviler.....	46
2.3	Dürtüsellik.....	47
2.3.1	Dürtüsellik Tanım.....	47
2.3.2	Dürtüsel Eylemin Ölçülmesi.....	48
2.3.3	Dürtüsel Seçimin Ölçülmesi.....	49

2.3.4 Dürtüselliğin Nöroanatomik Temelleri.....	50
2.3.4.1 Frontal Kortex.....	50
2.3.4.2 Striatum.....	52
2.3.5 Dürtüselliğin Nörokimyasal Temelleri.....	54
2.3.5.1 Serotonin.....	54
2.3.5.2 Dopamin.....	56
2.3.5.3 Serotonin ve Dopamin Sistemlerinin Etkileşimi.....	58
2.3.5.4 Noradrenalin.....	59
2.3.5.5 Glutamat.....	61
2.3.5.6 Kanabinoidler.....	61
2.3.6 BB ve Dürtüsellik.....	62
2.3.7 Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite ve Dürtüsellik.....	65
2.4 Barat Dürtüsellik Ölçeği.....	65
2.5 Saldırganlık Ölçeği.....	67
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	68
3.1. Araştırma Yeri ve Zamanı.....	68
3.2. Araştırmanın Deseni.....	68
3.3. Araştırma Örnekleme.....	68
3.3.1 BB olgu grubu içleme ve dışlama ölçütleri.....	68
3.3.2 DEHB olgu grubu içleme ve dışlama ölçütleri.....	69
3.3.3 Kontrol grubu (Sağlıklı kontroller) içleme ve dışlama ölçütleri.....	70
3.4 Araştırmanın Hipotezleri ve Amacı.....	70
3.5. Araştırmada Kullanılan veri Toplama Araçları.....	71
3.6 Yöntem.....	74
3.7. İstatiksel Değerlendirme.....	74
4. BULGULAR.....	76

5. TARTIŞMA.....	102
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	111
7. KAYNAKLAR.....	113
8. EKLER	148

TABLO LİSTESİ

Tablo-1: Sosyodemografik veriler

Tablo-2: Olgu ve kontrollerin anne babalarının eğitim durumunun karşılaştırılması

Tablo-3: Olgu ve kontrollerin anne babalarının mesleki durumunun karşılaştırılması

Tablo-4: BB olgularında hastalık süresi

Tablo-5: Olgu gruplarında komorbidite durumu

Tablo-6: Grupların BIS-11-KF puanlarının karşılaştırılması

Tablo-7: BB ve Kontrol grubu dürtüsellik düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo-8: DEHB ve Kontrol grubu dürtüsellik düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo-9: BB ve DEHB grubu dürtüsellik düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo-10: Saldırganlık ölçeği puanlarının gruplar arası karşılaştırılması

Tablo-11: BB ve kontrol grubunun saldırganlık ölçeği puanlarının karşılaştırılması

Tablo-12: DEHB ve kontrol grubunda saldırganlık ölçek toplam puanı karşılaştırılması

Tablo-13: BB ve DEHB grubunda saldırganlık ölçek toplam puanı karşılaştırılması

Tablo-14: Çalışmaya alınan tüm olguların saldırganlık ve dürtüsellik karşılaştırılması

Tablo-15: Kontrol grubunda saldırganlık dürtüsellik korelasyonu

Tablo-16: DEHB grubunda saldırganlık dürtüsellik korelasyonu

Tablo-17: BB grubunda saldırganlık dürtüsellik korelasyonu

Tablo-18: CGAS puanının Toplam Dürtüsellik puanı ile korelasyonu

Tablo-19: Kontrol grubunda CGAS puanı BDÖ-11-KF korelasyonu

Tablo-20: DEHB grubunda CGAS puanı BDÖ-11-KF korelasyonu

Tablo-21: BB grubunda CGAS puanı BDÖ-11-KF korelasyonu

Tablo-22: CDRS puanının toplam dürtüsellik puanı ile korelasyonu

Tablo-23: Kontrol grubunda CDRS puanı ile BDÖ-11-KF puanı korelasyonu

Tablo-24: DEHB grubunda CDRS puanı ile BDÖ-11-KF puanı korelasyonu

- Tablo-25:** BB grubunda CDRS puanı ile BDÖ-11-KF puanı korelasyonu
- Tablo-26:** Tüm olgularda YMRS puanı ile BDÖ-11-KF puanı korelasyonu
- Tablo-27:** Kontrol grubunda YMRS ile BDÖ-11-KF korelasyonu
- Tablo-28:** DEHB grubunda YMRS ile BDÖ-11-KF korelasyonu
- Tablo-29:** BB grubunda YMRS ile BDÖ-11-KF korelasyonu
- Tablo-30:** CGAS puanı ile saldırganlık ölçeği puanı arasındaki ilişki
- Tablo-31:** Kontrol grubunda CGAS puanı ile saldırganlık ölçeği puanı arasındaki ilişki
- Tablo-32:** DEHB grubunda CGAS puanı ile saldırganlık ölçeği puanı arasındaki ilişki
- Tablo-33:** BB grubunda CGAS puanı ile saldırganlık ölçeği puanı arasındaki ilişki
- Tablo-34:** Tüm olgularda CDRS puanı ile saldırganlık ölçek puanı korelasyonu
- Tablo-35:** Kontrol grubunda CDRS puanı ile saldırganlık ölçek puanı korelasyonu
- Tablo-36:** DEHB grubunda CDRS puanı ile saldırganlık ölçek puanı korelasyonu
- Tablo-37:** BB grubunda CDRS puanı ile saldırganlık ölçek puanı korelasyonu
- Tablo-38:** Tüm olgularda YMRS puanı ile saldırganlık ölçek puanı korelasyonu
- Tablo-39:** Kontrol grubu olgularında YMRS puanı ile saldırganlık ölçek puanı korelasyonu
- Tablo-40:** DEHB grubu olgularında YMRS puanı ile saldırganlık ölçek puanı korelasyonu
- Tablo-41:** BB grubu olgularında YMRS puanı ile saldırganlık ölçek puanı korelasyonu
- Tablo-42:** Çalışmaya alınan tüm olgularda antipsikotik kullanıp/kullanmamasına göre dürtüsellik düzeyinin karşılaştırılması
- Tablo-43:** Çalışmaya alınan DEHB olgu grubunda antipsikotik kullanıp/kullanmamasına göre dürtüsellik düzeyinin karşılaştırılması
- Tablo-44:** Çalışmaya alınan BB olgu grubunda antipsikotik kullanıp/kullanmamasına göre dürtüsellik düzeyinin karşılaştırılması
- Tablo-45:** Ailede ruhsal hastalık durumuna göre dürtüsellik düzeyleri
- Tablo-46:** Kontrol grubunda ailede ruhsal hastalık durumuna göre dürtüsellik düzeyleri
- Tablo-47:** DEHB olgu grubunda ailesinde ruhsal hastalık durumuna göre dürtüsellik düzeyleri

Tablo-48: BB grubundaki olguların ailesinde ruhsal hastalık durumuna göre dürtüsellik düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo-49: Küçüklükteki mizacına göre dürtüsellik düzeyinin karşılaştırılması

Tablo-50: Okul öncesi akran ilişkisi ile toplam dürtüsellik puanı karşılaştırılması

KISALTMALAR

BB: BB

BB-BTA: BB-Başka Türli Adlandırılmayan

DEHB: DEHB

YDB: Yıkıcı Davranım Bozukluğu

ICD: International Statistical Classification of Diseases(Uluslararası hastalık sınıflaması)

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı)

KOKGB: Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu

APA: American Psychiatric Association(Amerikan Psikiyatri Birliği)

DAT: Dopamin Transporter (Dopamin Taşıyıcısı)

MRI(MRG): Magnetic Resonance İmaging (Manyetik Rezonans Görüntüleme)

SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography

PET: Positron Emission Tomography

EEG: Electro Encefalo Grafi

MAO: Mono Amino Oksidaz

EKT: Elektro Konvülviz Tedavi

DNA: Deoksiribonükleik Asit

HT: Hidroksi Triptofan

COMT: Katekol-O- Metil Transferaz

NE: Nor Epinefrin

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

MHPG: Methoxy-4-hydroxyphenylglycol

VMA: Vanil Mandelik Asit

ACC: Anterior Singulat Korteks

DLPFC: Dorso Lateral Prefrontal Korteks

YMRS(YMDÖ): Young Mania Rating Scale

CBCL: Child Behavior Check List

CDDÖ: Çocuklar İçin Depresyon Derecelendirme Ölçeği

BPRS: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği

CGAS: Çocuklar İçin Genel Değerlendirme Ölçeği

ÇDGŞG-ŞY: Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu

KGIÖ-HŞ-: Klinik Global İzlenim Ölçeği-Hastalık Şiddeti

ÇGDÖ: Çocuklar için Genel Değerlendirme Ölçeği

TEŞEKKÜR

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca her zaman örnek aldığım, bilgisini ve deneyimlerini istek ve özveriyle paylaşan, desteğini hep yanımda hissettiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Aynur Akay' a ve Prof. Dr. Süha Miral' e çok teşekkür ederim.

Bölümümüzün kurucusu değerli hocam Prof. Dr. Ayşen Baykara' ya çok teşekkür ederim.

Bölümümüzde bilimselliği ile kendime hep örnek aldığım, bana her zaman örnek ve destek olan, tez çalışma sürecimde de hep yanımda olan tez danışmanım Doç. Dr. F. Neslihan İ. EMİROĞLU' na çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. Şahbal Aras, Doç. Dr. Özlem GENCER, Doç. Dr. F. Neslihan İ. Emiroğlu Doç. Dr. Taner Güvenir, Doç. Dr. Aylin Özbek, Doç. Dr. Fatma Varol Taş, Doç. Dr. Burak Baykara' ya çok teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca beraber çalışıp her zaman desteklerini aldığım değerli meslektaşlarım Gonca, Yusuf, Enver, Burcu, Sibel, Sevey, Handan, Fatma, Ceren, Canem, Damla, Dilay, Mustafa Can, Murat K., Murat E., Ferhat, Deniz, Burçin, Barış, Gözde, Önder, Merve, Pelin, Ayça, Didem, Mert, Aybüke, Begüm ve diğer asistan arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda, istatistiksel değerlendirme sırasındaki yardımları için Doç. Dr. F. Neslihan İ. EMİROĞLU' na ve Doç. Dr. H. Burak BAYKARA' ya çok teşekkür ederim.

Psikiyatri rotasyonum sırasında destekleri ve yardımlarını esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Zeliha Tunca, Prof. Dr. Tunç Alkın, Prof. Dr. Köksal Alptekin, Prof. Dr. Can Cimilli, Prof. Dr. Ayşegül Özerdem, Prof. Dr. Beyazıt Yemez, Prof. Dr. Yıldız Akvardar, Prof. Dr. Ayşegül Yıldız, Prof. Dr. Berna Binnur Akdede, Prof. Dr. Elif Onur Aysevener, Doç. Dr. Halis Ulaş' a ve tüm psikiyatri asistanlarına teşekkür ederim.

Çocuk nörolojisi rotasyonum boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Prof. Dr. Semra Kurul'a, Doç. Dr. Uluç YİŞ' e ayrıca tüm pediatri uzman ve asistanlarına teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım Özel Eğitim Uzmanı Aysu Eroğlu, Çocuk Gelişim Uzmanı Oya Kasapçı, Uzman Psikolog Lalecan İşcanlı, Uzm. Psikolog Esmahan Orçin, Psikolog Ümit Şahin, Sorumlu Hemşire Emel Çevrim, Psikolog Özge Karakuş, Hemşire arkadaşlarım Gülcan, Zeynep, Aysel, Nurgül ve Derya, anabilim dalı sekreterlerimiz Naciye Özegemen ve Duygu Çalışkan'a, poliklinik sekreterimiz Selcan Uluçay' a, servis sekreterimiz Kadriye Gülçin Algüller' e, arşiv sorumlumuz Mehmet Havare ve Ozan Şakar' a ve tüm personele teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren, benden desteklerini hiç esirgemeyen anneme ve babama, varlıklarıyla hayatıma renk katan kardeşlerime; varlığı, desteği ve sabrı için canım eşim Sezer'e; bana dünyanın en güzel duygularından biri olan babalığı yaşatan sevgili oğlum Çınar'a teşekkür ederim.

Eyaz KARAY

**ERGENLERDE BİPOLAR BOZUKLUK VE DİKKAT EKSİKLİĞİ VE
HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU İLE BİRLİKTE DÜRTÜSELLİĞİN
KARŞILAŞTIRILMASI
ÖZET**

Amaç: Bu çalışmanın amacı Bipolar Bozukluk (BB) tanısı olan ve ötimik dönemde olan ergenleri, Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu tanısı olan ergenler ve sağlıklı kontrollerle dürtüselliklerinin karşılaştırılmasıdır. Bu değerlendirmeye ek olarak bu gruplardaki saldırganlık düzeylerinin de karşılaştırılmasıdır.

Yöntem: Çalışma olgu kontrol çalışması olarak planlanmıştır. Araştırmanın BB olgu grubu 20 ergenden, DEHB grubu 30 ergenden ve kontrol grubu 30 ergenden oluşmuştur. Çalışmayı kabul eden olgu ve ebeveynleri bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzaladıktan sonra; Sosyodemografik Veri Toplama Formu, Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (ÇDŞG-ŞY), Çocuklar için Depresyon Derecelendirme Ölçeği (ÇDDÖ), Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ), Çocuklar için Genel Değerlendirme Ölçeği (ÇGDÖ), Klinik Global İzlenim Ölçeği-hastalık şiddeti (KGİÖ-HŞ) klinisyen tarafından değerlendirilmiştir. Ergenlere BDÖ-11-KF ve Saldırganlık ölçeği verilerek klinisyen eşliğinde doldurması sağlanmıştır. Veriler olgularla görüşmeden hemen sonra toplanmıştır. Veriler t-testi, ANOVA, ki-kare, Mann Whitney-U testi ve Pearson ve Spearman's Korelasyon Analizi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya katılan BB olgu grubunun yaş ortalaması $15,80 \pm 1,28$, katılanların %45'i (n:9) kız, %55'i (n:11) erkek; DEHB olgu grubunun yaş ortalaması $15,13 \pm 1,25$, katılanların %20'si (n:6) kız, %80'i (n:24) erkek; kontrol grubunun yaş ortalaması $15,26 \pm 1,33$, %33,33'u (n:10) kız, %66,66'sı (n:20)i erkek olarak saptanmıştır. BB ve DEHB olgu gruplarının BDÖ-11-KF motor dürtüsellik alt ölçek puanı ve toplam dürtüsellik alt ölçek puanı açısından anlamlı yüksek; BB grubunun BDÖ-11-KF plan yapmama alt ölçek puanı, motor dürtüsellik alt ölçek puanı ve toplam dürtüsellik alt ölçek puanı DEHB grubuna göre anlamlı yüksek; ÇGDÖ puanı ile BDÖ-11-KF toplam alt ölçek puanı arasında anlamlı negatif korelasyon; ÇDDÖ puanı ile BDÖ-11-KF toplam alt ölçek puanı arasında anlamlı pozitif korelasyon; saldırganlık ve dürtüsellik arasında anlamlı pozitif korelasyon; BB ve DEHB grubunun saldırganlık ölçek puanı kontrol grubuna göre anlamlı daha yüksek; ÇGDÖ puanı ile

saldırganlık ölçek puanı arasında anlamlı negatif korelasyon; ÇDDÖ puanı ile saldırganlık ölçek puanı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Tartışma: Bulgularımız BB tanılı ergenlerin ötimik dönemde bile olsalar sağlıklı kontrollere göre daha dürtüsel ve saldırgan olduklarını, dürtüselliğın ve saldırganlığın BB hastalarında epizodlar arası dönemde de devam ettiğini göstermektedir. Ayrıca DEHB hastalarının da sağlıklı kontrollere göre daha dürtüsel ve saldırgan olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Dürtüsellik, saldırganlık, BB, DEHB, ergen.

ABSTRACT

COMPARISON OF IMPULSIVITY WITH BIPOLAR DISORDER AND ATTENTION DEFICIT AND HYPERACTIVITY DISORDER IN ADOLESCENT

Objective: The purpose of this study, Bipolar Disorder (BD) who have been diagnosed and in euthymic adolescents with Attention Deficit and Hyperactivity Disorder (ADHD) diagnosis which is a comparison of adolescents and healthy controls impulsivity. In addition to this assessment, it is also compared levels of aggression in groups.

Method: The study was planned as a case-control study. The research of BB study group has occurred from 20 adolescents, ADHD group has occurred from 30 adolescents and a control group has consisted of 30 adolescents. After consent form is signed to inform the study subjects and the parents who accept studying; Socio-demographic Data Collection Form, Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children Present and Life-time (K-SADS-PL), Children's Depression Rating Scale (CDRS), Young Mania Rating Scale (YMRS), Children's Global Assessment Scale CGAS, Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) were evaluated by a clinician. BIS-11-SF and Aggression Scale is given to adolescents and is provided to fill up in company with the clinician. Data were collected immediately after interviews with patients. Data t-test, ANOVA, chi-square, Mann-Whitney-U test and Pearson's and Spearman's correlation analysis were used.

Findings: It is identified that the mean age of patients participating in the study BD 15.80 ± 1.28 , %45 of respondents (n: 9) were female, %55 (n: 11) were male; the mean age of ADHD study group was 15.13 ± 1.25 , % 20 of respondents (n: 6) were female, %80(n :24) were male; the mean age of control group is 15.26 ± 1.33 , % 33.33 of respondents (n: 10) were girls and %66.66 of respondents (n = 20) were males. BIS-11-SF motor impulsivity subscale scores and in terms of total impulsivity subscales of BB and ADHD group cases is significantly higher; BIS-11-SF do not plan subscale scores, motor impulsivity subscale scores and total impulsivity subscale scores of BB group is significantly higher than the ADHD group; a significant negative correlation between CGAS points and BIS-11-SF total subscale scores; a significant positive correlation between CGAS points and BIS-11-SF total subscale scores; significant positive correlation between aggression and impulsivity; aggression scale score of BD and ADHD group is significantly higher than the control group; a significant negative correlation between CGAS score and scale scores of aggression, a

significant positive correlation between CGAS score and scale scores of aggression is determined.

Discussion: Our findings shows that even if BD diagnosed adolescents are in euthymic period, they are more impulsive and aggressive according to compared to healthy controls, impulsivity and aggression during the period between episodes in BD patients continued. In addition, it is showed that the ADHD patients are more impulsive and aggressive according to the healthy controls.

Keywords: Impulsivity, aggression, BD, ADHD, adolescent.

BÖLÜM I

GİRİŞ ve AMAÇ

Dürtüsellik, davranışsal ve bilişsel gösterimleri olan kompleks ve çok yönlü bir yapıdır. Bipolar Bozukluk (BB), Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), Yıkıcı Davranım Bozukluğu (YDB), madde kullanım bozuklukları ve kişilik bozuklukları gibi bir dizi psikiyatrik bozukluğun anahtar bir özelliği ve aynı zamanda normal davranış spektrumunun bir parçasıdır (2). Klinik olarak, bu psikiyatrik bozukluklar arasında dürtüsellikğin temel yönleri değişkenlik göstermektedir. BB ve DEHB hastaları dürtüsellikğin tehlikeli davranışlarda bulunarak gösterirler ancak bu dürtüsellikğin özellikleri birbirinden farklı olabilir. Örneğin, BB tanılı hastalar haz veren aktiviteleri yoğun olarak arzularken DEHB hastaları, haz verici aktivitelerle sınırlı kalmaksızın her türden uyarımın (stimülasyon) peşinden koşarlar (3,4,5). Dürtüsellik bazen hastalığın çekirdek yönü olabiliyorken bazen de bir belirtisi olarak görülebilmektedir.(6) Dürtüsellik farklı bozukluklarda farklı nitelikler mi taşımaktadır? Bu bir merak konusudur. BB’de erken dönemde dürtüsellikğin niteliklerini saptamak, özellikle bozukluğun aktif olmadığı dönemlerdeki devamlılığının bilgilerini sağlamak erken ve ayırıcı tanı açısından çok yararlı olacaktır. Bu çalışmadaki birincil amacımız BB ve DEHB tanılı ergenler ile sağlıklı kontrollerde görülen dürtüsellikğin tipini ve derecesini karşılaştırmaktır.

Bu çalışmadaki ikincil amacımız da BB’ li, sağlıklı ve DEHB’ li ergenlerin dürtüsellik ve saldırganlık düzeylerini karşılaştırmaktır. BB’ li ergenlerin ötimik dönemdeki dürtüsellik ve saldırganlık düzeylerinin yüksekliğini hipotez olarak belirledik. Bizim çalışmamızdaki diğer bir amacımız da BB tanılı ergenlerde dürtüsellikğin ötimik dönemde de devam edip etmediğini araştırmaktır.

Dürtüsellikğin sık kullanılan öz bildirim dayalı ölçümlerinden biri Barratt Dürtüsellik ölçeği (Barrat Dürtüsellik Ölçeği, BDÖ-Barrat İmpulsivity Scale, BIS) 11. versiyonu' dur. Barratt tarafından 1959 yılında geliştirilmiş olan BIS, geçen 50 yıl içinde çok sayıda revizyona uğramıştır. En son formu olan BIS-11 1995 yılında geliştirilmiş olup, Dürtüsellikğin üç davranışsal bileşenini kapsamaktadır. Motor bileşen, düşünmeksizin anlık olarak davranmak anlamına gelmektedir. Plan yapamama bileşeni geleceğe yönelimin yokluğuna işaret eder. Bilişsel bileşen, konsantrasyonla ilgili konularla ve dikkatin hızla dağılmasıyla ilişkilidir (223).

BDÖ dürtüselliği değerlendiren 30 maddelik bir öz bildirim ölçeğidir. Maddeler 1=nadiren/hiçbir zaman; 2=bazen; 3=sıklıkla; 4=hemen her zaman/her zaman şeklinde 4'lu Likert ölçeği ile değerlendirilir (223) Erişkinlerde Türkçe geçerlik güvenilirlik çalışması, Güleç ve arkadaşları tarafından 2008 yılında yapılmıştır (393). Erişkinlerde psikiyatrik bozukluklarda BDÖ-11 kullanılarak yapılmış çok sayıda çalışma olmakla birlikte ergenlerde çalışma sayısı sınırlıdır (394).

BDÖ-11 Kısa Formu (BDÖ-11 KF),(Short Form of Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11-SF) özellikle daha geniş katımlı çalışmalarda, araştırmacı ve klinisyenlere kullanım kolaylığı imkânı veren bir form olan kısa formudur. BDÖ-11 KF 15 maddelik bir öz bildirim ölçeğidir. Maddeler 1=nadiren/hiçbir zaman; 2=bazen; 3=sıklıkla; 4=hemen her zaman/her zaman şeklinde 4'lu Likert ölçeği ile değerlendirilir (395) Dürtüselliğin üç davranışsal bileşenini kapsamaktadır. Motor bileşen, düşünmeksizin anlık olarak davranmak anlamına gelmektedir. Plan yapamama bileşeni geleceğe yönelimin yokluğuna işaret eder. Bilişsel bileşen, konsantrasyon ile ilgili konularla ve dikkatin hızla dağılmasıyla ilişkilidir. Yüksek BDÖ değerleri daha yüksek düzeyde dürtüselliğin göstergesidir(395). BDÖ-11-KF erişkinlerde Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Tamam ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yapılmıştır(395).

BÖLÜM II

GENEL BİLGİLER

2.1 DEHB

2.1.1 DEHB Tarihçesi ve Tanı Ölçütleri

DEHB tıbbi yazında ilk olarak 1902 yılında, George Still adındaki bir İngiliz doktor tarafından tanımlanmıştır. Still; Bu çocukların kıpır kıpır, dürtüsel, dikkat sorunları ve duygudurum belirtilerinin olduğu, bazı fiziksel kusurları ve özel öğrenme güçlüklerinin bulunduğunu bildirilmiştir. Bu konuyla ilgili yazılmış olan bu ilk yazıda, klinik durum zorunlu olarak beyin hasarı ya da zeka geriliğine bağlı olmayan dikkatsizlik ve dürtü kontrol bozukluğu olarak tanımlanmıştır. Bu yazıda olgular "Moral Kontrol Defekti" olarak adlandırılmıştır (13). Birinci Dünya Savaşından sonra ortaya çıkan influenza pandemisi sonrası ensefalit salgını DEHB'ye olan ilgiyi arttırmıştır. Çünkü bu salgında hastalanan kişilerde DEHB belirtilerine benzer hareketler saptanmış; bunun üzerine, bu bozukluğun beyindeki bir hasardan kaynaklandığı düşünülmüştür (13). Lewin 1930'da zihinsel özürülü çocuk ve erişkinlerde beyin hasarı ile huzursuzluk, hareketlilik arasında bağlantı olduğunu söylemiştir (13). Lehtinen 1947'de organik neden hipotezini "hiperaktivitesi ve zeka geriliği olan çocuklarda bilişsel bozukluklar", "perseverasyon, dürtüsellik, distraktibilite ve hareketliliği" tanımlamıştır (13). Straus 1947'de, bu çocuklardaki durumu "Minimal Beyin Hasarı Sendromu" olarak adlandırmıştır (13). 1965'de ICD-9 ve 1968'de DSM-II ile hastalığı bilimsel sınıflandırma çabaları başlamış, hastalığın adı "Çocukluk Çağının Hiperkinetik Sendromu" olarak değiştirilmiştir (13). Eğer "Davranım Bozukluğu" ile birlikte ise "Hiperkinetik Davranım Bozukluğu" olarak kullanılmıştır. DSM-III'de (1980) alt gruplara ayrılarak, "Hiperaktivitenin Eşlik Ettiği Dikkat Eksikliği" ve "Hiperaktivitenin Eşlik Etmediği Dikkat Eksikliği" olarak adlandırılmıştır (14,15). DSM-III'de tanı ölçütlerinde değişiklik yapılarak, hastalığın ana belirtileri "dikkat eksikliği", "dürtüsellik" ve "hiperaktivite" olarak belirlenmiştir. Öğretmen ve ailelerle yapılan çalışmalarda dürtüsellüğün, hiperaktivite ile yüksek birliktelik gösterdiği görülmüş ve DSM-IV'de tek başına tanımlanması sonlandırılmıştır. DSM-III-R'da "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu" olarak adlandırılmış, DSM-IV'de bozukluk, Yıkıcı Davranım Bozuklukları başlığı altına alınmıştır (16). DSM-IV'de DSM-III-R'a ek önemli tanısal açıklamalar yer almıştır. DEHB'nin de dahil edildiği yıkıcı davranış bozuklukları içinde, Davranım Bozukluğu (DB) ve Karşıt Olma Karşıt Gelme (KOKGB) bozukluğuna da yer verilmiş, bu durumlar yüksek birlikteliklerine karşın

farklı klinik durumlar olarak bildirilmiştir. Bulguların en az 6 aydır devam ediyor olması gerektiği vurgulanmış ve bulguların anlamlı olabilmesi için yaşa uygun normların dışında olması gerekliliğinin üstünde durulmuştur (16).

DSM-IV-TR'da (APA, 2000) DEHB tanı ölçütleri aşağıdaki gibidir (1):

A) Aşağıdakilerden (1) ya da (2) vardır.

1) Aşağıdaki dikkatsizlik semptomlarından altısı (ya da daha fazlası) en az altı ay süreyle, uyumsuzluk doğurucu ve gelişim düzeyine göre aykırı bir derecede sürmüştür.

Dikkatsizlik:

a) Çoğu zaman dikkatini ayrıntılara veremez ya da okul ödevlerinde, işlerinde ya da diğer etkinliklerinde dikkatsizce hatalar yapar.

b) Çoğu zaman üzerine aldığı görevlerde ya da oynadığı etkinliklerde dikkati dağınık.

c) Doğrudan kendisiyle konuşulduğunda çoğu zaman dinlemiyormuş gibi görünür.

d) Çoğu zaman verilen talimatları izleyemez ve okul ödevlerini, ufak tefek işleri ya da işyerindeki görevleri tamamlayamaz (karşıt olma bozukluğuna ya da yönergeleri anlayamamaya bağlı değildir).

e) Çoğu zaman üzerine aldığı görevleri ve etkinlikleri düzenlemekte güçlük çeker.

f) Çoğu zaman sürekli dikkat ve konsantrasyon gerektiren görevlerden kaçınır, bu tür işleri sevmez ya da bunlarda yer almaya karşı isteksizdir.

g) Çoğu zaman üzerine aldığı görevler ve yapması gereken işler için gerekli olan (oyuncak, kalem, kitap, araç gereçler gibi) eşyalarını kaybeder.

h) Çoğu zaman dikkati başka uyaranlar ile kolay bir şekilde dağınık.

i) Günlük etkinliklerinde çoğu kez unutkanlık görülür.

2) Aşağıdaki hiperaktivite-dürtüsellik (impulsivite) semptomlarından altısı (ya da daha fazlası) en az altı ay süreyle uyumsuzluk doğurucu ve gelişim düzeyine göre aykırı bir derecede sürmüştür.

Hiperaktivite:

a) Çoğu zaman elleri, ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanıp durur.

b) Çoğu zaman sınıfta ya da oturması gereken diğer durumlarda oturduğu yerden kalkar.

c) Çoğu zaman uygunsuz olan durumlarda koşuşturup durur ya da tırmanır (ergenlerde ya da erişkinlerde öznel huzursuzluk duyguları ile sınırlı olabilir).

d) Çoğu zaman sakin bir şekilde boş zamanlarını geçirme etkinliklerine katılamaz ya da oyun oynama zorluğu vardır.

e) Çoğu zaman hareket halindedir ya da bir motor tarafından sürülüyormuş gibi davranır.

f) Çoğu zaman çok konuşur.

Dürtüsellik:

g) Çoğu zaman sorulan soru tamamlanmadan önce cevabını yapıştırır.

h) Çoğu zaman sırasını bekleme güçlüğü vardır.

i) Çoğu zaman başkalarının sözünü keser ya da yaptıklarının arasına girer (ör. Başkalarının konuşmalarına ya da oyunlarına burnunu sokar).

B) Bozulmaya yol açmış olan bazı hiperaktif-impulsif semptomlar ya da dikkatsizlik semptomları 7 yaşından önce de vardır.

C) İki ya da daha fazla ortamda semptomlardan kaynaklanan bir bozulma vardır (ör. okulda [ya da işte] ve evde).

D) Toplumsal, okuldaki ya da evdeki işlevsellikte klinik açıdan belirgin bir bozulma olduğunun açık kanıtları bulunmalıdır.

E) Bu semptomlar sadece bir Yaygın Gelişimsel Bozukluk, Şizofreni ya da diğer bir psikotik bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklamaz (ör. Duygudurum bozukluğu, anksiyete bozukluğu, dissosiyatif bozukluk ya da bir kişilik bozukluğu).

Tipine göre kodlayınız:

314.01 Dikkat eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu Bileşik Tip: Son 6 ay boyunca hem A1 hem A2 Tanı Ölçütü karşılanmışsa

314.00 Dikkat eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu, Dikkatsizliğin Önde Geldiği Tip: Son 6 ay boyunca A1 Tanı ölçütü karşılanmış ancak A2 Tanı ölçütü karşılanmamışsa

314.01 Dikkat eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu, Hiperaktivite-İmpulsivitenin Önde Geldiği Tip: Son 6 ay boyunca A2 Tanı ölçütü karşılanmış, ancak A1 Tanı ölçütü karşılanmamışsa

Kodlama Notu: O sırada artık tanı ölçütlerini tam karşılamayan bireyler (özellikle ergenler ve erişkinler) “Kısmi remisyonda” olarak belirtilmelidirler.

Mayıs 2013’de yayınlanan DSM 5’de ise DEHB tanısına birtakım değişiklikler getirmiştir (17). Öncelikle DEHB tanısı “Nörogelişimsel Bozukluğu” altında yer almıştır. Belirti sayısı 18 ile kalmış ancak her belirti örneklerle açıklanmıştır. Başlangıç yaş ölçütü (B ölçütü) 12 yaştan önce olacak şekilde düzenlenmiştir. C ölçütü “2 ya da daha fazla ortamda birkaç Dikkat Eksikliği(DE) ya da Hiperaktivite(HA)/İmpulsivite semptomları vardır. (ev, okul veya işte; arkadaşlar veya akrabalar ile; diğer aktivitelerde)” şeklinde değiştirilmiştir. Yine E ölçütlerinden Otistik Spektrum Bozukluğu dışlama ölçütü olarak sayılmamaktadır. DSM-4 TR’ye göre“Geçmişte tanı ölçütlerini tam karşılarken, son 6 aydır tanı ölçütleri tam

karşılanmıyor ve var olan belirtiler halen sosyal, akademik ve mesleki işlevselliği olumsuz etkiliyor” şeklinde kodlanan ‘Kısmi Remisyon’ yerine hafif, orta, ağır şeklinde “Şimdiki Şiddet” tanımı gelmiştir (17).

DSM’ye göre DEHB olarak adlandırılan durum, Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırılması’nda (ICD-10,1992) ise, hiperaktivite belirtisine vurgu yapılarak “Hiperkinetik Bozukluklar” adı ile anılmaktadır (18). Hiperkinetik Sendrom olarak adlandırılan durumun öyküde perinatal ya da neonatal bir hasarın varlığıyla belirli, 5 yaşından önce başlayan, hemen her alanda dikkat süresi ve yoğunluğuna ilişkin sorunların bulunduğu ve aşırı motor hareketliliğin olduğu bildirilmiştir. ICD-10’da ek olarak, sıklıkla motor ve dil gelişiminin geciktiği bildirilmiştir (ICD-10,1992) (19).

ICD-10 ve DSM-IV tanı için benzer belirtiler listesini kullanır ancak tanının konulması için farklı yollar önerir. ICD-10’da tanı için üç boyutun [dikkatsizlik, aşırı hareketlilik, dürtüsellik] her birinden yeterli bir sayı olması şartı aranır. DSM-IV’te ise var olan iki boyutun (dikkatsizlik ve hiperaktivite/dürtüsellik) sadece birinden en az sayının olması yeterlidir. ICD-10’da tüm tanı ölçütlerinin en az iki durumsal ortamda olması şartı varken DSM-IV’te bir ya da daha fazla ortamda bozulmanın varlığı gereklidir. ICD-10’da duygudurum, anksiyete ve gelişimsel bozukluklar dışlama ölçütleridir. DSM-IV’te ise bu tanıları eş tanı olarak sınıflandırılır. Bu sebeple DSM-IV temelli yapılan sıklık çalışmalarında ICD-10’a göre daha yüksek oranlar çıkması beklenebilir (20).

2.1.2 Klinik Özellikler

DEHB klinik bir tanıdır, tanıyı kesinleştirmeye yönelik herhangi bir laboratuvar ya da özgün bir tanı testi yoktur. Klinisyenin tanı araçları; aile ve çocuk görüşmeleri, klinik gözlem, fizik ve nörolojik inceleme, davranış değerlendirme ölçekleri ile bilişsel testlerdir (21).

DEHB tanısı almış bireylerde yaş dönemine bağlı klinik bulgular değişebilmektedir. Sıklıkla çocukluk çağı bozukluğu olarak bilinen DEHB’nin gelişimsel bir nitelik taşıdığı; bozukluğun, çocukluk ve ergenlik döneminden sonra yetişkinlikte de devam ettiği gözlenmektedir (22-24).

DEHB tanısı almış çocukların ebeveynleri çoğu zaman çocuklarının bebeklik döneminden itibaren aşırı hareketli olduğunu belirtmektedirler (25). Fakat DEHB’nin gelişimsel düzeye uygunsuz şekilde net olarak ortaya çıkan dikkat eksikliği ve aşırı hareketlilik davranışları 3-4 yaş arasında görülmektedir (26). Buna rağmen nadiren belirtiler okula başlangıç dönemi olan 5-6 yaşa kadar ortaya çıkmayabilir (27).

Okul çağında DEHB tanılı çocukların olmayanlara göre akademik işlevselliklerinin daha fazla bozulduğu, okul başarılarının daha düşük olduğu ve daha fazla olasılıkla sınıf tekrarı yapmış oldukları bildirilmektedir (28). DEHB belirtileri ile işlevsellikteki bozulma arasındaki ilişkiye bakıldığında; dikkat eksikliği ile okul işlevselliğindeki bozulma arasındaki ilişkinin en güçlü olduğu bildirilmektedir (29). Okul başarısı açısından yerinde sessizce oturabilme, dikkatini sürdürebilme, dürtüsel davranışları durdurabilme, plan yapabilme ve yönergeleri takip edebilme kadar diğer çocuklarla uygun şekilde etkileşime girebilme becerisi de önem taşımaktadır (30). İşlevsellikte ve kişiler arası ilişkilerde görülen psikososyal bozulmalar çocukluk çağının ortalarına doğru belirginleşmektedir (31). Ergenlik döneminde dürtüsel davranışlarda artış gözlenmektedir (32). Evde ebeveynlerle ve kardeşlerle yaşanan davranım sorunlarının yanı sıra okulda ders başarısı ve sınıf içi davranışlardaki dengesizlikler zamanla öğretmen ve arkadaş ilişkilerinde de bozulmalara neden olmaktadır. Artmış davranış sorunları, gürültülü hareketler, dürtüsellik ve sosyal ipuçlarına cevap verememe gibi zayıf sosyal beceriler nedeniyle sosyal dışlanma görülebilir. Geç çocukluk ve ergenlik dönemlerinde beliren bu ailesel, akademik ve sosyal bozulmalara ikincil olarak bazı sorunlar ortaya çıkmaktadır (33). DEHB tanılı çocukların % 70'inin erişkinlik döneminde dikkat eksikliği ve daha az sıklıkta olmak üzere dürtüsellik-aşırı hareketlilik davranışı gösterdiği tahmin edilmektedir (34). Sorunlarla baş edemeyen küçük bir grupta, DEHB belirtilerinden çok evlilik yaşamında problemler, depresyon, madde kötüye kullanımı ve antisosyal kişilik bozukluğu gibi eş sorunlar ön plana çıkmaktadır (35).

2.1.3 Epidemiyoloji

DEHB çocukluk çağında yaygın görülen bir psikiyatrik bozukluktur. Dünya genelinde yapılan çalışmalar %1 ile %20 arasında değişen farklı oranlar bildirmiştir. 1978 ve 2005 arasında tüm dünya bölgelerinde yapılan DEHB epidemiyoloji çalışmalarının sistematik derleme ve metaregresyon analizinde DEHB'nin dünya geneli birleştirilmiş prevalansı %5.29 olarak belirlenmiştir. Tanı ölçütleri, bilginin kaynağı, tanı için işlevsel bozulmanın gerekliliği ve coğrafik köken, DEHB prevalans oran farklılıklarıyla anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (20).

Ayrıca yapılan çalışmalar DEHB'nin erkeklerde kızlara göre daha sık görüldüğünü göstermiştir. Toplum tabanlı çalışmalar erkek:kız oranının 1:1 ile 3:1 aralığında değiştiğini, klinik tabanlı çalışmalar ise bu oranın 9:1'e kadar yükseldiğini göstermiştir (36). DEHB'li çocukların büyük çoğunluğu (%60-85) ergenlik döneminde de DEHB ölçütlerini karşılamaya

devam etmektedir (37). Birleşik Devletlerde yaklaşık 10.000 kişide yapılan bir çalışmada erişkin DEHB prevalansı % 4.4 olarak saptanmıştır (38).

Ercan ve Arkadaşları tarafından (2013) yapılan 4 yıllık bir izlem çalışmasında Türk çocuklarında DEHB prevalansını, sırasıyla %13.38, %12.53, %12.22 ve %12.91 olarak bulunmuştur.(237)

2.1.4. Etiyoloji

DEHB etiyojisinde genetik yatkınlık, ailesel geçiş, nörobiyolojik disfonksiyon, monoamin anormallikleri, çevresel ve psikososyal etkenler sorumlu tutulmaktadır.

2.1.4.1 Genetik geçiş ve Aile Çalışmaları:

DEHB açısından yapılan aile, evlat edinme, ikiz ve moleküler genetik alanındaki çalışmalar DEHB'nin temel nedeninin genetik olduğunu göstermiştir. Aile çalışmaları, DEHB tanısı alan çocukların ailelerinde bozukluk görülme sıklığını kontrol gruplarıyla karşılaştırmışlardır. İlk yapılan çalışmalarda; DEHB tanısı alan çocukların hem ebeveynlerinde hem de kardeşlerinde DEHB riskini kontrol gruplarıyla karşılaştırdıklarında, riskin 2-8 kat arttığı (%20-25) gösterilmiştir (39,40). İkiz çalışmalarında ise durum genel olarak tek yumurta ikizlerinde dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik belirtilerindeki konkordansın çift yumurta ikizlerine göre daha yüksek bulunmuştur. Tek yumurta ikizlerinde bu belirtiler için konkordans %59-92 iken, çift yumurta ikizlerinde ise %29- 42'dir (40). DEHB tanısı alan çocukların kardeşlerinde DEHB görülme sıklığı, normal popülasyona göre 2-3 kat artmıştır (40). Evlat edinilen çocuklarla yapılan çalışmalar sonucunda biyolojik anne-babalarda DEHB görülme sıklığı anlamlı olarak fazla saptanmıştır (41). Kardeşlerde DEHB'nin görülme sıklığıyla tek yumurta ikizlerinde görülme sıklığının karşılaştırılmasıyla bozukluğun kalıtsal yönü ve toplumdaki DEHB'ye ait varyasyon oranının yüzde kaçının genetik faktörlere dayandığı hesaplanabilir. Bu bağlamda yapılmış olan 20 ikiz çalışmasında çıkan sonuçların ortalamalarına göre, DEHB'nin kalıtılabilirliği %76 olarak belirlenmiştir. Bu bulgu DEHB'yi en yüksek kalıtılabilirlik gösteren psikiyatrik bozukluklardan biri olduğunu göstermektedir (42). DEHB ile ilişkili olan genlerin incelendiği çalışmalarda ortak olarak bulunan tek bölge 17p11 olmakla beraber bütün bu çalışmaların etkilerinin küçük olan gen bölgelerini tespit etmek için yeterli olmadığı belirtilmiştir (42).

DEHB' de genom taraması az olsa da, nörobiyolojik kökenli çalışmalar ya da teorik nedenlerden yola çıkarak, belli genlerin seçilerek incelendiği aday gen çalışmaları sıklıkla yapılmaktadır (42). Üzerinde en fazla çalışılan genler Dopamin reseptör 4 geni (DRD4) ve Dopamin taşıyıcı protein 1 (Dopamin transporter 1- DAT1) genleridir. Ancak bu genlerin etkisi konusunda kesin bir yargıya varmak mümkün değildir (43). Bu alanda yapılan moleküler genetik incelemelerde elde edilen verilere dayanılarak daha önce çalışılmış 8 gen tanımlanmıştır. Bunlardan 7 tanesi DEHB ile istatistiksel olarak ilişkili bulunmuştur (dopamin 4 ve 5 reseptör geni, dopamin transporter gen, dopamin beta hidroksilaz gen, serotonin transporter gen, serotonin 1B reseptör ve sinaptozomal protein 25 gen) (42). DEHB'nin tek gen hastalığından çok poligenik bir kalıtımla aktarıldığı düşünülmektedir(42).

2.1.4.2. Nörokimyasal Çalışmalar

DEHB nörobiyolojisi tamamen anlaşılacakla beraber, bu alanda yapılan çalışmaların sonuçları; dopaminerjik ve noradrenerjik sistemdeki anormalliklerin hastalığın oluşumunda rolü olduğuna işaret etmektedir (43).

DEHB ile en fazla ilişki kurulan nörotransmitterler arasında dopamin (DA) birinci sırada yer almaktadır. Kortiko-striato-talamik bölgeler olarak adlandırılan ve DEHB ile ilişkilendirilen bu bölgeler dopamin konsantrasyonunun yüksek olduğu bölgelerdir. Prefrontal korteks işlevleri için DA düzeylerinin yeterli bir seviyede olması gerekmektedir (41).

Dopamin ve dopaminden sentezlenen noradrenalinin; dikkat, odaklanma ve bunlarla ilgili motivasyon, uyanıklık gibi bilişsel işlevlerdeki önemi bilinmektedir (44). Mezo-limbo-kortikal dopamin sistemindeki bozukluk; davranış, dikkat ve dürtüsellikle ilişkilendirilirken, nigro-striatal dopamin sistemindeki bozukluk ise yürütücü işlevler ve motor kontrol alanlarındaki belirtiler ile ilişkilidir (45).

DEHB tedavisinde kullanılan ilaçların ortak özellikleri dopamin salınımı artırma ve indirekt olarak artmış locus coeruleus noradrenerjik inhibisyonu yaparak etkilerini göstermeleridir (46). Norepinefrinin görevi postsinaptik $\alpha 2A$ reseptörleri üzerinden etki ederek prefrontal korteks işlevlerini iyileştirmektir. DEHB tedavisinde kullanılan $\alpha 2A$ agonistleri, olası tedavi edici etkilerini davranışın prefrontal korteks kontrolünü güçlendirerek göstermektedirler (41). Norepinefrin ve dopamin düzeylerinin optimal olması, yürütücü işlevler ve dikkatin sürdürümü için gereklidir (47).

2.1.4.3 Nörogörüntüleme Çalışmaları:

Nörogörüntüleme yöntemleri, psikiyatrik bozuklarla ilgili değerli bilgiler vermektedir, fakat tanı koydurma özellikleri yoktur (38). Prefrontal korteksin (PFC) çeşitli bölümlerinin incelendiği çalışmalarda DEHB olgularının en az bir bölgede daha küçük volüme sahip olduğu saptanmıştır. Bu olgularda yapılan en önemli beyin görüntüleme çalışması Castellanos ve ark. tarafından 2002 yılında gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bulgular, ilk değerlendirmede DEHB olgularının tüm beyin bölgelerinde hacimsel ölçümlerin kontrol grubundan küçük ve bu farkın önceden stimülan tedavisi almamış olgularda daha belirgin olduğunu göstermiştir. İzlemede DEHB olgularının striatum dışındaki bölgelerde volüm küçüklüğünün devam ettiği, DEHB olgularının beyin gelişiminin kontrollere benzer seyrettiği, ancak kontrollerdeki düzeye ulaşamadığı saptanmıştır. Bu çalışma, stimülan tedavinin beyin gelişimini olumlu etkiliyor olabileceğini ve yaşla değişen beyin volümlerinin, belirtilerin değişimi ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (48). Bir fonksiyonel MRI çalışmasında da sağ inferior prefrontal, anterior singulat ve striatal aktivasyonlarda azalma saptanmıştır (49). Single photon emission computed tomography (SPECT) yöntemi kullanılarak uygulanan ilk fonksiyonel görüntüleme çalışmasında, DEHB'li çocukların striatal bölgelerinde kan akımının azalmış olduğu öne sürülmüştür (49). Zemetkin ve ark. (1990) pozitron emission tomography (PET) tekniği kullanarak ergen ve erişkin DEHB tanılı bireylerde global serebral metabolizmanın azaldığını göstermişlerdir (50). Özet olarak DEHB hastalarında gözlenen yapısal beyin anomalilerinin frontal korteks, serebellum ve subkortikal yapılarda hacim azalması ve işlevsel olarak da inhibisyon kontrolü sırasında dorsal anterior singulat kortekste hipofonksiyon olduğu anlaşılmaktadır (43).

2.1.4.4 Nörofizyolojik Çalışmalar:

DEHB tanısı konulan çocuklarda yapılan nörofizyolojik çalışmalarda, elektroensefalografi (EEG) paternleri incelenmiş ve bu çocukların bir kısmında epileptiform deşarjlar tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda DEHB tanısı alan çocukların EEG'lerinde %5-7 oranında epileptiform deşarjların görüldüğü ve epileptiform aktivitenin nöronal gelişimi ve işlevlerini bozarak geçici ya da kalıcı davranışsal, bilişsel bozukluğa yol açtığını düşünülmektedir (51).

2.1.4.5 Nöropsikolojik Çalışmalar:

DEHB tanılı bireylerde yürütücü işlevler olarak bilinen inhibisyon kontrolü, dikkat düzenlenmesi, bir konudan diğerine geçiş yapabilme, çeldiricilere karşı koyabilme ve çalışma belleği ile ilgili fonksiyonlarda bozukluk olduğu gösterilmiştir (52) ve özellikle yanıt inhibisyonu, vijilans, çalışma belleği ve planlamada da bozukluk olduğu bildirilmektedir (53).

