

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

**DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE
BOZUKLUĞU TANILI ÇOCUKLARDA
PLAZMA DOPAMİN VE NORADRENALİN
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Handan ÖZEK

İZMİR – 2012

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

**DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE
BOZUKLUĞU TANILI ÇOCUKLARDA
PLAZMA DOPAMİN VE NORADRENALİN
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Handan ÖZEK

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. Aynur AKAY

I. İÇİNDEKİLER

I. İÇİNDEKİLER	i
II. TABLO LİSTESİ	ii
III. KISALTMALAR	iii
IV. TEŞEKKÜR	iv
V. ÖZET	1
VI. İNGİLİZCE ÖZET	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	4
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu	5
2.1.1. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu'nun Tarihçesi.....	5
2.1.2. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu'nun Epidemiyolojisi	7
2.1.3. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu'nun Etyolojisi.....	8
2.1.4. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu'nun Tedavisi	13
2.1.5. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu'nda Gidiş.....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Çalışma Örneklemi	19
3.1.1. Çalışmaya dahil edilme ölçütleri.....	19
3.1.2. Dışlama ölçütleri.....	19
3.2. Kontrol grubu	20
3.3. Gereçler.....	20
3.4. Plazma Dopamin ve Noradrenalin Ölçümleri.....	23
3.5. İstatistiksel Analiz.....	24
4. BULGULAR	25
4.1. Demografik ve Klinik Veriler	25
4.2. Plazma Dopamin ve Noradrenalin Düzeyleri	27
4.3. Korelasyonlar	29
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	42
7. KAYNAKLAR.....	43
8. EKLER.....	55
8.1. Etik Kurul Onayı	55

II. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. DEHB DSM-IV-TR kriterleri (APA, 2000).....	6
Tablo 2. Çocuk ve ebeveynlere ilişkin sosyodemografik özellikler	25
Tablo 3. Ailedeki çocuk sayısı ve WISC-R puanlarının ortalama değerleri	26
Tablo 4. DEHB olgularının klinik özellikleri.....	26
Tablo 5. Olgu ve kontrol gruplarının CBCL puanlarının dağılımı.....	27
Tablo 6. Olgu ve kontrol gruplarının plazma DA ve NA düzeylerinin karşılaştırılması	28
Tablo 7. Olguların DEHB alt tipleri yönünden plazma DA düzeylerinin karşılaştırılması	28
Tablo 8. Olguların DEHB alt tipleri yönünden plazma NA düzeylerinin karşılaştırılması	29
Tablo 9. Olgu grubunda CBCL alt ölçek puanlarının plazma DA düzeyleri ile korelasyonu.	29
Tablo 10. Olgu grubunda CBCL alt ölçek puanlarının plazma NA düzeyleri ile korelasyonu	30
Tablo 11. DEHB olgularında yaş, bozukluk şiddeti(CGI-DEHB şiddet skalası), Dupaul ve Conners ölçek puanlarının plazma DA düzeyi ile korelasyonu	31
Tablo 12. DEHB olgularında yaş, bozukluk şiddeti(CGI-DEHB şiddet skalası), Dupaul ve Conners ölçek puanlarının plazma NA düzeyi ile korelasyonu	31

III. KISALTMALAR

DA	Dopamin
NA	Noradrenalin
DEHB	Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
MSS	Merkezi sinir sistemi
PFK	Prefrontal korteks
dIPFK	Dorsolateral prefrontal korteks
dASK	Dorsal anterior singulat korteks
DAT	Dopamin taşıyıcısı
NET	Noradrenalin taşıyıcısı
COMT	Katekol-o-metiltransferaz
GABA	Gamma-aminobutirik asit
SPECT	Single photon emission computed tomography
PET	Positron emission tomography
EEG	Elektroensefalografi
MRI	Magnetic resonance imaging
BDNF	Brain derived neurotrophic factor
MAO	Monoamin oksidaz
K-SADS-PL	Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli
CBCL	Çocuk ve Gençlerde Davranış Değerlendirme Ölçeği
CÖDÖ 28	Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği Kısa Formu
ADHD-RS-IV	Dikkat Eksikliği / Hiperaktivite Bozukluğu – Değerlendirme Ölçeği
CGI-ADHD-S	Klinik Global İzlenim-Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu Şiddeti

IV. TEŞEKKÜR

Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Süha Miral'e ve tez çalışmam sırasında tüm aşamalarda gösterdiği yoğun destek ve yardımları için tez danışmanım Prof. Dr. Aynur Akay'a çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimime katkılarından dolayı değerli hocalarım Doç. Dr. Şahbal Aras, Doç. Dr. Özlem Gencer, Doç. Dr. Taner Güvenir, Doç. Dr. Neslihan Emiroğlu, Doç. Dr. Aylin Özbek, Yard. Doç. Dr. Burak Baykara ve Uzm. Dr. Fatma Varol Taş'a teşekkür ederim.

Anabilim dalımızın kurucusu değerli hocam Prof. Dr. Ayşen Baykara'ya eğitimime olan katkılarından dolayı çok teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca birlikte çalışıp her zaman desteğini aldığım değerli meslektaşlarım Şermin, Seçil, Özlem, Birsen, Nagihan, Enis, Onur Burak, Caner, Burcu, Sevey, Fatma, Ceren, Canem, Damla, Dilay, Eyaz, Gonca, Enver, Yusuf, Mustafacan, Murat K., Murat E., Ferhat, Deniz, Burçin, Barış, Aslı, Deniz, Selçuk, Selma, Serap, Turan, Neslişah, Aslıhan, Savaş, Didem, Gizem, Neşe, Ahmet, Seda, Özgür, Ceyhun, Arzu, Başak, Yaprak, Levent, Deniz, Nefize, Sinem ve Zeliha'ya ve diğer asistan arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tezimde kullanılan serum örneklerinin biyokimyasal analizlerinin tüm aşamalarında görev alan Doç.Dr.Halil Resmi ve biyokimya teknikeri Abdullah Adagül'e çok teşekkür ederim.

Tez çalışmamda, istatistiksel değerlendirme sırasındaki yardımları için Doç. Dr. Hülya Ellidokuz'a teşekkür ederim.

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

Çocuk Nörolojisi rotasyonum boyunca bilgi ve deneyimlerinden yaralandığım Prof. Dr. Semra Kurul'a, ayrıca tüm pediatri uzman ve asistanlarına teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım Uzman Psikolog Lalecan İşcanlı, Uzm. Psikolog Esmahan Orçın, Psikolog Ümit Şahin, Özel Eğitim Uzmanı Aysu Eroğlu, Çocuk Gelişim Uzmanı Oya Kasapçı, Sorumlu Hemşire Emel Çevrim ve tüm hemşire arkadaşlarıma, arşiv sorumlumuz Mehmet Havare'ye, sekreterlerimiz ve personelimize gönülden teşekkür ederim.

Sevgisi, güveni ve desteği ile her zaman yanımda olan biricik anneme ve Burak'a çok teşekkür ederim.

V. ÖZET

DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TANILI ÇOCUKLARDA PLAZMA DOPAMİN VE NORADRENALİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Handan Özek

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Aynur Akay

Amaç: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunun (DEHB) patogenezi büyük oranda bilinmemekle birlikte çok sayıda kaynaktan gelen kanıtlar birincil olarak dopaminerjik ve noradrenerjik sistemi işaret etmektedir. Bu çalışmanın amacı DEHB tanısı konulmuş olguların tedavi öncesi plazma dopamin (DA) ve noradrenalin (NA) düzeylerini saptamak ve bu düzeyleri sağlıklı kontrol grubundaki DA ve NA düzeyleriyle karşılaştırmaktır.

Yöntem: Çalışmaya 6-12 yaş arasında 50 DEHB tanısı alan çocuk ve 50 sağlıklı kontrol çocuk alınmıştır. İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran ve öncesinde psikiyatrik ilaç tedavisi öyküsü olmayan DEHB tanısı alan olgular çalışmaya dahil edilmiştir.

Bulgular: Bu çalışmada DEHB tanısı alan hastalarda plazma NA ve DA düzeyleri araştırılmış ancak DEHB tanısı alan hastalar ile sağlıklı kontroller arasında plazma NA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamış; olgu ve kontrol grubu arasında plazma DA düzeyleri açısından ise DEHB olgularında daha düşük plazma DA düzeyleri olacak şekilde sınırda anlamlı bir fark saptanmıştır. DEHB olgularında, plazma NA ve DA düzeyleri DEHB alt tipleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Sonuç: DEHB'nin ortaya çıkmasına yol açabilecek nörobiyolojik nedenlerle ilgili kanıtlar, biliş ve hareketler üzerinde katekolaminerjik yolların olası rolünü desteklemektedir. DEHB'de katekolaminerjik sistemin rolünün daha iyi anlaşılması, hem bozukluğu daha iyi kavramaya hem de bozukluğa yönelik tedavi rejimlerinin belirlenmesine yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, dopamin, noradrenalin, katekolamin

VI. İNGİLİZCE ÖZET

EVALUATION OF PLASMA DOPAMINE AND NORADRENALINE LEVELS IN CHILDREN DIAGNOSED WITH ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER

Dr. Handan Ozek

Dokuz Eylul University, School of Medicine, Child and Adolescent Psychiatry Department

Supervisor: Prof. Dr. Aynur Akay

Aim: Although little is known about the pathogenesis of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), many evidences from lots of resources suggest the primary involvement of dopaminergic and noradrenergic systems. The aim of this study is to determine the pretreatment levels of plasma dopamine (DA) and noradrenaline (NA) in cases diagnosed with ADHD and to compare these levels to the levels of DA and NA detected in healthy controls.

Method: Fifty children diagnosed with ADHD and 50 healthy controls within age range 6-12 were recruited to the study. ADHD cases were recruited from ones who came for evaluation and treatment to Izmir Dokuz Eylul University Medical School Child and Adolescent Psychiatric Department and who had no previous use of psychotropic medication.

Results: In this study, plasma NA and DA levels in patients diagnosed with ADHD were determined but no statistically significant difference was found regarding plazma NA levels between cases and healthy controls while a borderline statistically significant difference was found regarding plasma DA levels; as the group diagnosed with ADHD had lower plasma DA levels compared to the healthy control group. No statistically significant difference was found when NA and DA levels were compared regarding ADHD subtypes.

Conclusion: A large body of evidence supports the neurobiological underpinnings of ADHD, demonstrating a dominant role for the catecholaminergic pathway regarding cognition and motion. Further research into the role of catecholaminergic systems may lead to a better understanding of this disorder and provide an opportunity to further refine treatment regimens.

Anahtar Kelimeler: Attention deficit hyperactivity disorder, dopamine, noradrenaline, catecholamine

1. GİRİŞ VE AMAC

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) çocukluk döneminde başlayan, gelişimsel düzeyle uyumsuz ölçüde hiperaktivite, dikkat eksikliği ve impulsivite gibi çekirdek belirtilerle karakterize, sık görülen psikiyatrik bir bozukluktur (1).

DEHB nörobiyolojisine ait yıllardır süren araştırmalar frontal korteks ve onun dopaminerjik ve noradrenerjik yollar aracılığı ile düzenlenen subkortikal yapılar üzerindeki inhibitör etkileri üzerine dikkati çekmektedir.

Merkezi sinir sisteminde (MSS) dopamin (DA) hareketlerin kontrolü, kognisyon, duygulanım ve nöroendokrin sekresyonların düzenlenmesi ile görevlidir (2). Özellikle prefrontal korteks (PFK)'te bulunan predominant dopamin reseptör tipi olan D1 reseptör ailesi aracılığıyla, PFK'nin fonksiyon görmesinde dopaminin oldukça önemli bir etkinliği vardır (3).

Noradrenalin (NA) dikkat, işleyen hafıza, davranışsal inhibisyon, uyarılabilirlik, uyanıklık ve vijilans düzenlemeye aracılık eder (4,5). NA'nın PFK'nin işlevlerini geliştirici etkisi postsinaptik α -2a-reseptörleri aracılığıyla olmaktadır (5,6).

Frontosubkortikal sistem dikkat ve motor davranıştan sorumlu alanlardır. Bu alanda yer alan katekolamin reseptörleri ve DA ile NA nörotransmitter sistemlerindeki aksaklıklar DEHB patofizyolojisinden sorumludur (7).

MSS'nin dopaminerjik ve noradrenerjik sistemlerinin disfonksiyonu, hipokatekolaminerjik duruma yol açarken, özellikle prefrontal kortekste katekolaminerjik nörotransmisyonu düzenleyici ilaçların DEHB belirtilerini azaltıcı yönde etkileri mevcuttur (8).

Bu çalışmada psikiyatrik ilaç tedavisi öyküsü olmayan ancak ilaç tedavisi gerektiren düzeyde klinik şiddette DEHB tanısını karşılayan çocukların, psikostimülan tedavi öncesinde plazma dopamin ve noradrenalin düzeylerinin saptanarak sağlıklı kontrol grubundaki çocukların plazma dopamin ve noradrenalin düzeyleri ile karşılaştırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu

2.1.1. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunun tarihçesi ve tanımı

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), çocukluk çağı başlangıçlı ruhsal bozukluklar içinde önemli bir yere sahiptir. 19. yüzyılın sonlarında tıbbi yazında “çılgın aptallar, dürtüsel delilik, yetersiz engellenme” gibi terimlerle açıklanmaya çalışılmıştır. Aynı yüzyılda 1844’te, aslen fizikçi olan Thomas Hoffman Almanya’da yayınladığı resimli çocuk kitabında aşırı hareketli bir çocuk olan “Fidgety Phil” den söz etmiş ve DEHB’ nin edebiyatta yer almasını sağlamıştır. DEHB’ nin klinik sendrom olarak ilk tanımı 1902 yılında George Still tarafından yapılmış olup, dikkati sürdürmede, kurallara uymada ve öğrenmede güçlük, karşı gelme belirtileri ile karakterize “Moral Kontrol Defekti” olarak adlandırılmıştır. Erkek çocukların kızlara göre daha çok etkilendikleri belirtilmiş olup organik ve sosyal nedenler üzerinde durulmuştur. Sonraki yıllarda beyin hasarı ile davranışsal belirtiler arasında ilişkinin gözlemlenmiş olması ilgiyi bu bozukluğun organik nedenleri üzerinde yoğunlaştırmış olup bozukluk “Minimal Beyin Hasarı Sendromu” (Strauss 1947) ve “Minimal Beyin Disfonksiyonu” (Clemens 1966) gibi terimlerle de tanımlanmıştır.

Barkley’in 1937 yılında amfetaminin hiperaktivite üzerindeki olumlu etkilerini bildirmesi ile organik etyolojinin önemi yeniden gündeme gelmiştir. 1950’li yıllardan sonra bozukluk, “Hiperkinetik Sendrom ya da Hiperaktif Sendrom” olarak adlandırılmıştır.

Tanı ile ilgili geçerli ve güvenilir sınıflandırma çalışmaları ise Dünya Sağlık Örgütü’nün ICD-9 ve Amerikan Psikiyatri Birliği’nin DSM-II sınıflandırma sistemlerinde bozukluğu “Çocuklukta Hiperkinetik Sendrom” olarak belirlemesiyle başlamıştır. DSM-III’ de “Dikkat Eksikliği Bozukluğu; Hiperaktiviteli ya da Hiperaktivitesiz” olarak tanımlanmış ve temel belirtiler dikkatsizlik, ataklık ve huzursuzluk olarak belirlenmiştir. Ancak bu tanı DSM-III-R’ de “Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu” olarak belirlenerek 14 belirti sıralanmış ve tanı için 8 belirtinin olması koşulu aranmıştır. Bozukluk ICD-10 ve DSM-IV’ de aynı şekilde tanımlanmaktadır.

