

156524

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

**YIKICI DAVRANIŞ BOZUKLUKLARINDA
NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR.FATMA VAROL TAŞ

Danışman Öğretim Üyesi: YARD.DOÇ.DR.TANER GÜVENİR

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TABLO LİSTESİ	i
ŞEKİL LİSTESİ	i
KISALTMALAR	ii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v

BİRİNCİ BÖLÜM

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
------------------	---

İKİNCİ BÖLÜM

2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU	4
2.1.1. Tarihçe ve Tanım	4
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Etiyoloji	5
2.1.3.1. Aile, Çevre, Psikososyal Ortam Etmenleri	5
2.1.3.2. Prenatal ve Doğumsal Etmenler	6
2.1.3.3. Genetik Etmenler	6
2.1.3.4. Nörotransmitterler	7
2.1.3.5. Elektroensefalografi Değişiklikleri	8
2.1.3.6. Yapısal Değişiklikler	9
2.1.3.7. İşlevsel Değişiklikler	9
2.1.4. Klinik Özellikler ve Tanı	10
2.1.4.1. Hiperaktivite-Aşırı Hareketlilik	10
2.1.4.2. Dikkat Eksikliği	11
2.1.4.3. İmpulsivite-Dürtüsellik	11
2.1.5. Komorbidite	13
2.1.5.1. Diğer Yıkıcı Davranış Bozuklukları	13
2.1.5.2. Anksiyete ve Duygudurum Bozuklukları	14
2.1.5.3. Madde Kullanımı	14
2.1.5.4. Öğrenme Bozukluğu	15
2.1.5.5. Diğer Ruhsal Bozukluklar	15

2.1.6. Gidiş ve Prognoz	15
2.1.6.1. Gençlik Çağı Sonuçları	15
2.1.6.2. Erişkinlik Çağı Sonuçları	16
2.1.7. Tedavi	17
2.1.7.1. Psikososyal Tedaviler	17
2.1.7.2. Farmakolojik Tedaviler	19
2.1.7.2.1. Santral Sinir Sistemi (SSS) Uyarıcıları	19
2.1.7.2.2. Antidepresanlar	23
2.1.7.2.3. Antipsikotikler	24
2.1.7.2.4. Diğer İlaçlar	24
2.2. KARŞIT OLMA KARŞI GELME BOZUKLUĞU	26
2.2.1. Tanım ve Tarihçe	26
2.2.2. Epidemiyoloji	26
2.2.3. Etiyoloji	26
2.2.3.1. Biyolojik etmenler	27
2.2.3.2. Psikolojik etmenler	27
2.2.3.3. Sosyal etmenler	27
2.2.3.4. Gelişimsel etmenler	27
2.2.4. Tanı ve Klinik özellikler	28
2.2.5. Ayırıcı tanı ve Komorbidite	29
2.2.6. Gidiş ve Prognoz	29
2.2.7. Tedavi	29
2.3. DAVRANIM BOZUKLUĞU	30
2.3.1. Tanım ve Tarihçe	30
2.3.2. Epidemiyoloji	30
2.3.3. Etiyoloji	31
2.3.3.1. Biyolojik etmenler	31
2.3.3.2. Psikolojik etmenler	32
2.3.3.3. Sosyal etmenler	32
2.3.3.4. Koruyucu etmenler	32
2.3.4. Tanı ve Klinik özellikler	32
2.3.5. Ayırıcı tanı ve Komorbidite	35

2.3.6. Gidiş ve Prognoz	35
2.3.7. Tedavi	36
2.4. NİTRİK OKSİT	37
2.4.1. Tanım	37
2.4.2. Santral Sinir Sistemindeki etkileri	39
2.4.3. Nitrik Oksit ve Psikiyatrik Bozukluklar	41
2.4.3.1. Duygudurum bozuklukları	41
2.4.3.2. Şizofreni	42
2.4.3.3. Madde Bağımlılığı	43
2.4.3.4. Otizm	44
2.4.3.5. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu	44
2.4.3.6. Agresyon	45

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	47
3.1. ÖRNEKLEM	47
3.1.1. Olgu grubunun oluşturulması	47
3.1.2. Kontrol grubunun oluşturulması	48
3.1.3. Olgu ve kontrol grubunun değerlendirilmesi	48
3.2. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI	49
3.2.1. Sosyodemografik veri formu	49
3.2.2. Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği	49
3.2.3. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği Kısa Formu	50
3.2.4. 4-18 Yaş arası Çocuk ve Gençlerde Davranış Değerlendirme Ölçeği	50
3.3. BİYOKİMYASAL ANALİZLER	51
3.3.1. Nitrik oksit ölçüm yöntemi	51
3.3.1.1. Kimyasallar	52
3.3.1.2. Çalışma Yöntemi	52
3.3.1.3. Standart Eğrisi	53
3.3.1.4. Hesaplama	54
3.4. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	54

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

4. BULGULAR	55
4.1. ÇOCUKLARIN ÖZELLİKLERİNE AİT BULGULAR	55
4.1.1. Yaş	55
4.1.2. Okul durumu	55
4.1.3. Okul başarısı	55
4.1.4. Akran ilişkileri	56
4.2. AİLE ÖZELLİKLERİNE AİT BULGULAR	57
4.2.1. Anne ve babaların yaş, eğitim düzeyi ve mesleklerine ait bulgular	57
4.3. PSİKİYATRİK TANILARA AİT BULGULAR	58
4.3.1. Psikiyatrik Tanılar	58
4.3.2. Psikotrop İlaç Kullanımı	59
4.4. DİKKAT EKSİKLİĞİ VE YIKICI DAVRANIŞ BOZUKLUKLARI (DEYDB) İÇİN DSM-IV'E DAYALI DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ BULGULARI	59
4.4.1. Anne ve babaların doldurduğu ölçeklerin puanları	59
4.4.2. Öğretmenlerin doldurduğu ölçeklerin puanları	60
4.5. CONNERS ÖĞRETMEN DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ BULGULARI	62
4.6. ÇOCUK VE GENÇLER İÇİN DAVRANIŞ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (CBCL) BULGULARI	63
4.7. NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİNE AİT BULGULAR	67
4.7.1. Olgu grubundaki ilaç kullanımı ile nitrik oksit düzeylerinin ilişkisi	68
4.7.2. Olgu grubunda DEYDB ölçeği puanları ile nitrik oksit düzeylerinin ilişkisi	68
4.7.3. Olgu grubunda Connors ölçeği puanları ile nitrik oksit düzeylerinin ilişkisi	69
4.7.4. Olgu grubundaki CBCL puanları ile nitrik oksit düzeyleri arasındaki ilişki	69

BESİNCİ BÖLÜM

5. TARTIŞMA	70
--------------------	----

ALTINCI BÖLÜM

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	83
--------------------------------	----

6.1. Okul başarısı ve akran ilişkileri bilgilerine ilişkin sonuçlar	83
---	----

6.2. Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları İçin DSM-IV'e	83
---	----

Dayalı Tarama ve Derecelendirme Ölçeği Sonuçları

6.3. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği Sonuçları	84
---	----

6.4. Çocuk ve Gençler İçin Davranış Değerlendirme Ölçeği Sonuçları	84
--	----

6.5. Nitrik Oksit Düzeylerine İlişkin Sonuçlar	85
--	----

YEDİNCİ BÖLÜM

7. KAYNAKLAR	87
---------------------	----

SEKİZİNCİ BÖLÜM

8. EKLER	104
-----------------	-----

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1** : SSS Uyarıcılarının Sınıflandırması
- Tablo 2** : Nitrik Oksit Çalışma Basamakları
- Tablo 3** : Olguların Okul Başarılarına Göre Dağılımları
- Tablo 4** : Olguların Akran İlişkilerine Göre Dağılımları
- Tablo 5** : Anne ve babaların eğitim düzeylerinin dağılımı
- Tablo 6** : Anne ve babaların mesleklerinin dağılımı
- Tablo 7** : Anne Babaların Doldurdukları DEYDB DSM-IV'e Dayalı Derecelendirme Ölçeğinin Puan Dağılımları
- Tablo 8** : Öğretmenlerin Doldurdukları DEYDB DSM-IV'e Dayalı Derecelendirme Ölçeğinin Puan Dağılımları
- Tablo 9** : Grupların Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği Puanlarının Dağılımı
- Tablo 10** : Grupların CBCL Puanlarının Dağılımı
- Tablo 11** : Grupların Nitrik Oksit Düzeylerine Göre Dağılımı

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1** : Nitrik Oksit Sentezi
- Şekil 2** : Nitrik Oksit Standart Eğrisi
- Şekil 3** : Grupların nitrik oksit düzeylerine göre dağılımları

KISALTMALAR

DEHB	: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ICD	: International Classification of Diseases
D	: Dopamin
NA	: Noradrenalin
S	: Serotonin
PFK	: Prefrontal korteks
DAT	: Dopamin taşıyıcı protein
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
EEG	: Elektroensefalografi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
SPECT	: Tek foton emisyon komputere tomografi
PET	: Pozitron emisyon tomografi
EKG	: Elektrokardiyografi
HA	: Hiperaktivite
DE	: Dikkat eksikliği
KOKGB	: Karşıt olma karşı gelme bozukluğu
DB	: Davranım bozukluğu
BB	: Bipolar bozukluk
SCID	: Structured Clinical Interview for DSM-III-R
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
HIV	: İnsan immunodefisit virüs
BDT	: Bilişsel davranışçı terapi
SSS	: Santral sinir sistemi
MAO	: Monoamin oksidaz
MAOI	: Monoamin oksidaz inhibitörü
5-HIAA	: 5-hidroksi indol asetikasit
5-HT	: 5-hidroksitriptofan

KISALTMALAR (devamı)

GH	: Büyüme hormonu
YGB	: Yaygın gelişimsel bozukluk
SSRI	: Seçici serotonin geri alım inhibitörü
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
nNOS	: Nöronal nitrik oksit sentaz
iNOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
eNOS	: Endotelyal nitrik oksit sentaz
cNOS	: Kalsiyum bağımlı nitrik oksit sentaz
BH₄	: Tetrahidrobiopterin
ONOO⁻	: Peroksinitrit
NMDA	: N-metil-D-aspartat
HPA	: Hipotalamo pitüiter adrenal aks
CRH	: Kortikotropin salıcı hormon
HPG	: Hipotalamo pitüiter gonadal aks
GnRH	: Gonadotropin salıcı hormon
LTP	: Long term potentialization
LTD	: Long term depression
MDB	: Major depresif bozukluk
7-NI	: 7-nitroindazol
L-NAME	: L-nitro-arginin-metilester
FDA	: Food and Drug Administration

TEŞEKKÜR

Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Aysen Baykara ve Prof. Dr. Süha Miral'e çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimime katkıda bulunan Yard. Doç. Dr. Taner Güvenir, Yard. Doç. Dr. Şahbal Aras, Yard. Doç. Dr. Özlem Gencer, Yard. Doç. Dr. Aynur Akay, Yard. Doç. Dr. Aylin Özbek, Yard. Doç. Dr. Neslihan Emiroğlu ve Uzm. Dr. Burak Baykara'ya teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında gösterdiği destek ve yardımları için tez danışmanım Yard. Doç. Dr. Taner Güvenir'e ayrıca çok teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca birlikte çalışıp her zaman desteklerini gördüğüm sevgili dostlarım Uzm. Dr. Burcu Çakaloz ve Uzm. Dr. Gülşen Ünlü'ye, arkadaşlarım Dr. Şermin Yalın, Dr. Birsen Şentürk, Dr. Sevil İncekaş, Dr. Özlem Doğan, Dr. Enis Sargın, Dr. Nagihan Cevher, Dr. Onur Burak Dursun'a teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında, hem gerekli kimyasalların temininde ve testlerin yapılması sırasında hem de sevgi, sabır ve anlayışıyla her koşulda bana destek olan eşim Uzm. Dr. Gültekin Taş'a teşekkür ederim. İstatistiksel değerlendirme sırasındaki yardımları için de Uzm. Dr. Burcu Çakaloz ve Yard. Doç. Dr. Türkan Günay'a teşekkür ederim.

Psikiyatri rotasyonum sırasında destekleri ve yardımlarını esirgemeyen rahmetli hocam Prof. Dr. Hüray Fidaner ile hocalarım Prof. Dr. Zeliha Tunca, Prof. Dr. Tunç Alkın, Prof. Dr. Köksal Alptekin, Prof. Dr. Can Cimilli, Doç. Dr. Ayşegül Özerdem, Doç. Dr. Beyazıt Yemez, Doç. Dr. Yıldız Akvardar, Doç. Dr. Ayşegül Yıldız ve Yard. Doç. Dr. Berna Binnur Akdede ve tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

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

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım Özel Eğitim Uzmanı Aysu Eroğlu, Çocuk Gelişim Uzmanları Arzu Boztok ve Oya Kasapçı ile Uzm. Psikolog Neslihan Eminagaoglu'na teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren, her zaman yanımda olan ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili aileme teşekkür ederim.

Dr. Fatma Varol Taş

YIKICI DAVRANIŞ BOZUKLUKLARINDA NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİ

Dr. Fatma Varol Taş

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

Amaç: Yıkıcı davranış bozukluğu tanısı olan hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun nitrik oksit düzeylerinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya, DEÜTF Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinde, Ocak-Haziran 2004 tarihleri arasında izlenmekte olan, Yıkıcı Davranış Bozukluğu (YDB) tanısı alan, 6-11 yaş arası erkek çocuklar dahil edilmiştir. YDB genel tanısı içinde, Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), DEHB ve Karşıt olma karşı gelme bozukluğu (KOKGB), DEHB ve Davranım bozukluğu (DB) tanıları alan 48 çocuk vardır. Kontrol grubunda ise yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 57 sağlıklı çocuk yer almıştır. Çocukların ebeveynleri 4-18 yaş çocuk ve gençler için davranış değerlendirme ölçeğini (CBCL), öğretmenleri Conners öğretmen derecelendirme ölçeği kısa formunu ve hem ebeveynleri hem de öğretmenleri, Dikkat eksikliği ve yıkıcı davranış bozuklukları için DSM-IV'e dayalı tarama ve değerlendirme ölçeğini doldurmuşlardır. Sonrasında, her çocuktan 08:00-09:00 saatleri arasında, 10 cc kan alınmıştır. Ayrılan serumlarda, modifiye edilmiş manuel kinetik kadmiyumla indirgenme metodu kullanılarak nitrik oksit (NO) düzeyleri ölçülmüştür.

Bulgular: Nitrik oksit düzeyleri, en düşük DEHB grubunda, en yüksek ise DEHB+KOKGB/DB grubundadır. DEHB grubunda NO düzeyi, DEHB+KOKGB/DB ve kontrol gruplarından anlamlı olarak düşük düzeylerde olduğu saptanmıştır. DEHB+KOKGB/DB grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Sonuç: Yıkıcı davranış bozukluklarında saptanan NO düzeylerindeki farklılığın, etiyolojide önemli bir etkisinin olduğunun bir göstergesi olabileceği ve NO'in, etiyolojide önemli sayılan nörotransmitter sistemlerindeki disfonksiyonla doğrudan etkileşimi olan bir molekül olduğu düşünülmektedir. YDB'nin etiyolojisinde NO'in nasıl bir etkisinin olduğu, bu etkinin hangi mekanizmalarla geliştiğinin anlaşılması için çok sayıda klinik ve hayvan çalışmalarına gereksinim vardır. Bu çalışmalardan elde edilecek bulgular, YDB'nin tedavisi için yeni seçeneklerin oluşturulmasına katkı sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, yıkıcı davranış bozuklukları, nitrik oksit

THE NITRIC OXIDE LEVELS IN DISRUPTIVE BEHAVIORAL DISORDER

Dr. Fatma Varol Taş

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Department of Child and Adolescent Psychiatry

Aim: The aim of this study is to investigate the relation between NO levels and Disruptive Behavioral Disorders (DBD).

Method: The 6 to 11 years old male patients with DBD who attended to Dokuz Eylül University Hospital Child and Adolescent Mental Health Clinic between January and June 2004 are examined. There were 48 patients diagnosed DBD consists of two sub-groups; only Attention Deficit and Hyperactivity Disorder (ADHD) and ADHD + Oppositional Defiant Disorder / Conduct Disorders. For the control group, there were 57 samples matched with the patient group in terms of age and gender. The parents of both groups were asked to fill Child Behaviour Check Lists (CBCL), whereas the teachers are asked to fill Conners Teacher Rating Scale. 10cc blood sample was taken from all the children between 8-9 am. NO levels in the serum are examined by the reduction method with modified manual kinetic cadmium.

Results: The patient group with only ADHD diagnosis had the lowest and the patient group with ADHD+ODD/CD had the highest NO blood levels. It is statistically significant that pure ADHD group's blood NO levels are lower than both ADHD+ODD/CD and control group. There was no significant difference between ADHD+ODD/CD group and the controls.

Conclusion: The difference of the NO levels in DBD may indicate the effect of NO in the etiology of this disorder spectrum. It may also indicate that NO is a molecule which is directly related with the neurotransmitters that are found dysfunctional in the etiology of DBD. There is still a need for further laboratory and clinic studies investigating the role of NO in the etiology of the illness itself and also the effects to the function of the neurotransmitters which are found responsible in the etiology. The outcome of these studies may contribute to new approaches in the treatment of DBD.

Key words: Attention Deficit and Hyperactivity Disorders, Disruptive Behavioral Disorder, Nitric Oxide

BİRİNCİ BÖLÜM

1. GİRİŞ

Yıkıcı davranış bozuklukları (YDB); Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), Karşıt olma karşı gelme bozukluğu (KOKGB), Davranım bozukluğu (DB) olarak sınıflandırılmaktadır (43).

DEHB, çocuk ve ergen ruh sağlığı hekimlerinin en sık karşılaştığı bozukluklardan biridir. Bozukluğun görülme sıklığının fazla olması, bu alana olan ilginin yoğunlaşmasına neden olmuştur. Hem bozukluğun etiyojisine hem de tedavisine yönelik çalışmalar son yıllarda artış göstermiştir.

DEHB, yedi yaşından önce başlayan ve kendini dikkat eksikliği, yaşa uygun olmayan aşırı hareketlilik, dürtüsellikle gösteren nöropsikiyatrik bir bozukluktur (43). Bu bozukluk, diğer yıkıcı davranış bozuklukları olan, KOKGB ve DB ile sık birliktelik göstermektedir (44,46).

KOKGB, toplumsal normlara ve başkalarının temel haklarına saldırı olmaksızın, olumsuz, düşmanca ve karşı çıkma tarzındaki davranışlar ile belirli bir yıkıcı davranış bozukluğudur (74). DB'nun temel özellikleri ise, başkalarının temel haklarının veya yaşa uygun toplumsal norm ve kuralların, sürekli ve tekrarlayıcı bir biçimde saldırıya uğratılmasıdır (1).

DEHB ve diğer yıkıcı davranış bozuklukları, erişkinlikte antisosyal kişilik bozukluğu (ASKB) için yüksek risk taşıması (1), saldırgan ve suça yönelik davranışlarla birlikte görülmesi (58), akran ilişkilerini (1), okul başarısını olumsuz etkilemesi (48), prevalansının yüksek olması (1,4) gibi bir çok özelliği bakımından önemli bir bozukluklardır.

DEHB'nin etiyojisini anlamaya yönelik çalışmaların yoğunluğuna rağmen henüz etiyojik etkenler net olarak tanımlanamamaktadır (1). Etiyolojide genetik, biyolojik, psikososyal temellerin üzerinde durulmaktadır. DEHB'nin genetik geçişinden sorumlu tek bir gen belirlenememiştir. Gen araştırmaları daha çok dopaminerjik sistem üzerine odaklanmıştır (17). Biyolojik etkenlerin neler olduğu ve etiyojideki önemi üzerine çalışmalar sürmektedir. Bu çalışmalar sonucunda, dopamin, DEHB ile en fazla ilişkilendirilen nörotransmitter olmuştur (23,24). Etiyolojide yeni dikkat çeken biyolojik etkenler de olmaktadır. Diğer ruhsal

bozukluklarda olduğu gibi, DEHB'nin etiyolojisinde de nitrik oksitin önemli olabileceği düşünölmektedir.

Ruhsal bozukluklarda, NO'in rolüne ilişkin ilgi gün geçtikçe artmaktadır. NO, gaz halinde bulunan bir serbest radikaldir (91). Sinir sisteminde nörotransmisyonu ve vazodilatasyonu düzenleyen major, mesajcı moleköl olarak işlev görür (97). Beyinde, nöroprotektif, nöroplastisite, immun yanıt ve serebral kan akımı düzenlenmesine etki eder. Ayrıca, noradrenalin (NA) ve dopamin (D) salınımını, bellek, öğrenme, uyanıklık, koku alma, gıda ve sıvı alımını düzenler (102,97).

Günümüzde, şizofreni, duygudurum bozuklukları, madde kullanımı gibi bazı ruhsal bozuklukların etiyolojisinde NO'in rolü üzerine yapılan araştırmalar artmaktadır. Erişkin hastalarda yürütölen çalışmalarda, bu hastalıkların patofizyolojisinde, NO'in üretimi, salınımı yada işlevlerindeki bozuklukların etkili olabileceğine ilişkin veriler saptanmıştır (98,113,115,119,120).

Çocukluk çağı ruhsal sorunlarında ise NO'in rolünü araştıran çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Otistik bozuklukta klinik çalışmalar, NO üretimindeki aşırı artışın, normal beynin sinaptik bağlantılarında ve beyin nöro gelişiminde bozukluğa yol açabileceği ve otizm gelişimine neden olabileceğini ileri sürmektedir (123,124). DEHB'de ve agresyonda NO'in etkilerini araştıran çalışmalar ise hayvan çalışmaları ile sınırlıdır. Bu çalışmalarda NO'in, dikkat süreçlerinin düzenlenmesi ve dopamin sistemleri üzerine etki göstermesi ile dikkat ve hareket üzerine etki ettiği ileri sürölmektedir (125,126). Aynı zamanda NO, dişi ve erkek farelerde agresyon düzenlenmesinde de etkili bulunmaktadır (92,129,130). Ayrıca nitrik oksit sentaz (NOS) enzim inhibitörlerinin, DEHB tedavisinde kullanılan metilfenidat kadar dikkat artışı sağladığı ve aşırı hareketlilikte azalma yaptığı saptanmıştır. Bu bulgulardan yola çıkarak, DEHB tedavisinde NOS inhibitörlerinin de yeni bir tedavi seçeneği olabileceği belirtilmektedir (127).

2. AMAC

Bu çalışma, yaptığımız yazın incelemesi sonucunda, DEHB ve diğer yıkıcı davranış bozukluklarının patofizyolojisinde NO düzeylerini değerlendiren ilk klinik çalışmadır.

Çalışmanın amacı; Yıkıcı davranış bozukluğu tanısı olan hastalar ile yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş olan sağlıklı kontrol grubunun sorun davranışlarının ve NO düzeylerinin değerlendirilmesi, bu gruplar arasında NO düzeyleri açısından farklılık olup olmadığının gösterilmesidir.

Gruplar arasında farklılık saptanması halinde bu bulguların yıkıcı davranış bozukluğunun etiolojisine katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

İKİNCİ BÖLÜM

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU

Yıkıcı davranış bozuklukları (YDB); Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, Karşıt olma karşı gelme bozukluğu, Davranım bozukluğu olarak sınıflandırılmaktadır (43).

2.1.1. TARİHÇE

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB)'nin klinik sendrom olarak ilk tanımı 1902 yılında George Still tarafından yapılmıştır. Saldırganlık, karşı gelme, dikkati sürdürmede kısıtlılık ve kurallara uymama belirtileri olan 45 çocukta tanımlanmış ve temel sorun "Moral Kontrol Defekti" terimi ile belirtilmiştir. 1930-1950 yılları arasında, bu belirtilerle beyin zedelenmesi arasında ilişki olduğu vurgulanmış ve "Minimal Beyin Hasarı Sendromu" (Strauss 1947) terimi uygun görülmüştür. 1950-1960'larda bu terim "Minimal Beyin Disfonksiyonu" (Clemens 1966) olarak değiştirilmiştir (1).

Bozukluğun tanısı ile ilgili geçerli ve güvenilir sınıflandırma çalışmaları, Dünya Sağlık Örgütü'nün ICD-9 ve Amerika Psikiyatri Birliğinin DSM-II'de (1968) bu bozukluğu "Çocukluk Çağı Hiperkinetik Sendromu" olarak belirlemesi ile başlamıştır. DSM-III'de (1980) "Dikkat Eksikliği Bozukluğu", DSM-IIIR'da (1987) "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu" başlıkları altında incelenmiştir (1).

DSM-IV'de (1994) ise "Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları" başlığı altındadır ve dikkatsizliğin önde geldiği tip, hiperaktivite-dürtüsellüğün önde geldiği tip ve birleşik tip olmak üzere üç alt tipi bulunmaktadır. ICD-10'da "Hiperkinetik Sendrom" olarak isimlendirilmektedir.

2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

DEHB için verilen prevalans, ülkeler arası, hatta aynı ülke içinde bile çok büyük farklılıklar göstermektedir. DSM-IV tanısal sistemindeki değişiklik ve üç alt tip yaratılması DSM-IIIR'daki %3-5 olan prevalansı, %12'ye yükseltmiştir. Bunun olasılıkla dikkatsizliğin

önde geldiği tipinin eklenmesine bağlı olduğu düşünülmekte (1) ve bu alt tipin prevalansının %5.4 ile %9 arasında değiştiği bildirilmektedir (2,3).

Yapılan çalışmalar gözden geçirildiğinde çalışmaların büyük kısmının ilkökul çağında yapıldığı, bir tek bilgi kaynağına dayanarak tanı konulduğu zaman prevalansın yükseldiği, birden fazla bilgi kaynağı ile tanı konulduğu zaman ise bu prevalansın düştüğü gözlenmektedir (4).

DEHB hiperaktivite-impulsivitenin önde geldiği tipin, okul öncesi dönemde oldukça yaygın olduğu ancak klinik DEHB popülasyonunun sadece %2'sini temsil ettiği belirtilmektedir (1). Diğer yandan ergenlerde prevalansın %2 ile %6 arasında değiştiği bildirilmektedir (5).

Nolan ve arkadaşları, 3-18 yaşları arasında 3006 çocukla yaptıkları çalışmada DEHB prevalansını %15.8 olarak bulmuştur. Alt tip prevalansları ise, %9.9 dikkatsizliğin önde geldiği tip, %2.4 hiperaktivite-impulsivitenin önde geldiği tip, %3.6 bileşik tip olarak saptanmıştır (6). Kolombiya'da yapılan bir diğer çalışmada; 4-17 yaş arası okul çağı 176 erkek ve 154 kız incelenmiş ve alt grupların prevalansları, bileşik tip %6.4, dikkatsizliğin önde geldiği tip %4.8 ve hiperaktivite-impulsivitenin önde geldiği tip %0.3 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada E/K oranı 2/1 olarak bulunmuştur (7).

Bozukluk, erkek çocuklarda daha fazla oranda görülmektedir. Çocuklar arasında erkek/kız oranı 3/1, erişkinler arasında bu oran 2/1 veya daha düşüktür. DEHB'nin dikkatsizliğin önde geldiği tipinin kızlarda erkeklere oranla daha sık görüldüğü belirtilmektedir (8). Kızların esas olarak dikkat ve bilişsel alanda sorunlarının olması ve daha az oranda saldırgan-dürtüsel belirtiler göstermelerinin bu oranları etkileyebileceği düşünülmektedir (9).

2.1.3. ETİYOLOJİ

DEHB nedeni bilinmeyen heterojen bir bozukluktur. Genel olarak biyolojik ve psikososyal etkenlerin birlikte rol oynadığı düşünülmektedir (1).