2.1.4.6 Nörotrofik faktörler

DEHB nörogelişimsel bir bozukluk olması nedeniyle nöronal sağ kalım ve farklılaşma, sinaptik etkinlik ve nöronal plastisitede rolü olan nörotrofik faktörlerin bu karmaşık hastalığın etiolojisi için güçlü adaylar olduğu söylenebilir (54).

Nörotrofik faktörler, nöronal ağların formasyon ve plastisitesinde önemli düzenleyici faktörlerdir (55). Nörotrofinler beyin hücrelerini korur ve gelişiminde rol alır, ayrıca dendritik dallanmayı, monoamin reseptör ekspresyonunu ve monoamin üretimini desteklerler (56).

2.1.4.7 Diğer Faktörler

DEHB etiolojisinde rol oynayan diğer faktörler; perinatal stres ve düşük doğum ağırlığı, travmatik beyin hasarı, hamilelikte sigara içimi, ciddi erken deprivasyondur (37). Buna ek olarak; toksinler (kurşun ve çeşitli besin katkı maddeleri) ve DEHB tanısı alan çocuklarda artmış vitamin ve besin gereksinimi de bilimsel verilerle doğruluğu tam olarak desteklenirse de DEHB etiolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (57). Aşırı seviyedeki kurşun yüksekliği bazı durumlarda ölümcül olabilen ciddi bir ensefalopatiye yol açabilir.

Kesin tanı konulan kurşun zehirlenmeleri genellikle nörolojik ve psikolojik bozukluklar ortaya çıkarır (58). Kurşun zehirlenmesinde dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik, huzursuzluk gibi belirtiler görülebilmektedir (59). Ancak pek çok DEHB tanısı alan çocuk kurşunla hiç temas etmediği gibi, yüksek miktarlarda kurşunla temas eden bazı çocuklarda da bu belirtiler görülmemektedir. Otoimmün nedenlerin de DEHB etiolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Antinöronal antikörelere bağlı olarak oluştuğu düşünülen MSS disfonksiyonunun prototipi, Sydenham koresinde, DEHB ile uyumlu olan dürtüsellik, dikkat süresinin kısalığı ve konsantrasyon güçlüğü görülmektedir. Bu çalışmalar Grup A (beta) hemolitik streptokok enfeksiyonlarıyla hiperaktivitenin birlikte olabileceğini ortaya koymaktadır (60).

2.1.5 Komorbidite

Çalışmalar göstermektedir ki, DEHB tanısı alan çocukların %54-84'ü karşıt olma/karşıt gelme ve davranım bozukluğu ölçütlerini de karşılamaktadır, %25-35 oranında öğrenme güçlüğü ile birliktelik görülmektedir, anksiyete bozuklukları ise DEHB tanısı alan olguların 1/3'üne eşlik etmektedir (37). Obsesif-kompulsif bozukluk tanılı çocukların %30'u komorbid DEHB tanısı almaktadır, DEHB'li çocuklarda ise obsesif-kompulsif bozukluk görülme oranı %16'dır (61).

Öğrenme güçlüğü olan çocukların sınıf içerisinde ve belli durumlarda gösterdikleri dikkat dağınıklığı ve huzursuzluk, DEHB ile ayırt edilmelidir, ayrıca DEHB tanısı alan çocukların da okul başarısının düşük olması tanıyı güçleştirmektedir (43). DEHB ile tik bozuklukları arasında komorbidite sıkça vurgulanmıştır. DEHB tanısı alan olgularda tourette sendromu görülme oranı %25'tir ve tourette sendromu olan olgularda DEHB görülme oranı %60-70'tir (62). DEHB tanısı alan adolesanlar arasında sigaraya erken yaşta başlama ve madde kullanım oranı, DEHB tanısı almayanlara göre anlamlı oranda fazladır (63). DEHB tanısı alan çocuklarda depresif bozukluk eşlik etme oranı %29'dur (43). BB tanısı almış olan çocukların yaklaşık %11-75'i hiperaktivite ve dikkat eksikliği bozukluğu tanısı almaktadır, yine hiperaktivite ve dikkat eksikliği bozukluğu tanısı almış olan çocukların da yaklaşık %7-23'ü BB tanısı almaktadır (64,65).

2.1.6 Tedavi

DEHB tedavisinde seçenekler farmakoterapi ve davranışçı terapiler olarak özetlenebilir.

2.1.6.1 Farmakoterapi:

DEHB tedavisinde günümüze kadar MSS stimulanları (metilfenidat, dekstroamfetamin, pemolin), atomoksetin, trisiklik antidepressanlar, MAO inhibitörleri, klonidin gibi ilaçlar kullanılmıştır. Günümüzde DEHB'nin tedavisinde psikostimülanlar ilk farmakolojik seçenektir. DEHB tedavisi için ilaç alan çocukların büyük bir kısmı stimulan ve atomoksetin kullanmaktadır. DEHB'nin tedavisinde sık olarak kullanılan metilfenidat, sempatomimetik ve psikostimülan etki gösteren bir ilaçtır. Etkisini katekolaminlerin geri alınımını bloke ederek gösterir (66). Multimodal Treatment Study of Children with ADHD (MTA) çalışmasında; ilaç tedavisi, davranışsal terapi ve ikisinin bir arada uygulanması

karşılaştırılmıştır. MTA(1999) çalışmasında; yaşları 7–9 arası 579 çocukla stimulan kullanımından on dört ay sonraki sonuçlar elde edilmiş, ilaç tedavisinin ve kombine tedavinin tek başına davranışçı terapiye göre daha etkin olduğunu gösterilmiştir (67).

Stimulanlar:

Amfetamin: (Adderall, Adderall XR, Dexedrine, Methamphetamin)

Etkisini daha çok presinaptik dopamin ve noradrenalin terminallerinden katekolamin salınımını arttırarak gösterir.(68)

Metilfenidat: (Methylphenidat, Dexmethylphenidat, Ritalin SR, OROS- metilfenidat) .

Dopamin ve noradrenalin geri alımını engelleyerek özellikle striatumda sinaptik aralıkta katekolamin miktarının artmasına yol açarak etkilerini gösterirler. Striatum bölgesinde sinaptik dopamin miktarındaki artış striatal-frontal yol aracılığıyla prefrontal kortikal fonksiyonların artmasında rol oynar .(68)

Atomoksetin:

DEHB tedavisinde selektif noradrenalin geri alım inhibitörüdür. İn vivo, invitro çalışmalar, presinaptik noradrenaline yüksek selektif antagonist etki gösterdiğini, diğer nörotransmitter taşıyıcılarına, reseptörlere veya diğer noradrenalin reseptörlerine affinitesinin az olduğu yada hiç olmadığını göstermektedir (69).

2.1.6.2 Non-farmakolojik Tedaviler:

Psikososyal eğitim, DEHB tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. DEHB tanısının sadece çocuklar üzerinde değil aileleri üzerinde de etkisi vardır. Bu etkiler hem olumlu hem de olumsuz olabilirler. Hastalığın tedavisi ve gidişatı aileler tarafından merak edilen konulardandır. Bu nedenle tedavinin planlanması aile ve çocuk ile birlikte yapılmalıdır ve tedavi esnasında da aktif bir bilgilendirme yapılmalıdır (70).

DEHB tanısı konulmuş çocuklarda aile ilişkileri genel olarak olumsuz ve engelleyicidir. DEHB tanısı alan çocuklar diğer çocuklara göre aileleri tarafından daha fazla uyarılırlar. Bu nedenle ilaç dışı tedaviler içerisinde aile tedavisini eklemek gerekmektedir (70,71). Genellikle ortalama 1–2 saatlik 10–20 seans süren, DEHB hakkında bilgi veren, çocuğun yanlış davranışlarına daha dikkatli yaklaşmayı öğreten, ailelere yönelik eğitim programı uygulanmaktadır (37). Bilişsel davranışçı tedavinin yardımıyla DEHB tanısı almış çocukların kendilerini ve davranışlarını kontrol etmeleri sağlanır. Verilen ödevler ve yapılan araştırmalar

sayesinde öfke dışı vurum davranışları ve sosyal durumlarla ilgili problem çözme yöntemleri öğretilir (13).

DEHB'de etkilenmiş alanlardan biride sosyal becerilerdir ve bu alan tedaviye karşı oldukça dirençlidir. Sosyal eğitim çocuğun iletişim kurma becerilerini kendi sosyal çerçevesinde arttırmayı hedefler. Genellikle çocuğun kendi yaş ve okul grubundan oluşan küçük gruplarda bilişsel davranışçı teknikler kullanılarak sosyal eğitim gerçekleştirilir (13,72).

2.1.7 Gidiş

DEHB, uzun sürelidir ve kronik bir gidişat gösterir. Bu tanıyı alan çocuklarda belirtiler 7 yaş öncesinde başlar. DEHB tanısı alan çocukların %30 ila %80'i ergenlik döneminde de hiperaktivite belirtileri gösterir, % 65'i erişkin dönemde devam eder (13). Motor aktivite genellikle geç çocukluk veya erken erişkinlik döneminde iyileşir. Orta şiddetli veya şiddetli rezidüel DEHB belirtileri (huzursuzluk, yerinde duramama, kıpırdanma) dışarıyla uyumlu olan bazı erişkinlerde bile görülmeye devam edilebilir. Hastaların en az %60'ında hastalığın önemli belirtilerinin özellikle de eskiden ortadan kalktığı düşünülen dikkat eksikliğinin ortadan kalmadığı, gençlik ve erişkinlik dönemlerinde de olumsuz etkilerinin sürdüğü bildirilmektedir (73).

DEHB tanısı almış olan çocukların kontrol gruplarına göre ergenlik döneminde uyuşturucu madde deneme ve sigara kullanım oranlarının daha yüksek olduğu bilinmektedir, genel popülasyondakinden yüksek olarak %30 oranında madde kullanımı bildirilmektedir (74).

2.2 DUYGUDURUM BOZUKLUKLARI

2.2.1 Duygudurum Bozuklukları Terminoloji ve Tanımı:

Duygulanım(Affekt), bir fikir ya da zihinsel bir sunuma eşlik eden duygu tonu olarak tanımlanabilir(150). Duygulanım neşe, öfke, üzüntü ve mutlu olabilir(151). Duygudurum (Emosyon), duygulanımın bilinçli kavranması ve otonomik davranışsal olarak dışı vurulmasıdır. Duygudurum(Mood) ise psişik yaşamı kapsayan şiddet, yaygınlık ve kalıcılığa ulaşmış duygudurumu anlatır(150).

İnsanda duygudurumdaki değişimler dört ana başlık altında sınıflandırılabilir, bunlar; normal duygudurum, yükselmiş duygudurum, çökkün duygudurum ve sıkıntılı, tedirgin(irritabl) duygudurumdur(151). Kişi duygudurum ve duygulanımını az ya da çok kontrol edebilir. Duygulanımın belli bir süre uzaması ve aşırılığa kaçması durumunda duygudurum bozukluğundan bahsedilir. Duygudurum bozukluğu kişide işlevsellik kaybına neden olarak bireyin hayatını etkiler (150).

Duygudurum bozukluğu kişinin genel duygudurumundaki bir bozulma, dış şartlara ve durumlara göre uygunsuz bir duygudurum halidir. Duygudurum bozukluğunu tanımlayabilmek için duygudurum ataklarının özelliğini belirlemek gerekir (150). Ataklar manik, hipomanik, depresif ve karma ataklar olarak tanımlanır. Yükselmiş duyguduruma sahip hastalar (manik atak gibi), aşırı neşeli, bazen de öfkeli, coşkulu bir duygudurum içinde azalmış uyku, konuşmada hızlanma, aşırı hareketlilik, artmış benlik saygısı, büyüklük duyguları ve sanrıları gibi özelliklere sahip olabilirler (152). Çökkün duyguduruma sahip hastalar(depresif atak gibi), enerji ve ilgi kaybı, suçluluk hissi, konsantrasyon güçlüğü, iştah kaybı, ölüm ve özkıyım düşüncelerine sahip olabilir (151).

BB tekrarlayan depresif, manik ya da karma ataklarla giden ve bu ataklar arasında kişinin sağlıklı duyguduruma dönebildiği (ötimi) bir duygudurum bozukluğunu tanımlar (152). BB tip I bozukluk hipomani atakları ile birlikte ya da hipomani atakları olmaksızın mani ataklarını, BB tip II bozukluk ise manik atak olmaksızın bir ya da daha fazla hipomanik atağı tanımlar. Bu bozukluklara bipolar ya da iki uçlu denmesinin nedeni hastalığın gidişi sırasında hem mani hem de depresyon ataklarının da görülebilmesindedir (153).

2.2.2 Tarihçe

Hipokrat'ın MÖ.400 yılında mani ve melankoliyi tanımlaması, duygudurum bozukluklarının tanımlanması açısından başlangıç olmuştur. MS I.yüzyılda Soranus, yükselmiş duygudurumu ile melankolinin birbiriyle ilişkili olduğunu bildirmiş, mani ve melankoliyi ataklar halinde seyreden tek bir hastalık olarak tanımlamıştır (154).

1854 yılında iki Fransız Doktor Falret ve Baillarger birbirini izleyen mani ve depresyon ataklarının tek bir bozukluk olduğunu belirtmek üzere “döngülü ruh hastalığı” ve “çifte biçimli ruh hastalığı” tanımlarını kullanmışlardır (154). Emil Kraepelin, duygudurum bozukluklarının bir spektrum olduğunu ileri sürerek, ‘Psikiyatri Ders Kitabı’nda manik ve depresif durumları tek hastalık altında toplamıştır(154). Krapelin 1921’de prepubertal

çocuklarda mani bulunabileceğini ve puberte başında mani görülme olasılığının daha yüksek olacağını ileri sürmüştür. dokuzyüz hasta ile yaptığı çalışmada hastaların % 0.4'ünde başlangıç yaşının 10'dan önce olduğunu bulmuştur. Krapelin ayrıca 5 yaşında manik tabloda bir erkek çocuğu bildirmiştir (155).

Anthony ve Scott'un (1960) yapmış olduğu çalışmada mani olarak bilinen 60 çocuk gözden geçirilmiş ve yalnızca üç çocuk kendi ölçütlerine göre mani olarak tanımlanmıştır. Anthony ve Scott'un ölçütleri; Kraepelin(1921), Bluer (1934) ve Mayer (1952) tanımlarına uygun psikiyatrik tablo, ailesel mani öyküsü, hem siklotimi(ya da sporadik mani) hem depresif patlamalar, iki ya da daha fazla benzer döngü, difazik örüntü, endojen orijin, yatan hastalarda ağır sedasyon ve hastanın Elektro Konvulsif Tedavi (EKT) ile izlenmiş olması, kişilikte gözlemlenen anormallik, şizofreni ya da organik neden bulunmayışı, geriye dönük değil şuan ki değerlendirmelerle tanıya gidilmesidir (156).

1976'da aslen çocuk nörologları olan Weinberg ve Brumberck, çocuklarda mani ölçütlerini yeniden düzenlemişlerdir. Bu ölçütler: (A) öforik ya da irritabl duygudurum, (B) aşağıdaki altı ölçütten üç ya da daha fazlasının bulunmasıdır; hiperaktif girişken davranış, artmış konuşma, fikir uçuşması, grandiyozite, azalmış uyku ya da anormal uyku paterni, distraktibilitedir. Mani denebilmesi için belirtilerin en az bir ay sürmesi gerekmektedir (157,158).

1983'te Lowe ve Kohen tarafından çocuk ve ergende üç uygun model öne sürülmüştür. Bunlar; genotip ve fenotipi erişkine benzer model, genotipi erişkine benzer ancak fenotipi farklı model, fenotipi erişkine benzer ancak genotipi farklı model olarak bildirilmiştir. 1983'te Carlson, dokuz yaşından küçük manik çocuklarda irritabilite, duygudurum labilitesinin daha yaygın olduğunu, dokuz yaşından büyüklerde ise öfori, coşkusal yükselme, paranoya ve grandiyoz sanrıların daha yaygın görüldüğünü bildirmiştir (159).

1980'de DSM-III ve 1987'de DSM-III-R sınıflandırmaları kullanıma girmiştir. Ancak bu ölçütler, erişkinlere özgü olduğu için ancak yaşa ve gelişimsel döneme özgü uyarlamalarla çocuklarda kullanılabilmiştir. Bununla birlikte DSM-III-R'de yedi günlük sürenin tanımlanması önemlidir. DSM-III-R ölçütleri erken başlangıçlı manide kullanıldığında mani atlanabilmiştir. DSM-IV ile yedi gün ölçütü tekrar düzenlenmiş ve şiddetin gerekliliği eklenmiştir(160).DSM-IV sınıflandırmasında duygudurum bozukluklarının tanı ölçütlerine,

gelişimsel farklılıkları nedeniyle çocuk ve ergenler için ek maddeler konulmuştur. Major depresif atak için, depresif duygudurum yerine çocuklar ve ergenlerde irritabl duygudurum olabileceği, perhizde değil iken önemli derecede kilo alımı ya da kaybının olmasına ek olarak çocuklarda beklenen kilo alımının olmamasının da tanı ölçütü olarak kabul edileceği belirtilmiştir. Siklotimik bozuklukta belirtilerin devam etmesi gereken süre en az 2 yıl iken, çocuk ve ergenler için bu süre az 1 yıl olarak kabul edilmiştir(160). DSM 5 sınıflamasında karma epizod kaldırılmış, depresif döneme eşlik eden manik belirtileri ya da manik döneme eşlik eden depresif belirtileri tanımlama amacıyla 'karma özellikli' belirteci gibi bazı belirteçlere yer verilmiştir (161).

2.2.3 Epidemiyoloji

Kraepelin 10 yaşından önce tanımlanabilen BB tablosunun %0.3-0.5 oranında görüldüğünü, yaşam boyu yaygınlığının %0.8 oranında olduğunu ifade etmiştir (162). Kesin tanı konulmuş erişkin hastalara hastalığın başlangıcı sorulduğunda ;%0,5'i 5–9 yaş arası, %7,5'i 10–14 yaşları arasında olarak bildirmiştir (163).

Ergenlik öncesi duygudurum bozuklukları epidemiyolojisi ile ilgili önemli bir alan çalışması; Brotman ve arkadaşlarının (2006) 1420 olguyu değerlendirdikleri "Great Smoky Mountain" (GSMS) olarak da adlandırılan çalışmadır. Bu çalışmada BB 13 yaş altında hiç rastlanmamış, prevalansı da %0.1 olarak saptanmıştır (164).

Rende ve arkadaşlarının (2007), BB olan gençlerde klinik özellikler ve gidişe baktıkları büyük örneklemlerinde; olgular çocukluk çağı başlangıçlı 12 yaşın altında olan grup, BB 12 yaşın altında başlayan ve şu an ≥ 12 yaş olan grup, BB başlangıcı ≥ 12 yaş olan grup olmak üzere üç gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Bu üç grup içinde BB I (% 65.5) ve BB II'i (%11.8) en fazla geç ergenlik başlangıçlı grupta, BB BTA (%43.8) ise en fazla çocukluk çağı başlangıçlı BB grubunda görülmüştür (165).

2011 yılına kadar yapılmış epidemiyolojik araştırmaların verilerinin değerlendirildiği son metaanalizde BB' un pediatrik yaş grubundaki prevalansı dünya çapında %1,8 olarak belirtilmektedir (8).

Son yıllarda pediatrik popülasyonla ilgilenen klinisyenlerin farkındalığındaki artış olması, BB' un pediatrik yaş grubundaki yaygınlığına ilişkin tartışmalar ve sağlık sigortalarının tanı bağımlı çalışmasının pediatrik yaş grubunda BB tanılmasında artışa neden

olmuş olabileceği belirtilmekle beraber, kliniklerde BB tanısı alan gençlerin toplum prevalansına göre beklenenden düşük olduğu belirtilmektedir (166).

2.2.4 Klinik Özellikler ve Sınıflama

2013 te yayınlanan DSM 5 temel özellikleri ile DSM-IV ile aynı ancak bazı farklılıklar eklenmiş olup, daha önce duygudurum bozuklukları başlığı altında yer alan BB için ayrı bir başlık oluşturulmuş ve Bipolar ve İlişkili Bozukluklar olarak tanımlanmıştır. Bipolar ve İlişkili Bozukluklar başlığı altında BB I, BB II, siklotimik bozukluk, madde/ilaç kullanımıyla beliren bipolar ve ilişkili bozukluk, diğer tıbbi duruma bağlı bipolar ve ilişkili bozukluk, diğer tanımlanmış bipolar ve ilişkili bozukluk, tanımlanmamış bipolar ve ilişkili bozukluk tanımlanmıştır (161).

DSM-5'e Göre BB Ölçütleri

Bipolar tip I Bozukluğu: Bir ya da birden fazla manik ya da karma atakla belirlidir, genellikle majör depresif ataklar eşlik eder.

Bipolar tip II Bozukluğu: Bir ya da birden fazla majör depresif atak yanı sıra en az bir hipomanik atak olması ile belirlidir.

Siklotimik Bozukluk: En az 2 yıl süreyle bir manik atağın, tanı ölçütlerini karşılamayan hipomanik belirtilerin olduğu birçok dönemin ve bir majör depresif atağın tanı ölçütlerini karşılamayan depresif belirtilerin olduğu birçok dönemin olması ile belirlidir. **Çocuk ve ergenler için belirtilerin olması gereken süre az 1 yıl olarak kabul edilmektedir.**

Madde/ilaç Kullanımıyla Beliren Bipolar ve İlişkili Bozukluk: Duygudurum bozukluğu madde entoksikasyonu ya da yoksunluğu sırasında veya ertesinde, ya da ilaç alımına bağlı olarak gelişmiştir.

Diğer Tıbbi Duruma Bağlı Bipolar ve İlişkili Bozukluk: Duygudurum bozukluğunun başka bir sağlık durumunun, doğrudan patofizyolojisi ile ilgili, bir sonucu olduğuna yönelik kanıtlar vardır.

Diğer Tanımlanmış Bipolar ve İlişkili Bozukluk: kısa süren hipomani ve majör depresyon dönemleri, yeterli belirti göstermeyen hipomani dönemleri ve majör depresyon

dönemleri, major depresyon öyküsü olmaksızın hipomani ve kısa süren siklotimi bu alt başlıkta toplanmıştır.

Tanımlanmamış Bipolar ve İlişkili Bozukluk: Tanımlanan bozukluklardan herhangi biri için tanı ölçütlerinin tam karşılanmadığı veya klinisyen tarafınca karşılamamanın özel nedeni belirlenmek istenmediğinde ya da daha özgül tanı koymak için yeterli zaman olmadığında kullanılır.

Duygudurum Atakları; Majör Depresif Atak, Manik Atak, Karışık Atak, Hipomanik Atak olarak adlandırılır (152).

2.2.4.1 Majör Depresif Atak için DSM-5 Tanı Ölçütleri

A. İki haftalık bir dönem sırasında, daha önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması ile birlikte aşağıdaki belirtilerden beşinin ya da daha fazlasının bulunmuş olması; belirtilerden en az birinin ya (1) depresif duygudurum ya da (2) ilgi kaybı ya da artık zevk alamama (anhedoni) olması gerekir.

(1) hastanın kendisinin bildirmesi ya da başkalarının gözlemesi ile belirli, hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum.

Not: Çocuklarda ve ergenlerde irritabl duygudurum bulunabilir.

(2) hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı ya da bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgide belirgin azalma ya da artık bunlardan eskisi gibi zevk almıyor olma.

(3) perhizde değil iken önemli derecede kilo kaybı ya da kilo alımının olması (örn. ayda, vücut kilosunun %5'inden fazlası olmak üzere) ya da hemen her gün iştahın azalmış ya da artmış olması. **Not: Çocuklarda beklenen kilo alımının olmaması.**

(4) hemen her gün, insomnia (uykusuzluk) ya da hipersomnianın (aşırı uyku) olması

(5) hemen her gün, psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun olması

(6) hemen her gün, yorgunluk-bitkinlik ya da enerji kaybının olması

(7) hemen her gün, değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duygularının (hezeyan düzeyinde olabilir) olması (sadece hasta olmaktan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil)

(8) hemen her gün, düşünme ya da düşüncelerini belli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yetisinde azalma ya da kararsızlık

(9) yineleyen ölüm düşünceleri, özgül bir tasarı kurmaksızın yineleyen Özkıymözkıyım etme düşünceleri, Özkıymözkıyım girişimi ya da Özkıymözkıyım etmek üzere özgül bir tasarının olması

B. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.

C. Bu belirtiler bir madde kullanımının ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

2.2.4.2 Manik Atak için DSM-5 Tanı Ölçütleri

A. En az bir hafta (hastaneye yatırılmayı gerektiriyorsa herhangi bir süre) süreyle, neredeyse her gün günün büyük bölümünde süren, olağandışı ve sürekli, kabarmış, taşkın ya da irritabl, ayrı bir duygudurumun ve amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte, olağan dışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir döneminin olması

B. Duygudurum bozukluğu dönemi sırasında, aşağıdaki belirtilerden üçü ya da daha fazlası (duygudurum irritabl ise dördü) belirgin olarak bulunur.

(1) benlik saygısında abartılı artma ya da grandiosite

(2) uyku gereksiniminde azalma

(3) her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma

(4) fikir uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki yarışıyor gibi birbirlerinin peşi sıra gelmesi

(5) distraktibilite (dikkat dağınıklığı) (yani dikkat önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla çekilebilir)

(6) amaca yönelik etkinlikte artma ya da psikomotor ajitasyon

(7) kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma

C. Bu duygudurum bozukluğu, mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bozulmaya yol açacak ya da kendisine ya da başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırmayı gerektirecek kadar ağırdır ya da psikotik özellikler gösterir.

D. Bu belirtiler bir madde kullanımının ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir. (Antidepresan tedavi dırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojik etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir mani dönemi hariç)

2.2.4.3 Hipomanik Atak DSM-5 Tam Ölçütleri

A. Kabarmış, taşkın ya da irritabl, olağandışı ve sürekli bir duygudurumun varlığı ile etkinlikte ve cinsel güçte olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin, en az 4 gün, neredeyse her gün günün büyük bölümünde bulunması

B. Duygudurum bozukluğu dönemi sırasında, aşağıdaki belirtilerden üçü ya da daha fazlası (duygudurum irritabl ise dördü) belirgin olarak bulunur:

(1) benlik saygısında abartılı artma ya da grandiosite

(2) uyku gereksiniminde azalma

(3) her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma

(4) fikir uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki yarışıyor gibi birbirlerinin peşi sıra gelmesi yaşantısı

(5) distraktibilite (dikkat dağınıklığı)

(6) amaca yönelik etkinlikte artma ya da psikomotor ajitasyon

(7) kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma

C. Bu atak sırasında, kişinin belirti olmadığı zamanlardakinden çok farklı olarak işlevselliğinde belirgin bir değişiklik olur.

D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikteki değişiklik başkalarının da gözlenebilir bir düzeydedir.

E. Bu atak, toplumsal ya da mesleki işlevsellikte belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da hastaneye yatırılmayı gerektirecek kadar ağır değildir. Psikotik özellikler varsa mani dönemi olarak tanımlanır.

F. Bu belirtiler bir maddenin ya da genel bir tıbbi durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir. (Antidepresan tedavi sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojik etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir hipomani dönemi hariç)

Ataklara ilişkin tanı ölçütlerinin yanı sıra mevcut duruma ait bazı özellikler de DSM 5' te ayrıca belirteç olarak yer almıştır. Bu belirteçler anksiyöz/sıkıntılı, karma özellikli, hızlı döngülü, melankolik özellikler, atipik özellikler, duygudurumla uyumlu psikotik özellikler, duygudurumla uyumsuz psikotik özellikler, katotoni ile giden, peripartum başlangıçlı, mevsimsel patern gösteren olarak betimlenmiştir.

2.2.5 Etiyoloji

2.2.5.1 Genetik Faktörler:

BB'da ikiz, aile ve evlat edinme çalışmaları duygudurum bozukluklarının genetik geçişini destekler niteliktedir. BB olan kişilerin akrabalarında tüm duygudurum bozuklukları normal popülasyona göre daha yüksek oranda görülmektedir (154). BB olan kişilerin birinci derece akrabalarında BB riski %3-8 olup, %1'lik genel popülasyondakine göre ortalama 6 kat artmış görünmektedir ve hastalığın ailesel geçişli olduğunu düşündürmektedir (150).

Gelişimsel döneme göre ailesel BB öyküsü değişkenlik göstermektedir. Ailesel geçiş oranı erken başlangıçlı, yüksek oranda komorbiditenin görüldüğü olgularda daha yüksektir (167). Ergenlik öncesi başlangıçlı BB'lu çocukların aile bireylerinde BB görülme sıklığı, ergenlik sonrası başlayanlara göre 3 kat daha yüksektir. Strober, 1992'de, BB başlangıç yaşı ile birinci derece akrabalarda duygudurum bozukluğu görülme riskini araştıran çalışmaları özetlemiş, erken başlangıçlı BB olanların akrabalarında aynı bozukluğa daha sık rastlandığını

bildirmiştir (154). Chang ve arkadaşlarının(2003) yaptığı bir başka çalışmada önceki bulguların aksine bir ve her iki ebeveyni de BB olan ailelerin çocukları karşılaştırılmış, başlangıç yaşıyla ailesel BB öyküsü arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (154).

Yapılan ikiz çalışmaları genetik geçişi desteklemektedir. BB Tip I, monozigot ikizlerde eş hastalanım oranı %33-90 arasında iken dizigotik ikizlerde %5-25'tir. Ayrıca, monozigotik ikizlerdeki konkordansın %100 olmaması, genetik faktörler yanında çevresel faktörlerin de BB gelişmesinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (168).

Genetik çalışmalarda BB Tip I ile 5,11,18 ve X kromozomları arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (168). Straub ve arkadaşları (1994) geniş bir aile analizi ile 21. kromozomun 22.3 bölgesinde şüpheli bir gen göstermişlerdir (169). Mc Mahon ve arkadaşları(1996), anneden ve babadan kalıtılanı karşılaştırdıkları çalışmalarında, anne ve baba akrabalarında sıklığı ve yaşam boyu riski, ayrıca bipolar anne ile bipolar baba çocuklarında hastalık ve yaşam boyu riski karşılaştırmışlardır. Bunun için en az bir kardeşte ya da anne babada duygulanım bozukluğu olan bireyler seçilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda BB olan annelerin çocuklarında BB olan babalara oranla 1.3-2.5 kat daha fazla hastalık için artmış risk bulunmuştur. Ayrıca BB olan annelerin akrabalarında 2.3-2.8 kez artmış risk saptanmıştır (170). Yedi geniş ailede ise babaların etkilenmiş fenotipinin, kızlarına ya da oğullarına geçişinin ardısıra azaldığı belirlenmiştir. Bu araştırma sonucunda, anneden kalıtım şüphesi nedeni ile mitokondriyal DNA'nın ve sorumlu tutulan DNA parçalarının moleküler çalışmalarının gerekliliği üzerine vurgu yapılmıştır (170). Donald ve arkadaşları(1997), 18. kromozom üzerinde yaptıkları çok merkezli çalışmada anne baba geçişini araştırmışlardır. Kadınların daha yüksek oranda bu bozukluktan etkilendiği ancak farklı grupların pedigrisi çalışmalarında annesel ya da babasal geçişe ait belirgin heterojenitenin bulunmadığını saptamışlardır. Bu çalışma sonucunda bipolar anne çocukları ile bipolar baba çocukları arasında oransal fark görülmemiş, böylece önceki çalışmadaki annesel geçiş fikri desteklenmemiştir (171).

BB'nin etiyopatolojisinde rol oynayan serotonerjik ve monoaminerjik dizgelerde yer alan birçok gen polimorfizmi BB'nin ilişkilendirme (association-assosiasyon) çalışmalarında incelenmiştir. Her iki dizge üzerinde de etkisi olan X kromozomu üzerinde yer alan monoamin oksidaz A (MAO-A) geni ile yapılan ilişkilendirme çalışmaları çelişkili sonuçlar vermektedir. MAO-A geninde intron 2'deki CA tekrar geninin BB ile anlamlı ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur ancak sonraki çalışmalar bu bilgiyi desteklememiştir.

Üzerinde çok çalışma yapılan bir başka aday gen serotonin taşıyıcı (5HTT) genidir. Lasky-Su ve arkadaşlarının(2005) yaptığı bir meta-analiz çalışmasında 17q11-12'de bölgesinde kodlanan 5HTT gen polimorfizmi ile BB arasında belirgin ilişki saptanmıştır. Ancak bu bulguyu destekleyen çalışmalar oldukça azdır ve 5HTT gen polimorfizminin BB'ile ilişkisi olmadığı görüşü ağırlık kazanmaktadır. Benzer şekilde monoaminerjik nörotransmitterlerin yıkımında rol oynayan katekol-O-metiltransferaz (COMT) geni de araştırılan bir genidir, bu genle yapılan ilişkilendirme çalışmaları da tutarsız sonuçlar vermektedir (172).

BB' de genetik geçişin biçimi henüz aydınlatılamamıştır, ancak bunun çok sayıda genle ilişkili olduğu, yani multigenetik risk ve çevresel faktörlerin sorumlu olduğu bir kompleks geçiş olduğu düşünülmektedir (150).

2.2.5.2 Kindling (Tutuşma) Teorisi

Tutuşma fenomeni klinik bağlantıları da bulunan bir laboratuvar bulgusudur. Bu fenomen, nörolojik hastalıkların (epilepsi) yanısıra, psikiyatrik hastalıkların etiolojisiyle ilgili yeni kuramların doğmasını sağlamıştır. Şizofreni, psikomotor epilepsi, duygudurum bozuklukları, alkolizm tutuşma fenomeni ile bağlantısı bulunan hastalıklardandır (173).

Tutuşma, tek nöron kayıtlarında görülen post-tetanik potansiyasyona benzer bir durumdur ve üç bileşeni vardır: İlk uyarandan sonra belirli bir zaman geçer ve bu uyarana nöronal yanıt yoktur, yineleyen uyarılardan sonra yanıt verebilirlik artar, sonuçta gözlenebilen ya da gözlenemeyen yanıt meydana gelir (epileptik nöbet, psikiyatrik belirti vb).Beynin bütün bölgeleri tutuşma fenomenine aynı hızla yanıt vermez, kimi daha hızlı kimi daha yavaş yanıt verirken, bazı bölgeler hiç yanıt vermeyebilir. Limbik bölgeler, özellikle de amigdala, piriform korteks ve olfaktör bulbus tutuşmaya iyi yanıt veren alanlardır. Hipokampusun yanıtı daha fazla olabilir. Tutuşma fenomeninde eşik altı uyarılar ne kadar fazla tekrarlanırsa, sonraki deşarjların amplitüd ve süresi de o kadar fazla olur. Ancak tutuşma yalnızca dışardan verilen elektriksel uyarılar ile oluşmaz, kendiliğinden de meydana gelebilir. Tutuşma akut bir olumsuz uyarana maruz kalmakla olduğu kadar, kronik etkilenme sonucunda da oluşur (174).

Psikososyal olumsuzluk yaratan etmenlerin duygudurum bozukluğunun ilk nöbetinde diğer dönemlere göre daha fazla görülmesi ve sonraki nöbetlerin kendiliğinden oluşabilmesi tutuşma fenomeni ile açıklanabilir(174). Psikososyal olumsuz uyarının tipi, büyüklüğü, oluş

sıklığı hastalığın uzun dönemli gidişinde önemli bir yere sahiptir (175). Deneysel olarak sıçanlara kokain verilerek oluşturulan davranışsal duyarlılıkta dozun (uyaran büyüklüğü) yanısıra, maddenin yineleyici biçimde verilmesi (uyaran sıklığı) de önemli rol oynar. Kokainin verilme biçiminin sonraki davranışsal yanıtın büyüklüğünü ve süresini etkilediği gösterilmiştir. Kokainin düşük ve yineleyici dozda verilmesinin, yüksek ve tek dozda verilmesine göre daha fazla davranışsal yanıtı yol açtığı bulunmuştur(174). Üstelik sonraki dozlarda ortaya çıkan davranışsal yanıt, kokainin ilk verildiği dönemdeki öğrenme ve uyum ile ilişkilidir. Bu ilişki, bellek ve öğrenme ile ilgili nörobiyolojik yolların duyarlı hale geldiğini ve sonraki davranışsal yanıtı etkilediğini göstermektedir. Diğer yandan Fontana ve arkadaşları (1991) bu duyarlılığın ödüllendirme ile ilgili olduğunu, bunun da nükleus akümbensteki dopamin artışına bağlı olduğunu göstermişlerdir(176). Duygudurum bozukluklarında yineleme, belirtilen bu duyarlılıkla ilişkilendirilmiştir. Yani bellek ve öğrenme ile ilgili nöronal yollarda bir duyarlılık oluşmakta ve bu duyarlılık bir sonraki nöbet için yatkınlık oluşturmaktadır. Bu duyarlılığın iki tipi olduğu düşünülmektedir: bunlar da olumsuz uyaran etmeniyle ilgili ve hastalıkla ilgili duyarlılıktır. Olumsuz uyaran etmeniyle ilişkili duyarlılığı oluşturan değişkenler: olumsuz uyarının tipi, niteliği, niceliğiyle ilgili değişkenlerdir ve bunlar nöronal sistemlerde farklı etkiler yaratmaktadırlar. Duygudurum bozukluğunun kendisi ile ilgili duyarlılık ise şöyle açıklanabilir: duygudurum nöbetinin başlaması, ilgili nöropeptit, reseptör ve ileti sistemlerini etkileyerek bellek sistemlerinde etki yaratır ve bu etkilenme diğer nöbetler için zemin hazırlar, böylece nöbet oluşumu kolaylaştırır. Bu açıklama tutuşma modeliyle örtüşür. Bir kez nöbet oluştuğunda diğerlerini kolaylaştırabilmektedir(174).

2.2.5.3 Nörotransmitter Kuramları

BB'de nörotransmitter etkileri ile ilişkili kuramlar, farmakolojik tedavilerin etkilerinin araştırılması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmalar biyolojik aminler üzerinde yoğunlaşmaktadır. Monoaminlerin, (norepinefrin (NE) , serotonin (5HT) ve dopamin) eksikliğinin ya da fazlalığının ve işlevlerinde ortaya çıkan değişimin veya reseptörlerindeki sayı ve duyarlılıklarındaki değişiminin hastalığın oluşumunda önemli etkileri olduğu düşünülmektedir.

Manide NE aktivitesinde artış olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı kontrollere kıyasla manik hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) MHPG (3-metoksi-4-hidroksifenilglükol) ve idrar NE, VMA (vanilmandelik asit) düzeylerinin daha yüksek bulunduğu ve Li sağaltımıyla BOS

MHPG ve idrar NE düzeylerinin anlamlı ölçüde azaldığı belirlenmiştir(177). Özerdem ve arkadaşlarının (2004) yaptığı bir çalışmada Li'un periferel noradrenerjik aktivite üzerindeki akut ve kronik etkilerine bakılmış ve α 2 adrenoreseptör antagonisti idazoxan verilen 10 sağlıklı gönüllü ile kronik Li kullanımının plazma norepinefrin düzeylerini anlamlı olarak artırdığı bulunmuştur(178).

Dopamin aktivitesinin genel olarak manide yükseldiği düşünülmektedir. Dopamin aktivitesini arttıran L-DOPA'nin, dopamin geri alımını inhibe eden kokain, amfetamin gibi ilaçların manik belirtileri tetiklemesi bu görüşü desteklemektedir(168). Manik belirtilerin tedavisinde ise dopamin reseptor antagonistleri olan antipsikotik ilaçlar etkili olmaktadır(153). Norepinefrin ile serotonin geri alımını engelleyen trisiklik antidepresanlar ve monoamin oksidaz inhibitörleri manik kaymaya neden olabilmektedir(179). Tedaviye dirençli depresyon hastalarında dopamin ve norepinefrin salınımını arttıran metilfenidat ve amfetamin gibi ilaçlar belirtilerde düzelmeye sağlayabilmektedir(180).

Tüm bu çalışmalar BB'un etiyolojisinde nörotransmitter sistemlerinin rolü olduğunu düşündürmekle birlikte bu bozuklukta hangi nörotransmitterin, nasıl sorumlu olduğu kesin olarak bilinmemektedir.

2.2.5.4 Nöroanatomik çalışmalar

Beyin görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler BB'deki nöroanatomik değişiklikleri inceleme olanağı sağlamaktadır. BB "beyin kökenli" bir bozukluk olduğuna ilişkin hiç kuşku kalmamış olmasına rağmen, altta yatan nöroanatomik nedenler belirsizliğini korumaktadır (181).

Erişkin bipolar hastalarda rastlanan en sık nörogörüntüleme bulgusu, nörofizyolojik temelleri bilinmemekle birlikte, beyaz cevher yoğunluğunda artmadır (182). BB olan ergenlerde yoğunluk alanları araştırıldığında serebral hemisferlerde azalmış yapısal asimetri ve beyaz cevherde artmış yoğunluk saptanmıştır(183).

Çocukluk çağı BB'sinde yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG) çalışmaları prefrontal beyaz cevher yolları yanısıra anterior singulat, ventral prefrontal korteks, superior temporal girus, amigdala, hipokampus ve putamen anormaliteleri göstermiştir(154). Bu bulgulardan prefrontal korteks hacminde azalma(184), süperior temporal girus ve putamen hacimindeki artış (182) BB'li erişkinlerdeki bulgularla uyumludur. Hipokampus

hacimlerinde, erişkin BB yapısal MRG çalışmalarında herhangi bir değişiklik olmadığının (185) gösterilmesine karşın, çocuk ve ergen BB'deki çalışmalarda hipokampus hacimlerinde sağlıklı kontrollere göre azalma saptanmıştır(186,187). Bununla birlikte, erişkinlerde amigdala büyük ya da küçük bulunmakta iken yalnızca BB'li çocuklarda ve ergenlerde daha küçük amigdala hacimleri bildirilmektedir (183,188). Ülkemizde Şentürk ve arkadaşlarının(2008) yaptığı çalışmada BB ötimik ergenler ve sağlıklı kontrol grubunda amigdala hacimleri karşılaştırılmıştır. Bu araştırmanın sonucunda amigdala hacimlerinde anlamlı farklılık saptanamazken, BB'li ergenlerde hastalık süresi ile sağ ve sol amigdala hacimlerinin birbiriyle ters orantılı olduğu bulunmuştur (189).

Fonksiyonel MRG (fMRG), dikkat ya da duygudurum uyararı işleme gibi özgül beyin işlevlerindeki aktiviteyi değerlendirmeyi sağlar. fMRG özgün psikolojik yapılanmaya dayanan dikkat ve duygusal uyarı gibi beyin işlevlerini inceler. Bu teknik; olgu, tek bir beceriye dayanan davranışsal ya da bilişsel taskı gerçekleştirirken beynin görüntülenmesi ilkesine dayanır (190). Yapılan fMRG çalışmalarında BB tip I olan çocukların ürkütücü ve saldırgan yüzlere yanıt olarak, kontrol grubuna göre daha fazla amigdala ve ventrolateral prefrontal korteks aktivasyonu gösterdikleri saptanmıştır (190). Bir başka fMRG çalışmasında ise mutlu ve kızgın yüzlere yanıtta ventrolateral prefrontal korteks aktivitesinde azalma ve daha fazla amigdala aktivasyonuna rastlanmıştır (191).

Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS), lokalize beyin bölgelerinin nörokimyasını incelemede in vivo, girişimsel olmayan ve iyonize radyasyon içermeyen bir yöntemdir. MRS, beyindeki lokalize bir bölgenin biyokimyasal kompozisyonunu yansıtan "frekans-sinyal şiddeti" spektrumu şeklinde bilgiler verir. Çocuk ve ergenlerde yapılan MRS çalışmaları, BB'li çocuklarda bazal ganglionlar ve frontal lobda Glutamat/ Kreatin (Glx/Cr) oranında artış göstermektedir(192). Buna ek olarak, BB'li çocuklarda manik dönemde anterior singulat korteks (ACC)'de artmış Myo-inozitol/Kreatin (mI/Cr) düzeyleri gözlenmiştir (192). Dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK), N-Asetil Aspartat/Kreatin (NAA/Cr) oranının ötimik BB'li çocuklarda (193) ve daha önce hiç ilaç tedavisi almamış BB'li ergenlerde (194) sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır. BB'li ebeveyn çocuklarının normal kontrollerle karşılaştırıldıkları bir çalışmada, BB olan BB'li ebeveyn çocuklarının normal kontrollerden daha düşük DLPFK NAA düzeylerine sahip oldukları, olası prodromal BB belirtileri bulunan çocukların ise sağlıklı kontrol grubuna benzer NAA/Cr oranlarına sahip oldukları gözlenmiştir(194). Bu gözlemler NAA/Cr oranı değişikliklerinin

durumsal bir bulgu olduğunu ve DLPFK NAA düşüşünün BB'nin gelişmesinden sonra ortaya çıktığını düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalar gözden geçirildiğinde; çelişkili sonuçlar olmasına karşın elde edilen veriler BB'de prefrontal-subkortikal limbik yolakta anormallikler olduğunu düşündürmektedir. Çocuk ve ergenlerde yapılacak kontrollü ileri beyin görüntüleme çalışmaları ile erken dönemde bu bozukluğun hangi beyin yapılarını etkilediği saptanabilecektir.

2.2.5.5 Psikososyal kuramlar

Duygudurum bozukluklarının ilk dönemlerine, sıklıkla stres verici yaşam olaylarının öncülük ettiği klinik gözlemleri bildirilmiştir. Bu gözlemi açıklamak için öne sürülen duyarlılaşma modeli ile ilk döneme eşlik eden stresin beyin biyolojisinde uzun süreli değişikliklere yol açtığı saptanmıştır(195). İlk nöbeti tetikleyen yaşam olaylarının çoğunun özgül olmadığı, biyolojik ve ruhsal yatkınlık olduğunda rahatsızlığın başlamasında önemli etken oldukları bildirilmiştir (151).

Denilebilir ki çok değişik ve özgül olmayan psikososyal zedelenmeler arasında depresyona yatkınlık sağlayan en önemli etken erken bebeklik ve ilk çocukluk yıllarında karşılaşılan anne babadan uzun süreli ayrılma durumlarıdır. Bu çağda geliştirilmiş bir bebeklik ya da çocukluk depresyonu yaşamın sonraki yıllarında görülebilen çökkünlüğün en önemli kaynaklarından biridir. Bu tür yoksunlukların çocuğun strese karşı hipotalamus-hipofiz-sürrenal dizgesinin tepkimesini artırarak hem nöroendokrin dizgenin, hem beynin gelişiminde önemli izler bırakabileceği düşünülebilir (151).

BB geliştirme riski yüksek bir grup olarak BB'li anne babaya sahip çocuklarda, davranım bozuklukları, eşduyum güçlüğü, anlayışsızlık ve çatışmayı anormal yollardan çözme yöntemleri okul öncesi dönemde de gözlenmiştir. Psikiyatrik sorunlar, depresif belirtiler ve davranım sorunları 6 yaş sonrası belirginleşir. BB'li anne babaya sahip çocuğun eşduyum yoksunluğu ve anormal biçimde çatışmayı çözmek gibi belirtilerinin anne babasında mevcut olduğu bilinir. BB'li hastaların öfkelerinin geç yatıştığı bilinir. Bu, doğal olarak anne baba çocuk ilişkilerine de yansiyacaktır (196).

2.2.5.6 Psikodinamik Etkenler

Abraham 1912'de melankolik depresyonla yas arasında karşılaştırma yapmış; her iki durumda da kişinin kayıp yaşadığını ancak yas tutan kişinin daha çok kaybettiği kişi ile ilgilenmesine karşın, depresyondaki kişide daha çok suçluluk duygularının egemen olduğunu saptamıştır (197).

Freud(1917), Abraham'ın düşüncelerine katılmış, yas yaşantısında görülen gerçek nesne yitimine karşılık depresyondaki kişide iç dünyadaki bir kayıptan söz etmiştir. Freud'a göre kaybedilen nesneye karşı olan öfke, depresyondaki kişilerde iç dünyasındaki içselleştirilmiş olan sevgi nesnesine çevrilmektedir (198).