DSM-IV’ e (1994) göre bu bozukluk “Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları” olarak adlandırılmakta, “Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu-Dikkatsizliğin Ön Planda Olduğu Tip” ve “Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu-Hiperaktivite ve Dürtüselliliğin Ön Planda Olduğu Tip” diye iki temel alt gruba ayrılmaktadır.

Bunun dışında her iki gruptan da belirti taşıyanları işaret eden bir “Bileşik Tip” bulunmaktadır. ICD-10’da ise “Hiperkinetik Sendrom” adı altında hiperaktivite, dürtüsellik, saldırganlık, dikkat eksikliği ve öyküde perinatal ya da neonatal bir hasarın varlığıyla belirli bir hastalık olarak kabul edilmiştir (DSM-IV, ICD-10).

DSM-IV-TR’de (APA, 2000) kriterler aşağıdaki gibidir.

Tablo 1: DEHB DSM-IV-TR kriterleri (APA, 2000).

<p>A) Aşağıdakilerden (1) ya da (2) vardır.</p> <p>1) Aşağıdaki dikkatsizlik semptomlarından altısı (ya da daha fazlası) en az altı ay süreyle, uyumsuzluk doğurucu ve gelişim düzeyine göre aykırı bir derecede sürmüştür.</p> <p>Dikkatsizlik:</p> <p>a) Çoğu zaman dikkatini ayrıntılara veremez ya da okul ödevlerinde, işlerinde ya da diğer etkinliklerinde dikkatsizce hatalar yapar.</p> <p>b) Çoğu zaman üzerine aldığı görevlerde ya da oynadığı etkinliklerde dikkati dağınıdır.</p> <p>c) Doğrudan kendisiyle konuşulduğunda çoğu zaman dinlemiyormuş gibi görünür.</p> <p>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).</p> <p>e) Çoğu zaman üzerine aldığı görevleri ve etkinlikleri düzenlemekte güçlük çeker.</p> <p>f) Çoğu zaman sürekli dikkat ve konsantrasyon gerektiren görevlerden kaçınır, bu tür işleri sevmez ya da bunlarda yer almaya karşı isteksizdir.</p> <p>g) Çoğu zaman üzerine aldığı görevler ve yapması gereken işler için gerekli olan (oyuncak, kalem, kitap, araç gereçler gibi) eşyalarını kaybeder.</p> <p>h) Çoğu zaman dikkati başka uyaranlar ile kolay bir şekilde dağınıdır.</p> <p>i) Günlük etkinliklerinde çoğu kez unutkanlık görülür.</p> <p>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.</p> <p>Hiperaktivite:</p> <p>a) Çoğu zaman elleri, ayakları kıpır kıpıdır ya da oturduğu yerde kıpırdanıp durur.</p> <p>b) Çoğu zaman sınıfta ya da oturması gereken diğer durumlarda oturduğu yerden kalkar.</p> <p>c) Çoğu zaman uygunsuz olan durumlarda koşuşturup durur ya da tırmanır (ergenlerde ya da erişkinlerde öznel huzursuzluk duyguları ile sınırlı olabilir).</p>
--

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).

DSM IV-TR (APA, 2000) DEHB'nin 3 alt tipinden bahsetmektedir.

Alt Tipler:

a) Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu, birleşik tip: Son altı ay boyunca hem A1 hem A2 tanı ölçütlerini karşılamışsa

b) Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu, dikkatsizliğin önde geldiği tip: Son altı ay boyunca A1 tanı ölçütleri karşılanmış ancak A2 tanı ölçütleri karşılanmamışsa

c) Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu, hiperaktivite-impulsivitenin önde geldiği tip: Son altı ay boyunca A2 tanı ölçütleri karşılanmış A1 tanı ölçütleri karşılanmamışsa.

2.1.2. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunun epidemiyolojisi

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 analizi, DEHB dünya geneli birleştirilmiş prevalansını %5.29 olarak belirlemiştir (9). Tanı ölçütleri, bilginin kaynağı, tanı için işlevsel bozulmanın gerekliliği, coğrafi köken, DEHB prevalans oran farklılıkları ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (9). 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 (10). DEHB'li çocukların büyük çoğunluğu (%60- 85) ergenlik döneminde de DEHB kriterlerini karşılamaya devam etmektedir (11). Birleşik Devletler'de yaklaşık 10.000 kişide yapılan National Comorbidity Survey çalışmasında erişkin DEHB prevalansı % 4.4 olarak saptanmıştır (12).

2.1.3. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunun etyolojisi

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

a) 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 olan çocukların ailelerinde bozukluk görülme sıklığını kontrol gruplarıyla karşılaştırmışlardır. İlk yapılan çalışmalarda; DEHB'li çocukların hem ebeveynlerinde hem de kardeşlerinde DEHB riski kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında, riskin 2-8 kat arttığı (%20-25) gösterilmiştir (13,14). İkiz çalışmalarında ise genel olarak tek yumurta ikizlerinde dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik belirtilerindeki konkordans çift yumurta ikizlerine göre daha yüksek bulunmuştur. Tek yumurta ikizlerinde bu belirtiler için konkordans %59-92 iken, çift yumurta ikizlerinde %29-42'dir (14). DEHB'li çocukların kardeşlerinde DEHB görülme sıklığı, normal popülasyona göre 2-3 kat artmıştır (14). Evlat edinilen çocuklarla yapılan çalışmalar sonucunda biyolojik anne-babalarda DEHB görülme sıklığı anlamlı olarak fazla saptanmıştır (15). DEHB'li çocukların akrabalarında DEHB oranı %25 bulunmuştur, ayrıca bu çocukların anne babalarında DEHB belirtileri, alkol kullanımı ya da herhangi bir psikiyatrik tablo görülme oranı daha yüksektir (15). Kardeşlerde DEHB'nin görülme sıklığıyla tek yumurta ikizlerinde görülme sıklığının karşılaştırılması ile 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' nin en yüksek kalıtılabilirlik gösteren psikiyatrik bozukluklardan biri olduğunu göstermektedir (19). DEHB ile ilişkili olan genlerin incelendiği çalışmalar, sayıları az olmakla beraber, bozukluğun tüm genom taraması için yeterli veri sağlamıştır. Yapılan ilk çalışmada LOD skoru (Logarithm of odds) >1,5 olan bölgeler 5p12,10q26, 12q23 ve 16p13 bölgeleri olarak belirtilmiştir (16). Daha sonra yapılan bir çalışmada ise 16p13 bölgesi üzerinde özellikle durulmuştur (17). Buna ek olarak bir diğer çalışmada 15q15,7p13,9q33 bölgelerinde LOD skorları yüksek bulunmuştur (18). 16p13 ve 15q15 bölgelerinin aynı zamanda otistik bozukluk ile de bağlantılı olması ilgi çekicidir. Yapılan tüm çalışmalarda ortak olarak bulunan tek bölge 17p11 olmakla beraber bütün bu çalışmaların etkilerinin küçük olan gen bölgelerini tespit etmek için yeterli olmadığı belirtilmiştir (19).

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 (19). 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 (20). 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 sinaptosomal protein 25 gen) (19). DEHB'nin tek gen hastalığından çok poligenik bir kalıtımla aktarıldığı düşünülmektedir. Ülkemizde yapılan bir genetik çalışmada; 70 DEHB' li çocuk ve 100 sağlıklı kontrol grubunda 5-HT2A geni T102C ve 1438 G/A polimorfizmine bakmıştır, 5-HT2A geni T102C ve 1438 G/A polimorfizmi için iki grup arasında fark saptanmamıştır (21). Buna bağlı olarak; başka bir çalışmada; 71 DEHB'li çocukta ve 128 sağlıklı kontrol grubunda serotonin transporter gen 5-HTTLPR S/S polimorfizmi DEHB'li hastalarda kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur (22). Bobb ve ark. (2005) hem norepinefrin taşıyıcı (NET) hem de D1 reseptör genlerindeki polimorfizm ile DEHB arasında ilişki olduğunu göstermiştir (23).

b) Nörokimyasal Çalışmalar ve Nöroanatomik Perspektif:

Çeşitli insan ve hayvan deneklerin kullanıldığı çalışmalardan gelen veriler DEHB patofizyolojisinde frontal-subkortikal- serebellar katekolaminerjik yollardaki düzensizliğe işaret etmektedir. DEHB patofizyolojisinde altta yatan durumun dopamin (DA) ve noradrenalin (NA) yollarındaki düzensizlik olduğu fikri aslen bozukluğun tedavisi için

kullanılan ve belirtilerde iyileşmeye neden olan ilaçların etki mekanizmalarının incelenmesi (kullanılan ilaçlar DA ve NA gibi nörotransmitterleri sinaptik aralıkta artırmakta) ve gelişmekte olan ratlar ya da maymunlardaki DA yolaklarında lezyonlar oluşturarak DEHB için hayvan modellerinin oluşturulması ile ortaya atılmıştır. Bugüne kadar geliştirilmiş en kapsamlı hayvan modellerinden birinde spontan hipertansif ratların (SHR) subkortikal yapılarda DA salınım anormallikleri gösterdiği saptanmıştır (24).

DEHB'nin nörobiyolojisiyle ilgili gerçekleştirilmiş ve yaklaşık 50 yıllık sürede yapılmış araştırmaların bir gözden geçirmesini içeren çalışma 1987 yılında Zametkin ve Rapoport tarafından yayımlanmıştır. Bu çalışmada frontal korteks ve frontal korteksin dopaminerjik ve noradrenerjik yolaklar aracılığıyla subkortikal yapılar üzerine olan inhibitör etkilerinin önemi özellikle belirtilmiştir (25). Daha yakın tarihli bir çalışmada DEHB ile ilgili dinamik gelişimsel- davranışsal bir teori öne sürülmüş olup bu teori esas olarak dopaminerjik sistem hipofonksiyonu ya da yetersiz dopaminerjik sinyallerin glutamik ve GABAerjik yolaklar gibi nondopaminerjik sistemlerin uygunsuz modülasyonuna yol açtığı ve bunun da yanıtlarda disinhibisyon veya azalmış inhibisyon ile sonuçlandığını temel almaktadır. Bu teoride öne sürülen, dopaminerjik yolaklardan gelen sinyallerin kaybolmasının dikkat eksikliği, zayıf yürütücü işlevler veya motor aktivitenin modülasyonunda bozukluk gibi durumlara neden olmasıdır (26).

Prefrontal korteks (PFK), biliş ve emosyon fizyolojisinde önemli bir rol oynar. Bu alandaki aktivite PFK'nin anterior gri maddesinden köken alan ve sonra tekrar PFK'ye dönen bir dizi yolağı ve altyapıyı içermektedir. Bunlar arasında dorsolateral prefrontal korteks (dlPFK), orbitofrontal yolak ve dorsal anterior singulat korteks (dASK) de yer almaktadır. dlPFK'nin organizasyon, planlama, dikkat-yürütücü işlevlerle ilişkili olduğu ifade edilmiştir. Bu alanda lezyonları olan hastalarda gözlenen bazı belirtiler çevresel çeldiricileri filtreleyememe ve organize olamama, plan yapamamayı içermektedir. Sağlıklı insanlarda yapılan fonksiyonel magnetik rezonans beyin görüntüleme çalışmalarında dlPFK'nin premotor korteks, talamus ve superior parietal lobülü de içeren alanlarla birlikte işleyen bellek ağı içinde de yer aldığı gösterilmiştir (27). Orbitofrontal yolağın sosyal açıdan kabul edilebilir davranışlar ve empatiden sorumlu olduğu öne sürülür; bu alandaki lezyonlar impulsivite ve labilite gibi belirtiler oluşturabilmektedir. Bu alandaki lezyonların aynı zamanda depresyona da neden olabileceği, DEHB'de sıkça görülen komorbid depresyonun bu alandaki sorunlarla ilişkili olabileceği de ifade edilmiştir (28,29). dASK ödül temelli karar verme, motor yanıt seçimi gibi bir dizi farklı fonksiyonu etkileyebilir; esas olarak uyanıklılığı destekleyen uyarıcı

uyaranlar ve motor inhibitör uyaranları dengeleme görevi olduğu söylenmektedir (28). Bahsedilen PFK yolaklarının tamamı primer olarak bazal ganglionlar- globus pallidus ve talamusun belli kısımlarından geçerek tekrar frontal kortekse ulaşırlar. Bazal ganglionları oluşturan temel çekirdeklerden biri de kaudat çekirdek, putamen ve ventral striatumu içeren striatumdur. Bu yolakların herhangi bir yerinde veya bu yolaklarda meydana gelen nörotransmisyon düzeyi ya da ileti aşamasında sorun olduğunda henüz tam anlamıyla açığa kavuşturulmamış, ancak DEHB'yi de içeren bir dizi belirti kümesinin olduğu ifade edilmektedir.

c) Nörogörüntüleme çalışmaları:

Nörogörüntüleme yöntemleri, psikiyatrik bozuklarla ilgili değerli bilgiler vermektedir, Ancak tanı koydurma özellikleri yoktur. Prefrontal korteksin çeşitli bölümlerinin incelendiği çalışmalarda DEHB olgularının en az bir bölgede daha düşük volüme sahip olduğu saptanmıştır. Bu olgularda yapılan en önemli beyin görüntüleme çalışması Castellanos ve ark. (2002) tarafından gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bulgular, ilk değerlendirmede DEHB olgularının tüm beyin bölgelerinde hacimsel ölçümlerin kontrol grubundan küçük ve bu farkın önceden stimulan tedavisi almamış olgularda daha belirgin olduğunu göstermiştir (30). İzlemede DEHB olgularının striatum dışındaki bölgelerde volüm düşüklüğünün devam ettiği, DEHB olgularının beyin gelişiminin kontrollere benzer seyrettiği, ancak kontrollerdeki düzeye ulaşamadığı saptanmıştı (30). Bu çalışma, stimulan tedavinin beyin gelişimini olumlu etkiliyor olabileceğini ve yaşla değişen beyin volümlerinin, belirtilerin değişimi ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (30). Bir fonksiyonel MRI çalışmasında da sağ inferior prefrontal, anterior singulat ve striatal aktivasyonlarda azalma saptanmıştır (31). Single photon emission computed tomography (SPECT) yöntemi kullanılarak uygulanan ilk fonksiyonel görüntüleme çalışmasında, DEHB'li çocukların striatal bölgelerinde kan akımının azalmış olduğu öne sürülmüştür; ancak daha sonra bu çalışmaya katılan hasta sayısının yeterli olmadığı ve SPECT rezolüsyonunun düşük olduğu yönünde eleştiriler gelmiştir (31). Zametkin ve arkadaşları (1990) pozitron emission tomography (PET) tekniği kullanarak ergen ve yetişkin DEHB tanılı bireylerde global serebral metabolizmanın azaldığını göstermişlerdir. Bu çalışma DEHB olgularında yapılan ilk büyük çaplı PET çalışmasıdır. Buna ek olarak; kadın ve erkek DEHB olgularında farklı beyin metabolizması bulguları tespit edilebileceği düşünülmüştür (32). Bununla birlikte, metilfenidat verilerek yapılan diğer çalışmalar frontal bölgede serebral metabolizma ve perfüzyonun arttığını göstermişlerdir (31,33). 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 hipofonksiyonu içerdiği anlaşılmaktadır (27). Her ne kadar DEHB’li hastalarda belirgin hipodopaminerjik durumun altında yatan nedenin aşırı DAT olduğuna dair fazla sayıda kanıt bulunsa da bu durumun tersini ifade eden yakın tarihli çalışmalar da gündeme gelmiştir (34,35). DAT’taki değişimlerin DEHB patofizyolojisine olan katkılarını daha iyi anlayabilmek için öncelikle kortikal DAT düzeylerinin günümüzdeki PET tekniği kullanılarak saptanması için çok düşük kaldığını fark etmek gerektiği ifade edilmiştir (36).

d) 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’li çocukların EEG’lerinde %5-7 oranında epileptiform deşarjların görüldüğü ve epileptiform aktivitenin nöronal gelişimi ve fonksiyonu bozarak geçici ya da kalıcı davranışsal, kognitif bozukluğa yol açtığı düşünülmektedir (37).

e) 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 (38) ve özellikle yanıt inhibisyonu, vijilans, çalışma belleği ve planlamada bozukluk olduğu bildirilmiştir (39).

f) Nöroplastisite kuramı ve nörotrofik faktörler

Nöroplastisite; beyindeki nöronların ve bu nöronların oluşturdukları sinapsların çeşitli çevresel uyaranlara bağlı olarak yapısal özellikleri ve işlevlerindeki değişikliklerdir. Bu değişiklikler değişik ortam şartları altında bazen hastalıklara neden olabileceği gibi bazen de önemli santral fonksiyonların gelişebilmesine ve hastalıkların iyileşebilmesinde de rol oynamaktadır. DEHB’nin nörogelişimsel bir bozukluk olması nedeniyle, nöronal sağkalım ve farklılaşma, sinaptik etkinlik ve nöronal plastisitede rolü olan nörotrofik faktörlerin bu karmaşık hastalığın etyolojisi için güçlü adaylar olduğu söylenmektedir (40). Preklinik çalışmalar BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör)’nin ortabeyin dopaminerjik nöronlarının sağkalım ve farklılaşmasında anahtar role sahip olduğunu in vivo (41) ve in vitro (42) olarak göstermiştir. Ortabayin dopaminerjik sistemi DEHB patogenezinde önemli olduğundan (43)

azalmış ortabeyin BDNF aktivitesinin ortabeyin dopaminerjik disfonksiyonuna bunun da DEHB'ye yol açabileceği önerilmiştir (44).

h) Diğer Faktörler

DEHB etyolojisinde rol oynayan diğer faktörler;

- Perinatal stres ve düşük doğum ağırlığı
- Travmatik beyin hasarı
- Hamilelikte sigara içimi
- Ciddi erken deprivasyondur (11).