2.1.3.1. Aile, Çevre, Psikososyal Ortam Etmenleri :

Ciddi evlilik sorunları, evlat edinilmiş olma, düşük sosyoekonomik düzey, geniş aile yapısı, anne ve babanın suç işlemeye yatkın yapılarının bulunması, annenin ruhsal hastalığının olması, DEHB gelişimi için risk etkenleri olarak değerlendirilmiştir (1).

2.1.3.2. Prenatal ve Doğumsal Etmenler :

Gebelik ve doğum komplikasyonları, düşük doğum ağırlığı, beyin travması, gebelik esnasında toksik maddelere maruz kalmanın birkaç çalışmada DEHB ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu konudaki çalışmalardan elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Diğer çalışmalarda doğum sırasındaki sorunların, fetal stres ve diğer doğum komplikasyonlarının, daha sonra ortaya çıkan yıkıcı davranış sorunları ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (10).

2.1.3.3. Genetik Etmenler :

Etiyolojide genetik etmenlerin önemi tartışmasızdır. DEHB büyük olasılıkla etiyolojik açıdan heterojen bir hastalıktır. Kalıtımın geçiş yolu karmaşıktır ve bu nedenle DEHB üzerinde etkide bulunan genetik etmenlerin henüz bilinmeyen çevresel etmenlerle birlikte hareket eden, oligojenik ve polijenik karakterlerde oldukları düşünülmektedir (11).

DEHB'li olguların anne babaları, DEHB görülme riski bakımından kontrollerin anne babaları ile karşılaştırıldığında, DEHB'li olguların babalarında görece riskin 1.9-8 kat, annelerinde 2.1-7.6 kat artmış olduğu bildirilmiştir (12).

Bu bozukluğu olan çocukların anne babalarının, alkolizm, antisosyal kişilik bozukluğu, histeri tanılarını kontrollere kıyasla daha yüksek oranlarda aldıkları gösterilmiştir (13).

Ayrıca, DEHB tanılı olguların akrabalarında, DEHB, antisosyal kişilik bozukluğu, major depresyon, madde bağımlılığı, anksiyete bozukluğu tanılarının görülmesinin normal kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (14).

DEHB'li yetişkinlerin kardeşlerinde yapılan bir çalışmada, olguların %41'nin kardeşlerinde DEHB saptanırken, normal kontrol grubunun kardeşlerinde hiç DEHB'ye rastlanmamıştır (14).

DEHB için görece risk oranı, monozigot ikizlerde 12-16, dizigot ikizlerde ve birinci derecede akrabalarda 5-8 ve ikinci derecede akrabalarda 2 olarak belirtilmektedir (15).

Bir başka çalışmada, evlat edinilmiş DEHB'li çocukların birinci derece akrabaları, evlat edinilmemiş DEHB'li çocukların birinci derece akrabaları ve evlat edinilmeyen DEHB'si olmayan normal kontrol grubunun birinci derece akrabaları, DEHB tanısı açısından karşılaştırılmıştır. Evlat edinilen çocukların akrabalarının %6'da, evlat edinilmeyen çocukların akrabalarının %18'de, normal kontrol grubunda ise %3 oranında bu tanının olduğu saptanmıştır. Sonuçlar DEHB'nin genetik aktarımında kanıt olarak yorumlanmıştır (16).

DEHB'nin genetik geçişinden sorumlu tek bir gen belirlenememiştir. Kalıtsal bileşen büyük olasılıkla poligeniktir. Gen araştırmaları daha çok dopaminerjik sistem üzerine

odaklanmıştır. Gen araştırmalarındaki DEHB ile ilgili en kesin bulgu, 11p 15.5 kromozomundaki dopamin D₄ reseptör geninin (DRD₄) kodlama bölgesi içerisinde, 48 baz çiftli bir tekrar alanı ile kurulan bağıntıdır. Bu 48 baz çiftli sekans, genellikle iki, üç, dört ya da yedi kez tekrarlanmakta ve yedi kez tekrarlanan olgularda DEHB riskinin arttığı düşünölmektedir (17).

Kromozom 5p15.3 üzerindeki dopamin taşıyıcı geni (DAT₁), dopamin D₅ reseptörü, dopamin B hidroksilaz genleri ve katekolamin-metil-transferaz geni ile DEHB arasında ilişki bildiren çalışmalar bulunmaktadır .

Warren ve arkadaşları, 6. kromozomda bulunan, bir major histokompatibilite kompleks gen bölgesindeki, C₄B komplement lokus allelinin yokluğu ile DEHB arasında ilişki bildirmişlerdir (20).

2.1.3.4. Nörotransmitterler :

DEHB olgularında nörokimyasal incelemeler yapan araştırmacılar, Dopamin (D), Noradrenalin (NA), Serotonin (S) gibi çeşitli nörotransmitter sistemlerinde işlev bozukluklarının olduğu fikrini ortaya atmışlardır. Prefrontal korteks (PFK) ve ilgili subkortikal yapılardaki nörotransmitter ve katekolaminlerin işlev bozukluğunun bilişsel işlevlerde bozulmaya yol açmış olabileceği düşünölmektedir (21).

PFK, çalışan belleği kullanarak davranışları yönlendirir, uygunsuz impulsları ve distraksiyonları önler, etkin bir şekilde plan oluşturmayı ve organizasyonu sağlar. DEHB'li bireylerde, tutarlı bir biçimde PFK işlevlerini ölçen testlerde bozukluk saptanmaktadır. Yine bu bireylerde, hem yapısal, hem de işlevsel görüntüleme çalışmalarında, PFK işlevlerinin değişmiş olduğu gözlenmektedir. PFK işlevleri, kritik nöromodulatörler olan NA ve D tarafından sağlanır (22).

DEHB tedavisinde kullanılan ilaçlar, özellikle de uyarıcılar, hem D hem de NA üzerinden etki ederler. Bu da hem adrenerjik hem de dopaminerjik sistemde olası işlev bozukluklarını kapsayan nörotransmitter hipotezini desteklemektedir.

Dopamin, DEHB ile en fazla ilişkilendirilen nörotransmitterdir ve hareket kontrolü ile ilgilidir. Psikostimulanların, DAT mekanizmalarını inhibe ederek dopamin seviyelerini artırıyor olmaları nedeni ile, dopaminin DEHB etiyolojisinde en fazla üzerinde durulması gereken nörotransmitter olduğu düşünölmektedir (23). Aşırı hareketlilik-dürtüsellik puanları ile DAT₁ alel ekspresyonları arasında pozitif bağıntı bulunduğu tespit edilmiştir (24).

Araştırmacılar, DEHB'li çocukları, dopamin işlevlerini ölçme yöntemlerinden biri olan spontan göz kırpmaya oranları yönünden incelemişlerdir. Dinleme, karşılıklı konuşma ve konuşmayı hatırlama gibi uyaranlar karşısındaki göz kırpmaya oranlarını değerlendirmişlerdir. DEHB'li çocuklarda, normal çocuklardan farklı olarak bu üç görev sırasında göz kırpmaya sayısında artış gözlenmemiş, hatta normallere göre daha az sayıda saptanmıştır (10). Bu bulgular dopamin sistem aktivitesindeki azalma ile uyumludur.

Biederman ve Spencer ise noradrenajik ilaçların DEHB tedavisinde etkili olması ve dikkat gibi yüksek kortikal işlevlerin sürdürülmesinde NA aktivasyonun gerekmesi nedeniyle, katekolamin disregülasyonunun DEHB etiyojisinde önemli olabileceğini öne sürmektedirler. DEHB'li bazı çocuklarda, artmış bazal NA aktivitesine bağlı kortikal aşırı uyarılma belirtileri gözlemlendiği belirtilmektedir (25).

Serotonerjik işlev bozukluğu, üzerinde durulan diğer bir konudur. Yıkıcı davranış bozukluğu tanısı olan çocukların beyin omurilik sıvısında (BOS) ya da kanda, serotonin ve metabolitlerinin düzeyleri ölçülmüş ve farmakolojik ajanlara verdikleri yanıtlar araştırılmıştır. Bir kısmında azalmış, bir kısmında artmış ama sonuçta anormal serotonerjik işlevleri olduğu saptanmıştır. Serotonin, DEHB'de en azından kısmi olarak hiperaktif ve dürtüsel davranışlardan sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir (26).

Askenazy ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; tanıdan bağımsız olarak dürtüsellik sergileyen ve hastanede yatarak ilk kez tedavi almakta olan 8 ergende, 6 haftalık bir zaman dilimi içerisinde, trombositlerdeki serotonin miktarı ile dürtüsellik ölçütleri arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon bulunmuştur (27).

2.1.3.5. Elektroenselalografi Değişiklikleri :

Elektroenselalografi (EEG) çalışmalarında DEHB'ye özgül bir EEG bozukluğu gösterilememiştir. Ancak, EEG çalışmalarında bildirilen sonuçların, santral sinir sisteminin olgunlaşmasındaki gecikmeyi gösterebileceği düşünölmektedir (28). Ayrıca, DEHB'nin alt tiplerini ayırt etmekte EEG tekniklerinin yararlı olduğu ileri sürölmektedir (29).

Baving ve arkadaşları, DEHB tanısı olan 117 erkek çocukta istirahat halindeyken gerçekeştirdikleri EEG çalışmalarında, sağ hemisfer negativitesinin azaldığını göstermişlerdir(30).

Turgay ve arkadaşları, DEHB'si olan ve tedaviye dirençli hastalarda yaptıkları bir çalışmada, rutin EEG, kantitatif EEG ve dinamik beyin işlevlerini görüntöleme (brain mapping) yöntemlerini uygulamışlardır. EEG'de %57 oranında çeşitli patolojik bulgular,

%23 oranında sınırdan patolojiler saptanmışlardır. En yaygın saptanan patolojik bulgular; yavaş dalga aktivitesi, genel paroksizmal aktivite ve temporal bölge patolojisidir. DEHB yanında başka ruhsal bozukluğu olanlarda, sadece DEHB tanısı almış olanlara kıyasla EEG bozukluğu daha fazla saptanmıştır. Brain mapping sonuçları ise frontal bölgede bozukluk olduğunu göstermiştir. Bu bulgular prefrontal bölgedeki yapısal ve nörokimyasal değişimlerle uyumlu olarak yorumlanmıştır (31).

Yaş sınırları 6-42 olan, DEHB tanısı bulunan 75 hastada yürütülen bir gelişimsel EEG çalışmasında, DEHB'lilerde fronto-santral β aktivitesinde tipik bir artış gözlenmiş, bu artışın hiperaktivite ile ilişkili olduğu ve yaş ilerlese bile sürdüğü ortaya çıkmıştır (32).

2.1.3.6. Yapısal Değişiklikler :

Filipek ve arkadaşları, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemi ile yaptıkları çalışmada, DEHB tanılı olguların toplam beyin hacimlerini kontrollere göre yaklaşık %5 oranında daha düşük bulmuşlardır. Ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir. Anterior superior beyaz cevher hacmi, DEHB'li olgularda kontrollerden daha düşük olarak saptanmıştır. Bu farklılık sağda istatistiksel olarak anlamlı iken solda anlamlılığa yakın bulunmuştur. Ayrıca DEHB'li olgularda sağda anlamlı düzeyde olmak üzere, sağ ve sol nukleus kaudatusun kontrollerden küçük olduğu bildirilmiştir (33).

50 kız çocuk ile gerçekleştirilen bir diğer MRG çalışmasında, daha önce erkek çocuklarda gösterilmiş olan kaudat ve serebellar vermis hacmindeki anormallikler doğrulanmıştır (34).

T2 ağırlıklı MRG yöntemi ile 11 DEHB tanılı ergen ile 20 kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmada, DEHB'lilerin sağ frontal lobunda sinyal keskinlik oranı daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, bu alanda myelinizasyon derecesinin yüksek olduğu ve belki de bunun frontostriatal işlev bozukluğunun kompensatuar mekanizması olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (35).

2.1.3.7. İşlevsel Değişiklikler :

DEHB tanısı alan 54 çocuk ve ergende, başka nedenlerle psikiyatri kliniğine başvuran ve DEHB tanısı almayan 18 psikiyatrik kontrolün SPECT (single photon emission computed tomography) bulguları karşılaştırılmış ve DEHB tanılı olguların %65'inde zihinsel ödev sırasında prefrontal kortekste kanlanma azlığına rastlanmıştır. Kontrol grubunda bu oran % 5 olarak belirlenmiştir (36).

Kim ve arkadaşlarının Tc-HMPAO (99m) SPECT yöntemi ile yaptıkları çalışmada; DEHB'lilerde, sağ lateral prefrontal korteks, sağ medial temporal korteks, sağ ve sol orbital korteks ve her iki taraf serebellar bölgelerde beyin kan akımında azalma tespit edilmiştir. Ayrıca, posterior beyin bölgelerinde (özellikle pariyetal ve oksipital loblarda) kan akımında bir miktar artma gösterilmiştir (37).

Ernst ve arkadaşları, fluoro-dopa pozitron emisyon tomografi (fluoro-dopa PET) ile DEHB tanısı alan ergen ve erişkinleri değerlendirmişler ve erişkinlerin frontal loblarındaki dopaminerjik etkinliğin normalden düşük olduğunu göstermişlerdir. Ancak aynı bulgu ergenlerden elde edilememiştir (38). Ernst ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer PET çalışmasında, 10 DEHB'li kız ergen ile 11 sağlıklı gönüllü karşılaştırılmıştır. DEHB grubunda parietal ve subkortikal bölgelerde sol hemisfer glukoz kullanımının sağa göre daha az olduğu tespit edilmiştir. Sağlıklı gönüllülerde ise bu bulgunun tersi bir sonuç elde edilmiştir (39).

DEHB tanısı bulunan erişkinlerde çalışma belleği sınanırken yapılan PET çalışmasında, anterior singulat bölgede hipoperfüzyon saptanmıştır (40).

Yapısal ve işlevsel özellikleri değerlendirmeye yönelik olarak gerçekleştirilen görüntüleme çalışmalarından elde edilen veriler, DEHB'li hastalarda sağ hemisferde frontal, striatal, serebellar bölgelerde anormallikler bulunduğu işaret etmektedir (41).

2.1.4. KLİNİK ÖZELLİKLER VE TANI

2.1.4.1. Hiperaktivite-Aşırı Hareketlilik (HA) :

Anne babalar DEHB'li çocuklarına ilişkin, çok küçük yaşlardan itibaren alışılmışın dışında enerji fazlalığı, daha az uyku ihtiyacı, yürümeden önce koşma, elbise, ayakkabı gibi eşyalarını çok çabuk eskitme, oyuncaklarla oynamak yerine onları bozup kırma, öfke nöbetleri, akranları ile iyi geçinememe, sürekli kıpırdanma, uzun süre bir yerde oturamama, yüksek sesle konuşma gibi belirtiler tanımlarlar. Aşırı hareketlilik yapılan eylemden bağımsızdır ve çocuğun gelişim düzeyine uygun değildir (1).

Hareketlilik; direkt gözlem, standardize edilmiş öğretmen-ebeveyn ölçekleri, aktivite ölçümü gibi yöntemlerle değerlendirilir (1).

Okul öncesi çocuklarda (3-5 yaş) değerlendirme, deneysel çocuk odasında doğrudan gözlem ile yapılır. DEHB'li çocuklar ile normal çocuklar arasında yapılandırılmış gözlemle

hareketlilikte farklılık olduğu belirtilmektedir ve okul öncesi çocuklarda serbest oyun ile değerlendirme yapılması önerilmemektedir (1).

Yaş büyüdükçe çocuklarda hiperaktivite azalır. Ergenlikte hiperaktivite kaybolmakla beraber erişkinlerde huzursuzluğu hissetmek olarak tanımlanır (1).

2.1.4.2. Dikkat Eksikliği (DE) :

Dikkatsizliğin önde geldiği tip DEHB, okul başarısında bozulma dışında, sosyal ve ailesel ilişkilerde de bazı güçlükler neden olur.

Öğretmenleri, bu çocukların sürekli geri kalmalarından, unutkan olmalarından, ödevini bitirmede ve ilerlemede beceriksiz oluşlarından, yavaş olduklarından yakınırlar. Sıklıkla bu çocuklar hayal kuran çocuklardır. Ödev başında kalma ve bitirme güçlüğü içerisindedirler. Dikkat sorunları, “dinlemiyormuş gibi”, “kafası dağınık”, “boşlukta” gibi terimlerle tanımlanır. Ayrıca motivasyon eksikliği ve birbirini izleyen komutları anlamakta güçlükleri de bulunur (1).

2.1.4.3. Dürtüsellik :

“Düşünmeden eyleme geçme”, “eyleme geçerken sebep sonuç bağlantısını kuramama”, “tehlikeli sonuçları düşünmeksizin eyleme girişme” şeklinde tanımlanmaktadır. Dürtüsellik; yüzme bilmediği halde derin bir yüzme havuzuna atlama, caddeye, arabaların önüne fırlama, çatıların tepesine tırmanma gibi hiç düşünmeden kendini tehlikeye atma davranışı şeklinde ortaya çıkabilir (1).

Saldırganlık ve antisosyal davranışlar, öğrenme yetersizlikleri, okul başarısızlığı, bilişsel sorunlar, yaşlılarla uyumsuzluk, aile sorunları, duygudurum belirtileri sıklıkla DEHB ile birlikte görülen diğer sorunlardır.

DSM-IV'e göre bu bozukluğun tanı ölçütleri şunlardır (43);

A. Aşağıdakilerden (1) veya (2) vardır:

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

Dikkatsizlik

(a) Çoğu zaman dikkatini ayrıntılara veremez ya da ev ödevlerinde, işlerinde ya da diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yapar.

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

(c) Doğrudan kendisine konuşulduğunda çoğu zaman dinlemiyormuş gibi görünür.

(d) Çoğu zaman yönergeleri izlemez ve ev ödevlerini, ufak tefek işleri yada iş yerindeki görevleri tamamlayamaz (karşıt olma bozukluğuna yada yönergeleri anlayamamaya bağılı değildir).

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

(f) Çoğu zaman sürekli mental çabayı gerektiren görevlerden kaçınır, bunları sevmez yada yer almaya karşı isteksizdir.

(g) Çoğu zaman üzerine aldığı görevler ya da etkinlikler için gerekli olan şeyler kaybeder (örneğin; oyuncaklar, okul ödevler, kalemler, kitaplar yada araç- gereçler).

(h) Çoğu zaman dikkati dış uyaranlarla çabuk dağılır.

(i) Günlük etkinliklerinde çoğu zaman unutkanır.

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

Hiperaktivite

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

(b) Çoğu zaman sınıfta yada oturması beklenen diğer durumlarda oturduğu yerden kalkar.

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

(d) Çoğu zaman, sakin bir biçimde, boş zamanlarını geçirme etkinliklerine katılma ya da oynama zorluğu vardır.

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

(f) Çoğu zaman çok konuşur.

İmpulsivite (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 (örn: başkalarının konuşmalarına yada oyunlarına burnunu sokar).

B. İşlevsellikte bozulmaya yol açmış olan bazı hiperaktif-impulsif semptomlar ya da dikkatsizlik semptomları yedi yaşından önce de vardır.

C. İki ya da daha fazla ortamda semptomlardan kaynaklanan bir işlevsel bozulma vardır (örn: okulda (yada işte) ve evde).

D. Toplumsal, okuldaki ya da mesleki 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 açıklanamaz (örn: Duygudurum bozukluğu, Anksiyete bozukluğu, Dissosiyatif bozukluk ya da bir Kişilik Bozukluğu).

Alt tipleri ise şöyle tanımlanmaktadır;

- Dikkat eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu, Bileşik Tip: Son altı ay boyunca hem A1, hem de A2 tanı ölçütü karşılanmışsa

- Dikkat eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu, Dikkatsizliğin önde geldiği tip: Son altı ay boyunca A1 tanı ölçütü karşılanmış, ancak A2 tanı ölçütü karşılanmamışsa

- Dikkat eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu, Hiperaktivite-Dürtüsellikğin önde geldiği tip: Son altı ay boyunca A2 tanı ölçütü karşılanmış, ancak A1 tanı ölçütü karşılanmamışsa

2.1.5. KOMORBİDİTE

2.1.5.1. Diğer yıkıcı davranış bozuklukları :

DEHB'lilerin yarısından fazlasının başka bir yıkıcı davranış bozukluğunun tanı kriterlerini karşıladığı belirtilmektedir. Ayrıca bu bozuklukların arasında güçlü bir ilişki olduğu savunulmaktadır (44).

Turgay ve arkadaşları, DEHB ve karşıt olma karşı gelme bozukluğu (KOKGB) birlikteliğini %40-95 olarak bildirmişlerdir (45). Yavaş'ın yaptığı çalışmada ise, davranım bozukluğu tanısı ile başvuran 101 çocuk ve ergenin % 85.6'sında DEHB'nin eşlik ettiği bulunmuştur (46).

Eiraldi ve arkadaşları, 6-12 yaşları arasındaki, 27'si DEHB bileşik tip ve 26'sı DEHB dikkatsizliğin önde geldiği tip tanısı olan 53 çocuğu, 33 sağlıklı kontrol ile karşılaştırmışlar ve DEHB bileşik tip ile KOKGB ve davranım bozukluğu (DB) arasında anlamlı bir ilişkinin olduğunu saptamışlardır. DEHB bileşik tip tanılı çocukların, DEHB dikkatsizliğin önde geldiği tip tanılı çocuklara göre anlamlı olarak daha fazla dışavurum sorunları gösterdikleri, DEHB bileşik tipte çocukların zeka bölümü ve sosyoekonomik düzeylerinin daha düşük bulunduğu belirtilmiştir (47).

2.1.5.2. Anksiyete ve Duygudurum Bozuklukları :

DEHB'lilerin üçte birinin anksiyete bozukluğu tanısını karşıladığı, anksiyete bozukluğunun, dikkatsizliğin önde geldiği tip DEHB'de, bileşik tip DEHB'ye göre daha fazla görüldüğü belirtilmektedir (47,48). Bir çalışmada, hem DEHB bileşik tip hem de DEHB dikkatsizliğin önde geldiği tip gruplarındaki çocuklarda, anksiyete bozuklukları ile duygudurum bozukluklarının normal kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı düzeyde daha fazla görüldüğü saptanmıştır (47). Turgay ve arkadaşları duygulanım bozuklukları için %15-75, anksiyete bozukluğu için %15-40 oranında birliktelik saptamışlardır (45).

DSM-IV tanı kriterlerine göre tanısız değerlendirme ile DEHB'li çocukların %6'sının majör depresyon tanısını karşıladığı belirtilmektedir (1).

DEHB ile Bipolar Bozukluk (BB) birlikteliği çalışmalarda daha az oranda tanımlanmıştır. Bazı klinik çalışmalarda, DEHB tanısı alan çocukların %16'sında aynı zamanda bipolar bozukluk saptanmıştır (1).

Biederman ve arkadaşlarının, yaptıkları 4 yıllık izleme çalışması sonunda, DEHB'li çocukların %11'inde başlangıçta saptanan bipolar bozukluk birlikteliğinin, dört yıl sonunda %12'ye yükseldiği bulunmuştur. DEHB ile bipolar bozukluk birlikteliğinin belirtilerin örtüşmesinden kaynaklanmadığı ileri sürülmüştür (49).

Çocukluk başlangıçlı bipolar bozuklukta DEHB'yi araştıran Faraone ve arkadaşları, 68 manik çocuk ve 42 manik ergeni, diğer ruhsal bozukluğu olanlar ve normal kontroller ile karşılaştırmışlardır. Manik çocuklarda DEHB oranının %93, çocukluk başlangıçlı manik ergenlerde DEHB oranının %88 ve ergenlik başlangıçlı manik ergenlerde ise DEHB oranının %59 olduğunu bulmuşlardır (50).

2.1.5.3. Madde Kullanımı :

Barkley ve arkadaşlarının 13 yıllık izlem çalışmalarında, DEHB tanısı olan 147 çocuk ile kontrol grubunda yer alan 75 çocuğu, başlangıçta, ergenlik ve genç erişkinlik döneminde değerlendirilmişlerdir. DEHB tanısı olan çocukların, genç erişkinlik döneminde anlamlı olarak daha fazla madde kullanımları olduğunu saptamışlardır (42).

O'Donnell ve arkadaşlarının dört yıl izledikleri 140 DEHB'li çocuk ve ergen ile 120 normal kontrolü karşılaştırdıkları çalışmalarında, DEHB'si olan çocukların izlem sonunda, anlamlı olarak daha fazla psikoaktif madde kullanım bozukluğu tanısı aldıklarını saptamışlardır. Bu araştırmaya göre, psikoaktif maddelerden hallusinojenler, esrar, ekstazi, steroidler ve nitröz oksit gibi ilaçların en fazla kullanılan ilaçlar olduğu saptanmıştır (51).

Bir başka çalışmada, yaşam boyu psikoaktif madde kullanım bozukluğu riskinin %52 olduğu belirtilmektedir (52).

2.1.5.4. Öğrenme Bozukluğu :

Öğrenme bozuklukları ile DEHB birlikteliği %10 ile %92 arasında değişmektedir ve bu durumun, öğrenme bozukluğunun tanımlanmasındaki farklılıklar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (1). Bununla birlikte, okuma, yazma, yazılı anlatım ve/veya aritmetik öğrenme bozukluklarının, ilkokul çağı DEHB'li çocuklarda yaklaşık %20-30 kadar olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (48).

2.1.5.5. Diğer Ruhsal Bozukluklar :

Birçok çalışma Gelişimsel Kordinasyon Bozukluğu ile DEHB arasında güçlü ilişkiden söz etmektedirler (1). DEHB ile Tourette bozukluğunun birlikteliğinin sık olduğu belirtilmektedir (1). Ayrıca Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) ile birlikteliğin bulunduğu ilişkin çalışmalar da bulunmaktadır (53).

2.1.6. GİDİŞ VE PROGNOZ

DEHB, iyi gidişli olan ya da sadece kişiyi sınırlayıcı bir bozukluk değildir. Klasik DEHB uzun sürelidir, sıklıkla ömür boyu devam edebilir. Motor aktivite genellikle geç çocukluk veya erken erişkinlik döneminde iyileşir. Motor aktivitedeki artış yaşla birlikte yerini huzursuzluk hissine bırakabilmektedir ve dışarıya iyi uyum yapmış bazı erişkinlerde bile devam edebilir. Turgay, hastaların en az %60'ında hastalığın önemli belirtilerinin ve özellikle dikkat eksikliğinin eskiden inanıldığı gibi ortadan kalkmadığı, gençlik ve erişkinlik yaşantısında da olumsuz etkilerinin sürdüğünü belirtmektedir (54).

2.1.6.1. Gençlik Çağı Sonuçları :

123 hiperaktif çocuk ve 60 kontrolün ortalama 15 yaşına kadar izlendiği çalışmada, DEHB'li gençlerin %71.5'inin, kontrollerin ise %3'ünün DSM-III-R tanı ölçütlerine göre DEHB tanısını karşıladıkları görülmüştür (1).

Çocukluğunda DEHB tanısı alanların % 70'inin ergenlik döneminde de önemli sorunlar yaşamaya devam ettikleri, toplumsal etkileşimde sorunlarının sık ve ciddi olduğu, aileleri ve arkadaşları ile ciddi ilişki sorunları olduğu görülmüştür (1).

Daha önce DEHB tanısı alan gençlerin öğrenme güçlüklerinin yoğun olduğu saptanmıştır (55). DEHB tanısı olan gençlerin % 58'inin en az bir yıl sınıfta kaldığı, % 40'nın ise özel eğitim sınıflarında tutulacak kadar ciddi eğitim sorunları olduğunu belirtilmiştir (1).

Barkley ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, DEHB'li gençlerin, kontrollerden en az üç kat daha sık KOKGB (%68) ve en az dört kat daha fazla DB (%39) tanısı aldıkları ortaya konmuştur (56).