Abraham(1924), 'a göre mani depresyona karşı bir savunma gibidir. Depresyona neden olan aşırı katı ve baskıcı süper egoya karşı manide bir başkaldırı yaşanmaktadır (198). Freud'a göre ise mani, ego ile süper ego arasında füzyon görevi görür. Bu iki yapı arasındaki çatışmada harcanan enerji manide zevk alma amacına yönelik kullanılır (197).

Melanie Klein, (1940), manik depresif durumları, bebeklik döneminde olumlu içsel nesnelere geliştirememiş olmanın bir yansıması olarak kabul eder (151). Bibring'e(1953), göre ise depresyon, idealler ve gerçekler arasındaki gerilimden kaynaklanır. Mani ise depresyona karşı ödünleyici ikincil bir tepki, ya da narsisistik beklentilerin düş gücüyle karşılanma çabalarının bir anlatımıdır (151).

2.2.6 Klinik Görünüm:

BB tanı ölçütleri, erişkinlerden çocuklara uyarlandığı için bir karmaşa mevcuttur. Bu nedenle çocuk ve ergenlerde BB tanısı sıklıkla atlanmakta ya da gereksiz tanı konmaktadır. (154). Amerikan Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü (NIMH) 'nün fenomenoloji çalışmasında 1995-1998 yılları arasında başlayan çocuk ve ergen BB'lerin %6,3'unun DSM-IV BB Tip I tanı ölçütlerine tamamen uyduğu saptanmıştır (199).

Çocukluk çağı BB ciddi ve kronik gidişli bir bozukluktur. Erişkinler ile karşılaştırıldığında farklı klinik görünümleri vardır. Çocukluk çağı BB'de manik atak sırasında irritabilite, disfori gibi belirtiler öforiden daha sık görülür, karışık ve hızlı döngüler belirgindir. Bu nedenle atağın başlangıcını saptamak her zaman mümkün olamamaktadır (200). Ergenlik döneminde manik belirtiler genellikle karmaşıktır. Bu dönemde manik atak

sırasında psikotik belirtiler, duyguduruma uygun olmayan varsanılar, paranoya, düşünce bozuklukları, duygudurumda dalgalanmalar daha sık gözlenir ve psikotik bozukluklarla ayırımı yapmak önemlidir (154). Yaş büyüdükçe belirtiler ve klinik görünüm, erişkin döneme benzer özellikler sergilemeye başlamaktadır. Karışık ve hızlı döngülerin görülme sıklığı azalmakta, atak dönemleri daha net tanımlanabilir olmaktadır (201).

BB olan çocuklarda erişkinlere benzer olarak yükselmiş duygudurum, grandiozite, uyku ihtiyacında azalma, hiperseksüel davranışlar, düşünce hızlanması görülür. Çocukluk çağı gelişimsel dönemlere özgü davranışlarla patolojik bulguları ayırt etmek gerekir (154). BB seyrinde gelişimsel ve sosyal sınırlara uygun olmayan okul devamsızlığı, fikir uçuşması, tehlikeli oyunlar ve uygunsuz artmış seksüel aktivite gibi davranışlar görülebilir (202).

Manik dönemde çocuklar ve ergenlerde düşünce akışında hızlanma tipiktir. Fikir uçuşması erişkinlere benzerdir ancak içerik yaşa özgüdür. Hızlı konuşma hemen tüm yaş gruplarında benzerdir ve durdurmak güç olabilir. Azalmış uyku miktarı çoğunlukla uyku öncesi aşırı aktiviteye bağlı olabilir. Odalarını tekrar tekrar düzenleme gibi amaca yönelik etkinliklerde artış görülebilir (203).

Çevredeki ufak bir karışıklık bile manik çocukta belirgin distraktibilite yaratabilir. BB'li çocuk ve ergende artmış motor ve amaca yönelik aktivite normal aktivitelerini fazla yapıyormuş izlenimi verebilir. Yaşa özgü davranışlarda tehlike düzeyi yüksek, zevk veren aktiviteler belirginleşir. Tüm yaş gruplarında aşırı cesaret ve meydan okuma çok yaygındır. Ergenlerde hızlı araba kullanma, çocuklarda ise pencereden atlayabilecekleri, ağaçların ve çatıların üzerinden uçabilecekleri inançları olabilir (203). Çocuklarda hiperseksüalite cinsellik içeren küfürlü konuşma, cinselliğe ilişkin uygunsuz söz ve davranışlar, aşırı masturbasyon, ergenlerde ise sık partner değiştirme şeklinde olabilir (203).

Grandiozite, psikomotor ajitasyon ve rahat, bulaşkan davranış gibi önemli manik belirtileri diğer yaygın çocukluk çağı özelliklerinden ayırt etmek gerekir. Övünme, hayali oyun, aşırı hareketlilik ve çocuksu patavatsızlık çocuklarda görülebilen mani ile karıştırılabilecek dönem özellikleridir (202).

Küçük çocuklarda klinik görünümler genellikle kötüleşen yıkıcı davranışlar, huysuzluk, gece geç yatma, impulsivite, hiperaktivite ve konsantrasyon zorluğudur. Ayrıca

döngüsel dikkat süresindeki kısalık, engellenmeye karşı toleransın azalması, patlayıcı öfke nöbetleri, depresyon ve okul performansında azalma görülebilmektedir (219).

BB'de döngü ile birlikte olan çeşitli örüntüleri ve fazları tanımak önemlidir (204). Ergenlerde görülen majör depresyon ataklarındaki hangi belirtilerin ileride BB gelişmesinde rol oynayabileceği çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir. Bunun için risk faktörleri şunlardır; depresif döngünün hızlı başlaması, psikomotor retardasyon ve psikotik özellikler içermesi, aile öyküsünde duygudurum bozukluğu olması (özellikle BB) , antidepresanlarla tedavi sonrası mani ya da hipomani öyküsünün olmasıdır (205).

Bir başka görüşe göre çocuklarda en sık görülen BB uzun süreli, hızlı döngülü ve karma mani ile kendini gösteren tablodur. Tabloya irritabilite hakim olduğu için atipik olarak değerlendirilebilir. İrritabilite sürekli, ileri derecededir ve şiddet davranışları içerebilir. Döngüler yılda 365'e ulaşan sayıda ultradian olabilir (154). İrritabilite en sık belirtidir ancak patognomonik değildir (206).

Bazı araştırmacılar manik ergenlerde; psikotik belirtiler, duygudurumla uyumlu olmayan hallusinasyonlar, düşünce bozukluğu, duygu durum dalgalanmaları, şiddetli davranım bozukluğu gibi belirtilerin ağırlaşmış belirtiler olduğunu öne sürmüşlerdir (146,205). Bu değişken görünüm, onlu yaşlardaki gençlerde BB' nin atlanmasına yol açabilir ve çoğunlukla şizofreni ile karışabilir (146,205).

BB Tip II tanısı koyabilmek için, çocuk ya da ergen bir majör depresif atak geçirirse, dikkatli bir öyküyle hipomani dönemlerinin olup olmadığı saptanmalıdır (154).

2.2.7 Gidiş ve Sonlanım

Çocuk ve ergenlerdeki BB'nin erişkinlikteki gidişi ile ilgili veriler için uzunlamasına yapılan çalışmalar gerekiyorsa da erişkin çalışmalarının bu konu üzerine bazı ilginç bulguları vardır. Buna göre BB'nin 12 aylık izlem ve yaşam boyu izlem oranlarının benzerliği, bu durum bir kez oluşunca, kronik olarak devam ettiğini düşündürebilir. Geller ve arkadaşlarının (2001), prepubertal BB olan çocuklardaki iki yıllık izlem çalışmasının sonuçlarına göre; prepubertal BB olanlarda görülen kronikleşme ve relaps oranlarının yüksekliği, karışık mani, sürekli döngü ve psikoz olan erişkinlerde bildirilen kronik gidiş ve kötü sonuçlar ile uyumludur (207). Geller ve arkadaşları (2004), 86 prepubertal BB olan çocuklarda yaptığı dört yıllık izlem çalışmalarında bu çocukların %77'sinin ultradian duygudurum ataklarının

olduğunu saptamış, mani ya da hipomani başlangıç yaşını 7.4 yaş, atak uzunluğunu ortalama 3.5 yıl olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada annenin ebeveynlik yetilerinin iyi olması ve çocuğuyla olumlu ilişki kurabilmesinin iyileşme oranlarını arttırdığını ve psikotik belirtilerinin varlığının hastalıkla geçen yaşam süresini uzattığını saptamışlardır(208). Genç erişkinlik dönemini de içeren BB olan çocuk ve gençlerle yapılan 8 yıllık izlem çalışmasında, benzer sonuçlar elde edilmiş ve 18 yaşını geçen gençlerin %35'inde madde kullanım bozukluğu olduğu bildirilmiştir(75).

Strober ve arkadaşları (1995), BB olan 54 ergen hastayı beş yıl süreyle izlemişlerdir. Bu izlem sonucunda hastaların %4'ünde belirtilerin sürdüğünü, %44'ünde hastalığın major depresyon ya da mani atağı şeklinde yinelenme gösterdiğini, %21'inde ise iki ya da daha fazla atak görüldüğünü belirtmişlerdir (207).

Findling ve arkadaşlarının(2003) yaptığı çalışmada ise; hastalığın ilk yıllarında ataklar arasındaki iyilik dönemlerinin daha uzun olduğu, yıllar geçtikçe bu sürenin kısaldığı, atakların birbiri için tetikleyici rol oynadığı ve tedavi edilmediği takdirde hastalığın şiddetinin artarak devam ettiği bulunmuştur(154).

Lewinsohn ve arkadaşlarının, 2000 yılında yaptığı bir epidemiyolojik izlem çalışmasında; randomize seçilmiş 1507 kişilik toplum örnekleme ile ergenlik dönemi boyunca iki kez görüşülmüş, bunların içinden 893 kişi ile de 24 yaşında tekrar görüşülmüştür. Birbiriyle karşılaştırılan beş grup; 17 BB, 48 BB BTA (irritabilite/yükselmiş duygudurum ve diğer mani belirtilerinden biri olan grup), 275 Major Depresif Bozukluk (MDB), 49 yıkıcı davranış bozuklukları, 307 sağlıklı kontrolden oluşmaktadır. Bu çalışmanın sonuçlarında; MDB tanısı alan ergenlerin, 24 yaşında %1'den azı BB'ye dönüşmüştür. Ergenlikte BB insidansı 19-23 yaşları arasında artmıştır. BB BTA grubu olanlarda erişkinlikte antisosyal ve borderline belirtiler açısından artış gözlenmiştir. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında BB ve BB BTA grubunda psikososyal fonksiyonlarda bozulma oranı ve tedavi gereksiniminin daha fazla olduğu saptanmıştır. BB BTA olan ergenlerde genç erişkinlikte MDB ve anksiyete bozukluğu oranlarında artış gözlenmiştir. BB BTA grubunda artmış komorbidite ve işlevsellikte bozulma görülmesine rağmen 4 yıllık izlemde maniye dönüşüm gözlenmemiştir (12).

Birmaher ve arkadaşlarının (2006) yaptığı çok merkezli, geniş örneklemlili 'Course and Outcome of Bipolar Disorders(COBY-Pediatric bipolar spektrum bozuklukların klinik

görünümü ve gidişi) olarak da adlandırılan izlem çalışmasında BB tip I, BB tip II ve BB BTA olan 413 ergen değerlendirilmiştir. Çalışma grubunda duygudurum belirtilerinin başlangıç yaşı 8,4 yaş, epizod başlangıcı ise 9,3 yaş olarak belirtilmiş, 4 yıllık izlem sürecinde çalışmada yer alan BB tip II tanılı gençlerin %25' inin BB tip I'e, BB-BTA tanılı gençlerin %20' sinin de BB tip I'e %18' inin BB tip II' ye geçiş gösterdiği saptanmıştır. Çalışmaya katılan gençlerin %81' inde indeks epizodlarının başlangıcından 2,5 yıl sonra tam iyileşmenin sağlandığı, BB tip I'lerin BB-BTA'ya göre daha yüksek oranda iyileşme gösterdiği, BB tip I ve BB tip II'lerin de BB-BTA ya göre daha kısa sürede tam iyilik haline ulaştıkları belirtilmiştir. BB-BTA, prepubertal başlangıç, beyaz olmayan ırk, uzun hastalık süresi ve ailede hipo/mani öyküsünün tam iyileşmeyi olumsuz etkilediği, her iki ebeveynle yaşıyor olmanın ve yüksek sosyoekonomik düzeye sahip olmanın tam iyileşme olasılığını arttırdığı gösterilmiştir. Tam iyileşme sağlayanların %62,5' unda 1,5 yıl içinde sendromal yineleme (tanı ölçütlerini karşılayan epizod) olduğu ve sendromal yinelemenin BB tip I ve BB tip II tanıları olan gençlerde BB-BTA tanılı gençlere göre daha fazla oranda ve daha hızlı geliştiği belirtilmiştir. İzlem süresince olguların %33'ünde 1 kez, %20'sinde 2 kez ve %10' unda 3 ve üzeri yineleme olduğu belirtilmiş, yinelemeler %60 oranında depresif epizod olarak tanımlanmış ve depresyonu sırasıyla hipomani, mani ve karma epizod izlemiştir. BB tip I, BB tip II, düşük SED, ailede mani/hipomani öyküsü yineleme için artmış risk olarak tanımlanmıştır. Çalışmaya katılan gençlerin izlem sürecinin % 60'ında (%41,8'inde subsendromal olmak üzere) semptomatik oldukları ve izlem süresince BB tip I ve BB-BTA tanılı gençlerde eşik altı belirtilerin sendromal belirtilerden daha fazla olduğu belirtilmiştir. BB-BTA grubu diğer gruplara göre daha uzun süre eşik altı belirtiler gösterirken, BB tip I ve BB tip II gruplarında BB-BTA ya göre daha uzun süre sendromal belirtiler göstermiştir (76).

Axelson ve arkadaşları tarafından yapılan Longitudinal Assessment of Manic Symptoms (LAMS- Manik belirtilerin uzlamsal değerlendirilmesi çalışması) çalışmasında yükselmiş duygudurumla ilişkili belirtiler (öfori ve/veya irritabl duygudurum, tekrarlayan öfke nöbetleri, vb) gösteren 6-12 yaş arası 706 çocuk başlangıçta, 1. ve 2. yıl sonunda değerlendirilmiş. Yükselmiş duygudurum belirtileri gösteren çocukların sadece %25'inin Bipolar Spektrum Bozuklukları(BSB-BB I,II,BTA,siklotimiyi içerir) tanısını karşıladıkları, %52 sinde ciddi, tekrarlayan öfke nöbetleri, %35' inde kronik irritabilite %26'sında Yıkıcı Duygudurumu Düzenleyememe Bozukluğu (YDDB) (DMDD-Disruptive Mood Disregulation Disorder) fenotipi gösterilmiştir. YDDB fenotipi taşıyan çocukların manik ve depresif belirtilerin şiddetini değerlendiren ölçeklerden anlamlı olarak yüksek puan aldıkları ancak

YDDB fenotipini karşılayan ile YDDB fenotipini karşılamayan grup arasında başlangıçta Bipolar Spektrum Bozuklukları(BSB-BB I,II,BTA,siklotimiği içerir) tanıları açısından fark saptanmadığı, izlem sürecinin sonunda da YDDB' nin BSB tanısı gelişimi ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir (77). İzole BSB tanısı olan grup ile komorbid DEHB olan BSB grubu arasında duygudurum belirtilerinin başlangıç yaşı açısından fark saptanmazken, semptom şiddeti ve genel işlevsellikte azalma komorbidite ile ilişkili bulunmuş, BSB'nin hastane yatışı için DEHB'ye göre 4 kat artmış risk taşıdığı belirtilmiştir (78)

2.2.8 Yüksek Risk Grubu Çalışmaları

Son yıllarda yapılan çalışmalar doğrultusunda çocuk ve ergenlerde sendromal BB'a gidiş için artmış risk olarak tanımlanan klinik fenotipler üzerine görüş birliği sağlanmıştır. BB tanılı ebeveynlerin çocuklarında BB I/II gelişimden yaklaşık 10 yıl önce hastalığın 'yüksek riskli' eşikaltı görünümü tanımlanmaktadır (79). BB için risk oluşturan bu eşikaltı öncüllerin genel işlevsellik ve yaşam kalitesi üzerine hatırı sayılır ölçüde etkisi olduğu belirtilmektedir. (80). Axelson ve arkadaşları (2006) 1. veya 2. derece yakınlarında mani öyküsü ile işlevselliği etkileyen kısa, tekrarlayan eşik altı hipo/mani ve depresif epizodları olan gençlerin %50'sinden fazlasının 5 yıl içinde BB tip I veya BB tip II tanısı aldığını belirtmişlerdir (81). MDB tanılı çocuk ve ergenlerin de ilk depresif ataklarından 2 ila 4 yıl sonra %15-49 oranında BB tip I veya BB tip II' ye geçiş gösterdiği belirtilmektedir. BB tip I veya tip II'ye geçişin en yüksek oranda erken başlangıç, eşikaltı hipomani, psikoz ve epizodik seyreden duygudurum dalgalanmaları ve ailede mani öyküsü olan depresif olgularla ilişkili olduğu belirtilmiştir (82).

BB gelişiminde en önemli risk faktörü olarak BB'nin ailesel geçişi gösterilmektedir (83). Son çalışmalar BB tanılı ebeveynlerin çocuklarında %20'lere varan oranda BB gelişimi olduğunu belirtmektedir (84). BB tanılı ebeveynlere sahip genç popülasyonunun BB'nin yanı sıra anksiyete bozukluğu ve yıkıcı davranım bozuklukları gelişimi açısından da risk altında olduğu bildirilmiştir (85). BB tanılı ebeveynlerin çocuklarının bir duygudurum epizodu geçirmeden önce prodromal duygudurum ve davranışsal belirtiler (86) ile nörokognitif işlevsellikte (87) ve beyin aktivasyonunda (88) farklı paternler sergiledikleri belirtilmektedir.

Yapılan çalışmalar ebeveynlerinden birinde BB tip 1 veya 2 olan çocuklarda en az 3 davranışsal fenotipin varlığının BB geliştirmek için artmış riskin sinyali olabileceğini belirtmektedir. COBY çalışmasında ailesinde BB tip I veya II olan BB-BTA grubunda

hastalık geliştirme riski %58, ailesinde BB olmayan BB-BTA grubunda ise %36 olarak raporlanmıştır (76).

Pittsburgh Üniversitesinde yapılan BIOS (Bipolar Offspring Study) çalışmasında BB tanılı ebeveynlerin çocukları araştırılmış ve sağlıklı/BB tanısı olmayan ebeveynlerin çocukları ile karşılaştırılmıştır. Her iki ebeveynde BB tanısının olduğu grupta daha fazla oranda BB tanısını olduğu, ebeveyninde ve kendisinde BB tanısı olan gençlerin %75'inin 12 yaşından önce BB-BTA veya depresyon için tanı ölçütlerini karşıladığı belirtilmiştir (89). 233 BB tanılı ebeveynin 7-17 yaş arası 388 çocuğu değerlendirilmiş ve 41 olguda BB tanısı saptanmıştır. BB tanısı alan grupta kız cinsiyetin daha fazla olduğu, sosyoekonomik düzeyin daha düşük olduğu, annelerinin daha erken yaşta doğum yaptığı belirtilmiş ve fiziksel/ cinsel istismar öyküsü, antidepresan veya stimulan kullanımı bu grupta anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (85). 2013 yılında yayınlanan son verilerinde duygudurum labilitesinin, özellikle irritabilitenin, BB tanılı ebeveynlerin çocuklarında prodramal BB fenotipi için potansiyel bir aday olarak görüldüğü belirtilmektedir (90). Ebeveynde BB tanısı olan gençlerde kontrol grubuna göre yaşam boyu özkıyım düşünceleri daha yüksek oranda tanımlanmış ve özkıyım düşüncelerinin olguda duygudurum bozukluğu, saldırganlık, cinsel istismar ve aile içi çatışmalarla pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (91). Ebeveynlerinde BB olan BB tanılı gençlerde (n=35) Çocuklar İçin Davranış Değerlendirme Ölçeği (CBCL/ Child Behavior Checklist) toplam ve içe yönelim, agresyon, disregülasyon ve duygudurum labilitesi alt test puanlarının ebeveynlerinde BB olan ancak kendisinde BB tanısı olmayan gençlere (n=319) ve sağlıklı ebeveynlere sahip gençlerden (n=235) oluşan kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, BB tanılı ebeveynlerin BB (-) çocuklarında da bu puanların kontrol grubuna göre yüksek olduğu bildirilmiştir (92). Daha küçük yaş grubu değerlendirildiğinde ise ebeveynlerinde BB olan okul öncesi yaş grubundaki çocukların ebeveynlerinde BB tanısı olmayan kontrol grubuna göre CBCL'nin agresyon, duygudurum disregülasyonu, uyku bozukluğu ve somatik yakınmalar alt testlerinden anlamlı olarak daha yüksek puanlar aldıkları, ve bu belirtileri hedef alan erken dönem müdahalelerinin gerekli olduğu belirtilmiştir (93).

2.2.9 Tedavi

BB hem çocuklar hem de erişkinlerde psikososyal zorluklara yol açan, morbidite ve mortalitesi olan ciddi bir psikopatolojidir. Bu nedenle hastalığın hem akut ataklarını tedavi

etmek hem de atakların şiddet ve sıklığını azaltarak ortadan kaldırmak tedavinin başlıca hedefleridir (153).

BB' de tedavi seçimi; bozukluğun şiddeti, alt tipi, atak türü, kronik olup olmaması, başka bir eş tanının varlığı, yaş, aile ve olgunun özellikleri ile beklentileri, ailesel ve çevresel durum, ailede psikiyatrik bozukluk öyküsü gibi etkenlere bağlıdır (94). Çocuk ve ergenlerde BB'de önerilen tedavi akış şemalarında ilk basamak tedavileri olarak Lityum, valproat, karbamazepin gibi duygudurum düzenleyiciler ya da olanzapin, ketiapin ve risperidon gibi atipik antipsikotiklerin tek başına tedavide kullanılması önerilmektedir (95).

2.2.9.1 Duygudurum Düzenleyiciler

Lityum: Lityum FDA tarafından 12-17 yaşta BB'deki manik atak için ilk onay alan ilaçtır. BB'li gençlerde tedavi onayı almış olmasına rağmen, pediatrik BB'deki tedavide özellikle lityumun etkinliğini değerlendiren az sayıda çalışma vardır (96).

Açık uçlu çalışmalar çocukluk çağı manisinde 4-6 hafta sonunda, tedaviye %38-58 oranında yanıt olduğu, manik ve depresif belirtilerde anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir(97,98) Çok merkezli bir açık uçlu lityum çalışmasında (The Collaborative Lithium Trials (CoLT)) ise %58 oranında tedaviye yanıt olduğu belirtilmektedir (99). Karma ve manik dönemli 153 hastayla yapılan henüz yayınlanmayan ve Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Amerikan Akademisi Yıllık Toplantısı'nda sunulan 8 haftalık çift kör plasebo kontrollü çalışmada lityum ve valproatın etkinliği plasebo ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada lityum (%41) plasebodan (%30) farklı bulunmamıştır (Goldstein ve ark. 2012).

Bipolar depresyonda ise yapılan 6 haftalık açık uçlu çalışmada lityum monoterapisi ile depresyon skorlarında anlamlı azalma olduğu, %48 oranında yanıt ve %30 oranında tam iyileşme olduğu belirtilmiştir (100).

Bununla beraber Lityumla yapılan kombine tedavilerde valproat ya da atipik antipsikotik eklenmesi tedaviye yanıt oranını oldukça değiştirmiş ve yüksek yanıt oranları bildirilmiştir.

Valproat: Valproatın etkinliği erişkinlerde özellikle karma manide kanıtlanmıştır. Bu bilgiler ışığında çocuklarda da kullanılmaya başlanmış, monoterapi, kombinasyon, güçlendirme tedavilerinde olumlu sonuçlar alınmıştır(16). Valproatın manik, hipomanik ve

karma döngüde etkinliğini araştıran çocuk ve ergenlerdeki bir çalışma açık uçlu ve onu izleyen bir çift-kör plasebo kontrollü evreyi içerecek şekilde tasarlanmış, ancak yalnızca 3 olgu çift-kör evreyi tamamlayabildiği için, 8 haftalık açık uçlu evrenin sonuçları bildirilmiştir (101). BB'li olguların Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)' ne göre %61'i mani puanlarında %50'den fazla iyileşme göstermişlerdir.

Altı aylık, tek merkezli açık uçlu bir ayaktan hasta izlemi çalışmasında valproatın çocukluk ve ergenlik BB'unun karma dönemlerindeki etkinliği ve güvenilirliğine ilişkin ilginç sonuçlar elde edilmiştir. Başlangıçla sonuç arasında YMDÖ mani puanı ve Çocuklar için Depresyon Derecelendirme Ölçeği (ÇDDÖ) 'ne göre de depresyon puanlarında istatistiksel anlamlı farklar saptanmıştır. Bu çalışmada depresif belirtiler ilk 2 ayda, manik belirtiler ise ilk 3 ayda iyileşmişlerdir. Depresif belirtiler manik belirtilerden önce iyileşmiş, başlangıçtaki bu hızlı iyileşme 6 ay boyunca devam etmiştir. Yanıt verme oranı % 73.5 ve iyileşme oranı % 52.9 olarak bildirilmiştir. Bu çalışma sonucunda 6 ay boyunca valproat kullanımının etkin ve güvenli olabileceği sonucuna varılmıştır (102).

Manik ya da karma dönemi olan 150 bipolar hasta ile yapılan 28 günlük uzun salınımlı valproat ve plasebonun karşılaştırıldığı çift kör çalışmada, her iki grupta da YMDÖ skorlarında anlamlı değişiklik görülmemiştir. Çalışmacılar, bu çalışma sonuçlarının uzun salınımlı valproatın pediatrik BB'li karma ve manik durumlardaki kullanımını desteklemediğini belirtmişlerdir (103).

Karma ve manik dönemli 153 hastayla yapılan henüz yayınlanmayan ve Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Amerikan Akademisi Yıllık Toplantısı'nda sunulan 8 haftalık çift kör plasebo kontrollü çalışmada lityum ve valproatın etkinliği plasebo ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada valproat (%56) plasebodan anlamlı olarak daha fazla etkili bulunmuştur (Goldstein ve ark. 2012).

Karbamazepin: Erişkin manik ve karma dönemli BB'li hastalarda karbamazepinin etkinliğinin değerlendirildiği ve plasebo ile karşılaştırıldığı üç çalışmanın ikisinde karbamazepin manik ve depresif belirtiler üzerine etkin bulunmuştur (104).

Sekiz haftalık prospektif açık uçlu çalışma, uzun salınımlı karbamazepin monoterapisi ile 27 pediatrik BB'li karma, mani, hipomanik hastada, hastaların %52'sinde manik belirtilerde azalma, %34'ünde iyileşme bildirilmiştir (105). Diğer açık uçlu çalışmada

karbamazepin, valproat ve lityumla karşılaştırılmış ve yanıt oranı %38 bulunmuştur (98). Uzun salınlı karbamazepin monoterapisi ile bipolar spektrum bozukluğu olan hastaların tedavi edildiği açık uçlu çalışmada uzun salınlı karbamazepin manik belirtilerde ve depresyon şiddetinin azalmasında anlamlı düzeyde etki göstermiştir (106).

Lamotrijin: Erişkin hastalarla yapılan 4 çift kör plasebo kontrollü çalışmanın ikisinde lamotrijin dirençli BB'li veya bipolar depresyonu olan hastaların tedavisinde plasebodan etkin bulunmuştur (107). Erişkin çalışmalarında lamotrijin tedavisi herhangi bir duygudurum döneminin ortaya çıkmasını geciktirmede plasebodan üstün bulunurken (107) akut mani, karma dönem, unipolar depresyon ve ya hızlı döngülü BB tip I' de lamotrijinin tedavide etkinliğine yönelik kanıt olmadığı belirtilmektedir (108). BB tanılı 39 çocuk ve ergende lamotrijinin etkinliğinin ve güvenilirliğinin yapıldığı 12 haftalık çalışmada lamotrijin anlamlı olarak YMDÖ skorlarında ve depresyonun şiddetinde düzelmeye sağladığı gösterilmiştir (109).

Topiramet: Erişkin çalışmalarında topiramet antimanik etkinlik açısından başarısız bulunduğundan yarıda kesilen BB tanılı çocuk ve ergen hastalarla yapılan çift kör plasebo kontrollü çalışmada, topiramet (%35) etkinlik açısından plasebodan (%22) farklı bulunmazken topirametin anlamlı olarak iştahı azalttığına yönelik veri elde edilmiştir (110). Manik hipomanik ve karma dönemli hastalarda olanzapin monoterapisi ile olanzapin+topiramet kombinasyonu sekiz haftalık karşılaştırılmış, her iki grupta da antimanik etki açısından anlamlı farklılık bulunmazken olanzapin +topiramet grubunda kilo alımı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (111). Çocuk ve ergen yaş grubunda manik yada karma dönemli 40 hasta, Li+risperidon tedavisi alan ancak son dört haftada yenileme, yetersiz yanıt yada kısmi yanıt görülen hastalara rastgele topiramet yada valproat tedavisi eklenmiş altı hafta izlenmiştir. Yazarlar topirametin lityum ve risperidonun yol açtığı kilo alımını önleyebileceğini belirtmişlerdir (112).

2.2.9.2 Atipik Antipsikotikler

Bazı araştırmacı ve klinisyenler bu ilaçları duygudurumu düzenleyici olarak kabul etmektedir. BB güçlendirme tedavisinde olduğu gibi, monoterapide de etkin olduklarına ilişkin araştırma ve yayınlar artmaktadır.

Aripiprazol: Erişkin çalışmaları aripiprazolün karma dönemde, manik ve depresif belirtilere plasebodan daha etkin olduğunu, karma hastalardaki depresif belirtileri

kötüleştirmedeğini belirtmektedirler. Bu çalışmalar karma dönemde aripiprazolün yanıt ve iyileşme oranını plasebodan üstün bulmuşlardır (104).

Çocuk ve ergen yaş grubunda karma ya da manik dönemdeki DEHB ek tanısı olan hastalarda yapılan çift kör plasebo kontrollü altı haftalık çalışmada, aripiprazol kullanan hastalarda (%89) manik belirtilerde anlamlı ölçüde daha büyük düzelme (plasebo %52) bulunurken, DEHB, kilo ve depresyon puanlarında anlamlılık saptanmamıştır. Bu çalışmada aripiprazol grubunda daha yüksek yanıt ve iyileşme oranları bildirilmiştir (113). Findling ve arkadaşları (2009) yaptıkları 4 haftalık, randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmada manik ve karma dönemli hastalarda 10 mg/gün ve 30 mg/gün kullanılan aripiprazolün YMDÖ puanlarında anlamlı düzelme (10 mg'da %45, 30mg'da %64, plaseboda %26) yaptığını belirtmişlerdir. Yanıtın ilk bir hafta içinde ortaya çıktığını ve dördüncü haftada YMDÖ'nin toplam puanlarında %50'den fazla düzelme görüldüğünü ve aripiprazolün BB tanılı çocuk ve ergenlerin tedavisinde etkili olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmalarda aripiprazol ile kilo alımı bildirilmemiştir (114). Aripiprazolle yapılan çok merkezli diğer plasebo kontrollü çalışmada, aripiprazol alan hastalar plaseboya göre YMDÖ puanlarında anlamlı düzelme göstermiştir (115). Sekiz haftalık açık uçlu DEHB ek tanılı hastalarda aripiprazol monoterapisi ile manik belirtilerde düzelme sağlanırken depresif belirtilerde düzelme olmamıştır (116). Yapılan diğer bir açık uçlu (117) ve iki geriye dönük (118,119) çalışmada aripiprazolün manik semptomlar üzerine etkin olduğu ve iyi tolere edildiği bildirilmiştir.

Aripiprazolüm yüksek tolerabilitesi nedeniyle çocuk ve ergenlerde güvenli bir şekilde kullanımı söz konusudur.

Risperidon: Erişkin hastalarla yapılan çalışmalar risperidon monoterapisinin akut manik ve karma hastalarda yararlı olduğu yönündedir (119,120). BB tip I bozukluğu olan manik veya karma dönemli hastalarda risperidon grubu plasebodan etkin bulunmuş ve kilo alımı en önemli yan etki olarak belirtilmiştir. Valproat ya da risperidon verilen karma ya da manik dönemdeki 66 çocuk ve adolesan hasta 6 haftalık randomize çift kör çalışma ile değerlendirilmiş, risperidon grubu valproat grubuna göre daha hızlı düzelme ve mani belirtilerinin tedavisine daha büyük bir yanıt oranı göstermiştir (121).

Manik, karma ve hipomanik 30 olguyla yapılan 8 haftalık açık uçlu çalışmada risperidon monoterapisi uygulanmış ve hastaların %70'i risperidon monoterapisine yanıt vermiştir. Kilo alımı, sedasyon sık bildirilen yan etkiler olmuştur (122).

Geller ve arkadaşlarının (2012) çalışmasında ise manik yada karma dönemdeki hastalara randomize kontrollü olarak lityum, valproat ve risperidon verilmiştir. Bu çalışmada risperidon (%68.5), lityum (%35.6) ve valproattan (%24.0) daha etkili bulunmuş ancak potansiyel olarak ciddi metabolik yan etkileri olabileceği belirtilmiştir (123).

Çocuk ve ergen yaş grubunda manik ve karma dönemli 37 hastada, altı aylık açık uçlu çalışmada lityum+risperidon ve valproat+risperidon kombinasyonu değerlendirilmiştir. Yanıt oranları lityum+risperidon %82,4, valproat+risperidon grubunda %80 olup her iki tedaviyle anlamlı düzelme görülmekle beraber gruplar arasında etkinlik, güvenilirlik ve tolerabilite arasında anlamlı fark görülmemiştir. Her iki kombinasyon tedavisi de manik, karma ve depresif belirtilerde etkin olarak bildirilmiştir (124).

Ketiapin: Çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda erişkin BB akut mani ve karma dönemde ketiapin monoterapisi plasebodan etkili ve güvenli bulunmuştur (125). Yine erişkin hastalarla yapılan kısa ve uzun dönem çalışmaları ketiapinin monoterapi ya kombine tedavide bipolar depresyonda etkili olduğunu, etkisinin bir hafta gibi kısa bir sürede başlayıp devam ettiğini göstermektedir (126).

BB tanılı çocuk ve ergenlerle yapılan randomize çift kör plasebo kontrollü 6 haftalık çalışmada valproata ketiapin ve plasebo eklenerek karşılaştırılmış, Valp+K grubu (%87) Valp+P (%53) grubundan daha etkin bulunmuştur. BB tanılı çocuk ve ergenlerde Valp+K kombinasyon tedavisinin valproat monoterapisinden daha etkin olduğu ve iyi yollere edildiği belirtilmiştir (127).

Bir diğer çalışmada karma ve manik dönemde hastalar 48 haftalık açık uçlu çalışmada değerlendirilmeye alınmış, stabilize olmuş hastalarda sürdürüm tedavisinde ketiapin kullanılmış ve etkili bulunmuştur. Bu çalışmada depresif belirtilerde anlamlı ve hızlı düzelme görüldüğü belirtilmiştir. Depresif semptomların etkili tedavi edilmesinin iyileşmenin kalitesini ve süreğenliğini belirleyeceğine ve bunun önemine dikkat çekilmiştir (128).

BB tip I manik ve karma dönemli hastalarda ketiapin ve valproatın çift kör randomize kontrollü karşılaştırıldığı çalışmada belirtiler ketiapin grubunda valproat grubuna göre daha hızlı düzelme göstermiş, yine yanıt ve iyileşme oranları ketiapin grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada ketiapinin en az valproat kadar ergen BB tedavisinde etkin olduğu, ek olarak valproata kıyasla ketiapinin manik belirtilerin azalmasında daha hızlı

etkili olduğu, yine ketiapinin adolesan karma ve manik dönemlerinin monoterapisinde kullanılabileceği ancak plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşü ileri sürülmüştür (129).

Manik ya da karma dönemde olan 6-16 yaşındaki 75 hastaya ketiapin'in 5 günde 100 mg'dan 400 mg'a hızlı çıkılarak izlendiği açık uçlu çalışmada, ilk 8 haftada hastaların %94'ünün Klinik Global İzlenim Ölçeğine (KGİÖ) göre oldukça düzeldiği, altıncı ayda iyileşme oranının %70 olduğu, etkili bulunduğu, iyi tolere edildiği ve ilk hafta içerisinde sedasyon yan etkisinin en sık görüldüğu belirtilmiştir (130).

Ketiaipinin çocuk ve ergenlerde manik belirtilerde hızla düzelmeye neden olduğu, etkinliğinin en az duygudurum düzenleyicileri kadar ya da onlardan fazla olabileceği, ek olarak depresif belirtilere de etkili olabileceği belirtilmektedir.

Olanzapin: BB tanılı çocuk ve ergenlerin diğer antipsikotiklere benzer şekilde olanzapin monoterapisine %61 oranında yanıt verdiği, ancak ciddi boyutta kilo artışlarının olduğu belirtilmektedir(162,131). Üç haftalık çok merkezli randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmada BB tanısı olan manik ve karma dönemli çocuk ve ergenler değerlendirilmiştir. Olanzapinle tedavi edilen grup plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksek yanıt ve iyileşme oranları göstermiştir. Olanzapinle tedavi edilen grupta yanıt hızlı olarak ilk hafta içerisinde gerçekteşmiştir. Bu çalışmada olanzapin kilo alımına ve biyokimyasal parametrelerde yükselmelere neden olmuştur. (132)

Ziprasidon: Çift kör plasebo karşılaştırmalı erişkin disforik manili hastalarda ziprasidon depresif ve manik semptomlarda etkili bulunmuş, yüksek yanıt ve iyileşme oranları bildirilmiştir (104). Ziprasidonun çocuk ergende mani, karma mani ve başka türlü adlandırılmayan BB grubunda çalışıldığı açık uçlu altı haftalık çalışılmada ziprasidon ile anlamlı olarak manik belirtilerde düzelme bildirilmiştir (133) Erişkin kaynaklı çalışmalar olumlu sonuçlar bildirmekte olup, BB tanılı çocuk ve ergenlerde ziprasidonun etkinliği, güvenilirliği ve yan etki profilini sorgulayan çalışmalar çok yetersizdir.

2.2.9.3 Antidepresanlar

BB tanılı çocuk ve ergenlerde antidepresan kullanımına ilişkin veriler kısıtlıdır. BB tanılı çocuk ve ergenlerde antidepresan kullanımının değerlendirildiği bir gözden geçirme yazınında BB tanılı çocukların antidepresan tedaviden faydalandıkları ancak duygudurum

düzenleyici kullanıyor olsalar da izleyen bir manik epizod için 3 kat artmış risk taşıdıkları belirtilmektedir (134). Tedavi klavuzlarında da seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSGİ) veya buprapionun ancak duygudurum satibilize edildikten sonra kullanılabileceği belirtilmektedir. SSGİ'lerin BB'a gidişin seyrini hızlandıracağı ya da alevlendireceğine ilişkin açık kanıtlar olmasa da yüksek risk grubundaki gençlerde kullanımı konusunda çok dikkatli olunması önerilmektedir (135).

2.2.9.4 Benzodiazepinler

Yüksek potensli benzodiazepinler akut ajitasyon ve insomniada nöroleptiklere alternatif olarak gösterilmiştir. Lorazepam'm çocuk ve ergenlerde güvenli olduğu bildirilmiştir (136).

2.2.9.5 EKT

EKT çocuk ve ergenlerde nadir kullanılmakla birlikte son dönemde yayınlar artmaktadır. Güvenliği ve etkisi sistematik olarak araştırıldıktan sonra şiddetli mani tablosuna sahip çocuk ve ergenlerin akut tedavisinde EKT uygulanabileceği bildirilmiştir (206).

2.2.9.6 Psikososyal Tedaviler

İşlevselliğin, yaşam kalitesinin önemli ölçüde azaldığı kronik gidişli bir hastalık olan BB tedavisinde 20. yüzyılın son yıllarında bütüncül yaklaşımların ön plana çıkması doğrultusunda çocuk ve ergen popülasyonunda da bu alanda çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. MDB tanılı çocuk ve ergenler ile BB tanılı erişkinlerin tedavisinde kullanılan psikososyal yaklaşımlar bu alandaki çalışmalar için yol gösterici olmuştur. Bu yaklaşımlardan yola çıkarak çocuk ve ergenlerde BB tedavisinde farmakoterapiye eklenerek afektif morbiditenin azaltılması, işlevselliğin ve duygusal regulasyon becerilerinin arttırılmasını hedefleyen psikososyal tedavi modelleri geliştirilmiştir.

BB tanılı çocuk ve ergenler okulda akademik başarısızlık ve davranışsal sorunlar, sosyal bozulma, arkadaşsızlık, sıklıkla alay edilme, zayıf sosyal beceriler, kardeş ilişkilerinde bozulmayı ve aile içi çatışmaları da içeren zayıf aile işlevselliği göstermektedirler (8,9). BB' de psikososyal bozulma gelişimin her alanında görülen sosyal, duygusal ve entelektüel yıkımdaki artmış risk ile ilişkilidir. Ergenlikte, BB tanılı gençler daha düşük özgüven, umutsuzluk, uygunsuz baş etme stratejileri (10) ; aile ilişkilerinde yüksek duygu dışavurumu,

daha fazla olumsuz yaşam olayı ve kronik stres, özellikle okul, aile ilişkilerinde bozulma (10,12) ve daha zayıf sosyal beceri performansları sergilerler.(218)

Çocukluk ve ergenlik boyunca biriken riskler pediatrik bipolar bozukluğunu toplum sağlığı ile ilişkili olarak önemli kılmakta, eğitim ve koruyucu sağlık sistemlerinde ve etkilenen çocukların ailelerinde büyük bir yük oluşturmaktadır (218). Bu gruptaki hastalar işlevsellikte daha fazla bozulma, daha fazla ruh sağlığı sistemlerini kullanma, daha düşük eğitim düzeyleri sergilemektedirler. BB tanılı çocuklarda yüksek psikososyal risk ve uzun dönemdeki kötü prognoz nedeniyle psikososyal müdahaleler bütüncül tedavi yaklaşımlarının zorunlu bir parçası haline gelmiştir(218).

BB tanılı çocuk ve ergenler için çeşitli psikososyal tedavi modelleri geliştirilmiş ve test edilmiştir. Gençler için 3 müdahale biçimi randomize çalışmalardan destekleyici bulgular edinmiştir; okul çağındaki BB ve depresif bozukluklu gençlerde çoklu aile psikoeğitim grupları (ÇAPG, Multifamily Psychoeducational Psychotherapy, MFPG) psikoeğitim, problem çözme ve baş etme becerilerine odaklanan bir grup tedavidir(137). Çocuk ve aile odaklı bilişsel davranışçı terapi (ÇAO-BDT, Child and Family Focused Cognitive Behavioral Therapy/ CFF-CBT) psikoeğitim ve bilişsel davranışçı terapi yöntemlerini aile temelli bir tedavi modelinde birleştirmiştir (218). AOT- Ergen modeli (AOT-E, Family Focused Therapy- Adolescence/ FFT-A) ise psikoeğitim, iletişim becerilerini geliştirme ve problem çözme çalışmalarını içerir (147). Erişkin literatüründe yer alan diğer birkaç tedavi modeli ergenlere uyarlanmış ve açık uçlu çalışmalardan destekleyici veriler elde edilmiştir. Diyalektiksel Davranışçı Terapi (DDT, Dialectic Behavioral Therapy, DBT) ve Kişilerarası Sosyal Ritm Terapisinin (KSRT, Interpersonal and Social Rhythm Therapy, IPSRT) ergen uyarlamaları oluşturulmuştur(138,139).

2.3 DÜRTÜSELLİK

2.3.1 Dürtüsellik Tanım:

Dürtüsellik ortama uygun olmayan veya aşırı riskli, olgunlaşmamış, iyi planlanmamış ve çoğunlukla istenmeyen sonuçlara yol açan çeşitli davranışları kapsar. Dürtüsellik: sabırsızlık, dikkatsizlik, risk alma, heyecan arama, zevk arama, zarar görme ihtimalini düşük hesaplama ve dışa dönüklük gibi özellikler ile kendini gösterir(227).

Dürtüsellik, davranışsal ve bilişsel gösterimleri olan kompleks ve çok yönlü bir yapıdır. BB, DEHB, YDB madde kullanım bozuklukları ve kişilik bozuklukları gibi bir dizi psikiyatrik bozukluğun anahtar bir özelliği ve aynı zamanda normal davranış spektrumunun bir parçasıdır(228).

Klinik olarak, bu psikiyatrik bozukluklar arasında dürtüsellüğün temel yönleri değişkenlik göstermektedir. BB ve DEHB hastaları dürtüsellliği tehlikeli davranışlarda bulunarak gösterirler ancak bu dürtüsellüğün özellikleri birbirinden farklı olabilir. Örneğin, BB tanılı hastalar haz veren aktiviteleri yoğun olarak arzularken DEHB hastaları, haz verici aktivitelerle sınırlı kalmaksızın her türden uyarımın (stimülasyon) peşinden koşarlar.(229-231)

Dürtüsellik bazen hastalığın çekirdek yönü olabiliyorken bazen de bir belirtisi olarak görülebilmektedir.(232)

2.3.2 Dürtüsel Eylemin Ölçülmesi:

Dürtüsel eylem bir yanıt vermeye engel olamamak olarak tanımlanabilir. Davranış bilimleri açısından, dürtü kontrolü yiyecek, cinsellik ya da yüksek derecede arzulanan diğer kazançlar için içsel veya dışsal olarak harekete geçirilen güçlü bir isteği modüle eden aktif bir inhibitör mekanizma şeklinde tarif edilir. Bu inhibitör kontrol mekanizması sayesinde hızlı koşullanmış yanıtlar ve refleksler geçici olarak baskılanır ve böylelikle daha yavaş bilişsel mekanizmalar davranışı yönlendirebilir. Bu sürece yanıt engellenmesi (response inhibition) adı verilir(250).

İnhibitör süreçleri incelemekte en yaygın kullanılan iki test go/no-go (yap/yapma) ve stop-signal reaction time (SSRT, dur işareti tepki süresi) testleridir. Yap/yapma testinde denekten belli bir uyarana motor yanıt vermesi başka bir uyarana ise bu yanıtı vermemesi istenir (Örneğin; ekranda yatay çizgi görününce bir düğmeye basması, dikey çizgi görününce basmaması gibi). “Yap” uyarını oranın ne kadar yüksek olursa motor yanıt o kadar güçlü hale getirilmiş olur. Bu testte motor dürtüsellik yapma uyarılarına verilen motor yanıtların sayısı ile ölçülür.

SSRT uygulanırken yap/yapma testinden farklı olarak “yapma” uyarını ya da “dur işareti” “yap” uyarısından sonra verilir. Denekten ekranda görülen ok işaretlerine göre bir düğmeye basması istenir. Denemelerin bazılarında ok işaretinden sonra bir “dur işareti” (bip sesi gibi) verilir ve bu işaret verildiğinde motor yanıtın engellenmesi istenir. “Yap” uyarını ile “dur

işareti” arasındaki zaman değiştirilerek yanıtı inhibe etmek için beynin ne kadar zaman ihtiyaç duyduğu hassas şekilde hesaplanabilir. Buna dur işareti tepki süresi adı verilir ve motor dürtüselliğin ana ölçütlerinden biridir. Bu testte “dur işareti” zaman olarak yanıt anına ne kadar yakınsa, deneğin davranışı inhibe etmesi o kadar zor olur.(249)

Motor dürtüselliği ölçmekte kullanılan bir başka test de beş seçenekli sıralı tepki zamanı (five-choice serial reaction time task, 5CSRT) testidir. İnsanlarda dikkat işlevlerini izlemekte kullanılan sürekli performans testi temel alınarak sıçanlarda sürekli ve bölünmüş dikkat testi olarak geliştirilmiştir. Bir yönüyle yanıt engellenmesi gerektirdiği için dürtüselliğin ölçülmesinde de kullanılmaktadır.