Buna ek olarak; toksinler (kurşun ve çeşitli besin katkı maddeleri) ve DEHB olan çocuklarda artmış vitamin ve besin gereksiniminin de bilimsel verilerle doğruluğu tam olarak desteklenmese de DEHB etyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (45). 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 (46). Kurşun zehirlenmesinde dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik, huzursuzluk gibi belirtiler görülebilmektedir (47). Ancak pek çok DEHB olan çocuk kurşunla hiç temas etmediği gibi, yüksek miktarlarda kurşunla temas eden bazı çocuklarda da bu belirtiler görülmemektedir.

Otoimmün nedenlerin de DEHB etyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Antinöronal antikorlara 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 (48).

2.1.4. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu'nda Tedavi

DEHB tedavisinde seçenekler farmakoterapi ve davranışçı terapiler olarak özetlenebilir.

a) Farmakoterapi:

DEHB tedavisinde günümüze kadar MSS stimulanları (metilfenidat, dekstroamfetamin, pemolin), atomoksetin, trisiklik antidepresanlar, 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, semptomimetik ve psikostimülan etki gösteren bir ilaçtır. Etkisini katekolaminlerin geri alımını bloke ederek gösterir (49). 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 olduğu gösterilmiştir (50).

Amfetamin:

Etkisini daha çok presinaptik dopamin ve noradrenalin terminallerinden katekolamin salınımını artırarak gösterir.(Adderall, Adderall XR, Dexedrine, Methamphetamine)

Metilfenidat:

Dopamin ve noradrenalin geri alımını engelleyerek özellikle striatumda sinaptik aralıkta katekolamin miktarının artmasına yol açarak etkilerini gösterir. Striatum bölgesinde sinaptik dopamin miktarındaki artış striatal-frontal yol aracılığıyla prefrontal kortikal fonksiyonların artmasında rol oynar (Methylphenidat, Dexmethylphenidat, Ritalin SR, OROS- metilfenidat) .

Atomoksetin:

DEHB tedavisinde selektif noradrenalin geri alım inhibitörüdür. İn vivo, in vitro çalışmalar, presinaptik noradrenaline yüksek selektif antagonist etki gösterdiğini, diğer nörotransmitter taşıyıcılarına, reseptörlere veya diğer noradrenalin reseptörlerine affinitesinin az olduğu ya da hiç olmadığını göstermektedir (51). Atomoksetin prefrontal kortekste presinaptik norepinefrin taşıyıcılarının inhibisyonu ile dopamin ve noradrenalin düzeylerinde artışa neden olarak etkisini göstermektedir (52).

b) 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 hemde olumsuz olabilir. 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 (53).

DEHB tanısı konulmuş çocuklarda aile ilişkileri genel olarak olumsuz ve engelleyicidir. DEHB'li çocuklar diğer çocuklara göre aileleri tarafından daha fazla uyarılırlar. Bu nedenle ilaç dışı tedaviler içerisinde aile tedavisini eklemek gerekmektedir (53,54). 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 (11).

Bilişsel davranışçı tedavinin yardımıyla DEHB tanısı almış çocukların kendilerini ve davranışlarını kontrol etmeleri sağlanır. Verilen ödevler ve yapılan alıştırmalar sayesinde öfke dışı vurum davranışları ve sosyal durumlarla ilgili problem çözme yöntemleri öğretilir (55).

DEHB'de etkilenmiş alanlardan biri de 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 (55,56).

2.1.4. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu'nda Gidiş ve Sonlanış

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 adolesan dönemde de hiperaktivite belirtileri gösterir, % 65'i erişkin dönemde devam eder (55). Motor aktivite genellikle geç çocukluk veya erken erişkinlik döneminde iyileşir. Orta şiddetli veya şiddetli rezidüel DEHB semptomları (huzursuzluk, yerinde duramama, kıprdanma) 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 kalkmadığı, gençlik ve erişkinlik dönemlerinde de olumsuz etkilerinin sürdüğü bildirilmektedir (57).

DEHB tanısı almış olan çocukların kontrol gruplarına göre adolesan dönemde uyuşturucu madde deneme ve sigara kullanım oranlarının daha yüksek olduğu bilinmektedir, genel popülasyondakinden yüksek olarak %30 oranında madde kullanımı bildirilmektedir (58).

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunda dopamin (DA) ve noradrenalin (NA):

Merkezi sinir sisteminde, dopamin hareket, biliş, affekt ve nöroendokrin sekresyonları kontrol eder (2). PFK'de en fazla bulunan D1 reseptör ailesi aracılığıyla PFK fonksiyonu üzerinde güçlü etkileri bulunmaktadır (3). D1 reseptör stimülasyonunun az ya da fazla olması PFK fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilemektedir. D2, D3 ve D4 reseptörlerini içeren D2 reseptör ailesinin rolleri hakkında ise daha az şey bilinmektedir; yine de D4 reseptörünün stimülasyonunun stresle tetiklenen PFK disfonksiyonuna katkı sağladığı öne sürülmüştür (59). İlginç bir şekilde, D4 reseptörü dopamine seçici olmayıp tersine noradrenaline daha fazla affinite göstermektedir (60). D4 reseptörünün uyarılmasının PFK'de GABA sekresyonunu inhibe edebildiği ve bu durumun yüksek kognitif veya yürütücü fonksiyonları modüle etme ile ilişkisinin netleştirilmesi gerektiği söylenmektedir (61).

Noradrenalin dikkati düzenleme, işleyen bellek, davranışsal inhibisyon, uyanıklık, vijilans ve planlama becerilerinin düzenlenmesiyle ilişkilidir (4,5). DA'ya benzer şekilde, NA'nın ortalama düzeylerde olması PFK fonksiyonunu iyileştirmede faydalı iken stresle ilişkili aşırı düzeyler bozucu etki oluşturabilmektedir (3). NA postsinaptik α -2a adreno reseptörler üzerinden etkilerle PFK fonksiyonunu iyileştirmektedir (3,5). NA'nın diğer adrenerjik reseptörlerle karşılaştırıldığında D4 reseptörüne çok daha fazla affinite göstermesi önemlidir (60). NA'nın fonksiyonel açıdan yararlı bilişsel etkilerine aracılık eden α -2a adreno reseptörlerin çoğu NA terminallerine yakın postsinaptik merkezlerde bulunmaktadır (6).

Çeşitli deneysel çalışmalardan edinilen veriler, PFK bilişsel fonksiyonları üzerine olan DA ve NA etkilerinin bu nörotransmitterlerin konsantrasyon düzeyleri veya reseptörlerin uygun olmasına göre değiştiğini ve ideal fizyolojik fonksiyonun ortaya çıkabilmesi için olasılıkla belirli bir nörotransmitter düzey aralığının olması gerektiğini işaret etmektedir. Yani, nöronal iletişimin etkin olabilmesi için nörotransmitter konsantrasyonları optimum aralıkta olmalıdır (4). Hem DA hem de NA taşıyıcılarının (DAT, NET) hücre dışındaki veya sinaptik aralıktaki DA ve NA'ya nöronlara geri depolanmak üzere el koyduğu bilinmektedir.

DAT'ın sinapsta DA konsantrasyonu ve işlev görme süresi açısından en önemli belirleyici olduğu öne sürülmüştür (62). DA, DAT ve DA reseptör dansitesi beynin genelinde eşit dağılım göstermemektedir (4). Konsantrasyonların benzer olduğu alanlarda (kaudat-putamen, nukleus akkumbens, substansia nigra) DAT'ın DA sinyal gücü ve süresi açısından en önemli aracı olduğu ifade edilmektedir (4). DAT'ın DA reseptörlerine oranının daha az olduğu alanlarda ise DA'nın sinaps aralığından temizlenme yolunun difüzyon, metabolizma edilmesi veya başka bir taşıyıcı aracılığıyla olabileceği ifade edilmektedir (63). Örneğin, normal beynin korteksinde DAT, DA reseptörleri ve depo veziküllerinin konsantrasyonları düşük iken NET konsantrasyonu fazladır ve NET, DA geri alımı ve dönüşümüne katkı sağlayan alternatif bir taşıyıcı olarak görev almaktadır. Tersine, striatumda NET düzeyleri oldukça düşük iken DAT yoğunluğu fazladır. Mazei ve ark. (2002) ratlarda kaudat-putamen alanlarında DAT'ın ekstrasellüler dopamini temizlemede daha önemli rolüne sahip olduğunu; NET'in ise medial PFK'nin anterior singulat bölgesi ve prelimbik alanlarda bu rolü gerçekleştirdiğini bildirmiştir (64).

DA düzeylerini düzenleyen bir diğer aracı da katekolamin metabolizmasında önemli rolü olan katekol-O-metiltansferaz (COMT) enzimidir (65). Bu enzimin prefrontal DA sistemlerinin modülasyonunda önemli bir rol oynadığına inanılır. COMT enziminin yüksek aktivite gösterdiği durumların kortikal hipodopaminerjiye neden olduğu öne sürülmüştür (65).

Ma ve ark. (2002) gerçekleştirdikleri bir hayvan çalışmasında d1PFK'deki α -2 adreno reseptörlerin motor aktivite üzerine olan inhibitör kontrolden sorumlu olduklarını göstermiştir. Bir α -2 adrenerjik antagonist olan yohimbin ile tedavi edilen maymunlar, α -2 reseptörlerinin blokajına bağlı olarak motor aktivitede dramatik bir artış sergilemişlerdir (66). PFK'de α -2 adrenerjik reseptörlerin blokajı DEHB'dekine benzer belirtiler oluştururken bu reseptörlerin uyarılması ise davranışı iyileştirmiş ve distraktibilitiyi azaltmıştır (3). Bu reseptörlerin DEHB ile ilişkili hiperaktivite ve dikkat eksikliği belirtilerinin her ikisinde de rolü olabileceği öne sürülmüştür (36).

DEHB'de katekolamin dışı diğer nörotransmitterlerin de rolü olabileceği ve bunun da DEHB semptomlarının heterojenitesi ve bozuklukta komorbid durumların sık görülmesi ile açıklanabileceği iletilmiştir (36). Genetik çalışmalarda seçilmiş serotonerjik genler; özellikle de HTR1B geni ve DEHB arasında bir ilişki olduğu öne sürülmüştür (67). Smoller ve ark. (2006) bu gendeki varyasyonun DEHB'nin dikkat eksikliği ile giden tipini özgül olarak etkileyebileceğini bildirmiştir (68). Bu ve benzeri çalışmalardan yola çıkılarak, serotonerjik

girdilerin dopaminin hiperaktivite/impulsivite ve dikkat üzerine olan etkilerini düzenlemesine aracı olduğu bilgisi gündeme gelmiştir (68). Yine, hem DA hem de NA için affinitesi olan D4 reseptörünün postsinaptik uyarılmasının PFK'de GABA sekresyonunu inhibe ettiği belirtilmiştir (61). Gebeliklerinde sigara içen annelerin çocuklarında DEHB riskinin arttığının ifade edilmesi ve DEHB tanısı olan hastaların da daha erken yaşta sigara içmeye başlaması ve alışkanlık geliştirmesi (69,70) gibi bulgular göz önüne alınarak kolinerjik sistemdeki disfonksiyon ile DEHB arasındaki ilişkinin araştırılabileceği belirtilmiştir (71). Nikotinin ventral striatumda DA'yı artırdığı gösterilmiş olduğundan kolinerjik agonistlerin DEHB'de etkin oldukları sonucuna varılırsa bunun katekolaminerjik sistem üzerinden olan dolaylı etkileri ile olabileceği öne sürülmüştür (71).

Özetle, DEHB'nin altında yatan nörobiyolojik temellerde bir dizi kanıt biliş ve hareketler üzerinde katekolaminerjik yolağın baskın rolünü desteklemektedir. DEHB'deki disfonksiyonda öne çıkan tablo katekolamin fonksiyonunda azalmanın kognitif süreçler ile motor inhibisyonu etkilemesi ve sonrasında PFK ve PFK ile ilişkili subkortikal sinirsel yollarla ilişkili diğer fonksiyonları modüle etmesi gibi görünmektedir.

DEHB'de katekolaminerjik disfonksiyona işaret eden çok sayıda verinin bulunması ışığında, bu çalışmada, DEHB tanısı olan olgular ve sağlıklı kontrollerin plazma dopamin ve noradrenalin düzeylerinde farklılık olup olmadığı araştırılmıştır. Yazında, daha önce DEHB tanısı alan çocuk ve gençlerde, plazma dopamin ve noradrenalinini araştıran bir çalışmaya rastlanılamamıştır. DEHB'de, katekolaminerjik sistemin özellikle DA ve NA'nın olası rollerinin aydınlatılması ve birbirleriyle ilişkilerinin daha iyi anlaşılmasının hem bozukluğu daha iyi kavramaya hem de bozukluğa yönelik tedavi rejimlerinin belirlenmesine yardımcı olacağına inanılmaktadır.

3. GEREK VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Örneklemi

İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran ve Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Klinisyeni tarafından ön değerlendirilmesi yapılmış olan olgulardan ön tanı olarak DEHB düşünülenlerin içerisinde seçilmiştir. Çalışmanın işleme kriterlerini karşılayanlara K-SADS-PL uygulanmış; DSM IV-TR tanı ölçülerine göre DEHB tanısını alanlar, genel tıbbi yönden sağlıklı daha önce herhangi bir psikiyatrik ilaç tedavisi almamış 6–12 yaş arası 50 erkek çocuk çalışmaya alınmıştır.