2.1.6.2. Erişkinlik Çağı Sonuçları :

Erişkin çağı DEHB, ilgi artışı olmasına rağmen az olarak tanınabilen ve tedavi edilebilen bir bozukluktur (57).

Mannuzza ve arkadaşları, DSM III tanı ölçütlerine göre erişkinlerin % 4-11'inin DEHB tanısını karşıladığını belirtmişlerdir (58). Bu çalışmanın sonuçlarına göre, çocukluk çağında DEHB tanısı alanların erken erişkinlik döneminde değerlendirildiğinde, kontrol grubuna kıyasla 2-3 yıl daha az eğitim aldıkları saptanmıştır. 24-25 yaşlarında meslek açısından değerlendirildiğinde, daha düşük mesleki konumda oldukları, daha sık sorun yaşadıkları ve mesleki başarılarının daha düşük olduğu görülmüştür (58).

Bazı araştırmacıların antisosyal kişilik bozukluğu gelişme riskini değerlendirdikleri çalışmalarının sonuçlarına göre, çocukluk çağı DEHB tanısı olanlarda erişkinlikte antisosyal kişilik bozukluğu gelişme riski yüksektir. Weiss ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DEHB tanısı olanlarda antisosyal kişilik bozukluğu %23 civarında saptanmıştır. Kontrollerde bu oranın %2 olduğu belirtilmiştir (1). Mannuzza ve arkadaşları, DEHB'lilerde antisosyal kişilik bozukluğu oranlarını %12 ve 18, kontrol grubunda ise %2 ve 3 olarak bulmuşlardır (58). Barkley ve arkadaşları ise bu oranları %21 ve %4 olarak saptamışlardır (56).

SCID-II görüşmesi uygulanarak diğer kişilik bozuklukları tarandığında, çocukluk çağında DEHB tanısı olanların %19'unda pasif agresif kişilik bozukluğu, %14'ünde borderline kişilik bozukluğu, %5'inde narsisistik kişilik bozukluğu saptanmıştır. Kontrol grubunda ise bu yüzdeler sırasıyla %8, %2 ve %0 olarak bulunmuştur (56).

Çocukluk çağında DEHB tanısı alanlar 24-25 yaşlarında tekrar değerlendirildiklerinde, kontrol grubuna göre daha fazla major depresif bozukluk tanısı almışlardır (58).

DEHB'lilerin %12-16'sında madde kullanım bozukluğu olduğu saptanmıştır (58). Milberger ve arkadaşları ise kokain ve amfetamin kullanımı bakımından artmış risk saptamışlardır (59).

DEHB'lilerde kontrollere göre ilk cinsel ilişki yaşı daha erken olup (DEHB:15.4 yaş, kontrollerde:16.5 yaş), daha fazla sayıda cinsel ilişki partnerine sahip oldukları gösterilmiştir. Diğer yandan cinsel yolla bulaşan hastalıklar DEHB'lilerin %17'sinde saptanırken, kontrol

grubunda bu oran %4 olarak bulunmuştur. HIV testi uygulanmasına olguların %21'inde, kontrollerin ise %5.4'ünde gereksinim duyulmuştur (56).

2.1.7. TEDAVİ

DEHB'nin tedavisinde en önemli adım, klinik olarak bozukluğun tanısının doğru konması, hasta, aile ve okul ile iyi bir işbirliğinin kurulmasıdır. DEHB'nin takip ve tedavisinde psikososyal ve tıbbi tedavileri içeren çok yönlü yaklaşım gereklidir (9).

DEHB ile ilgili olarak yapılmış tedavi çalışmalarını inceleyen bir meta-analiz çalışmasında, ilaçla yapılan çalışmalara kıyasla davranışsal çalışmaların ne kadar az olduğuna dikkat çekilmiştir. Gözden geçirilen 26 makaleden sadece iki tanesinde davranışsal tedavi ile ilaç tedavisi uygulamaları kıyaslanmış, üç tanesinde ise kombinasyon tedavisi ile davranışsal ve farmakolojik tedaviler karşılaştırılmıştır (60).

DEHB tanısı konmuş 579 çocukta altı akademik merkezde yürütülmüş ilaç tedavisi yaklaşımı, yoğun davranışçı tedaviler ve kombine tedavi yaklaşımı (ilaç tedavisi ile birlikte yürütülen yoğun davranışçı tedaviler) ile standart toplumsal bakım hizmetleri karşılaştırılmıştır. Bu dört tedavi yönteminin etkinlikleri karşılaştırıldığında, dört grubun tümünde belirtilerin zamanla azaldığı, ancak gruplar arasında iyileşme açısından anlamlı farklılık bulunduğu gözlenmiştir. On dört ay süreyle uygulanan ilaç tedavisinin yada kombine tedavinin, tek başına davranışçı tedavileri uygulamaktan daha etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak davranışçı tedaviler uygulandığı zaman, DEHB'nin ana belirtileri dışında kalan hemen tüm belirtilerde en az ilaç tedavisi uygulanmış kadar başarı elde edilmiş olduğu görülmüştür. Bu belirtiler; hem anne babalar hem de çocuğun öğretmeni tarafından puanlanan sosyal beceriler, anne-baba-çocuk ilişkileri, çocuğun yaşlılarına oranla aldığı sosyometrik puanlar ve akademik başarı alanlarındadır. İlaç tedavisi yaklaşımlarından anlamlı derecede farklı olmamasına rağmen kombine tedavinin, halen en iyi sonuçların elde edildiği tedavi biçimi olduğu belirtilmektedir (61,62).

2.1.7.1. Psikososyal Tedaviler :

Aileye yönelik girişimler; DEHB tanısı ile ilgili bilgilendirmenin yapılması, eğitim, öğretim, destekleyici gruplar ve aile terapisi şeklinde olmaktadır.

Anne baba eğitim programları, sosyal öğrenme teorisi temellidir. Direkt eğitim, model olma, rol yapma ile anne babalara eğitim yöntemleri uygulanabilir. Olumlu davranışların pekiştirilmesi, cezalandırıcı yöntemlerin kullanımını azaltma, meydan okuyan, inatçı, dik

başlı ve uygunsuz davranışların etkileri ile baş etmeyi becerebilmeyi sağlamak amaçlanır. Bu yaklaşımlar, çocuğun ev içi yıkıcı davranışlarını azaltmak yanında anne babaların baş etme konusunda kendilerine güvenlerini artırma ve aile içi sorunları azaltmaya da yarar (21).

Aile sistemi dezorganize ya da kaotik ise aile terapileri yararlı olabilir. Böyle bir yaklaşım ile aile içi patolojilerin tanınıp ele alınması da sağlanır (8).

Anne babaların uygulayacağı, çocuğun yıkıcı davranışlarını azaltma ve okulla işbirliğini artırma amacını güden “günlük ev-okul raporları” ile puan kazandırma sistemi oldukça yararlı olabilir (9).

Sosyal beceri eğitimi programları, çocuğun sosyal gruba girmesini, karşılıklı konuşma becerisini geliştirmesini, sorun çözme becerisi ve dürtü-öfke kontrolü becerilerini kazanmasını amaçlar. Bu psikososyal yaklaşımlar, DEHB’li çocukların tedavisinde yardımcıdır. Aile üyeleri ve akranları arası etkileşimi daha doyurucu hale getirmek ve sosyal becerilerde kazanç sağlamak amacı vardır. Takım sporları, izcilik ve toplumsal aktiviteler, akranları ve diğer insanlar ile olumlu bir ilişki geliştirmeyi sağlar. Aynı zamanda benlik saygısının düzeltilmesine yardımcı olabilen değerli girişimlerdir (8).

Çocuğun ev ve okul ortamında, ilgisini dağıtıcı koşulların ve uyaranların düzenlenmesi de önemlidir. Aileye, evde sessiz bir ortam sağlanması, kolayca zedelenebilecek mobilyaları uzaklaştırmaları, oyuncakları ortadan kaldırmaları önerilebilir. Sınıf içinde ise çocuğun oturma yeri, özellikle ön sıralarda ve öğretmene çok yakın olmalıdır. Böylece çocuğun dikkati daha az dağılır ve daha kolay odaklanabilir.

Özel eğitim her zaman gerekli değildir. Ancak çoğu hastada yararlıdır. Eğer çocuk akademik nedenlerle ve diğer karmaşık sorunlarla özel okula gereksinim duyuyorsa, klinisyen bunu değerlendirmede ve okula yerleştirmede oldukça önemli rol oynar.

Birçok hastada daha önceki başarısızlıklarından doğan olumsuz duygular ve genel kötümserlik duyguları bulunmaktadır. Psikoterapinin amaçlarından birisi bu duyguların ve kaynaklarının ayırt edilip, etkinliklerinin azaltılmaya çalışılmasıdır. Çaresizlik ve yarımsızlık duygularına çocuğun içgörü kazanması önemlidir. Dürtüsel davranış kontrolü konusu tedavinin en önemli konularındandır. Önce düşünüp sonra davranmanın, önce düşünüp sonra konuşmanın öğrenilmesi gerekmektedir. Hastaların hiperaktif davranışlarının kendilerinde ve başkalarında uyandırdığı tepkileri anlamalarına yardımcı olunmalıdır (63). Hastaların büyük kısmı, kronik belki de yaşam boyu sürecek bir hastalıkla nasıl baş edebileceğini öğrenmek zorundadır. Bunun yanında, belirtilerinin, günlük yaşamlarını, kişiliklerini ve kişiler arası

ilişkilerini nasıl etkilediğini anlamaları da bu olumsuz etkilerin düzeltilmesinde yardımcı olabilir (63).

Herhangi bir depresyon, düşük benlik saygısı yada anksiyete belirtileri varsa bireysel psikoterapi yararlıdır (63).

Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT), sorun çözme stratejileri, kendini görüntüleyip izleme, kendi değerini anlama, kendini eğitmeyi öğretme alanlarında yararlıdır. BDT girişimleri, harekete geçmeden önce kişilerin başka hangi davranış şekillerini yapabileceklerini bilişsel olarak incelemelerini ve yavaşlamayı öğretmeyi amaçlar. Davranışçı terapilerde terapist, anne-baba yada öğretmenlerle çalışmalıdır. Olumlu davranışları pekiştirme ve akademik başarıyı arttırma, yıkıcı davranışları azaltmayı amaçlanır. BDT'lerde çocukların kendilerini eğitme yöntemi ile kendi kontrollerini arttırmaya çalışılır. DEHB'de davranışçı yöntem stratejileri, pozitif pekiştirme, mola verme, jeton biriktirmedir (21).

2.1.7.2. Farmakolojik Tedaviler :

2.1.7.2.1. Santral Sinir Sistemi (SSS) Uyarıcıları :

Bradley'nin 1937 yılında davranışsal bozukluk gösteren bir çocukta amfetamin sülfat (benzerdin) kullanması, genel olarak çocuk psikofarmakolojisinin bir disiplini olarak başlangıcı biçiminde kabul edilmektedir (1).

Çift kör, plasebo kontrolü araştırmalarda, uyarıcılar dikkat süresini düzeltme ve hiperaktivite ile impulsiviteyi azaltmada plasebodan önemli derecede üstün bulunmuştur. Çalışmaların çoğu çocuklar üzerinde yapılmasına karşın, çift-kör araştırmalar, çocukluk döneminde de yakınmaları olan ve dikkat eksikliği tanısı konmuş ergenlerin tedavisinde de metilfenidatın klinik etkinliği olduğunu göstermiştir (1).

Tablo 1: SSS Uyarıcılarının Sınıflandırması

<p>1. <u>KISA ETKİLİ UYARICILAR:</u> Metilfenidat (Ritalin), Dextroamfetamin (Dexedrine, Dextrostat), Adderal</p> <p>2. <u>UZUN ETKİLİ UYARICILAR:</u> Pemoline (Cylert), Metilfenidat-SR20 (Ritalin-SR), Dextroamphetemine (Dexedrine spansule), Dilamfetamine (Adderal XR)</p> <p>3. <u>YENİ UZUN ETKİLİ UYARICILAR:</u> OROS- MPH (Concerta)</p>

Etki Mekanizması:

Metilfenidat; presinaptik veziküllerden dopamini açığa çıkarır, dopaminin geri alınımını azaltır, monoamin oksidaz (MAO) enzim aktivitesini inhibe eder, sinaptik aralıktaki norepinefrin miktarını artırır ve post sinaptik hücre üzerinde uyarıcı etki gösterir. Metilfenidat-SR20 (Ritalin-SR), yavaş salınır ve kısa etkili formlara göre daha az etkili olduğu belirtilmektedir (64).

Dekstroamfetamin, dopamin ve noradrenalin arttırır. Bu etkisini, sinaptik aralığa salınan dopamini artırarak, presinaptik sinir hücrelerinin dopamin geri alınımını azaltarak ve MAO enzim aktivitesini inhibe ederek gösterir. Ayrıca serotonin kullanımına bağlı sinir hücresi iletimini de arttırır(1).

Pemolin ise kimyasal yapı bakımından amfetaminden farklıdır. Sadece hafif bir sempatikomimetik aktivite gösterir ve etkisini daha çok dopamine bağlı sinir hücresi iletimi şeklinde gösterir (1).

Adderal, dekstroamfetamine sakarin, amfetamin aspartat, dekstroamfetamin sulfat ve amfetamin sulfatın her birinin % 25 oranında karışımından oluşmuştur. Bu karışımın etkisi uzun zamanda hissedilir. Bazı çocuklarda sabah dozu ya da sabah ve öğle dozu verilmesi şeklinde kullanım tercih edilir (1).

FDA (Food and Drug Administration), uyarıcı ilaçlardan dekstroamfetaminin 3 yaşından sonra, metilfenidatın ise 6 yaşından sonra kullanımını onaylamıştır.

Hastalarda olabilecek diğer tıbbi hastalıklar gözden geçirildikten ve uyarıcı ilaçların kullanımının uygun olmadığı durumlar ayırt edildikten sonra uyarıcıların kullanımı şu sırayı izleyebilir:

- Çocuk altı yaşında yada üzerinde ise ilk seçilecek ilaç metilfenidat, altı yaşından küçük ise dekstroamfetamin olmalıdır.

- Metilfenidatın başarılı olmadığı yada yan etkilerinin kalıcı olduğu durumlarda ikinci seçenek olarak dekstroamfetamin kullanılmalıdır.

- Bazı klinisyenler bu iki ilacın başarısızlığında, etkileri ve yan etkileri çok benzeyen bir üçüncü SSS uyarıcısı olan pemolini kullanmayı istemezler. Bazıları ise pemolini kullanmadan daha sonraki ilaç grubuna geçmeyi istemezler. Eğer iki ilacın başarısızlığı yan etkilerinin çokluğuna bağlı değil de ilaç dozu kullanılabilir en yüksek noktaya geldiği halde olumlu yanıt alınamamasına bağlı ise üçüncü ilaç olarak pemolin denenebilir (63).

Uyarıcıların günde kaç kez ve haftanın kaç günü verilebileceği önemli bir karardır. Uyarıcıların en etkili olduğu davranışlar; dikkat ve konsantrasyon azlığı, yerinde duramama, aşırı hareketlilik ve saldırgan davranışlardır. DEHB, bazı çocuklarda, daha çok okulda öğrenmeyi güçleştiren bir biçimde kendini göstermektedir. Bu çocuklarda özellikle ilkokulun ilk bir iki yılında okul saatleri dışında ilaç kullanmak gerekemeyebilir. Aşırı hareketliliği ve saldırganlığı evde de sorun oluşturan çocuklarda ilacın günde üç kez ve haftanın yedi günü kullanılması önerilir.

Metilfenidat, altı yaş ve üzerindeki çocuklarda, günde 5 mg sabah kahvaltısı ve öğle yemeğinden sonra verilerek başlanabilir. Metilfenidatın en fazla kullanılabileceği doz toplam 60 mg/gün olarak belirlenmiştir. Birçok hastaya gereken ortalama doz genellikle 0.3-0.7 mg/kg olarak değişir ve günde iki ya da üç kere tekrarlanabilir. Dekstroamfetamin üç-beş yaş arası çocuklarda günde 2.5 mg ile başlanıp, haftada yada iki haftada bir kez 2.5 mg doz artırılması uygundur. Ortalama doz 0.3-1.5 mg/kg/gündür. Pemoline altı yaşından büyük çocuklarda günde bir kez 37.5 mg ile başlanıp, haftada 18.75 mg'lık artışlarla istenen sonuç alınana kadar artırıma devam edilebilir. En yüksek doz 112.5 mg/g olarak belirlenmiştir (63).

OROS-MPH (Concerta); DEHB tedavisinde diğer uyarıcılara alternatif olarak kullanılabileceği belirtilen yeni uzun etkili uyarıcıdır. Etkisi bir-iki saat gibi kısa sürede hızlı başlar ve sabahları tek doz verilmesinin ardından 10-12 saat gibi uzun süre etkisini sürdürebilir (65).OROS-MPH'nin laboratuvar ortamında değerlendirilmesinde, DEHB'nin dikkatsizlik ve davranışsal belirtilerini 12 saatlik periyod boyunca düzelttiği görülmüştür (66).

Willens ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 12 aylık dönemde öğretmenler ve anne babaların bildirimleri doğrultusunda, tedavinin başından sonuna kadar aynı başarıda süren bir etkisi olduğu, diğer yandan kullanan hastalar tarafından iyi tolere edilebildiği, tikler ve uyku kalitesi üzerine çok az etkili olduğu belirtilmiştir (67).

Yan Etkiler :

SSS uyarıcılarının yan etkileri birbirine benzerdir. Genellikle, metilfenidatın yan etkilerinin şiddetinin dekstroamfetamininkinden daha az olduğu belirtilmektedir. Yan etkiler bir çok hastada hemen ilaç kesilmesine varacak kadar şiddetli değildir. Yan etkilerin bir çoğu dozla ilgili olup doz ayarlanması ile yada birkaç hafta beklenmesi ile kendiliğinden ortadan kalkar. Çocuk ve gençlerin %1-3 kadarı, en düşük dozda bile yan etki gösterebilirler ve uyarıcı ilaçları rahat kullanamazlar. Bir çalışmada, 377 hastada oluşan yan etkiler gözden geçirildiğinde, metilfenidat kullananların %1.1'inde, dekstroamfetamin kullananların ise

%4.3'ünde ilaca başladıktan çok kısa bir süre sonra yan etkinin şiddeti nedeni ile ilacın kesildiği gösterilmiştir (63).

Metilfenidatın yan etkileri (68):

En sık görülen yan etkiler:

- Yaygın başlangıç yan etkileri (doz azaltılması denir):

İştahsızlık, kilo kaybı, irritabilite, karın ağrısı, emosyonel aşırı duyarlılık, kolay ağlama

- Seyrek ancak potansiyel olarak ciddi yan etkiler:

Motor tikler, Tourette Bozukluğu (alevlenme yada açığa çıkarma), depresyon, büyüme geriliği (ilaç kesildiğinde geri dönüşlü), taşikardi, hipertansiyon, hallüsinasyonlu psikoz, stereotipiler yada kompulsiyonlar

Seyrek görülen yan etkiler:

Uykusuzluk, disfori (özellikle yüksek dozda), azalmış sosyal ilgi, bozulmuş bilişsel test performansı (oldukça yüksek dozda), beklenen kilodan daha az beden ağırlığı, rebound aşırı etkinlik ve huzursuzluk (doz etkisini kaybettikçe), anksiyete, aşırı duyarlılık döküntüsü, konjonktivit

Yoksunluk belirtileri:

Uykusuzluk, rebound DEHB belirtileri, depresyon

Bu yan etkilerin bir çoğu birkaç hafta içinde azalır kaybolabilir. Kardiyovasküler yan etkilerde azalma diğerlerinden daha azdır.

Yüksek dozlarda ağız kuruluğu, pupiller dilatasyon, diş gıcırdatma, emosyonel labilite yapabilmekte ve uzun süreli yüksek doz kullanımında sanrılara ve paranoid şizofreniye neden olabilmektedir. Yüksek doz kullanımı ölümlü sonuçlanabilir ve ölümün en sık nedeni kardiyak aritmidir (69).

Dekstroamfetaminin yan etkileri:

İnsomnia, hiperaktivitede artma, iştah azlığı, epigastrik ağrı, bulantı ve kusmadır. Diskinezi ve psikotik belirtilere neden olabilir. Taşikardi, ekstremitelerde ince tremor, irritabilite, gerginlik, küçük uyaranlarla ağlama toksik etkileridir (69).

Pemolinin yan etkileri:

Pemolin alan hastalarda görülebilen ciddi yan etki ise hepatitdir (63).

İlaç Etkileşimleri :

Olası hipertansiyon krizlerinden kaçınmak için, uyarıcı ilaçlar monoaminoksidaz inhibitörleri (MAOI) ile birlikte kullanılmamalıdır veya MAOI ilaçların alınmasından en az

14 gün sonra verilmelidir. Trisiklik antidepresanlarla kombinasyonda, her ikisinin de etkileri artabilir. Uyarıcılar, semptomimetik ilaçların etkisini artırır. Antihistaminikler ve benzodiazepinlerin ise sedatif etkilerini azaltabilirler. Lityum, amfetaminlerin uyarıcı etkisini engelleyebilir. Amfetaminler, antiepileptiklerden fenitoin ve fenobarbital ile sinerjistik etkide bulunabilir (69).

Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar :

SSS uyarıcıları, tik bozukluğu, Tourette Bozukluğu, psikoz, otistik bozukluğu olan hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır. Çünkü uyarıcı ilaçlar bu bozuklukların şiddetini artırabilir yada yatışmış durumda olan bozuklukların yeniden ortaya çıkmasında rol oynayabilir.

Tik bozukluklarında uyarıcı ilaçların kullanılmasından kaçınmak yerine ilaç kullanılmasının gerekli olduğu hastalarda, iyi denetlenerek ilaca devam edilmesi önerilmektedir.

Aşırı anksiyetesi olan çocuklar da uyarıcılara pek iyi yanıt vermeyebilir.

Yaşları altıdan küçük olanlarda ve özellikle de dört yaşından küçük çocuklarda bu ilaçların etkileri pek iyi bilinmemektedir.

Sadece klinik gözlemlere dayalı bazı yayınlarda, uyarıcıların epileptik nöbetleri artırabileceği üzerinde durulmuştur. Uyarıcı ilaçlar DEHB belirtilerini azaltıyorlar ve epileptik nöbetleri artırmıyorlar ise kullanılmaya devam edilmeli, fakat epileptik nöbetlerin sıklığı, klinik olarak ve EEG ile izlenmelidir. Nöbetlerin uyarıcılarla artışı belirgin ise bu hastalarda uyarıcı ilaçlardan sakınılmalıdır (63).

2.1.7.2.2. Antidepresanlar :

Trisiklik antidepresanlar :

Uyarıcı ilaçlardan sonra tedavide en sık kullanılan ilaçlardır. Bu grup ilaçlar arasında en sık kullanılan ve üzerinde en fazla araştırma yapılmış olanlar ise imipramin ve desipramindir. Özellikle frontal bölgede dopamin ve noradrenalinini artırarak etki gösterirler. Uyarıcılar tolere edilemiyorsa veya DEHB'ye anksiyete ve depresyon eşlik ediyorsa kullanılması önerilmektedir(70).

Olumlu etkileri birkaç gün içinde görülebilmektedir ve antidepresan dozlardan çok daha düşük dozlarda etkili olmaktadır. Genel olarak hiperaktiviteyi azaltmalarına karşın, dikkat üzerine etkileri aynı derecede olmamaktadır. Günde ortalama 1-2 mg/kg imipraminin belirtileri kontrol edebileceği gözlenmiştir. Günde en fazla kullanılabilecek miktar 150 mg

olarak saptanmıştır. Desipramin 3-4 mg/kg/gün olarak önerilir. Nortriptilin, depresif bulguları olduğu için stimulan ilaçlara yanıt vermeyen çocuklarda, günde ortalama 50-75 mg dozda oldukça yararlıdır. Amitriptilinle tedaviye 10-25 mg/kg/gün dozla başlanması ve dozun, cevaba ve yan etkilere göre 1-2 haftada 100-150 mg'a yükseltilmesi önerilir (63).

Trisiklik antidepresanların kardiyotoksik etkilerinden dolayı, ilaca başlamadan önce ve ilaç alınırken düzenli aralıklarla elektrokardiyografi (EKG) takibi önerilmektedir (8).

Fluoksetin :

Serotonin geri alım inhibitörüdür. Çocuklarda duygudurum bozukluklarında etkili olduğu bilinmekte olup saldırgan davranışların azaltılmasında da etkisi vardır. Fluoksetin kullanılan çalışmalarda, günlük dozun 20-60 mg arasında değiştiği görülmektedir. Bazı hastalarda belirgin düzelmeler, bazılarında kısmi düzelmeler görüldüğü belirtilmektedir (63).

2.1.7.2.3. Antipsikotikler :

Antipsikotik ilaçların, aşırı hareketlilik, dürtüsellik, dikkati sürdürme güçlüğü ve engellenme eşiğinin düşüklüğü gibi belirtilerde etkin olduğu bildirilmiştir. Dikkat üzerine etkileri yoktur ve genel olarak DEHB üzerindeki olumlu etkileri uyarıcı ilaçlardan düşüktür. Bu ilaçların olası yoğun yan etkileri ve tedavide genel olarak uyarıcıların antipsikotiklere göre daha etkili oldukları göz önüne alınırsa, antipsikotikler, komplike olmamış DEHB tedavisinde genellikle önerilmemektedir. Ayrıca, bazı klinisyenler, geri dönüşümsüz tardiv diskinezi gelişebilmesi, sedatif etkileri, biliş ve öğrenme üzerine belirgin karıştırıcı etkilerinden dolayı antipsikotik ilaçları kullanmaktan kaçınılmaktadırlar (69).

Tioridazin'in 30-150 mg/gün dozda kullanımının, en çok DEHB ile birlikte zeka geriliği bulunanlarda yararlı olduğu saptanmıştır. Klorpromazin'in ise en yüksek 5 mg/gün olarak verildiğinde, çocuk üzerinde uyku hali ve sersemlik yaratmayacağı ve böylece öğrenmeyi olumsuz yönde etkilemeyebileceği bildirilmiştir. Haloperidol, günde 0,5-2,0 mg/gün tedavi dozunun üzerine çıkılmadan kullanılabilir. Günde iki kere 0,5 mg olarak başlanan risperidon dozunun, haftada bir 0,5 mg artırılarak, erişkin beden hacmindeki gençlerde günde en fazla 8 mg'a çıkılması önerilir (69).

2.1.7.2.4. Diğer İlaçlar :

Bupropion:

Özellikle DEHB'ye bipolar bozukluk eşlik eden hastalarda tercih edilebilir. Çocuklarda 3 mg/kg/gün başlangıç dozu olarak başlanıp, 1 mg/kg haftada iki kez artırılarak, en fazla 6 mg/kg olarak verilebilir. Erişkinlerde, sabah 100 mg doz ile başlanır. Etki süresi 12 saat

olması sebebiyle günde iki kez verilmesi önerilmektedir. En fazla verilebilecek doz günde iki kez 150 mg dır (1).

Klonidin:

Alfa₂ noradrenarjik reseptörleri uyararak etki gösteren bir merkezi antihipertansif ilaçtır. Presinaptik sinir hücrelerinden endojen noradrenalin salgılanmasını önleyerek etkisini gösterdiği öne sürülmüştür. Engellenme eşiğini yükselterek ve aşırı uyarılmayı azaltarak etki gösterir. Klonidine en iyi yanıt veren hastalar; bozukluğun erken yaşta ortaya çıktığı, hiperaktivite ve saldırganlığın belirgin olduğu, davranış bozukluklarının da bir arada bulunduğu olgulardır. Sadece dikkat azlığı bulunan olgularda pek iyi sonuçlar elde edilmediği belirtilmiştir (63).