5CSRT sırasında, hayvanın deney düzeneğindeki 5 oyuktan birine, sadece o yuva içindeki ışık yandığında burnunu sokması ve ödül olarak verilen yiyeceği alması gerekmektedir. Her denemenin başında ışığın yanmasından önce 5 saniyelik bir denemeler arası aralık (inter-trial interval) bırakılır ve bu süre boyunca hayvan oyuklara burnunu sokma yanıtını engellemek zorundadır. Bu aralık süresi içinde hayvan tarafından verilen yanıtlar erken yanıt olarak tanımlanır ve cezalandırılır. Bu erken yanıtlar motor dürtüselliğin ölçülmesinde kullanılır. Erken yanıtların fazlalığının daha yüksek derecede dürtüselliği yansıttığı düşünülmektedir(249).

2.3.3 Dürtüsel Seçimin Ölçülmesi:

Dürtüsellik, dürtüsel eylemlerin yanısıra, dürtüsel kararlar veya seçimlerde de kendini belli eder. Burada ortaya çıkan ve inhibe edilen motor bir yanıt değil, bir karar verme süreci söz konusudur. Dürtüsel karar verme ya da dürtüsel seçim yapma eylemlerin diğer muhtemel seçenekleri veya sonuçları yeterince düşünmeden başlatılması olarak tanımlanır(249).

Dürtüsel seçim yapmanın ölçülmesinde kullanılan testlerden biri “gecikme indirimi”dir (delay-discounting). Burada bir ödülün verilmesi geciktiğinde subjektif olarak değerini kaybetmesi sözkonusudur. Bu tür testlerde hemen verilen daha küçük bir ödülün mü yoksa daha sonra verilen daha büyük bir ödülün mü tercih edileceği belirlenmeye çalışılır. Dürtüsel seçim hemen verilen küçük ödülün seçimi olarak tanımlanır. Ödülün subjektif değerini, ödülün büyüklüğü ile bu ödülün verilmesindeki gecikme süresi arasındaki ilişki belirler. Öyle bir zaman noktası vardır ki, o noktada küçük ödül geciken büyük ödülünden daha çok tercih

edilir, fakat bu dürtüsel seçeneği seçme eğilimi daha büyük ödülün gecikme süresi kısaldıkça azalır. Diğer bir deyişle, eğer gecikme yeterince kısa ise normal kişiler daha büyük ödülü seçer. Gecikme arttıkça, tercih hemen verilen küçük ödüle doğru kayar. Dürtüsellığı yüksek denekler küçük ödülü daha kolaylıkla seçer(252).

2.3.4 Dürtüsellığın Nöroanatomik Temelleri:

2.3.4.1 Frontal Korteks:

Prefrontal korteks ve orbitofrontal korteks inhibitör kontrol, karar verme ve yanıt seçme süreçlerinde çok önemli rol oynar. Prefrontal korteksin davranışın inhibitör kontrolü üzerinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Frontal korteksin ve bazal ganglionların SSRT testindeki yanıt kontrolü ile ilgili bölgeler olduğu düşünülmektedir. Her iki bölgenin hasarlanması da bu testte bozulma yaratmaktadır(253,254). Prefrontal korteksin bir bölgesi olan sağ inferior frontal girusun “dur işareti” testindeki hatalar ile ilgili bölge olduğu bildirilmiştir. Sağ inferior frontal girus hasarı ne kadar büyük ise yanıt engellenmesinin o kadar kötü olduğu (daha fazla dürtüsellik) ileri sürülmüştür(255).

Prefrontal korteks ve bazal ganglionların “dur” yanıtlarına ek olarak, davranış inhibisyonunun başka birçok yönü üzerinde de rolü vardır. Ancak, davranış inhibisyonunun alttıplerinin ortak sinirsel yollar üzerinden mi yoksa ayrı ayrı yollar ile mi kontrol edildiği açık değildir. Örneğin, insanlarda yapılan çalışmalarda, frontal korteks hasarı sonrası yap-yapma testlerinde yanıt engellenmesinde bozulmalar gözlenmiştir(256,257). Bununla birlikte, beyin görüntüleme çalışmaları SSRT testi ve yap-yapma testi sırasında farklı beyin bölgelerinin aktive olduğunu göstermiştir ki bu, SSRT ve yap-yapma tipi yanıt engellenmesi süreçlerinin farklı mekanizmalar ile kontrol edildiğine işaret eder(258-260). Benzer şekilde, hayvan çalışmalarında da davranışsal yanıt inhibisyonu kontrolünün farklı alttıplerinin kontrolünde prefrontal korteksin farklı bölgelerinin rolü olduğu ileri sürülmektedir. Örneğin, sıçanlarda medial prefrontal korteksin lezyonları basit yanıt engellenmesi süreçlerinde bozulmaya neden olmaktadır(261). Ancak, daha karmaşık davranışsal baskılanma süreçleri ve bilişsel dürtüsellik üzerinde medial prefrontal korteks lezyonlarının çok önemli bir etkisi yok gibi görünmektedir(262). Buna karşılık, sıçanlarda prefrontal korteks lezyonları 5CSRT düzenekleri ile yapılan testlerde dürtüsellik artışına neden olmaktadır. Anterior singulat lezyonları bu test ile ölçülen dürtüsellığı çok az etkilemekte, buna karşılık postgenual singulat

ve infralimbik korteks lezyonları (insandaki medial prefrontal korteks karşılığı) dürtüselliği arttırmaktadır(263-265).

Yap-yapma testi ile fMRI kombine eden bir çalışmada, manik hastalarda sağ ventrolateral prefrontal korteks aktivasyonunda sağlıklı kontrollere göre azalma olduğu belirtilmiştir(266). Sağlıklı kişilerde motor yanıt inhibisyonunu araştıran fMRI çalışmalarının çoğunluğunda bilateral ventrolateral prefrontal korteks aktivasyonu gözlenmiştir (267-271). Motor yanıt inhibisyonu, disinhibisyon gözlenen diğer bozukluklarda da araştırılmıştır. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu,(272,273) şizofreni,(274) sınır ve antisosyal kişilik bozukluğu,(275) olan hastalarda fMRI ile ventrolateral prefrontal korteks aktivasyonunda bozulma gözlenmiştir. Bu bulgular ventrolateral prefrontal korteks'in motor yanıt inhibisyonunun kontrolünde önemli bir bölge olduğuna işaret etmektedir.

Davranışın bilişsel kontrolünün-düşünce, duygu ve motor yanıtları eşgüdümlü, amaca yönelik davranış olarak bütünleştirebilme orbitofrontal kortekse bağlı olduğu düşünülmektedir.(276) Orbitofrontal korteks kişinin eylemlerinin sonuçları hakkındaki mevcut bilgiler temelinde davranışı yönlendirmede çok önemli görev alır. Orbitofrontal korteksi de kapsayan ventromedial frontal korteks hasarı olan kişilerin çoğunlukla dürtüsel olarak tarif edilen yanlış karar verme ve normalden sapmış sosyal davranışlar gösterdiği bildirilmiştir.(250)

Orbitofrontal korteks aynı zamanda uyarıların ne kadar ödül getirici olduğunun algılanmasında ve görsel uyarılar ile ödüllendirici ya da cezalandırıcı sonuçlar arasındaki ilişkilerin öğrenilmesi ile de ilgilidir. Orbito frontal korteks işlevi bozuk hastalar belirgin kayıplar sonrasında bile çoğunlukla seçimlerini değiştirmez ve ödül beklentisi ile girilen riskli kararlar arasında doğru olanı belirleyemezler(277). Bu bozulma cezalara doğru şekilde yanıt vermede güçlük ve dolayısıyla tecrübeden birşey öğrenme güçlüğü ile ilişkilidir(278). Tecrübeden öğrenme güçlüğü ise dürtüsel ve sosyal açıdan uygun olmayan davranışlarla ilgili olabilir.

Yanıt engellenmesi sürecinde orbitofrontal korteks, süperior temporal girus, anterior singulat korteks, inferior parietal lob ve dorsolateral prefrontal korteks (özellikle sağ taraf) aktif hale gelir. Dürtüsel hastalar yanıt engellenmesi sırasında dürtüsel olmayanlara kıyasla daha az prefrontal korteks aktivasyonu gösterirler.(279-281)

Orbitofrontal korteks lezyonları ile ilişkili perseveratif yanıt verme hem yanıt engellenmesi hem de karar verme süreçleri ile ilgili testlerde saptanmış bir bulgudur ve bilişsel süreçlerdeki esnekliğin kaybolmasının bu bölge hasarı ile görülen dürtüsel tipte davranışları etkilediğini şeklinde yorumlanmaktadır (250) Sıçanlarda, orbitofrontal korteks lezyonları ile SSRT testinde yanıtın durdurulmasında bozulma gözlenirken, insandaki medial prefrontal korteks karşılığı infralimbik korteks lezyonları ile böyle bir etki görülmemiştir.(282) Orbitofrontal korteks lezyonları 5CSRT testinde de hatalara neden olmaktadır. Orbitofrontal korteks lezyonu olan sıçanlar doğru bir yanıtı takiben daha fazla perseveratif yanıt vermişlerdir. Bunun aksine, infralimbik lezyonlar perseverasyona neden olmamış, ancak dürtüsel erken yanıtları arttırmıştır.(283)

Medial prefrontal korteks ve orbitofrontal korteks ile birlikte anterior singulat korteksi de içine alan ve ventromedial prefrontal korteks olarak adlandırılabilen bölgenin amigdala ile birlikte dürtüsellik ve agresyonun şekillendirilmesinde önemli rol oynadığına ilişkin beyin görüntüleme verileri bulunmaktadır. Ventromedial prefrontal korteks anatomik olarak bir iç kortiko- kortikal nöron ağına ve striatum, talamus, beyin sapı ve limbik yapılara ve bu arada amigdalaya giden bir dış bağlantıya sahiptir. Bu devrenin dürtüsellik kontrolünde etkisi olduğu düşünülmektedir.(284) Ventromedial prefrontal korteks hasarı olan kişiler yanıt engellenmesi düzeneklerinde sağlıklı kişilere göre daha yüksek dürtüsellik göstermektedir.(285) Frontal korteksin orbitofrontal korteks dışındaki bölgelerinde hasarı olan hastalara kıyasla, ventromedial prefrontal korteks hasarı olan hastaların daha yüksek düzeyde dürtüsellik ve agresyon gösterdikleri belirtilmiştir.(278, 286)

Sıçanlarda, anterior singulat korteks lezyonlarının 5CSRT testinde dürtüsel erken yanıtları arttırdığı bildirilmiştir(265). Buna karşılık, büyük çaplı medial prefrontal korteks lezyonlarının sıçanlarda SSRT testi ile ilgili bir bozukluk yaratmadığı saptanmıştır(287). Ayrıca, anterior singulat veya insan daki dorsal prefrontal korteks eşdeğeri olan prefrontal korteks lezyonlarının da “gecikme indirimi” testi ile ölçülen dürtüsel karar verme süreçlerine etkisi olmadığı bildirilmiştir (262).

2.3.4.2 Striatum:

Prefrontal korteks ile yüksek derecede bağlantıları olan striatum dürtüsel davranışın değişik tiplerinde rol oynar. Birçok çalışma ödül ile ilişkili davranışın düzenlenmesinde nukleus akumbensin önemine işaret etmiştir. Nukleus akumbens limbik kortikostriatal döngüde

anahtar bölgelerden biridir. Bu döngünün amaca yönelik davranışta ve duygusal uyarıların değerlendirilmesinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir(288).

Nukleus akumbens çekirdek ve kabuk bölgesi olmak üzere, sinirsel bağlantıları ve işlevleri açısından birbirinden farklı iki anatomik bölüme ayrılır(289,290). Nukleus akumbens çekirdeğinin iki-taraflı lezyonlarının erken verilen küçük ödülü tercih etme şeklinde dürtüsel seçim yapma eğilimini arttırdığı, birleşik nukleus akumbens çekirdek ve kabuk lezyonlarının ise geç verilen büyük ödülü tercih etme eğilimi yarattığı, yani dürtüselliği azalttığı bildirilmiştir(262,291). Bu ters yönde bulgular, çalışmalar arasındaki gecikme yaratılması ile ilgili yöntemsel farklara bağlanmaktadır. Örneğin, nukleus akumbens lezyonlarının gecikme süresi çok sık değiştirildiğinde hayvanların geç verilen ödülün zamanlamasını kestirme kabiliyetini bozduğu ileri sürülmüştür. Bunun ise nukleus akumbens'in gecikme indirimi testlerinde duruma uyum sağlayıcı bir rolüne işaret ettiği belirtilmektedir(291). Bu fikir, nukleus akumbens çekirdek bölgesi lezyonlarının dürtüselliği 5CSRT testlerinde denemeler arası bekleme süresinin umulmadık şekilde değiştirildiği düzeneklerde etkilemesi bulgusu ile uyumludur(292).

Nukleus akumbens ile güçlü bağlantıları olan bazolateral amigdala lezyonlarının sıçanlarda dürtüsel seçim yapma eğilimini arttırdığı ve nukleus akumbens ile bazolateral amigdalanın dürtüselliğin kontrolünde etkileşim içinde oldukları ileri sürülmüştür.(293) Bazolateral amigdalanın orbitofrontal korteks'in işlevini bütünleyici bir rolü de olduğu ileri sürülmüştür. Bazolateral amigdala hasarının orbitofrontal korteks'in davranışın sonuçlarının kestirilmesi ile ilgili değerlendirmesinde bozulmalar yarattığı belirtilmiştir.(294)

Sıçanlarda, nukleus akumbens çekirdeğinin lezyonlarının SSRT testinde dürtüsellik üzerine bir etkisi görülmezken,(287) insandaki kaudat putamen eşdeğeri olan sıçan medial striatumu lezyonları bu tür testlerde dürtüsellik artışı ile ilişkili bulunmuştur(295). İnsanlarda yapılan bir çalışmada, lezyonlar sadece kaudat çekirdeğe özgül olmasa da, bazal ganglionların lezyonlarında yanıt engelleme testlerinde bozulma olduğu, yani bu lezyonların dürtüselliği arttırdığı bildirilmiştir(254).

Anterior singulat ve nukleus akumbens arasındaki etkileşimdeki anormalliklerin motor dürtüsellik ile ilgili testlerde yüksek dürtüsellığe yol açtığı düşünülmektedir. Nukleus akumbens ile anterior singulat korteksi de kapsayan medial prefrontal korteks arasındaki

bağlantıların kesilmesinin sıçanlarda dürtüsel yanıtların artmasına yol açtığı bildirilmiştir. Ancak bu dürtüsellik artışı 5CSRT düzeneklerinde saptanmış,(264,292) SSRT düzeneklerinde ise gözlenmemiştir(287).

Bazal ganglion yapıları arasında dürtüsellikteki rolü araştırılmış olan diğer bir yapı da subtalamik çekirdektir. Subtalamik çekirdek bazal ganglionların çıktı sağlayan bir yapısı olarak düşünülür ve potansiyel olarak inhibitör olan kortiko-striato-talamik devrenin bir parçası olarak işlev görür. İnsanlarda, subtalamik çekirdek aktivasyonu daha hızlı dur işareti tepki süreleri ile bağıntılı bulunmuştur. Bu test sırasındaki subtalamik çekirdek aktivasyonunun, daha önceki bir çalışmada “dur” yanıtı ile ilişkili bulunan sağ inferior frontal girus aktivasyonu ile de bağıntılı olduğu bildirilmiştir(296). Subtalamik çekirdek lezyonlarının bir yanıtın durdurulması sürecinin doğru şekilde başlatılmasında arızaya yol açtığı ileri sürülmüştür(282). Subtalamik çekirdek lezyonları motor dürtüsellikte artışa neden olurken, dürtüsel seçim yapma ile ilgili “gecikme indirimi” testinde dürtüsellüğün azalmasına neden olmuştur(297,298). İlk bakışta, subtalamik çekirdek lezyonlarının dürtüsellüğü bir düzenekte arttırıp diğer bir düzenekte azaltıyor olması şaşırtıcı görünebilir. Ancak, literatüre yakından bakıldığında, çeşitli müdahalelerin dürtüsel eylem ve dürtüsel karar verme ile ilgili davranışlarda birbirine zıt etkiler yaratabildiği görülmektedir. Nukleus akumbens, orbitofrontal korteks ve singulat korteks lezyonları ile de dürtüsellüğün bu iki yönü üzerinde zıt etkiler bildirilmiştir(292,293,299). Bu etkilerin nedenleri konusunda bazı açıklamalar getirilmekle birlikte, henüz yeterli bilgi bulunmamaktadır.

2.3.5 Dürtüsellüğün Nörokimyasal Temelleri

2.3.5.1 Serotonin:

Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) dürtü kontrolüyle yakından ilgili olduğu 20 yıldan fazla zaman önce dile getirilmiştir. Beyin 5-HT düzeylerindeki azalmanın davranışın inhibisyonunu azalttığı belirtilmiştir(300). Beyin omurilik sıvısında 5-HT metaboliti 5-HIAA (5-hidroksi indol asetik asit) düzeyi düşüklüğü ile maymunlarda risk alma davranışı,(301) ve insanlarda dürtüsel saldırganlık, şiddet ve Özkıyımözkıyım davranışı arasında ilişki olduğu bildirilmiştir(302,303). Beyinde 5-HT eksikliğinin çeşitli deneysel düzeneklerde dürtüsel seçimlerin artışına yol açtığı bildirilmiştir(304,305). Bunun aksine, 5-HT agonisti fenfluramin ile 5-HT arttırılması dürtüsel seçim yapma davranışının azalmasına neden olmaktadır(306). Hayvan deneylerinde 5-HT1A agonisti ile sinaptik 5-HT'in azaltılması dürtüsel seçim

davranışında artışa yol açarken, seçici 5-HT geri alım inhibitörü ile sinaptik 5-HT'in artırılması dürtüsel davranışın azalması ile sonuçlanmıştır(307,308).

Yanıt engellenmesi ile ilgili hayvan deneylerinde, beyindeki 5-HT aktivitesinin değiştirilmesinin hayvanların çeşitli deney düzeneklerinde yanıt durdurma veya yanıt vermekten kaçınma kabiliyetlerini etkilediği gösterilmiştir(309-311). 5CSRT test düzeneği kullanılan birkaç çalışmada, 5,7- dihidroksitriptamin ile yaratılan önbeyin 5-HT eksikliğinin dikkat işlevlerini etkilemeksizin, dürtüsel erken yanıtların artmasına neden olduğu bildirilmiştir(310,312-314). Sıçanlarda, median rafe çekirdeğine GABA-A agonisti muskimol verilerek serotonerjik nöronların inhibe edilmesi, 5CSRT testinde dürtüsel erken yanıtların artmasına neden olmuştur(315).

Genetik olarak 5-HT geri alım taşıyıcı proteini yok edilmiş sıçanlar ile yapılan bir çalışmada, bu sıçanların 5-HT taşıyıcı proteine sahip sıçanlara kıyasla daha az agresyon ve 5CSRT testinde daha iyi inhibitör kontrol, yani daha az motor dürtüsellik gösterdikleri bildirilmiştir. Bu sıçanların medial prefrontal korteks, orbitofrontal korteks, lateral hipotalamus ve rafe çekirdeğinde doku dopamin ve noradrenalin düzeylerinin normal, ama 5-HT düzeylerinin düşük olduğu ve bunun da gözlenen bulgulardan 5-HT sisteminin sorumlu olduğunu doğruladığı belirtilmiştir(316). İnsanda, triptofan kısıtlaması ile 5-HT eksikliği yaratılması sonucunda motor dürtüsellikte bir artış olabileceği, fakat yanıt engellenmesi sürecinin önemli bir göstergesi olan “dur işaret tepki süresi”nin 5-HT eksikliğinden etkilenmediği, 5-HT eksikliğinin insanda dürtüsel seçim yapmayı arttırmadığı bildirilmiştir(317-319). Sağlıklı gönüllülerde, 5-HT_{1A} agonisti buspiron ve seçici 5-HT geri alım inhibitörü (SSRI) sitalopram ile yanıt engellenmesi deneylerinde dürtüsellikle ilgili belirgin bir etki gözlenmemiştir(320,321).

Bu verileri değerlendirirken 5-HT sisteminin ileri derecede karmaşık olduğunu ve çok fazla 5-HT reseptör tipi bulunduğunu akılda bulundurmak gerekir. Bu farklı reseptörlere seçici etki gösteren ilaçların dürtüsel davranışı farklı yönlerde etkileyebileceğine ilişkin veriler vardır. 5-HT_{2C} antagonizması dürtüsel yanıtları artırırken, 5-HT_{2A} antagonizması dürtüsel yanıtları azaltır(322-325). 5-HT_{2A/2C} reseptör agonisti (±)-2,5-dimetoksi-4- iodoamfetamin de dürtüsel erken yanıtları arttırmış ve bu etki 5-HT_{2A} reseptör uyarımına bağlanmıştır(326,327). Seçici 5-HT_{2C} agonisti WAY-163909 verilmesi ile sıçanlarda 5CSRT testinde dürtüsellikte azalma olduğu bildirilmiştir(328). Çeşitli ligandlar ile 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}

ve 5-HT_{2C} reseptörlerinin farelerde ve sıçanlarda dürtüsel davranışa etkisinin 5CSRT düzeneği ile araştırıldığı bir çalışmada, dürtüsel erken yanıtların 5-HT_{2A} antagonistleri ve 5-HT_{2C} agonisti ile azaldığı, 5-HT_{2A} agonisti ve 5-HT_{2C} antagonistleri ile arttığı bildirilmiştir. 5-HT_{2B} antagonisti ise dürtüsellik üzerinde etki göstermemiştir(329) 5-HT_{1A} reseptörlerine etki eden ilaçların çoğunun deney hayvanlarında dürtüsellığı arttırdığı gözlenmiştir.(325,330-332) 5-HT_{1A} reseptörleri serotonerjik nöronlarda presinaptik yerleşimlidir ve bu reseptörlerin aktivasyonu 5-HT salınmasını engeller(333). 5-HT_{1B} reseptör polimorfizmi ile dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun ilişkili olabileceği yönündeki gözlemlere rağmen seçici 5-HT_{1B} reseptör agonistleri ve antagonistleri dürtüsellik üzerinde etkili bulunmamıştır.(331,334) 5-HT_{2A} reseptörlerinin 5-HT_{1A} ve 5HT_{2C} gibi diğer 5-HT reseptör alttipleri ile karmaşık birbirine ters yönde etkileşimleri bu etkilerde rol oynayabilir.

5-HT'nin dürtüsellik ile ilgili olduğu açıkça bellidir, fakat mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bunun nedeni, 5-HT sisteminin karmaşıklığı, 5-HT reseptör alttipleri için seçici ligandların olmaması ve diğer nörotransmitter sistemleriyle olan etkileşimleri olabilir. Kullanılan test düzeneği ve bazal dürtüsellik düzeyindeki kişisel farklara bağlı olarak, 5-HT dürtüsellüğün değişik yönlerini birbirinden bağımsız şekilde etkiliyor olabilir.

2.3.5.2 Dopamin:

Dürtüsel davranışta dopaminin önemli bir rolü olduğu, amfetamin ve metilfenidat gibi psikostimülan ilaçların DEHB'deki tedavi edici etkilerinden yola çıkılarak düşünülmüştür. Bu ilaçların ana etki mekanizması monoaminerjik sinirsel iletimin arttırılmasıdır. Amfetamin ve metilfenidat özellikle dopaminerjik ve noradrenerjik iletimin artmasına neden olmaktadır.(335-338)

Psikostimülan ilaçlar her tür dürtüsellığı azaltmayabilir. Amfetaminin 5CSRT testlerinde dürtüsel eylemi arttırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiş ve bu etkinin dopamin iletimindeki artışa bağlı olduğu düşünülmüştür(339).

Dopamin gerilim inhibitörü ile de 5CSRT testinde motor dürtüsellik artmış ve amfetaminin etkisi dopamin D₂ reseptör antagonisti etiklopid tarafından engellenmiştir(340). Bunun aksine, düşük dozlarda dopamin reseptör agonisti apomorfine veya D₂ agonisti kuinpirol

(presinaptik D2 otoresptörlerini uyararak dopamin iletimini azaltır) verilmesi, ya da dopamin reseptör antagonistleri ile tedavi 5CSRT düzeneklerinde motor dürtüselliğe azalmaya neden olmuştur (340-343). 5CSRT test öncesinde verilen metilfenidatın, sıçanlarda dikkati arttırdığı ancak motor dürtüselliğe de artışa neden olduğu bildirilmiştir(344).

Amfetaminin ve metilfenidatın 5CSRT testlerinde motor dürtüselliği arttırıcı etkisinin striatum ve özellikle nukleus akumbens üzerinden gerçekleştiğini destekleyen kanıtlar bulunmaktadır. 6-hidroksidopamin ile yaratılan nukleus akumbens lezyonları amfetaminin etkisini engellemekte ve nukleus akumbens içine, özellikle çekirdek bölgesine, D2 antagonisti etikloprid verilmesi amfetaminin 5CSRT testindeki etkisini ortadan kaldırmaktadır(339,345). Ayrıca nukleus akumbense dopamin D1 agonisti uygulanması ile 5CSRT testinde motor dürtüsellik artmaktadır(346). Metilfenidatın da striatum ve nukleus akumbens'te dopamin artışına yol açtığı ve dorsal striatumda dopamin artışının 5CSRT testinde daha hızlı yanıt tepki süresine neden olduğu gösterilmiştir(347,348). Pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntüleme çalışmalarında, metilfenidatın striatumda hücre dışı dopamin artışına neden olduğu ve dopamin artışı ile dikkatsizlik ve dürtüsellik derecesi arasında pozitif bağlantı olduğu bildirilmiştir(349,350). Başka bir PET çalışmasında da nukleus akumbensteki D2/3 reseptör sayısı ile dürtüsellik arasında ters bir ilişki olduğu bildirilmiştir.(351)

Özetle, nukleus akumbensteki dopamin iletimi dürtüsel davranışın çeşitli yönlerini kontrol eder gibi görünmektedir. Nukleus akumbens çekirdek bölgesindeki D2 reseptörlerinin aktivasyonu motor dürtüsellik artışına neden olmaktadır. Öte yandan, nukleus akumbens'in hem çekirdek hem de kabuk bölgesindeki D1 reseptörlerinin tonik aktivasyonu 5CSRT testinde yanıt engellenmesi sürecinin kontrolünde önemlidir(345).

Psikostimülan ilaç tedavisinin sıçanlarda ve insanlarda SSRT düzeneklerindeki performansı arttırdığı bildirilmiştir. Bu ilaçlar SSRT testinde motor dürtüselliği azaltmada bazal performansı düşük kişilerde özellikle etkilidir(352-354). Metilfenidatın SSRT testindeki etkisi dopamin reseptör antagonisti alfa-flupentiksol ile engellenmemektedir ki bu dopaminerjik olmayan (büyük ihtimalle noradrenerjik) bir etki mekanizmasının varlığını düşündürmektedir(353). Metilfenidatın prefrontal kortekste dopaminin yanısıra noradrenalin ve asetilkolini de arttırdığı bildirilmiştir(339). Prefrontal korteksin ve sözü edilen nörokimyasal profilin dikkat işlevleri üzerindeki rolü göz önüne alındığında, yukarıdaki etkilerin bu mekanizma ile gerçekleşmesi muhtemeldir.

Dopamin dürtüsel karar verme süreçlerinde önemli rol oynar. Çalışmaların çoğunda, amfetamin, metilfenidat ve kokain insanlarda ve sıçanlarda gecikme indirimi türü düzeneklerde dürtüsel seçimlerin azalmasına neden olmuştur(314,355-360). Bu etkilerin dopamin üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir, çünkü dopamin agonisti dürtüsel seçimleri azaltmış, dopamin antagonistleri ise arttırmıştır(358,359,361).

Amfetamin ve metilfenidatın sıçanlarda dürtüsel karar verme süreçlerini azalttığı gösterildiği bir çalışmada, dopamin gerialımını engelleyen bir ilaçla da benzer etkinin görüldüğü, fakat noradrenalin gerialımını engelleyen ilaç ile dürtüsellik azalmadığı bildirilmiştir.(358) Aynı çalışmada, D1 antagonisti ile dürtüsellik artışı ve D2 antagonisti etiklopid ile amfetaminin dürtüsellik düzeltme etkisinde bir azalma gözlenmiştir. Bu nedenle, hem D1 hem de D2 reseptörlerinin dürtüsel karar verme süreçlerinde rol oynadığı düşünülebilir. Amfetaminin bu süreçlerdeki olumlu etkisi D2 reseptörleri üzerinden gerçekleşiyor gibi görünmekle birlikte, D1 reseptörlerinin amfetaminin bu etkisine katkıda bulunma olasılığı da tamamen dışlanamaz. Amfetaminin 5CSRT testindeki etkisinin aksine, amfetaminin gecikme indirimi düzeneklerindeki etkisi nukleus akumbenste dopamin blokajından etkilenmemiştir. Dürtüsel karar verme süreçlerinde daha çok orbitofrontal kortekste dopamin iletiminin rolü olduğu düşünülmektedir.(332,362)

Sonuç olarak, dürtüsellikte dopaminin rolü oldukça sağlam verilerle desteklenmektedir. Nukleus akumbenste dopamin aktivitesinin artışı motor dürtüsellik artırırken, muhtemelen prefrontal kortekste veya onun bir parçası olan orbitofrontal kortekste dopamin artışının dürtüsel karar vermeyi azaltması ilginçtir. Bu nedenle, dopaminin dürtüsellikteki rolü dürtüsellik heterojen niteliğine çok iyi bir örnek oluşturmaktadır. Dopamin dürtüsellik iki farklı yönü üzerinde, farklı beyin bölgelerindeki etkileri yoluyla çift yönlü etki göstermektedir.

2.3.5.3 Serotonin ve Dopamin Sistemlerinin Etkileşimi

5-HT'in dopamin düzeylerini etkileyebileceği bilinmektedir. Amfetamin dopamin ve noradrenalinin yanısıra 5-HT düzeylerini de yükseltmektedir.(363) Bu nedenle, amfetamin ile gözlenen dürtüsellik azalması kısmen 5-HT sistemini ile de ilişkili olabilir. Bu etkileşim ile ilgili bulgular veren çalışmalar vardır. 5-HT sistemi lezyonları dürtüsel seçim davranışını

etkilemeseler de, amfetaminin dürtüsel seçimi azaltan etkilerini zayıflattığı bildirilmiştir.(314) Amfetamin dürtüsel seçim ve dürtüsel eylemde bulunma testlerinde zıt etkiler göstermektedir. 5-HT lezyonları amfetaminin her iki yöndeki davranışsal etkilerini de azaltmaktadır. Benzer şekilde 5-HT1A antagonisti verilerek sinaptik 5-HT düzeyi arttırıldığında, amfetaminin dürtüsel karar verme davranışını azaltıcı etkisinde bir artış olmaktadır.(332) Medial prefrontal kortekste 5-HT'in ve orbitofrontal kortekste dopaminin dürtüsel karar verme süreçlerini düzenlediği, medial prefrontal kortekste dopaminin ödül ve ödüle verilecek yanıt sürecinin düzenlenmesinde rol oynadığı ileri sürülmektedir. 5-HT eksikliği yaratılması veya 5-HT antagonistleri verilmesi gibi girişimlerle yapılan serotonerjik müdahalelerin büyük oranda dopamin sistemi ile etkileşerek etki gösterdiğine inanılmaktadır.(251)

5-HT2C agonistleri ile motor dürtüsellikte azalma sağlandığı gösterilmiştir.(328,329) 5-HT2C reseptörünün bu etkisinin nukleus akumbensteki dopamin üzerinden gerçekleşiyor olabileceğini düşündüren bazı bulgular vardır. Örneğin, anterior singulat korteks veya medial prefrontal korteks değil ama nukleus akumbens çekirdek bölgesi lezyonları sıçanlarda dürtüsel seçimlerde artışa neden olmaktadır.(262) Sıçanlara dopamin D2/D3 reseptör antagonisti falliprid verilerek yapılan bir PET görüntüleme çalışmasında, bazal dürtüsellik düzeyi ile nukleus akumbenste D2/D3 reseptör bağlanması arasında ters bağıntı olduğu bulunmuştur.(351) Dürtüseliği yüksek sıçanlarda nukleus akumbenste D2/D3 reseptörlerine falliprid bağlanmasının dürtüseliği yüksek olmayan sıçanlara kıyasla daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bu, yüksek dürtüsellik gösteren sıçanlarda nukleus akumbens dopamin aktivitesinin daha yüksek olduğu anlamına gelmektedir. Ayrıca, d-amfetaminle ortaya çıkarılan dürtüsellik nukleus akumbenste dopamin azaltılması ile engellenebilmektedir.(364) Bu bulgulara dayanarak, 5-HT2C agonistleri ile gözlenen dürtüsellik azalmasının, nukleus akumbenste 5-HT2C reseptör uyarımı ile ortaya çıkan dopamin azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

2.3.5.4 Noradrenalin:

Noradrenalin iletimi, SSRT testleri uygulanan çalışmalarda gösterildiği kadarıyla, motor dürtüsellikte önemli rol oynar. Hem sıçanlarda hem de insanlarda, noradrenalin gerilim engelleyicileri olan desipramin ve atomoksetin SSRT testinde yanıtı bastırma kabiliyetini arttırmıştır(321,365,366). Bu bulgular amfetamin ve metilfenidatın SSRT testindeki etkilerinin de noradrenalin iletiminde yarattıkları artışla ilgili olabileceğini düşündürmektedir.

Locus coeruleus'un 6-hidroksidopamin ile hasarlanması yoluyla önbeyin noradrenalin düzeyinin azaltılması veya prefrontal korteks ile sınırlı noradrenalin azalmaları 5CSRT testinde dürtüsel eylem üzerinde bir etki yaratmamıştır(339,367). Buna karşılık, noradrenalin gerilim engelleyicileri desipramin ve atomoksetin 5CSRT testinde dürtüsellikte azalma sağlamıştır (340,344,366,368,369). Atomoksetin striatum ve nukleus akumbensde 5-HT ve dopamini etkilemeksizin noradrenalin düzeylerini arttırmaktadır(347). Bu etki, 5CSRT testindeki dürtüsel eylem ile ilgili olduğu gösterilmiş olan alfa-1 veya alfa-2 adreno reseptörler aracılığıyla gerçekleşiyor olabilir(370).

Modafinil ve metilfenidat verilmesi ile de dürtüsellikte azalma bildirilmiş ve bu etkinin eşzamanlı dopamin reseptör antagonizması ile kaybolmadığı belirtilerek noradrenalin sisteminin rolüne dikkat çekilmiştir(353). Modafinilin etki mekanizması açıkça anlaşılmış olmamakla birlikte, hayvanlardaki davranışsal etkilerinin alfa-1 noradrenerjik reseptör antagonizması ile tersine çevrilmesi, bu ilacın en azından bazı etkilerini noradrenalin sistemi üzerinden gösterdiğini düşündürmektedir(371). Maymun prefrontal korteks'ine doğrudan alfa-2 adreno reseptör antagonisti yohimbin verilmesi yanıt engelleme testlerinde dürtüsellığı arttırmaktadır(372).

Noradrenalin'in dürtüsel seçimle ilgili süreçlerde rolü olabileceğini destekleyen bazı kanıtlar da vardır. Desipramin ile gecikme indirimi testlerinde pek istikrarlı olmayan, doza ve deney düzeneğine bağlı birtakım etkiler görülmekle birlikte, daha seçici bir noradrenalin gerilim engelleyicisi olan atomoksetin dürtüsel seçimleri azaltmaktadır(358,366). Bu etki, presinaptik alfa-2 reseptörlerindeki agonist etkisi ile noradrenalin salınımını azaltan klonidinin dürtüsel seçimleri artırması gözlemi ile uyusmaktadır(358). Bu bulgular sinaptik noradrenalin'in azaltılması ya da arttırılmasının dürtüsel seçim yapma üzerinde etkisi olabileceğine işaret etmektedir. Öte yandan, klonidin aynı zamanda post-sinaptik alfa-2 reseptörlerini de uyarabileceğinden, noradrenerjik iletimin gecikme indirimi testlerindeki rolü çeşitli adreno reseptör tipleri arasındaki karmaşık etkileşimlere bağlı olabilir ve bu düzeneklerde optimal performans gösterilebilmesi için noradrenerjik tonun belirli sınırlar arasında olması gerekiyor olabilir. Alfa-1 adreno reseptörler ise bu süreçlerle ilgili görünmemektedir, çünkü alfa-1 reseptör agonisti fenilefrin ile dürtüsel seçim üzerinde bir etki gözlenmemiştir(358).

Sonuç olarak, noradrenalin iletiminin artması 5CSRT ve SSRT testlerinde motor dürtüsellığı azaltmanın yanısıra gecikme indirimi düzeneklerinde dürtüsel seçimleri de azaltmaktadır.

Noradrenerjik iletimin hangi beyin bölgeleri ve reseptörleri aracılığıyla dürtüsellığı etkilediği henüz tam olarak bilinmemektedir. Yine de, dürtüsel davranışların tedavisinde noradrenalin iletimini hedeflemek ümit verici bir yol gibi görünmektedir.

2.3.5.5 Glutamat:

Çeşitli bulgular dürtüsellikte glutamatın rolü olabileceğine işaret etmektedir. Seçici olmayan N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptör antagonistlerinin sistemik olarak uygulanması ile 5CSRT testlerinde ve gecikme indirimi düzeneklerinde dürtüsel davranışların arttığı bildirilmiştir(324,361,373). Ayrıca, NMDA 2B reseptör alt birimi antagonisti Ro 63-1908 (1-[2-(4-Hidroksi-fenoksil)-etil]-4-(4-metil-benzil)-piperidin-4-ol) 5CSRT testinde dürtüsellığı belirgin şekilde arttırmıştır(374).

NMDA reseptörlerine ek olarak, metabotropik glutamat reseptörlerinin (mGlu), özellikle mGlu1 ve mGlu5 reseptörlerinin dürtüsellığı etkileyebildiği gösterilmiştir. Seçici mGlu1 antagonisti EMQMCM ((3-etil-2-metil-kuinolin-6-yl)-(4-metoksil-sikloheksil)-metanon metansülfonat) motor dürtüsellikte artışa, bilişsel dürtüsellikte azalmaya neden olmuştur. (375) mGlu5 reseptör antagonisti MPEP'in (2-metil-6-(feniletinil)-piridin) 5CSRT testinde dürtüsellığı arttırdığı gözlenmiş, ancak sedatif etkilere de yol açması nedeniyle bu bulguların geçerliliği yüksek bulunmamıştır. Aynı çalışmada, mGlu2 ve mGlu3 reseptör antagonisti ile dürtüsellik üzerinde bir etki görülmemiştir(376).

Nöroanatomik açıdan bakıldığında, sıçanlarda medial prefrontal kortekste ve özellikle prefrontal korteksin infralimbik bölgesinde glutamat iletimindeki azalmalar motor dürtüsellik artışı ile ilişkili bulunmuştur(373,377). Topluca değerlendirildiğinde, bu bulgular glutamat iletimindeki bozuklukların dürtüsel davranışlara neden olabileceğine işaret etmekte ve medial prefrontal korteksin önemini vurgulamaktadır.

2.3.5.6 Kanabinoidler:

Merkezi endokanabinoid sistemin çok çeşitli davranışların düzenlenmesinde rolü olduğu düşünülmektedir. Bunlar arasında yiyecek alımı, nozisepsiyon, madde kötüye kullanımının pekiştirici süreçleri ve belleğe kayıt ve geri çağırma gibi işlevler sayılabilir(378). Kanabinoid CB1 reseptör yoğunluğu hipokampal formasyonda ve frontal kortikal ve striatal bölgelerde

yüksektir(379,380). Bu bulgu endokanabinoid sistemin yürütücü işlevlerdeki etkilerinin frontal kortikostriatal sistemler tarafından kontrol edildiğini düşündürmektedir.

Preklinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, kanabinoid sistemin ve özellikle kanabinoid CB1 reseptörlerinin dikkat, davranış esnekliği, zaman tahmini ve çalışma belleği gibi bilişsel işlevlerde rolü olduğuna işaret etmektedir(381). Sağlıklı gönüllülerde, delta-9-tetrahidrokanabinol risk alma davranışının ortaya çıkmasını arttırmış ve SSRT testinde motor dürtüsellikte artış yaratırken, gecikme indirimi testinde etki göstermemiştir(382-384). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, CB1 reseptör agonisti WIN55,212-2 SSRT testinde yanıt engellenmesinde hafif derecede bozulmaya neden olurken, CB1 antagonisti rimonabant 5CSRT testinde motor dürtüsellığı azaltmış, gecikme indirimi testinde ise etkisi olmamıştır.(378)

Endokanabinoid sistem kolinerjik, GABAerjik, glutamaterjik ve opioid sistemler gibi birçok sistemle etkileşim halindedir(385,386). Ayrıca, kanabimimetik ajanların kortikostriatal bölgelerde, en belirgin olarak da nukleus akumbenste dopamin ve glutamat salınmasını dolaylı olarak etkilediği gösterilmiş ve bu mekanizmanın kanabinoid sistemin bağımlılıktaki rolü ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür(387-390). CB1 reseptörlerinin yanıt engellenmesi ile ilgili süreçler üzerindeki etkisinin de nukleus akumbenste dopamin reseptör aktivasyonu yoluyla ortaya çıkıyor olabileceği iddia edilmiştir(378).

2.3.6 BB ve Dürtüsellik:

Dürtüsellik; BB'de dikkat çeken, belirgin bir özelliktir(149,233). Yapılan araştırmalar bipolar hastaların sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldıklarında; dışa dönüklük, heyecan arama, risk alma gibi davranışlarında bozulma olduğunu(142) ve dürtüsellik puanlarının yüksek olduğunu göstermektedir(141). BB'de dürtüsellığe özellikle mani döneminde, çoğu zaman rastlanmaktadır. Ötimi döneminde de varlığından söz edilmektedir. Depresif hastalık dönemleri ise potansiyel olarak özellikle de özkıyım eğilimi var ise dürtüsellik ile ilişkilidir (235).

Depresif Dönemde Dürtüsellik

Dürtüsellik depresif dönemde varlığından, özellikle özkıyım riski ile dürtüsellik ilişkili olduğundan söz edilmektedir(144,235). Bir izlem çalışmasında, dürtüsellik duygudurum bozukluğu olan hastalarda özkıyım girişimi ve tamamlanmış özkıyımlar için uzun vadede, en önemli belirleyicilerden biri olduğunu ileri sürülmektedir(145). Daha önce özkıyım girişiminde bulunmuş majör depresyon hastalarının Dürtüsellik Derecelendirme Ölçeği (The Impulsivity Rating Scale; IRS)(143) ve BDÖ-11 (223) toplam dürtüsellik puanlarının, tedavinin ilk gününde ve 4 haftalık tedaviden sonra, daha önce özkıyım öyküsü olmayan majör depresyon hastalarından daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu hastalar için dürtüsellik ve depresyon puanlarının 4 haftalık tedavi sonrasında azaldığı gözlenmiştir(235). Depresif bipolar, depresif unipolar, ötimik bipolar ve ötimik unipolar hastalar ile yapılan bir çalışmada tüm hasta gruplarında Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D) ve BDÖ-11 arasındaki ilişkiye bakıldığında dürtüsellik depresif belirtilerin şiddeti ile ilişkili olmadığı görülmüştür (141).

Ötimsel Dönemde Süreğen Yatkinlik (Trait) Olarak Dürtüsellik

Dürtüsellik BB için belirti şiddetinden ve duygudurum döneminden bağımsız olarak hastalığın sabit bir özelliği olduğunu söyleyen çalışmalar da vardır(5,234). Son çalışmalarda, dürtüsellik BB için hastalık dönemlerinden bağımsız, kalıcı, çekirdek özelliklerden biri olduğu belirtilmektedir(5,142,239,).

BB'de dürtüsellik ile ilgili yapılan çalışmalar genellikle hastalığın mani ve depresif dönemlerine odaklanmıştır. Fakat BB'de dürtüsellik, hastaların mani ve depresif dönemlerinde ortaya çıkabildiği gibi (durum dürtüsellik), tüm dönemleri kapsayan süreğen bir dürtüsellikten de bahsedilebilir(141). Farklı hastalık dönemlerindeki (depresif, manik, karma ve ötimik) bipolar hastalar ile sağlıklı kontroller, BDÖ-11 kullanılarak karşılaştırıldığında bipolar hastaların toplam ölçek puanları içinde buldukları hastalık dönemlerine bağlı kalmaksızın sağlıklı kontrollerden yüksek bulunmuştur(148). Ötimsel dönemde olan bipolar hastaların BDÖ-11 toplam puanları hastalar ile yas, eğitim ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur(209).

BB'de özellikle manik dönemin, özkıyım davranışının(235,236), madde kullanımının(223,236) dürtüsellik ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir(233,234). Depresif dönemin dürtüsellikle bağlantısı daha az çalışılmıştır. DSM IV deki mani tanı ölçütleri ele alındığında dürtüsellik ön planda olduğu görülebilecektir(238). Hastaların ataklar arası iyilik dönemlerindeki dürtüsellikleri ile ilgili yeterli çalışma yapılmamıştır. BB' de dürtüsellik hem duruma özgü(state dependent) hem de kararlı(trait dependent)olarak tanımlanabilir(233,234). Dürtüsellik kompleks bir davranış örüntüsüdür(243,245). Birçok dürtüsellik tanımının merkezinde plan yapmadan refleks olarak eyleme geçme yer alır. Bu nedenle dürtüsellik bilinçli olarak yapılmayan davranışsal filtre süreçlerinden geçmeyen bir süreçle ilişkilidir(246). Agresyonu ve özkıyım davranışını içeren dürtüsel davranış önceden tasarlanmış davranıştan farklılık gösterir. Bu farklılığın sebepleri dürtüsel davranış için düşük bir eşik olması, bir yansımanın sonucu olması, bir modülasyondan sonra olmaması, potansiyel kazanç elde edilememesi ve olay ile sonuç arasında bir uyumsuzluk olmasıdır(244,247,248).

Moller ve arkadaşları (239) BB ile dürtüsellik ilişkisini 5 madde de tanımlamışlardır.

1. Yatkınlık ile ilişkisi: Mani riski tanımlanmış adolesanlarda akranlarına göre daha fazla dürtüsellik saptanmıştır(240).
2. Hastalık dönemleri ve dönemlerin prodromuyla ilişkisinin olması.
3. Özkıyım veya madde kullanımı ile ilişkili olması.
4. Tedaviye yanıt ile ilişkisi olması.
5. Hastalığın patofizyolojisi ile ilişkisi.

Erişkinlerde BDÖ-11 ile ölçtükleri toplam dürtüsellik ve dikkatle ilişkili dürtüsellik(attentional impulsivity) hem mani, hem de depresyonla ilişkili olduğunu, motor dürtüsellik(motor impulsivity) ile manik bulguların, tasarlanmamış dürtüsellik(non-planning impulsivity) ile depresyon bulgularının ilişkili olduğunu göstermiştir. BIS-11 ile yapılan değerlendirmelerde BB'de dürtüsellik duruma özgü bileşene göre daha istikrarlı olan kararlı bileşenin ölçümüyle ilişkili olduğu gösterilmiştir(241).

Erişkinlerde BB da dürtüsellik manik ve karma atak sıklığında ve şiddetinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiş fakat depresyon için bu yönde bir bulgu gösterilememiştir(242).

BB da atak dönemleri dışında kalan dönemlerdeki dürtüsellik hastalığın seyrine ve hastalardaki olası özkıyım riskine etkisi ile ilgili yeterli çalışmanın olmaması bu konuda çalışma yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

2.3.7 DEHB ve Dürtüsellik:

Dürtüsellik, davranışsal ve bilişsel gösterimleri olan kompleks ve çok yönlü bir yapıdır. BB, DEHB, YDB, madde kullanım bozuklukları ve kişilik bozuklukları gibi bir dizi psikiyatrik bozukluğun anahtar bir özelliği ve aynı zamanda normal davranış spektrumunun bir parçasıdır(2). Klinik olarak, bu psikiyatrik bozukluklar arasında dürtüsellik temel yönleri değişkenlik göstermektedir. BB ve DEHB hastaları dürtüsellik tehlikeli davranışlarda bulunarak gösterirler ancak bu dürtüsellik özellikleri birbirinden farklı olabilir. Örneğin, BB tanılı hastalar haz veren aktiviteleri yoğun olarak arzularken DEHB hastaları, haz verici aktivitelerle sınırlı kalmaksızın her türden uyarımın (stimülasyon) peşinden koşarlar(3-5).