3.1.1. Çalışmaya dahil edilme ölçütleri:

1. 6 ile 12 yaş arasında erkek hasta olmak
2. Araştırmacının klinik değerlendirmesine göre hastanın DSM-IV-TR tanı kriterlerine göre DEHB tanısını karşılıyor olması
3. CGI-DEHB-şiddet ölçeği ≥ 4 olması
4. Daha önce 7 günden uzun bir süre herhangi bir psikiyatrik ilaç tedavisi almamış olması
5. Hastaların ve ebeveynlerin araştırmacı ve merkez personeliyle yeterli biçimde iletişim kurabiliyor olması
6. Hastalar ve ebeveynler/yasal vasiler araştırmacı tarafından protokolün gerektirdiği klinik ziyaretler ve bütün test ve incelemeler için randevulara uyacakları konusunda güvenilir bulunması
7. Çalışmaya katılım öncesinde ebeveyn/velisinin hastaya ait verileri kullanılmasına ilişkin yazılı olur vermiş olması

3.1.2. Çalışmadan dışlanma ölçütleri:

1. Nöbet öyküsü veya epilepsi tanısı olanlar
2. Progresif nörolojik hastalık tanısı olanlar
3. Yaygın gelişimsel bozukluk tanısı olanlar
4. Herhangi bir madde kullanım bozukluğu tanısı olanlar
5. Herhangi bir psikotik bozukluğu tanısı olanlar
6. Herhangi bir duygu durum bozukluğu tanısı olanlar
7. Mental retardasyonu (≤ 70 IQ) olanlar

8. Şiddetli kafa travması öyküsü olan (son 1 yıl içerisinde) olgular çalışma dışında bırakılmıştır.
9. Herhangi bir kronik tıbbi hastalığı olanlar

3.2. Kontrol Grubu

6-12 yaş arası genel tıbbi yönden sağlıklı, deneyimli bir Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Klinisyeni tarafından yapılan değerlendirme sonucunda herhangi bir psikiyatrik tanıyı karşılamayan ve herhangi kronik tıbbi hastalığı olmayan, DEÜTF hastanesi epidemiyolojik alanından seçilmiş 50 erkek çocuktan oluşturulmuştur. Kontrol grubuna WISC-R zeka testi uygulanarak $IQ \leq 70$ olan olgular çalışmaya dahil edilmemiştir.

Araştırmaya dahil olma kriterlerine uygun her çocuğun kendileriyle ve aileleriyle görüşülmüş ve araştırma hakkında bilgilendirilerek katılmak isteyen ebeveynlerden yazılı onam alınarak çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3. Gereçler

Olgu grubuna katılan vakalara, çalışmanın amacı, içeriği anlatılmış ve görüşmeyi kabul eden kişiler değerlendirilmeye alınmıştır.

Çalışmada yer alan tüm olgular için deneyimli klinisyen tarafından, DSM-IV tanı kriterlerine göre tasarlanmış Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children- Present and Lifetime Version) K-SADS-PL yarı yapılandırılmış görüşme uygulanarak psikiyatrik tanıları belirlenmiştir. Ayrıca, çocukların anne ve babalarından, 4-18 yaş Çocuk ve Gençler için Davranış Değerlendirme Ölçeğini (CBCL) doldurmaları istenmiştir. Aynı görüşme içinde ebeveynlerle yapılan görüşme sonunda Dikkat Eksikliği / Hiperaktivite Bozukluğu – Değerlendirme Ölçeği - Ebeveyn Versiyonu (ADHD-RS-IV Inventory Parent Version) uygulanmış ve Klinik Global İzlenim-Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu Şiddeti (CGI-ADHD-S) her olgu için belirlenmiştir. Olguların öğretmenleri ise Connors Öğretmen Derecelendirme Ölçeği kısa formunu (CÖDÖ 28) doldurmuşlardır.

Daha sonra genel tıbbi muayene, rutin laboratuvar testleri ve öyküyle tıbbi sağlıklılık ve dışlama ölçütleri değerlendirilmiş ve gerekli görülen durumlarda pediatri konsültasyonu

istenmiştir. Laboratuvar testleri olarak karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST, GGT, Bilirubinler), tiroid fonksiyon testi (FT3, FT4, TSH), tam kan sayımı yapılmıştır. Olgulardan psikostimulan tedavi öncesi, karaciğer fonksiyon testleri ve tiroid fonksiyon testleri için 10 cc düz tüplere; tam kan sayımı için 2 cc, DA ve NA ölçümü için 4cc EDTA'lı tüplere kan alınmıştır.

Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (K-SADS-PL) Türkçe Uyarlaması: Çocuk ve ergenlerde görülen psikiyatrik bozuklukların değerlendirilmesinde ve araştırmalarda kullanılmak üzere çok sayıda yapılandırılmış ya da yarı yapılandırılmış görüşme çizelgesi bulunmaktadır. Bu görüşme ölçekleri arasında K-SADS-PL oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. K-SADS-PL çocuk ve ergenlerin DSM-III-R (APA 1987) ve DSM-IV (APA 1994) tanı ölçütlerine göre geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini saptamak amacıyla Kaufman ve arkadaşları (1997) tarafından geliştirilmiş, yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur. DSM-IV, 1994 yılında yayımlandıktan sonra K-SADS-PL Kaufman ve arkadaşları tarafından K-SADS-P'den uyarlanmıştır. Kaufman ve arkadaşları (1997) KSADS-PL'nin geçerli ve güvenilir bir tanı ölçeği olduğunu bildirmişlerdir (72).

Form üç bölümden oluşmaktadır. 'Yapılandırılmamış başlangıç görüşmesi' olarak adlandırılan ilk bölümde çocuğun demografik bilgileri, sağlık durumu, şu andaki yakınması, geçmişte aldığı psikiyatrik tedavilere ilişkin bilgilerle birlikte çocuğun okuldaki durumu, hobileri, arkadaş ve aile ilişkileri gibi bilgiler edinilir. İkinci bölüm olan 'tanı amaçlı tarama görüşmesi' 200 kadar özgül belirti ve davranışı değerlendirir. Her bir belirtiyi değerlendirmek için belli tarayıcı sorular ve değerlendirme ölçütleri verilmiştir. Tarama görüşmesi ile pozitif belirtiler varsa tanıyı doğrulamak amacıyla aşağıdaki 5 tanı alanında ek puanlama yapılmaktadır: Duygulanım bozuklukları, psikotik bozukluklar, anksiyete bozuklukları, davranış bozuklukları, madde kötüye kullanımı ve diğer bozukluklar. Her bir ek belirti listesi, tarama soruları ve bozukluğun şimdiki ve geçmişteki en ağır ataklarını değerlendirmek üzere ölçütler içermektedir. Her bir tanı için DSM-III-R (APA 1987) ve DSM-IV (APA 1994) tanı ölçütleri verilmiştir. Çocuğun şu andaki işlev düzeyini belirlemek için düzenlenen üçüncü bölüm ise 'çocuklar için genel değerlendirme ölçeği' olarak adlandırılır. K-SADS-PL belirti şiddetini "yok", "eşik altı" ve "eşik" şeklinde derecelendirir, tanı konulan bireylerde belirtilerin varlığına ilişkin bilgi verir, belirtilerin şiddetini değerlendirmez. K-SADS-PL, anne-baba ve çocuğun kendisiyle görüşme yoluyla uygulanır ve en sonunda tüm kaynaklardan (anne-baba, çocuk, okul v.b.) alınan bilgiler doğrultusunda değerlendirme yapılır. Ergenlik

öncesi döneme uygulanırken önce anne-baba ile görüşme yapılır. Ergenlerle çalışılıyorsa, önce ergenin kendisi ile görüşülür. Eğer farklı kaynaklardan gelen bilgiler arasında uyumsuzluk varsa klinisyen kendi klinik yargısını kullanır (72).

4-18 Yaş arası Çocuk ve Gençlerde Davranış Değerlendirme Ölçeği (CBCL):

CBCL, 1983 yılında Achenbach ve Edelbroch tarafından oluşturulmuştur (73). 4-18 yaş grubu çocuk ve gençlerin, yeterlilik alanları ile sorun davranışlarını, ebeveynlerinden alınan bilgiler doğrultusunda değerlendiren bir ölçektir. Ölçek, 8 yeterlilik ve 113 sorun davranış maddesinden oluşmaktadır. Yeterlilikle ilgili ilk bölüm “etkinlik”, “sosyallik”, “okul” alt ölçeklerini içeren 20 maddeden oluşmaktadır. Etkinlik ölçeği; spor etkinlikleri, spor dışı ilgi alanları, ev ya da ev dışında yapılan işleri kapsamaktadır. Sosyallik ölçeği ise, üye olunan klüp ve kuruluşları, arkadaş, kardeş, anne babayla ilişkileri ile kendi başına oyun oynama veya iş yapabilme becerileri gibi sosyal alanlardaki işlevselliği belirler. Okul ölçeği, altı yaş üzerindeki çocuklarda okuldaki başarı düzeyini, okul sorunlarını ve okul etkinliklerine katılımı yansıtır (73).

Ölçeğin diğer bir bölümünü ise sorun davranışları belirleyen kısım oluşturur. Çocuk ve gençlerde görülen davranış ve duygusal sorunları tanımlayan 113 madde içerir. Ebeveynlerden, çocuğunda son altı ay içinde gözlemlediği davranış durumunu, 0-doğru değil, 1-bazen veya biraz doğru, 2-çok ya da sıklıkla doğru olarak skalaya işaretlemesi istenir. Daha sonra veriler önceden hazırlanmış bilgisayar programı ile değerlendirilir. Ölçeğin bu bölümünden “içe yönelim” ve “dışa yönelim” olmak üzere iki ayrı davranış belirti puanı elde edilir. İçe yönelim davranış puanını “sosyal içe çekilme”, “somatik sorunlar” ve “anksiyete/depresyon” alt gruplarından alınan puanlar, dışa yönelim puanını ise “suça yönelik davranışlar” ve “saldırgan davranışlar” alt gruplarından elde edilen puanlar belirler. Ayrıca içe yönelim ve dışa yönelim davranış belirti puanı içinde yer almayan “sosyal sorunlar”, “düşünce sorunları” ve “dikkat sorunları” da ölçekte yer almaktadır. Tüm alt testlerin toplamından toplam problem alt puanı elde edilmekte, bu puan ne kadar yüksekse o kadar fazla soruna işaret etmektedir (73).

Conner’s Öğretmen Derecelendirme Ölçeği Kısa Formu (CÖDÖ 28): Conner’s öğretmen formunun ilk biçimi 39 soru içerirken, daha sonra geliştirilen kısa form ise 28 soru içermektedir. Giderek daha çok kullanım alanı bulan 28 soruluk form, bu alanda çalışanlar

tarafından genellikle “Conner’s Öğretmen Derecelendirme Ölçeği” (Conner’s Teacher Rating Scale) olarak adlandırılmaktadır (74).

CÖDÖ, öğretmenlerin sınıf içi gözlemleri temelinde, öğrencilerini davranışsal yönden değerlendirmeleri amacıyla hazırlanmış 28 sorudan oluşmaktadır. Her soru dörtlü likert skalasında yanıtlanmaktadır (0: Hiçbir zaman, 1: Nadiren, 2: Sıklıkla, 3: Her zaman). Üç alt ölçeği bulunmaktadır. Bunlar; 8 soruluk dikkat eksikliği/edilginlik ölçeği, 7 soruluk hiperaktivite ölçeği ve 8 soruluk davranım sorunu alt ölçeğidir. Ölçekten alınan yüksek puan yıkıcı davranış bozukluklarına özgü belirtilerin yoğunluğunu göstermektedir.

Ölçek, Şener ve arkadaşları (1995) tarafından Türkçe’ye çevrilmiş ve öğretmenlerden gelen geri bildirimler doğrultusunda gerekli düzeltmeler yapılmıştır (74). Şener ve ark. (1995) yaptıkları çalışmada, Türkçe CÖDÖ’nün geçerli ve güvenilir bir ölçek olduğunu, Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları’nı (DEYDB) taramaya yönelik çalışmalarda kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Araştırma sonucunda DEYDB’nu taramaya yönelik deneme niteliğinde kesme noktaları da bildirilmiştir. 5-8 yaşları arasındaki erkekler için 46-51, aynı yaşlardaki kızlar için 44-51, 9-13 yaşındaki erkekler için 50-53 ve aynı yaşlardaki kızlar için 53-59 puan verilmiştir (75).

Dikkat Eksikliği / Hiperaktivite Bozukluğu – Değerlendirme Ölçeği - (ADHD-RS-IV Inventory Parent Version): DuPaul DEHB Ölçeği, DEHB’nin DSM-IV tanısında bulunan 18 semptomunun her biri için 1 madde bulunan 18 maddeli bir ölçektir. Du Paul ve ark. (1998) tarafından geliştirilmiş olan değerlendirme ölçeği geçmiş hafta boyunca semptomun ciddiyetini değerlendirir. Ölçek, birlikte olmasa da ebeveyn ve hastayla yapılan bir görüşmeye dayanarak araştırma merkezinde deneyimli bir personel tarafından puanlandırılır (76).

Klinik Global İzlenim-Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu Şiddeti (CGI-ADHD-S): CGI-DEHB-Ş, DEHB hastalarıyla tüm deneyimine dayanarak hastanın DEHB semptomlarının ciddiyetinin tek maddeli olarak klinisyen tarafından değerlendirilmesidir.

3.4. Plazma Dopamin (DA) ve Noradrenalin (NA) Ölçümleri

Plazma DA ve NA ölçümü için olgulardan, aç olarak sabah 9.00–10.00 saatleri arasında olgulardan psikostimulan tedavi öncesi, karaciğer fonksiyon testleri ve tiroid fonksiyon testleri

için 10 cc düz tüplere; tam kan sayımı için 2 cc, DA ve NA ölçümü için 4cc EDTA'lı tüplere kan alınmıştır. Plazma DA ve NA ölçümleri için antikoagülan içermeyen tüplere alınan kanlar hızla laboratuvara gönderilmiştir.

Örneklerin alınma aşamasında amin gruplarının yıkımını önlemek için her örneğe 0,250 M indirgenmiş glutatyon ilave edilmiştir. 1.5 ml ependorf tüpü içine 10 mg alumina, 125 µL 0.1 M HCl, 250 µL plazma, 5 µL 5 mM sodyum metabisülfid, 50 µL 0.2 N HClO₄ (1 ng/mL dihidroksibenzilamin- DHBA- içermektedir) ve Tris tamponu (pH 8.6) ilave edilmiştir. On dakika karıştırılıp 500 g'de 5 dakika santrüfuj edilerek supernatan atılmıştır. İki kez 1 mL saf su ile yıkama yapıp 500 g'de 5 dakika santrüfuj edilmiş ve supernatan her defasında atılmıştır. Yüz µL 0.1 M HClO₄ (0.1 mM sodyum metabisülfid içermektedir) ile elüsyon yapılmıştır. Pompa, oto enjektör, kolon fırını, elektrokimyasal dedektörden oluşan yüksek performans sıvı kromatografisi (HPLC) cihazına 20 µL enjeksiyon yapılmıştır. Kromatografik ayırım için 250 X 4,6 mm C18 kolon, 5 µm tanecik çaplı kolon kullanılmıştır. Mobil faz; 6.9 g sodyum fosfat, 29.4 g sodyum sitrat, 0.2 g EDTA, 2.2 g dietilamin HCl, 0.5 g 1-oktansülfonik asit çözeltisinin fosforik asit kullanılarak pH'nın 3.1'e ayarlanması ve buna 12 mL asetonitril ve 5.5 mL dimetilasetamid eklenmesi ile hazırlanmıştır. Mobil faz akış hızı dakikada 0,4 mL olarak uygulanmıştır. Pik alanın hesaplanması için cihazın yazılımı ve nicel değerlendirme için de standart seriler kullanılmıştır (77,78).