Metilfenidat ile birlikte kullanılabilir ve bu durumda metilfenidatın ortalama %40 daha az dozda kullanılması gerekir. Tedaviye günde 0.05 mg doz ile başlanabilir. Her üç günde bir 0.05 mg artırılarak 4*0.05'e kadar erişilebilir (63).

Klonidin, uyarıcılara iyi yanıt vermeyen olgularda, uyarıcı kullanımını engelleyen ya da tedavi sırasında şiddeti artmış tik bozukluklarının varlığında, alternatif bir tedavi olarak önerilmektedir (72).

Yan etkileri; yorgunluk, somnolans, orta derecede hipotansiyon, ağız kuruluğu, sıvı retansiyonu, ilacın ani kesilmesine bağlı hipertansif krizdir. Ayrıca tedavi sırasında %5 oranında depresyon görülebileceği bildirilmektedir (69).

Guanfasin :

En önemli etkisi, aşırı uyarılma, hiperaktivite ile inhibisyon ve seçici dikkat gibi bilişsel görünümler üzerinedir. Hiperaktiveyi azaltmakta, engellenme eşiğini yükseltmekte ve duygulanımı düzeltmektedir (69).

Atomoksetin :

DEHB tedavisinde uyarıcı olmayan yeni selektif noradrenalin geri alım inhibitörüdür. İn vivo, in vitro, ex vivo çalışmalar, presinaptik noradrenaline yüksek selektif antagonist etki gösterdiğini, diğer nörotransmitter taşıyıcılarına, reseptörlere veya diğer noradrenalin reseptörlerine affinitesinin az olduğu yada hiç olmadığını göstermektedir (73). Yapılan çalışmalarda günlük dozun 1-1,8 mg/kg ve günde bir veya iki kez olacak şekilde kullanılması önerilmektedir (73). Çocuklarda doz aralığı 18-25 mg olarak belirtilmektedir (8).

Atomoksetin ile %34-38, plasebo ile %13-15.7 oranında DEHB skorlarında azalma saptanmıştır (73). Diğer bir çalışmada, atomoksetinin erişkinlerdeki DEHB tedavisinde, uyarıcılardan daha az etkili, plasebodan daha fazla etkili olduğu bulunmuştur (57).

2.2. KARŞIT OLMA KARŞI GELME BOZUKLUĞU

2.2.1. TANIM VE TARİHÇE

KOKGB, toplumsal normlara ve başkalarının temel haklarına saldırı olmaksızın, olumsuz, düşmanca ve karşı çıkma tarzındaki davranışlar ile belirli bir yıkıcı davranış bozukluğudur. Bu bozukluğun ilk belirtileri genellikle okul öncesi dönemde başlar. Ancak çoğunlukla okula başlama sonrası, yıkıcılık, kabadayılık, kavgacılık ve otoriteye karşı gelme davranışları görülür (74).

Bozukluk ilk olarak DSM-III'de (1980) "karşıt olma" olarak tanımlanmıştır. Tanı koymak için, beş kriterden ikisinin olması gerekiyordu. 1987 yılında düzenlenen DSM-III R'da önceki tanıma "karşı gelme" tanımı da eklenmiştir. Tanı kriterleri dokuza çıkarılarak en az beş kriterin olma zorunluluğu getirilmiştir. DSM-IV'de (1994) ise kriterler sekize indirilmiş ve en az dört kriterin olması gerekli görülmüştür. ICD-10'da ise, ilk kez, davranım bozukluğu kategorisinin altında yer almıştır (10).

2.2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Tanı kriterlerinin yakın zamana kadar sürekli değişmiş olması nedeniyle, epidemiyolojik veriler kesin değildir. Farklı çalışmalarda tanımlanan prevalansı, 1.7 ile 9.9 arasında değişmektedir. Ortalama prevalansı 5.7'dir (10).

Başlangıç yaşı, yaklaşık altı yaştır. Puberte öncesi dönemde erkeklerde daha sık görülürken, puberte sonrası görülme sıklığı, her iki cinsten eşittir. Bozukluk, genellikle düşük sosyoekonomik düzeyi olan ailelerin çocuklarında görülmektedir (10).

2.2.3. ETİYOLOJİ

Bu bozukluğun etiyolojisinde, gelişimsel ve multifaktöriyel etmenler sorumlu tutulmaktadır.

2.2.3.1. Biyolojik etmenler :

Bazı araştırmacılar, genetik etmenlerin, temperementin ve yapısal durumun, olumsuz sosyal etkiler ile birlikte bozukluğun ortaya çıkmasına neden olduğunu düşünmektedirler.

Önceki çalışmalarda elde edilen bulgulara göre, agresyon düzeyi yüksek insanlarda, BOS'ta 5-hidroksi indol asetikasit (5-HIAA) düzeylerinin düşüklüğü arasında bir korelasyon bulunmaktadır ve 5-hidroksitriptofan (5-HT) agonistine körleşmiş bir prolaktin yanıtı oluşmaktadır. 5-HT sistem aktivitesi ile agresyon arasında negatif bir korelasyon vardır (75).

Van Goozen ve arkadaşları, KOKGB/DB olan çocuklar ile normal kontrol grubunu karşılaştırmışlardır. KOKGB/DB olan çocuklarda, 5-HIAA düzeyleri anlamlı oranda düşük saptanmıştır (76).

Snock ve arkadaşları, 13'ünde DEHB komorbiditesi olan 20 KOKGB tanılı çocukta, 5-HT_{1B/1D} agonisti olan sumatriptana karşı, büyüme hormonu (GH) yanıtındaki değişiklikleri incelemişlerdir. KOKGB tanılı çocuklarda, kontrol grubundan anlamlı oranda daha güçlü bir GH yanıtı saptamışlardır. Sonuçta, bu bozukluğu olan çocuklarda, postsinaptik 5-HT_{1B/1D} reseptörlerinin işlevsel olarak daha duyarlı olduğunu belirtmişlerdir (77).

2.2.3.2. Psikolojik etmenler :

Bağlanma alanında çalışan araştırmacılar, güvensiz bağlanma ve yıkıcı davranış bozukluklarındaki davranış sorunlarının benzer olduğunu düşünmektedirler. Antisosyal davranışın, tepkisiz anne davranışına tepki ile ilişkili olabileceğini ileri sürmektedirler. KOKGB'nin, anksiyöz ve kaçınan bağlanma paternleri ile ilişkisi olabileceği tanımlanmıştır. Güvensiz bağlanma, erkek çocuklarda agresyona ve sınıfta çok sayıda davranış sorunlarına neden olmaktadır. Ayrıca agresif çocuklarda, sosyal uyararı işleme süreçlerinde sorun saptanmıştır (10).

2.2.3.3. Sosyal etmenler :

Olumsuz aile ortamı, ebeveynliğin yetersiz olması, sosyoekonomik düzeyin düşük olması, suç oranının yüksek olduğu semtlerde yaşama, bozukluğun gelişiminde önemli etmenlerdir (10).

2.2.3.4. Gelişimsel etmenler:

KOKGB'nin en önemli konularından biri de davranım bozukluğu yada antisosyal kişilik bozukluğu gelişme riskidir. Bir izlem çalışmasında, KOKGB'li erkek çocukların 1/3'de davranım bozukluğu geliştiği saptanmıştır. Ayrıca davranım bozukluğu olan çocuklar

değerlendirildiğinde, %90 oranında geçmiş öykülerinde, KOKGB tanı ölçütlerini karşıladığı belirlenmiştir (10).

2.2.4. TANI VE KLİNİK ÖZELLİKLER

KOKGB olan çocukların, genellikle otorite figürü olan yetişkinlerle tartışan, öfkeli, kızgın, kolay gücenen özellikleri vardır. Sürekli olarak yetişkinlerin beklentilerine ve kurallara karşı gelirler. Kendi hatalarından ve yanlış davranışlarından başkalarını suçlarlar. Çevresindekiler bu tutumlarından rahatsız oldukları halde, davranışlarına hemen akılcı nedenler gösterirler (10). KOKGB, genellikle kronik bir medikal hastalığa eşlik edebilir. Bu bozukluğu olan çocuklarda zeka ve öğrenme değerlendirilmelidir (10).

DSM-IV tanı ölçütleri şunlardır (43);

A. En az altı ay süren, bu sırada aşağıdakilerden dördünün (yada daha fazlasının)

bulduğu bir negativistik, hostile ve karşı gelme davranışı örüntüsü:

- (1) sık sık hiddetlenir (huysuzlaşır)
- (2) sık sık büyükleri ile tartışmaya girer
- (3) büyüklerinin isteklerine yada kurallarına uymaya çoğu zaman etkin bir biçimde karşı gelir yada reddeder
- (4) çoğu zaman, isteyerek, başkalarını kızdıran şeyler yapar
- (5) kendi yaramazlıkları için çoğu zaman başkalarını suçlar
- (6) çoğu zaman alıngandır, çabuk darılır yada başkalarınca kolay kızdırılır
- (7) çoğu zaman içerlemiş, kızgın ve gücendiriktir
- (8) çoğu zaman kincidir ve intikam almak ister

B. Bu davranış bozukluğu toplumsal, okuldaki yada mesleki işlevsellikte klinik açıdan önemli derecede bozulmaya neden olur.

C. Bu davranışlar sadece bir Psikotik Bozukluk yada Duygudurum Bozukluğunun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır.

D. Davranım Bozukluğu için tanı ölçütlerini karşılamamaktadır, kişi 18 yaşında yada daha ileri bir yaşta ise Antisosyal Kişilik Bozukluğu için tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

2.2.5. AYIRICI TANI VE KOMORBİDİTE

Erken çocukluk ve ergenlik gibi gelişimin bazı dönemlerinde, karşı gelme ve zıtlama davranışları görülebilir. Bu durum normal ve uyumsal bir süreçtir. Gelişimsel dönemlerdeki karşı gelme davranışı kısa süreli olup aynı gelişimsel süreçteki çocuklar ile benzerdir (10).

KOKGB'yi davranım bozukluğundan ayırt eden, suç işleme, kanun ihlali, başkalarının hakkına müdahale davranışlarının bulunmamasıdır.

Karşıt olma davranışı, distimik bozukluk, major depresyon ve erken başlangıçlı bipolar I' de antagonistik bir davranış olarak görülebilir. Yine özellikle ayrılık anksiyetesi bozukluğu olmak üzere diğer anksiyete bozukluklarında da öfke denetim güçlüğü olabilir. Yaygın gelişimsel bozukluklarda (YGB) da karşıt olma davranışı sıktır. Ancak KOKGB'de, YGB'deki bizar semptomlar bulunmamaktadır (10).

KOKGB komorbiditesi, en fazla DEHB ile olmaktadır. Turgay ve arkadaşları, KOKGB ve DEHB birlikteliğini %40-95 olarak bildirmişlerdir (45). Bu iki bozukluk birlikte ise prognoz daha kötü olmaktadır (10).

Angold ve arkadaşları çalışmalarında, KOKGB ve DB'nin en sık komorbidite gösterdiği bozuklukların, DEHB (% 50), depresyon (%30), anksiyete bozuklukları (%30) ve öğrenme bozuklukları (%30-40) olduğunu saptamışlardır (78).

2.2.6. GİDİŞ VE PROGNOZ

Üç yıllık bir izlem çalışmasında, hastalığın doğal gidişi ve tedaviye yanıtı ile ilgili net bir bilgi elde edilemediği belirtilmektedir. Çocukların yarısında, üç yıl sonunda semptomların stabil bir şekilde sürdüğü, % 25'nin izlem sonunda hiçbir tanı almadıkları, % 25'de DB, %25'de antisosyal kişilik bozukluğu geliştiği saptanmıştır (10). KOKGB'li tüm olgular DB'ye dönüşme de genellikle bu yolun işlediği görülmektedir (79).

Prognoz, çeşitli etkenlere bağlı olmaktadır. Bozukluğun şiddeti, aile işlevleri, DB, öğrenme bozukluğu, duygudurum bozuklukları, madde kötüye kullanımı gibi bozuklukların eşlik edip etmemesi prognozu etkileyen önemli etmenlerdir (74).

2.2.7. TEDAVİ

Bozukluğun tedavisinde, çocuk veya ergenin bireysel psikoterapisi, aile rehberliği, aile işlevselliğinin bozuk olduğu durumlarda aile terapisi gereklidir. Kriz durumlarında, yoğun görüşmeler ile krize müdahale edilmesi önemlidir.

Psikofarmakolojik yaklaşımlar, özellikle komorbid bozuklukların olduğu durumlarda uygulanmaktadır. KOKGB'na özgül ilaç bulunmamaktadır (10).

2.3. DAVRANIM BOZUKLUĞU

2.3.1. TANIM VE TARİHÇE

Davranım bozukluğunun temel özellikleri, başkalarının temel haklarının veya yaşa uygun toplumsal norm ve kuralların, sürekli ve tekrarlayıcı bir biçimde saldırıya uğratılmasıdır. Semptomlar dört alandadır; insanlara ve hayvanlara yönelik agresyon, eşyalara zarar verme, hırsızlık ve dolandırıcılık, kurallara karşı gelme.

İlk kez 1952 yılında DSM-I'de erişkinler için "sosyopatik kişilik: antisosyal davranışlar" kategorisinde tanımlanmıştır. DSM-II (1975), çocuk ve gençlerin davranış bozuklukları başlığı altında "çocukluk çağının asosyal agresif reaksiyonları" olarak tanımlamıştır (1).

DSM-III (1980)'de davranım bozukluğu olarak yeni bir tanımlama yapılmıştır. Agresif, agresif olmayan, sosyal ve asosyal şeklinde dört farklı kategoriye ayrılmıştır. DSM-III R (1987)'de üç alt tip oluşturulmuştur; yalnız agresif tip, grup tip ve ayrılaşmamış tip. Tanı konması için istenmeyen 13 davranıştan üç tanesinin olmasının gerektiği belirtilmiştir (1).

DSM-IV (1994)'de ise bazı ufak değişiklikler yapılmıştır. 15 antisosyal davranıştan üç tanesinin, 12 ay süreyle olması, en az bir semptomun altı ay süreyle devam etmesi gerekliliği konmuştur (1).

2.3.2. EPİDEMİYOLOJİ

Davranım bozukluğu, sık tanı konulan ve tedavi edilen bir bozukluktur. Toplumdaki sıklığı %1.5 ile %3.4 arasında değişmektedir. Fakat çalışmalarda %1'den %16'ya kadar değişen sıklık bildirilmiştir. Erkeklerde kızlardan 3-5 kat daha sık görülür (10).

Okul öncesi dönemden geç ergenliğe kadar olan dönemde bozukluğun görülebileceği belirtilse de ön ergenlik döneminde pik yapmaktadır (10). Epidemiyolojik çalışmaların çoğu, DB'nin adolesanlarda daha yaygın olarak görüldüğünü belirtmektedir (80).

Genellikle de alt sosyoekonomik ve kültürel düzeydeki ailelerin çocuklarında sık görülmektedir (74).

2.3.3. ETİYOLOJİ

Araştırmacıların çoğu, DB'nin heterojen bir bozukluk olduğunu düşünmektedir. Bozukluğu açıklayabilecek tek bir etmenden çok, genetik yatkınlık ile çevresel etmenlerin etkileşerek bozukluğun ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bozukluğun gelişimsel doğada olduğu yönünde fikir birliği vardır (10).

En çok kabul gören modele göre; tek başına izole bir etmenden çok, risk etmenlerinin aşama aşama birikmesi ve koruyucu etkenlerin zayıf olması yada hiç olmaması nedeniyle oluşmaktadır (10).

2.3.3.1. Biyolojik etmenler :

Bozukluğun ailesel yüklülüğü, genetik bir risk olabileceğini düşündürmektedir. İkizler ve evlat edinilmiş çocuklar ile yapılan genetik çalışmalar, tek bir gen yada gen kombinasyonlarından çok risk etmenlerine yatkınlığın neden olabileceğini göstermektedir (10). Okul çağı çocuklarında yapılan bir çalışmada, DB'nin, DEHB varlığında genetik bir komponente sahip olduğu görülmüş (81).

Bir diğer çalışılan alan ise otonom sinir sistemidir. Erken başlangıçlı DB'de, düşük bazal aktivite ve hiporeaktivite olduğu saptanırken, geç başlangıçlı DB'de yüksek bazal aktivite ve hiperreaktivitenin olduğu saptanmıştır (10). Otonomik yanıtlardaki bozukluğun, frontal lobun ventromedial kısmı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (1).

Dopaminerjik ve noradrenerjik aktivitede anormallikler yanı sıra yakın zamandaki çalışmalar serotonin aktivitesinde de sorun olduğunu düşündürmektedir (10). Hem farmakolojik hem de klinik çalışmalar, agresyon ve impulsivitede serotoninin de anahtar bir rol oynadığını göstermektedir. 5-HT sistem aktivitesi ile agresyon arasında negatif bir korelasyon vardır (75). Coccaro ve arkadaşları, DB'si olan hastalarda, beyin serotonin düzeylerinde azalma olduğunu saptamışlardır (82).

Ayrıca cinsiyet pek çok çalışmada belirlenmiş bir risk etkenidir. Cinsiyete özgü hormonların özellikle de androjenlerin etkisinden söz edilmekle birlikte araştırma sonuçları oldukça çelişkilidir. Hayvan çalışmalarında, androjenlerin, beyin gelişimi, sosyalleşme ve agresyon üzerine önemli etkilerinin olduğu saptanmıştır (10). Bazı klinik çalışmalarda, agresif bireylerin, plazma ve BOS'daki testosteron seviyelerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur

Bozukluğun ortaya çıkmasında, çocuğun temperementinin önemli olduğu bulunmuştur. Zor temperementi olan çocuklarda bozukluğun daha sık görüldüğü belirtilmektedir. Yetersiz ebeveynin varlığı yada sürekli ebeveynin öfkesini çekme, ileride görülebilecek davranış

sorunları ile direk ilişkili olmaktadır. Erken yaşlarda uygunsuz agresyon ifadesi, özellikle çekingen özellikler ile birlikte ise DB'nin oluşumu için risk oluşturmaktadır (10).

Kronik hastalıklarda, özellikle de SSS'ni primer etkileyenlerde, DB prevalansı artmaktadır. Kronik hastalığı olan çocuklarda, sağlıklı olanlara göre üç kat artmış risk varken, SSS'ni etkileyen kronik hastalıklarda ise risk beş kat artmaktadır (10).

2.3.3.2. Psikolojik etmenler :

Davranım bozukluğu, psikolojik alanlardaki çeşitli ve kompleks bozukluklar ile ilişkilidir. Bu bozuklukların nedenleri net olarak bilinmemektedir. Ancak, bazı özel çevresel etmenlerin önemli olduğu düşünülmektedir. Akademik başarının düşük olması, öğrenme bozukluğu, hiperaktivite, dikkat sorunları, DB ile ilişkilidir. Ebeveyn işlevselliğinin yetersiz olduğu durumlarda hiperaktivite, DB'nin hızlı gelişimi için risk oluşturmaktadır. Ayrıca frontal ve temporal lobların disfonksiyonuna bağlı nöropsikolojik sorunlar yine risk etkenidir. Yine, DB olan çocuklarda, uygun yanıtların oluşturulmasındaki yetersizlik, sorun çözme ve coşkusal gerilimlerini düzenleme becerilerindeki kısıtlılık sık rastlanan durumlardır (10).

2.3.3.3. Sosyal etmenler :

Aile işlevselliğinin bozuk olması, ailede alkol ve madde bağımlılığı ve diğer psikiyatrik bozuklukları olan kişilerin varlığı, anne baba arası ilişki sorunları ve özellikle yetersiz ebeveynin olması, DB ile ilişkilidir. İhmal-istismar eden ebeveynin olması ve çocuğa kötü davranılması, DB gelişimi için artmış bir risk olmaktadır. Riski artıran ebeveyn paterni, çocuğun zorlayıcı davranışlarına karşı tutarsız yanıtlar veren ve onun isteklerine teslim olan davranış olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca, olumsuz barınma şartları, kalabalık ortam, yoksulluk gibi sosyoekonomik açıdan yaşanan zorluklar olumsuz bir etmen olmaktadır (10).

2.3.3.4. Koruyucu etmenler :

Çocuğun kolay temperamentinin olması, yüksek bazal otonom sinir sistemi aktivitesi, okul dışında ilgi alanlarının bulunması, zeka düzeyinin yüksek olması koruyucu etmenlerdendir (10).

2.3.4. TANI VE KLİNİK ÖZELLİKLER

Davranım bozukluğu, ani başlangıçlı bir bozukluk değildir. Genellikle önce hafif düzeyde davranış sorunları başlar, sonrasında giderek belirtiler şiddetlenir (10).

Davranış sorunları çeşitli şekillerde görülebilir. Akranlarına karşı tehdit edici, fiziksel saldırılar olabilir. Yetişkinlere karşı ise öfkeli dirler, zıtları lar, sözel olarak taciz edici

olabilirler. Sürekli yalan söyleme ve şiddete başvurma sık görülen davranışlardır. Diğer insanların duygu, arzu, istek ve beklentilerini umursamazlar. Katı ve arsız olabilirler. Yaptıkları davranışlardan suçluluk yada pişmanlık duymayabilirler. Empati yapamazlar. Engellenme eşikleri düşüktür, kendilerine güvenleri azdır (10).

Erkeklerde, çalma, kavga, sabotaj, okul ve disiplin sorunları, kızlarda daha çok evden yada okuldan kaçma, yalan söyleme ve fahişelik gibi davranış sorunları sık görülmektedir (10).

DB, başlangıç yaşına göre çocukluk yada ergenlik çağı başlangıçlı olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. 10 yaşından önce başlayan çocukluk çağı başlangıçlı tipinde, agresyon ve nöropsikiyatrik bozukluklar daha fazladır ve prognozu daha kötüdür (10).

DSM-IV tanı ölçütleri şunlardır (43);

A. En azından bir tanı ölçütünün son altı aydır bulunması koşuluyla, aşağıdaki tanı ölçütlerinden üçünün (yada daha fazlasının) son 12 aydır bulunuyor olması ile kendini gösteren, başkalarının temel haklarına saldırıldığı yada yaşa uygun başlıca toplumsal değerlerin yada kuralların hiçe sayıldığı, yineleyici bir biçimde yada sürekli olarak görülen bir davranış örüntüsü:

İnsanlara yada hayvanlara karşı gösterilen saldırganlık

- (1) çoğu zaman başkalarına kabadayılık eder, gözdağı verir yada gözünü korkutur
- (2) çoğu zaman kavga-dövüş başlatır
- (3) başkalarının ciddi bir biçimde fiziksel olarak yaralanmasına neden olacak bir silah kullanmıştır (örn; bir değnek, taş, kırık şişe, bıçak, tabanca)
- (4) insanlara karşı fiziksel olarak acımasız davranmıştır
- (5) hayvanlara karşı fiziksel olarak acımasız davranmıştır
- (6) başkasının gözü önünde çalmıştır (örn; saldırıp soyma, çanta kapıp kaçma, göz korkutarak alma, silahlı soygun)
- (7) birisini cinsel etkinlikte bulunması için zorlamıştır

Eşyalara zarar verme

- (8) ciddi hasar vermek amacıyla isteyerek yangın çıkarmıştır
- (9) isteyerek başkalarının malına mülküne zarar vermiştir (yangın çıkarma dışında)

Dolandırıcılık yada hırsızlık

- (10) bir başkasının evine, binasına yada arabasına zorla girmiştir
- (11) bir şey elde etmek, bir çıkar sağlamak yada yükümlülüklerinden kaçınmak için çoğu zaman yalan söyler
- (12) hiç kimse görmeden değerli şeyler çalmıştır (örn; kırmadan ve içeri girmeden mağazalardan mal çalma, sahtekarlık)

Kuralları ciddi bir biçimde bozma (ihlal etme)

- (13) 13 yaşından önce başlayarak, ailenin yasaklarına karşın çoğu zaman geceyi dışarıda geçirmektedir
- (14) anne babasının yada onların yerini tutan kişilerin evinde yaşarken en az iki kez geceleyin evden kaçmıştır (yada uzun süre geri dönmemeişse bir kez)
- (15) 13 yaşından önce başlayarak çoğu zaman okuldan kaçmıştır

B. Bu davranış bozukluğu toplumsal, okuldaki yada mesleki işlevsellikte klinik açıdan önemli derecede bozulmaya neden olur

C. Kişi, 18 yaşında yada daha ileri bir yaşta ise Antisosyal Kişilik Bozukluğunun tanı ölçütlerini karşılamamaktadır

Başlangıç yaşına göre tipini belirtiniz:

Çocuklukta başlayan tip: Davranım bozukluğuna özgü en az bir tanı ölçütü 10 yaşından önce ortaya çıkmıştır

Ergenlikte başlayan tip : Davranım bozukluğuna özgü hiç bir tanı ölçütü 10 yaşından önce başlamamıştır

Ağırlık derecesini belirtiniz:

Hafif : tanı koymak için en az gerekli olan davranım sorunlarından, varsa bile, az fazlası vardır ve davranım sorunları başkalarına çok az zarar vermektedir (örn; yalan söyleme, okuldan kaçma, hava karardıktan sonra izin almadan dışarıda kalma)

Orta : davranım sorunlarının sayısı ve başkalarının üzerine etkisi “hafif” ve “ağır” arasında orta bir yerdedir (örn; başkası görmeden çalma, yıkıp dökme)

Ağır : tanı koymak için en az gerekli olduğundan çok daha fazla davranım sorunu vardır yada davranım sorunları başkalarına oldukça fazla zarara neden olmaktadır (örn; cinsel ilişkiye zorlama, fiziksel acımasızlık, bir silah kullanma, başkasının gözü önünde çalma, kırıp girme)

2.3.5. AYIRICI TANI VE KOMORBİDİTE

Ayırıcı tanıda öncelikle, agresif davranışa yol açabilecek, kafa travması, SSS'ni etkileyen hastalıklar ve iz-element eksikliği olup olmadığı değerlendirilmelidir. Bazen de saldırgan davranışlar, psikomotor epilepsi nöbetlerinin bir belirtisi olabilir (10).

Çocuk ve ergenin antisosyal davranışı sık karışan bir bozukluktur. Ancak tek bir eylemin olması ve tekrarlamaması ile DB'den ayrılır. Özellikle paranoid bir sürecin eşlik ettiği psikotik bozukluklar, DB ile karışabilir. İçerik bozukluklarından duygudurum bozuklukları, posttravmatik stres bozukluğu ve disosiyatif bozukluklar ile de ayrılması önemlidir (10). Dikkat ve davranış sorunları, manik yada hipomanik duruma bağlı olabilir (80).

KOKGB, antisosyal kişilik bozukluğu, dürtü denetim bozukluğu da değerlendirilmelidir. Duyusal algı bozukluğu (görsel, işitsel), altta yatan fiziksel bir hastalık, gelişimsel gecikme ve madde kullanımı açısından incelenmelidir (80).

DB ile DEHB çok sık birliktelik gösteren iki bozukluktur. DEHB'li gençlerin yaklaşık %50'de KOKGB ve/veya DB komorbiditesi vardır. DB'li adolesanların 2/3'ünde DEHB vardır, tek başına DB sık değildir (80). Özellikle ön ergenlik döneminde sıklık artmaktadır. Eğer DEHB eşlik ediyorsa, DB daha erken başlamaktadır ve prognozu daha kötüdür. Bu bozuklukların tipik sırası şöyle tanımlanmıştır; DEHB, KOKGB, DB, alkol ve madde kullanımı, antisosyal kişilik bozukluğu (10).

Yavaş'ın yaptığı çalışmada, davranım bozukluğu tanısı ile başvuran 101 çocuk ve ergenin %85.6'sında DEHB'nin eşlik ettiği bulunmuştur (10). Benzer bir diğer çalışmada bu oran %93 olarak saptanmıştır (83).

Duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları ve özellikle ergenlerde somatizasyon bozukluğu sık birlikteliği olan bozukluklardır. Diğer yaygın görülen komorbidite durumları; madde kullanımı, tik bozukluğu, öğrenme bozuklukları ve mental retardasyondur (80).

2.3.6. GİDİŞ VE PROGNOZ

Farklı çalışmalarda, antisosyal kişilik bozukluğu gelişme riskinin % 40 olduğu belirtilmektedir. Geri kalanlarda ise işlevsellik etkilenmiştir. Kişiler arası ilişkilerinde, kendilerini destekleyebilmelerinde, sağlıklı yaşam şeklini sürdürebilmelerinde sorun yaşamaktadırlar (10).

2.3.7. TEDAVİ

Çalışmalarda geniş tedavi seçenekleri tanımlanmaya çalışılmıştır. Erken müdahale ve koruyucu yaklaşımların tedaviden daha etkili olduğu belirtilmektedir. Erken tedavi prognozu olumlu etkilemektedir (10).

Okul öncesi dönemde DB nadir görülmektedir. Ancak erken müdahale önemlidir. Çocuğun temperement özelliklerinin tanımlanması, normal büyüme ve gelişme ile ilgili ailenin bilgilendirilmesi, ebeveynlerin uygun yaklaşımlarının oluşturulması gerekmektedir. Bu yaş grubunda ilaç tedavisi önerilmemektedir (1).

Okul çağındaki çocuklarda ise bozulmuş akran ilişkileri, düşük okul başarısı ve otorite figürleri ile çatışmalara yönelik müdahale önemlidir. Bu amaçla, aile, akranlar ve öğretmenlerin de dahil olduğu çalışmalar önerilmektedir. Aile çalışması, sosyal becerilerin geliştirilmesi ve özellikle komorbid bozukluklar eşlik ettiğinde ilaç tedavisi uygulanmalıdır(1).

Ergenlerde, bireysel terapinin eklenmesi, sosyal beceriler ve öfkeyle başatma becerilerinin geliştirilmesi gereklidir. Bu yaş grubunda tedaviye farmakoterapi eklenmelidir(1).

DB'nin tedavisinde kullanılan özgül bir ilaç yoktur. Agresivite ve antisosyal davranışları azaltmaya yönelik serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), lityum, psikostimulan ilaçlar kullanılabilir. Bunlar dışında antipsikotikler, karbamazepin ve valproat gibi duygudurum düzenleyicileri, klonidin ve propranolol tedavide tercih edilebilmektedir (84).

DB'li gençlerde metilfenidatın, agresyon, davranış sorunları ve DEHB semptomları üzerinde plasebodan anlamlı olarak daha iyi olduğu gösterilmiştir (80). Haloperidol, klorpromazin ve lityumun, yatan gençlerde agresyonu azalttığı saptanmıştır. Ancak bu ilaçların ciddi yan etkileri bulunmaktadır (86).

Atipik antipsikotiklerden risperidonun, DB'li gençlerde, agresif-impulsif davranış sorunlarında yararlı olduğu gösterilmiştir (87,88,89,90).

En yaygın uygulanan davranış terapisi çeşidi, davranışsal ebeveyn eğitimidir. Ebeveyn eğitim programlarının başlıca komponentleri, olasılık yönetimi (çocuğun davranışına karşı ebeveynin uygun yanıtı verebilme becerisini artırmak), adım adım yaklaşım (açık, somut, hedefler koyma), ödüllendirme şeklinde olmaktadır. 8-20 haftalık bireysel ve grup eğitimleri şeklinde olabilir. Bilişsel davranışçı terapilerin, DEHB'nin tedavisinde tek başına etkili olmadığı saptanmıştır. Bununla birlikte, KOKGB ve DB olan gençlerde kısa süreli etkinlik

sağladığı belirtilmiştir. Gencin kendi ile ilgili görüşünü almak, kişiler arası sorunları çözme becerisi, eğitsel güçlükleri, genç ile ilgili ailenin görüşünü almak gibi psikososyal yaklaşımlar önemlidir. İlaç tedavisine davranışsal tedavinin eklenmesinin önemli olduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte DB'nin farmakolojik, farmakolojik olmayan ve kombine tedavileri karşılaştıran çalışmalar henüz bulunmamaktadır (80).

Bazı araştırmacılar, DB eşlik etmeyen DEHB'de kısa ve uzun etkili psikostimulanları, DB+DEHB'de öncelikle stimulanları, etki etmezse risperidonu, DB'de ise önce psikososyal yaklaşımları, yeterli olmazsa risperidonu önermektedirler (80).

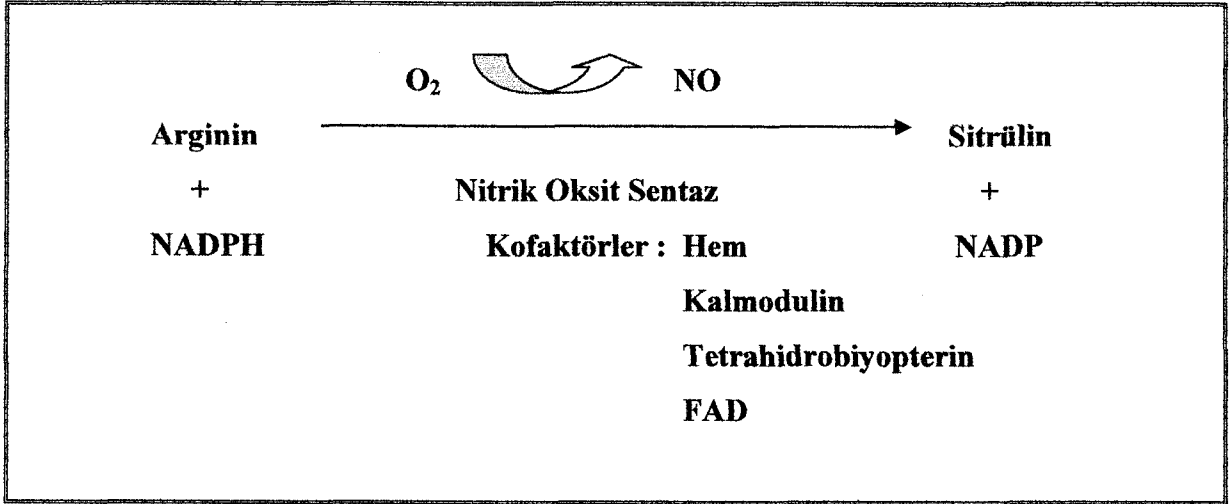
2.4. NİTRİK OKSİT

2.4.1. TANIM

Nitrik oksit (NO), gaz halinde bulunan bir serbest radikaldir. Periferik dokularda ve sinir hücrelerinde bulunur. NO, NADPH varlığında NO sentaz (NOS) enzimi aracılığı ile L-argininden sentezlenir (91).

NOS'un üç farklı izoformu; nöronal NOS (nNOS, tip I), indüklenebilir NOS (iNOS, tip II), ve endotelial NOS (eNOS, tip III) klonlanmıştır. Bu izoformlar farklı genlerden meydana gelmekte, fakat yapı ve işlev açısından benzer özellikler göstermektedir. NOS enzimi, endotel hücrelerinde, vasküler düz kas hücrelerinde, hepatositlerde, Kupffer hücrelerinde, trombositlerde, pankreatik β hücrelerinde ve bazı santral nöronlarda bulunabilir (92).

Bu üç izoform da substrat olarak L-arginin, NADPH, oksijen kullanır. Kofaktör olarak da FAD, FMN, kalmodulin ve tetrahidrobiopterin (BH₄)'e gereksinimleri vardır. NOS elektronları, NADPH'dan hem yapısının terminal kısmına taşırken, oksijen L-arginin yapısına katılır ve NO ile L-sitrülin meydana gelir (91) (Şekil 1).



Şekil 1 : Nitrik Oksit Sentezi

Presinaptik sinir terminalinden salınan glutamat, NMDA reseptörlerine bağlanarak bu reseptörleri aktive eder. Bu durum, kalmodülün yolu ile Ca^{+2} 'un hücre içine girişini sağlar. Ca^{+2} , NOS enzimini aktive eder ve NO sentezlenir. Üretilen NO, presinaptik nörona geri dönerek guanilat siklaz ve cGMP yoluyla glutamat sentezini artırır (93).

Vasküler tonusunun regülasyonu, trombosit agregasyonu, lökosit adhezyonu, nöronal sinyal iletimi, immun sistem defansı gibi birçok biyolojik işlevde görev alır. Endotel tarafından sentezlenen NO, guanilat siklazı aktive ederek hedef hücrelerdeki cGMP düzeylerini artırır ve vazodilatasyona neden olur (92).

NO sulu ortamda hızlı bir oksidasyon sonucu nitrit ve nitrat dönüşür. Biyolojik sistemlerde NO'nun yarı ömrü 3-30 saniye arasında değişmektedir. Nitrit ve nitrat, NO'ye göre daha stabildir. Bu nedenle kandaki nitrit ve nitrat konsantrasyonları, endojen NO sentezinin bir göstergesi olarak kullanılır. Periferik NO metabolitlerinin, SSS'deki NO değişiklikleri için bir marker olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (94,95).

NO, DNA sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan ribonükleotid nükleotidazı inhibe ederek makrofajlardaki sitotoksik etkiyi oluşturur. Makrofajların immunolojik aktivasyonu sonucu peroksinitrit ($ONOO^-$) meydana gelir. Peroksinitrit; stroke, ateroskleroz ve immun kompleks aracılı akciğer ödeminin patofizyolojisinden sorumlu tutulmaktadır (96).

2.4.2. SANTRAL SİNİR SİSTEMİNDEKİ ETKİLERİ

Sinir sisteminde nörotransmisyonu ve vazodilatasyonu düzenleyen major, mesajcı molekül olarak işlev görür (97). NO, bir sinir hücresinden diğerine diffüzyon yolu ile geçmektedir ve kendisi için aday bir reseptör bulunmuştur (99). Bu durum, NO'nin nörotransmitter olmanın ölçütlerini büyük oranda karşıladığını göstermektedir (100). Bununla birlikte, sinaptik keseciklerde birikmemesi, ekzositoz yoluyla salınmaması ve hücre zarındaki reseptör proteinleri üzerinde etki göstermemesi ile de bir çok nörotransmitterden farklıdır (99,101). NO, atipik bir nörotransmitter olarak tanımlanmışsa da, ikincil mesajcı veya hormon olarak da kabul edilmektedir.

nNOS, coşkusal düzenlemeden sorumlu beyin bölgelerinde yüksek dansitede bulunmaktadır (75). nNOS dansitesi, serebellumda, olfaktör bulbusta, pedinkülopontin tegmental nukleusta, superior ve inferior kollikulide putamen ve caudat nukleusta, hipokampustaki dentat nukleusta en yüksek orandadır. Ratların hipotalamonörohipofizyel sistemlerinde nNOS içeren nöronlar, supraoptik nukleus, retrokiazmatik supraoptik nukleus, paraventriküler nukleusun medial ve lateral kısımlarında bulunur (92).

Beyindeki NO, nöroprotektif, nöroplastisite, immun yanıt ve serebral kan akımı düzenlenmesine etki eder. En önemli etkileri, NA ve D salınımı, bellek, öğrenme, uyanıklık, koku alma, gıda ve sıvı alımının düzenlenmesidir (97,98,102).

NO, nöroendokrin ve davranışsal süreçlere, iki yoldan birisi ile etki eder. Bu etkisini, ya indirek olarak eNOS aracılığı ile, nöroendokrin sekresyonlarını etkileyen kan akımını düzenleyerek yada nNOS aktivitesi ile nöronal işlevlere etki ederek gösterir (92).

NO, salınımlarının düzenlenmesi dışında, NA ve D ile etkileşerek onların sinaptik transmisyonunda düzenleyici etkilerini değiştirir. Bazı çalışmalarda NO'nin, özellikle bazal gangliyonlarda, kalsiyumla indüklenen D akışını kolaylaştırdığı görülmüştür. Rat striatumunda, NO salan nöronlar ile D salan nöronlar arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (103). Ayrıca, NO'nin serotoninini inaktif formuna çevirdiği ve bunun da nöromodülasyonu etkilediği belirtilmektedir (104).

Diğer yandan bir serotonin geri alım inhibitörü olan paroksetin de NOS inhibitörüdür. SSRI'ların antidepresan etkileri, NOS inhibisyonu ile ilişkili olabilir (105). NOS inhibitörleri, antidepresanların etkisine benzer şekilde yüzme testi sırasında farelerin immobilitesini azaltmaktadır (106).

NO'nin nörotransmitter salınımı üzerine olan etkisi, cGMP aktivasyonunu sağlayarak cGMP'ye bağlı protein kinazların aktive edilmesi ve onların da nörotransmitter salınımı ile ilişkili olan sinaptik kese proteinlerinin fosforilasyonunu artırması ile olmaktadır. N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerine bağlı nörotransmitter salınımı, NO'nin etkisi ile serebral korteks ve striatal sinaptozomlardan inhibe olmaktadır (92).

NO, hipotalamik portal kan akımının regülasyonunu etkilemektedir. Ayrıca hipotalamo pituiter adrenal (HPA) aks üzerinde de etkisi olduğu ileri sürülmektedir. Yakın zamandaki çalışmalarda, sitokinlerin, katekolaminlerin, prostaglandinlerin ve hormonların, NO'nin etkisi ile yada NO'ye bağımlı olarak kortikotropin releasing hormon (CRH) yada adrenokortikotrofik hormon (ACTH) salınımını düzenlediği gösterilmiştir (92).

NO, ayrıca hipotalamo pituiter gonadal (HPG) aksa da etki etmektedir. NO, gonadotropin releasing hormon (GnRH) salınımını düzenleyen norepinefrinin düzeylerini artırmaktadır (92).

Özetle NO; katekolaminler, prostaglandinler ve nörohormonlar gibi çeşitli etkenlerin salınımını düzenlemektedir (92).

NOS inhibisyonu, mice ve ratlarda, öğrenmeyi bozmaktadır. NOS inhibitörleri, kan basıncına ve diğer nitrojen bağımlı süreçlere etki ederek öğrenmeyi etkilemektedir. NOS inhibisyonu, sosyal bellek ve koku belleğini olumsuz etkiler. Çalışmaların çoğu, öğrenme ve belleğin altta yatan mekanizmalarından bir kısmının NO ile ilişkisini belirtmektedir. Uzun dönem uyarılma (long term potentialization: LTP) ve uzun dönem baskılanma (long term depression: LTD) bellek ve öğrenme ile ilgili olduğu düşünülen sinaptik plastisitenin formlarındandır (92).

Yakın zamandaki çalışmalar, NO'nin sinaptik plastisitede de bir rolü olduğunu düşündürmektedir. NO, sinapta hem anterograd hem de retrograd sinyal iletimine katkıda bulunur. LTP'deki rolü çelişkilidir. Bazı araştırmacılar, hiç rol oynamadığını düşünürken, bir kısmı ise küçük bir rol oynadığını ileri sürmektedir. Hem endotelial hem de nöronal NOS aktivitesi, hipokampusta bulunur. eNOS yada nNOS aktivitesinden biri eksik olursa, LTP normal olmaktadır. Her ikisinde de eksiklik olduğunda stratum radiatumda azalmış, stratum oriens normal LTP bulunmuştur. Bu bulgular, NO'nin hipokampal sinapslardaki sinaptik plastisitede önemli bir rol oynadığını göstermektedir (107).

NO, uzun dönem plastisite ve gen ekspresyonunun aktivasyonu ile ilişkili anahtar bir mediatör olabilir (92).

Endojen NO, toksik role sahiptir. Tümör hücrelerine ve patojenlere karşı öldürücü olduğu gibi nörotoksik etkisi de vardır. NMDA tip glutamat reseptörlerinin aşırı aktivasyonu, çeşitli nörodejeneratif süreçlere neden olur. NOS eksik olan micelerde, çeşitli nörotoksik durumlara direnç olması, NO'in nörodejeneratif süreçlerde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Aşırı NO sentezi hücre ölümüne neden olurken, endotelial NO nöroprotektif etki gösterir (107).

2.4.3. NİTRİK OKSİT VE PSİKIYATRİK BOZUKLUKLAR

Psikiyatrik bozukluklarda, NO'in rolüne ilişkin ilgi gün geçtikçe artmaktadır. Günümüzde, şizofreni, duygudurum bozuklukları, madde kullanımı gibi bazı psikiyatrik bozuklukların etiyojisinde NO'in rolü araştırılmaktadır.

2.4.3.1. Duygudurum bozuklukları :

Srivastava ve arkadaşları, depresyonu olan hastaların polimorfonükleer lökositlerinde, nitrit, antioksidan enzimler ve β -adrenerjik reseptör düzeylerini ölçerek sağlıklı kontroller ile karşılaştırmışlardır. Depresyon grubunda, kontrol grubuna göre nitrit ve β -adrenerjik reseptör düzeyleri anlamlı oranda düşük bulunmuştur (108).

Savaş ve arkadaşları, depresif bozuklukta yapılan birkaç çalışmadan yola çıkarak, bipolar bozukluk tip I'de NO ve adrenomedüllin düzeylerini değerlendiren ilk çalışmayı yapmışlardır. Bu çalışmada, 44 manik epizodda BB-I tanısı olan hasta ile 21 sağlıklı kontrolü karşılaştırmışlardır. NO ve adrenomedüllin düzeylerini hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek saptamışlardır (98).

Xing ve arkadaşları, şizofreni ve affektif bozukluklarda patofizyolojiden sorumlu olduğu düşünülen NOS'ın potansiyel etkisini araştırmışlardır. Bu amaçla, unipolar, bipolar, şizofrenik bozukluğu olan olgular ile psikiyatrik hastalığı bulunmayan olguların, postmortem prefrontal kortekslerinde kalsiyum bağımlı NOS (cNOS) enzim aktivitesini ölçmüşlerdir. Şizofreni ve unipolar depresyonu olanlarda, cNOS enzim aktivitesi kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşük iken bipolar bozuklukta fark bulunmamıştır. Prefrontal cNOS aktivitesinde eksiklik veya azalmış NO üretiminin, hipofrontalitenin altta yatan nedeni olduğunu ve şizofreni ve unipolar depresyonu olan hastalarda, azalmış prefrontal kan akımı bulunduğunu belirtmişlerdir (109).

Yu ve arkadaşları, NOS'un, major depresif bozukluk (MDB) oluşumu ya da antidepresan etkinin altta yatan mekanizması ile ilişkili olabileceğinden yola çıkarak, nNOS

genetik varyansı ile MDB oluşumu yada terapötik antidepresan etki arasında ilişki olduğu hipotezini ileri sürmüşlerdir. Dört haftalık fluoksetin tedavisi alan 114 MDB hastası ile sağlıklı kontroller arasında nNOS C276T polimorfizmini incelemişlerdir. MDB oluşumu ve antidepresan etki açısından nNOS C276T polimorfizminin fark göstermediği saptanmıştır (110).

Bernstein ve arkadaşları, hipotalamusta NOS içeren nöronların incelendiği postmortem çalışmada, 10 şizofrenik bozukluk, 8 depresif bozukluğu olan hasta ile 13 kontrolü karşılaştırmışlardır. Şizofreni ve depresyonu olanlarda, sağ paraventriküler nukleusta NOS nöronlarının dansitesi, kontrol grubuna göre azalmış olarak saptanmıştır. NOS immunoreaktif paraventriküler nöronların toplam miktarı, depresif ve şizofrenik hastalarda daha küçük olarak belirlenmiştir. Bu bulguların her iki bozukluğun patofizyolojisinde önemli olduğu belirtilmiştir (111).

2.4.3.2. Şizofreni :

Karson ve arkadaşları, şizofreni hastalarının serebellumlarını incelediği postmortem çalışmalarında, artmış NOS konsantrasyonu olduğunu saptamışlardır (112).

Zoroğlu ve arkadaşlarının 82 kronik şizofreni tanısı olan ve stabil dozda antipsikotik tedavi almakta olan hastada yaptığı çalışmada, şizofrenik grupta kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek plazma nitrit ve adrenomedüllin düzeyleri saptanmıştır (97).

Akyol ve arkadaşları, stabil dozda antipsikotik tedavi almakta 100 şizofreni hastasında, plazma NO, tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri ve antioksidan enzim düzeylerini incelemişlerdir. NO ve tiyobarbitürik asit reaktif maddelerinin plazma düzeyleri yüksek iken antioksidan enzim düzeyleri düşük bulunmuştur. Şizofreninin patofizyolojisinde artmış oksidatif stresin etkili olabileceğini ve tedavide antioksidanların ve NOS inhibitörlerinin yeni seçenekler olabileceğini belirtmişlerdir (113).

Herken ve arkadaşları, antipsikotik tedavi alan şizofreni hastalarının eritrositlerinde NO düzeylerini yüksek bulmuşlardır (114).

Bir başka çalışmada, 62 şizofreni hastasının polimorfonükleer lökositlerinde, NO metabolitleri, malonaldehit ve antioksidan enzim düzeyleri ölçülmüş, plazma ve platelette kontrol grubundan fark olmazken polimorfonükleer lökositlerde nitrit %68 azalmış olarak bulunmuştur. Polimorfonükleer lökositlerde NO sentezinin azalmasının oksidatif strese yol açabileceği belirtilmiştir (115).

Antipsikotik kullanımının nNOS üzerine etkisini araştıran bir çalışmada, olanzapin, risperidon ve ketiapin ile 28 günlük tedavi sonrasında ratların n beyin bölgelerindeki nNOS dansitesi otoradyografik olarak hesaplanmış. Kortikal, limbik ve ekstrapiramidal beyin bölgelerinde nNOS düzeyleri açısından bir farklılık bulunmamıştır (103).

Suzuki ve arkadaşları, defisit sendromu olan ve olmayan şizofreni hastalarında, nitrik oksit düzeylerini incelemişlerdir. Defisit sendromu olan, başka bir deyişle primer negatif semptomları bulunan şizofreni hastalarında, plazma nitrat düzeyleri anlamlı oranda düşük bulunmuştur. Araştırmacılar, iki şizofreni tipi arasında NO retimi açısından farklılık olduğunu ileri sürmüşlerdir (116).

şizofrenik hastaların beyin gelişimleri sırasında, nikotinamid-adenin dinükleotid fosfat-diyaforaz (NADPH-d; ki bu enzim NOS'tur) nöronlarının, prefrontal korteks, hipokampus ve lateral temporal lobda uygunsuz migrasyonunun olduğu dşnlmektedir. Bu hipotezden yola çıkarak araştırmacılar, şizofreninin nörogelişimsel modelini oluşturmak amacıyla yaptıkları çalışmada, neonatal ratlara postnatal 3. ve 5. günler arasında NOS inhibitörü vererek sonuçları değerlendirmişler. Sonuçta erkek ratlarda amfetamine, dişi ratlarda ise fensiklidine artmış duyarlılığın olduğunu, bu durumun dopamin ve glutamat transmitter sistemlerindeki bozukluğu gösterdiği, şizofreni hastalarında olduğu gibi bu çalışmada da dişi ve erkek ratlar arasında bazı farklılıkların gözlendiği belirtilmiştir. Araştırmacılar, erken post natal dönemde oluşan NO disfonksiyonunun, şizofreninin bazı özelliklerine neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir (117).

2.4.3.3. Madde Bağımlılığı :

Yakın zamandaki bazı bulgular, NO'in opioidlerdeki fiziksel bağımlılık gelişiminde de etkili olduğunu düşündürmektedir. Araştırmacılar, NOS inhibitrlerinin morfin yoksunluğundaki belirtiler üzerine etkili olduğunu saptamışlardır (93). Ayrıca NO donörünün kullanımı, morfin yoksunluğuna benzer belirtiler oluşturmuştur (118). Elde edilen sonuçlar doğrultusunda, NO'in hem opioidlerde fiziksel bağımlılığın gelişiminde hem de opioid çekilme sendromunda önemli bir rol oynadığı belirtilmektedir (119).

Ayrıca NO, morfin toleransının gelişiminde de rol oynamaktadır ve NOS inhibitrlerinin, opioidlerde tolerans gelişimini azalttığı yada önlediği ileri srlmektedir (120).

Akut veya kronik etanol kullanımı, periferel dokularda NO sentezini inhibe ederken aynı zamanda hava yoluyla NO atılımını azaltmaktadır (93). NOS inhibisyonu, etanole bağlı

oluşan narkoz durumunu artırdığı gibi NO donörünün kullanımı da bu durumu inhibe etmektedir (93). Ayrıca, NOS'a bağlı yolların inhibe olmasının, etanolün hipnotik ve anksiyolitik etkisini artırdığı belirtilmektedir (121).

NOS inhibitörleri, etanol yoksunluğuna bağlı olarak ortaya çıkan hiperaktivite, rijidite ve tremor gibi davranışsal belirtileri azaltırken NO donörleri artırmaktadır (122).

NOS inhibitörlerinin, amfetamin ve kokaine bağlı ortaya çıkan lokomotor hiperaktivite ve stereotipik aktiviteyi azaltmakta olduğu çalışmalarda saptanmıştır (93).

2.4.3.4. Otizm :

Otizmin etyolojisinin net olarak bilinmemesine karşın, biyolojik bir bozukluk olarak düşünülmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda, serbest oksijen radikallerinin, şizofreni, major depresyon, bipolar bozukluk gibi bazı nöropsikiyatrik bozukluklarda önemli bir rol oynayabildiğine ilişkin bulgular saptanmıştır (97,109).

Söğüt ve arkadaşları, otizmde de serbest oksijen radikallerinin önemli bir rol oynayabileceği hipotezinden yola çıkarak, 2-12 yaş aralığında 27 otistik çocuk ile sağlıklı çocukları, NO ve antioksidan enzim düzeyleri açısından karşılaştırmışlardır. Otistik çocuklarda, eritrosit NO düzeyleri ve plazmada glutatyon peroksidaz düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Araştırmacılar, otizm patofizyolojisinde artmış oksidatif stresin olası bir rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir (123).

Sweeten ve arkadaşları ise, önceki çalışmalarda saptanan NO yüksekliğinin, otizm patofizyolojisini immunolojik olarak açıklayabileceği hipotezini ileri sürmüşlerdir. 29 otistik çocuk, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş olan sağlıklı kontrol grubu ile plazma NO metabolitleri, interferon- γ , tümör nekrozis faktör ve interlökin-1 β düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Otistik bozukluk grubunda NO düzeyleri yüksek bulunurken interferon- γ ile arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar, otizm patofizyolojisini açıklamaya yönelik, interferon- γ ' ya bağlı iNOS up-regülasyonu olduğu ve NO üretimindeki aşırı artışın, normal beynin sinaptik bağlantılarında ve beyin nörogelişiminde bozukluğa neden olduğunu ileri sürmüşlerdir (124).

2.4.3.5. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu :

DEHB'de NO'in etkilerini araştıran çalışmalar, oldukça yeni ve az miktardadır. Yapılan çalışmalar hayvan deneyleri ile sınırlıdır. Bu çalışmalarda, DEHB'nin genetik hayvan modelleri kullanılarak, dikkat ve hareket üzerine NO'in etkilerine bakılmıştır.

Grammatikopoulos ve arkadaşları çalışmalarında, DEHB'nin genetik hayvan modelinde selektif bir NOS inhibitörü olan 7-nitroindazol (7-NI) kullanarak, selektif olmayan dikkat üzerinde NO'nin etkisini araştırmışlardır. Bulgular, NO'nin, dikkat süreçlerinin düzenlenmesinde ve hiperfonksiyonel dopamin sistemleri üzerinde rolü olabileceğini göstermektedir. Bu şekilde dikkat ve hareket üzerine etki ettiği ileri sürülmektedir (125).