DEHB çocukluk döneminde başlayan, gelişimsel düzeyde uyumsuz ölçüde hiperaktivite, dikkat eksikliği ve Dürtüsellik gibi çekirdek belirtilerle karakterize, sık görülen psikiyatrik bir bozukluktur (1). Malloy ve ark. 2007'de Erişkin tip DEHB'lerin sağlıklı kontrollerle dürtüsel davranışlarının BIS-11 uygulanarak göre yapmış oldukları dürtüsellik karşılaştırması çalışmasında DEHB grubunun BIS total ve tüm alt gruplarında sağlıklı gruba göre daha dürtüsel olduğunu tespit etmiştir(396).

2011 'de Jayasree J. ve ark. tarafından BB manik epizod ve karma epizodlu ergen olguların DEHB ve sağlıklı ergen kontrollerle Barrat Dürtüsellik Ölçeği (BDÖ)-11. Version uygulanarak dürtüselliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada DEHB grubunun toplam puan ve motor ve bilişsel alt ölçek puanları sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğu ancak, DEHB grubunun plan yapamama alt ölçek puanı sağlıklı kontrollerden farklı olmadığı saptanmıştır. Ayrıca DEHB tanılı ergenlerde ise psikomotor dürtüsellik'in daha tipik olduğu sonucuna varılmıştır (140). Yine aynı çalışmada BB'li ergenlerde mani şiddeti ile dürtüsellik arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.(140)

2.4 Barrat Dürtüsellik Ölçeği:

Dürtüsellik sık kullanılan öz bildirim dayalı ölçümlerinden biri BDÖ-11. versiyonu'dur. Barrat tarafından 1959 yılında geliştirilmiş olan BDÖ, geçen 50 yıl içinde çok sayıda

revizyona uğramıştır. En son formu olan BDÖ-11 1995 yılında geliştirilmiş olup, Dürtüselliğin üç davranışsal bileşenini kapsamaktadır. Motor bileşen, düşünmeksizin anlık olarak davranmak anlamına gelmektedir. Plan yapamama bileşeni geleceğe yönelimin yokluğuna işaret eder. Bilişsel bileşen, konsantrasyonla ilgili konularla ve dikkatin hızla dağılmasıyla ilişkilidir (Patton ve ark 1995).

BDÖ dürtüselliği değerlendiren 30 maddelik bir öz bildirim ölçeğidir. Maddeler 1=nadiren/hiçbir zaman; 2=bazen; 3=sıklıkla; 4=hemen her zaman/her zaman şeklinde 4'lu Likert ölçeği ile değerlendirilir (223) Erişkinlerde Türkçe geçerlik güvenilirlik çalışması, Güleç ve arkadaşları tarafından 2008 yılında yapılmıştır (393). Erişkinlerde psikiyatrik bozukluklarda BDÖ-11 kullanılarak yapılmış çok sayıda çalışma olmakla birlikte ergenlerde çalışma sayısı sınırlıdır (394).

BDÖ-11 KF özellikle daha geniş katılımlı çalışmalarda, araştırmacı ve klinisyenlere kullanım kolaylığı imkânı veren bir form olan kısa formudur. BIS-11 KF 15 maddelik bir öz bildirim ölçeğidir. Maddeler 1=nadiren/hiçbir zaman; 2=bazen; 3=sıklıkla; 4=hemen her zaman/her zaman şeklinde 4'lu Likert ölçeği ile değerlendirilir (395) Dürtüselliğin üç davranışsal bileşenini kapsamaktadır. Motor bileşen, düşünmeksizin anlık olarak davranmak anlamına gelmektedir. Plan yapamama bileşeni geleceğe yönelimin yokluğuna işaret eder. Bilişsel bileşen, konsantrasyon ile ilgili konularla ve dikkatin hızla dağılmasıyla ilişkilidir. Yüksek BIS değerleri daha yüksek düzeyde dürtüselliğin göstergesidir(395). BDÖ-11-KF erişkinlerde Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Tamam ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yapılmıştır(395).

Jayasree J. ve arkadaşları tarafından 2011 yılında ergenlerle yapılan BB, DEHB ve Sağlıklı kontrollerde dürtüselliğin BIS-11 ile ölçüldüğü bir çalışmada BB grubunda BIS-11 toplam ve alt ölçek puanları sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş; ayrıca DEHB grubunun toplam puan ve motor ve bilişsel alt ölçek puanları sağlıklı kontrollerden daha yüksek bulunmuş ancak, DEHB grubunun plan yapamama alt ölçek puanı sağlıklı kontrollerden farklı olmadığı tespit edilmiştir(140)

Ergenlerde dürtüselliğin araştırılması konusunda BDÖ'nin kullanımı için ölçeği geliştiren yazar "Matthew S. Stanford" ile görüşülüp kendisinin izni ve önerisi ile erişkinlerde Türkçe geçerlilik-güvenilirliği yapılmış olan BDÖ-11 KF'nin uygulanmasına karar verilmiştir.

2.5 Saldırganlık Ölçeği:

Agresyon Ölçeği ortaokul öğrencilerinde agresif davranışları öz bildirime dayalı olarak ölçmek üzere geliştirilmiş bir ölçektir. Ölçek, diğer öğrencilerde fiziksel ya da psikolojik hasar ile sonuçlanabilecek davranışları ölçmektedir. Ölçek, ortaokul öğrencilerinde (altı, yedi ve sekizinci sınıflar) agresif davranışı ölçmek için geliştirilmiş, 11 maddeden oluşan kendini değerlendirme ölçeğidir. Yönergeler mekan tanımını içermemekle birlikte (davranışlar okulda ya da okul dışında olabilir), soruların çoğu diğer öğrencilere karşı agresif davranışları sorgulamaktadır.

Ölçek, en sık rastlanan açık agresif davranışların sıklığına dair bilgi istemektedir. Bunlar, sözel agresyon (alay etme, lakap takma, diğer öğrencileri kavga etmeleri için kışkırtma, incitme ya da vurma tehditi), fiziksel agresyon (itme, tokatlama, tekmeleme, vurma), öfke (çabuk öfkelenme, günün çoğunluğunu öfkeli geçirme) bileşenlerini içermektedir. Hatırlamaya yönelik taraf tutmayı en aza indirmek için son 7 güne ilişkin bilgi istenmektedir. Her maddeye, hiçbir zaman seçeneğinden (0 puan) 6 ya da daha fazla kez (6 puan) seçeneğine kadar değişen aralıkta yanıt verilmektedir. Sonuçta puanlar toplanmakta ve Agresyon Ölçeği puanı 0-66 arasında değişmektedir. Ölçeği doldurmak için gerekli yönergeler ölçeği uygulayan kişi tarafından sözel olarak verilmektedir. Bu ölçek'in İngilizcesi yeminli tercümandan Türkçeye çevrilmiş; ardından Türkçesi tekrar İngilizceye çevrilmiş olup geliştiren otörden uygunluk izni alınmıştır. (224).

BÖLÜM III

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMA YERİ VE ZAMANI

Araştırma Aralık 2013 - Nisan 2014 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğinde gerçekleştirilmiştir.

3.2. ARAŞTIRMANIN DESENİ:

Araştırma; tek merkezli, tek disiplinli, randomize kontrollü olgu-kontrol çalışması olarak planlanmıştır. Çalışmaya başlamadan önce Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan (Non-İnvaziv) Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonundan 19.12.2013 tarih ve 800 sayı ile etik onay alınmıştır(Ek:8). Bütün ebeveynlerden ve ergenlerden çalışmaya katılmaya gönüllü olduğuna dair yazılı onam alınmıştır.

3.3. ARAŞTIRMA ÖRNEKLEMİ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğinde Aralık 2013-Nisan 2014 tarihleri arasında BB ötimik dönem (n:30) ve DEHB (n:30) tanlarıyla takip edilen ve sağlıklı kontroller (n:30) içinde benzer sosyodemografik özelliklere sahip 12-18 yaş arası toplam 90 ergenin dahil edilmesi planlanmıştır.

3.3.1 BB olgu grubu içleme ve dışlama ölçütleri:

İçleme Ölçütleri:

- DSM IV TR'ye göre BB tanısı olan 12-18 yaş arası ergenler,
- Olguların klinik değerlendirmesinde zeka düzeyinin normal izleniminde olması,
- BB tanısı olan hastaların ötimik dönemde olması;

-Ötimi ölçütleri:

- Young-Mani Derecelendirme Puanı (YMRS): 7 puan ve altı olması

-Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği (ÇDDÖ)(Children's Depression Rating Scale (CDRS)): 39 puan ve altında olması gerekmektedir.

Dışlama Ölçütleri:

- DSM IV TR'ye Yaygın Gelişimsel Bozukluk (YGB) olması,
- Zeka Geriliği (Zeka geriliği, klinik değerlendirmesinde zeka düzeyi düşük izleniminde olması),
- Kronik nörolojik veya metabolik hastalık öyküsü,
- Kafa Travması,
- Nöbet Öyküsü,
- Alkol ve psikoaktif madde bağımlılığı/kötüye kullanma öyküsü.

3.3.2 DEHB olgu grubu içleme ve dışlama ölçütleri:

İçleme Ölçütleri:

- DSM IV TR'ye göre DEHB olan 12-18 yaş arası ergenler.
- Olguların klinik değerlendirmesinde zeka düzeyinin normal izleniminde olması,
- Dikkat Eksikliği ve Hiperkativite Bozukluğuna Özgül Öğrenme Bozukluğu (ÖÖB), Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu (KOKGB) ve/veya Yıkıcı Davranım Bozukluğu (YDB) eşlik eden olgular çalışmaya kabul edilecektir.

Dışlama Ölçütleri:

- DSM IV TR'ye göre eşlik eden duygudurum bozukluğu tanısının olması,
- DSM IV TR'ye göre eşlik eden anksiyete bozukluğu tanısının olması,
- DSM IV TR'ye göre eşlik eden YGB tanısının olması,
- DSM IV TR'ye göre eşlik eden psikotik bozukluk tanısının olması,

- Zeka Geriliği (Zeka geriliği, klinik değerlendirmesinde zeka düzeyi düşük izleniminde olması),
- Kronik nörolojik veya metabolik hastalık öyküsü,
- Kafa Travması,
- Nöbet Öyküsü,
- Alkol ve psikoaktif madde bağımlılığı/kötüye kullanma öyküsü.

3.3.3 Kontrol grubu (Sağlıklı kontroller) işleme ve dışlama ölçütleri:

İşleme ölçütleri:

- Olgu gruplarıyla benzer sosyo demografik verilere sahip 12-18 yaş arası ergenler.
- Klinik değerlendirmesinde zeka düzeyinin normal izleniminde olması.

Dışlama ölçütleri:

- DSM IV TR'ye göre herhangi bir psikiyatrik tanıyı karşılaması,
- Kronik nörolojik veya metabolik hastalık öyküsü,
- Kafa Travması,
- Nöbet Öyküsü,
- Alkol ve psikoaktif madde bağımlılığı/kötüye kullanma öyküsü.

3.4 ARAŞTIRMANIN HİPOTEZLERİ VE AMACI:

- Biz bu çalışmada temel varsayım olarak DEHB ve BB da görülen dürtüselliğin farklı niteliklere sahip olduğunu ve BB'un aktif olmayan dönemlerin de de dürtüselliğin devam ettiğini öne sürdük.
- İkincil hipotezimiz BB tanılı hastalar ötimik dönemde duygudurumları stabil görünsede dürtüsellik düzeyleri yüksektir.

- Bu çalışmanın amacı BB, DEHB ve sağlıklı kontrollerdeki dürtüsellik ve saldırganlığı ölçmek ve karşılaştırmaktır.

3.5. ARAŞTIRMADA KULLANILAN VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

1. Sosyodemografik Veri Formu

Bu form çocukların ve ebeveynlerin sosyodemografik özellikleri hakkında bilgi toplama amacıyla ilgili yazın temel alınarak, yazarlar tarafından oluşturulmuştur. Formda çocuğun yaşı, cinsiyeti, akademik durumu, akran ilişkisi, olgu grubundaki hastalara yönelik kullanmakta oldukları ilaçların dozları ve ebeveynlere yönelik ebeveynlerin yaşı, eğitim durumu ve mesleğini araştıran sorular mevcuttur. Klinisyen tarafından doldurulmuştur.

2. Okul çağı çocukları için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi- Şimdi ve yaşam boyu versiyonu (ÇDGŞG-ŞY) (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children Present and Life-time K-SADS-PL)

K-SADS-PL Kauffman ve ark (1997) tarafından 6-18 yaşlar arasındaki çocuk ve ergenlerde şimdiki ve yaşam-boyu psikopatolojiyi taramak amacıyla geliştirilmiş, yarı-yapılandırılmış bir görüşmedir (100). K-SADS-PL, DSM-IV (Amerikan Psikiyatri Birliği 1994) tanı ölçütleri doğrultusunda uygulanmıştır. Form; sosyodemografik özelliklerin sorgulandığı ilk bölüm, şimdi ve geçmiş psikiyatrik belirtilerin sorgulandığı ikinci bölüm ve çocuğun değerlendirme yapıldığı andaki genel işlevinin değerlendirildiği üçüncü bölümden oluşmaktadır.

Görüşmede duygudurum bozuklukları, psikotik bozukluklar, anksiyete bozuklukları, dışa atım bozuklukları, yıkıcı davranım bozuklukları, alkol ve madde kullanım bozuklukları, yeme bozuklukları ve tik bozuklukları değerlendirilebilmektedir. K-SADS-PL'nin Türkçe çevirisi ve geçerlik ve güvenilirlik çalışması Gökler ve ark. (2004) tarafından yapılmıştır(220).

3. Çocuklar için Genel Değerlendirme Ölçeği (ÇGDÖ)- (Children's Global Assessment Scale CGAS)

ÇGDÖ ise DSM-IV'ün beş eksenli tanılama sistemi temel alınarak, işlevsellik genel olarak değerlendirilir. Tedavi çalışmalarında yaygın olarak kullanılır. Tedavinin etkinliğine duyarlı bir ölçektir. ÇGDÖ, erişkinler için hazırlanan ve psikiyatrik bozukluğun şiddetini ölçmeye yarayan İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi ve Sağlık-hastalık Ölçeklerinin çocuk ve

ergenlere uyarlanmış halidir (221). ÇGDÖ, sağlık ve hastalık arasındaki düzlemde, çocuk ya da ergenin işlevselliğini en ağır şekilde bozan durumu göz önüne alarak klinisyenin yaptığı tahmini ölçmeyi içerir. 1'den 100'e kadar puanlanır ve en sağlıksızdan en sağlıklıya doğru giden 10 bölüm içinde incelenir. Her bölüm içinde belirtilen örnek durumlara uygunluğuna göre belirlenen bölüm aralığında bir puan verilir(221).

4. Klinik Global İzlenim Ölçeği-Hastalık Şiddeti (KGIÖ-HŞ)- (Clinical Global Impression-Severity, CGI-S)

Amerikan Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü tarafından geliştirilen ölçek 1976 yılında yayınlanmıştır. Gözlemcinin puanladığı bu ölçek, klinik çalışmalarda hastaların değerlendirilmesini ve izlem sürecindeki tedavinin ortaya çıkardığı değişiklikleri gözlemek amacıyla geliştirilmiştir.

Klinik Global İzlenim Ölçeği, hastalık şiddeti, düzelme ve yan etki şiddetini içeren 3 sorudan oluşur. Bu çalışmada yalnızca hastalık şiddeti (severity index-SI) bölümü kullanılmıştır.

KGIÖ-HŞ, toplam yedi değerlikli likert tipi bir ölçektir. Psikiyatrik bozukluğu olan kişi, ölçeğin doldurulduğu sıradaki rahatsızlığının şiddetine göre 1 ile 7 puan arasında değerlendirilir; 1=Normal, hasta değil, 2=Ruhsal hastalık sınırda, 3=Hafif derecede hasta, 4=Orta derecede hasta, 5=Belirgin derecede hasta, 6=Şiddetli derecede hasta, 7=En ağır derecede hasta, olarak puanlanır (222).

5. BDÖ-11 Kısa Formu (BDÖ-11 KF),(Short Form of Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11-SF):

Dürtüsellik ölçmek için geliştirilmiş, 15 maddeden oluşan kendini değerlendirme ölçeğidir. kendisinden yanıt olarak “nadiren/hiçbir zaman”, “bazen”, “sıklıkla” ve “hemen her zaman/her zaman” seçeneklerinden en uygun ifadeyi işaretlemesi istenir. Olguların soruları anlaşılabilirliğini artırmak için klinisyen gözetiminde sorular yanıtlanmıştır. Faktör analiziyle 3 alt faktör elde edilmiştir: 1) Dikkatle ilişkili dürtüsellik, 2) Motor dürtüsellik, 3) Plan yapmama ile ilişkili dürtüsellik. Yüksek puanlar yüksek dürtüsellik düzeyini gösterir (223)

6. Saldırganlık Ölçeği (AÖ)- Aggression Scale (AS):

Ölçek, ortaokul öğrencilerinde (altı, yedi ve sekizinci sınıflar) agresif davranışı ölçmek için geliştirilmiş, 11 maddeden oluşan kendini değerlendirme ölçeğidir. Bu ölçek'in İngilizcesi

yeminli tercümandan Türkçeye çevrilmiş; ardından Türkçesi tekrar İngilizceye çevrilmiş olup geliştiren otürden uygunluk izni alınmıştır.(224)

7. *Young-Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)- (Young-Mania Rating Scale-YMRS):*

1978 de Young ve arkadaşlar tarafından geliştirilmiş olan Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) yine klinisyen tarafından uygulanmakta ve son 1 haftadaki manik belirtilerin varlığının ve şiddetinin 0 ile 4 ya da 0 ile 8 arasında derecelendirildiği, 11 maddeden oluşmaktadır (391). Yükselmiş duygudurum, hareket ve enerji artışı, cinsel ilgi, uyku, irritabilite, konuşma hızı ve miktarı, düşünce yapı bozukluğu, düşünce içeriği, yıkıcı-saldırgan davranış, dış görünüş ve içgörünün değerlendirildiği, günümüzde de klinik araştırmalarda yaygın olarak kullanılan bu ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları 2001 yılında Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (392).

Görüşmeyi yapan araştırmacı tarafından hasta grubundaki Bipolar Bozukluğu'nun ağırlığı aileden alınan bilgi, hastadan alınan bilgi ve klinik gözleme dayanarak yapılan derecelendirme ölçeği. (225)

8. *Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği (ÇDDÖ), Children's Depression Rating Scale (CDRS):*

Çocukların Depresyon Değerlendirme Ölçeği-Gözden Geçirilmiş versiyonu (The Children's Depression Rating Scale-Revised-CDRS) ebeveynler, çocuk ve klinik gözlem ile elde edilen bilgilerin bir araya getirilmesine ihtiyaç duyulan, değerlendirmeyi klinisyenin yaptığı bir ölçektir (414). *Çocukların Depresyon Değerlendirme Ölçeği-Gözden Geçirilmiş versiyonu* ölçeği, değerlendirmeciler arası güvenilirliği (inter-rater reliability) oldukça yüksek olan ve kullanılan ilaçlar ile ortaya çıkan etkilere hassas bir ölçektir. Bu nedenle tedavi değerlendirmesi amacıyla pek çok çalışmada yaygın olarak kullanılmaktadır. Klinisyenin görüşmesi ile diğer kaynaklardan alınan bilgilerin birlikte değerlendirmeye alındığı bir ölçek olması nedeniyle *Çocukların Depresyon Değerlendirme Ölçeği-Gözden Geçirilmiş Versiyonu*'nun diğer ölçekler arasında farklı bir yeri ve önemi vardır (415).

Erişkinler için depresyonun değerlendirilmesinde kullanılan Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği temel alınarak geliştirilen ÇDDÖ-R, ilk olarak 6-12 yaş arası çocuklara uygulanması planlanarak geliştirilmiş bir ölçektir. 17 maddeden oluşan bir ölçek olup, maddelerin puanlanması 1 ile 5 ya da 1 ile 7 arasında olacak şekilde yapılmaktadır. Olası en düşük toplam puan 17, en yüksek toplam puan ise 113 olarak belirlenmiştir. Ölçek klinisyen

tarafından çocuk ve aile ile yapılan bir görüşme ile uygulanarak puanlanır. Toplam puanın ≥ 40 olması depresyonu işaret ederken, toplam puanın ≤ 28 olması remisyon sürecini (belirtiler minimal ya da yok) tanımlamaktadır (415). Dr.ALŞEN S. ve arkadaşları tarafından 2013 yılında psikometrik özellikleri çalışılmış olup Türkçeye uyarlaması yapılmıştır (226).

3.6 YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde 12-18 yaş arasında BB tanısıyla takip edilen 20 olgu; DEHB tanısıyla takip edilen 30 olgu ile benzer sosyodemografik verilere sahip 30 sağlıklı kontrole; çalışmaya alınma ölçütlerini taşıyan ailelere çalışmayla ilgili bilgi verilmiştir. Çalışmaya girmeyi kabul eden toplam 80 olgu ve ailesi çalışmaya alınmıştır. Her olguya yarı yapılandırılmış bir görüşme olan Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (ÇDŞG-ŞY)- (Kiddie and Young Adult Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Present And Lifetime Version, K-SADS-PL) uygulanmış, tanı doğrulanmaya çalışılmış uygulama sonucunda DEHB tanısı alan; BB tanısı doğrulanmış ve sağlıklı kontrol içinde herhangi bir tanı almayan olgular çalışmaya dahil edilmiştir.

Sonraki aşamada tarafımızdan hazırlanan sosyodemografik veri formu doldurulmuş (Ek:2); Çocuklar için Genel Değerlendirme Ölçeği-(ÇGDÖ) (Children's Global Assesment Scale CGAS) (Ek:7) , Klinik Global İzlenim Ölçeği-Hastalık Şiddeti- (KGİ-HŞ) (Clinical Global Impression-Severity, CGI-S)(Ek-5), Çocuklar için Depresyon Değerlendirme Ölçeği-(ÇDDÖ) (Children's Depression Rating Scale (CDRS) (Ek:6), Young-Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)- (Young-Mania Rating Scale-YMRS), Saldırganlık Ölçeği (SÖ)- (Aggression Scale (AS)) (Ek-4) ve BDÖ-11 Kısa Formu (BDÖ-11 KF) (Short Form of Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11-SF)(Ek-3) yine klinisyen tarafından uygulanmıştır.

3.7 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Araştırmadan elde edilen veriler SPSS (The Statistical Package for Social Sciences) 15.0 paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir.

Çalışma verileri aşağıda verilen istatistik yöntemler kullanılarak karşılaştırılmıştır.

- Olgu ve kontrol grubuna ait sosyodemografik ve klinik bazı kategorik değişkenler sayı ve yüzde değerleri ile değerlendirilmiştir.
- Sınıflandırılmış kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki kare ve ANOVA kullanılmıştır.
- Sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında parametrik testlerden t-testi non-parametrik testlerden Mann-Whitney-U testi kullanılmıştır.
- Sayısal değişkenlerin birbiri ile olan ilişkisinin karşılaştırılmasında Pearson ve Spearman's Korelasyon Analizi kullanılmıştır.
- İstatiksel olarak $p < 0.05$ olan değerler anlamlı kabul edilmiş, bulgularda anlamlılığının düzeyini belirtmek için p değeri doğrudan yazılmıştır.

BÖLÜM IV

BULGULAR

4.1. SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Çalışmanın BB olgu grubunda 20 olgu, DEHB olgu grubunda 30 olgu ve kontrol grubunda 30 olgu çalışmaya alınmış ve hepsi çalışmayı tamamlamışlardır. BB olgu grubuna alınması düşünülen 5 olgu çalışmaya katılmayı reddettiği için ve sağlıklı gruba alınması düşünülen 2 olgunun birinde M. Depresyon birinde de Anksiyete bozukluğu tanısını karşıladıkları için çalışmaya alınmadılar. Çalışmaya katılan ergenlerin tanımlayıcı özellikleri aşağıda verilmiştir.

4.1.1. Yaş

Çalışmada yer alan BB olgu grubu ergenlerin yaş ortalaması $15,80 \pm 1,28$; (yaş aralığı 13-18) DEHB olgu grubu ergenlerin yaş ortalaması $15,13 \pm 1,25$ (yaş aralığı 13-17) ve kontrol grubunda yer alan ergenlerin yaş ortalaması $15,26 \pm 1,33$ (yaş aralığı 12-17) bulunmuştur. Grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,19$) (Tablo1).

4.1.2. Cinsiyet

BB olgu grubunda yer alan ergenlerin %45'i (n=9) kız, %55'i (n=11) erkek; DEHB olgu grubunda yer alan ergenlerin %20'si (n=6) kız, %80'i (n=24) erkek; kontrol grubunda yer alan ergenlerin %33,33'ü (n=10) kız, %66,66'sı (n=20)i erkekti. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,514$) (Tablo1).

Tablo.1 Sosyodemografik veriler

		BB	DEHB	Kontrol	p*
Yaş		15,80±1,28	15,13±1,25	15,26±1,33	0,19
Cinsiyet	Kız	9(%45)	6(%20)	10(%33,33)	0,514
	Erkek	11(%55)	24(%80)	20(%66,66)	
	Toplam	20	30	30	

*Sınıflandırılmış kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki kare testi ve ANOVA kullanılmıştır.

4.1.3 Olgu ve kontrol grubundaki ergenlerin anne ve babalarının eğitim durumu

Çalışmaya katılan kontrol grubundaki olguların annelerinin 4'ü (%13,33) ilkokul mezunu, 20'si (%66,66) lise mezunu ve 6'sı (%20) yüksekokul/üniversite mezunuydu. DEHB grubu olguların annelerinin 14'ü (%46,66) ilkokul mezunu, 11'i (%36,67) lise mezunu ve 5'i (%16,67) yüksekokul/üniversite mezunuydu. BB grubu olguların annelerinin 8'i (%40) ilkokul mezunu, 7'si (%35) lise mezunu ve 5'i (%25) yüksekokul/üniversite mezunuydu. Çalışmaya katılan kontrol grubundaki olguların babalarının 3'ü (%10) ilkokul mezunu, 13'ü (%43,33) lise mezunu ve 14'ü (%46,67) yüksekokul/üniversite mezunuydu. DEHB grubu olguların babalarının 14'ü (%46,67) ilkokul mezunu, 8'i (%26,66) lise mezunu ve 8'i (%26,66) yüksekokul/üniversite mezunuydu. BB grubu olguların babalarının 3'ü (%15) ilkokul mezunu, 9'u (%45) lise mezunu ve 8'i (%40) yüksekokul/üniversite mezunuydu. Olgu ve kontrol grubundaki ergenlerin anne babalarının eğitim durumu aşağıda gösterilmiştir. (Tablo 2).

Tablo.2 Olgu ve kontrollerin anne babalarının eğitim durumunun karşılaştırılması

Eğitim Durumu	Anneler				Babalar			
	Kontrol	DEHB	BB	Toplam	Kontrol	DEHB	BB	Toplam
İlkokul mezunu	4 (%13,33)	14 (%46,66)	8 (%40)	26 (%32,5)	3 (%10)	14 (%46,67)	3 (%15)	20 (%25)
Lise mezunu	20 (%66,66)	11 (%36,67)	7 (%35)	38 (%47,5)	13 (%43,33)	8 (%26,66)	9 (%45)	30 (%37,5)
Yüksek okul/ Üni. mezunu	6 (%20)	5 (%16,67)	5 (%25)	16 (%20)	14 (%46,67)	8 (%26,66)	8 (%40)	30 (%37,5)
Toplam	30	30	20	80	30	30	20	80

4.1.4 Olgu ve kontrol grubundaki ergenlerin anne ve babalarının mesleki durumu

Çalışmaya katılan kontrol grubundaki olguların annelerinin 20'si (%66,67) ev hanımı, 4'ü (%13,33) memur, 2'si (%6,67) işçi, 1'i (%3,33) emekli ve 3'ü (%10) de diğer alanlarda çalışıyordu. DEHB grubundaki olguların annelerinin 17'si (%56,67) ev hanımı, 4'ü (%13,33) memur, 4'ü (%13,33) işçi, 4'ü (%13,33) emekli ve 1'i (%3,33) diğer alanlarda çalışıyordu. BB grubundaki olguların annelerinin 14'ü (%70) ev hanımı, 4'ü (%20) memur, 1'i (%5) işçi ve 1'i (%5) de emekliydi.

Çalışmaya katılan kontrol grubundaki olguların babalarının 7'si (%23,33) memur, 6'sı (%20) işçi, 7'si (%23,33) emekli ve 10'u (%33,33) diğer alanlarda çalışıyordu. DEHB grubundaki olguların babalarının 7'si (%23,33) memur, 13'ü (%43,33) işçi, 8'i (%26,67) emekli ve 2'si (%6,67) diğer alanlarda çalışıyordu. BB grubundaki olguların babalarının 3'ü (%15) memur, 3'ü (%15) işçi, 7'si (%35) emekli ve 7'si (%35) diğer alanlarda çalışıyordu. Çalışmaya katılan olgu ve kontrol grubundaki ergenlerin anne babalarının mesleki durumu aşağıda gösterilmiştir (Tablo 3).

Tablo.3 Olgu ve kontrollerin anne babalarının mesleki durumunun karşılaştırılması

Mesleki durumu	Anneler				Babalar			
	Kontrol	DEHB	BB	Toplam	Kontrol	DEHB	BB	Toplam
Ev hanımı/ Çalışmıyor	20 (%66,67)	17 (%56,67)	14 (%70)	51 (%63,75)	-	-	-	-
Memur	4 (%13,33)	4 (%13,33)	4 (%20)	12 (%15)	7 (%23,33)	7 (%23,33)	3 (%15)	17 (%21,25)
İşçi	2 (%6,67)	4 (%13,33)	1 (%5)	7 (%8,75)	6 (%20)	13 (%43,33)	3 (%15)	22 (%27,5)
Emekli	1 (%3,33)	4 (%13,33)	1 (%5)	6 (%7,5)	7 (%23,33)	8 (%26,67)	7 (%35)	22 (%27,5)
Diğer	3 (%10)	1 (%3,33)	-	4 (%5)	10 (%33,33)	2 (%6,67)	7 (%35)	19 (23,75)
Toplam	30	30	20	80	30	30	20	80

4.1.5 BB olgularında hastalık süresi

Çalışmaya alınan BB olgu grubundaki olguların ailelerinden alınan öyküden 3'ünün (%15) 1 yıldan kısa, 14'ünün (%70) 1-3 yıl arası, 3'ünün (%15) de 3-5 yıl arası hastalıklarının var olduğunu belirtmişlerdir. BB olgu grubundaki olguların hastalık süreleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 4).

Tablo. 4 BB olgu grubundaki hastaların hastalık süresi

Hastalık süresi	Hasta sayısı
1 yıldan kısa	3 (%15)
1-3 yıldır var	14 (%70)
3-5 yıldır var	3 (%15)
5 yıldan uzun süredir var	-
Toplam	20 (%100)

4.1.6 Tüm olgu gruplarında komorbidite durumu

Çalışmaya alınan DEHB olgu grubundaki olgulardan 1'inin (%3,33) ÖÖB, 1'inin (%3,33) KOKGB, 1'inin de YDB komorbiditesi saptandı. Olguların komorbidite durumu aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 5).

Tablo.5 Tüm olguların komorbidite durumu

Komorbidite	Kontrol grubu	DEHB grubu	BB grubu	Toplam
Yok	30 (%100)	27 (%90)	20 (%100)	77 (%96,25)
ÖÖB	-	1 (%3,33)	-	1 (%1,25)
KOKGB	-	1 (%3,33)	-	1 (%1,25)
YDB	-	1 (%3,33)	-	1 (%1,25)
Toplam	30	30	20	80

4.2 KLİNİK DEĞERLENDİRME ÖLÇEKLERİ

4.2.1 Barrat Dürtüsellik Ölçeği-11 Kısa Formu (BDÖ-11 KF),(Short Form of Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11-SF))

Üç grup BIS-11-KF puanlarına göre karşılaştırıldığında; BB ve DEHB grubunun motor dürtüsellik ($p=0,046$) ve toplam dürtüsellik ($p=0,05$) puanlarının kontrole göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunurken; BB ve DEHB grubunun plan yapamama ($p=0,383$) ve bilişsel dürtüsellik ($p=0,066$) puanları kontrole göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 6).

Tablo.6 Grupların BIS-11-KF puanlarının karşılaştırılması

	Plan yapamama dürtüsellik puanı(SD±)	Motor dürtüsellik puanı(SD±)	Bilişsel dürtüsellik puanı(SD±)	Toplam dürtüsellik puanı(SD±)
Kontrol	10,20±2,83	8,7±2,94	8,96±2,48	27,86±6,46
DEHB	10,70±1,91	9,63±2,42	10,43±2,35	30,76±5,30
BB	11,25±3,16	10,80±3,34	10,45±3,36	32,50±8,56
Toplam	10,65±2,61	9,57±2,95	9,88±2,74	30,11±6,84
F	0,972	3,211	2,822	3,126
p*	0,383	0,046	0,066	0,05

*Sınıflandırılmış kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ANOVA kullanılmıştır.

4.2.1.1 Barrat Dürtüsellik Ölçeği-11 Kısa Formu: BB ve Kontrol grubu karşılaştırması

BB ve Sağlıklı kontrol grubunun BDÖ-11-KF sonuçları karşılaştırıldığında; BB grubunun plan yapamama (p=0,366), motor dürtüsellik (p=0,136), bilişsel dürtüsellik (p=0,120) ve toplam dürtüsellik (p=0,077) puanları sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 7).

Tablo.7 BB ve Kontrol grubu dürtüsellik düzeylerinin karşılaştırılması

	Plan Yapmama Dürtüsellik(SD±)	Motor Dürtüsellik(SD±)	Bilişsel Dürtüsellik(SD±)	Toplam Dürtüsellik(SD±)
Kontrol	10,20±2,83	8,70±2,94	8,96±2,48	27,86±6,46
BB	11,25±3,16	10,80±3,34	10,45±3,36	32,50±8,56
F	0,832	2,305	2,507	3,264
p*	0,366	0,136	0,120	0,077

*Sınıflandırılmış kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında t-testi kullanılmıştır.

4.2.1.2 Barrat Dürtüsellik Ölçeği-11 Kısa Formu: DEHB ve Kontrol grubu karşılaştırması

DEHB ve sağlıklı kontrol grubunun BDÖ-11-KF sonuçları karşılaştırıldığında; DEHB grubunun plan yapmama ($p=0,123$), motor dürtüsellik ($p=0,487$), bilişsel dürtüsellik ($p=0,905$) ve toplam dürtüsellik ($p=0,161$) puanları sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı(Tablo 8).

Tablo.8 DEHB ve Kontrol grubu dürtüsellik düzeylerinin karşılaştırılması

	Plan Yapmama Dürtüsellik(SD±)	Motor Dürtüsellik(SD±)	Bilişsel Dürtüsellik(SD±)	Toplam Dürtüsellik(SD±)
Kontrol	10,20±2,83	8,70±2,94	8,96±2,48	27,86±6,46
DEHB	10,70±1,91	9,63±2,42	10,43±2,35	30,76±5,30
F	2,456	0,489	0,014	2,019

p*	0,123	0,487	0,905	0,161
-----------	-------	-------	-------	-------

*Sınıflandırılmış kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında t-testi kullanılmıştır.

4.2.1.3 Barrat Dürtüsellik Ölçeği-11 Kısa Formu: BB ve DEHB grubu karşılaştırması

BB grubu ve DEHB grubunun BDÖ-11-KF sonuçları karşılaştırıldığında; BB grubunun plan yapamama ($p=0,009$), motor dürtüsellik ($p=0,012$), toplam dürtüsellik ($p=0,004$) puanının DEHB grubuna göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. BB grubunun bilişsel dürtüsellik puanı DEHB grubunun bilişsel dürtüsellik puanına göre daha yüksek bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,086$)(Tablo 9).

Tablo.9 BB ve DEHB grubu dürtüsellik düzeylerinin karşılaştırılması

	Plan Yapmama Dürtüsellik(SD±)	Motor Dürtüsellik(SD±)	Bilişsel Dürtüsellik(SD ±)	Toplam Dürtüsellik(SD±)
BB	11,25±3,16	10,80±3,34	10,45±3,36	32,50±8,56
DEHB	10,70±1,91	9,63±2,42	10,43±2,35	30,76±5,30
F	7,340	6,879	3,064	9,298
p*	0,009	0,012	0,086	0,004

*Sınıflandırılmış kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında t-testi kullanılmıştır.

4.2.2 Saldırganlık Ölçeği-SÖ (Aggression Scale-AS)

Tüm gruplar arasında saldırganlık ölçek puanları bakımından BB grubu en yüksek puanı alırken, kontrol grubu en düşük puanı aldı. Ancak grupların saldırganlık ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı($p=0,107$)(Tablo 10).

Tablo.10 Saldırganlık ölçeği puanlarının gruplar arası karşılaştırılması

	Kontrol	DEHB	BB	Toplam	p*
Saldırganlık Ölçek Puanı	5,26±5,41	8,70±7,11	9,35±10,35	7,57±7,64	0,107

*Sınıflandırılmış kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında t-testi kullanılmıştır.

4.2.2.1 Saldırganlık Ölçeği puanının BB grubu ve Kontrol grubu karşılaştırılması

BB ve kontrol grubunun saldırganlık ölçek puanları karşılaştırıldığında; BB grubunun saldırganlık ölçeği toplam puanı kontrol grubuna göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,039$)(Tablo 11).

Tablo. 11 BB ve kontrol grubunun saldırganlık ölçeği puanlarının karşılaştırılması

	BB	Kontrol	F	p*
Toplam Saldırganlık Puanı	9,35±10,35	5,26±5,41	4,483	0,039

*Sınıflandırılmış kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında t-testi kullanılmıştır.

4.2.2.2 Saldırganlık Ölçeği puanının DEHB ve kontrol grubu karşılaştırılması

DEHB ve kontrol grubunun saldırganlık ölçek puanları karşılaştırıldığında; DEHB grubunun saldırganlık ölçeği toplam puanı kontrol grubuna göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,045$)(Tablo 12).

Tablo.12 DEHB ve kontrol grubunda saldırganlık ölçek toplam puanı karşılaştırılması

	DEHB	Kontrol	F	p*
Toplam Saldırganlık Puanı	8,70±7,41	5,26±5,41	4,213	0,045

*Sınıflandırılmış kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında t-testi kullanılmıştır.

4.2.2.3 Saldırganlık Ölçeği puanının BB ve DEHB grubu karşılaştırılması

BB ve DEHB grubunun saldırganlık ölçek puanları karşılaştırıldığında; BB grubunun saldırganlık ölçeği toplam puanı DEHB grubunun saldırganlık ölçeği toplam puanı göre daha yüksek saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,424$)(Tablo 13).

Tablo.13 BB ve DEHB grubunda saldırganlık ölçek toplam puanı karşılaştırılması

	BB	DEHB	F	p*
Toplam Saldırganlık Puanı	9,35±10,35	8,70±7,41	0,650	0,424

*Sınıflandırılmış kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında t-testi kullanılmıştır.

4.3 Saldırganlık ve dürtüsellik ilişkisi

Çalışmaya alınan tüm olgular birlikte saldırganlık ölçek puanı ve BDÖ-11-KF açısından değerlendirildiğinde; saldırganlık ve dürtüsellik arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı. ($p=0,002$)(Tablo 14).

Tablo.14 Çalışmaya alınan tüm olguların saldırganlık ve dürtüsellik karşılaştırılması

Saldırganlık ölçek puanı	Toplam Dürtüsellik Puanı	r	p*
7,57±7,64	30,11±6,84	0,336	0,002

*Sınıflandırılmış kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında pearson korelasyon analizi kullanılmıştır.

4.3.1 Kontrol grubunda Saldırganlık ve Dürtüsellik Korelasyonu

Kontrol grubundaki olgularda saldırganlık ölçek puanı ve BDÖ-11-KF arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 15).

Tablo.15 Kontrol grubunda saldırganlık dürtüsellik korelasyonu

Saldırganlık ölçek puanı	Toplam Dürtüsellik Puanı	r	p*
5,25±5,41	27,86±6,46	0,175	0,355

*Sınıflandırılmış kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında pearson korelasyon analizi kullanılmıştır.

4.3.2 DEHB lerde Saldırganlık ve Dürtüsellik Korelasyonu

DEHB grubundaki olgularda saldırganlık ölçek puanı ve BDÖ-11-KF arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 16).

Tablo.16 DEHB grubunda saldırganlık dürtüsellik korelasyonu

Saldırganlık ölçek puanı	Toplam Dürtüsellik Puanı	r	p*
8,70±7,11	30,76±5,30	0,303	0,103

*Sınıflandırılmış kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında pearson korelasyon analizi kullanılmıştır.

4.3.3 BB larda Saldırganlık ve Dürtüsellik Korelasyonu

BB grubundaki olgularda saldırganlık ölçek puanı ve BDÖ-11-KF arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı (Tablo 17).

Tablo.17 BB grubunda saldırganlık dürtüsellik korelasyonu

Saldırganlık ölçek puanı	Toplam Dürtüsellik Puanı	r	p*
9,35±10,35	32,50±8,56	0,475	0,034

*Sınıflandırılmış kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Spearman's korelasyon analizi kullanılmıştır.

4.4 ÇGDÖ puanının BDÖ-11-KF toplam puanıyla korelasyonu

Çalışmaya alınan olguların ÇGDÖ puanı ile toplam dürtüsellik puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir negatif korelasyon saptandı (p=0,0001)(Tablo 18).

Tablo.18 ÇGDÖ puanının Toplam Dürtüsellik puanı ile korelasyonu

ÇGDÖ puanı(SD±)	Toplam Dürtüsellik Puanı(SD±)	r	p*
72.62±8,87	30,11±6,84	-0,391	<0,0001

* Sınıflandırılmış kategorik değişkenler arasındaki ilişki için pearson korelasyon analizi yapılmıştır.

4.4.1 Kontrol grubunda ÇGDÖ puanının BDÖ-11-KF ile korelasyonu

Kontrol grubundaki olgularda ÇGDÖ puanı (min=68, max=87) ile ve BDÖ-11-KF arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 19).

Tablo.19 Kontrol grubunda ÇGDÖ puanı BDÖ-11-KF korelasyonu

ÇGDÖ puanı(SD±)	Toplam Dürtüsellik Puanı(SD±)	r	p*
81,06±3,91	27,86±6,46	-0,132	0,48

* Sınıflandırılmış kategorik değişkenler arasındaki ilişki için pearson korelasyon analizi yapılmıştır.

4.4.2 DEHB grubunda ÇGDÖ puanının BDÖ-11-KF ile korelasyonu

DEHB grubundaki olgularda ÇGDÖ puanı (min=50, max=85) ile ve BDÖ-11-KF arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 20).

Tablo.20 DEHB grubunda ÇGDÖ puanı BDÖ-11-KF korelasyonu

ÇGDÖ puanı(SD±)	Toplam Dürtüsellik Puanı(SD±)	r	p*
69,63±6,95	30,76±5,30	-0,166	0,38

* Sınıflandırılmış kategorik değişkenler arasındaki ilişki için pearson korelasyon analizi yapılmıştır.

4.3.3 BB grubunda ÇGDÖ puanının BDÖ-11-KF ile korelasyonu

BB grubundaki olgularda ÇGDÖ puanı (min=55, max=78) ile ve BDÖ-11-KF arasında istatistiksel olarak negatif bir korelasyon saptandı. (Tablo 21).

Tablo.21 BB grubunda ÇGDÖ puanı BDÖ-11-KF korelasyonu

ÇGDÖ puanı(SD±)	Toplam Dürtüsellik Puanı(SD±)	r	p*
64,45±5,76	32,50±8,56	-0,623	0,003

* Sınıflandırılmış kategorik değişkenler arasındaki ilişki için pearson korelasyon analizi yapılmıştır.

4.5 Tüm olgularda ÇDDÖ puanının BDÖ-11-KF puanı ile korelasyonu

Çalışmaya alınan olguların ÇDDÖ puanı ile toplam dürtüsellik puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon saptandı(p=0,001)(Tablo 22).

Tablo.22 ÇDDÖ puanının toplam dürtüsellik puanı ile korelasyonu

ÇDDÖ puanı	Toplam Dürtüsellik Puanı	r	p*
25,51±5,12	30,11±6,84	0,357	0,001

* Sınıflandırılmış kategorik değişkenler arasındaki ilişki için pearson korelasyon analizi yapılmıştır.

4.5.1 Kontrol grubunda ÇDDÖ puanının BDÖ-11-KF puanı ile korelasyonu

Kontrol grubundaki olgularda ÇDDÖ puanı (min=18, max=25) ile ve BDÖ-11-KF arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. (Tablo 23).

Tablo.23 Kontrol grubunda ÇDDÖ puanı ile BDÖ-11-KF puanı korelasyonu

ÇDDÖ puanı(SD±)	Toplam Dürtüsellik Puanı(SD±)	r	p*
20,86±2,09	27,86±6,46	0,039	0,837

* Sınıflandırılmış kategorik değişkenler arasındaki ilişki için pearson korelasyon analizi yapılmıştır.

4.5.2 DEHB grubunda ÇDDÖ puanının BDÖ-11-KF puanı ile korelasyonu

DEHB grubundaki olgularda ÇDDÖ puanı (min=20, max=35) ile ve BDÖ-11-KF arasında istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon saptandı (Tablo 24).

Tablo.24 DEHB grubunda ÇDDÖ puanı ile BDÖ-11-KF puanı korelasyonu

ÇDDÖ puanı(SD±)	Toplam Dürtüsellik Puanı(SD±)	r	p*
28,63±3,95	30,76±5,30	0,387	0,035

* Sınıflandırılmış kategorik değişkenler arasındaki ilişki için pearson korelasyon analizi yapılmıştır.

4.5.3 BB grubunda ÇDDÖ puanının BDÖ-11-KF puanı ile korelasyonu

BB grubundaki olgularda ÇDDÖ puanı (min=20, max=35) ile ve BDÖ-11-KF arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 25).

Tablo.25 BB grubunda ÇDDÖ puanı ile BDÖ-11-KF puanı korelasyonu

ÇDDÖ puanı(SD±)	Toplam Dürtüsellik Puanı(SD±)	r	p*
27,80±4,88	32,50±8,56	0,322	0,166

* Sınıflandırılmış kategorik değişkenler arasındaki ilişki için pearson korelasyon analizi yapılmıştır.

4.6 Tüm olgularda YMDÖ puanı ile BDÖ-11-KF puanı ile İlişkisi

Çalışmaya alınan olguların YMDÖ puanı ile BDÖ-11-KF toplam ölçek puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p=0,267$)(Tablo 26).

Tablo.26 Tüm olgularda YMDÖ puanı ile BDÖ-11-KF puanı korelasyonu

YMDÖ puanı	Toplam Dürtüsellik Puanı	r	p*
2,07±1,86	30,11±6,84	0,125	0,267

* Sınıflandırılmış kategorik değişkenler arasındaki ilişki için pearson korelasyon analizi yapılmıştır.

4.6.1 Kontrol grubunda YMDÖ puanı ile BDÖ-11-KF puanı ile ilişkisi

Kontrol grubundaki olgularda YMDÖ puanı (min:0, max:4) ile BDÖ-11-KF arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 27).

Tablo.27 Kontrol grubunda YMDÖ ile BDÖ-11-KF korelasyonu

YMDÖ puanı	Toplam Dürtüsellik Puanı	r	p*
0,53±1,04	27,86±6,46	-0,224	0,233

* Sınıflandırılmış kategorik değişkenler arasındaki ilişki için pearson korelasyon analizi yapılmıştır.

4.6.2 DEHB grubunda YMDÖ puanı ile BDÖ-11-KF puanı ile ilişkisi

DEHB grubundaki olgularda YMDÖ puanı (min:0, max:6) ile BDÖ-11-KF arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 28).

Tablo.28 DEHB grubunda YMDÖ ile BDÖ-11-KF korelasyonu

YMDÖ puanı	Toplam Dürtüsellik Puanı	r	p*
3,20±1,37	30,76±5,30	-0,145	0,446

* Sınıflandırılmış kategorik değişkenler arasındaki ilişki için pearson korelasyon analizi yapılmıştır.

4.6.3 BB grubunda YMDÖ puanı ile BDÖ-11-KF puanı ile ilişkisi

BB grubundaki olgularda YMDÖ puanı (min:0, max:6) ile BDÖ-11-KF arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 29).