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS 15.0 programından yararlanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi ve gerektiğinde Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler bağımsız örneklem t-testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edilmiştir. DEHB alt tipleri arasında NA ve DA düzeyleri açısından fark olup olmadığı üçlü değişken olması nedeniyle Kruskal-Wallis analizi ile değerlendirilmiştir. Olgu ve kontrol grubunda WISC-R puanları, CBCL puanları, ve diğer ölçek puanları ile NA ve DA düzeyleri arasındaki korelasyonlar Pearson korelasyon testi ile belirlenmiştir. Tüm analizlerde p<0.05 olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Veriler

Çalışma grubu; 6-12 yaş arasında değişen 50 DEHB tanısı alan ve 50 sağlıklı çocuktan oluşmaktadır. Çalışmaya katılan DEHB olgularının yaş ortalaması 8.76 ± 1.53 ' tür. Çalışmaya katılan kontrol grubu olgularının yaş ortalaması ise 8.76 ± 1.53 ' tür. Cinsiyet farklılığının olası karıştırıcı etkisini ortadan kaldırma amacıyla DEHB olguları ve kontrol grubunu oluşturan çocukların tamamı erkek cinsiyetten seçilmiştir.

Olgu ve kontrol grubunu oluşturan çocuklar babaların eğitim durumu yönünden karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0.05$). Diğer sosyodemografik veriler açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$). Olgu ve kontrol grubunu oluşturan çocukların sosyodemografik özellikleri Tablo 2'de karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

Tablo 2: Çocuk ve ebeveynlere ilişkin sosyodemografik özellikler

	OLGU	KONTROL	p
	n (%)	n (%)	
KAÇINCI ÇOCUK OLDUĞU			
İlk çocuk	30	28	0.685*
Sonraki çocuk	20	22	
AİLE BÜTÜNLÜĞÜ			
Bütün	46	43	0.338*
Parçalı	4	7	
ANNE EĞİTİMİ			
İlköğretim ve altı	34	25	0.067*
Lise ve üzeri	16	25	
ANNENİN İŞ DURUMU			
Çalışıyor	10	18	0.075*
Çalışmıyor	40	32	
BABANIN EĞİTİMİ			
İlköğretim	28	20	0.046*
Lise ve üzeri	20	30	
BABANIN İŞ DURUMU			
Çalışıyor	47	47	1.000**
Çalışmıyor	3	3	

* Ki-kare testi kullanılmıştır.

** Fisher kesin ki-kare testi kullanılmıştır.

Olgu ve kontrol grubunu oluşturan çocuklar ailedeki çocuk sayısı yönünden karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.047$). Gruplar WISC-R zeka testi puanlarının ortalamaları yönünden karşılaştırıldığında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Olgu ve kontrol grubunu oluşturan çocukların ailedeki çocuk sayısı ve WISC-R zeka testi puanlarının ortalamaları **Tablo 3**'te karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

Tablo 3: Ailedeki çocuk sayısı ve WISC-R puanlarının ortalama değerleri

Ortalamalar	OLGU ortalama±SS	KONTROL ortalama±SS	p*
Ailedeki çocuk sayısı	1.80 ± 0.76	2.08 ± 0.63	0.047
WISC-R sözel puan	91.60 ± 11.97	96.26 ± 13.23	0.068
WISC-R performans puan	99.48 ± 16.99	99.22 ± 12.42	0.931
WISC-R toplam puan	95.10 ± 13.82	97.62 ± 12.50	0.341

* t- testi kullanılmıştır.

DEHB alt tipleri, komorbidite ve klinik global izlenim (CGI) -DEHB şiddeti skalası dağılımları **Tablo 4**'te gösterilmiştir.

Tablo 4: DEHB olgularının klinik özellikleri

		OLGU	
		n	(%)
DEHB ALT TİPİ			
	Dikkat eksikliği baskın tip	4	8
	Hiperaktivite baskın tip	10	20
	Bileşik tip	36	72
KOMORBİDİTE			
	Var	28	56
	Yok	22	44
KLİNİK GLOBAL İZLENİM(CGI) -DEHB ŞİDDETİ SKALASI			
	Orta şiddette	5	10
	Belirgin şiddette	20	40
	Şiddetli	25	50
	Çok şiddetli	0	0

Olgu ve kontrol gruplarına uygulanan Çocuk ve Gençlerde Davranış Değerlendirme Ölçeği (CBCL)'nin alt ölçek puanlarının ortalamaları **Tablo 5**'teki gibidir. Tüm alt ölçek ortalama puanları olgu grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$).

Tablo 5: Olgu ve kontrol gruplarının CBCL puanlarının dağılımı

	OLGU	KONTROL	p*
	(n=50)	(n=50)	
	Ortalama±SS	ortalama±SS	
CBCL alt testleri			
Sosyal içe çekilme	62.02 ± 10.03	53.38 ± 4.41	<0.001
Somatik yakınmalar	63.52 ± 12.40	53.58 ± 5.16	<0.001
Anksiyete+Depresyon	67.94 ± 8.11	55.30 ± 5.47	<0.001
Sosyal sorunlar	64.90 ± 10.93	55.10 ± 4.49	<0.001
Düşünce sorunları	66.44 ± 12.26	60.66 ± 7.14	0.005
Dikkat sorunları	71.22 ± 9.19	52.64 ± 3.45	<0.001
Suç davranışı	64.84 ± 12.10	57.28 ± 5.61	<0.001
Agresif davranış	66.08 ± 10.61	50.30 ± 0.91	<0.001
Toplam içe yönelim	67.54 ± 10.10	51.22 ± 8.59	<0.001
Toplam dışa yönelim	66.00 ± 10.47	47.40 ± 4.28	<0.001
Toplam sorun	70.60 ± 10.42	52.58 ± 8.52	<0.001

* t- testi kullanılmıştır.

4.2. Plazma Dopamin (DA) ve Noradrenalin (NA) Düzeyleri

DEHB grubu ile kontrol grubu çocukları plazma DA düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, olgu grubunu oluşturan çocuklarda plazma dopamin düzeyleri kontrol grubundaki düzeylere göre daha düşük saptanmış olup bu fark istatistiksel açıdan sınırda anlamlı bulunmuştur ($p = 0.05$).

DEHB grubu ile kontrol grubu çocukları plazma NA düzeyleri açısından karşılaştırıldığında ise gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0.99$).

Olgu ve kontrol gruplarının plazma DA ve NA düzeyleri ortalamalarının karşılaştırılması **Tablo 6'** da gösterilmiştir.

Tablo 6: Olgu ve kontrol gruplarının plazma DA ve NA düzeylerinin karşılaştırılması

	OLGU (n=50)	KONTROL (n=50)	p*
	ortalama±SS	ortalama±SS	
Plazma DA	169.27 ± 48.35	186.94 ± 40.46	0.05
Plazma NA	232.03 ± 67.30	232.19 ± 65.28	0.990

* t- testi kullanılmıştır.

Olguların klinik özelliklerinin DA ve NA düzeyleri açısından karşılaştırılması sırasıyla Tablo 7 ve Tablo 8'de gösterilmiştir. DEHB olgularında, plazma DA ve NA düzeyleri DEHB alt tipleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Tablo 7: Olguların DEHB alt tipleri yönünden plazma DA düzeylerinin karşılaştırılması

	Plazma DA düzeyi	P*
	ortalama±SS	
DEHB ALT TİPİ		
Dikkat eksikliği baskın tip (n=4)	167.42 ± 49.63	0.390
Hiperaktivite baskın tip (n=10)	141.91 ± 65.31	
Bileşik tip (n=36)	177.07 ± 41.08	

* Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.

Tablo 8: Olguların DEHB alt tipleri yönünden plazma NA düzeylerinin karşılaştırılması

	Plazma NA düzeyi ortalama±SS	p*
DEHB ALT TİPİ		
Dikkat eksikliği baskın tip (n=4)	292.44 ± 70.31	0.213
Hiperaktivite baskın tip (n=10)	221.54 ± 91.24	
Bileşik tip (n=36)	228.22 ± 57.56	

* Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.

4.3. Korelasyonlar

Olgu grubunda plazma DA ve NA düzeyleri ile CBCL alt ölçek puanları arasındaki korelasyonlara bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ($p>0.05$). Olgu grubunda CBCL alt ölçek puanlarının plazma DA ve NA düzeyleri ile korelasyonu sırasıyla Tablo 9 ve Tablo 10' da verilmiştir.

Tablo 9: Olgu grubunda CBCL alt ölçek puanlarının plazma DA düzeyleri ile korelasyonu

	Plazma DA ile korelasyon	
	R	p
CBCL alt testleri		
Sosyal içe çekilme	-0.113	0.433
Somatik yakınmalar	-0.147	0.308
Anksiyete+depresyon	-0.113	0.436
Sosyal sorunlar	-0.081	0.578
Düşünce bozukluğu	0.050	0.728
Dikkat sorunları	-0.101	0.485
Suç davranışı	0.147	0.308
Agresif davranış	-0.075	0.604
Toplam içe yönelim	-0.146	0.313
Toplam dışa yönelim	0.027	0.854
Toplam sorun	-0.031	0.833

Tablo 10: Olgu grubunda CBCL alt ölçek puanlarının plazma NA düzeyleri ile korelasyonu

Plazma NA ile korelasyon		
	Olgu (n=50)	
	r	p
CBCL alt testleri		
Sosyal içe çekilme	-0.019	0.898
Somatik yakınmalar	-0.080	0.582
Anksiyete+depresyon	-0.068	0.638
Sosyal sorunlar	-0.021	0.886
Düşünce bozukluğu	-0.014	0.922
Dikkat sorunları	-0.018	0.901
Suç davranışı	0.148	0.306
Agresif davranış	0.087	0.547
Toplam içe yönelim	-0.032	0.827
Toplam dışa yönelim	0.120	0.406
Toplam sorun	0.064	0.657

DEHB olgularının yaş, Klinik Global İzlenim (CGI) -DEHB şiddet skalası, DuPaul ve Conner's ölçek puanlarının plazma DA ve NA düzeyleri ile korelasyonuna bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ($p>0.05$). DEHB olgularında Klinik Global İzlenim (CGI) -DEHB şiddet skalası, DuPaul ve Conner's ölçek puanlarının plazma DA ve NA düzeyi ile korelasyonu sırasıyla Tablo 11 ve Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 11: DEHB olgularında yaş, Klinik Global İzlenim (CGI) -DEHB şiddet skalası, DuPaul ve Conner's ölçek puanlarının plazma DA düzeyi ile korelasyonu

Plazma DA ile korelasyon		
	Olgu (n=50)	
	r	p
Yaş	-0.109	0.451
Klinik Global İzlenim (CGI) -DEHB şiddeti	-0.211	0.142
DuPaul anne puanı	0.037	0.799
DuPaul baba puanı	0.116	0.422
DuPaul öğretmen puanı	0.33	0.823
Conner's davranım puanı	-0.051	0.725
Conner's hiperaktivite puanı	-0.134	0.355
Conner's dikkat eksikliği puanı	-0.79	0.584
Conner's hiperaktivite indeksi	-0.097	0.504

Tablo 12: DEHB olgularında yaş, Klinik Global İzlenim (CGI) -DEHB şiddet skalası, DuPaul ve Conner's ölçek puanlarının plazma NA düzeyi ile korelasyonu

Plazma NA ile korelasyon		
	Olgu (n=50)	
	r	p
Yaş	0.046	0.750
Klinik Global İzlenim (CGI) -DEHB şiddeti	-0.214	0.092
DuPaul anne puanı	-0.145	0.315
DuPaul baba puanı	-0.158	0.273
DuPaul öğretmen puanı	-0.220	0.126
Conner's davranım puanı	-0.06	0.682
Conner's hiperaktivite puanı	0.017	0.073
Conner's dikkat eksikliği puanı	0.064	0.659
Conner's hiperaktivite indeksi	0.005	0.973

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, daha önce psikiyatrik ilaç tedavisi almamış DEHB tanılı çocukların plazma DA ve NA düzeyleri sağlıklı kontrollerdeki düzeyler ile karşılaştırılmıştır. Aynı zamanda olgu grubunda DEHB alt tiplerinde plazma DA ve NA düzeyleri karşılaştırılmış ve yine olgu grubunda, çalışmada kullanılan ölçek puanları ile alt ölçek puanları ve DEHB bozukluk şiddetinin plazma DA ve NA düzeyleri ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir.

DEHB ve plazma DA ile NA düzeylerinin ilişkisini araştıran bu çalışmada DEHB olguları ve sağlıklı kontrol grubundaki çocuklar, yaşlar açısından birebir eşleştirilmiş olup her iki grupta yaş ortalaması 8.76 ± 1.53 tür. Yine, hem olgu hem de sağlıklı kontrol grubundaki çocukların tamamı erkek cinsiyetten seçilmiştir. Yaş olarak istatistiksel farkın olmaması ve aynı cinsiyetten olgular seçilmesi olguların karşılaştırılabilir olduğunu desteklemektedir.

Gruplar çocuk ve ebeveynlere ait sosyodemografik özellikler yönüyle karşılaştırıldığında sadece babanın eğitim düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup olgu grubunda babaların eğitim düzeyi kontrol grubundaki babalarınkinden düşük bulunmuştur ($p < 0.05$). Yazında DEHB tanısı olan çocukların ebeveynlerinin eğitim düzeyleri ile ilgili net belirlenmiş çıkarımlar bulunmasa da DEHB tanısı olan çocukların ebeveynlerinde, özellikle de babalarında DEHB tanısına daha fazla rastlandığı için (15) ebeveynlerin ve özellikle babaların eğitim düzeyleri düşük olabilir. Bir çalışmada annelerin daha yüksek eğitim düzeyine sahip olmalarının çocuklarında DEHB geliştirme riskini azaltıcı etki taşıdığı bildirilmiştir (79). Bununla birlikte, ailedeki eğitim düzeyinin yüksek olmasının çocuklardaki davranışsal sorunlar ve psikososyal morbiditeyi azalttığı genel kabul gören bir görüş olup birçok çalışma ile desteklenmiştir (80,81,82). Düşük sosyoekonomik düzey, maternal psikopatoloji, aile içi çatışmalar gibi olumsuz ailesel ve çevresel faktörlerin de DEHB ve komorbid durumlarla ilişkili olduğu belirtilmiştir (82,83).

Çalışmamızda, ilk çocuk olma ve aile bütünlüğü açısından olgu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). DEHB tanılı çocuklarda işlevsellik ve komorbiditeleri araştıran bir çalışmada olgu grubunda parçalanmış aileden gelme ve tek çocuk olma oranının kontrollere göre daha fazla olduğu saptanmıştır (84). Yazında ayrıca DEHB

tanısının ilk çocuk olarak doğan erkeklerde de daha fazla görüldüğü bilgisi mevcuttur (85). Bizim çalışmamızın bulguları yazınla uyumlu değildir.