NOS inhibitörü L-nitro-arginin-metilester (L-NAME) ile yapılan bir çalışmada, DEHB genetik hayvan modeli olan ratlardaki dikkat süreçlerinde NO'nin rolü araştırılmıştır. Dikkatte anlamlı düzeyde artma, hiperaktivitede anlamlı düzeyde azalma olduğu saptanmıştır. NO üretiminin akut inhibisyonuna duyarlılık olduğu saptanmıştır (126).

Bir başka çalışmada ise NOS inhibitörlerinin etkisi, DEHB'nin tedavisinde kullanılan metilfenidatın tedavi edici etkisi ile karşılaştırılmıştır. Ratlara iki hafta boyunca her gün intraperitoneal metilfenidat veya NOS inhibitörü L-NAME uygulanmıştır. Sonuçta NOS inhibitörlerinin, metilfenidat kadar dikkat artışı sağladığı ve aşırı hareketlilikte azalma yaptığı bulunmuştur. Araştırmacılar, DEHB tedavisinde, NOS inhibitörlerinin de yeni tedavi seçeneği olarak kullanılabilceğini belirtmektedirler (127).

Itzhak ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, düşük ve yüksek doz metilfenidatın tekrarlayan şekilde uygulanmasının sonuçlarına ve metilfenidata bağlı oluşan aşırı hareketlilikte NOS inhibitörü olan 7-NI'nin etkisine bakılmıştır. 7-NI, düşük doz metilfenidata karşı oluşan akut cevabı bloke ederken, yüksek doz metilfenidat ile oluşan lokomotor aktiviteye etkisi olmamıştır. Bu sonuçlara göre belki de, düşük doz ilaçla oluşan psikomotor stimulasyon NO'ye bağımlı iken, yüksek doz diğer nöral substratlar aracılığı ile etki etmektedir. Araştırmacılar, metilfenidatın dopaminerjik etkisinin, nNOS aktivitesi ile ilişkili olabileceğini, çünkü dopamin/glutamat etkileşiminin olduğunu ve glutamatın da nNOS'u aktivite ettiğini belirtmektedirler (128).

2.4.3.6. Agresyon :

NO'nin agresyon üzerindeki etkisini anlamak için yapılan çalışmalar hayvan deneyleri ile sınırlıdır. nNOS-/- olan erkek farelerde daha fazla agresivite ve seksüalite saptanmış. Normal farelere göre agresivite 3-4 kat artmış olarak bulunmuş (92).

Demas ve arkadaşları, nNOS inhibitörü olan 7-nitroindazol ile tedavi edilen farelerde iki farklı testte artmış agresivite saptamışlar. Tedavi edilen farelerde beyindeki NOS aktivitesinde, %90'dan fazla azalma olduğunu belirlemişler (129).

Ayrıca plazma androjen konsantrasyonları da agresif davranışın oluşumunu etkiler. Bununla birlikte, kastre edilmiş nNOS-/- erkek farelerde, testosteronun gerekli olduğu, eğer yeterli değilse, bu mutantlarda agresyonun artışına katkıda bulunacağı belirtilmektedir. Androjen yerine koyma tedavisinin, nNOS-/- farelerdeki yükselmiş agresyon düzeylerini yeniden düzenlediği saptanmıştır (75).

nNOS-/- dişi farelerde ise uygunsuz agresivite gözlenmemiştir. Bu durum maternal agresyon bağlamında değerlendirilmiştir. Yabancı bir misafire karşı nNOS+/+ farelerinde yüksek agresivite gözlenirken nNOS-/- dişi fareler oldukça sakin olmaktadır (130).

NO, dişi ve erkek farelerde agresyon düzenlenmesinde etkilidir. Kortex, serebellum, amigdala veya hipotalamusta NOS aktivitesi açısından cinsiyet farklılığı yoktur. Ancak, androjenler beyindeki NOS aktivitesini inhibe ederken, östrojen genellikle artırmaktadır (75).

Hem farmakolojik hem de klinik çalışmalar, agresyon ve impulsivitede serotoninin de anahtar bir rol oynadığını göstermektedir. 5-hidroksi triptofan sistem aktivitesi ile agresyon arasında negatif bir korelasyon vardır (75).

Çalışmalarda, nNOS'un hedef geninin çıkarılması veya farmakolojik inhibisyonu, erkek farelerde artmış ve sürekli agresyona, dişi farelerde ise azalmış maternal agresyona neden olmaktadır. nNOS-/- erkeklerdeki aşırı agresif ve impulsif eğilim, 5-HT turnoverındaki azalma ve coşkusal düzenlemeyi sağlayan beyin bölgelerindeki 5-HT 1A ve 1B reseptör işlevlerindeki defisit nedeniyle oluşmaktadır (131).

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

3. GEREC VE YÖNTEM

3.1. ÖRNEKLEM

3.1.1. Olgu Grubunun Oluşturulması :

Araştırma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinde, Ocak-Haziran 2004 tarihleri arasında izlenmekte olan, dahil edilme kriterlerini karşılayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden, Yıkıcı Davranış Bozukluğu (YDB) tanısı alan erkek çocuklarda gerçekleştirilmiştir. Bir klinisyen tarafından yarı yapılandırılmış görüşme ile DSM-IV tanı ölçütlerine göre Yıkıcı Davranış Bozukluğu tanısı konan, 6-11 yaş arası 48 erkek çocuk, başka bir klinisyen tarafından tekrar değerlendirilerek, tanı konusunda fikir birliğine varıldıktan sonra çalışmaya alınmıştır. YDB genel tanısı içinde, DEHB, DEHB+KOKGB, DEHB+DB tanıları alan çocuklar çalışmaya dahil edilmiştir. Öğrenme bozukluğu (ÖB) dışında ek psikiyatrik tanısı olan çocuklar çalışma dışı bırakılmıştır. Anne babalara ve öğretmenlere verilen “Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları için DSM-IV’e dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği” (DEYDB DSM-IV Değerlendirme Ölçeği) ve yine öğretmenlerin doldurduğu “Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği kısa formu” (CÖDÖ 28) ile tanılar desteklenmiştir. YDB’nun tedavisi için sabit dozda (1mg/kg/g) metilfenidat tedavisi alanlar ve ilaç kullanmayan çocuklar çalışmaya dahil edilmiştir. Tedavi için metilfenidat dışındaki ilaçları kullananlar çalışma dışı bırakılmıştır. Araştırmayı kabul eden anne babalardan yazılı, çocuklardan sözlü onay alınmıştır.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri;

1. Olguların takvim yaşının 6-11 yaş arasında ve erkek cinsiyetinde olması
2. DSM-IV tanı kriterlerine göre DEHB, DEHB+KOKGB, DEHB+DB tanısı almış olması
3. Öğrenme bozukluğu dışında eşlik eden başka bir DSM-IV eksen bir tanısı olmaması
4. Klinik açıdan değerlendirildiğinde mental retardasyon bulunmaması

5. Nöbet öyküsü olmaması
6. Kronik sistemik hastalık öyküsü olmaması
7. İnflamatuvar hastalık olmaması
8. Şiddetli kafa travması olmaması
9. Metilfenidat tedavisi alıyor ise en az 2 aydır kullanıyor olması
10. Metilfenidat dışında psikotrop ilaç kullanmıyor olması
11. Son 6 ay içinde alkol ve madde kullanımı olmaması
12. Ebeveynlerden yazılı ve sözlü, çocuklardan sözlü onay alınmış olması

3.1.2. Kontrol Grubunun Oluşturulması :

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi örneklemine temsil ettiği düşünülen bir alandaki ilköğretim okulunda okuyan, olgu grubuyla benzer yaş ve cinsiyete sahip çocuklardan, ebeveynlerinin çalışmaya katılmayı kabul ettiği 57 erkek çocuk değerlendirilmeye alınmıştır. Çalışmanın bir aşamasında ailenin kendi isteği ile çıkan 2, çalışma dahilindeki ölçekleri eksik doldurulan 4 çocuk çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya alınma ölçütlerine uyan 51 erkek çocuk çalışmanın kontrol grubunu oluşturmuştur.

6-11 yaş aralığında olan, fiziksel/nörolojik/ruhsal hastalığı olmayan, klinik açıdan değerlendirildiğinde mental retardasyonu bulunmayan, herhangi bir psikotrop ilaç kullanmayan, anne babalarından yazılı, çocuklardan sözlü onay alınan çocuklar kontrol grubuna dahil edilmiştir.

3.1.3. Olgu ve Kontrol Grubunun Değerlendirilmesi :

Bu aşamadan sonra, aile ve çocuğun sosyodemografik özelliklerinin sorgulandığı sosyodemografik veri formu, ebeveynlerden alınan bilgiler doğrultusunda klinisyen tarafından doldurulmuştur.

Ayrıca, çocukların anne ve babalarından, 4-18 yaş Çocuk ve Gençler için Davranış Değerlendirme Ölçeğini (CBCL), Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeğini doldurmaları istenmiştir. Öğretmenleri ise Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği kısa formunu (CÖDÖ 28) ve Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeğini doldurmuşlardır.

Bu işlemler tamamlandıktan sonra, çalışmaya katılan her çocuktan 10 cc kan alınmıştır. Bu örnekler, 12 saatlik gece açlığını takiben sabah aç karnına, 08:00-09:00 saatleri arasında, kübital venden alınarak, herhangi bir koruyucu ve antikoagülan içermeyen tüpe (düz tüp) aktarılmıştır. Örnekler 3000 rpm’de 10 dk santrifüj edildikten sonra serumları elde edilmiştir. Bu serumlar, her biri 0,5 mL içeren eppendorflara ayrılmıştır. Ayrılan serumlar, çalışılacak zamana kadar -70°C’de saklanmıştır.

3.2. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

1. Sosyodemografik Veri Formu
2. Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları için DSM-IV’ e dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (DEYDB DSM-IV Değerlendirme Ölçeği)
3. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği kısa formu (CÖDÖ 28)
4. 4-18 yaş arası çocuk ve gençlerde davranış değerlendirme ölçeği (Child Behaviour Checklist-CBCL)

3.2.1. Sosyodemografik Veri Formu :

Veri formunda çocuğa ilişkin; doğum tarihi, okula devam edip etmediği, okul başarısı, akran ilişkileri bilgileri yer almaktadır. Aileye ilişkin olarak; anne ve babanın eğitim düzeyleri, mesleki durumları, ailenin yapısı, ailenin kaç çocuğa sahip olduğu, ailede tanı konmuş fiziksel ve/veya ruhsal hastalık öyküsü bilgileri bulunmaktadır.

Ayrıca çocuğun fiziksel hastalığı olup olmadığı, konvülsyon (iki kereden az olan/epilepsi tanısını karşılamayan) öyküsü ve kafa travması öyküsü aileye sorularak öğrenilmiştir.

3.2.2. Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları İçin DSM-IV’e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (DEYDB) :

DSM-IV ölçütlerine göre geliştirilen bu ölçek, dikkat eksikliğini sorgulayan 9, aşırı hareketliliği sorgulayan 6, dürtüselliliği sorgulayan 3, karşıt olma karşı gelme bozukluğunu sorgulayan 8 ve davranım bozukluğunu sorgulayan 15 madde olmak üzere toplam 41 maddeden oluşmaktadır. Ölçek, DSM-IV ölçütlerinin anlamını değiştirmeden soru şekline dönüştürülmesi şeklinde geliştirilmiştir. DEHB tanısı düşünülen çocukların anne, baba ve

öğretmenleri tarafından doldurulmaktadır. Her madde için 0=yok, 1=biraz, 2=fazla, 3=çok fazla seçenekleri bulunmaktadır.

Dikkat eksikliğinden söz edebilmek için, bu belirti ile ilişkili 9 maddeden en az 6'sı 2 yada 3 olarak, hiperaktivite-dürtüsellik varlığı için, bu belirti ile ilişkili 9 maddeden en az 6'sı 2 yada 3 olarak, KOKGB varlığı için, buna ilişkin 8 maddeden en az 4'ü 2 yada 3 olarak, DB tanısı için ise, ilişkili 15 maddeden en az 3'ü 2 yada 3 olarak puanlanmış olmalı ve en az 6 ay boyunca sürmelidir. Bu ölçeğin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ercan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (133).

3.2.3. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği Kısa Formu (CÖDÖ 28) :

Conners 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 "Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği" (Conner's Teacher Rating Scale) olarak adlandırılmaktadır.

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 (134).

Ölçek, Şener ve arkadaşları tarafından Türkçe'ye çevrilmiş ve öğretmenlerden gelen geri bildirimler doğrultusunda gerekli düzeltmeler yapılmıştır. Şener ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada, Türkçe CÖDÖ'nün geçerli ve güvenilir bir ölçek olduğunu, Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları'nı 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 (135).

3.2.4. 4-18 Yaş arası Çocuk ve Gençlerde Davranış Değerlendirme Ölçeği (CBCL):

CBCL, 1983 yılında Achenbach ve Edelbroch tarafından oluşturulmuştur. 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 yada 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 katılımını yansıtır.

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 yada 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 (136).

3.3. BİYOKİMYASAL ANALİZLER

3.3.1. Nitrik oksit ölçüm yöntemi :

NO, sulu çözeltilerde hızlı bir oksidasyon sonucu nitrit ve nitrate dönüşür. Nitrit ve nitrat, NO' e göre daha stabildir. Bu nedenle kandaki nitrit ve nitrat konsantrasyonları, endojen NO sentezinin bir göstergesi olarak kullanılır (94). NO düzeylerinin yaşa ve cinsiyete göre normal aralıkları ile ilgili bir veri bulunmamaktadır.

NO ölçümünde Najwa KC. ve ark'nın kullandığı, modifiye edilmiş manuel kinetik kadmiyumla indirgenme metodu kullanıldı (137). Bu yöntemde tüm nitrat molekülleri

kadmiyum granülleri kullanılarak nitrite çevrildi. Sonuçta total nitrit ölçümü yapılarak NO seviyesi belirlendi.

Örnek olarak serum kullanıldı. Sonuçlar $\mu\text{mol/L}$ olarak verildi.

3.3.1.1. Kimyasallar :

1. Kadmiyum granülleri :

- 0.23-0.25 g kadmiyum granülleri (0.1 M H_2SO_4 de 9 ay stabildir)

2. Sülfanilamid çözeltisi :

- 3 M HCl'de % 1 (% w/v)'lik Sülfanilamid çözeltisi
- Oda ısısında 1 yıl stabildir.

3. N- Naphthylethylene diamine çözeltisi (NED):

- % 20 (% w/v) NED çözeltisi
- Çözelti 0-8 C° de 2 ay stabildir.

4. ZnSO₄ çözeltisi :

- % 30 (% w/v) ZnSO₄ çözeltisi

5. Glisin-NaOH tamponu :

- % 2.5 (% w/v) Glisin çözeltisi (NaOH ile pH: 9.7'e ayarlandı)
- Çözelti 0-8 C° de 1 ay stabildir.

6. CuSO₄ çözeltisi :

- % 2.5 (% w/v) Glisin-NaOH tamponu (pH: 9.7) içinde 5 mmol/L CuSO₄ çözeltisi

7. Standartlar :

- Stok solüsyon; 1 mmol/L NaNO₂ (oda ısısında 9 ay stabildir)
- 1 mmol/L NaNO₂ stok solüsyonundan seri dilüsyonlarla 125, 100, 75, 50, 25 $\mu\text{mol/L}$ konsantrasyonlarında standartlar hazırlandı.

3.3.1.2. Çalışma Yöntemi :

1. Kadmiyum granüllerinin aktivasyonu :

- Kadmiyum granülleri içinde bulunduğu 0.1 M H_2SO_4 çözeltisinden alındı
- 3 kez distile su ile yıkandı.
- Granüller 5 mmol/L CuSO₄ çözeltisinde 1-2 dakika çalkalandı.
- Son olarak kadmiyum granülleri 3 kez Glisin-NaOH tamponu ile yıkandı
- Böylece kadmiyum granüllerinin aktivasyonu tamamlandı.

2. Deproteinizasyon yöntemi :

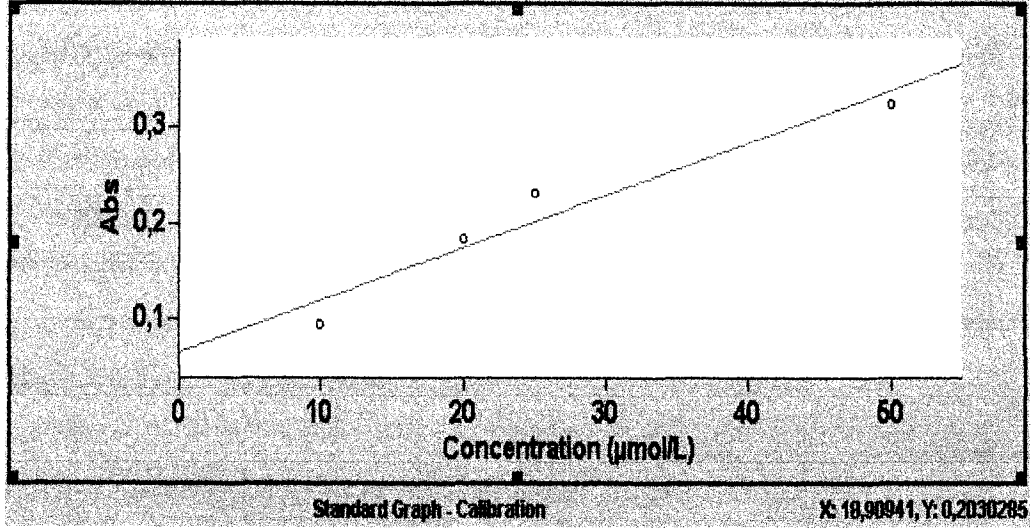
- Eppendorf tüplerine 500 µL hasta serumu konduktan sonra 100 µL % 30'luk ZnSO₄ çözeltisinden eklendi. Vortekslendi.
- Aynı işlem kör ve standartlar için de yapıldı.
- 10 dk. 4000 g'de santrifüjlendi.

Tablo 2 : Nitrik Oksit Çalışma Basamakları

SERUM	KÖR	STANDARTLAR
Tüm eppendorf tüplerine aktive kadmiyum granülleri kondu.		
400µ supernatant	400 µL supernatant	400 µL supernatant
80 µL glisin-NaOH tamponu	80 µL glisin-NaOH tamponu	80 µL glisin-NaOH tamponu
20 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı.		
Santrifüj : 7.000 rpm'de 10 dk		
400 µL supernatant	400 µL supernatant	400 µL supernatant
200 µL sülfanilamid	200 µL sülfanilamid	200 µL sülfanilamid
200 µL NED eklendi	200 µL NED eklendi	200 µL NED eklendi
20 dakika oda sıcaklığında inkübasyon		
Spektrofotometrik olarak tüm örneklerin 540 nm'deki absorbanları 40 dakika içinde okundu.		

3.3.1.3. Standart Eğrisi :

- NaNO₂ standartlarının konsantrasyon/absorbans değerleri ve bu değerler kullanılarak çizilen standart eğrisi aşağıda verilmektedir (Şekil 2).



Şekil 2: Nitrik Oksit Standart Eğrisi

3.3.1.4. Hesaplama :

- NaNO₂ Standartları ile çizilen grafik (Şekil 2) kullanılarak, hastaların serum NO konsantrasyonu hesaplanmıştır.

3.4. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde, SPSS Windows 11.0 paket programı kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesi için Ki-kare, nicel değişkenlerin değerlendirilmesi için Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri kullanılmıştır. Ayrıca verilerin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon testinden yararlanılmıştır.

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

4. BULGULAR

Yıkıcı davranış bozuklukları ile kan nitrik oksit (NO) düzeyleri arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmamızın bulguları aşağıda sunulmaktadır.

4.1. ÇOCUKLARIN ÖZELLİKLERİNE AİT BULGULAR

4.1.1. Yaş :

Çalışmaya katılan tüm çocuklar 7-11 yaş aralığındadırlar. Olgu grubunun yaş ortalaması 9.5 ± 1.1 , kontrol grubunun ise 9.2 ± 1.2 yıldır. Her iki grupta yaş ortalamaları açısından fark anlamlı değildir ($p > 0.05$).

4.1.2. Okul durumu :

Çalışmaya dahil olan tüm çocuklar ilköğretime devam etmektedirler.

4.1.3. Okul başarısı:

Okul başarısı, anne ve babalara yöneltilen sorular doğrultusunda klinisyen tarafından değerlendirilmiştir. Okul başarısı pekiyi ve iyi olanların başarı düzeyi yüksek; orta, geçer ve başarısız olanların başarı düzeyi düşük olarak sınıflandırılmıştır.

Olgu grubundaki 34 (%70.8) olgunun akademik başarısı yüksek, 14 (%29.2) olgunun akademik başarısı ise düşüktür. Kontrol grubundaki olguların ise 47'sinde (%92.2) akademik başarı yüksek, 4'ünde (%7.8) düşük olarak saptanmıştır. Olgu grubunda ders başarısı, kontrol grubundan anlamlı oranda düşük bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 3).

Tablo 3: Olguların Okul Başarılarına Göre Dağılımları

	Yüksek Akademik Başarı		Düşük Akademik Başarı		Toplam		p değeri
	n	%	n	%	n	%	
Olgu	34	70.8	14	29.2	48	100.0	0.006
Kontrol	47	92.2	4	7.8	51	100.0	
Toplam	81	81.8	18	18.2	99	100.0	

X^2 Yates=6.193 SD=1 p=0.006

4.1.4. Akran ilişkileri :

Hasta ve kontrol grubundaki çocukların anne babaları ile görüşmeler yapılarak, çocuklarının akranlarıyla ilişkileri konusundaki değerlendirmeleri saptanmıştır. Bu değerlendirme sonucunda, olgu grubundaki 13 (%27.1) çocuğun ve kontrol grubundaki 3 (%5.9) çocuğun akranları ile sorunlar yaşadıkları belirlenmiştir. Olgu grubundaki akran ilişkileri kontrol grubundan anlamlı oranda daha sorunlu olarak saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4: Olguların Akran İlişkilerine Göre Dağılımları

	Sorunsuz akran ilişkileri		Sorunlu akran ilişkileri		Toplam		p değeri
	n	%	n	%	n	%	
Olgu	35	72.9	13	27.1	48	100.0	0.004
Kontrol	48	94.1	3	5.9	51	100.0	
Toplam	83	83.8	16	16.2	99	100.0	

X^2 Yates=6.173 SD=1 p=0.004

4.2. AİLE ÖZELLİKLERİNE AİT BULGULAR

4.2.1. Anne ve babaların yaş, eğitim düzeyi ve mesleklerine ait bulgular :

Çalışmada yer alan tüm çocukların anne ve babalarının yaşları, eğitim düzeyleri ve mesleki durumları sosyodemografik veri formu ile değerlendirilmiştir. Bulgular aşağıda belirtilmiştir.

Çalışmaya katılan, olgu grubundaki çocukların annelerinin yaşları 27 ile 54 (35.8 ± 5.5) arasındadır. Kontrol grubundaki çocukların annelerinin yaşları ise 23-43 (34.7 ± 4.8) arasındadır. Babaların yaşları, olgu grubunda 30-54 (40.5 ± 5.7), kontrol grubunda ise 31-52 (40.0 ± 5.0) arasında yer almaktadır.

Çalışmaya katılan tüm çocukların anne ve babaların eğitim düzeylerinin ve mesleklerinin dağılımı aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir (Tablo 5-6).

Tablo 5: Anne ve babaların eğitim düzeylerinin dağılımı

	OLGU		KONTROL		TOPLAM	
	n	%	n	%	n	%
Annelerin eğitim düzeyleri						
İlkokul-ortaokul	20	41.7	27	52.9	47	48.5
Lise-üniversite	28	58.3	24	47.1	52	51.4
Toplam	48	100.0	51	100.0	99	100.0
Babaların eğitim düzeyleri						
İlkokul-ortaokul	16	33.3	20	39.2	36	35.6
Lise-üniversite	32	66.7	31	60.8	63	64.3
Toplam	48	100.0	51	100.0	99	100.0

Tablo 6: Anne ve babaların mesleklerinin dağılımı

	OLGU		KONTROL		TOPLAM	
	n	%	n	%	n	%
Annelerin meslekleri						
Evhanımı	33	68.8	46	90.2	79	78.2
Çalışıyor	11	22.9	5	9.8	16	16.8
Emekli	4	8.3	0	0	4	4.0
Toplam	48	100.0	51	100.0	99	100.0
Babaların meslekleri						
İşsiz	43	89.6	41	80.4	84	83.2
Çalışıyor	1	2.1	7	13.7	8	8.5
Emekli	4	8.3	3	5.9	7	7.3
Toplam	48	100.0	51	100.0	99	100.0

4.3. PSİKİYATRİK TANILARA AİT BULGULAR

4.3.1. Psikiyatrik Tanılar :

Bir klinisyen tarafından, yarı yapılandırılmış görüşme ile DSM-IV tanı ölçütlerine göre Yıkıcı Davranış Bozukluğu tanısı konan erkek çocuklar, başka bir klinisyen tarafından tekrar değerlendirilerek tanı konusunda fikir birliğine varıldıktan sonra çalışmaya alınmıştır. Yıkıcı Davranış Bozukluğu genel tanısı içinde, DEHB, DEHB+KOKGB, DEHB+DB tanıları dahil edilmiştir.

Çalışmaya katılan toplam 99 erkek çocuk bulunmaktadır. Olgu grubunda bulunan 48 çocuğun 30'unda DEHB (%30.3), 15'inde DEHB+KOKGB (%15.2), 3'ünde DEHB+DB tanısı bulunmaktadır. Tüm gruptaki çocukların 51'i (%51.5) kontrol grubunu oluşturmaktadır ve bu gruba psikiyatrik bozukluğu bulunmayan çocuklar dahil edilmiştir.

4.3.2. Psikotrop ilaç kullanımı :

Yıkıcı Davranış Bozukluğu tedavisi için sabit dozda (1mg/kg/g) metilfenidat tedavisi alanlar ile ilaç kullanmayan çocuklar olgu grubunu oluşturmaktadırlar. Olgu grubundaki 48 çocuğun 24'ünde (%50) sabit dozda metilfenidat tedavisi sürmektedir.

Kontrol grubundaki çocuklarda ise, çalışmadan önceki dört hafta içinde psikotrop ilaç kullanılmamış olması çalışmaya dahil edilme kriteri olarak belirlenmiştir.

4.4. DİKKAT EKSİKLİĞİ VE YIKICI DAVRANIŞ BOZUKLUKLARI (DEYDB) İÇİN DSM-IV'E DAYALI DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ BULGULARI

4.4.1. Anne ve babaların doldurduğu ölçeklerin puanları :

Dikkat eksikliğini sorgulayan 9 maddeden alınan puanların ortalaması, DEHB grubunda 5.4 ± 1.8 , DEHB+KOKGB/DB grubunda 5.6 ± 1.9 , kontrol grubunda ise 0.8 ± 1.5 olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında anlamlı farklılığın olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$). Mann Whitney U testi ile ileri istatistiksel değerlendirmede, ölçeğin dikkat eksikliğini sorgulayan maddelerinden alınan puanların ortalamaları açısından, DEHB ve DEHB+KOKGB/DB gruplarının arasında fark yoktur. DEHB ve DEHB+KOKGB/DB gruplarındaki ortalamalar, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksektir ($p < 0.05$).

Hiperaktivite ve dürtüsellik sorgulayan 9 maddeden alınan puanların ortalamaları, DEHB grubunda 6.3 ± 1.7 , DEHB+KOKGB/DB grubunda 7.7 ± 1.2 , kontrol grubunda 1.9 ± 2.2 'dir. Gruplar arasında anlamlı farklılığın olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$). İleri istatistiksel değerlendirmede, DEHB+KOKGB/DB grubunun puan ortalaması, DEHB grubundan anlamlı düzeyde daha yüksektir. DEHB ve DEHB+KOKGB/DB grubunun puan ortalamaları, kontrollere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p < 0.05$).