Tablo.29 BB grubunda YMDÖ ile BDÖ-11-KF korelasyonu

YMDÖ puanı	Toplam Dürtüsellik Puanı	r	p*
2,70±1,92	32,50±8,56	0,144	0,545

* Sınıflandırılmış kategorik değişkenler arasındaki ilişki için pearson korelasyon analizi yapılmıştır.

4.7 Tüm olgularda ÇGDÖ puanı ile Saldırganlık puanı arasındaki ilişki

Çalışmaya alınan olguların ÇGDÖ puanı ile Saldırganlık ölçek puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir negatif korelasyon saptandı ($p=0,0001$)(Tablo 30).

Tablo.30 ÇGDÖ puanı ile saldırganlık ölçeği puanı arasındaki ilişki

ÇGDÖ puanı	Saldırganlık ölçek puanı	r	p*
72.62±8,87	7,57±7,64	-0,475	<0,0001

* Sınıflandırılmış kategorik değişkenler arasındaki ilişki için pearson korelasyon analizi yapılmıştır.

4.7.1 Kontrol grubunda ÇGDÖ puanı ile Saldırganlık puanı arasındaki ilişki

Kontrol grubundaki olguların ÇGDÖ puanı ile saldırganlık ölçeği puanı arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 31).

Tablo.31 Kontrol grubunda ÇGDÖ puanı ile saldırganlık ölçeği puanı arasındaki ilişki

ÇGDÖ puanı	Toplam Dürtüsellik Puanı	r	p*
81,06±3,91	27,86±6,46	-0,298	0,109

* Sınıflandırılmış kategorik değişkenler arasındaki ilişki için pearson korelasyon analizi yapılmıştır.

4.7.2 DEHB grubunda ÇGDÖ puanı ile Saldırganlık puanı arasındaki ilişki

DEHB grubundaki olguların ÇGDÖ puanı ile saldırganlık ölçeği puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir negatif korelasyon saptandı (Tablo 32).

Tablo.32 DEHB grubunda ÇGDÖ puanı ile saldırganlık ölçeği puanı arasındaki ilişki

ÇGDÖ puanı	Toplam Dürtüsellik Puanı	r	p*
69,63±6,95	30,76±5,30	-0,590	0,001

* Sınıflandırılmış kategorik değişkenler arasındaki ilişki için pearson korelasyon analizi yapılmıştır.

4.7.3 BB grubunda ÇGDÖ puanı ile Saldırganlık puanı arasındaki ilişki

BB grubundaki olguların ÇGDÖ puanı ile saldırganlık ölçeği puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir negatif korelasyon saptandı (Tablo 33).

Tablo.33 BB grubunda ÇGDÖ puanı ile saldırganlık ölçeği puanı arasındaki ilişki

ÇGDÖ puanı	Toplam Dürtüsellik Puanı	r	p*
64,45±5,76	32,50±8,56	-0,475	0,034

* Sınıflandırılmış kategorik değişkenler arasındaki ilişki için pearson korelasyon analizi yapılmıştır.

4.8 Tüm olgularda ÇDDÖ puanı ile saldırganlık ölçek puanı arasındaki ilişki

Çalışmaya alınan tüm olgularda ÇDDÖ puanı ile saldırganlık ölçek puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir negatif korelasyon saptandı (Tablo 34).

Tablo.34 Tüm olgularda ÇDDÖ puanı ile saldırganlık ölçek puanı korelasyonu

ÇDDÖ puanı	Toplam Saldırganlık Puanı	r	p*
25,51±5,12	7,57±7,64	0,314	0,005

* Sınıflandırılmış kategorik değişkenler arasındaki ilişki için pearson korelasyon analizi yapılmıştır.

4.8.1 Kontrol grubunda ÇDDÖ puanı ile saldırganlık ölçek puanı arasındaki ilişki

Kontrol grubundaki olgularda ÇDDÖ puanı ile saldırganlık ölçek puanı arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 35).

Tablo.35 Kontrol grubunda ÇDDÖ puanı ile saldırganlık ölçek puanı korelasyonu

ÇDDÖ puanı	Toplam Saldırganlık Puanı	r	p*
------------	---------------------------	---	----

20,86±2,09	5,26±5,41	0,200	0,288
------------	-----------	-------	-------

* Sınıflandırılmış kategorik değişkenler arasındaki ilişki için pearson korelasyon analizi yapılmıştır.

4.8.2 DEHB grubunda ÇDDÖ puanı ile saldırganlık ölçek puanı arasındaki ilişki

DEHB grubundaki olgularda ÇDDÖ puanı ile saldırganlık ölçek puanı arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 36).

Tablo.36 DEHB grubunda ÇDDÖ puanı ile saldırganlık ölçek puanı korelasyonu

ÇDDÖ puanı	Toplam Saldırganlık Puanı	r	p*
28,63±3,95	8,7±7,11	0,315	0,09

* Sınıflandırılmış kategorik değişkenler arasındaki ilişki için pearson korelasyon analizi yapılmıştır.

4.8.3 BB grubunda ÇDDÖ puanı ile saldırganlık ölçek puanı arasındaki ilişki

BB grubundaki olgularda ÇDDÖ puanı ile saldırganlık ölçek puanı arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 37).

Tablo.37 BB grubunda ÇDDÖ puanı ile saldırganlık ölçek puanı korelasyonu

ÇDDÖ puanı	Toplam Saldırganlık Puanı	r	p*
27,80±4,88	9,35±10,35	0,146	0,539

* Sınıflandırılmış kategorik değişkenler arasındaki ilişki için pearson korelasyon analizi yapılmıştır.

4.9 Tüm olgularda YMDÖ puanı ile saldırganlık ölçek puanı arasındaki ilişki

Çalışmaya alınan tüm olgularda YMDÖ puanı ile saldırganlık ölçek puanı arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 38).

Tablo.38 Tüm olgularda YMDÖ puanı ile saldırganlık ölçek puanı korelasyonu

YMDÖ puanı	Toplam Saldırganlık Puanı	r	p*
2,07±1,86	7,57±7,64	0,185	0,101

* Sınıflandırılmış kategorik değişkenler arasındaki ilişki için pearson korelasyon analizi yapılmıştır.

4.9.1 Kontrol grubunda YMDÖ puanı ile saldırganlık ölçek puanı arasındaki ilişki

Kontrol grubundaki olgularda YMDÖ puanı ile saldırganlık ölçek puanı arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 39).

Tablo.39 Kontrol grubu olgularında YMDÖ puanı ile saldırganlık ölçek puanı korelasyonu

YMDÖ puanı	Toplam Saldırganlık Puanı	r	p*
0,53±1,04	5,26±5,41	0,249	0,185

* Sınıflandırılmış kategorik değişkenler arasındaki ilişki için pearson korelasyon analizi yapılmıştır.

4.9.2 DEHB grubunda YMDÖ puanı ile saldırganlık ölçek puanı arasındaki ilişki

DEHB grubundaki olgularda YMDÖ puanı ile saldırganlık ölçek puanı arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 40).

Tablo.40 DEHB grubu olgularında YMDÖ puanı ile saldırganlık ölçek puanı korelasyonu

YMDÖ puanı	Toplam Saldırganlık Puanı	r	p*
3,20±1,37	8,70±7,11	0,116	0,543

* Sınıflandırılmış kategorik değişkenler arasındaki ilişki için pearson korelasyon analizi yapılmıştır.

4.9.3 BB grubunda YMDÖ puanı ile saldırganlık ölçek puanı arasındaki ilişki

BB grubundaki olgularda YMDÖ puanı ile saldırganlık ölçek puanı arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 41).

Tablo.41 BB grubu olgularında YMDÖ puanı ile saldırganlık ölçek puanı korelasyonu

YMDÖ puanı	Toplam Saldırganlık Puanı	r	p*
2,70±1,92	9,35±10,35	-0,087	0,715

* Sınıflandırılmış kategorik değişkenler arasındaki ilişki için pearson korelasyon analizi yapılmıştır.

4.10 Antipsikotik kullanıp/kullanmamasına göre dürtüsellik durumu

Çalışmaya alınan tüm olgularda antipsikotik kullananların BDÖ-11-KF toplam ölçek puanı, antipsikotik kullanmayanlara göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,002$)(Tablo 42).

Tablo.42 Çalışmaya alınan tüm olgularda antipsikotik kullanım/kullanmamasına göre dürtüsellik düzeyinin karşılaştırılması

	Antipsikotik kullanımı		F	p*
	Var (n=18)	Yok (n=62)		
Toplam Dürtüsellik Puanı	34,38±8,11	28,87±5,94	10,103	0,002

*Sınıflandırılmış kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında t-testi kullanılmıştır.

4.10.1 DEHB olgu grubunda antipsikotik kullanım/kullanmamasına göre dürtüsellik durumu

Çalışmaya alınan DEHB olgu grubunda antipsikotik kullananların BDÖ-11-KF toplam ölçek puanı, antipsikotik kullanmayanlara göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,015)(Tablo 43).

Tablo.43 Çalışmaya alınan DEHB olgu grubunda antipsikotik kullanım/kullanmamasına göre dürtüsellik düzeyinin karşılaştırılması

	Antipsikotik kullanımı		F	p*
	Var (n=3)	Yok (n=27)		
Toplam Dürtüsellik Puanı	37,66±4,50	30,00±4,87	6,746	0,015

*Sınıflandırılmış kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında t-testi kullanılmıştır.

4.10.2 BB olgu grubunda antipsikotik kullanım/kullanmamasına göre dürtüsellik durumu

Çalışmaya alınan BB olgu grubunda antipsikotik kullananların BDÖ-11-KF toplam dürtüsellik ölçek puanı, antipsikotik kullanmayanlara göre daha yüksek saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,276)(Tablo 44).

Tablo.44 Çalışmaya alınan BB olgu grubunda antipsikotik kullanım/kullanmamasına göre dürtüsellik düzeyinin karşılaştırılması

	Antipsikotik kullanımı		F	p*
	Var (n=15)	Yok (n=5)		
Toplam Dürtüsellik Puanı	33,73±8,62	28,80±8,10	1,260	0,276

*Sınıflandırılmış kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında t-testi kullanılmıştır.

4.11 Ailede ruhsal hastalık olup olmamasına göre dürtüsellik düzeyleri

Çalışmaya katılan tüm olguların ailesinde ruhsal hastalık öyküsü olup olmamasına göre yapılan BDÖ-11-KF toplam puan karşılaştırmasında; ailesinde ruhsal hastalık olan olguların BDÖ-11-KF toplam dürtüsellik puanının daha yüksek olduğu saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 45).

Tablo.45 Ailede ruhsal hastalık durumuna göre dürtüsellik düzeyleri

	Ailede Ruhsal Hastalık		F	p*
	Var (n=32)	Yok (n=48)		
Toplam Dürtüsellik Puanı(SD±)	32,03±6,92	28,83±6,55	0,0001	0,984

*Sınıflandırılmış kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında t-testi kullanılmıştır.

4.11.1 Kontrol grubundaki olguların ailesinde ruhsal hastalık olup olmamasına göre dürtüsellik düzeyleri

Çalışmaya katılan kontrol grubundaki olguların ailesinde ruhsal hastalık öyküsü olup olmamasına göre yapılan BDÖ-11-KF toplam puan karşılaştırmasında; ailesinde ruhsal hastalık olmayan olguların BDÖ-11-KF toplam dürtüsellik puanının daha yüksek olduğu saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,092) (Tablo 46).

Tablo.46 Kontrol grubunda ailede ruhsal hastalık durumuna göre dürtüsellik düzeyleri

	Ailede Ruhsal Hastalık		F	p*
	Var (n=3)	Yok (n=27)		
Toplam Dürtüsellik Puanı	26,00±3,00	28,07±6,74	3,041	0,092

*Sınıflandırılmış kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında t-testi kullanılmıştır.

4.11.2 DEHB grubundaki olguların ailesinde ruhsal hastalık olup olmamasına göre dürtüsellik düzeyleri

Çalışmaya katılan DEHB grubundaki olguların ailesinde ruhsal hastalık öyküsü olup olmamasına göre yapılan BIS-11-KF toplam puan karşılaştırmasında; ailesinde ruhsal hastalık olan olguların BIS-11-KF toplam dürtüsellik puanının daha yüksek olduğu saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,290) (Tablo 47).

Tablo.47 DEHB olgu grubunda ailesinde ruhsal hastalık durumuna göre dürtüsellik düzeyleri

	Ailede Ruhsal Hastalık		F	p*
	Var (n=12)	Yok (n=18)		
Toplam Dürtüsellik Puanı	31,08±4,88	30,55±5,70	1,165	0,290

*Sınıflandırılmış kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında t-testi kullanılmıştır.

4.11.3 BB grubundaki olguların ailesinde ruhsal hastalık olup olmamasına göre dürtüsellik düzeyleri

Çalışmaya katılan BB grubundaki olguların ailesinde ruhsal hastalık öyküsü olup olmamasına göre yapılan BIS-11-KF toplam puan karşılaştırmasında; ailesinde ruhsal hastalık olan olguların BIS-11-KF toplam dürtüsellik puanının daha yüksek olduğu saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,911) (Tablo 48).

Tablo.48 BB grubundaki olguların ailesinde ruhsal hastalık durumuna göre dürtüsellik düzeylerinin karşılaştırılması

	Ailede Ruhsal Hastalık		F	p*
	Var (n=17)	Yok (n=3)		
Toplam Dürtüsellik Puanı	33,76±8,04	25,33±9,45	0,013	0,911

*Sınıflandırılmış kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında t-testi kullanılmıştır.

4.12 Küçüklükteki mizaca göre dürtüsellik düzeyleri

Çalışmaya katılan tüm olguların aileden alınan öyküye göre küçüklüğündeki mizacına göre yapılan BDÖ-11-KF toplam puan karşılaştırmasında; küçüklüğündeki mizacı zor ve huysuz olanların şurada BDÖ-11-KF toplam dürtüsellik puanının daha yüksek olduğu saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 49).

Tablo.49 Küçüklükteki mizacına göre dürtüsellik düzeyinin karşılaştırılması

	Küçüklükteki mizac		F	p*
	Sessiz ve sakin (n=40)	Zor ve huysuz (n=40)		
Toplam Dürtüsellik Puanı	28,70±7,47	31,52±5,92	2,855	0,095

*Sınıflandırılmış kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında t-testi kullanılmıştır.

4.13 Okul öncesi akran ilişkisi ile dürtüsellik puanı arasındaki ilişki

Çalışmaya katılan tüm olguların alınan öyküye göre okul öncesi akran ilişkisine göre yapılan BDÖ-11-KF toplam puan karşılaştırmasında; okul öncesi akran ilişkisi kötü olanların şurada

BDÖ-11-KF toplam dürtüsellik puanının daha yüksek olduğu bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,207$) (Tablo 50).

Tablo.50 Okul öncesi akran ilişkisi ile toplam dürtüsellik puanı karşılaştırılması

	Okul öncesi akran ilişkisi		F	p*
	İyi (n=66)	Kötü (n=14)		
Toplam Dürtüsellik Puanı	29,80±7,07	31,57±5,63	1,618	0,207

*Sınıflandırılmış kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında t-testi kullanılmıştır.

BÖLÜM V

TARTIŞMA

BB ötimik dönem tanılı ergenler ile DEHB tanılı ergenler ve benzer sosyodemografik verilere sahip sağlıklı kontrollerde Barat Dürtüsellik Ölçeği-11-Kısa Formu kullanılarak dürtüsellik düzeylerinin ve saldırganlık ölçeği kullanılarak saldırganlık düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmamızda BB grubundaki olguların ve DEHB grubundaki olguların BDÖ-11-KF motor dürtüsellik alt ölçek puanı toplam dürtüsellik alt ölçek puanı sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Bilişsel dürtüsellik ve plan yapmama dürtüsellliği bakımından da fark tespit edilmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu farkların hangi gruplar arasında olduğu; olgular ikili gruplar şeklinde karşılaştırılarak tespit edilmiştir. Bildiğimiz kadarıyla yazında ergenlerde veya erişkinlerde BDÖ-11-KF kullanılarak dürtüsellik düzeyinin ölçüldüğü veya hastalıklar arası dürtüsellik düzeyinin karşılaştırıldığı çalışma bulunmamaktadır. Ergenlerde BDÖ-11 kullanılarak dürtüsellik düzeyinin ölçüldüğü çalışma sayısı ise sınırlıdır. Bu da bu çalışmanın en önemli yönlerinden birisidir. Jayasree ve arkadaşları tarafından 2011 yılında yapılan ve BB manik ve karma epizod hastalarını DEHB ve sağlıklı kontrolle BDÖ-11 kullanılarak dürtüsellik düzeylerini karşılaştırdıkları bu çalışmada; BB manik ve karma epizoddaki olguların BDÖ-11 toplam ve üç alt ölçek puanı bakımından sağlıklı kontrole göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (140). Bizim çalışmamızla arasındaki farkın yazındaki çalışmada BB olgularının manik ve karma epizoda olmalarıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Kirsten ve arkadaşları tarafından (2011) yapılan ve BB ötimik dönem ve epizoddaki (manik, depresif ve karma) hastaların sağlıklı kontrollerle BDÖ-11 puanlarının karşılaştırıldığı bu çalışmada; BB grubundaki olguların (ötimik ve epizoddakiler) BDÖ-11 toplam ve alt ölçek puanları bakımından sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada BB ötimik gruptaki olgularında toplam alt ölçek, dikkat dürtüsellliği alt ölçek puanı ve motor dürtüsellik alt ölçek puanları bakımından sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek; ayrıca BB epizoddaki olgularında BDÖ-11 toplam dürtüsellik alt ölçek puanı, dikkat dürtüsellliği alt ölçek puanı ve plan yapmama alt ölçek puanları bakımından sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (397). Bizim çalışmamızda da BB ve sağlıklı kontrol grubu BDÖ-11-KF açısından karşılaştırıldığında BDÖ-11-KF toplam

dürtüsellik alt ölçek puanı ve üç alt ölçek puanı açısından sağlıklı kontrollere göre daha yüksek ancak bu fark anlamlı düzeyde bulunmamıştır. Bizim çalışmamızın yazında bu çalışma ile aralarındaki farkın; yazındaki çalışmada BB ötimi kriterlerinin net olarak belirtilmemiş olması, dolayısıyla hafif semptomları olan olgularında ötimi grubuna dahil edilmiş olabileceği ve bunun BB ötimik gruptaki olguların ölçek puanlarını artırabileceği, ayrıca BB olgu grubundaki olgularda eşlik eden komorbid hastalıkların varlığında sonucu değiştirebileceği ve BB olgu grubu lehine artırabileceği düşünülmüştür. Ya da Bizim çalışmamızda bipolar hasta grubunda BDÖ-11-KF alt ölçeklerinde anlamlı ölçüde farklılık olmaması tip II hata olabilir. Katılımcı sayısının artırılması, alt ölçeklerde de anlamlılığın ortaya çıkmasını sağlayabilir.

Yine yazında 71 BB ötimik dönemdeki hasta ile 50 sağlıklı kontrolün alındığı erişkinlerle yapılan bir çalışmada ötimik dönemdeki BB hastaların BDÖ-11 toplam ölçek puanı ve alt ölçek puanları sağlıklı kontrollere göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(398). Güleç ve arkadaşlarının 2009 yılında erişkin hastalarla yapmış oldukları bir çalışmada ötimik dönemdeki BB tanılı hastaların BDÖ-11 toplam dürtüsellik alt ölçek puanı ve dikkat dürtüselligi alt ölçek puanları sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (217). K. Mathias de Almeida ve arkadaşları (2013) tarafından erişkin BB ötimik dönemdeki hastalar, sağlıklı kardeşleri ve sağlıklı kontrollerle BDÖ-11 kullanılarak dürtüsellik düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; BB ötimik dönemdeki hastaların BDÖ-11 toplam alt ölçek ve üç alt ölçek puanları sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ayrıca sağlıklı kardeşlerinin de BDÖ-11 dikkat alt ölçek puanı, motor alt ölçek puanı ve toplam alt ölçek puanı sağlıklı kontrollere göre daha yüksek saptanmıştır (399).

Swann AC ve arkadaşları(2003) tarafından erişkinlerle yapılan bir çalışmada; BB ötimik dönem ve BB manik dönemdeki alınan hastalar sağlıklı kontrollerle BDÖ-11 alt ölçek puanlarını açısından karşılaştırılmış ve bu çalışmanın sonucunda BB manik dönem ile BB ötimik dönemdeki olguların BDÖ-11 puanlarının birbirine çok yakın olduğu ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (233). Bu bilgiler dürtüsellığın BB' un aktif olmadığı dönemlerde de devam eden bir süreklilik belirtisi olabileceği izlenimi yaratmaktadır.

Yazında erişkin BB tanılı ötimik dönemdeki hastaların BDÖ-11 puanlarının sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (141,400). Bizim çalışmamızda da Bütün

olgular karşılaştırıldığından BB olgu ve DEHB olgu grubunun BDÖ-11-KF toplam dürtüsellik alt ölçek puanı ve motor dürtüsellik alt ölçek puanı açısından sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Olgular ikili gruplar olarak karşılaştırıldığında BB olgu grubunun toplam ve üç alt ölçek puanı bakımından sağlıklı kontrole göre daha yüksek bulunmuştur, ancak bu yükseklik anlamlılık düzeyinde bulunmamıştır. Çalışmamızın yazındaki bu çalışmalarla arasındaki farkın BB olgu grubundaki olgularımızın hastalık süresinin kısa olmasıyla ilişkisi olabileceği düşünülmüştür. Çünkü yazındaki bir çalışmada BB' u olan hastalarda hastalık süresinin BDÖ-11 toplam alt ölçek puanını ve plan yapmama alt ölçek puanını etkilediği belirtilmekte olup, hastalık süresi 10 yıldan uzun olanların BDÖ-11 toplam dürtüsellik puanları ve plan yapmama dürtüsellik puanlarının hastalık süresi 10 yıldan kısa olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirtilmektedir (398). Buna bağlı olarak BB olgu grubumuzdaki hastaların 3 'ünün (%15) 1 yıldan kısa,14'ünün (%70) 1-3 yıllık ve 3'ünün (%15) de 3-5 yıllık tanı alma özgeçmişlerinin olması bu sonuçlara neden olmuş olabilir. Yazında başka bir çalışmada da BB tanılı hastalarda hastalık süresinin dürtüsellik düzeyi ile korele olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur (233).

Çalışmamızda DEHB grubundaki olguların BDÖ-11-KF alt ölçek puanları sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında; motor dürtüsellik alt ölçek puanı, plan yapmama alt ölçek puanı, bilişsel dürtüsellik ve toplam dürtüsellik alt ölçek puanları sağlıklı kontrollere göre daha yüksek saptanmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yazında ergenlerde DEHB'li olguların dürtüselliklerinin BDÖ-11 kullanılarak sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı çalışma sayısı sınırlıdır. Jayasree J. ve arkadaşları tarafından 2011 yılında yapılan çalışmada DEHB olgularının BDÖ-11 toplam dürtüsellik alt ölçek puanı, bilişsel dürtüsellik alt ölçek puanı ve motor dürtüsellik alt ölçek puanları bakımından sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (140). Ayrıca plan yapmama alt ölçek puanı bakımından anlamlı farklılık bulunmamıştır (140). Bizim çalışmamızla arasındaki yöntem açısından tek farkın, yazındaki çalışmada BDÖ-11 kullanılması bizim çalışmada da aynı ölçeği kısa formunun (BDÖ-11-KF kullanılmasıdır. Bununda aradaki farkı açıklayamayacağı düşünülerek bu konuya netlik getirmek adına daha geniş örneklem gruplarının katılımı sağlanarak yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda BB olgu grubu, DEHB grubundaki olgularla BDÖ-11-KF alt ölçek puanları bakımından karşılaştırıldığında; BB grubundaki olguların BDÖ-11-KF alt ölçek puanları bakımından motor dürtüsellik, plan yapmama dürtüselligi ve toplam dürtüsellik alt ölçek puanları DEHB olgu grubuna göre daha yüksek saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı

bulunmuştur. Ancak bilişsel dürtüsellik alt ölçek puanı daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bildiğimiz kadarıyla yazında BB ötimik dönem ve DEHB tanılı çocuk ve/veya ergenlerde BDÖ-11 veya BDÖ-11-KF kullanılarak yapılan karşılaştırmalı çalışma yoktur. Yazında BB manik dönem ve BB karma dönem olgu grubunun DEHB olgu grubu ile BDÖ-11 kullanılarak dürtüselliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, BB grubu ile DEHB grubu arasında anlamlı bir farklılık olmadığı belirtilmektedir (140). Çalışmamızla daha önce yapılan çalışma arasındaki fark yöntemle ilgili farktan kaynaklanıyor olabilir, bu da konuyla ilgili daha fazla çalışma yapılması gerektiğini düşündürmektedir. Dürtüsellik DEHB'nin tanı kriterleri (1) arasında yer almasına karşın ergenlerde BDÖ-11 kullanılarak dürtüsellik sağlıklı kontrollerle araştırıldığı çalışma sayısı sınırlıdır. Jayasree ve arkadaşları (2011) tarafından ergenlerle yapılan BB, DEHB ve sağlıklı kontrollerde dürtüsellik BDÖ-11 ile ölçüldüğü bir çalışmada; DEHB grubunun toplam alt ölçek puanı, motor alt ölçek puanı ve bilişsel alt ölçek puanı sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ancak, DEHB grubunun plan yapmama alt ölçek puanı sağlıklı kontrollerden farklı olmadığı tespit edilmiştir (140). Bizim çalışmamızda yazınla benzer şekilde plan yapmama alt testi ve toplam test skoru BB grubunda DEHB grubundan anlamlı olarak yüksektir. Biz ayrıca yazından farklı olarak motor dürtüsellik alanında da BB grubunda DEHB grubundan bir farklılık olduğunu bulduk. Bütün bu bulgular özellikle toplam ölçek puanlarının ve plan yapmama alt testi puanının ötimi de duruma özgü belirleyici olarak bozukluğun aktif olmadığı dönemde de yüksekliğini koruduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda BB olgu grubunun saldırganlık ölçek toplam puanı kontrol grubunun saldırganlık ölçek toplam puanına göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bildiğimiz kadarıyla BB ötimik dönemdeki ergenlerle saldırganlığın sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı çalışma bulunmamaktadır. Erişkinlerde ise az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yazındaki bir gözden geçirme çalışmasında saldırganlığın derecesinin BB hastalarının yakınmalarının şiddeti ile korelasyonundan bahsedilmektedir (402). Bizim kullandığımız saldırganlık ölçeğinden farklı bir saldırganlık ölçeği kullanarak Yuan-Hwa Chou ve arkadaşları (2013) erişkinlerle yapmış oldukları bir çalışmada BB ötimik dönemdeki hastaların sağlıklı kontrollere göre daha saldırgan olduklarını bulmuşlardır (403). Bizim çalışmamızın bu sonucu yazındaki erişkinlerle yapılan benzer çalışmalarla uyumludur. Tüm bunlar BB hastaların ötimik dönemde bile aktif epizod dönemindeki gibi saldırganlıklarının devam ettiğini ve saldırganlığın BB hastaları için dönemsel bir özellik olmaktan çok bir mizaç özelliği olduğu düşündürmektedir.

Saldırgan davranışlar birçok psikiyatrik bozuklukta (Duygudurum bozuklukları, DEHB, KOKGB, DB, Şizofreni, Mental Retardasyon) yaygın olarak görülebilmektedir (404,405). Saldırgan davranışlar BB hastalarında da sık görülmektedir (402). Bizim kullandığımız saldırganlık ölçeği saldırgan davranışları öz bildirimle dayalı olarak ölçmek üzere tasarlanmış 11 maddeden oluşan bir ölçektir. Ölçek, diğer öğrencilerde fiziksel ya da psikolojik hasar ile sonuçlanabilecek davranışları ölçmektedir. Ölçek, en sık rastlanan açık saldırgan davranışların sıklığına dair bilgi istemektedir. Bunlar, sözel saldırganlık (alay etme, lakap takma, diğer öğrencileri kavga etmeleri için kışkırtma, incitme ya da vurma tehdidi), fiziksel saldırganlık (itme, tokatlama, tekmeleme, vurma), öfke (çabuk öfkelenme, günün çoğunluğunu öfkeli geçirme) bileşenlerini içermektedir. Hatırlamaya yönelik taraf tutmayı en aza indirmek için son 7 güne ilişkin bilgi istenmektedir (224).

Saldırgan davranışlar DEHB hastalarında da görülebilen bir durumdur (404,405). Saldırganlık DEHB' li hastalarla ilişkili önemli bir özelliktir (406). Çalışmamızda DEHB olgu grubu sağlıklı kontrollerle saldırganlık ölçek puanları bakımından karşılaştırıldığında; DEHB olgu grubu saldırganlık ölçek puanları bakımından sağlıklı kontrollere göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu sonucumuz yazındaki benzer çalışmalarla uyumludur. Yazında DEHB olgu grubunun sağlıklı kontrollerle saldırganlık ölçek puanları bakımından karşılaştırıldığı herhangi bir çalışmaya rastlayamadık. Yazında benzer konularda yapılan çalışmalar incelendiğinde; bir çalışmada DEHB semptomlarının şiddeti arttıkça saldırganlığın arttığı tespit edilmiştir (408). Yazındaki aynı çalışmada DEHB hastalarında komorbiditenin saldırganlıkla pozitif korelasyonu olduğundan bahsedilmektedir (408).

Çalışmamızda BB olgu grubu DEHB olgu grubu ile saldırganlık ölçek puanları bakımından karşılaştırıldığında; BB olgu grubunun saldırganlık ölçek puanları DEHB olgu grubuna göre daha yüksek saptanmıştır ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızdaki BB olgu grubunun saldırganlık ölçek puanı sonucunun anlamlı olarak yüksek çıkmamasının nedeni BB grubu olgularımızın ötimik dönemde olması olarak düşünülmüştür. Çünkü yazında BB olgu grubunda saldırganlık düzeyinin YMDÖ ölçek puanı arasında pozitif korelasyon olduğu belirtilmektedir (409). Yazın incelendiğinde BB ötimik dönem hastalar ile DEHB grubunun saldırganlık açısından karşılaştırıldığı çalışmaya rastlanmamıştır. Doerfler ve arkadaşları tarafından (2011) çocuk ve ergenlerle yapılan bir çalışmada; BB manik dönemdeki hastaların saldırganlık düzeyinin BB komorbiditesi olmayan DEHB' lilere göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır (407).

Çalışmamızda çalışmaya alınan tüm olgularda dürtüsellik ve saldırganlık arasındaki ilişkiye bakıldığında; aralarında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca olgu gruplarında tek-tek olarak saldırganlık ve dürtüsellik arasındaki ilişkiye bakıldığında BB olgu grubunda da saldırganlık ve dürtüsellik arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgumuz yazınla uyumludur (402). Yazında BB hastalarında dürtüsellik artıkça saldırganlık düzeyinin arttığı yönünde çalışmalar bulunmaktadır (410).

Çalışmamızda çalışmaya alınan tüm olguların ÇGDÖ puanı ile toplam dürtüsellik puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir negatif korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızın bu bulgusu yazınla uyumludur (216). Yazında yapılan bir çalışmada da BDÖ-11 toplam ölçek puanının yaşam kalitesi ile arasında anlamlı olarak negatif korelasyon olduğu saptanmıştır (401). Yazındaki başka bir çalışmada da BDÖ-11 toplam ölçek puanı ile GAF (Global Assessment of Functioning) skoru arasında negatif korelasyon olduğu belirtilmektedir (234). Çalışmamızda gruplardan sadece BB olgu grubunda da ÇGDÖ puanı ile dürtüsellik puanı arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu saptandı. Bu bulgumuzda yazınla uyumludur (401). Bu bulgumuz BB hastalarının ötimik dönemde de dürtüselliklerinin devam ettiğini ve bu dürtüsellüğün işlevselliği etkilediğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda çalışmaya alınan tüm olgularda ÇDDÖ puanı ile BDÖ-11-KF toplam alt ölçek puanı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Öte yandan BB ötimik dönem olgu grubundaki hastalarda ÇDDÖ puanı ile BDÖ-11-KF toplam alt ölçek puanı arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu bulgumuz yazın ile uyumludur (397).

Çalışmamızda çalışmaya alınan tüm olgularda YMDÖ puanı ile BDÖ-11-KF toplam alt ölçek puanı arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Tüm olgu gruplarında tek tek YMDÖ ve BDÖ-11-KF toplam alt ölçek puanı arasında korelasyona bakıldığında yine anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Bu bulgumuz yazınla uyumludur (397). Yazında BB ötimik ve epizoddaki (manik, depresif ve karma) ergenlerde dürtüsellüğün bakıldığı bir çalışmada YMDÖ puanı ile BDÖ-11 toplam alt ölçek puanı arasında korelasyon saptanmamıştır (397). Bu bulgu ile tutarlı olarak erişkinlerde yapılan çalışmalarda da manik ve ötimik dönemlerde dürtüsellik eşit derecede yüksek olduğu saptanmıştır (233,234). Bu bulgular BB ile ilişkili dürtüsellüğün, belirti şiddetinden ve duygudurumdan bağımsız kalıcı (trait) ve mizaçla ilgili bir özellik olduğunu göstermektedir (141). BB tanılı hastalar, duygudurumları stabil görünse de daha dürtüsel davranma potansiyeline sahiptir.

Çalışmamızda çalışmaya alınan tüm olgularda ÇGDÖ puanı ile saldırganlık toplam ölçek puanı arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Kontrol grubundaki sağlıklı ergenlerde ÇGDÖ puanı ile saldırganlık toplam ölçek puanı arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Ancak DEHB olgu grubunda ve BB olgu grubunda ÇGDÖ puanı ile saldırganlık ölçek puanı arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgumuz yazınla uyumludur (411). Bu bulgu BB ve DEHB olgularında saldırganlığın işlevselliği etkilediğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda çalışmaya alınan tüm olgularda ÇDDÖ puanı ile saldırganlık toplam ölçek puanı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Tüm olgu gruplarının tek-tek ÇDDÖ puanı ile saldırganlık ölçek puanı karşılaştırıldığında, hiçbir grupta ÇDDÖ puanı ile saldırganlık arasında korelasyon saptanmamıştır. Yazında ÇDDÖ kullanılarak depresif belirtilerin şiddeti ile saldırganlık arasında korelasyonun bakıldığı çalışmaya rastlanmamıştır. Erişkin BB hastalarla yapılan bir çalışmada depresif semptomların şiddeti Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (412) ile ölçülmüş olup; HDRS toplam puanı ile saldırganlık arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (409). Tüm bunlar bu konuda daha geniş örneklem grubu ile çalışılması gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda çalışmaya alınan tüm olgularda YMDÖ puanı ile saldırganlık toplam ölçek puanı arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Ayrıca tüm olgu gruplarında da tek-tek YMDÖ ve saldırganlık toplam ölçek puanı arasında korelasyona bakıldığında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Yazında erişkin BB hastalarında YMDÖ puanı ile saldırganlık arasında korelasyona bakılan bir çalışmada, YMDÖ puanı ile saldırganlık arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur (409). Bizim çalışmamızın sonucunun yazındaki çalışma sonucuyla farklı olmasının nedeni; bizim çalışmadaki BB grubundaki olguların ötimide olması yada yazın çalışmasındaki BB olguların YMDÖ puanların 12 puan ve altı (ortalama puan=9,59) olması ile bizim çalışmamızdaki olguların YMDÖ puanlarının 7 puan ve altı (ortalama puan=2,07±1,86) olması ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda çalışmaya alınan tüm olgularda antipsikotik kullanıp kullanmamasına göre BDÖ-11-KF toplam alt ölçek puanı karşılaştırmasında; antipsikotik kullananların BDÖ-11-KF toplam ölçek puanı, antipsikotik kullanmayanlara göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Ayrıca DEHB grubunda da antipsikotik kullananların BDÖ-11-KF toplam alt ölçek puanları antipsikotik kullanmayanlara göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. DEHB grubunda antipsikotik kullanan hastaların KOKGB ve YDB

komorbiditesi olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızdaki bu verimiz “DEHB’de komorbidite oranı ile dürtüsellik koreledir” yazın bilgisiyle uyumludur (413).

Bu çalışmada ötimik dönemdeki BB tanılı olguların mani belirtilerinin şiddeti YMDÖ (215,225) ile değerlendirilmiş ve YMDÖ puanı 7 puan ve altı puan olan BB tanılı olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Bildiğimiz kadarıyla yazında ergenlerde BB ötimi döneminde dürtüsellik bakıldığı bir tane çalışma vardır (397). Söz konusu bu çalışmada BB ötimik hastaların YMDÖ puanları veya ötimi kriteri olarak kaç puanın altını aldıkları bilinmemektedir.

Erişkin BB hastalarında ötimik dönemde yapılan BDÖ-11 ile dürtüsellik çalışmalarında YMDÖ puanı 10 ve altı kabul edenler (216), 12 puan ve altı kabul edenler (217) veya 15 puan ve altını kabul edenler (234) vardır. Bizim çalışmamızda YMDÖ puanının benzer çalışmalardan daha düşük olmasının, minör semptomları olan BB olgularının da dışlanmasına ve sağlıklı kontrollerle BDÖ-11-KF ölçek puanı açısından karşılaştırılmasında gücünü artırmaktadır.

Bu çalışmada ötimik dönemdeki BB tanılı olguların depresif belirtilerinin şiddeti ÇDDÖ (226) ile değerlendirilmiş ve ÇDDÖ puanı 39 puan ve altı olan BB tanılı olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Bildiğimiz kadarıyla yazında çocuk veya ergenlerde ÇDDÖ kullanılarak dürtüsellik bakıldığı çalışma yoktur. Yazın incelendiğinde benzer çalışmalarda BB olgularının depresif belirtilerinin şiddeti Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği ile yapıldığı görülmüştür (216). Bizim çalışmamızda BB tanılı olguların depresif belirtilerinin şiddetini değerlendirmek için ÇDDÖ kullanmamız çalışmaya dahil edilen BB tanılı olguların depresif belirtilerinin birçok kaynaktan (ergenin kendisi, ebeveynleri ve kendi gözlemlerimiz) veri alınarak elde edilmesine ve olguların depresif belirtilerinin nesnel bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlamış olup çalışmanın önemini artırmaktadır.

Çalışmaya alınan tüm olgulara Genel Klinik İzlenim-Şiddet formu (KGİÖ-HŞ) (Clinical Global Impression-Severity Form-CGI-S) uygulanmış olup 2 puan ve altında alanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Bunun da çalışmaya alınan olguların olası minimum semptomlarının da dürtüsellik düzeyini etkileyebileceği düşüncesinden ileri gelmiştir. Yazında ergenlerde benzer çalışmalarda CGI-S kullanıldığını görmedik, ancak erişkinlerde yapılan benzer çalışmalarda CGI-S düzeyi 3 puan (234) olanlarında çalışmaya dahil edildiği, bunun da hafif düzeyde semptomları olan olguların çalışmaya alındığı ve olgu gruplarında

BIS-11 ölçek puanlarının kontrol gruplarına göre görece daha yüksek çıkmasına yol açabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda olgu ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık bulunmamış olması bu konuyla ilişkin yapılan çalışmaları destekler niteliktedir(210,211). Çalışmaya katılan DEHB grubu olgular cinsiyet açısından değerlendirildiğinde erkek/kız oranı 4 olarak saptanmıştır. Bu oran DEHB' nin erkeklerde 2-5 kat daha sık görüldüğü biçimindeki yazın bilgisiyle uyumludur (33,212).

Çalışmaya katılan BB grubu olgular cinsiyet açısından değerlendirildiğinde erkek/kız oranı 1,2 olarak saptanmıştır. Bu oran BB'nin ergen yaş grubunda erkeklerde kadınlardan daha sık görüldüğü biçimindeki yazın bilgisiyle uyumludur (213). Ancak erişkin yaşlarda cinsiyetler arası sıklığın birbirine yaklaştığı ve her iki cinsiyette de eşit oranda görüldüğü şeklinde yayınlar mevcuttur (214).

BÖLÜM VI

SONUÇLAR ve ÖNERİLER

6.1. SONUÇLAR

Bu bölümde araştırmadan elde edilen sonuçlar verilmiş ve bu sonuçlara dayalı olarak öneriler sunulmuştur.

Bu çalışmada;

- Olgularımızın dürtüsellik düzeyi Barat Dürtüsellik Ölçeği-11-Kısa Formu (BDÖ-11-KF) ölçeği ile değerlendirilmiş ve BB olgu grubunun BDÖ-11-KF toplam ve alt ölçek puanları sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur.
- DEHB olgu grubunun BDÖ-11-KF toplam ve alt ölçek puanları sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur.
- BB olgu grubunun BDÖ-11-KF toplam ve alt ölçek puanları DEHB olgu grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. BB olgu grubunun BDÖ-11-KF toplam ve plan yapmama, motor ve toplam alt ölçek puanları DEHB olgu grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.
- BB olgu grubunun saldırganlık ölçeği toplam puanı sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur.
- DEHB olgu grubunun saldırganlık ölçeği toplam puanı sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur.
- BB olgu grubunun saldırganlık ölçek puanı DEHB olgu grubunun ölçek puanına göre yüksek olmasına karşın anlamlı düzeyde yüksek bulunmadı.
- Çalışmaya alınan tüm olgularda saldırganlık ölçek puanı ile BDÖ-11-KF toplam ölçek puanı arasında anlamlı pozitif bir korelasyon bulunmuştur.
- Çalışmaya alınan tüm olgularda ÇGDÖ puanı ile BDÖ-11-KF toplam ölçek puanı arasında anlamlı negatif bir korelasyon bulunmuştur.
- Çalışmaya alınan tüm olgularda ÇDDÖ puanı ile BDÖ-11-KF toplam ölçek puanı arasında anlamlı bir pozitif korelasyon bulunmuştur.
- Çalışmaya alınan tüm olgularda YMDÖ puanı ile BDÖ-11-KF toplam ölçek puanı arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır.

- Çalışmaya alınan tüm olgularda ÇGDÖ puanı ile saldırganlık toplam ölçek puanı arasında anlamlı negatif bir korelasyon bulunmuştur.
- Çalışmaya alınan tüm olgularda ÇDDÖ puanı ile saldırganlık toplam ölçek puanı arasında anlamlı bir pozitif korelasyon bulunmuştur.
- Çalışmaya alınan tüm olgularda antipsikotik kullananların BDÖ-11-KF toplam ölçek puanı, antipsikotik kullanmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.
- Çalışmaya alınan tüm olgularda ailelerinden alınan öyküden küçüklüğündeki mizacı zor ve huysuz olanların BDÖ-11-KF toplam ölçek puanı küçüklükteki mizacı sessiz ve sakin olanlara göre daha yüksek bulunmuştur.

6.2. ÖNERİLER

Bu araştırmada elde edilen sonuçlar doğrultusunda aşağıdaki öneriler verilmiştir:

- BDÖ-11 veya BDÖ-11-KF ergenlerde Türkiye için geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasının yapılması.
- BDÖ-11 veya BDÖ-11-KF kullanılarak farklı klinik ve illerde çalışmaların yapılması.
- BDÖ-11 veya BDÖ-11-KF kullanılarak ülkemizde daha geniş örneklem grubu içeren BB ötimik dönemdeki ergenlerle çalışmaların yapılması.
- BDÖ-11 veya BDÖ-11-KF kullanılarak farklı hastalıklardaki dürtüsellik düzeyinin karşılaştırılması.
- Saldırganlık ölçeğinin Türkiye için geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasının yapılması.
- Saldırganlık ölçeği kullanılarak daha geniş örneklem ve farklı hastalık gruplarında çalışmaların yapılması.

BÖLÜM VII

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association (2000) 'Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Text Revision' Washington, DC: American Psychiatric Association Pres.
2. Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC. Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry*. 2001 Nov;158(11):1783-93.
3. McBurnett K, Lahey BB, Pfiffner LJ: Diagnosis of attention deficit disorders in DSM-IV: Scientific basis and implications for education. *Except Child* 60:108–117, 1993
4. Evenden J: Impulsivity: A discussion of clinical and experimental findings. *J Psychopharmacol* 13:180–192, 1999.
5. Holmes MK, Bearden CE, Barguil M, Fonseca M, Monkul ES, Nery FG, Soares JC, Mintz J, Glahn DC: Conceptualizing impulsivity and risk taking in bipolar disorder: Importance of history of alcohol abuse. *Bipolar Disord* 11:33–40, 2009.
6. Karakuş G. Durtusellik: tanımlanması, değerlendirmesi ve psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi. In: Durtu kontrol bozuklukları. Tamam L. (Ed.) Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2009; s.15-36.
7. Carlson G.A. Child and Adolescent mania: diagnostic considerations. *J. Child Psychol. Psychiatry* 1990;31: 331-342
8. Van Meter AR, Moreira AL, Youngstrom EA. Meta- analysis of epidemiologic studies of pediatric bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2011; 72:1250-1256
9. Biederman J, Mick E, Wozniak J, Monuteaux MC ve ark. Can a subtype of conduct disorder linked to bipolar disorder be identified? Integration of findings from the Massachusetts General Hospital Pediatric Psychopharmacology Research Program. *Biol. Psychiatry*. 2003; 11:952-960
10. Carlson G.A., Davenport Y.B., Jamison K. A comparison of outcome in adolescent and late-onset bipolar manic-depressive illness. *Am J Psychiatry*, 1977;134:919-922
11. West A.E, Weinstein S.M. A Family-based psychosocial treatment model. *Isr J Psychiatry Sci*. 2012;49:86-94
12. Lewinsohn P.M., Klein D.N., Seeley J.R. Bipolar disorder during adolescence and young adulthood in a community sample. *Bipolar Disord*. 2000;2:281-293

13. Weis M, Weis G. (2002). Attention deficit hyperactivity disorder. In: Lewis M (ed). Child and Adolescent Psychiatry (3. ed). Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 645-670.
14. Er MD.(2006) Çocuk, hastalık, anne-babalar ve kardeşler. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 49:155-68.
15. Mrazek DA.(2002) Chronic pediatric illness and multiple hospitalizations. In: Lewis M (eds), Child and Adolescent Psychiatry (3th ed). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. pp:1230-38.
16. Laurence L, Greenhill MD. (1990) Attention-deficit hyperactivity disorder in children. In: Garfinkel BD, Carlson GA, Weller EB (eds). Psychiatric Disorders in Children and Adolescent (1. ed). Philadelphia, W. B. Saunders Company, 183-193.
17. Soren Dalsgaard, Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), Eur Child Adolesc Psychiatry (2013) 22 (Suppl 1):S43–S48, DOI 10.1007/s00787-012-0360-z.
18. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders (ICD-10,1992). Clinical descriptions and diagnostic guidelines. World Health Organisation (WHO).
19. Cyr M, Brown CS. (2000) Current drug therapy recommendations for the treatment attention deficit hyperactivity disorder. In: Palmer KJ (ed). Topics in Pediatric Psychiatry (1. ed). Hong Kong, Adis Boks, 69-79.
20. Polanczyk G, De Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. (2007) The Worldwide Prevalence Of ADHD: A Systematic Review And Metaregression Analysis. Am J Psychiatry, 164(6): 942-948.
21. Şenol S (2008) Bölüm 30. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. Çuhadaroğlu Çetin F. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı. HYB Basım Yayın. Ankara, sayfalar: 293-294.
22. Barkley RA, McMurray MB, Edelbrock CS, Robbins K (1990) Side effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systemic, placebo-controlled evaluation. Pediatrics 86:184–192
23. Biederman J, Wilens T, Mick E, Milberger S, Spencer TJ, Faraone SV. (1995) Psychoactive substance use disorders in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): effects of ADHD and psychiatric comorbidity. Am J Psychiatry. 152(11): 1652-1658
24. Tannock R. (1998). Attention deficit hyperactivity disorder: Advances in cognitive neurobiological and genetic research. J Child Psychol Psychiatry .34(1): 65-99.