Bizim çalışmamızda, annenin eğitim durumu, anne ve babanın iş durumları açısından da örnekleme oluşturan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Ailedeki çocuk sayısı açısından ise olgu ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup, olgu grubundaki ailelerde çocuk sayısı kontrol grubundakilerden az bulunmuştur ($p<0.05$). Bu bulgu, DEHB tanılı çocuklarda tek çocuk olma oranının kontrollere göre daha fazla olduğunu bildiren çalışmanın sonuçları ile uyumludur (84). Bir araştırmada ailelere ve çevreye ait faktörlerin DEHB gelişimi üzerine olan etkilerine izole biçimde ayrıştırarak bakmanın çok zor olduğu; çünkü bu faktörlerin çoğu kez birbirleriyle dinamik bir ilişki içinde olduğu belirtilmiştir (86). Ailesel etkenler ve çevresel risk etkenleri ile DEHB arasında nedensel ilişki kurmanın ise gen-çevre etkileşimi düzeyinden bakıldığında ve bireyin genetik olarak belirlenmiş davranışlarıyla çevrelerini seçip şekillendirdikleri ve bunun da sonrasında çocuklarının psikolojik yapı ile davranışlarını biçimlendirdiği göz önüne alındığında daha da güçleşeceği düşünülebilir. Yine de DEHB için ailesel ve çevresel risk faktörleri hakkında daha fazla veri elde etmek ve bunların olası etkilerinin nasıl en aza indirgeneceğini saptamak bozukluğa sahip çocuklarda akademik ve sonrasında mesleki performansla ilgili sonuçları iyileştirme olasılığı nedeniyle önemli olabilir.

Bu çalışmada hem olgu hem de kontrol grubuna WISC-R testi uygulanarak $IQ<70$ olan olgu ve kontroller çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmamızda, olgu ve kontrol grubu zeka testi puanları açısından da karşılaştırılmış ve iki grup arasında sözel zeka bölümü, performans zeka bölümü ve toplam zeka bölümü puanları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Bu durum gruplarımızın zeka düzeyleri bakımından da uygun eşleştiğini göstermektedir. DEHB tanılı çocukların yürütücü işlevlerde ve dikkatle ilişkili sorunlar yaşamaları, dürtüsellikleri nedeniyle IQ testlerinde de düşük performans gösterebildikleri, bu testlerde dikkate dayalı daha fazla hata yaptıkları, bu durumun özellikle performans alt test skorlarında düşüşle birlikte olabileceği genel bilgilerdendir. Mental retardasyonu olan olguların önemli bir kısmında dürtüsellik, dikkat dağınıklığı, kısa dikkat süresi ile birlikte aşırı hareketliliğin gözlemlendiği ifade edilmektedir (88). Bu nedenle mental retardasyon tanısı hem klinik olarak hem de WISC-R testi uygulanarak çalışmadan dışlanmıştır. Yakın tarihte gerçekleştirilen bir

çalışmada DEHB tanısı almış çocuk ve ergenlerde ilaç tedavisi öncesi ve sonrası karşılaştırma yapılarak IQ değerlendirmesinin dikkat sorunlarından etkilenip etkilenmediği araştırılmış ve dikkat sorunlarının IQ puanını toplamda en fazla 2-5 birim değiştirdiği ifade edilerek DEHB'deki dikkat sorunları ile IQ puanı arasındaki ilişkinin minimal olduğu bildirilmiş ve tanılama sürecinde bu klinik popülasyon için klinisyenlerce IQ puanlarının yorumlanmasının dikkatle yapılması gerektiği ifade edilmiştir (89).

Bu çalışmada olgu grubu için komorbidite varlığı/yokluğu ve DEHB alt tipleri de belirlenmiştir. Yaptığımız çalışmada DEHB olgularında, dikkat eksikliği baskın tip %8, hiperaktivite baskın tip %20, bileşik tip % 72 olarak bulunmuştur. Olguların %56'sında bir veya birden fazla komorbidite saptanmıştır. Duygudurum bozuklukları, psikotik bozukluklar, zeka geriliği, yaygın gelişimsel bozukluklar, madde kötüye kullanımı/ madde bağımlılığı tanılarının varlığı çalışmamız için dışlama kriterleri arasında olduğu için DEHB olgularımızda eşlik eden tanılar sıklık sırasıyla Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu (KOKGB), Anksiyete Bozuklukları (Ayrılma Anksiyetesi Bozukluğu, Özgül Fobi, Sosyal Anksiyete Bozukluğu), Enürezis Nokturna ve Tik bozuklukları şeklinde bulunmuştur. Yazında DEHB tanısı varlığında komorbidite oranlarının % 46-68 arasında olduğu ve bozukluğun klinik alt tiplere göre dağılımının DE baskın tip için % 15, HA baskın tip için %25 ve Bileşik tip için %60 olduğu ifade edilmektedir (90). Çalışmanın bulguları, heterojen klinik belirtilerin olduğu DEHB'de yüksek oranda ve çok çeşitli eştanıların görülebildiği bilgisini desteklemektedir. Çalışmamızın olgu grubunu oluşturan örneklemin de komorbidite sıklığı ve alt tip dağılımları benzer bulunmuştur. Örtüşen belirtiler nedeniyle eşlik eden tanıların atlanması halinde prognozun olumsuz etkilenebileceği akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızdaki tüm çocukların sorun davranışlarını belirlemeye yönelik 4-18 yaş arası çocuk ve gençlerde davranış değerlendirme ölçeği (CBCL) kullanılmıştır. Her iki gruba ebeveynin puanladığı CBCL formu verilerek elde edilen veriler değerlendirilmiş ve DEHB olgularında tüm CBCL alt ölçek puanları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Bu bulgu önceki çalışmalardan gelen veriler ve yazınla uyumludur. Yazında, DEHB tanılı çocukların daha fazla davranışsal sorunlarının olduğu ve daha çok sosyal sorunlar yaşayabildikleri belirtilmektedir (91) .

Bu çalışmada dikkat sorunları T skoru açısından DEHB grubuyla sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ve olgu grubunda dikkat sorunlarının kontrollere göre daha fazla olduğu gözlenmiştir ($p<0.05$). Bu sonuç DEHB tanısını destekleyen bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Çalışmamızda anksiyete/depresyon T skorları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$). DEHB'ye birçok ruhsal bozukluk eşlik etmektedir. DEHB'nin anksiyete bozuklukları (92,93) ve duygudurum bozuklukları ile sık birliktelik gösterdiği bilinmektedir (92,93,94). Bizim çalışmamızın bulguları da yazınla uyumludur.

Çalışmamızda DEHB grubunda sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek sosyal içe çekilme ve toplam içe yönelim T skoru bulunması, bu grupta duygusal sorunların daha fazla olduğunu düşündürmektedir ($p<0.05$). Bu çocukların arkadaşları tarafından yeterince tercih edilmediği, ilişkilerde sürekliliği sağlamada zorlandıkları ve ileriki dönemlerde bu sorunun sosyal içe çekilmeye yol açabildiği ifade edilmektedir (91). Ayrıca, erken dönemde var olan dışa yönelim sorunlarının, yaşamın daha sonraki dönemlerinde içe yönelim sorunlarına yol açtığı belirtilmektedir (95).

Çalışmamızda CBCL'deki saldırgan davranış T skoru, suça yönelik davranış T skoru ve toplam dışa yönelim davranış T skoru açısından DEHB olgularıyla sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.05$). DEHB tanısı alan erkek çocuklarda, saldırganlığın yaşamın ilk dönemlerinde başladığı (96); DEHB'ye eşlik eden saldırganlığın hem tedavi hem de prognoz açısından olumsuz gösterge sayılabileceği belirtilmektedir (97). DEHB tanısı alan çocuklardaki saldırganlığın, ergenlikte antisosyal davranış ve yetişkin suç davranışı için yüksek oranda öngörücü olduğu ileri sürülmektedir (97). DEHB tanısı alan çocukların, suça karışmalarının daha fazla olduğu (98), ergenlik döneminde davranım bozukluğu, erişkinlik döneminde de antisosyal kişilik bozukluğu açısından risk taşıdıkları bildirilmiştir (91)

Ayrıca toplam sorun davranış, T skoru açısından DEHB grubunda sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Bu bulgu DEHB'nin ciddi ve şiddetli sorunlara neden olduğu düşüncesini desteklemektedir.

Bu çalışmada DEHB grubu ile kontrol grubunu oluşturan çocukların plazma DA ve NA düzeyleri arasında bir farklılık olup olmadığı araştırılmış ve gruplar arasında plazma DA açısından istatistiksel olarak sınırdan anlamlı bir fark ($p=0.05$) bulunurken plazma NA açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

İnsanlarda katekolaminler serebrospinal sıvı (SSS), plazma ve idrarda ölçülebilmektedir (99). İnsan plazması ölçülebilir altı katekolü içermektedir. Bunlar üç ana katekolamin olan dopamin (DA), noradrenalin (NA), adrenalin (A); üç ana katekolaminin prekürsörü olan L-3,4 dihidroksifenilalanin (DOPA; levodopa) ve sırasıyla dopamin ile noradrenalinin deamine metabolitleri olan dihidroksifenilasetik asit (DOPAC) ve dihidroksifenilglükol (DHPG)'dür (99). Katekolaminler katekol-o-metiltransferaz (COMT), dopamin- beta- hidroksilaz (DBH), monoamin oksidaz tip A ve B (MAO A ve MAO B) ve başka birçok enzim tarafından karmaşık ve birbiriyle etkileşen süreçler içinde yıkılırlar. Bu enzimler vücudun farklı dokularında farklı şekillerde tanımlandığından vücutta dolaşan katekolaminler ile metabolitlerinin değişik kaynakları ve sempatik nöronal ile adrenomedullar sistemlerin farklı yönlerini yansıttığı ifade edilmektedir (99).

DEHB'de katekolaminerjik yollar ve katekolamin dengesindeki bozuklukların etyolojide sıklıkla ifade edilmesi nedeniyle çeşitli vücut sıvılarında katekolamin, katekolamin metabolitleri ve katekolaminleri yıkan enzimlerin konsantrasyonlarını ve bunların bozukluk ile olan ilişkisini inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır.

DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde yöntemin zorluğu ve etik kaygılar nedeniyle serebrospinal sıvıda (SSS) katekolamin ve metabolitlerine bakılan az sayıda çalışma vardır. Çocuklarda SSS'de katekolamin ve metabolitleri düzeyleri ile ilişkili yapılan çalışmaların çelişkili sonuçlarla birlikte olduğu ve gerek sınırlılıkları gerekse normal kontrol grubu oluşturmadaki zorluklar nedeniyle sınırlı sayıda gerçekleştirildiği bilinmektedir (100). Castellanos ve ark. (1994) yaşları 6-12 arasında değişen DEHB tanılı 29 çocukta SSS'de sırasıyla serotonin, dopamin ve noradrenalin metabolitleri olan 5-hidroksiindolasetikasit (5-HIAA), homovanilik asit (HVA) ve 3-metoksi-4-hidroksifenilglükol (MHPG) düzeylerini incelemişlerdir ve tüm bu metabolit düzeylerinin agresyon ve dürtüsellik/hiperaktivite belirtilerinin davranışsal ölçümleriyle korele olduğunu saptamışlardır. Ancak bu korelasyonlar yazarların başlangıçtaki hipotezleri olan SSS'de HVA düşüklüğü ile DEHB belirtilerinin şiddetinin de korele olabileceği hipoteziyle uyumlu bulunmamıştır (101). Castellanos ve ark.nın (1996) bir sonraki çalışmalarında, DEHB tanısı alan 45 erkek çocukta stimulanlara yanıtın yordayıcıları araştırılmıştır. Bu çalışmada, SSS'de HVA düzeyinin yüksek olması daha iyi tedavi yanıtının en iyi yordayıcısı olarak bulunmuştur (102). Bizim çalışmamızda da plazma DA düzeylerinin istatistiksel olarak sınırdan anlamlı derecede düşük oluşu, ikinci yayın ile uyumlu bir bulgu olabilir. Stimulanların SSS DA düzeylerini ve metabolitlerini

artırabileceği daha önceki yayınlardan bilinmektedir. Bu da SSS DA düzeylerinin düşük olabileceğinin göstergesi olabilir. Bizim yayınıımızdaki plazma DA düzeylerinin düşüklüğü SSS'deki DA düzeylerinin düşüklüğünü yansıtır olabilir. Her ne kadar yayınlarda vücutta dolaşan katekolaminler ile metabolitlerinin değişik kaynakları ve sempatik nöronal ile adrenomedullar sistemlerin farklı yönlerini yansıttığı ifade edilse de (100) bizim çalışmamızın bulguları plazma DA düzeylerinin SSS'deki DA düzeylerini yansıtabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Bizim çalışmamızda plazma DA açısından istatistiksel olarak sınırda anlamlı bir fark bulunurken plazma NA açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yakın tarihli bir çalışmada, çocukluk döneminde DEHB öyküsü olan ve olmayan bipolar tip I bozukluk tanılı 53 ötimik erişkinin SSS'sinde HVA, 5-HIAA ve MHPG düzeyleri ölçülmüş ve çocukluğunda DEHB öyküsü olan olgularda SSS HVA ve 5-HIAA konsantrasyonları saf bipolar bozukluk olgularına göre anlamlı derecede düşük bulunmuş, SSS MHPG konsantrasyonları ise gruplar arası farklılık göstermemiştir (103). Bu çalışma erişkin çalışması olmasına rağmen, bizim bulgularımızla uyumludur.

Nörotransmitter ve özellikle katekolaminlerin düzeylerinin ölçümünde üriner değerlendirmelerin SSS veya kana göre daha stabil, daha non invaziv ve ucuz olduğundan tercih edilebileceği ifade edilmektedir (104). Ek olarak, her ne kadar insanlarda kapsamlı araştırmalar yapılmamış olsa da idrarla atılan nörotransmitter düzeylerinin SSS'deki nörotransmitter düzeyleriyle önemli derecede ilişkili olduğunu gösteren hayvan çalışmaları bulunmaktadır (105). Bir çalışmada 7-9 yaş aralığında olan DEHB tanılı 25 çocuk bazal NA ve A düzeyleri açısından normal kontrollerle karşılaştırılmış ve bu çocuklarda bazal NA ve A düzeyleri kontrollere göre 3.9 ila 5.4 kat fazla bulunmuştur (106). Önceki tarihlerde yapılmış başka bir çalışmada DEHB tanısı alan 15 erkek ergen ve 16 sağlıklı kontrolde zihinsel bir task sırasında üriner katekolamin atılım düzeyleri değerlendirilmiş ve üriner adrenalin ile bir NA metaboliti olan DHPG'nin atılımının DEHB tanılı olgularda kontrol grubundakilere oranla çok daha düşük olduğu saptanmıştır (107). Bir diğer çalışmada amfetamin benzeri bir monoamin olan ve dikkat ile duygudurum üzerine etkileri olduğu bildirilmiş β -feniletilaminin (PEA) üriner ekskresyonunun DEHB'li çocuklarda normal kontrollere göre daha az olduğu saptanmıştır (108). Önceki çalışmalarda düşük PEA düzeylerinin dikkatsizlik ve odaklanamama ile ilişkili olduğu iletilmiştir (109). Zemetkin ve ark.nın (1988) gerçekleştirdiği çalışmada, metilfenidat uygulaması sonrasında üriner NA ve bir NA

metaboliti olan normetanefrinin (NMN) idrar konsantrasyonlarında önemli derecede artış olduğu gösterilmiştir (110). Bir başka çalışmada okuma bozukluğu eş tanısı olan DEHB'li çocuklar ile okuma bozukluğu olmayan DEHB'li çocuklarda plazma MHPG düzeyleri karşılaştırılmış ve okuma bozukluğu olmayan grupta plazma MHPG düzeyleri belirgin derecede düşük bulunmuştur (111). Bizim çalışmamızda plazma NA düzeylerinde bir düşüklük saptanamamış olması bu çalışmaların bulguları ile uyumlu değildir. Hasta sayımızın az olması nedeni ile böyle bir farklılık saptanamamış olabilir.