Ölçekte, karşıt olma karşı gelme bozukluğunu sorgulayan 8 madde bulunmaktadır. DEHB grubundaki olguların bu maddelerden aldıkları puanın ortalaması 4.0 ± 1.7 , DEHB+KOKGB/DB grubunun 5.8 ± 1.6 , kontrol grubunun ise 1.3 ± 1.9 olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında anlamlı farklılığın olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$). İleri istatistiksel değerlendirmede, DEHB ve DEHB+KOKGB/DB gruplarının bu maddelerden aldıkları puanların ortalaması kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksektir. Ayrıca DEHB+KOKGB/DB grubundakilerin bu maddelerden aldıkları puanların ortalaması DEHB grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p < 0.05$).

Davranım bozukluğunu sorgulayan 15 maddenin puanlarının ortalaması, DEHB grubunda 0.8 ± 0.8 , DEHB+KOKGB/DB grubunda 1.2 ± 1.6 , kontrol grubunda 0.2 ± 0.6 'dır. Gruplar arasında anlamlı farklılığın olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$). İleri istatistiksel değerlendirmede, hem DEHB hem de DEHB+KOKGB/DB gruplarında puanların ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksektir ($p < 0.05$). DEHB ile DEHB+KOKGB/DB grupları arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo 7: Anne Babaların Doldurdukları DEYDB DSM-IV'e Dayalı Derecelendirme Ölçeğinin Puan Dağılımları

	DEHB (n:30) ort±SS	DEHB+ KOKGB/DB (n:18) ort±SS	KONTROL (n:51) ort±SS	TOPLAM (n:99) ort±SS	*p değeri
Dikkat eksikliği puanı	5.4±1.8	5.6±1.9	0.8±1.5	3.1±2.8	0.000
Hiperakti vite-impulsivite puanı	6.3±1.7	7.7±1.2	1.9±2.2	4.3±3.1	0.000
Karşıt olma karşı gelme puanı	4.0±1.7	5.8±1.6	1.36±1.9	2.9±2.5	0.000
Davranım bozukluğu puanı	0.8±0.8	1.2±1.6	0.2±0.6	0.6±1.0	0.001

*Kruskal Wallis test (SD=2)

4.4.2. Öğretmenlerin doldurduğu ölçeklerin puanları :

Dikkat eksikliğini sorgulayan 9 maddeden alınan puanların ortalaması, DEHB grubunda 5.4 ± 2.7 , DEHB+KOKGB/DB grubunda 6.2 ± 2.5 , kontrol grubunda ise 0.8 ± 2.1 olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında anlamlı farklılığın olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$). İleri istatistiksel değerlendirmede, DEHB ve DEHB+KOKGB/DB gruplarının arasında puan

ortalamları açısından fark yoktur. DEHB ve DEHB+KOKGB/DB gruplarındaki ortalamalar, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$).

Hiperaktivite ve dürtüsellığı sorgulayan 9 maddeden alınan puanların ortalamaları, DEHB grubunda 5.8 ± 3.1 , DEHB+KOKGB/DB grubunda 6.8 ± 2.1 , kontrol grubunda 0.4 ± 1.1 'dir. Gruplar arasında anlamlı farklılığın olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). İleri istatistiksel değerlendirmede, ölçeğin hiperaktiviteyi sorgulayan maddelerinden alınan puanların ortalamaları açısından, DEHB ve DEHB+KOKGB/DB gruplarının arasında fark yoktur. DEHB ve DEHB+KOKGB/DB grubunun puan ortalamaları kontrollere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$).

Ölçekte karşıt olma karşı gelme bozukluğunu sorgulayan maddelerin puanlarının ortalaması, DEHB grubunda 3.7 ± 2.5 , DEHB+KOKGB/DB grubunda 5.5 ± 2.4 , kontrol grubunda ise 0.6 ± 1.4 olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında anlamlı farklılığın olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). İleri istatistiksel değerlendirmede, DEHB ve DEHB+KOKGB/DB gruplarında, bu maddelerden aldıkları puanların ortalaması kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksektir. DEHB+KOKGB/DB grubundakilerin bu maddelerden aldıkları puanların ortalaması DEHB grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$).

Dayranım bozukluğunu sorgulayan 15 maddenin puanlarının ortalaması, DEHB grubunda 1.1 ± 1.4 , DEHB+KOKGB/DB grubunda 1.3 ± 1.6 , kontrol grubunda 0.2 ± 0.7 'dir. Gruplar arasında anlamlı farklılığın olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). İleri istatistiksel değerlendirmede, hem DEHB hem de DEHB+KOKGB/DB gruplarında puanların ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksektir ($p<0.05$). DEHB ile DEHB+KOKGB/DB grupları arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo 8: Öğretmenlerin Doldurdıkları DEYDB DSM-IV'e Dayalı Derecelendirme Ölçeğinin Puan Dağılımları

	DEHB (n:30) ort±SS	DEHB+KOK GB/DB (n:18) ort±SS	KONTROL (n:51) ort±SS	TOPLAM (n:99) ort±SS	*p değeri
Dikkat eksikliği puanı	5.4±2.7	6.2±2.5	0.8±2.1	3.2±3.4	0.000
Hiperakti vite-impulsivite puanı	5.8±3.1	6.8±2.1	0.4±1.1	3.2±3.6	0.000
Karşıt olma karşı gelme puanı	3.7±2.5	5.5±2.4	0.6±1.4	2.4±2.8	0.000
Davranım bozukluğu puanı	1.1±1.4	1.3±1.6	0.2±0.7	0.6±1.2	0.000

*Kruskal Wallis test (SD=2)

4.5. CONNERS ÖĞRETMEN DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ BULGULARI

Dikkat eksikliği R skoru; DEHB grubunda 12.4±4.8, DEHB+KOKGB/DB grubunda 12.1±4.8, kontrol grubunda 3.9±4.1 olarak saptanmıştır. Gruplar arasında anlamlı farklılığın olduğu bulunmuştur (p<0.05). İleri istatistiksel değerlendirmede, dikkat eksikliği R skoru açısından DEHB ve DEHB+KOKGB/DB grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken; hem DEHB hem de DEHB+KOKGB/DB grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0.05).

Hiperaktivite R skoru; DEHB grubunda 12.9±4.8, DEHB+KOKGB/DB grubunda 13.1±3.3, kontrol grubunda 2.9±2.6 olarak saptanmıştır. Gruplar arasında anlamlı farklılığın olduğu bulunmuştur (p<0.05). İleri istatistiksel değerlendirmede, ortalamalar, en yüksek DEHB+KOKGB/DB grubunda, en düşük kontrol grubundadır. DEHB ile DEHB+KOKGB/DB grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir.

Ancak DEHB ile kontrol grubu ve DEHB+KOKGB/DB ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir ($p<0.05$).

Davranım sorunu R skoru açısından grupların karşılaştırılmasında, DEHB ile DEHB+KOKGB/DB grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı; hem DEHB hem de DEHB+KOKGB/DB gruplarının skorlarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$).

Tablo 9: Grupların Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği Puanlarının Dağılımı

	DEHB (n:30) ort±SS	DEHB+KOK GB/DB (n:18) ort±SS	KONTROL (n:51) ort±SS	TOPLAM (n:99) ort±SS	*p değeri
Dikkat eksikliği R skoru	12.4±4.8	12.1±4.8	3.9±4.1	7.9±6.1	0.000
Hiperaktivi te R skoru	12.9±4.8	13.1±3.3	2.9±2.6	7.8±6.1	0.000
Davranım Sorunu R skoru	10.3±4.3	10.5±4.7	3.0±3.5	6.6±5.4	0.000

*Kruskal Wallis Test (SD=2)

4.6. ÇOCUK VE GENÇLER İÇİN DAVRANIŞ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (CBCL) BULGULARI

İçe yönelim davranış puanları, “sosyal içe çekilme”, “somatik sorunlar” ve “anksiyete/depresyon” alt gruplarından alınan puanlar ile belirlenir.

Sosyal içe çekilme T skoru; DEHB grubunda 60.3±8.7, DEHB+KOKGB/DB grubunda 56.1±5.7, kontrol grubunda 54.7±5.9 olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında anlamlı farklılığın olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). İleri istatistiksel değerlendirmede, DEHB grubunda ortalama puanlar, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0.05$).

Somatik sorunlar T skoru; DEHB grubunda 57.3±6.7, DEHB+KOKGB/DB grubunda 55.5±5.8, kontrol grubunda 56.5±7.7 olarak belirlenmiştir. Her üç grup arasında somatik sorunlar T skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmemiştir (p>0.05).

Anksiyete/depresyon T skoru; DEHB grubunda 61.3±6.7, DEHB+KOKGB/DB grubunda 61.5±8.9, kontrol grubunda ise 58.1±7.8 olarak saptanmıştır. Her üç grup arasında somatik sorunlar T skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmemiştir (p>0.05).

Dışa yönelim puanı, “suça yönelik davranışlar” ve “saldırgan davranışlar” alt gruplarından elde edilen puanlar tarafından belirlenir.

Suçta yönelik davranış T skoru; DEHB grubunda 58.5±9.4, DEHB+KOKGB/DB grubunda 62.2±11.7, kontrol grubunda 52.7±5.2 olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında anlamlı farklılığın olduğu bulunmuştur (p<0.05). İleri istatistiksel değerlendirmede, hem DEHB hem DEHB+KOKGB/DB grubunda, kontrollere göre suça yönelik davranış T skorunun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p<0.05).

Saldırgan davranış T skoru; DEHB grubunda 62.4±10.3, DEHB+KOKGB/DB grubunda 65.6±11.5, kontrol grubunda ise 53.3±5.5’dir. Gruplar arasında anlamlı farklılığın olduğu bulunmuştur (p<0.05). İleri istatistiksel değerlendirmede, DEHB ve DEHB+KOKGB/DB gruplarında kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. (p<0.05).

Sosyal sorunlar T skoru; DEHB grubunda 57.7±7.8, DEHB+KOKGB/DB grubunda 58.5±8.1, kontrol grubunda 52.9±5.2’dir. İstatistiksel değerlendirmede DEHB ile DEHB+KOKGB/DB grupları arasında anlamlı fark bulunmazken, hem DEHB hem de DEHB+KOKGB/DB grubunda, kontrol grubuna oranla sosyal sorunlar T skoru anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0.05).

Düşünce sorunları T skoru; DEHB grubunda 63.0±6.6, DEHB+KOKGB/DB grubunda 60.5±9.1, kontrol grubunda 55.7±7.9 olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında anlamlı farklılığın olduğu bulunmuştur (p<0.05). İleri istatistiksel değerlendirmede, DEHB ve DEHB+KOKGB/DB gruplarında, kontrol grubuna oranla düşünce sorunları T skoru anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0.05).

Dikkat sorunları T skoru; DEHB grubunda 64.6±8.0, DEHB+KOKGB/DB grubunda 65.2±8.6, kontrol grubunda 54.2±5.6 olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında anlamlı farklılığın olduğu bulunmuştur (p<0.05). İleri istatistiksel değerlendirmede, Dikkat sorunları T skoru en yüksek DEHB+KOKGB/DB grubunda, en düşük ise kontrol grubundadır. Dikkat

sorunları T skoru açısından DEHB ile DEHB+KOKGB/DB grupları arasında istatistiksel olarak fark belirlenmemiştir. Ancak DEHB ve DEHB+KOKGB/DB gruplarında bu skor, kontrollere göre istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0.05$).

Cinsel sorunlar T skoru; DEHB grubunda 52.6 ± 6.1 , DEHB+KOKGB/DB grubunda 54.8 ± 8.3 , kontrol grubunda 51.6 ± 5.1 olarak belirlenmiştir. Her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmemiştir ($p>0.05$).

Toplam içe yönelim T skorları; DEHB grubunda 61.7 ± 7.4 , DEHB+KOKGB/DB grubunda 58.7 ± 9.4 , kontrol grubunda ise 55.7 ± 11.3 olup, toplam içe yönelim T skoru açısından, DEHB grubunun skorları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$).

Toplam dışa yönelim T skoru; DEHB grubunun 63.7 ± 8.3 , DEHB+KOKGB/DB grubunun 63.8 ± 10.3 , kontrol grubunun 51.7 ± 11.2 'dir. Gruplar arasında anlamlı farklılığın olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). İleri istatistiksel değerlendirmede, DEHB ile DEHB+KOKGB/DB grupları arasında toplam dışa yönelim T skorları açısından istatistiksel olarak fark belirlenmemiştir. DEHB ve DEHB+KOKGB/DB grupları ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ve hem DEHB hem DEHB+KOKGB/DB grubunda, kontrollere göre toplam dışa yönelim T skorları daha yüksektir ($p<0.05$).

Toplam sorun davranış T skoru; gruplarda sırasıyla 60.1 ± 11.2 , 64.2 ± 11.2 , 47.9 ± 10.1 'dir. Gruplar arasında anlamlı farklılığın olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). İleri istatistiksel değerlendirmede, DEHB ve DEHB+KOKGB/DB grubunda, toplam sorun davranış T skoru kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$).

Tablo 10: Grupların CBCL Puanlarının Dağılımı

	DEHB (n:30) ort±SS	DEHB+KOKG B/DB (n:18) ort±SS	KONTROL (n:51) ort±SS	TOPLAM (n:99) ort±SS	*p değeri
Sosyal içe çekilme T skoru	60.3±8.7	56.1±5.7	54.7±5.9	56.6±7.2	0.004
Somatik sorunlar T skoru	57.3±6.7	55.5±5.8	56.5±7.7	56.6±7.0	0.654
Anksiyete/depre syon T skoru	61.3±6.7	61.5±8.9	58.1±7.8	59.7±7.8	0.102
Sosyal sorunlar T skoru	57.7±7.8	58.5±8.1	52.9±5.2	55.4±7.1	0.000
Düşünce sorunları T skoru	63.0±6.6	60.5±9.1	55.7±7.9	58.8±8.3	0.000
Dikkat sorunları T skoru	64.6±8.0	65.2±8.6	54.2±5.6	59.4±8.7	0.000
Suçla yönelik davranış T skoru	58.5±9.4	62.2±11.7	52.7±5.2	56.2±8.8	0.000
Saldırgan davranış T skoru	62.4±10.3	65.6±11.5	53.3±5.5	58.3±9.9	0.000
Cinsel sorunlar T skoru	52.6±6.1	54.8±6.3	51.6±5.1	52.5±6.1	0.176
Toplam içe yönelim T skoru	61.7±7.4	58.7±9.4	55.7±11.3	58.1±10.2	0.049
Toplam dışı yönelim T skoru	63.7±8.3	63.8±10.3	51.7±11.2	57.5±11.8	0.000
Toplam sorun davranış T skoru	60.1±11.2	64.2±11.2	47.9±10.1	54.6±12.7	0.000

*Kruskal Wallis Test (SD=2)

4.7. NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİNE AİT BULGULAR

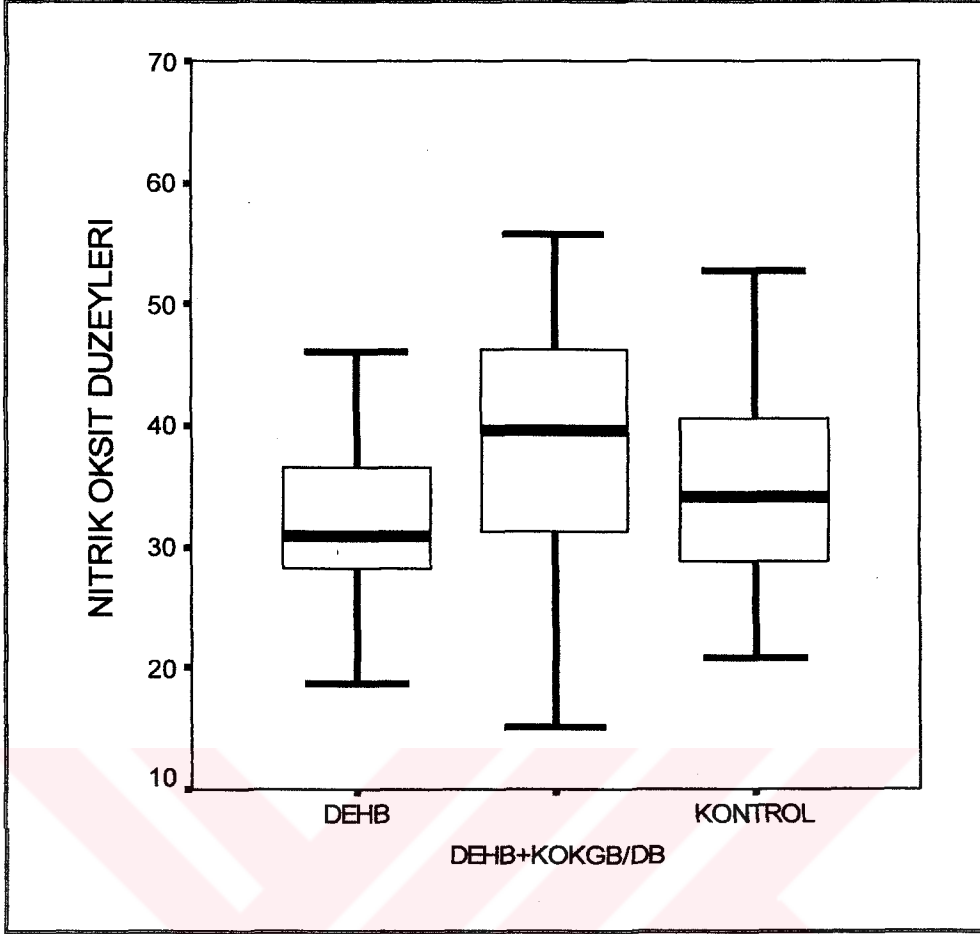
Yıkıcı davranış bozukluğu olan hastalar ile yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş olan sağlıklı kontrol grubunun NO düzeylerinin değerlendirilmesi amacıyla, çalışmaya katılan her çocuktan, 12 saatlik gece açlığını takiben, kübital venden 10 cc kan alınmıştır ve serumda NO düzeyleri ölçülmüştür.

Bu ölçümün bulguları, DEHB grubunda 30.3 ± 6.7 $\mu\text{mol/L}$, DEHB+KOKGB/DB grubunda 37.7 ± 10.2 $\mu\text{mol/L}$, kontrol grubunda ise 34.1 ± 8.6 $\mu\text{mol/L}$ olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.05$). İleri istatistiksel değerlendirmede, NO düzeyi, en düşük DEHB grubunda, en yüksek ise DEHB+KOKGB/DB grubundadır. İstatistiksel olarak bakıldığında, DEHB grubunda NO düzeyi, DEHB+KOKGB/DB ve kontrol gruplarından anlamlı olarak düşük düzeylerde olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$). DEHB+KOKGB/DB grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($p > 0.05$).

Tablo 11: Grupların Nitrik Oksit Düzeylerine Göre Dağılımı

	DEHB (n:30) ort±SS	DEHB+KOKGB /DB (n:18) ort±SS	KONTROL (n:51) ort±SS	TOPLAM (n:99) ort±SS	*p değeri
Nitrik oksit kan düzeyi ($\mu\text{mol/L}$)	30.3±6.7	37.7±10.2	34.1±8.6	33.6±8.7	0.015

*Kruskal Wallis test (SD=2)



Grafik 1: Grupların nitrik oksit düzeylerine göre dağılımları

4.7.1. Olgu grubundaki ilaç kullanımı ile nitrik oksit düzeylerinin ilişkisi :

Olgu grubundaki 48 çocuktan 24'ü (%50) ilaç kullanırken 24'ü (%50) ise herhangi bir ilaç tedavisi almamaktadır. İlaç kullanan ve kullanmayan grupta nitrik oksit düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

4.7.2. Olgu grubunda DEYDB ölçeği puanları ile nitrik oksit düzeylerinin ilişkisi :

Olgu grubunda bulunan çocukların anne babalarının ve öğretmenlerinin doldurduğu ölçek puanları ile nitrik oksit düzeyleri arasında ilişki olup olmadığı incelenmiştir. NO düzeyleri, DEYDB'nin alt ölçeklerinin hiçbiri ile anlamlı korelasyon göstermemektedir ($p>0.05$).

4.7.3. Olgu grubunda Connors ölçeği puanları ile nitrik oksit düzeylerinin ilişkisi :

Olgu grubunda bulunan çocukların öğretmenlerinin doldurduğu ölçek puanları ile nitrik oksit düzeyleri arasında ilişki olup olmadığı incelenmiştir. NO düzeyleri, Connors öğretmen ölçeğinin alt ölçeklerinin hiçbirisi ile anlamlı korelasyon göstermemektedir ($p>0.05$).

4.7.4. Olgu grubundaki CBCL puanları ile nitrik oksit düzeyleri arasındaki ilişki :

Olgu grubunda bulunan çocukların CBCL puanları ile nitrik oksit düzeyleri arasında ilişki olup olmadığı incelenmiştir. NO düzeyleri, CBCL'nin alt ölçeklerinin hiçbirisi ile anlamlı korelasyon göstermemektedir ($p>0.05$).



BEŞİNCİ BÖLÜM

5. TARTIŞMA

Yıkıcı davranış bozuklukları (YDB); Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), Karşıt olma karşı gelme bozukluğu (KOKGB), Davranım bozukluğu (DB) olarak sınıflandırılmaktadır (43). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, yedi yaşından önce başlayan ve kendini dikkat eksikliği, yaşa uygun olmayan aşırı hareketlilik, dürtüsellikle gösteren nöropsikiyatrik bir bozukluktur (43). Karşıt olma karşı gelme bozukluğu, toplumsal normlara ve başkalarının temel haklarına saldırı olmaksızın, olumsuz, düşmanca ve karşı çıkma tarzındaki davranışlar ile belirli bir yıkıcı davranış bozukluğudur (74). Davranım bozukluğu'nun temel özellikleri ise, başkalarının temel haklarının veya yaşa uygun toplumsal norm ve kuralların, sürekli ve tekrarlayıcı bir biçimde saldırıya uğratılmasıdır (1).

Bu bozukluklar, çocuk ve ergen ruh sağlığı hekimlerince sık karşılaşılan bozukluklar olması yanı sıra, erişkinlik döneminde antisosyal kişilik bozukluğu için yüksek risk taşıması (1), saldırgan ve suça yönelik davranışlarla birlikte görülmesi (58), akran ilişkilerini (1), okul başarısını olumsuz etkilemesi (48), prevalansının yüksek olması (1,4) gibi bir çok özelliği bakımından önemli bozukluklardır.

DEHB ve diğer yıkıcı davranış bozukluklarının etiyojisi net olarak bilinmemektedir (1). Etiyojide genetik, biyolojik, psikososyal temellerin üzerinde durulmaktadır. Son yıllarda üzerinde sıkça durulan ve etiyojide önemli olabileceği düşünülen nitrik oksit (NO) ile ilgili veriler ise oldukça kısıtlıdır.

Çalışmamızda, yıkıcı davranış bozukluğu olan hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun sorun davranışlarının ve önemli bir etiyojik etken olabileceği düşünülen NO düzeylerinin ölçülmesi ve gruplar arasında bu düzeylerin değerlendirilmesi planlanmıştır.

Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinde Ocak-Haziran 2004 tarihleri arasında izlenmekte olan, Yıkıcı Davranış Bozukluğu tanısı alan erkek çocuklarda gerçekleştirilmiştir. 48 çocuktan 30'u DEHB, 15'i DEHB+KOKGB, 3'ü DEHB+DB tanıları almıştı. Olgu grubundaki çocukların %50'si, DEHB tedavisi için sabit dozda (1/mg/kg/g) metilfenidat

tedavisi almaktadır. Çalışmanın dahil edilme kriterlerine göre belirlenen 51 sağlıklı erkek çocuk da kontrol grubu olarak alınmıştır.

Kesin nedeni bilinmemekle birlikte DEHB ve diğer yıkıcı davranış bozuklukları, erkek çocuklarda kızlara oranla daha fazla görülmektedir (8). Değişik çalışmalarda DEHB'de erkek/kız oranının 1.6/1 ile 9/1 arasında değiştiği belirtilmektedir (8). Bizim çalışmamızda tüm olgular, daha sık görüldüğü bildirilen erkek cinsiyetinden seçilmiştir.

Çalışmaya katılan tüm çocuklar 7-11 yaş aralığındadırlar. Olgu grubunun yaş ortalaması 9.5 ± 1.1 , kontrol grubunun ise 9.2 ± 1.2 yıldır. Her iki grupta yaş ortalamaları açısından fark anlamlı değildir ($p > 0.05$).

Yaş olarak istatistiksel farkın olmaması ve aynı cinsiyetten olgular seçilmesi olguların karşılaştırılabilir olduğunu desteklemektedir.

Çalışmaya dahil olan tüm çocuklar ilköğretime devam etmektedirler. Çocukların akademik başarıları, anne ve babalara yöneltilen sorular doğrultusunda değerlendirilmiştir. Olgu grubundaki 34 (%70.8) olgunun akademik başarıları yüksek, 14 (%29.2) olgunun akademik başarıları ise düşüktür. Kontrol grubundaki olguların ise 47'sinde (%92.2) akademik başarıları yüksek, 4'ünde (%7.8) düşük olarak saptanmıştır. Olgu grubunda ders başarıları, kontrol grubundan anlamlı oranda düşük bulunmuştur ($p < 0.05$).

Yazında, DEHB'nin dikkat eksikliğinin önde geldiği ve bileşik tiplerinde daha düşük okul başarıları görüldüğü, hiperaktivite-dürtüsellik önde geldiği tipte ise okul başarısının diğer tiplere göre daha az oranda olumsuz etkilendiği belirtilmektedir (138). Rohde ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, DEHB'nin zekadan bağımsız olarak, sınıf tekrarı, okuldan uzaklaştırılma ve okuldan atılmaya yol açtığı belirtilmektedir (139). Yaşın ilerlemesi ve sınıfların büyümesiyle, dikkat ve diğer öğrenme işlevlerinden beklentiler artar ve genellikle ilk kez gençlik döneminde kendini güçlü olarak belli edebilen belirtiler ortaya çıkabilir (54). Bu nedenle okul başarıları ile ilgili çalışmaların gençlik dönemine yoğunlaşmış olduğu görülmektedir (54). DEHB'si olan gençleri değerlendiren çalışmalarda, bu gençlerin okul başarılarının düşük olduğu, ileriki sınıflarda başarılı olamadığı, öğrenme güçlüklerinin yoğun olduğu, okul yaşantılarında yıl kayıplarının olabildiği, hatta liseyi bitirmede güçlük yaşadıkları belirtilmektedir (140,55).

Bizim çalışmamızda saptanan bulgular doğrultusunda, DEHB ve/veya eşlik eden KOKGB/DB'nun, zeka etkeninden bağımsız olarak, okul başarısını olumsuz etkilediği düşünülebilir. Çalışmaya, zeka etkeninin etkisini ortadan kaldırmak için, klinik olarak mental

kısıtlılığı bulunmayan çocuklar dahil edilmiştir. Bu da, DEHB ve eşlik eden diğer yıkıcı davranış bozukluklarının, kendilerinin okul başarısını olumsuz etkilediğini göstermektedir. DEHB'nin, öğrenmeyi zorlaştıran ve başarıyı düşüren öğeleri olarak gösterilen, planlama ve düzenleme becerilerinin yeterince gelişmemesi, dikkatsizlik, konsantrasyon güçlükleri, sabırsızlık gibi özelliklerin de bizim olgularımızda okul başarısının düşük olmasından sorumlu olabileceği düşünülebilir (141). Yazında da belirtildiği gibi, okul başarısızlığının daha sonra da devam edebileceği, okul ve meslek yaşantısında daha ciddi sorunlar doğurabileceği akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızda yer alan olgular, akran ilişkileri açısından da değerlendirilmiştir. Anne ve babaların, görüşme sırasında, akran ilişkileri konusunda yanıtladıkları sorular doğrultusunda yapılan değerlendirmede, olgu grubundaki 13 (%27.1) çocuğun ve kontrol grubundaki 3 (%5.9) çocuğun akranları ile sorunlar yaşadıkları belirlenmiştir Olgu grubundaki akran ilişkileri kontrol grubundan anlamlı oranda daha sorunlu olarak saptanmıştır ($p<0.05$).