25. Bussing R, Lebninger F, Eyberg S. (2006). Difficult child temperament and attentiondeficit/hyperactivity disorder in preschool children. *Infants and Young Children* .19: 123-131.
26. Barkley RA. (2006).Attention-deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment. 3rd Edition, Guilford Press, New York, USA.
27. Egger HL, Kondo D, Angold A. (2006).The epidemiology and diagnostic issues in preschool attention deficit/hyperactivity disorder: A review. *Infants and Young Children* .19: 109-122.
28. Biederman J, Faraone SV, Mick E, Williamson S, Wilens TE, Spencer TJ, Weber W, Jetton J, Kraus I, Pert J, Zallen B (1999). Clinical correlates of ADHD in females: findings from a large group of girls ascertained from pediatric and psychiatric referral sources. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* , 38: 966-975.
29. Gordon (1999) Symptoms Versus Impairment: The Case for Respecting DSM-IV' s Criterion B. *ADHD Report*, 13(4): 1-8.
30. Cohen RA. *The neuropsychology of attention*. Plenum, New York, USA(1993). Como PG.Neuropsychological function in Tourette sundrome (2001) *Adv Neurol*, 85:103-11. Cooper-Kahn J. Late (2008) *Lost, and Unprepared. A parent's Guide to Helping Children with Executive Functioning*.
31. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K (2006) Young adult outcome of hyperactive children: adaptive functioning in major life activities. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45:192–202
32. Tuğlu C, Abay E. Erişkinlerde Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğunu öykü, tanı ve ruhsal durum bakımından gözden geçirilmesi (1997).*Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*. 5(1): 19-28.
33. Spencer TJ. (2006) ADHD and comorbidity in childhood. *Journal of Clinical Psychiatry* 67(Suppl 8): 27-31. Spencer TJ, Biederman J, Mick E. (2007) Attentiondeficit/hyperactivity disorder: Diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *Ambulatory Pediatrics*, 73-81.
34. Faraone S, Biederman J, Monuteaux MC. (2002) Further evidence for the diagnostic continuity between child and adolescent ADHD. *Journal of Attentional Disorders*. 6: 5-13.
35. Goodman DW. (2007) The consequences of attentiondeficit/hyperactivity in adults. *Journal of Psychiatric Practice*, 13: 318-327.

36. Skounti M, Philalithis A ve Galanakis E (2007), Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. *Eur J Pediatr*, 166:117-123.
37. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (2007) Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescent with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 46(7):894- 921.
38. Kessler Ronald C., Ph.D. et al. (2006) The Prevalence and Correlates of Adult ADHD in the United States: Results From the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*, 163:4.
39. Faraone SV, Biederman J, (2000) Nature, nurture, and attention deficit Hyperactivity Disorder, *Dev Rev*, 20:568-581.
40. Hectmann L. (2005) Attention deficit hyperactivity disorder. In: Saddock Bj, Saddock Va (eds). *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2679-2692.
41. Arnsten Amy FT. (2003) Neurobiology of Attention Regulation and its Disorder. *Pediatric Psychopharmacology* Ed: Martin A, Scahill L, Charney D, Leckman J., Oxford University Pres.
42. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE ve ark. (2005) Molecular genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, *Biol Psychiatry*, 57:1313-1323.
43. Spencer TJ, Biederman J, Mick E., (2007) Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *J Pediatr Psychol.*, 32(6):631- 642.
44. Stahl SM (2003), Neurotransmission of cognition, part 3. Mechanism of action of selective NRIs: both dopamine and norepinephrine increase in prefrontal cortex. *J Clin Psychiatry*, 64(3):230-231.
45. Dewey D, Kaplan BJ, Crawford SG ve ark. (2002), Developmental coordination disorder: associated problems in attention, learning and psychosocial adjustment. *Hum Mov Sci*, 21(5-6):905-918.
46. McCracken JT. (1991) A two part model of stimulant action on attention deficit disorder with hyperactivity in children. *J Neuropsychiatry*, 3:201-209
47. Pliszka SR. (2005) The neuropsychopharmacology of Attention- Deficit/Hyperactivity disorder, *Biol Psychiatry*, 57:1385-1390.
48. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W ve ark. (2002) Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder, *JAMA* 288:1740-1748.

49. Durston S, Casy BJ. (2006) What have we learned about cognitive development from neuroimaging? *Neuropsychologia*, 44(11):2149-57.
50. Ernest M, Zametkin AJ, MAtochik JA ve ark. (1994) Effects of intravenous dextroamphetamine on brain metabolism in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Preliminary findings. *Psychopharmacol Bull.*, 30: 219-225.
51. Dunn DW.(2006) Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Attention Problems and Epilepsy' *Psychiatric Issues in Epilepsy: A Practical Guide to Diagnosis and Treatment* Ed: Ettinger AE, Kanner AM. Lippincott Williams & Wilkins; 2 edition.
52. Castellanos FX, Tannock R, (2002) Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes . *Nat Rev Neeurosci*, 3:617-628.
53. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF., (2005) Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a metaanalytic review.' *Biol Psychiatry*, 1;57(11):1336-46.
54. Marta Ribasés, Amaia Hervás et al.(2008) Association Study of 10 Genes Encoding Neurotrophic Factors and Their Receptors in Adult and Child Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry*, 63:935–945.
55. Huang EJ, Reichardt LF. (2001) Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci.*, 24:677-736.
56. Tardito D, Perez J, Tiraboschi E, et al. (2006) Signaling pathways regulating gene expression, neuroplasticity, and neurotrophic mechanisms in the action of anti depressants: a critical overview. *Pharmacol Rev.*, 58(1):115-134.
57. Cantwell DP. (1996) Attention deficit disorder: A review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35:978–986.
58. Taylor, E., *Syndromes of Overactivity and Attention Deficit. Child and Adolescent Psychiatry. Modern Approches*, Oxford, Blackwell.
59. Minder B, Das Smaal EA, Brand EF ve ark. (1994) Exposure to lead and specific attentional problems in schoolchildren. *J Learn Disabil*, 27:393–399.
60. Yorbık Ö., Akın R., Yavaş İ, (1999) Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu etyopatogenezi üzerine varsayımlar. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergesi*, 4(3):171-178.
61. Geller D, Biederman J, Griffin S, Jones J, Lefkowitz TR (1996) 'Comorbidity of juvenile obsessive-compulsive disorder with disruptive behavior disorders.' *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35: 1637-1646

62. Swain J, Scahill L, Lombroso P, King R, Leckman J (2007) 'Tourette syndrom and Tic Disorder: A decade of Progress' J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 46:8 August 2007 947-968.
63. Szobot CM, Rohde LA, Bukstein O, Molina BS, Martins C, Ruaro P, Pechansky F., (2007) 'Is attention-deficit/hyperactivity disorder associated with illicit substance use disorders in male adolescents? A community-based case-control study.' Addiction Volume 102 Issue 7 Page 1122-1130, July 2007
64. Biederman J., (2003) 'Pediatric Bipolar Disorder Coming of Age.' Biol Psychiatry, 53:931-934.
65. Diler RS, Uguz S, Seydaoglu G, Erol N, Avci A., (2007) 'Differentiating bipolar disorder in Turkish prepubertal children with attention-deficit hyperactivity disorder.' Bipolar Disord 9: 243–251.
66. Reich W, Huang H, Tood RD. (2006) ADHD Medication Use in a Population- Based Sample of Twins. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 45:7.
67. Jensen PS, Arnold LE, Richters JE ve ark.(MTA Cooperative Group) (1999) A 14 mounth randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit hyperactivity disorder. Arch Gen Psychiatry, 56:1073-1086.
68. Heal DJ, Pierce DM (2006). "Methylphenidate and its isomers: their role in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder using a transdermal delivery system". *CNS Drugs* 20 (9): 713–38. doi:10.2165/00023210-200620090-00002. PMID 16953648
69. Simpson D, Perry C. (2003) Atomoxetine. Paediatr Drugs, 5(6):407-415. **86**. Zhou J. (2004) Norepinephrine transporter inhibitors and their therapeutic potential. *Drugs Future*, 29(12):1235-1244.
70. Barkley RA.(2002) Psychosocial treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder in children. J Clin Psychiatry, 63(12):36-43.
71. Waslick B, Greenhill L. (2004) Attention deficit hyperactivity disorder. In: Wiener J, Dulcan M (eds). Text Book of Child and Adolescent Psychiatry (3.ed). Washington DC, American Psychiatric Press, 485-509.
72. Tutty S, Gephart H, Wurzbacher K. (2003) Enhancing behavioral and social skill unctioning in children newly diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder in a pediatric setting. *Journal Dev Behav Pediatr.*, 24(1):51-57.

73. Turgay A. (2001) Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda yaşam boyu değişim. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve özgül öğrenme güçlüğü kitabı içinde, editor: Aysev A, 111-132.
74. Biederman J, Monuteaux MC, Mick E, Spencer T, Wilens TE, Silva JM, Snyder LE, Faraone SV (2006) Young adult outcome of attention deficit hyperactivity disorder: a controlled 10-year follow-up study. *Psychol Med.*, 36(2): 167-79.
75. Geller B, Tillman R, Bolhofner K, Zimmerman B. Child bipolar I disorder: prospective continuity with adult bipolar I disorder; characteristics of second and third episodes; predictors of 8-year outcome. *Arch Gen Psychiatry*, 2008; 65(10): 1125-33
76. Birmaher B, Axelson D, Goldstein B, Strober M, ve ark. Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: The course and outcome of bipolar youth (coby) study. *The American Journal of Psychiatry* 2009;166:795–804
77. Axelson D, Findling RL, Birmaher B,. Examining the proposed disruptive mood dysregulation disorder diagnosis in children in the longitudinal assesment of manic symptoms study. *J Klin Psychiatry*. 2012; 73(10):1342-1350
78. Arnold EL, Demeter C, Kowatch R,. Pediatric bipolar spectrum disorder and ADHD: comparison and comorbidity in the LAMS clinic sample. *Bipolar Disord*. 2011;13 (5-6):509-521
79. Luby JL, Navsaria N. Pediatric bipolar disorder: evidence for prodromal states and early markers. *J Child Psychol Psychiatry*. 2010;51:459-471
80. Carlson GA, Findling RL, Post RM, ve ark. Advancing research in early-onset bipolar disorder: barriers and suggestions. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009;63:1139-1148
81. Axelson DA, Birmaher B, Strober M, ve ark. Phenomenology of children and adolescents with bipolar spectrum disorders *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:1139-1148
82. Fiederowicz JG, Endicott J, Leon AC, Solomon DA, ve ark. Subthreshold hypomanic symptoms in progression from unipolar major depression to bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2011;168:40-48
83. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2007.
84. Chang K, Steiner H, Ketter T. Studies of offspring of parents with bipolar disorder. *Am J Med Genet*. 2003;123C:26–35

85. Goldstein BI, Shamseddeen W, Axelson DA, ve ark. Clinical, demographic, and familial correlates of bipolar spectrum disorders among offspring of parents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49:388–396
86. Duffy A, Alda M, Hajek T, Sherry SB, ve ark. Early stages in the development of bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2010;121:127–135
87. Klimes-Dougan B, Ronsaville D, Wiggs EA, Martinez PE. Neuropsychological functioning in adolescent children of mothers with a history of bipolar or major depressive disorders. *Biol Psychiatry*. 2006;60:957–965
88. Ladouceur CD, Almeida JRC, Birmaher B, ve ark. Subcortical gray matter volume abnormalities in healthy bipolar offspring: potential neuroanatomical risk marker for bipolar disorder? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008;47:532–539
89. Birmaher B, Axelson D, Monk K, Kalas C, ve ark. Lifetime psychiatric disorders in school-aged offspring of parents with bipolar disorder: the Pittsburgh Bipolar Offspring Study. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 ;66(3):287-96
90. Birmaher B, Goldstein B, Axelson D, Monk K, ve ark. Mood lability among offsprings of parents with bipolar disorder and community controls. *Bipolar Disord*. 2013 May;15(3):253-63
91. Goldstein TR, Objera M, Shamseddeen W, Iyengar S, ve ark. Risk for suicidal ideation among the offspring of bipolar parents: results from the Bipolar Offspring Study (BIOS). *Arch Suicide Res*. 2011;15(3):207-22
92. Diler R, Birmaher B, Axelson D, Objera M, ve ark. Dimensional psychopathology in offspring of parents with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2011 Nov-Dec;13(7-8):670-678
93. Birmaher B, Axelson D, Goldstein B, Monk K, ve ark. Psychiatric disorders in preschool offspring of parents with bipolar disorder: the Pittsburgh Bipolar Offspring Study. *Am J Psychiatry* 2010 Mar;167(3):321-330
94. Birmaher B, Axelson D, Pavuluri M. Bipolar Disorders. In Lewis's Child and Adolescent Psychiatry, Martin A, Volkmar FR(editors) Fourth edition Lippincott Williams&Wilkins, 2007:53-529
95. Kowatch RA, Fristad M, Birmaher B, Wagner KD, ve ark. The Child Psychiatric Workgroup on Bipolar Disorder. Treatment Guidelines for Children and Adolescents with Bipolar Disorder . *J Am Acad Adolesc Psychiatry*, 2005; 44:3:231-235
96. Washburn JJ, West AE, Heil JA. Treatment of Pediatric Bipolar Disorder: A Review. *Minerva Psichiatr* 2011;52(1):21-35.

97. Kafantaris V, Coletti DJ, Dicker R, et al. Lithium treatment of acute mania in adolescents: a large open trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42(9):1038–45.
98. Kowatch RA, Suppes T, Carmody TJ, et al. Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39(6):713–20. 44.
99. Findling RL, Frazier JA, Kafantaris V, et al. The Collaborative Lithium Trials (CoLT): specific aims, methods, and implementation. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2008;2(1):21.
100. Patel NC, DelBello MP, Bryan HS, et al. Open-label lithium for the treatment of adolescents with bipolar depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45(3):289–97
101. Wagner KD, Weller E, Carlson GA, Sachs G, et al. An open-label trial of divalproex in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2002; 41:1224-1230
102. Pavuluri MN, Henry DB, Carbray JA, Naylor MW, et al. Divalproex sodium for pediatric mixed mania: a 6-month prospective trial. *Bipolar Disord*, 2005; 7: 266-273
103. Wagner KD, Redden L, Kowatch RA et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of divalproex extended-release in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48(5):519-32.
104. Fountoulakis KN, Kontis D, Gonda X et al. Treatment of mixed bipolar states. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012;15(7):1015-1026.
105. Evans RW, Clay TH, Gualtieri CT. Carbamazepine in pediatric psychiatry. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987;26(1):2–8.
106. Joshi G, Wozniak J, Mick E et al. (2010) A prospective open-label trial of extended-release carbamazepine monotherapy in children with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010;20(1):7-14.
107. Goldsmith DR, Wagstaff AJ, Ibbotson T et al. Lamotrigine: a review of its use in bipolar disorder. *Drugs*. 2003;63(19):2029-2050.
108. Amann B, Born C, Crespo JM et al. Lamotrigine: when and where does it act in affective disorders? A systematic review. *J Psychopharmacol* 2011;25(10):1289-1294
109. Biederman J, Joshi G, Mick E et al. A prospective open-label trial of lamotrigine monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *CNS Neurosci Ther* 2010;16(2):91-102.

110. Delbello MP, Findling RL, Kushner S ve ark. A pilot controlled trial of topiramate for mania in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:539-547.
111. Wozniak J, Mick E, Waxmonsky J ve ark. Comparison of open-label, 8-week trials of olanzapine monotherapy and topiramate augmentation of olanzapine for the treatment of pediatric bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;19:539-545
112. Mahmoudi-Gharaei J, Shahrivar Z ve ark. Topiramate versus Valproate Sodium as Adjunctive Therapies to a Combination of Lithium and Risperidone for Adolescents with Bipolar I Disorder: Effects on Weight and Serum Lipid Profiles. *Iran J Psychiatry* 2012;7(1):1-10.
113. Tramontina S, Zeni CP, Ketzer CR ve ark Aripiprazole in children and adolescents with bipolar disorder comorbid with attention- deficit/hyperactivity disorder: a pilot randomized clinical trial. *J Clin Psychiatry* 2009;70(5):756-764.
114. Findling RL, Nyilas M, Forbes RA ve ark. Acute treatment of pediatric bipolar I disorder, manic or mixed episode, with aripiprazole: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2009;70(10):1441–1451
115. Greenaway M, Elbe D. Focus on aripiprazole: a review of its use in child and adolescent psychiatry. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;18(3):250-260.
116. Biederman J, Mick E, Spencer T ve ark. An open-label trial of aripiprazole monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *CNS Spectrum* 2007;12(9):683–689.
117. Tramontina S, Zeni CP, Pheula GF ve ark. Aripiprazole in juvenile bipolar disorder comorbid with attention-deficit/hyperactivity disorder: an open clinical trial. *CNS Spectrum* 2007;12(10):758–762.
118. Barzman DH, DelBello MP, Kowatch RA ve ark. The effectiveness and tolerability of aripiprazole for pediatric bipolar disorders: a retrospective chart review. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2004;14(4):593–600.
119. Durkin JP Aripiprazole in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2004;14(4):505–506.
120. Smarty S, Findling RL. Psychopharmacology of pediatric bipolar disorder: a review. *Psychopharmacology* 2007;191(1):39-54.
121. Pavuluri MN, Henry DB, Findling RL ve ark. Double-blind randomized trial of risperidone versus divalproex in pediatric bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2010;12(6):593-605

122. Biederman J, Mick E, Wozniak J ve ark. An open-label trial of risperidone in children and adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005; 15(2):311–317.
123. Geller B, Luby JL, Joshi P ve ark. A randomized controlled trial of risperidone, lithium, or divalproex sodium for initial treatment of bipolar I disorder, manic or mixed phase, in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69(5):515-528.
124. Pavuluri MN, Henry DB, Carbray JA ve ark. Open-label prospective trial of risperidone in combination with lithium or divalproex sodium in pediatric mania. *J Affect Disord* 2004;82 (1):103-111.
125. Bowden CL, Grunze H, Mullen J ve ark. A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66(1):111-21.
126. Chiesa A, Chierzi F, De Ronchi D ve ark. Quetiapine for bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 2012; 27(2):76-90.
127. Delbello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL ve ark. Strakowski SM. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1216-1223.
128. Duffy A, Milin R, Grof P. Maintenance treatment of adolescent bipolar disorder: open study of the effectiveness and tolerability of quetiapine. *BMC Psychiatry* 2009;6;9:4.
129. DelBello MP, Kowatch RA, Adler CM ve ark. A double-blind randomized pilot study comparing quetiapine and divalproex for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:305-313.
130. Scheffer RE, Tripathi A, Kirkpatrick FG ve ark. Guidelines for treatment-resistant mania in children with bipolar disorder. *J Psychiatr Pract* 2011;17(3):186-193.
131. Frazier JA, Biederman J, Tohen M ve ark. A prospective open-label treatment trial of olanzapine monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001;11(3):239-250.
132. Tohen M, Kryzhanovskaya L, Carlson G ve ark. Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania. *Am J Psychiatry* 2007; 164(10):1547-1556.
133. Biederman J, Mick E, Spencer T ve ark. A prospective open-label treatment trial of ziprasidone monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007;9(8):888-894.

134. Biederman J, Mick E, Spencer TJ, et al. Therapeutic dilemmas in the pharmacotherapy of bipolar depression in the young. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000;10(3):185–92
135. Goldstein B, Sassi R, Diler R,. Pharmacologic Treatment of Bipolar Disorder in Children and Adolescents *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am* 2012; 21:911–939
136. Kowatch AR, Bucci JP, Mood stabilisers and anticonvulsants, Findling R, Blumer J (ed.) *The pediatric clinics of North America, child and adolescent psychopharmacology.* W. B. Saunders. 1998. 1173-1187
137. Fristad MA. Psychoeducational treatment for school-aged children with bipolar disorder. *Dev Psychopathol* 2006;18:1289-1306
138. Goldstein TR, Axelson DA, Birmaher B, Brent DA. Dialectical behavior therapy for adolescents with bipolar disorder: A 1-year open trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:820-830.
139. Hlastala SA, Kotler JS, McClellan JM, McCauley EA. Interpersonal and social rhythm therapy for adolescents with bipolar disorder: Treatment development and results from an open trial. *Depress Anxiety* 2010;27:457-464
140. Jayasree J. Nandagopal, M.D., David E. Fleck, Ph.D., Caleb M. Adler, M.D., Neil P. Mills, B.S., Stephen M. Strakowski, M.D., and Melissa P. DelBello, M.D., M.S. Impulsivity in Adolescents with Bipolar Disorder and/or Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Healthy Controls as Measured by the Barratt Impulsiveness Scale. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* Volume 21, Number 5, 2011
141. Peluso MAM, Hatch JP, Glahn DC, Monkul ES, Sanches M, Najt P, Bowden CL, Barratt ES, Soares JC. Trait impulsivity in patients with mood disorders. *J Affect Disord* 2007; 100:227–231.
142. Najt P, Perez J, Sanches M, Peluso MA, Glahn D, Soares JC. Impulsivity and bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007; 17: 313–320.
143. Lecrubier Y, Braconnier A, Said S, Payan C. The Impulsivity Rating Scale (IRS): Preliminary results. *Eur Psychiatry* 1995; 10: 331–338.
144. Swann AC, Dougherty DM, Pazzaglia PJ, Pham M, Steinberg JL, Moeller FG. Increased impulsivity associated with severity of suicide attempt history in patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2005; 162(9): 1680–1687.

145. Maser JD, Akiskal HS, Schettler P, Scheftner W, Mueller T, Endicott J, ve ark. Can temperament identify affectively ill patients who engage in lethal or near-lethal suicidal behavior? A 14-year prospective study. *Suicide Life Threat Behav* 2002; 32(1): 10–32
146. Akiskal H.S., Downs J., Jordan P., Watson S., Daughtery D., Pruitt D.B. Affective disorders in referred children and younger siblings of manic-depressives. *Arch. Gen. Psychiatry* 1985;42: 996-1003
147. Miklowitz D.J., George E.L., Axelson D.A., Kim E.Y., Birmaher B., Schneck C., Beresford C, Craighead W.E., Brent D.A., Family focused treatment for adolescents with bipolar disorder. *Journal of Aff. Disord.* 2004; 82: 113-128
148. Peluso MA, Hatch JP, Glahn DC, Monkul S, Sanches M, Najt P, Kaur S, Bowden C, Barratt ES, Soares JC. Impulsivity and hostility in mood disorders. In: the Society of Biological Psychiatry meeting, Atlanta, USA, 2005.
149. Swann AC, Lijffijt M, Lane SD, Steinberg JL, Moeller FG. Increased trait-like impulsivity and course of illness in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2009; 11; 280–288.
150. Yazıcı O., İkiuçlu Duygudurum Bozuklukları ve Diğer Duygudurum Bozuklukları, Köroğlu E. Güleç C.(Ed). *Psikiyatri Temel Kitabı*. Ankara. Hekimler Yayın Birliği. 1997; Cilt 1, 429-449
151. Öztürk O., Duygulanım Bozuklukları, Duygulanım Bozuklukları, Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Ankara. 2002; 9. Basım, 291-343
152. Casona GB, Dell Oso L, Frank E, Miniati M, ve ark. The bipolar spectrum a clinical reality in search of diagnostic criteria and assessment methodology. *J Affect Disord*, 1999; 54:319-328
153. Dubovsky SL, Davies R ve Dubovsky AN., *Mood Disorders. “Textbook of Clinical Psychiatry ”* (Ed. R.E Hales ve S.C. Yudofsky) , IV. Baskı, American Psychiatric Publishing, Washington DC(2003), 439-542
154. Soykan Aysev A, Işık Taner Y., Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, İkiuçlu Bozukluk, 2007., 373-381
155. Weller EB, Weller RA, Fristad MA. Bipolar disorder in children: Misdiagnosis, under diagnosis, and future directions. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 1995; 34:6;709-714 28
156. Anthony J, Scott P. Manic-depressive psychosis in children. *Child Psychol. Psychiatry*, 1960;4: 53-72
157. Feigner JP, Robins E Guze SB, Woodruff RA, ve ark. Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1972; 26: 57-63

158. Weinberg WA, Brumback RP. Mania in childhood: case studies and literature review. *Am. J. Dis. Child*, 1976; 130: 380-385
159. Lowe TL, Cohen DJ., Biological research on depression in childhood. Cantwell DP, Carlson G (eds). *Affective Disorders in childhood and Adolescence*. Newyork, Spectrum Publications. 1983
160. DSM- IV Mental Bozuklukarın Tanımsal ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü Baskı Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-IV-TR) , Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC.2000, Köroğlu E. (çev. ed.). Hekimler Yayın Birliği, Ank
161. DSM- 5 Mental Bozuklukarın Tanımsal ve Sayımsal El Kitabı, Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC. 2013 1. Basım
162. Kessler E, Demler O, Frank R ve ark. Prevalence and treatment of mental disorders 1990 to 2003. *N Engl J Med*, 2005;352:2515-23, DelBello MP, Adler CM, Strakowski SM. The Neurophysiology of pediatric bipolar disorders. *CNS Spect*, 2006;11:298-311
163. Botteron KN, Vannier MW, Geller B ,Todd RD, ve ark. Preliminary study of magnetic resonance imaging charecteristics in 8 to 16 years olds with mania. *JACAAP* , 1995; 34:742-749
164. Brotman M.A, Schmajuk M, Rizch B, ve ark. Prevalance, clinical correlates, and longitudinal course of severe mood disregrulation in children. *Biol Psych*, 2006; 60:991-997
165. Rende R, Birmaher B, Axelson D et al, Child onset bipolar disorder: evidence of increased familial loading of psychiatric illnes, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2007,;46 (2): 197-204
166. Youngstrom EA, Birmaher B, Findling RL,. Pediatric bipolar disorder: validity,phenemenology, and recommendationes for diagnosis. *Bipolar Disord*. 2008; 10:194-214
167. Inal-Emiroglu FN, Özerdem A, Miklowitz DJ, Baykara A, ve ark. Mood and Disruptive Behavior Disorders and Symptoms in The Offspring of Turkish Parents with Bipolar I Disorder. *World Journal of Psychiatry*, 2008; 7:110-112
168. Sadock B, Sadock V. *Comprehensive textbook of psychiatry*. 8. baskı. Aydın H., Bozkurt A. (çev.ed.) *Erken Başlangıçlı İki Uçlu (Bipolar) Bozukuk*. 3274-3279
169. Straub RE, Lehner T, Luo Y, Loth JE, ve ark. A possible vulnerability locus for bipolar affective disorder on chromosome 21q 22.3. *Nature Genet*, 1994; 8: 291-296

170. Mc Mahon F, Stine OC, Meyers A, Simpson SG, ve ark. Patterns of maternal transmission in bipolar affective disorder with markers on chromosome 21. *Journal of Affective Disorders*, 1996; 41: 217-22158
171. Donald JA, Salmon JA, Adams LJ, Parental sex effects in bipolar affective disorder pedigrees. *Genetic Epidemiology*. 1997;14: 611-616
172. Öztürk O. 2008
173. Fink M, Convulsive therapy and kindling. *The Clinical Relevance of Kindling*. T Bolwig, MR Trimble (Ed), West Sussex, John Wiley & Sons, (1989) s: 195-208
174. Dumlu K, Cimilli C, Erken yaşam stresörlerinin nörobiyolojik sonuçları, *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2003;14(4): 301-310
175. Post RM, Weiss SR, Gabriele S) Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry*, 149: 999-101
176. Fontana DJ, Post RM, Pert A Conditioned increases in mesolimbic dopamine overflow by stimuli associated with cocaine. *Abstracts of the 17th Meeting of the Society of Neuroscience*. Washington DC, Society for Neuroscience(1991)
177. Ceylan ME, Oral ET. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri: Duygudurum bozuklukları. 1. Baskı, 4. Cilt, İstanbul, CSA Medikal Yayın. 2001:1-71.
178. Özerdem A, Schimdt ME, Hussein KM et al, Chronic Lithium Administration Enhances Noradrenergic Responses to Intravenous Administration of the α_2 Antagonist Idazoxan in Healthy Volunteers, *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:150–154
179. Bottlender R, Rudolf D, Strauss A ve ark. Mood- stabilizers reduce the risk of antidepressant- induce manifold states in acute treatment of bipolar I depressed patient. *J Affect Disorder*, (2001), 63: 79-83
180. Ackenheil M, Neurotransmitters and signal transduction processes in bipolar affective disorders: a synopsis. *J Affect Disorder*. (2001), 62: 101-111
181. Gurpinar D, Erol A, Mete L. Depresyon ve Noroplastisite. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*, 2007;17:00-110
182. Delbello MP, Kowatch RA, 2003, 'Neuroimaging in Pediatric Bipolar Disorder', *Bipolar Disorder in Childhood and Early Adolescence*, Ed: Geller B., Delbello M.P., The Guilford Press New York, s:1681
183. Blumberg HP, Charney DS, Krystal Jh 2002, Frontotemporal neural systems in bipolar disorder. *Semin Clin Neuropsychiatry* 7: 243- 254
184. Dickstein DP, Milham MP, Nugent AC et al, Frontotemporal alterations in pediatric bipolar disorder, *Arc Gen Psychiatry*, 2005; 62: 734-741

- 185.Monkul ES, Özerdem A. BB' ta Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Çalışmaları. Turk Psikiyatri Derg, (2003) 14: 225-232
- 186.Blumberg HP, Kaufman J, Martin A, Whiteman R, Zhang JH, Gore JC, et al. Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry(2003). 60:1201–1208
- 187.Frazier JA, Chiu S, Breeze JL, Makris N, Lange N, Kennedy DN, et al. Structural brain magnetic resonance imaging of limbic and thalamic volumes in pediatric bipolar disorder. Am J Psychiatry (2005). 162:1256–1265
- 188.Chang K, Karchemskiy A, Barnea- Goralı N. Et al. Reduced amygdalar gray matter volume in familial pediatric bipolar disorder. J Am Acad Child Adolesc. Psychiatry. 2005 Jun; 44 (6): 565-73
- 189.Şenturk B, Emiroğlu FN, Çakmakçı H, Çelik T. ve ark. Bipolar tip I bozukluğu olan ergenlerde manyetik rezonans görüntüleme ile amigdala hacimlerinin değerlendirilmesi.
- 190.Liebenluft E, Rich B, Pediatric bipolar disorder, Annu. Rev. Clin. Psychol. 2008. 4:163–87
- 191.Pavuluri MN, O'Conner MM, Haral E, et al. Affective neural circuitry during facial emotion processing in pediatric bipolar disorder Biol Psychiatry. 2007;62: 158-167
- 192.Castillo M, Kwock L, Courvoisie H et al Proton MR spectroscopy in children with bipolar affective disorder: preliminary observations. Am J Neuroradiol, (2000) 21: 832-8
- 193.Davanzo P, Thomas MA, Yue K et al Decreased anterior cingulate myo-inositol/creatine spectroscopy resonance with lithium treatment in children with bipolar disorder. Neuropsychopharmacology, (2001) 24: 359-369
- 194.Chang KD, Adleman N, Dienes K et al Decreased Nacetyl aspartate in children with familial bipolar disorder. Biol Psychiatry, (2003) 53: 1059-1065
- 195.Leibenluft E, Charney DS, Towbin KE ve ark. Defining clinical phenotypes of juvenile mania. Am J Psychiatry,2003; 160:430-437
- 196.Waxler-Zahn C, Mayfield A, Radke-Yarrow M. A follow up investigation of offspring of parents with bipolar disorder. Am J Psychiatry, 1988.;145:4: 506-509
- 197.Geçtan E. Duygulanım Bozukluklar. Psikodinamik Psikiyatri ve ‘‘Normal Dışı Davranışlar’’ içinde. Metis Yayınları, XVI. Baskı, İstanbul, (2003) s. 141-158
- 198.Gabbard GO Affective disorders. ‘‘ Psychodynamic Psychiatry in Clinical Practice’’ içinde, III. baskı, American Psychiatric Pres, Washington DC, (2000). s. 213-231

- 199.Geller B, Tillman R. Prepubertal and early adolescent bipolar I disorder: Reviews of diagnostic validation by Robins and Guze criteria. *J Clin Psychiatry*,2005; 66 (suppl 7): 21-28
- 200.Geller B, Sun K, Zimmerman B. Complex and rapid-cycling in bipolar children and adolescents:a preliminary study. *J Affect Disord*, 1995;34:259-268
- 201.Kyte ZA, Carlson GA, Goodyer IM. Clinical and neuropsychological characteristics of child and adolescent bipolar disorder. *Psychological Medicine*,2006; 36:1197-1211
- 202.Mc Clellan J, Werry SJ. Practice parameters for the assesment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc. Psychiatry*, 1997; 36: 10 (supp.) 157-176
- 203.Geller B , Luby J. Child and adolescent bipolar disorder : A review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc. Psychiatry* , 1997; 37: 1168-1176
- 204.Geller B, Fox LW, Clark KA. Rate and predictors of prepubertal bipolarity during follow up of 6-to-12 year old depressive children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1994; 33: 461-468
- 205.Goodwin FK, Jamison KR. *Manic Depressive İllnes*. Newyork. Oxford university Pres. 1990
- 206.Geller B, Zimmerman B, Williams M ve ark. Phenomenology of prepubertal and early adolescent bipolar disorder: examples of elated mood, grandiose behaviors, decreased need for sleep, racing thoughts and hypersexuality. *J Child Adolesc Psychiatry*, 2002;12: 3-9
- 207.Sadock B, Sadock V. *Comprehensive textbook of psychiatry*. 8. baskı. Aydın H., Bozkurt A. (çev.ed.) *Erken Başlangıçlı İki Uçlu (Bipolar) Bozukuk*. 3274-3279
- 208.Geller B, Tillman R, Craney JL, Bolhofner K. Four-year prospective outcome and natural history of mania in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Arch Gen Psychiatry*, 2004;61(5):459-67
- 209.Ceren Hıdıroğlu-Yüksek Lisans Tezi-2009
- 210.Van den Hoofdakker BJ, van der Veen-Mulders L, Sytéma S, Emmelkamp PM, Minderaa RB, Nauta MH. Effectiveness of behavioral parent training for children with ADHD in routine clinical practice: a randomized controlled study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent) Psychiatry* 2007;46(10):1263–71.
- 211.Huei-Lin Huang, Chia-Chen Chao,Chuan-Ching Tu, Pin-Chen Yang,Behavioral Parent Training For Taiwanese Parents Of Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder *Psychiatry And Clinical Neurosciences*(2003),57, 275–281).

- 212.Faraone, S. V., Biederman, J., Weiffenbach, B ve ark (1999) Dopamine D4 gene 7 repeat allele and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 156 (5), 768-770.
- 213.Sermin Kesebir, Leman İnanç, Çiğdem Hazal Bezgin, Fatma Cengiz. Kadınlarda Bipolar Bozukluk. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry* 2013; 5(2):220-231 doi:10.5455/cap.20130514
- 214.Rihmer Z.Angst J. Duygudurum Bozuklukları: Epidemiyoloji. Kaplan and Sadock Comprehensive Textbook of Psychiatry. Sadock BJ, Sadock VA (Ed). Aydın H,Bozkurt A. (Çev.Ed). 8.baskı Güneş kitebevi; 2007;2:1575-82
- 215.Dr. Figen KARADAĞ, Dr. E. Timuçin ORAL, Dr. Füsün Aran YALÇIN, Dr. Evrim ERTEN. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye’de Geçerlik ve Güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001; 13(2):107-114
- 216.Lombardo LE, Bearden CE, Barrett J, Brumbaugh MS, Pittman B, Frangou S, Glahn DC. Trait impulsivity as an endophenotype for bipolar I disorder. *Bipolar Disorders* 2012; 14: 565–570
- 217.Hüseyin GÜLEÇ, Lut TAMAM, Haluk USTA, İshak SAYGILI, Medine YAZICI GÜLEÇ,Meliha ZENGİN, Gonca KARAKUŞ, Bipolar bozuklukta dürtüsellik, *Anatolian Journal of Psychiatry* 2009; 10:198-203
- 218.West A.E, Weinstein S.M. A Family-based psychosocial treatment model. *Isr J Psychiatry Sci.* 2012;49:86-94
- 219.Carlson G.A.Child and Adolescent mania: diagnostic considerations. *J. Child Psychol. Psychiatry* 1990;31: 331-342
- 220.Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, Çengel Kültür E, Akdemir D, Taner Y. (2004) Okul çağı (6-18 yaş) çocukları için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi-şimdi ve yaşam boyu versiyonunun Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenilirliği. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 11(3):109-116
- 221.Shaffer D, Gould M, Brasic J, Ambrossini P, Fisher P,Bird H, Aluwahlia S. A Children’s Global Assesment Scale (CGAS) (for children 4-16 years of age). *Psychopharmacol Bull.*1985;21:747-748
- 222.Guy W. Clinical Global Impression (CGI). ECDEU Assesment Manual for Psycopharmacology, revised National Institute of Mental Health, Rockville, MD.1976.
- 223.Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol.* 1995 Nov;51(6):768-774.

224. Pamela Orpinas and Ralph Frankowski. The Aggression Scale: : A Self-Report Measure of Aggressive Behavior for Young Adolescents. *The Journal of Early Adolescence* 2001 21: 50
225. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA . A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978;133:429–435
226. Dr. Sevay ALŞEN, Uzmanlık tezi, Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği-Gözden Geçirilmiş Formunun Türkçe Uyarlamasının Türk Populasyonundaki Ergenlerde Psikometrik Özellikleri-2012.
227. Hollander E, Evers M. New developments in impulsivity. *Lancet* 2001; 358:949-950.
228. Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC. Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry*. 2001 Nov;158(11):1783-93.
229. McBurnett K, Lahey BB, Pfiffner LJ: Diagnosis of attention deficit disorders in DSM-IV: Scientific basis and implications for education. *Except Child* 60:108–117, 1993.
230. Evenden J: Impulsivity: A discussion of clinical and experimental findings. *J Psychopharmacol* 13:180–192, 1999.
231. Holmes MK, Bearden CE, Barguil M, Fonseca M, Monkul ES, Nery FG, Soares JC, Mintz J, Glahn DC: Conceptualizing impulsivity and risk taking in bipolar disorder: Importance of history of alcohol abuse. *Bipolar Disord* 11:33–40, 2009.
232. Karakuş G. Durtusellik: tanımlanması, değerlendirmesi ve psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi. In: Durtu kontrol bozuklukları. Tamam L. (Ed.) Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2009; s.15-36.
233. Swann AC, Pazzaglia P, Nicholls A, Dougherty DM, Moeller FG. Impulsivity and phase of illness in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2003; 73:105-111.
234. Swann AC, Anderson JC, Dougherty DM, Moeller FG. Measurement of inter-episode impulsivity in bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2001; 101:195-197.
235. Corruble E, Damy C, Guelfi JD. Impulsivity: a relevant dimension in depression regarding suicide attempts? *J Affect Disord* 1999; 53:211-215.
236. Swann AC, Moeller FG, Steinberg JL, Schneider L, Barratt ES, Dougherty DM. Manic symptoms and impulsivity during bipolar depressive episodes. *Bipolar Disord* 2007; 9:206-212.
237. Ercan ES, Kandulu R, Uslu E, Ardic UA, Yazici KU, Basay BK, Aydın C, Rohde LA, Prevalence and diagnostic stability of ADHD and ODD in Turkish children: a 4-year

- longitudinal study, *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2013 Aug 7;7(1):30. doi: 10.1186/1753-2000-7-30
238. Harmon-Jones E, Barratt ES, Wigg C. Impulsiveness, aggression, reading, and the P300 of the event-related potential. *Pers Individ Dif* 1997; 22:439-445.
239. Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC. Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1783-1793.
240. Sunohara GA, Malone MA, Rovet J, Humphries T, Roberts W, Taylor MJ. Effect of methylphenidate on attention in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): ERP evidence. *Neuropsychopharmacology* 1999;21:218-228.
241. Manuck SB, Flory JD, McCaffery JM, Matthews KA, Mann JJ, Muldoon MF. Aggression, impulsivity, and central nervous system serotonergic responsivity in a nonpatient sample. *Neuropsychopharmacology* 1998;19:287-299.
242. Swann AC, Koslow SH, Katz MM, Maas JW, Javaid J, Secunda SK, et al. Lithium carbonate treatment of mania: cerebrospinal fluid and urinary monoamine metabolites and treatment outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:345-354.
243. Barratt ES, Patton JH. Impulsivity: cognitive, behavioral and psychophysiological correlates, in biological basis of sensation-seeking, impulsivity, and anxiety. Edited by Zuckerman M., Hillsdale NJ, *Lawrence Erlbaum Associates*, 1983, pp 77-122
244. Mann JJ, Waternaux C, Haas GL, Malone KM: Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 181-189
245. Evenden J: Impulsivity: a discussion of clinical and experimental findings. *J Psychopharmacol* 1999; 13:180-192
246. Bechara A, Damasio H, Tranel D, Damasio AR, Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. *Science* 1997; 275: 1293-1295
247. Virkkunen M, Linnolia M: Brain serotonin, type II alcoholism and impulsive violence. *J Stud Alcohol Suppl.* 1993; 11: 163-169
248. Barratt ES, Stanford MS, Dowdy L, Liebman MJ, Kent TA. Impulsive and premeditated aggression: a factor analysis of self reported acts. *Psychiatry Res.* 1999; 86: 163-173
249. Chamberlain SR, Sahakian BJ. The neuropsychiatry of impulsivity. *Curr Opin Psychiatr* 2007; 20:255-261.
250. Winstanley CA, Eagle DM, Robbins TW. Behavioral models of impulsivity in relation to ADHD: Translation between clinical and preclinical studies. *Clin Psychol Rev* 2006; 26:379-395.

251. Dalley JW, Mar AC, Economidou D, Robbins TW. Neurobehavioral mechanisms of impulsivity: Fronto-striatal systems and functional neurochemistry. *Pharmacol Biochem Behav* 2008; 90:250-260.
252. Reynolds B. A review of delay-discounting research with humans: Relations to drug use and gambling. *Behav Pharmacol* 2006; 17:651-667.
253. Aron AR, Robbins TW, Poldrack RA. Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends Cogn Sci* 2004; 8:170-177.
254. Rieger M, Gauggel S, Burmeister K. Inhibition of ongoing responses following frontal, nonfrontal, and basal ganglia lesions. *Neuropsychology* 2003; 17:272-282.
255. Aron AR, Fletcher PC, Bullmore ET, Sahakian BJ, Robbins TW. Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nature Neurosci* 2003; 6:115-116.
256. Decary A, Richer F. Response selection deficits in frontal excisions. *Neuropsychologia* 1995; 33:1243-1253.
257. Godefroy O, Rousseaux M. Divided and focused attention in patients with lesion of the prefrontal cortex. *Brain Cogn* 1996; 30:155-174.
258. Band GPH, van Boxtel GJM. Inhibitory motor control in stop paradigms: review and reinterpretation of neural mechanisms. *Acta Psychol* 1999; 101:179-211.
259. Rubia K, Russell T, Overmeyer S, Brammer MJ, Bullmore ET, Sharma T et al. Mapping motor inhibition: conjunctive brain activations across different versions of go/no-go and stop tasks. *Neuroimage* 2001; 13:250-261.
260. Rubia K, Smith AB, Brammer MJ, Taylor E et al. Right inferior prefrontal cortex mediates response inhibition while mesial prefrontal cortex is responsible for error detection. *Neuroimage* 2003; 20:351-358.
261. Dalley JW, Thomas KL, Howes SR, Tsai TH, Aparicio-Legarza MI, Reynolds GP et al. Effects of excitotoxic lesions of the rat prefrontal cortex on CREB regulation and presynaptic markers of dopamine and amino acid function in the nucleus accumbens. *Eur J Neurosci* 1999; 11:1265-1274.
262. Cardinal RN, Pennicott DR, Sugathapala CL, Robbins TW, Everitt BJ. Impulsive choice induced in rats by lesions of the nucleus accumbens core. *Science* 2001; 292:2499-2501.
263. Christakou A, Robbins TW, Everitt BJ. Functional disconnection of a prefrontal cortical–dorsal striatal system disrupts choice reaction time performance: implications for attentional function. *Behav Neurosci* 2001; 115:812-825.

264. Chudasama Y, Passetti F, Rhodes SE, Lopian D, Desai A, Robbins TW. Dissociable aspects of performance on the 5-choice serial reaction time task following lesions of the dorsal anterior cingulate, infralimbic and orbitofrontal cortex in the rat: differential effects on selectivity, impulsivity and compulsivity. *Behav Brain Res* 2003; 146:105-119.
265. Muir JL, Everitt BJ, Robbins TW. The cerebral cortex of the rat and visual attentional function: dissociable effects of mediofrontal, cingulate, anterior dorsolateral, and parietal cortex lesions on a five-choice serial reaction time task. *Cereb Cortex* 1996; 6:470-481.
266. Mazzola-Pomietto P, Kaladjian A, Azorin JM, Anton JL, Jeanningros R. Bilateral decrease in ventrolateral prefrontal cortex activation during motor response inhibition in mania. *J Psychiatr Res* 2008; 43:432-441.
267. Evers EA, van der Veen FM, van Deursen JA, Schmitt JA, Deutz NE, Jolles J. The effect of acute tryptophan depletion on the BOLD response during performance monitoring and response inhibition in healthy male volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 187:200-208.
268. Leung HC, Cai W. Common and differential ventrolateral prefrontal activity during inhibition of hand and eye movements. *J Neurosci* 2007; 27:9893-9900.
269. Liddle PF, Kiehl KA, Smith AM. Event-related fMRI study of response inhibition. *Hum Brain Mapp* 2001; 12:100-109.
270. Matthews SC, Simmons AN, Arce E, Paulus MP. Dissociation of inhibition from error processing using a parametric inhibitory task during functional magnetic resonance imaging. *Neuroreport* 2005; 16:755-760.
271. Rubia K, Smith AB, Taylor E, Brammer M. Linear age-correlated functional development of right inferior fronto-striato-cerebellar networks during response inhibition and anterior cingulate during error-related processes. *Hum Brain Mapp* 2007; 28:1163-1177.
272. Dickstein SG, Bannon K, Castellanos FX, Milham MP. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE metaanalysis. *J Child Psychol Psychiatr* 2006; 47:1051-1062.
273. Rubia K, Smith AB, Brammer MJ, Toone B, Taylor E. Abnormal brain activation during inhibition and error detection in medication-naïve adolescents with ADHD. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1067-1075.

274. Kaladjian A, Jeanningros R, Azorin JM, Grimault S, Anton JL, Mazzola-Pomietto P. Blunted activation in right ventrolateral prefrontal cortex during motor response inhibition in schizophrenia. *Schizophr Res* 2007; 97:184-193.
275. Vollm B, Richardson P, Stirling J, Elliott R, Dolan M, Chaudhry I et al. Neurobiological substrates of antisocial and borderline personality disorder: preliminary results of a functional fMRI study. *Crim Behav Ment Health* 2004; 14:39-54.
276. Holland PC, Gallagher M. Amygdala-frontal interactions and reward expectancy. *Curr Opin Neurobiol* 2004; 14:148 –155.
277. Hornak J, O'Doherty J, Bramham J, Rolls ET, Morris RG, Bullock PR, et al. Reward-related reversal learning after surgical excisions in orbito-frontal or dorsolateral prefrontal cortex in humans. *J Cogn Neurosci* 2004; 16:463-478.
278. Berlin HA, Rolls ET, Kischka U. Impulsivity, time perception, emotion and reinforcement sensitivity in patients with orbitofrontal cortex lesions. *Brain* 2004; 127:1108-1126.
279. Asahi S, Okamoto Y, Okada G, Yamawaki S, Yokota N. Negative correlation between right prefrontal activity during response inhibition and impulsiveness: A fMRI study. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 2004, 254:245–251.
280. Goethals I, Audenaert K, Jacobs F, Van den Eynde F, Bernagie K, Kolindou A, et al. Brain perfusion SPECT in impulsivity related personality disorders. *Behav Brain Res* 2005; 157:187-192.
281. Horn NR, Dolan M, Elliott R, Deakin JF, Woodruff PW. Response inhibition and impulsivity: A fMRI study. *Neuropsychologia* 2003; 41:1959-1966.
282. Eagle DM, Baunez C, Hutcherson DM, Lehmann O, Shah AP, Robbins TW. Stop-signal reaction-time task performance: role of prefrontal cortex and subthalamic nucleus. *Cereb Cortex* 2008; 18:178-188.
283. Chudasama Y, Robbins TW. Dissociable contributions of the orbitofrontal and infralimbic cortex to pavlovian autoshaping and discrimination reversal learning: Further evidence for the functional heterogeneity of the rodent frontal cortex. *J Neurosci* 2003; 23:8771-8780.
284. Ongur D, Price JL. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex* 2000; 10:206-219.
285. Bechara A, Damasio H, Damasio AR, Lee GP. Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. *J Neurosci* 1999; 19:5473-5481.