DEHB ve plazma katekolamin ile metabolitlerinin düzeylerini çeşitli yollarla inceleyen çalışmalar bulunmakla beraber bu çalışmaların çoğunda ölçüm yöntemleri ve örneklemeler farklı olup sonuçlar birbirleriyle tutarlı değildir. Bir diğer çalışmada, Yasong ve ark. (1998) 64 DEHB tanılı çocuk ve 30 normal kontrolü dahil ettikleri çalışmalarında serumda HVA, NA ve NA/MHPG oranına bakmışlar ve bozukluk şiddeti daha fazla olan olgularda kan NA düzeylerinin bozukluk şiddeti daha az olanlara göre anlamlı düzeyde düşük olduğunu göstermişlerdir (112). Aynı çalışmada hiperkinetik çocuklarda NA/MHPG oranının azalırken HVA düzeyinin arttığı bildirilmiştir. Bu çalışmada ayrıca stimulan ilaçlara iyi yanıt verenlerde MHPG değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda serum yerine plazma NA düzeyi ölçülmüş olup olgu ve kontrol grubunda NA düzeyleri açısından bir fark saptanamamıştır. Çalışmamızda, plazma NA düzeyi yerine serum NA düzeylerine bakılmış olsaydı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanabileceği düşünülmüştür. Bu çalışma diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında, serum NA düzeyi düşüklüğü DEHB tanılı çocuklarda bozukluk tanısı için önemli bir gösterge olabilirken, serum DA düzeyinin yüksek bulunması diğer çalışmaların sonuçlarıyla uyumsuzdur.

Wigal ve ark. (2003) DEHB tanılı çocuklar ile yaş ve cinsiyet yönünden eşleştirilmiş kontrollerde egzersize cevaben katekolamin yanıtındaki farklılıkları incelemiştir (113). Bu çalışmada, DEHB'de katekolaminerjik disfonksiyon hipotezinden yola çıkılarak normalde egzersize yanıt olarak dolaşımda saptanması gereken hızlı katekolamin artışının DEHB'li çocuklarda görülmeyebileceği öne sürülmüştür. Egzersiz sonrası hem kontroller hem de DEHB'li olgularda NA'nın arttığı; ama bu artışın DEHB'li grupta kontrollere göre önemli ölçüde köreldiği gözlenirken dolaşımdaki dopaminin kontrol olgularında önemli düzeyde arttığı; ama DEHB'li olgularda bu artışın gözlenmediği kaydedilmiştir (113). Bizim çalışmamızdaki olgulara egzersiz yaptırılmadığı ve istirahat halindeyken DA ve NA

düzeylelerine bakıldığı için bulgularımız bu çalışmanın bulguları ile karşılaştırılamamıştır. Başka bir çalışmada yaşları 10-12 arasında değişen 16 DEHB tanılı erkek çocuğa üç aylık metilfenidat (MPH) tedavisi uygulanmış ve tedavi sonrası olguların plazma NA düzeylerinde belirgin düşmelerin olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada istatistiksel olarak anlamlı olmasa da serotonin ve dopa düzeylerinin de başlangıca göre düşme eğilimi gösterdiği bildirilmiştir. Tedavinin başlangıcından 3 ay sonra saptanan plazma biyojenik aminlerindeki düşüşün DEHB belirtilerinde de azalma ile birlikte olduğu iletmiştir (114). Bizim çalışmamızda olgu grubunda sadece tedavi öncesi plazma DA ve NA ölçümleri yapılmıştır. Olgu grubunun belirli bir süre stimulan tedavi sonrası plazma DA ve NA düzeylerinin ölçülmesi ilaçların etki mekanizması göz önüne alınarak DEHB’de katekolaminerjik işlevler ve disfonksiyona dair daha ayrıntılı bilgiler verebilir. Bizim çalışmamız öncül bir çalışma olup aynı hasta grubunda 2 ay MPH kullanımı sonrası ölçümlerin tekrarlanması planlanmıştır.

Çalışmamızda olgu grubunda DEHB alt tipleri ile plazma DA ve NA düzeyleri karşılaştırılmış ancak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Yazında DEHB alt tipleri ile DA, NA veya metabolitlerinin ilişkisini araştıran herhangi bir çalışmaya rastlanılamamıştır. Bu nedenle çalışmamızın bu sonuçları başka bir çalışma ile karşılaştırılamamıştır.

Olgu grubunda plazma DA ve NA düzeyleri ile CBCL alt ölçek puanları, Klinik Global İzlenim (CGI) -DEHB şiddet skalası, DuPaul ve Conner’s ölçek puanları korelasyonuna bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Spivak ve ark.nın (1999) çalışmasında DEHB tanılı erkek çocuklarda kan serotonin, NA, dopa ve lipid düzeyleri ile hiperaktivite, dürtüsellik, konsantrasyon güçlüğü ve saldırganlık belirtilerinin şiddeti incelenmiş ve gruplar arasında periferik biyolojik parametreler açısından herhangi bir fark bulunmadığı; ancak daha şiddetli bozukluğu olan çocuklarda plazma serotoninin de düşme eğiliminde olduğu ve bu nedenle şiddetli DEHB kliniği olan olguların daha hafif kliniği olan gruba göre farklı bir serotonin turnoverı gösterdiği iletmiştir (115). Bizim çalışmamızda plazmada serotonin düzeyine bakılmamıştır ancak bu çalışmanın bulguları olan kan DOPA ve NA düzeylerinin belirti şiddeti ile korele olmaması bizim çalışmamızdaki bulgularla uyumludur.

Olgu grubunda plazma DA ve NA düzeyleri ile olguların yaşlarının korelasyonuna bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Gabel ve ark. (1993) DEHB ve eşlik eden davranım bozukluğu tanısı olan prepubertal çocuklarda MHPG düzeyinin daha yüksek olduğunu ve bu yüksekliğin 12 yaşından sonra azaldığını göstermiştir

(116). Bizim çalışmamızda olgu grubu 6-12 yaş aralığında seçilmiş olup ergenlik döneminde plazma NA ve DA düzeylerinin değişebileceği öngörülmüştür ancak bizim çalışmamızda olgu grubu ile kontroller arası plazma NA düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmadığı için bulgularımız bu çalışmanın sonuçları ile uyumlu değildir.

Dopaminin noradrenaline dönüşümünde rol alan enzim olan dopamin- β -hidroksilaz (DBH) enzimi ile ilgili yapılan çalışmalar da yazında bulunmaktadır. Bu enzim feedback ile tirozin hidroksilazı azaltarak dopamin üretimini düşürmektedir. DBH defektif olduğunda DA/NA dengesinde değişiklikler olabilmektedir. Birçok çalışmada DEHB ve davranım bozukluğu olan olguda plazma ve idrar DBH aktivitesinin azaldığı saptanmıştır (117,118,119). Bizim çalışmamızda DBH enzim aktivitesine bakılmadığı için DA'nın NA'ya dönüşüm aşaması hakkında bilgimiz bulunmamaktadır. Bu da çalışmamızın bir kısıtlılığı olabilir.

Endojen katekolaminler ve metabolitlerinin plazma konsantrasyonları sadece plazmaya giriş hızlarından değil buradan temizlenmeleri ile de belirlendiğinden tek bir yerden bir seferde alınan kan örneklemi yoluyla katekolamin sistemlerinin fonksiyonları ve etkileşimleriyle ilgili sonuçlar çıkarmanın yanıltıcı olabileceği ifade edilmektedir (98). Bizim çalışmamızda da tek bir seferde tek bir yerden kan örneklemi alınmış olması çalışmanın kısıtlılıklarından biri olabilir.

Bu çalışmada DA ve NA düzeylerinin sadece plazmada çalışılmış olması ve metabolitlerinin dikkate alınmaması çalışmanın önemli bir kısıtlılığı olabilir. Farklı vücut sıvılarında katekolamin ve metabolit konsantrasyonlarının belirlenerek bunların bütünlüğü bir şekilde ele alınması bozukluğun doğasına daha fazla ışık tutabilir. Katekolamin ve metabolitlerinin en doğru ve güvenilir ölçüm yöntemini saptamak, hangi vücut sıvısının merkezi sinir sistemi değerlerini daha doğru biçimde yansıttığını anlayabilmek için düzeyleri etkileyen faktörlerin ve aynı zamanda periferik kan DA ve NA kaynaklarının aydınlatılması gerekmektedir. Tüm bunlar arasında ilişki kurabilmek için daha geniş olgu ve kontrol gruplarıyla yapılacak daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

Katekolaminler ve metabolitleri ile metabolizmada rol oynayan enzimlerin konsantrasyonlarını inceleyen çalışmalar genel olarak ele alındığında olgu ve kontrol gruplarının seçimi, ölçüm amaçlı kullanılan teknik, ölçümlerin nasıl ve nerede yapıldığı, bozukluğu değerlendirme ölçüt ve ölçüklerin kullanımı, sonuçların yorumlanması aşamaları her

bir çalışmada farklılık göstermektedir. Sonuç olarak, katekolaminerjik sistemin DEHB ile olan ilişkisinin henüz çok az bir kısmının aydınlatılmış olduğu düşünülmektedir.

6. SONUC VE ÖNERİLER

DEHB'nin altında yatan nörobiyolojik temellerde bir dizi kanıt, biliş ve hareketler üzerinde katekolaminerjik yolağın baskın rolünü desteklemektedir. Katekolaminerjik sistemi oluşturan bileşenlerin birbirleri ve hem bozukluğun ortaya çıkışı hem de şiddeti ile ilişkisini inceleyen ve bu yolla yeni, topluma genellenebilen ve uygulaması kolay tanılama ile en uygun tedavi yöntemlerini saptamaya çalışan çalışmaların sayısı giderek artmaktadır.

DEHB'de işlev bozukluğu ile ilgili öne çıkan tablo azalmış katekolamin fonksiyonlarının bilişsel durum ve motor inhibisyonu etkilemesi ve bu durumun PFK ve subkortikal sinir devreleriyle ilişkili diğer fonksiyonları modüle ederken eş zamanlı olarak bahsi geçen merkez ve devrelerce modüle edilmesi olarak özetlenebilir. Bu özet tanımın gerisinde henüz aydınlatılmamış pek çok birbiriyle etkileşen mekanizma ve sistemin bulunduğu unutulmamalıdır.

Katekolamin ve metabolitlerinin en doğru ve güvenilir ölçüm yöntemini saptamak, hangi vücut sıvısının merkezi sinir sistemi değerlerini daha doğru biçimde yansıttığını anlayabilmek için düzeyleri etkileyen faktörlerin ve aynı zamanda periferik kan DA ve NA kaynaklarının aydınlatılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association ‘Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Text Revision’. 2000 ; Washington, DC: American Psychiatric Association Press.
2. Jaber M, Robinson SW, Missale C, ve ark. Dopamine receptors and brain function. *Neuropharmacology*. 1996;35: 1503- 1519.
3. Arnsten AF, Li BM. Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biol Psychiatry*. 2005;57: 1377- 1384.
4. Madras BK, Miller GM, Fischman AJ. The dopamine transporter and attention deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57: 1397- 1409.
5. Arnsten AF. Stimulants: therapeutic actions in ADHD. *Neuropsychopharmacology*. 2006; 31(11): 2376-2383.
6. MacDonald E, Kobilka BK, Scheinin M. Gene targeting- homing in on alpha 2-adrenoceptor-subtype function. *Trends Pharmacol Sci*. 1997; 18: 211- 219.
7. Faraone SV, Doyle AE, Mick E, ve ark. Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D(4) receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 2001; 158: 1052- 1057.
8. Levy F. Pharmacological and therapeutic directions in ADHD: Specificity in the PFC. *Behav Brain Funct*. 2008;4(1): 12.
9. Polanczyk G, de Lima M, Horta B ve ark. The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Metaregression Analysis. *Am J Psychiatry*. 2007; 164:942–948
10. Skounti M, Philalithis A, Galanakis E ve ark. Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. *Eur J Pediatr*. 2007; 166:117–123.
11. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescent with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 46(7):894-921.

12. Kessler R.C, Adler L, Barkley R ve ark. The Prevalence and Correlates of Adult ADHD in the United States: Results From the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*. 2006; 163:4.
13. Faraone SV, Biederman J. Nature, nurture, and attention deficit hyperactivity disorder, *Dev Rev*. 2000; 20:568-581.
14. Hectmann L. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Saddock Bj, Saddock Va (eds). *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. USA: Lippincott Williams & Wilkins. 2005; 2679-2692.
15. Arnsten Amy FT. Neurobiology of Attention Regulation and its Disorder. *Pediatric Psychopharmacology* Ed: Martin A, Scahill L, Charney D, Leckman J., 2003; Oxford University Pres.
16. Fisher SE, Francks C, McCracken JT ve ark. A genomewide scan for loci involved in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Hum Genet*. 2002; 70: 1183-1196.
17. Smalley SL, Kustanovich V, Minassian SL ve ark. Genetic linkage of attention-deficit/hyperactivity disorder on chromosome 16p13, in a region implicated in autism. *Am J Hum Genet*. 2002; 71: 959-963.
18. Bakker SC, van der Meulen EM, Buitelaar JK ve ark. A whole-genome scan in 164 Dutch sib pairs with attention-deficit/hyperactivity disorder: Suggestive evidence for linkage on chromosomes 7p and 15q. *Am J Hum Genet*. 2003; 72: 1251-1260.
19. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE ve ark. Molecular genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry*. 2005; 57:1313-1323.
20. Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *J Pediatr Psychol*. 2007; 32(6):631-642.
21. Zoroglu SS, Erdal ME, Erdal N ve ark. No evidence for an association between the T102C and 1438 G/A polymorphisms of the serotonin 2A receptor gene in attention deficit/hyperactivity disorder in a Turkish population. *Neuropsychobiology*. 2003; 47(1):17-20.

22. Zoroğlu SS, Erdl ME, Alaşehirli B ve ark. Significance of serotonin transporter gene 5-HTTLPR and variable number of tandem repeat polymorphism in attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology*. 2002; 45(4):176-181.
23. Bobb AJ, Addington AM, Sidransky E ve ark. Support for association between ADHD and two candidate genes: NET1 and DRD1. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005; 134: 67- 72.
24. Russell VA. The nucleus accumbens motor-limbic interface of the spontaneously hypertensive rat as studied in vitro by the superfusion slice technique. *Neurosci Biobehav Rev*. 2000; 24: 31- 39.
25. Zametkin AJ, Rapoport JL. Neurobiology of attention deficit disorder with hyperactivity: where have we come in 50 years?. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1987; 26: 676-686.
26. Sagvolden T, Johanson EB, Aase H ve ark. A dynamic developmental theory of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *Behav Brain Sci*. 2005; 28: 397- 419.
27. Callicott JH, Matlay VS, Bertolino A, ve ark. Physiological characteristics of capacity constraints in working memory as revealed by functional MRI. *Cereb Cortex*. 1999; 9:20-26.
28. Duffy JD, Campbell JJ 3rd. The regional prefrontal syndromes: a theoretical and clinical overview. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994; 6: 379- 387.
29. Mega MS, Cummings JL. Frontal- subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994; 6: 358- 370.
30. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W ve ark. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002; 288:1740-1748.
31. Durston S, Casy BJ. What have we learned about cognitive development from neuroimaging?. *Neuropsychologia*. 2006; 44(11):2149-57.