286. Grafman J, Schwab K, Warden D, Pridgen A, Brown HR, Salazar AM. Frontal lobe injuries, violence, and aggression: A report of the Vietnam Head Injury Study. *Neurology* 1996; 46:1231-1238.
287. Eagle DM, Robbins TW. Lesions of the medial prefrontal cortex or nucleus accumbens core do not impair inhibitory control in rats performing a stop-signal reaction time task. *Behav Brain Res* 2003; 146:131–144.
288. Mogenson GJ, Jones DL, Yim CY. From motivation to action: Functional interface between the limbic system and the motor system. *Prog Neurobiol* 1980; 14:69–97.
289. Berendse HW, Galisdegraaf Y, Groenewegen HJ. Topographical organisation and relationship with ventral striatal compartments of prefrontal corticostriatal projections in the rat. *J Comp Neurol* 1992; 316:314-347.
290. Sellings LHL, Clarke PBS. Segregation of amphetamine reward and locomotor stimulation between nucleus accumbens medial shell and core. *J Neurosci* 2003; 23:6295-6303.
291. Acheson A, Farrar AM, Patak M, Hausknecht KA, Kieres AK, Choi S, et al. Nucleus accumbens lesions decrease sensitivity to rapid changes in the delay to reinforcement. *Behav Brain Res* 2006; 173:217-228.
292. Christakou A, Robbins TW, Everitt BJ. Prefrontal cortical–ventral striatal interactions involved in affective modulation of attentional performance: implications for corticostriatal circuit function. *J Neurosci* 2004; 24:773-780.
293. Winstanley CA, Theobald DE, Cardinal RN, Robbins TW. Contrasting roles for basolateral amygdala and orbitofrontal cortex in impulsive choice. *J Neurosci* 2004; 24:4718-4722.
294. Schoenbaum G, Setlow B, Saddoris MP, Gallagher M. Encoding predicted outcome and acquired value in orbitofrontal cortex during cue sampling depends upon input from basolateral amygdala. *Neuron* 2003; 39:855-867.
295. Eagle DM, Robbins TW. Inhibitory control in rats performing a stop-signal reaction time task: Effects of lesions of the medial striatum and D-amphetamine. *Behav Neurosci* 2003; 117:1302–1317.
296. Aron AR, Poldrack RA. Cortical and subcortical contributions to stop signal response inhibition: role of the subthalamic nucleus. *J Neurosci* 2006; 26:2424-2433.
297. Winstanley CA, Baunez C, Theobald DE, Robbins TW. Lesions to the subthalamic nucleus decrease impulsive choice but impair autoshaping in rats: The importance of the

- basal ganglia in Pavlovian conditioning and impulse control. *Eur J Neurosci* 2005; 21:3107-3116.
298. Uslaner JM, Robinson TE. Subthalamic nucleus lesions increase impulsive action and decrease impulsive choice-mediation by enhanced incentive motivation. *Eur J Neurosci* 2006; 24:2345-2354.
299. Cardinal RN, Parkinson JA, Lachenal G, Halkerston KM, Rudarakanchana N, Hall J, et al. Effects of selective excitotoxic lesions of the nucleus accumbens core, anterior cingulate cortex, and central nucleus of the amygdala on autoshaping performance in rats. *Behav Neurosci* 2002; 116:553-567.
300. Soubrie P. Reconciling the role of central serotonin neurons in human and animal behavior. *Behav Brain Sci* 1986; 9:319-364.
301. Mehlman PT, Higley JD, Faucher I, Lilly AA, Taub DM, Vickers J, et al. Low CSF 5-HIAA concentrations and severe aggression and impaired impulse control in nonhuman primates. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1485-1491.
302. Linnoila M, Virkkunen M, Scheinin M. Low cerebrospinal-fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentration differentiates impulsive from nonimpulsive violent behavior. *Life Sci* 1983; 33:2609-2614.
303. Mann JJ. Neurobiology of suicidal behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4:819-828.
304. Bizot J, Le Bihan C, Puech AJ, Hamon M, Thiébot M. Serotonin and tolerance to delay of reward in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 146:400-412.
305. Mobini S, Chiang TJ, Ho MY, Bradshaw CM, Szabadi E. Effects of central 5-hydroxytryptamine depletion on sensitivity to delayed and probabilistic reinforcement. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 152:390-397.
306. Poulos CX, Parker JL, Le AD. Dexfenfluramine and 8-OH-DPAT modulate impulsivity in a delay-of-reward paradigm: Implications for a correspondence with alcohol consumption. *Behav Pharmacol* 1996; 7:395-399.
307. Liu YP, Wilkinson LS, Robbins TW. Effects of acute and chronic buspirone on impulsive choice and efflux of 5-HT and dopamine in hippocampus, nucleus accumbens and prefrontal cortex. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 173:175-185.
308. Wolff MC, Leander JD. Selective serotonin reuptake inhibitors decrease impulsive behaviour as measured by an adjusting delay procedure in the pigeon. *Neuropsychopharmacol* 2002; 27: 421-429.

309. Fletcher PJ. Effects of combined or separate 5,7-dihydroxytryptamine lesions of the dorsal and median raphe nuclei on responding maintained by a DRL 20 s schedule of food reinforcement. *Brain Res* 1995; 675:45-54.
310. Harrison AA, Everitt BJ, Robbins TW. Central 5-HT depletion enhances impulsive responding without affecting the accuracy of attentional performance: interactions with dopaminergic mechanisms. *Psychopharmacology (Berl)* 1997; 133:329-342.
311. Wogar MA, Bradshaw CM, Szabadi E. Evidence for an involvement of 5-hydroxytryptaminergic neurones in the maintenance of operant behaviour by positive reinforcement. *Psychopharmacology (Berl)* 1991; 105:119-124.
312. Carli M, Samanin R. The 5-HT_{1A} receptor agonist 8-OH-DPAT reduces rats' accuracy of attentional performance and enhances impulsive responding in a five-choice serial reaction time task: role of presynaptic 5-HT_{1A} receptors. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 149:259-268.
313. Harrison AA, Everitt BJ, Robbins TW. Doubly dissociable effects of median- and dorsal-raphé lesions on the performance of the five-choice serial reaction time test of attention in rats. *Behav Brain Res* 1997, 89:135-149.
314. Winstanley CA, Dalley JW, Theobald DE, Robbins TW. Global 5-HT depletion attenuates the ability of amphetamine to decrease impulsive choice on a delay discounting task in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 170:320-331.
315. Dzung Lê A, Funk D, Harding S, Juzysch W, Fletcher PJ. Intra-median raphe nucleus (MRN) infusions of muscimol, a GABA-A receptor agonist, reinstate alcohol seeking in rats: role of impulsivity and reward. *Psychopharmacology (Berl)* 2008; 195:605-615.
316. Homberg JR, Pattij T, Janssen MC, Ronken E, De Boer SF, Schoffelmeer AN et al. Serotonin transporter deficiency in rats improves inhibitory control but not behavioural flexibility. *Eur J Neurosci* 2007; 26:2066-2073.
317. Walderhaug E, Lunde H, Nordvik JE, Landrø NI, Refsum H, Magnusson A. Lowering of serotonin by rapid tryptophan depletion increases impulsiveness in normal individuals. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 164:385-391.
318. Clark L, Roiser JP, Cools R, Rubinsztein DC, Sahakian BJ, Robbins TW. Stop signal response inhibition is not modulated by tryptophan depletion or the serotonin transporter polymorphism in healthy volunteers: Implications for the 5-HT theory of impulsivity. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 182:570-578.

- 319.Crean J, Richards JB, deWit H. Effect of tryptophan depletion on impulsive behavior in men with or without a family history of alcoholism. *Behav Brain Res* 2002; 136:349-357.
- 320.Chamberlain SR, Muller U, Deakin JB, Corlett PR, Dowson J, Cardinal RN, et al. Lack of deleterious effects of buspirone on cognition in healthy male volunteers. *J Psychopharmacol* 2007; 21:210-215.
- 321.Chamberlain SR, Muller U, Blackwell AD, Clark L, Robbins TW, Sahakian BJ. Neurochemical modulation of response inhibition and probabilistic learning in humans. *Science* 2006; 311:861-863.
- 322.Evenden JL, Ryan CN. The pharmacology of impulsive behaviour in rats VI: The effects of ethanol and selective serotonergic drugs on response choice with varying delays of reinforcement. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 146:413-421.
- 323.Winstanley CA, Theobald DE, Dalley JW, Glennon JC, Robbins TW. 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor antagonists have opposing effects on a measure of impulsivity: interactions with global 5-HT depletion. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 176:376-385.
- 324.Higgins GA, Enderlin M, Haman M, Fletcher PJ. The 5-HT_{2A} receptor antagonist M100,907 attenuates motor and “impulsive-like” behaviours produced by NMDA receptor antagonism. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 170:309-319.
- 325.Winstanley CA, Chudasama Y, Dalley JW, Theobald DE, Glennon JC, Robbins TW. Intra-prefrontal 8-OH-DPAT and M100907 improve visuospatial attention and decrease impulsivity on the five-choice serial reaction time task in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 167:304-314.
- 326.Koskinen T, Ruotsalainen S, Puumala T, Lappalainen R, Koivisto E, Männistö PT, et al. Activation of 5-HT_{2A} receptors impairs response control of rats in a five-choice serial reaction time task. *Neuropharmacology* 2000; 39:471-481.
- 327.Koskinen T, Ruotsalainen S, Sirvio J. The 5-HT₂ receptor activation enhances impulsive responding without increasing motor activity in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2000; 66:729-738.
- 328.Navarra R, Comery TA, Graf R, Rosenzweig-Lipson S, Day M. The 5-HT(2C) receptor agonist WAY-163909 decreases impulsivity in the 5-choice serial reaction time test. *Behav Brain Res* 2008; 188:412-415.

329. Fletcher PJ, Tampakeras M, Sinyard J, Higgins GA. Opposing effects of 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor antagonists in the rat and mouse on premature responding in the five-choice serial reaction time test. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 195:223-234.
330. Carli M, Baviera M, Invernizzi RW, Balducci C. Dissociable contribution of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors in the medial prefrontal cortex to different aspects of executive control such as impulsivity and compulsive perseveration in rats. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31:757-767.
331. Van den Bergh FS, Bloemarts E, Groenink L, Olivier B, Oosting RS. Delay aversion: effects of 7-OH-DPAT, 5-HT_{1A/1B}-receptor stimulation and D-cycloserine. *Pharmacol Biochem Behav* 2006; 85:736-743.
332. Winstanley CA, Theobald DE, Dalley JW, Robbins TW. Interactions between serotonin and dopamine in the control of impulsive choice in rats: therapeutic implications for impulse control disorders. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30:669-682.
333. Blier P, Ward NM. Is there a role for 5-HT_{1A} agonists in the treatment of depression? *Biol Psychiatry* 2003; 53:193-203.
334. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57:1313-1323.
335. Ritz MC, Kuhar MJ. Relationship between self-administration of amphetamine and monoamine receptors in brain: comparison with cocaine. *J Pharmacol Exper Ther* 1989; 248:1010-1017.
336. Rothman RB, Baumann MH, Dersch CM, Romero DV, Rice KC, Carroll FI et al. Amphetamine-type central nervous system stimulants release norepinephrine more potently than they release dopamine and serotonin. *Synapse* 2001; 39:32-41.
337. Seiden LS, Sabol KE, Ricaurte GA. Amphetamine: Effects on catecholamine systems and behavior. *Ann Rev Pharm Toxicol* 1993; 32:639-677.
338. Sulzer D, Chen TK, Lau YY, Kristensen H, Rayport S, Ewing A. Amphetamine redistributes dopamine from synaptic vesicles to the cytosol and promotes reverse transport. *J Neurosci* 1995; 15:4102-4108.
339. Robbins TW. The 5-choice serial reaction time task: behavioural pharmacology and functional neurochemistry. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 163:362-380.
340. van Gaalen MM, Brueggeman RJ, Bronius PF, Schoffelmeer AN, Vanderschuren LJ. Behavioral disinhibition requires dopamine receptor activation. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 187:73-85.

- 341.Koskinen T, Sirvio J. Studies on the involvement of the dopaminergic system in the 5-HT2 agonist (DOI)-induced premature responding in a five-choice serial reaction time task. *Brain Res Bull* 2001; 54:65-75.
- 342.Lecourtier L, Kelly PH. Bilateral lesions of the habenula induce attentional disturbances in rats. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30:484-496.
- 343.Passetti F, Levita L, Robbins TW. Sulpiride alleviates the attentional impairments of rats with medial prefrontal cortex lesions. *Behav Brain Res* 2003; 138:59-69.
- 344.Navarra R, Graf R, Huang Y, Logue S, Comery T, Hughes Z et al. Effects of atomoxetine and methylphenidate on attention and impulsivity in the 5-choice serial reaction time test. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32:34-41.
- 345.Pattij T, Janssen MC, Vanderschuren LJ, Schoffelmeer AN, van Gaalen MM. Involvement of dopamine D (1) and D (2) receptors in the nucleus accumbens core and shell in inhibitory response control. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 191:587-598.
- 346.Pezze MA, Dalley JW, Robbins TW. Differential roles of dopamine D1 and D2 receptors in the nucleus accumbens in attentional performance on the five-choice serial reaction time task. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32:273-283.
- 347.Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG, Heiligenstein JH et al. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27:699-711.
- 348.Baunez C, Robbins TW. Effects of dopamine depletion of the dorsal striatum and further interaction with subthalamic nucleus lesions in an attentional task in the rat. *Neuroscience* 1999; 92:1343-1356.
- 349.Rosa-Neto P, Lou HC, Cumming P, Pryds O, Karrebaek H, Lunding J et al. Methylphenidate-evoked changes in striatal dopamine correlate with inattention and impulsivity in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroimage* 2005; 25:868-876.
- 350.Volkow ND, Wang G, Fowler JS, Logan J, Gerasimov M, Maynard L et al. Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain. *J Neurosci* 2001; 21:RC121.
- 351.Dalley JW, Fryer TD, Brichard L, Robinson ES, Theobald DE, Lääne K et al. Nucleus accumbens D2/3 receptors predict trait impulsivity and cocaine reinforcement. *Science* 2007; 315:1267-1270.

352. DeWit H, Enggasser JL, Richards JB. Acute administration of d-amphetamine decreases impulsivity in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27:813-825.
353. Eagle DM, Tufft MR, Goodchild HL. Differential effects of modafinil and methylphenidate on stop-signal reaction time task performance in the rat, and interactions with the dopamine receptor antagonist cisflupenthixol. *Psychopharmacology (Berl.)* 2007; 192:193-206.
354. Feola TW, de Wit H, Richards JB. Effects of d-amphetamine and alcohol on a measure of behavioral inhibition in rats. *Behav Neurosci* 2000; 114:838-848.
355. Bizot JC, Chenault N, Houzé B, Herpin A, David S, Pothion S et al. Methylphenidate reduces impulsive behaviour in juvenile Wistar rats, but not in adult Wistar, SHR and WKY rats. *Psychopharmacology (Berl.)* 2007; 193:215-223.
356. Isles AR, Humby T, Wilkinson LS. Measuring impulsivity in mice using a novel operant delayed reinforcement task: effects of behavioural manipulations and d-amphetamine. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 170:376-382.
357. Richards JB, Sabol KE, de Wit H. Effects of methamphetamine on the adjusting amount procedure, a model of impulsive behavior in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 146:432-439.
358. van Gaalen MM, van Koten R, Schoffelmeer AN. Critical involvement of dopaminergic neurotransmission in impulsive decision making. *Biol Psychiatry* 2006; 60:66-73.
359. Wade TR, de Wit H, Richards JB. Effects of dopaminergic drugs on delayed reward as a measure of impulsive behavior in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 150:90-101.
360. Winstanley CA, LaPlant Q, Theobald DE. DeltaFosB induction in orbitofrontal cortex mediates tolerance to cocaine-induced cognitive dysfunction. *J Neurosci* 2007; 27:10497-10507.
361. Floresco SB, Tse MT, Ghods-Sharifi S. Dopaminergic and glutamatergic regulation of effort- and delay-based decision making. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33:1966-1979.
362. Kheramin S, Body S, Mobini S. Effects of quinolinic acid-induced lesions of the orbital prefrontal cortex on inter-temporal choice: a quantitative analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 165:9-17.
363. Balcioğlu A, Zhang K, Tarazi FI. Dopamine depletion abolishes apomorphine- and amphetamine-induced increases in extracellular serotonin levels in the striatum of conscious rats: A microdialysis study. *Neuroscience* 2003; 119:1045-1053.

364. Cole BJ, Robbins TW. Effects of 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens septi on performance of a 5-choice serial reaction time task in rats: implications for theories of selective attention and arousal. *Behav Brain Res* 1989; 33:165-179.
365. Overtom CC, Verbaten MN, Kemner C, Kenemans JL, van Engeland H, Buitelaar JK et al. Effects of methylphenidate, desipramine, and L-dopa on attention and inhibition in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Behav Brain Res* 2003; 145:7-15.
366. Robinson ES, Eagle DM, Mar AC, Bari A, Banerjee G, Jiang X et al. Similar effects of the selective noradrenaline reuptake inhibitor atomoxetine on three distinct forms of impulsivity in the rat. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33:1028-1037.
367. Milstein JA, Lehmann O, Theobald DE. Selective depletion of cortical noradrenaline by anti-dopamine beta-hydroxylase-saporin impairs attentional function and enhances the effects of guanfacine in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 190:51-63.
368. Blondeau C, Dellu-Hagedorn F. Dimensional analysis of ADHD subtypes in rats. *Biol Psychiatry* 2007; 61:1340-1350.
369. Paine TA, Tomasiwicz HC, Zhang K, Carlezon WA. Sensitivity of the five-choice serial reaction time task to the effects of various psychotropic drugs in sprague-dawley rats. *Biol Psychiatry* 2007; 62:687-693.
370. Koskinen T, Haapalinna A, Sirviö J. Alpha-adrenoceptor-mediated modulation of 5-HT₂ receptor agonist induced impulsive responding in a 5-choice serial reaction time task. *Pharmacol Toxicol* 2003; 92:214-225.
371. Lin JS, Roussel B, Akaoka H, Fort P, Debilly G, Jouvet M. Role of catecholamines in the modafinil and amphetamine induced wakefulness, a comparative pharmacological study in the cat. *Brain Res* 1992; 591:319-326.
372. Ma CL, Qi XL, Peng JY, Li BM. Selective deficit in no-go performance induced by blockade of prefrontal cortical alpha 2-adrenoceptors in monkeys. *Neuroreport* 2003; 14:1013-1016.
373. Mirjana C, Baviera M, Invernizzi RW, Balducci C. The serotonin 5-HT_{2A} receptors antagonist M100907 prevents impairment in attentional performance by NMDA receptor blockade in the rat prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29:1637-1647.
374. Higgins GA, Ballard TM, Huwyler J. Evaluation of the NR2B-selective NMDA receptor antagonist Ro 63-1908 on rodent behaviour: evidence for an involvement of NR2B NMDA receptors in response inhibition. *Neuropharmacology* 2003; 44:324-341.

375. Sukhotina IA, Dravolina OA, Novitskaya Y, Zvartau EE, Danysz W, Bespalov AY. Effects of mGlu1 receptor blockade on working memory, time estimation, and impulsivity in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2008; 196:211-220.
376. Semenova S, Markou A. The effects of the mGluR5 antagonist MPEP and the mGluR2/3 antagonist LY341495 on rats' performance in the 5-choice serial reaction time task. *Neuropharmacology* 2007; 52:863-872.
377. Murphy ER, Dalley JW, Robbins TW. Local glutamate receptor antagonism in the rat prefrontal cortex disrupts response inhibition in a visuospatial attentional task. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 179:99-107.
378. Pattij T, Janssen MC, Schepers I, González-Cuevas G, de Vries TJ, Schoffelmeer AN. Effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonist rimonabant on distinct measures of impulsive behavior in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 193:85-96.
379. Egertova M, Elphick MR. Localisation of cannabinoid receptors in the rat brain using antibodies to the intracellular C terminal tail of CB1. *J Comp Neurol* 2000; 422:159-171.
380. Tsou K, Brown S, Sanudo-Pena MC, Mackie K, Walker JM. Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB1 receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience* 1998; 83:393-411.
381. Egerton A, Allison C, Brett RR. Cannabinoids and prefrontal cortical function: insights from preclinical studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30:680-695.
382. Lane SD, Cherek DR, Tcheremissine OV, Liewing LM, Pietras CJ. Acute marijuana effects on human risk taking. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30:800-809.
383. McDonald J, Schleifer L, Richards JB, de Wit H. Effects of THC on behavioral measures of impulsivity in humans. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28:1356-1365.
384. Ramaekers JG, Kauert G, van Ruitenbeek P, Theunissen EL, Schneider E, Moeller MR. High-potency marijuana impairs executive function and inhibitory motor control. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31:2296-2303.
385. Schlicker E, Kathmann M. Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22:565-572.
386. Schoffelmeer ANM, Hogenboom F, Wardeh G, De Vries TJ. Interactions between CB1 cannabinoid and μ opioid receptors mediating inhibition of neurotransmitter release in rat nucleus accumbens core. *Neuropharmacology* 2006; 51:773-781.

387. Cheer JF, Wassum KM, Heien ML, Phillips PE, Wightman RM. Cannabinoids enhance subsecond dopamine release in the nucleus accumbens of awake rats. *J Neurosci* 2004; 24:4393-4400.
388. Szabo B, Muller T, Koch H. Effects of cannabinoids on dopamine release in the corpus striatum and the nucleus accumbens in vitro. *J Neurochem* 1999; 73:1084-1089.
389. Tanda G, Pontieri FE, Di Chiara G. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common $\mu 1$ opioid receptor mechanism. *Science* 1997; 276:2048-2050.
390. Xi ZX, Gilbert JG, Peng XQ, Pak AC, Li X, Gardner EL. Cannabinoid CB1 receptor antagonist AM251 inhibits cocaine-primed relapse in rats: role of glutamate in the nucleus accumbens. *J Neurosci* 2006; 26:8531-8536.
391. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE et al. Rating scale for mania: reliability and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978; 133:429-435
392. Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F, Erten E: Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye’de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001; 13: 107-114.)
393. Gulec H, Tamam L, Gulec MY, Turhan M, Karakuş G, Zengin M, Stanford MS. Psychometric properties of the Turkish version of the Barratt impulsiveness scale-11. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni* 2008; 18:251-258.
394. Ray Li CS, Chen SH, Lin WH, Yang YY: Attentional blink in adolescents with varying levels of impulsivity. *J Psychiatry Res* 39:197–205, 2005.
395. Lut TAMAM, Huseyin GULEC, Gonca KARATAŞ. Barratt Durtusellik Ölçeği Kısa Formu (BIS-11-KF) Türkçe Uyarlama Çalışması. *Noropsikiyatri Arşivi* 2013; 50: 130-134.
396. Malloy-Diniz L¹, Fuentes D, Leite WB, Correa H, Bechara A. Impulsive behavior in adults with attention deficit/ hyperactivity disorder: characterization of attentional, motor and cognitive impulsiveness. *J Int Neuropsychol Soc*. 2007 Jul;13(4):693-8. Epub 2007 May 18.
397. Kirsten E. Gilbert, Jessica H. Kalmar, Fay Y. Womer, Philip J. Markovich, Brian Pittman, Susan Nolen-Hoeksema, and Hilary P. Blumberg. Impulsivity in Adolescent Bipolar Disorder. *Acta Neuropsychiatr*. 2011 April; 23(2): 57–61
398. Okan Ekinci, Yakup Albayrak, Aslı Erkan Ekinci, Ali Caykoylu. Relationship of trait impulsivity with clinical presentation in euthymic bipolar disorder patients. *Psychiatry Research* 190 (2011) 259–264

399. Karla Mathias de Almeida, Fabiano Gonçalves Nery, Ricardo Alberto Moreno, Clarice Gorenstein, Beny Lafer. A Sib-Pair analysis of impulsivity in bipolar disorder type I. *Comprehensive Psychiatry* 54 (2013) 1148–1152
400. Swann, A.C., Steinberg, J.L., Lijffijt, M., Moeller, F.G., 2008. Impulsivity: differential relationship to depression and mania in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 106, 241–248
401. Yoon-Seok Kim, Boseok Cha, Dongyun Lee, Sun-Mi Kim, Eunsoo Moon, Chul-Soo Park, Bong-Jo Kim, Cheol-Soon Lee, and Sojin Lee. The Relationship between Impulsivity and Quality of Life in Euthymic Patients with Bipolar Disorder. 2013 Korean Neuropsychiatric Association.
402. Latalova, K., 2009. Bipolar disorder and aggression. *International Journal of Clinical Practice* 63, 889–899
403. Yuan-Hwa Chou, Chun-Lung Lin, Shyh-Jen Wang, Jiing-Feng Lirng, Kai-Chun Yang, Alice Chien Chang, Mei-Hsiu Liao. Aggression in bipolar II disorder and its relation to the serotonin transporter. *Journal of Affective Disorders* 147 (2013) 59–63.
404. Nevels RM, Dehon EE, Alexander K, Gontkovsky ST. Psychopharmacology of aggression in children and adolescents with primary neuropsychiatric disorders: a review of current and potentially promising treatment options. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2010 Apr;18(2):184-201
405. Turgay A. Aggression and disruptive behavior disorders in children and adolescents. *Expert Rev Neurother.* 2004 Jul;4(4):623-32.
406. King S, Waschbusch DA. Aggression in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Rev Neurother.* 2010 Oct;10(10):1581-94
407. Leonard A. Doerfler, Daniel F. Connor, Peter F. Toscano Jr. Aggression, ADHD symptoms, and dysphoria in children and adolescents diagnosed with bipolar disorder and ADHD. *Journal of Affective Disorders* 131 (2011) 312–319
408. Daniel F. Connor, M.D., Karen G. Chartier, Ph.D., Ellen C. Preen, Psy.D., and Richard F. Kaplan, Ph.D. Impulsive Aggression in Attention-Deficit=Hyperactivity Disorder: Symptom Severity, Co-Morbidity, and Attention-Deficit=Hyperactivity Disorder Subtype. *Journal Of Child And Adolescent Psychopharmacology* Volume 20, Number 2, 2010
409. Garo JL, Gunawardane N, Goldberg JF. Predictors of trait aggression in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2008; 10: 285–292.

410. Pikó B, Pinczés T. Impulsivity - aggression - depression: Study of adolescents' problem behavior in light of their personality traits. *Psychiatr Hung.* 2014;29(1):48-55
411. Preeti Jacob, Shekhar Seshadri, Satish C. Girimaji, Shoba Srinath, John Vijay Sagar. Clinical characteristics of aggression in children and adolescents admitted to a tertiary care centre. *Asian Journal of Psychiatry* 6 (2013) 556–559
412. Hamilton M. Development of a scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychology* 1979; 6: 278–296.
413. Xiao ZH, Wang QH, Luo TT, Zhong L. Comorbidities and functional impairments in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2013 Sep;15(9):728-32.
414. Proznanski EO, Mokros HB. Children's depression rating Scales-Revised (CDRS-R). Los Angeles, Calif: Western Psychological Service; 1996
415. Mayes TL, Bernstein IH, Hley CL, Kennard BD, Emsile GJ. Psychometric Properties of Children's Depression Rating Scale-Revised in Adolescents. *J Child Adolescent Psychopharmacol* 2010;vol 20: number 6:513-16

EKLER

EK -1

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Dürtüsellik, davranışsal ve bilişsel gösterimleri olan kompleks ve çok yönlü bir yapıdır. BB (BB), DEHB (DEHB), Yıkıcı Davranım Bozukluğu (YDB), madde kullanım bozuklukları ve kişilik bozuklukları gibi bir dizi psikiyatrik bozukluğun anahtar bir özelliği ve aynı zamanda normal davranış spektrumunun bir parçasıdır.

Bu çalışmada çocuklarınıza doldurmaları için bazı testler verilecektir. Bu ölçekler doktor gözetiminde tamamen anket niteliğinde ölçeklerdir. Bu çalışmada yer almanız öngörülen süre yaklaşık 3 ay olup çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı 90 kişidir. Bu çalışmaya dahil edilmesi planlanan çocukların tanıları yarı yapılandırılmış bir tanı aracı olan ‘Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (ÇDŞG-ŞY)- (Kiddie and Young Adult Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Present And Lifetime Version, K-SADS-PL)’ doktor tarafından görüşme yapılarak uygulanması ile konulması planlanmıştır. Çocukların genel işlevselliğini değerlendirmek amacıyla hekim tarafından ‘Çocuklar için Genel Değerlendirme Ölçeği (ÇGDÖ)- (Children’s Global Assessment Scale CGAS)’ ölçeği, hastalık şiddetini değerlendirmek amaçlı yine hekim tarafından değerlendirilen ‘Klinik Global İzlenim Ölçeği-Hastalık Şiddeti (KGİÖ)- (Clinical Global Impression-Severity, CGI-S); Young-Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)- (Young-Mania Rating Scale-YMRS) ve Çocuklar İçin Depresyon Değerlendirme Ölçeği (CDDÖ), Children's Depression Rating Scale (CDRS) ölçekleriyle değerlendirilmesi planlanmıştır. Ayrıca çalışmaya katılan ergenlerin dürtüsellik düzeylerini ölçmek için BDÖ-11 Kısa Formu (BDÖ-11 KF),(Short Form of Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11-SF); Agresyon Ölçeği (AÖ)- Aggression Scale (AS) verilecektir. Bu ölçekler anket tipinde sorulardan oluşmaktadır.

Bu çalışma ile ilgili olarak araştırmacının belirlediği tarihlerde görüşmeler yapıp size verilecek olan ölçekleri doldurmanız gerekmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirsiniz imzalamanız için size bu ‘Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu’ verilecektir. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Araştırmacı çalışma programını aksatmanız vb. nedenlerle, bilginiz dahilinde yada isteğiniz dışında, sizi çalışmadan çıkarabilir.

Çalışmaya katılan gönüllü, istediği takdirde araştırmadan sorumlu, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda görev

yapan Dr. Eyaz KARAY ile araştırma kapsamı dahilindeki konulara yönelik ilişki kurabilir. Araştırma giderleri, hastanın kendisine veya sosyal güvenlik kurumlarına hiçbir şekilde yüklenmeyecektir. Çalışmada elde edilen verilerde gönüllünün kimliği gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanmayacaktır. Çalışma sonuçlarının bilimsel bir dergide yayımlanması halinde dahi gönüllünün kimliği gizli tutulacaktır.

Yukarıda yazılı olan, gönüllüye (bana) araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Gerek duyduğum konularda sorular yöneltmemeye izin verilerek, bu araştırma hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarda söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

GÖNÜLLÜNÜN

Adı Soyadı:

Adresi:

Telefonu:

Tarih :

İmzası:

GÖNÜLLÜNÜN YASAL VASİSİ

Adı Soyadı:

Adresi:

Telefonu:

Tarih :

İmzası:

AÇIKLAMAYI YAPAN ARAŞTIRMACININ

Adı Soyadı: Dr.Eyaz KARAY

Tel: 0 232 412 35 70

İmzası:

EK-2

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

HASTA NO:

ADRES:

HASTA ADI-SOYADI:

TELEFON:

DOĞUM TARİHİ:

OKUL DURUMU:

ANNE ADI:

EĞİTİM DURUMU:

MESLEK:

BABA ADI:

EĞİTİM DURUMU:

MESLEK:

KARDEŞ ADI:

OKUL DURUMU:

YAŞI:

PSİKİYATRİK AİLE ÖYKÜSÜ:

ANNE TARAFI:

BABA TARAFI:

PRENATAL ÖYKÜ:

PLANLI GEBELİK:

PLANLANMAMIŞ GEBELİK:

ENFEKSİYON:

İLAÇ KULLANIMI:

NATAL ÖYKÜ: TERM:

PRETERM:

POSTTERM:

ZOR YA DA ANOKSİK DOĞUM(VAKUM VS):

POSTNATAL ÖYKÜ: ERKEN DÖNEM UZAMIŞ SARILIK:

UZUN HASTANEDE KALIŞ:

YEME SORUNLARI:

UYKU SORUNLARI:

KÜÇÜKLÜKTEKİ MIZAÇ: ZOR VE HUYSUZ: SAKİN:

GEÇMİŞTE GELİŞİMSEL BİR GİRİŞİM YADA ÖZEL EĞİTİM KONUŞMA TERAPİSİ

GİRİŞİMİ VARMI?: VAR: YOK:

OKUL ÖNCESİ AKRAN İLİŞKİLERİ : İYİ: KÖTÜ:

HASTANIN KSADS P/L'E GÖRE TANILARI:

HASTANIN KSADS P/L'E GÖRE EŞ TANILARI(VARSA):

HASTAYA İLAÇ BAŞLAMA TARİHİ VE BAŞLANGIÇ DOZU:

HASTANIN VARSA KULLANDIĞI İLACIN BAŞLANGIÇ TARİHİ VE DOZU:

HASTANIN KULLANDIĞI İLAÇLAR EN SON KULLANDIKLARI DOZAJLAR:

EK-3**BARRAT DÜRTÜSELLİK ÖLÇEĞİ TÜRKÇE KISA FORMU**

Yönerge: İnsanlar çeşitli durumlarda farklı düşünür ve hareket ederler. Bu, bazı durumlarda nasıl düşündüğünüzü ve hareket ettiğinizi ölçen bir testtir. Her bir ifadeyi okuyarak sayfanın sağ tarafındaki uygun dairenin üzerine çarpı (X) işareti koyun. İfadeler üzerinde fazla zaman harcamayın. Hızlı ve dürüst bir şekilde yanıtlayın.

1-Hiçbir zaman/Nadiren	2-Bazen	3-Sıklıkla	4-Hemen her zaman/her zaman	
1-İşlerimi dikkatle planlarım:	1	2	3	4
2-Dikkatli düşünen birisiyim:	1	2	3	4
3-İş güvenliğine dikkat ederim:	1	2	3	4
4-Düşünerek hareket ederim:	1	2	3	4
5-Geleceğini düşünen birisiyim:	1	2	3	4
6-Uçuşan düşüncelerim var:	1	2	3	4
7-Aklıma estiği gibi hareket ederim:	1	2	3	4
8-Düşünmeden alışveriş yaparım:	1	2	3	4
9-Hobilerimi değiştiririm:	1	2	3	4
10-Kazandığımdan daha fazla harcarım:	1	2	3	4
11-Düşünmeden iş yaparım:	1	2	3	4
12-Dikkat etmem:	1	2	3	4
13-Düşünmeden bir şeyler söylerim:	1	2	3	4
14-Düşünmeden hareket ederim:	1	2	3	4
15-Zor problemler çözmem gerektiğinde kolayca sıkılırım:	1	2	3	4

EK-4**SALDIRGANLIK ÖLÇEĞİ**

Son 7 gün boyunca gerçekten ne yaptığımı düşünerek aşağıdaki soruları cevaplayınız.

Her bir soru için, son 7 gün içinde bu davranışı kaç kez yaptıysan, bir daire ile işaretleyin.

Son 7 gün içinde	Hiç	1 defa	2 defa	3 defa	4 defa	5 defa	6defa veya daha fazla
1.Öğrencileri kızdırmak için onlarla alay ettim	0	1	2	3	4	5	6+
2.Birine çok kolay sinirlendim.	0	1	2	3	4	5	6+
3.İlk biri bana vurduğunda, bende kendimi savundum.	0	1	2	3	4	5	6+
4.Diğer öğrencileri güldürmek için başka çocuklar hakkında bir şeyler söyledim.	0	1	2	3	4	5	6+
5.Ben, diğer öğrencileri kavga etmeye teşvik ettim.	0	1	2	3	4	5	6+
6.Diğer öğrencileri iterim veya itip kaktım.	0	1	2	3	4	5	6+
7.Ben günün büyük kısmında sınırlıydım.	0	1	2	3	4	5	6+
8.Sinirli olmamdan dolayı, fiziksel bir kavgaya karıştım.	0	1	2	3	4	5	6+
9.Birine tokat attım veya tekmeledim.	0	1	2	3	4	5	6+
10.Diğer öğrencilere kötü lakaplar taktım.	0	1	2	3	4	5	6+
11.Birilerini vurmak veya zarar vermek için tehdit ettim.	0	1	2	3	4	5	6+

**KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ - HASTALIK ŞİDDETİ
(CGI-HŞ)**

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

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

EK-6**Çocuklar için Depresyon Değerlendirme Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu (ÇDDÖ-R)****ÇOCUKLAR İÇİN DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ,
GÖZDEN GEÇİRİLMİŞ FORMU (ÇDDÖ-R) UYGULAMA
KİTAPÇIĞI****Çocuğun İsmi:****Kimlik No:****Yaş:****Cinsiyet: Kız Erkek** **Etnik Köken:****Görüşmeni Yapıldığı Tarih:****Görüşmeci:****Görüşme Yapılan Kişiler: Çocuk Anne Baba Diğer
(Belirtiniz).....**

Not: Bu özet sayfanın geri kalanı, yalnızca bu uygulama kitapçığı çocuğun “Çocuklar için depresyon değerlendirme ölçeği” görüşmesinin skorlanması için kullanıldıysa tamamlanmalıdır. (Kitapçığın son sayfasının en altında yer alan talimatlar kısmına bakınız)

ÇDDÖ-R Ham Özet Skoru :**ÇDDÖ-R T-Skoru:**

Persentil	2	10	20	30	40	50	60	70	80	90	95	99																				
Ham Skor 113	17	I	20	I	I	I	I	30	I	I	I	I	40	I	I	I	I	50	I	I	I	I	60	I	I	I	I	70	I	I	I	77-
T-Skoru	30	33	40	44	48	51	53	55	57	59	61	62	63	64	65	66	67	68	69	71	73	75	76	78	80	81	82	83	84	85	> 85	

Çocuklar İçin depresyon değerlendirme Ölçeği T-Skorunun Yorumlanması

√	T-skor aralığı	Yorum
	39 ve altı	Bu kadar düşük skorlar oldukça seyrek gözlenir. Başkalarından bilgi edinilmesine ihtiyaç vardır, böylesine sık rastlanmayan skorlar ağır bir inkar durumuyla ilişkili olabilir.
	40-54	Depresif bozukluk tanısı pek olası görünmemektedir, ileri değerlendirme ile doğrulanmalıdır.
	55-64	Depresif bozukluğun kapsamlı bir tanı koydurucu değerlendirme ile doğrulanması olasıdır. Aşağıdaki durumlardan herhangi biri varsa mutlaka ileri değerlendirme yapılmalıdır: <ul style="list-style-type: none">• Semptomların görüldüğü herhangi bir alanda semptomların şiddetinin orta ile ağır arasında skorlanması• Özkıyım düşüncelerinin 3 ya da daha yüksek olarak skorlanması• Depresif duygudurumun (eğlenememe, depresif duygular, deprese yüz afekti veya irritabilite vs.) klinik olarak belirgin olduğunu gösteren kronik gidiş (1 yıl ya da daha fazla vs.)
	65-74	Kapsamlı bir tanı değerlendirmesi ile doğrulanması kuvvetle muhtemel bir depresif bozukluk tanısı. İleri değerlendirme mutlaka yapılmalıdır..
	75-84	Doğrulanması kuvvetle muhtemel bir depresif bozukluk tanısı. İleri değerlendirme mutlaka yapılmalıdır.
	85 ve üzeri	Nerdeyse kesin bir biçimde depresif bozukluk tanısı. Acilen değerlendirilerek müdahale edilmelidir.

Tüm Kaynaklardan Elde Edilen Ölçümlerin Karşılaştırılması

Ölçümün Yapıldığı Kaynaklar

Değerlendirilen Belirti Alanı	Çocuk							Ebeveynler							Diğer							Çocuğa ait en iyi tanımlama							
	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	
Okul İşlevselliği																													
An-Hedoni																													
Sosyal İçe Çekilme																													
Uyku Bozukluğu																													
İştahta Bozulma																													
Aşırı Yorgunluk																													
Fiziksel Yakınmalar																													
İrritabilite																													
Aşırı Suçluluk Duyma																													
Düşük Özgüven																													
Depresif Duygular																													

morbid düşünce	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
Özkıyım Düşünceleri	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
Aşırı Ağlama	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7

Gözlemci Tarafından Puanlanan Sözel Olmayan Davranışlar	Çocuk							Ebeveynler	Diğer	Çocuğa ait en iyi tanımlama						
Depresif Yüz Afekti	1	2	3	4	5	6	7			1	2	3	4	5	6	7
Cansız Konuşma	1	2	3	4	5	6	7			1	2	3	4	5	6	7
Hipoaktivite	1	2	3	4	5	6	7			1	2	3	4	5	6	7

=Belirgin bir güçlük yok

=Klinik olarak belirgin zorluklar

=Ağır klinik olarak belirgin zorluklar

Yönerge: Bu çocuk için; her semptom alanını puanlarken; kutucuk içine yalnızca bir sayıyı yazın. Puanlama yapmak için yetersiz bilgi mevcutsa kutunun içine **PY** ("Puanlama Yapılmadı") yazın.

ÇOCUKLAR İÇİN GENEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Ara değerler kullanın (örn: 35, 58, 62). Tedavi ve sonlanımı dikkate alınmadan o sıradaki işlevselliği ölçün. Aşağıdaki örnekler yalnızca yol göstermek amacıyla verilmiştir, değerlendirme yapıldıktan sonra aynı koşulların bulunması gerekli değildir.

- 100-91 **Bütün alanlarda çok iyi işlevsellik** (evde, okulda ve sosyal ilişkilerinde); çok çeşitli etkinliklerde bulunur ve bir çok ilgi alanı vardır (hobiler, okul dışındaki etkinliklere katılma ya da izcilik gibi bir organizasyonun içinde yer alma); sevilir, güvenlidir; "sıradan" kaygılar hiç bir zaman kontrol dışına çıkmaz; okulda iyidir; herhangi bir belirti yoktur.
- 90-81 **Bütün alanlarda iyi işlevsellik**; evde, okulda ve yaşlıları ile ilişkileri güvenlidir; geçici zorluklar olabilir ve "sıradan" kaygılar nadiren kontrol dışına çıkabilir (önemli bir sorunu olduğunda hafif kaygılanma, nadiren kardeşlerine, ana babasına ya da yaşlılarına karşı yaşanan öfke patlamaları).
- 80-71 Evde, okulda ya da sosyal ilişkilerinde **işlevselliğe yalnızca hafif bir bozulma**; zorlu yaşam olayları (anne baba ayrılığı, ölüm, kardeş doğumu) karşısında hafif bir duygusal sıkıntı ya da davranışlarda bir miktar bozulma görülebilir; ancak bunlar kısa süreli ve işlevselliğindeki engellenme geçicidir; bu çocuklar başkaları için yalnızca çok az rahatsız edicidir ve onları iyi tanıyan kişiler tarafından sorumlu olarak düşünülmezler.
- 70-61 **Bir alanda bir miktar zorluk** fakat genelde işlevselliği oldukça iyidir (nadiren okulu asma, önemsiz hırsızlıklar gibi tek tek antisosyal davranışlar; okul ödevlerinde süregelen hafif zorluklar; kısa süreli duygudurum değişimleri; belirli kaçınıcı davranışlar ya da aşırı korku ve kaygılar; kendinden emin olmama); anlamlı bazı kişilerle ilişkileri vardır; çocuğu iyi tanımayan bir çok kişi onda bir zorun olduğunu düşünmez; de iyi tanıyanlar bu sorunları ciddiye alamazlar.
- 60-51 **Yer yer bozulmalarla selden değişken işlevsellik** ya da sosyal alanların hepsinde olmama da bir çoğunda belirtilerin olması; çocuğun işlevselliğini bozan bir ortamda ya da zamanda değerlendirme yapan için işlevselliğindeki bozulma açıktır ama çocuğu diğer ortamlarda gözleyenler bunu fark etmezler.
- 50-41 Çoğu sosyal alanda **işlevselliğe orta düzeyde bir engellenme** ya da bir alandaki işlevselliğe ciddi bozulma (intihar düşünceleri, okul reddi ve diğer kaygı biçimleri, obsesif ritüeller, majör konversiyon belirtileri, sık anksiyete atakları, zayıf ya da yetersiz sosyal beceriler, anlamlı sosyal ilişkilerin bir miktar korunması ile birlikte sık saldırgan ya da antisosyal davranış dönemleri).
- 40-31 **Bir çok alandaki işlevselliğe belirgin bozulma vardır** ve bu alanların birinde işlevsel değildir; okulda, evde, sosyal ilişkilerinde ya da topluluk içinde belirgin bir bozulma vardır (Örn: belli bir tehdit olmaksızın sığın saldırganlık, belirgin sosyal içine kapanma ve duygulanım ya da düşünce bozukluğu nedeniyle davranışlarda iznulsyon, ölüm niyetiyle olduğu epik intihar girişimlerinde bulunma); bu çocukların özel eğitim koşullarında okutulmasına, hastaneye yatırılmasına ya da okuldan alınmasına (bu durum bu kategoride yer alması için yeterli bir koşul değildir) gerek olabilir.
- 30-21 **İşlevselliğinin hemen her alanında sınırlı** (Örn: sosyal etkinliklere katılmadan bütün gününü evde, kurumda ya da yatağında geçirir; gerçeği değerlendirmesinde ya da iletişimde ciddi bozulma vardır, bazen enkoheran ve uygunsuz davranır).
- 20-11 Başkalarına ya da kendine zarar (Örn: sıklıkla saldırgan olma, yinelenen intihar girişimlerinin olması) vermesini önlemek için **yardım için düzenli bir düzeyde yardıma gereksinim duyma**; kişisel bakımını sürdürme ya da iletişimin tüm boyutlarında ciddi yetersizlik (Örn: sözel iletişim ve jestleri kullanmada ciddi sorunlar, belirgin sosyal kapalılık, stupor) nedeniyle yardıma gereksinim duyar.
- 10-1 **Sürekli denetim gereklidir** (24 saat bakım); şiddetli saldırganlık ya da kendine zarar verici davranışlar vardır; gerçeği değerlendirmede, iletişimde, öz bakım becerilerinde duygulanım ve bilişsel alanlarda ciddi bozulma gözlenir.

Çocuklar için genel değerlendirme ölçeği (Children's Global Assessment Scale) yetişkinler için genel değerlendirme ölçeğinden (Global Assessment Scale for Adults) uyarlanmıştır (Shaffer, D., Gould, M., Brasic, J., Ambrosini, P., Fisher, P., Bird, H., Aluwahlia, S. A Children's Global Assessment Scale (CGAS). Arch Gen Psychiatry, 1983, 40: 1228-1231).

ETİK KURUL ONAYI

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

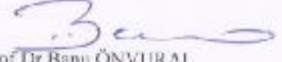
Konu: Karar hk.- 800

19.12.2013

Sayın Doç.Dr.F.Neslihan İnal EMİROĞLU,

Kurulumuz tarafından 19.12.2013 tarih ve 1258-GOA protokol numaralı 2013/46-22 karar numarası ile görüşülen "Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanılı Hastalar ve Sağlık Kontrolörlerin Dürüstlüklerinin Karşılaştırılması" konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.


Prof.Dr.Banu ÖNVURAL
Başkan

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
Tel:0 232 4122254 - 0 232 4122258 Faks: 0232 4122245 Elektronik posta:etikkurul@deu.edu.tr

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BASYURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	1258-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/> AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanılı Hastalar ve Sağlıklı Kontrollerin Dürtüselliklerinin Karşılaştırılması
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Doç.Dr.F.Neslihan İreli EMİROĞLU Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı A.D
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2013/46-22	Tarih: 19.12.2013
	Doç.Dr.F.Neslihan İnal EMİROĞLU'nun sorumlusu olduğu "Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanılı Hastalar ve Sağlıklı Kontrollerin Dürtüselliklerinin Karşılaştırılması" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyî Klinik Uygulamaları Kılavuzu
ETİK KURUL ÜYELERİ	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tabbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tabbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tabbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Bilgin COMERT	İç Hastalıkları (Yoğun Bakım B.D)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tabbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tabbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tabbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nihal GELECEK	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.İşıl TEKMEK	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Şeyda Seren İNTEPELER	Hemşirelik Yönetimi	DEU Hemşirelik Fakültesi Hemşirelik Yönetimi A.D	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Uzm.Dr.Ahmet Can BILGIN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yılı Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	