32. Ernest M, Zametkin AJ, Matochik JA ve ark. Effects of intravenous dextroamphetamine on brain metabolism in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Preliminary findings. *Psychopharmacol Bull.* 1994; 30: 219-225.
33. Durston S. A review of the biological bases of ADHD: What have we learned from imaging studies?. *Ment Retard Dev Disabilities Res Rev.* 2003; 9:184-195.
34. van Dyck CH, Quinlan DM, Cretella LM ve ark. Unaltered dopamine transporter availability in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry.* 2002; 159 (2): 309- 312.
35. Jucaite A, Fernell E, Halldin C ve ark. Reduced midbrain dopamine transporter binding in male adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder: association between striatal dopamine markers and motor hyperactivity. *Biol Psychiatry.* 2005; 57(3):229- 238.
36. Prince J. Catecholamine Dysfunction in Attention Deficit/ Hyperactivity Disorder: An Update. *J Clin Psychopharmacol.* 2008; 28: S39- S45.
37. Dunn DW. Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Attention Problems and Epilepsy *Psychiatric Issues in Epilepsy: A Practical Guide to Diagnosis and Treatment* Ed: Ettinger AE, Kanner AM. 2006; Lippincott Williams & Wilkins, 2nd edition.
38. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci.* 2002; 3:617-628.
39. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT ve ark. Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry.* 2005; 57(11):1336- 46.
40. Ribasés M, Hervás A, Ramos-Quiroga JA ve ark. Association Study of 10 Genes Encoding Neurotrophic Factors and Their Receptors in Adult and Child Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry.* 2008; 63:935–945.
41. Hyman C, Hofer M, Barde YA ve ark. BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra. *Nature.* 1991; 350:230–2.
42. Spina MB, Squinto SP, Miller J ve ark. Brain derived neurotrophic factor protects dopamine neurons against 6-hydroxydopamine and N-methyl-4-phenylpyridinium ion toxicity: involvement of the glutathione system. 1992; *J Neurochem,* 59:99–106.

43. Solanto MV. Dopamine dysfunction in AD/HD: integrating clinical and basic neuroscience research. *Behav Brain Res.* 2002;130:65–71.
44. Tsai SJ. Attention-deficit hyperactivity disorder may be associated with decreased central brain-derived neurotrophic factor activity: clinical and therapeutic implications. *Med Hypotheses.* 2007; 68:896–9.
45. Cantwell DP. Attention deficit disorder: A review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.*1996; 35:978–986.
46. Taylor, E., *Syndromes of Overactivity and Attention Deficit.* In Rutter M, Hersov L eds. *Child and Adolescent Psychiatry.* 2nd edition. Oxford, Blackwell. 1985; 424-43.
47. Minder B, Das Smaal EA, Brand EF ve ark. Exposure to lead and specific attentional problems in schoolchildren. *J Learn Disabil.* 1994; 27:393–399.
48. Yorbık Ö, Akın R, Yavaş İ. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu etyopatogenezi üzerine varsayımlar. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi.* 1999; 4(3):171-178.
49. Reich W, Huang H, Tood RD. ADHD Medication Use in a Population-Based Sample of Twins. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006; 45:7.
50. Jensen PS, Arnold LE, Richters JE ve ark. A 14 month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1999; 56:1073-1086.
51. Simpson D, Perry C. Atomoxetine. *Paediatr Drugs.* 2003; 5(6):407-415.
52. Zhou J. Norepinephrine transporter inhibitors and their therapeutic potential. *Drugs Future.* 2004; 29(12):1235-1244.
53. Barkley RA. Psychosocial treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *J Clin Psychiatry.* 2002; 63(12):36-43.
54. Waslick B, Greenhill L. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Wiener J, Dulcan M (eds). *Text Book of Child and Adolescent Psychiatry (3.ed).* Washington DC, American Psychiatric Press. 2004; 485-509.
55. Weis M, Weis G. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Lewis M (ed). *Child and Adolescent Psychiatry (3. ed).* Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins. 2002; 645-670.

56. Tutty S, Gephart H, Wurzbacher K. Enhancing behavioral and social skill functioning in children newly diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder in a pediatric setting. *Journal Dev Behav Pediatr.* 2003; 24(1):51-57.
57. Turgay A. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda yaşam boyu değişim. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve özgül öğrenme güçlüğü kitabı içinde, editor: Aysev A. 2001; 111-132.
58. Biederman J, Monuteaux MC, Mick E ve ark. Young adult outcome of attention deficit hyperactivity disorder: a controlled 10-year follow-up study. *Psychol Med.* 2006; 36(2): 167-79.
59. Arnsten AF, Murphy B, Merchant K. The selective dopamine D4 receptor antagonist, PNU- 101387G, prevents stress- induced cognitive deficits in monkeys. *Neuropsychopharmacology.* 2000; 23: 405- 410.
60. Van Tol HH, Bunzow JR, Guan HC ve ark. Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature.* 1991; 350: 610- 614.
61. Wang X, Zhong P, Yan Z ve ark. Dopamine D4 receptors modulate GABAergic signaling in pyramidal neurons of prefrontal cortex. *J Neurosci.* 2002; 22: 9185- 9193.
62. Sesack SR, Hawyrlak VA, Matus C ve ark. Dopamine axon varicosities in the prelimbic division of the rat prefrontal cortex exhibit sparse immunoreactivity for the dopamine transporter. *J Neurosci.* 1998; 18: 2697- 2708.
63. De La Garza R 2nd, Madras BK. (3-H)PNU-101958, a D4 dopamine receptor probe, accumulates in prefrontal cortex and hippocampus of non-human primate brain. *Synapse.* 2000; 37: 232- 244.
64. Mazei MS, Pluto CP, Kirkbride B ve ark. Effects of catecholamine uptake blockers in the caudate-putamen and subregions of the medial prefrontal cortex of the rat. *Bran Res.* 2002; 936: 58- 67.
65. Bilder RM, Volavka J, Lachman HM ve ark. The catechol-O- methyl transferase polymorphism: relations to the tonic- phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacology.* 2004; 29: 1943- 1961.

66. Ma CL, Arnsten AF, Li BM. Locomotor hyperactivity induced by blockade of prefrontal cortical alpha2- adrenoreceptors in monkeys. *Biol Psychiatry*. 2005; 30: 2290- 2297.
67. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE ve ark. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005; 57: 1313- 1323.
68. Smoller JW, Biederman J, Arbeitman L ve ark. Association between the 5HT1B Receptor Gene (HTR1B) and the inattentive subtype of ADHD. *Biol Psychiatry*. 2006; 59: 460-467.
69. Mick E, Biederman J, Prince J ve ark. Impact of low birth weight on attention deficit hyperactivity disorder. *J Dev Behav Pediatr*. 2002; 23: 16-22.
70. Milberger S, Biederman J, Faraone SV ve ark. ADHD is associated with early initiation of cigarette smoking in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997; 36: 37- 44.
71. Pliszka SR. The neuropsychopharmacology of attention deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005; 57: 1385- 1390.
72. Kaufman J, Birmaher B, Brent D ve ark. Schedule for affective disorders and schizophrenia for schoolage children-present and lifetime version (K-SADS-PL):initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997; 36(7):980-988.
73. Erol A, Arslan M, Akçakın M. The adaptation and standardisation of the child behaviour checklist among 6-18 years old turkish children. *Eunethydis European Approaches to hiperkinetic disorders içinde*, Sergeant J (ed) Fotorotor, Egg, Zurich. 1995; 109-113.
74. Conners CK, Wells KC, Edhardt D ve ark. Multimodality therapies: Methodologic issues in research and practice. *Child and Adolescent Psychiatry Clinics of North America*. 1994; 361-377.
75. Şener Ş, Dereboy İF. Conners öğretmen derecelendirme ölçeği Türkçe uyarlaması. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*. 1995; 2(3):131-141.
76. Dupaul G, Anastopoulos A, Power T ve ark. ADHD Rating Scale IV: Checklists, norms and clinical interpretation. 1998; New York: Guilford.

77. Lucot JB, Jackson N, Bernatova I, Morris M. Measurement of plasma catecholamines in small samples from mice. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2005;52 (2): 274-7.
78. Reis F, Tavares P, Teixeira F. The distribution of catecholamines between plasma and platelets in cyclosporin A-induced hypertensive rats. *Pharmacol Res*. 2000; 41 (2): 129-35
79. Graetz B, Sawyer M, Hazell P ve ark. Validity of DAM-IV ADHD Subtypes In A Nationally Representative Sample of 27 Australian Children and Adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001; 40(12): 1410- 1417.
80. Gortmaker S, Walker D, Weitzman M ve ark. A. Chronic conditions, socioeconomic risks and behavioral problems in children and adolescents. *Pediatrics*. 1990; 85(3): 267- 276.
81. Kalff A.C., Kroes M, Vles J.S.H ve ark. Factors affecting the relation between parental education as well as occupation and problem behavior in Dutch 5- to 6- year old children. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2001; 36: 324-331.
82. Lipman E, Offord D, Boyle M. Relation between economic disadvantage and psychosocial morbidity in children. *CMAJ*. 1994; 151(4): 431- 437.
83. Biederman J, Milberger S, Faraone SV ve ark. Family environment risk factors for attention deficit hyperactivity disorder: a test of Rutter's indicators of adversity. *Arch Gen Psychiatry*. 1995; 52: 464- 470.
84. Biederman J, Milberger S, Faraone SV ve ark. Impact of adversity on functioning and comorbidity in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995; 34: 1495- 1503.
85. Kaplan HI, Sadock BJ, Greb JA. Attention Deficit Disorders. *Synopsis of Psychiatry içinde*. Seventh Ed. Williams and Wilkins, Baltimore, Maryland. 1994; 1063- 1069.
86. Langley K, Holmans P, van den Bree M ve ark. Effects of low birth weight, maternal manifestation of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and associated antisocial behavior: investigation in a clinical sample. *BMC Psychiatry*. 2007; 7 (26).
87. Barkley RA. History. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Third Edition*. RA Barkley (Ed.) Guilford Pres, New York. 2006; s. 3- 75.

88. Antshel KM, Philips MH, Gordon M ve ark. Is ADHD a valid disorder in children with intellectual delays? *Clin Psychol Rev.* 2006; 26: 555- 572.
89. Jepsen JR, Fagerlund B, Mortensen EL. Do Attention Deficits Influence IQ Assessment in Children and Adolescents with ADHD? *J of Att Dis.* 2009; 12(6): 551- 562.
90. Şenol S. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Psikiyatri Temel Kitabı, Ed: Köroğlu E, Güleç C. HYB Basım Yayın. 2007; Ankara , 2. Baskı.
91. Weiss M, Weiss G. Attention deficit hyperactivity disorder. *Child and adolescent psychiatry a comprehensive textbook chapter 52*, Lewis M editor, Lippincott Williams and Wilkins. 2002, Baltimore.
92. Eiraldi RB, Power TJ, Nezu CM. Patterns of comorbidity associated with subtypes of attention deficit hyperactivity disorder among 6 to 12 years old children. *J Am Acad Child Adoles Psychiatry.* 1997; 36:503-514.
93. Plizka SR. Comorbidity of attention-deficit/hyperactivity disorder with psychiatric disorder: an overview. *J Clin Psychiatry.* 1998; 59:50-58.
94. Turgay A, Gordon E, Vigdor M. ADHD and comorbidity in the study group. Abstract published in the American psychiatric Annual Meeting's New Research Section. 1994, Washington DC.
95. Perce EW, Ewing LJ, Campbell SB. Diagnostic status and symptomatic behavior of hard-to-manage preschool children in middle childhood and early adolescence. *J Clin Child Psychol.* 1999; 28:44-57.
96. Loeber R, Burke JD, Lahey BB ve ark. Oppositional defiant and conduct disorder: a review of the past 10 years, part I. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2000; 39:1468–1484.
97. Weiss G, Hechtman LT *Hyperactive Children Grown Up*, 2nd ed. 1993; New York, Guilford Press.
98. Satterfield JH, Schell A. A prospective study of hyperactive boys with conduct problems and normal boys: adolescent and adult criminality. *J Am Acad Child Adoles Psychiatry.* 1997; 36(12):1726-1735.

- 99.** Solanto M, Arnsten AF, Castellanos FX. Stimulant Drugs and ADHD: Basic and Clinical Neuroscience, “Implication for Theories of ADHD” Editor: Mary V. Solanto, Oxford University Press, 2001; New York.
- 100.** Solanto M, Arnsten AF, Castellanos FX. Stimulant Drugs and ADHD: Basic and Clinical Neuroscience, “Comparing The Effects Of Stimulant and Nonstimulant Agents On Catecholamine Function”. Editor: Mary V. Solanto, Oxford University Press, 2001; New York.
- 101.** Castellanos FX, Elia J, Kruesi MJ ve ark.. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res.* 1994;52(3):305-16.
- 102.** Castellanos FX, Elia J, Kruesi MJ ve ark. Cerebrospinal fluid homovanillic acid predicts behavioral response to stimulants in 45 boys with attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology.* 1996; 14(2): 125- 37.
- 103.** Rydén E, Johansson C, Blennow K ve ark. Lower CSF HVA and 5-HIAA in bipolar disorder type 1 with a history of childhood ADHD. *J Neural Transm.* 2009; 116(12):1667-74.
- 104.** Marc DT, Ailts JW, Campeau DC ve ark. Neurotransmitters excreted in the urine as biomarkers of nervous system activity: validity and clinical applicability. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011; 35(3): 635-44.
- 105.** Lynn Bullock CP, Welshhans K, Pallas SL ve ark. The effect of oral 5-HTP administration on 5-HTP and 5-HT immunoreactivity in monoaminergic brain regions of rats. *J Chem Neuroanat.* 2004; 27(2):129-38.
- 106.** Kasatikova EV, Larionov NP, Popkova EV ve ark. Metabolism of catecholamines in children with attention deficit syndrome with hyperactivity. *Vopr Med Khim.* 2000; 46 (5):455–6.
- 107.** Hanna GL, Ornitz EM, Hariharan M. Urinary Catecholamine Excretion and Behavioral Differences in ADHD and Normal Boys. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 1996; 1:63- 73.

108. Kusaga A. Decreased beta-phenylethylamine in urine of children with attention deficit hyperactivity disorder and autistic disorder. *No To Hattatsu*. 2002; 34(3):243-8.
109. Berry MD. Mammalian central nervous system trace amines. Pharmacologic amphetamines, physiologic neuromodulators. *J Neurochem*. 2004; 90(2):257-71.
110. Zametkin AJ, Hamburger SD. The effect of methylphenidate on urinary catecholamine excretion in hyperactivity: a partial replication. *Biol Psychiatry*. 1988; 15;23(4):350-6.
111. Halperin JM, Newcorn JH, Koda VH ve ark. Noradrenergic mechanisms in ADHD children with and without reading disabilities: a replication and extension. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997; 36(12):1688–97).
112. Yasong D, Linyan S, Xuerong L. Measurement of serum catecholamines in boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Chin J Psychiatry*. 1998; 31(1):30–3.
113. Wigal S, Nemet D, Swanson JM ve ark. Catecholamine Response to Exercise in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Pediatric Research*. 2003; 53: 756–761
114. Spivak B, Vered Y, Yoran-Hegesh R ve ark. The influence of three months of methylphenidate treatment on platelet-poor plasma biogenic amine levels in boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Hum Psychopharmacol*. 2001;16(4):333-337.
115. Spivak B, Vered Y, Yoran- Hegesh R ve ark. Circulatory levels of catecholamines, serotonin and lipids in attention deficit hyperactivity disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1999; 300- 304.
116. Gabel S, Stadler J, Bjorn J ve ark. Biodevelopmental aspects of conduct disorder in boys. *J Child Psychol Hum Dev*. 1993; 24(2):125–41.
117. Rappoport J, Quinn P, Lambrecht F. Minor physical anomalies and plasma dopamine-beta- hydroxylase activity in hyperactive boys. *Am J Psychiatry* 1974; 131(4): 386-90.

- 118.** Rogeness GA, Crawford L, McNamara A. Plasma dopamine-beta-hydroxylase and preschool behaviour in children with conduct disorder. *Child Psychiatry Hum De.* 1989; 20(2):149–56.
- 119.** Rogeness GA, Maas JW, Javors MA ve ark. Attention deficit disorder symptoms and urine catecholamines. *Psychiatry Res.* 1989; 27(3):241–51.