Yazında; DEHB'si olan çocukların, akran ilişkilerinde sık sorun yaşadıkları belirtilmektedir (142). Saldırganlık ve sosyal becerilerdeki güçlüklerin de bu duruma katkı sağlayabileceği ileri sürülmektedir (143). Ayrıca DEHB'ye özgü davranışlarının da (dikkat sorunları, hareketlilik, düşünmeden eyleme geçme, saldırganlık, tepkileri kontrolde güçlük, ben merkezci özellikler) bu soruna katkıda bulunabileceği düşünülebilir. Ayrıca, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik sorunu olmayan, sadece dikkat dağınıklığı ve düzensizlik sorunları olan DEHB'li çocukların da, yaşlıları tarafından istenmememe, dışlanma yada zoraki kabullenilme gibi sorunları sık yaşadığı belirtilmektedir. (141). Diğer yandan, çocukluk çağı DEHB'si olanlarda, gençlik döneminde, akran ilişkilerinin birçok alanında sorun yaşayabileceklerinin öngörülebileceği ve ilaç tedavisinin akran ilişkilerindeki sorunları düzeltmediği ileri sürülmektedir (142).

Çalışmamızda saptadığımız akran ilişki sorunları, hem YDB'nun semptomları hem de çevrenin olumsuz yaklaşımının bir sonucu olarak ortaya çıkmış olabilir. Bu çocukların akranları ile yaşadıkları güçlüklerin fazla olduğu ve ileriki dönemlerde de bu sorunların devam edebileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, bozukluğu olan çocuklarda, ilaç tedavisi dışında uygun psikososyal desteğin sağlanması büyük önem taşımaktadır.

Dikkat eksikliği ve yıkıcı davranış bozuklukları için DSM-IV'e göre derecelendirme ölçeği, yıkıcı davranış bozuklukları tanısını koymada yardımcı ölçektir. DSM-IV ölçütlerine göre geliştirilen bu ölçek, dikkat eksikliğini sorgulayan 9, aşırı hareketliliği sorgulayan 6,

dürtüselliği sorgulayan 3, karşıt olma karşı gelme bozukluğunu sorgulayan 8 ve davranım bozukluğunu sorgulayan 15 madde olmak üzere toplam 41 maddeden oluşmaktadır. Anne, baba ve öğretmenler tarafından doldurulmakta ve klinisyenin tanı değerlendirmesinde önemli bir veri kaynağı olmaktadır.

Çalışmamızda bu ölçeğin bulguları; dikkat eksikliğini, hiperaktivite ve dürtüselliği, karşıt olma karşı gelme sorunlarını, davranım sorunlarını değerlendiren maddelerin puanları, hem anne babalar hem de öğretmenlere göre, DEHB ve DEHB+KOKGB/DB gruplarında kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$).

Bu ölçeğin bulgularının, sağlıklı kontroller ile hasta grubu arasında, hem anne babalar hem de öğretmenlerin değerlendirmesine göre istatistiksel olarak farklı bulunması, hasta grubunda konulan yıkıcı davranış bozuklukları tanısının uygun ve doğru şekilde konulduğunu göstermektedir.

Tanı koymada yardımcı bir başka ölçek ise, Conners öğretmen derecelendirme ölçeğidir. Bu ölçek, öğretmenlerin sınıf içi gözlemleri temelinde, öğrencilerini davranışsal yönden değerlendirmeleri amacıyla hazırlanmış 28 sorudan oluşmaktadır. 8 soruluk dikkat eksikliği/edilginlik ölçeği, 7 soruluk hiperaktivite ölçeği ve 8 soruluk davranım sorunu alt ölçeğinden oluşmaktadır.. Ölçekten alınan yüksek puan yıkıcı davranış bozukluklarına özgü belirtilerin yoğunluğunu göstermektedir.

Conners öğretmen derecelendirme ölçeği puanlarının bulgularına göre, dikkat eksikliği R skoru, hiperaktivite R skoru ve davranım sorunları R skoru, DEHB ve DEHB+KOKGB/DB gruplarında kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$).

Çalışmamızda saptanan bu bulgular, tanısız değerlendirilmede yardımcı olan ölçeğin, hastalarımızda yıkıcı davranış bozukluğu tanısını belirlemede etkin olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızdaki tüm çocukların sorun davranışlarını belirlemede kullandığımız ölçek ise, 4-18 yaş arası çocuk ve gençlerde davranış değerlendirme ölçeği (CBCL)'dir. Bu ölçek, 4-18 yaş grubu çocuk ve gençlerin yeterlilik alanları ile sorun davranışlarını, ebeveynlerden alınan bilgiler doğrultusunda değerlendiren bir ölçektir. 8 yeterlilik ve 113 sorun davranış maddesinden oluşmaktadır.

CBCL'nin sosyal içe çekilme, somatik sorunlar ve anksiyete/depresyon alt grupları, içe yönelim sorunlarını göstermektedir. Bu alt gruplardan alınan puanlar, toplam içe yönelim davranış puanını oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda, somatik sorunlar ve anksiyete/depresyon T skorları açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

($p>0.05$). Sosyal içe çekilme ve toplam içe yönelim T skorları, DEHB grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

DEHB'ye ve diğer yıkıcı davranış bozukluklarına bir çok ruhsal bozukluk eşlik etmektedir. Anksiyete bozuklukları (47,48) ve duygudurum bozuklukları ile sık birliktelik gösterdiği bilinmektedir (45,47,48,78,80). Bizim çalışmamızda ek tanıların yarı yapılandırılmış görüşme ile dışlanmış olması, anksiyete/depresyon ve somatik sorunlar T skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olmasının bir nedeni olabilir. Ancak DEHB grubunda, diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek sosyal içe çekilme ve toplam içe yönelim T skoru bulunması, bu grupta duygusal sorunların, bozukluk tanı kriterlerini karşılamasa dahi daha fazla olduğunu düşündürmektedir. Yazında, bu çocukların arkadaşları tarafından aranan çocuklar olmadığı ve sürekli bir arkadaş ilişkisini sürdürebilmelerinin güç olduğu ve ileriki dönemlerde bu sorunun sosyal içe çekilmeye yol açabildiği belirtilmektedir (1). Ayrıca, ilk başvurudaki dışa yönelim sorunlarının, yaşamın daha sonraki dönemlerinde içe yönelim sorunlarına yol açtığı belirtilmektedir (144). Bu bozukluğu olan çocukların içe yönelim sorunları açısından da dikkate alınarak izlenmesi gerekmektedir. Ruhsal destek ve tedavi açısından bu sonucun önemli olduğu düşünülmektedir.

Dışa yönelim sorunlarını gösteren CBCL alt bölümleri, "saldırgan davranış" ve "suça yönelik davranış" alt bölümleridir. Bu alt gruplardan alınan puanlar, toplam dışa yönelim davranış puanını oluşturmaktadır.

Çalışmamızda, saldırgan davranış T skoru, suça yönelik davranış T skoru ve toplam dışa yönelim davranış T skoru açısından DEHB ve DEHB+KOKGB/DB grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Ancak her iki grubun skorları, tanıyı destekler şekilde, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$).

Yazında da; DEHB'si olan erkek çocuklarda, saldırganlığın yaşamın ilk dönemlerinde başladığı ve sıklıkla KOKGB belirtileri ile beraber olduğu (79), DEHB'ye eşlik eden saldırganlığın yada KOKGB/DB'nin, hem tedavi hem de prognoz açısından olumsuz gösterge sayılabileceği belirtilmektedir (145). DEHB'li çocuklarda saldırganlığın bir çok alanda sorun yaşamalarına neden olduğu bilinmektedir. Saldırganlık, akran ve aile ilişkilerini olumsuz yönde etkilemektedir. DEHB'li çocuklardaki saldırganlığın, ergenlikte antisosyal davranış (kişiye ve mülkiyete saldırı ve illegal ilaç kullanımı) ve yetişkin suç davranışı için yüksek derecede yordayıcı olduğu ileri sürülmektedir (145).

Çalışmamızda saldırgan davranış T skorunun DEHB ve DEHB+KOKGB/DB gruplarında yüksek bulunması, bu çocuklardaki prognozun olumsuz olabileceğini ve ileride gelişebilecek suça yönelik davranışlar için risk oluşturduğunu düşündürmektedir.

Yazında, DEHB'li çocukların, suç işlemlerinin ve ıslah evine girmelerinin fazla olduğu (146), ergenlik döneminde DB, erişkinlik döneminde antisosyal kişilik bozukluğu açısından risk taşıdıkları (1), çocukluk çağı DEHB'de davranım sorunları varsa yetişkinlikte suç işlemeye yatkın oldukları (146) ve KOKGB belirtilerinin fazla olduğu olgularda, az olan olgulara göre daha sık tutuklanma olduğu ve daha ağır suçlar işledikleri belirtilmektedir (147).

Bizim çalışmamızda, CBCL'de kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek suça yönelik davranış sorunu skorları saptanması, bozukluğu olan çocukların ileriki dönemlerde suç işleme için riskli grubu oluşturabileceklerini düşündürmüştür. Suça yönelik davranışlarda sadece bozukluğun kendisinin değil, aile işlevlerinin, anne baba tutumlarının, sosyoekonomik durumun da önemli olduğu akılda tutulmalıdır.

CBCL'nin sosyal sorunlar T skorunda, DEHB ile DEHB+KOKGB/DB grupları arasında anlamlı fark bulunmazken, hem DEHB hem de DEHB+KOKGB/DB grubunda, kontrol grubuna oranla sosyal sorunlar T skoru anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Yazında, DEHB tanımlı çocukların okul çağı ve gençlik döneminde olduğu kadar, okul öncesi dönemde de davranışsal sorunlarının yoğun olduğu, daha az sosyalleşebildikleri ve sosyal sorunları fazlaca yaşayabildikleri belirtilmektedir (1). DEHB'si olan çocuklar, sosyal hiyerarşiye uymakta ve diğer çocuklarla ekip çalışmasını sürdürmede güçlük yaşamaktadırlar (1). Bizim çalışmamızda da bu çocukların sosyal güçlüklerinin daha fazla olduğu bulgusunu saptadık. Bu çocuklara uygun tedavi yaklaşımları kadar sosyal desteğin de sağlanabilmesi önemli olmaktadır.

Çalışmamızda, düşünce sorunları T skoru, DEHB ve DEHB+KOKGB/DB gruplarında, kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Yazında, OKB ve DEHB komorbiditesinin olduğu CBCL'nin düşünce sorunları skorunun anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Düşünce sorunları skorunun OKB ile ilişkili semptomları yansıtabileceği belirtilmektedir (152). Bizim çalışmamızda, başka bir eksen I tanısının olduğu durumlar çalışma dışında bırakılmıştır. Ancak bu bulgu, DEHB ve DEHB+KOKGB/DB'si olan çocuklarda bozukluk düzeyinde olmasa bile obsesif kompulsif

semptomların olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle de, bu çocuklarda değerlendirme sırasında ayrıntılı öykü alınması, bozukluk düzeyinde olmasa bile tüm semptomların kaydedilmesi, ileride ortaya çıkabilecek komorbid durumların önceden öngörülebilmesine yardımcı olacaktır.

Dikkat sorunları T skoru açısından, DEHB ile DEHB+KOKGB/DB grupları arasında istatistiksel olarak fark belirlenmemiştir. Ancak DEHB ve DEHB+KOKGB/DB gruplarında bu skor, kontrollere göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). Bu sonucun tanıyı destekleyen bir sonuç olduğu düşünülmüştür.

Cinsel sorunlar T skorunda, her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmemiştir ($p>0.05$). Bu sonucun, tüm gruplarda yer alan çocukların puberte öncesi dönemde olmasından dolayı olduğu düşünülmüştür.

Toplam sorun davranış T skoru açısından, DEHB ve DEHB+KOKGB/DB grubu arasında fark yok iken, her iki grupta kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$). Bulgular, bu bozukluğun ciddi ve şiddetli sorunlara neden olduğu düşüncesini desteklemektedir.

Yıkıcı davranış bozukluğu olan hastalar ile yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş olan sağlıklı kontrol grubunun NO düzeylerinin değerlendirilmesi amacıyla, çalışmaya katılan her çocuktan, 12 saatlik gece açlığını takiben kübital venden 10 cc kan alınarak santrifüj edilmiştir. Elde edilen serumlarda, NO düzeyleri ölçülmüştür.

Bu ölçümün bulguları, DEHB grubunda 30.3 ± 6.7 , DEHB+KOKGB/DB grubunda 37.7 ± 10.2 , kontrol grubunda ise 34.1 ± 8.6 olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$). NO düzeyi, en düşük DEHB grubunda, en yüksek ise DEHB+KOKGB/DB grubundadır. İleri istatistiksel değerlendirmede, DEHB grubunda NO düzeylerinin, DEHB+KOKGB/DB ve kontrol gruplarından anlamlı olarak düşük düzeylerde olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). DEHB+KOKGB/DB grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0.05$).

Günümüzde, şizofreni, duygudurum bozuklukları, madde kullanımı gibi bazı ruhsal bozuklukların etiyolojisinde NO'in rolü üzerine yapılan araştırmalar artmaktadır. Erişkin hastalarda yürütülen çalışmalarda, bu hastalıkların patofizyolojisinde, NO'in üretimi, salınımı yada işlevlerindeki bozuklukların etkili olabileceğine ilişkin veriler saptanmıştır (98,113,115,119,120).

Çocukluk çağı ruhsal sorunlarında ise NO'nun rolünü araştıran çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Otistik bozuklukta klinik çalışmalar, NO üretimindeki aşırı artışın, normal beynin sinaptik bağlantılarında ve beyin nörogelişiminde bozukluğa yol açabileceği ve otizm gelişimine neden olabileceğini ileri sürmektedir (123,124).

Yazında, DEHB'de ve agresyonda NO düzeylerini ve etki mekanizmalarını araştıran çalışmalar ise azdır. Var olanlar ise, hayvan çalışmaları ile sınırlıdır.

Grammatikopoulos ve arkadaşları çalışmalarında, DEHB'nin genetik hayvan modelinde, selektif bir nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörü olan 7-nitroindazol (7-NI) kullanarak, selektif olmayan dikkat üzerinde NO'nun etkisini araştırmışlardır (125). 7-NI, nöronal NOS üzerinde selektiftir. Bu çalışmada, genetik hayvan modellerinde NOS inhibitörü kullanıldığında, dikkatin arttığı ve hiperaktivitenin azaldığı saptanmıştır. Araştırmacılar, mezokortikolimbik alandaki dopamin sistemlerinin, erken dikkat fazlarının düzenlenmesinde kritik bir öneme sahip olduğunu belirtmişlerdir. DEHB'nin genetik modellerinde ve bu bozukluğa sahip çocuklarda, mezokortikolimbik alandaki dopamin sistemlerinin aşırı işlevinin, bozukluğun gelişiminde önemli olduğunu ileri sürmüşlerdir. Araştırmacılara göre, NO salınımının nöronal düzeyde selektif olarak inhibe edilmesi, orta beyin ve ön beyin bölgelerinde, dopaminin nörotransmisyonunu azaltmaktadır. Bunun yanı sıra NO'nun, dopamin dışındaki, dikkat ve hareketle ilgili kompleks network alanlarını düzenleyen, kolinerjik, glutamaterjik gibi sistemler üzerinde de etkili olabileceği ileri sürülmüştür (125).

Yazında, NOS inhibitörü L-nitro-arginin-metilester (L-NAME) ile yapılan bir çalışmada, DEHB genetik hayvan modeli olan ratlardaki dikkat süreçlerinde NO'nun rolü araştırılmıştır. L-NAME uygulaması sonucunda, dikkatte anlamlı düzeyde artma, hiperaktivitede anlamlı düzeyde azalma olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar, bu bulguların, dikkat üzerinde NO'nun etkisi olduğunu gösterdiğini ileri sürmüşlerdir (126).

Bir başka çalışmada ise NOS inhibitörlerinin etkisi, DEHB'nin tedavisinde kullanılan metilfenidatın tedavi edici etkisi ile karşılaştırılmıştır (127). Ratlara iki hafta boyunca her gün intraperitoneal metilfenidat veya NOS inhibitörü L-NAME uygulanmıştır. Sonuçta NOS inhibitörlerinin, metilfenidat kadar dikkat artışı sağladığı ve aşırı hareketlilikte azalma yaptığı bulunmuştur. Araştırmacılar, DEHB tedavisinde, NOS inhibitörlerinin de yeni tedavi seçeneği olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (127).

NO'in etkisi, DEHB'nin genetik hayvan modellerinde NOS inhibitörlerinin etkinliğine bakılarak değerlendirilmeye çalışılmıştır. Yazın araştırması sonucu, DEHB tanısı olan çocuklarda yada erişkinlerde, NO düzeylerini ve etiolojideki önemini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu açıdan bakıldığında, çalışmamız ilk kez, bozukluğu olan çocuklarda NO düzeylerini inceleyen çalışmadır.

Bizim çalışmamızda, DEHB grubunda NO düzeyleri, DEHB+KOKGB/DB grubundan ve kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Bu bulgu, yazındaki yukarıda belirtilen çalışmalardaki bulgulardan farklıdır. Yazındaki çalışmalarda, NOS inhibitörlerinin dikkati artırıp hareketliliği azaltması, bu ilaçların, NO düzeylerini azaltarak bu etkiyi gösterdiğini düşündürmektedir. Ancak çalışmamızda, DEHB'si olan çocuklarda NO düzeyleri düşük olarak saptanmıştır.

NO düzeylerinin değerlendirildiği diğer psikiyatrik bozukluklarda da çelişkili sonuçlar saptanabilmektedir. Şizofrenide, NO düzeylerinin kontrollerden anlamlı olarak yüksek olarak saptandığı çalışmalar varken (97,113,114), düşük düzeylerin saptandığı çalışmalar (115,109) da bulunmaktadır. Duygudurum bozukluklarında da farklı sonuçlar elde edilmiştir (108,98,109).

NO'in santral sinir sistemindeki etkileri oldukça fazladır. En önemli etkilerinden birisi, DEHB'nin etiolojisinde de işlev bozukluklarının olabileceği ileri sürülen (21), dopamin (D), noradrenalin (NA), serotonin (S) gibi önemli nörotransmitterlerin hem salınımına hem de sinaptik transmisyonlarına olan etkisidir (103).

Dopamin, DEHB ile en fazla ilişkilendirilen nörotransmitterdir. Psikostimulanların, DAT mekanizmalarını inhibe ederek dopamin seviyelerini artırıyor olmaları nedeni ile, dopaminin DEHB etiolojisinde en fazla üzerinde durulması gereken nörotransmitter olduğu düşünülmektedir (23). Hayvan çalışmalarında dopamin ile ilgili en sık saptanan bulgu, dopamin hipofonksiyonudur. Bu çalışmalarda, prefrontal kortekste D salınımında azalma, substantia nigra, ventral tegmental alan ve frontal kortekste D turnoverında azalma ve D'nin veziküler depolanmasında azalma olduğu belirtilmektedir (148,149). Gen çalışmaları da dopaminerjik sistem üzerine yoğunlaşmıştır. DAT ve DRD₄ genlerinin DEHB ile ilişkisi incelenmektedir (17,18,19).

DEHB'de dopaminin önemli bir nörotransmitter olması nedeniyle NO-D ilişkisini incelemek gereklidir. Çalışmalarda NO'in, özellikle bazal gangliyonlarda, kalsiyumla indüklenen D akışını kolaylaştırdığı görülmüştür (103). Rat striatumunda, NO salınan nöronlar

ile D salan nöronlar arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Striatal dopamin nöronlarından çıkan direk uyarıların, NO salınımını düzenleyebileceği belirtilmektedir (150).

Bizim çalışmamızda saptadığımız DEHB grubunda NO düzeylerinin düşüklüğü, NO ve dopamin arasındaki bu karmaşık ilişki nedeniyle olmuş olabilir. NO düzeylerinin düşüklüğü, dopaminin yeterli salınımının sağlanamamasına neden olabilir. Ayrıca dopaminin sinaptik nörotransmisyon etkisini de etkilemiş olabilir ve dopamin hipofonksiyonuna da katkı sağlamış olabilir. Aynı zamanda, yazında dopaminin de NO salınımını etkileyebileceği belirtilmektedir. DEHB'deki dopamin hipofonksiyonu, NO salınımının yeterince uyarılamamasına ve NO düzeylerinin düşük kalmasına neden olmuş olabilir.

Biederman ve Spencer, noradrenajik ilaçların DEHB tedavisinde etkili olması ve dikkat gibi yüksek kortikal işlevlerin sürdürülmesinde NA aktivasyonun gerekmesi nedeniyle, katekolamin disregülasyonunun DEHB etiolojisinde önemli olabileceğini öne sürmektedirler (25). NO'nun düzeylerinin düşüklüğü, D'e olduğu kadar NA'e de etki ediyor olabilir. Bu durum, DEHB etiolojisinde ileri sürülen, NA disfonksiyonuna yol açabilir.

DEHB'deki işlevsel görüntüleme çalışmalarında, özellikle prefrontal kortekste (PFK) kan akımında azalma sıklıkla saptanan bir bulgu olmaktadır (36,37,39). DEHB'li bireylerde, tutarlı bir biçimde PFK işlevlerini ölçen testlerde bozukluk saptanmaktadır (22). Xing ve arkadaşları, şizofreni ve unipolar depresyonu olan hastalarda da prefrontal kan akımında azalma ile birlikte, prefrontal alanda kalsiyum bağımlı NOS (cNOS) aktivitesinde azalma olduğunu saptamışlardır (109). Bu bulgu sonucunda, azalmış NO üretiminin, hipofrontalitenin altta yatan nedeni olabileceğini ileri sürmüşlerdir (109). Çalışmamızda da benzer şekilde saptamış olduğumuz NO düzeylerindeki düşüklük, DEHB'deki hipofrontalitenin de altta yatan nedeni olabilir. PFK işlevlerinin, NA ve D tarafından sağlanıyor olması (22) ve NO'nun bu nörotransmitterlerle olan ilişkisi değerlendirildiğinde, bu olasılık güçlenmektedir.

Yazında, agresyonda NO'nun etkinliğini araştıran hayvan çalışmaları da bulunmaktadır. Bu çalışmalar, agresyon ve NO ilişkisini, nNOS enzimi üzerine yapılan genetik uygulamalar ile anlamaya yöneliktir.

Demas ve arkadaşları, nNOS inhibitörü olan 7-nitroindazol ile tedavi edilen farelerde iki farklı testte artmış agresivite saptamışlardır. Tedavi edilen farelerde beyindeki NOS aktivitesinde, % 90'dan fazla azalma olduğunu belirlemişlerdir (129). Bir başka çalışmada ise nNOS-/- olan erkek farelerde daha fazla agresivite ve seksüalite saptanmıştır. Normal farelere göre agresivite 3-4 kat artmış olarak bulunmuştur (92).

Ayrıca plazma androjen konsantrasyonları da agresif davranışın oluşumunu etkiler. Kastre edilmiş nNOS-/- erkek farelerde, testosteronun gerekli olduğu, eğer yeterli değilse, bu mutantlarda agresyonun artışına katkıda bulunacağı belirtilmektedir. Androjen yerine koyma tedavisinin, nNOS-/- farelerdeki yükselmiş agresyon düzeylerini yeniden düzenlediği saptanmıştır (75). Çalışmalarda, nNOS'un hedef geninin çıkarılması veya farmakolojik inhibisyonu, erkek farelerde artmış ve sürekli agresyona, dişi farelerde ise azalmış maternal agresyona neden olmaktadır (131,132). Bu çalışmaların sonucunda, NO'in, dişi ve erkek farelerde agresyon düzenlenmesinde etkili olduğu düşünülmektedir.

Ayrıca, hem farmakolojik hem de klinik çalışmalar, agresyon ve dürtüsellikte serotoninin de anahtar bir rol oynadığını göstermektedir. 5-hidroksi triptofan sistem aktivitesi ile agresyon arasında negatif bir korelasyon olduğu belirtilmektedir (75).

Yazındaki tüm bu çalışmaların sonucunda, agresyonda NO ile serotoninin ilişkisi değerlendirildiğinde, nNOS-/- erkek farelerdeki aşırı agresif ve impulsif eğilimin, 5-HT turnoverındaki azalma ve coşkusal düzenlemeyi sağlayan beyin bölgelerindeki 5-HT 1A ve 1B reseptör işlevlerindeki defisit nedeniyle oluştuğu ileri sürülmektedir (131,132).

Çalışmaların bulgularını değerlendirdiğimizde, agresif farelerde nNOS-/- olduğunda, NO düzeylerinin düşük olması beklenebilir. Agresyonu ve dürtüsellığı olan bireylerde NO düzeylerinin değerlendirildiği klinik bir çalışmaya rastlanamamıştır. Bizim çalışmamızda, DEHB'ye eşlik eden KOKGB yada DB tanısı olan çocuklarda NO düzeyleri, DEHB ve kontrol grubundan yüksek saptanmıştır. DEHB grubu ile anlamlı farklılık saptanmışken, kontrol grubundan yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Yazındaki çalışmalar, KOKGB ve DB'nin etiolojisinde, dopaminerjik ve noradrenerjik aktivitedeki anormalliklerin yanı sıra serotonin aktivitesinde de sorun olduğunu düşündürmektedir (10).

Van Goozen ve arkadaşları, KOKGB/DB olan çocuklar ile normal kontrol grubunu karşılaştırmışlardır. KOKGB/DB olan çocuklarda, 5-HIAA düzeyleri anlamlı oranda düşük saptanmıştır (76). Snock ve arkadaşları, 13'ünde DEHB komorbiditesi olan 20 KOKGB tanılı çocukta, postsinaptik 5-HT_{1B/1D} reseptörlerinin işlevsel olarak daha duyarlı olduğunu belirtmişlerdir (77). Coccaro ve arkadaşları, DB'si olan hastalarda, beyin serotonin düzeylerinde azalma olduğunu saptamışlardır (82).

Agresyondaki klinik çalışmalar ve hayvan çalışmaları değerlendirildiğinde, NO ve serotonin arasında pozitif bir ilişki olduğu düşünülebilir. Bu duruma göre, NO ve serotonin düzeylerinin azaldığı durumlarda agresyonun arttığı ileri sürülebilir.

Yıkıcı davranış bozukluğu tanısı olan çocukların beyin omurilik sıvısında yada kanda, serotonin ve metabolitlerinin düzeyleri ölçülmüştür. Bir kısmında azalmış, bir kısmında artmış ama sonuçta anormal serotonerjik işlev olduğu saptanmıştır (26).

Yazındaki bir çalışmada, NO donorü verildiğinde, 5-HT'nin sinaptik transmisyonadaki düzenleyici etkisinin azaldığı saptanmıştır. Bu çalışmada, NO'in serotoninini inaktif formuna çevirdiği ve bunun da nöromodülasyonu etkilediği belirtilmektedir (104).

Çalışmamızda saptanan NO yüksekliği, serotoninin inaktif hale dönüşümünü artırabilir. Serotoninin işlevlerinin azalması ve nöromodülasyonun etkilenmesi, agresyonun artmasına neden olmuş olabilir.

Agresyon ve NO ilişkisinin incelendiği hayvan çalışmalarında, nNOS-/- farelerdeki davranışlar değerlendirilmiştir. Ancak NO, nöroendokrin ve davranışsal süreçlere, iki yoldan birisi ile etki eder. Bu etkisini, ya indirek olarak eNOS aracılığı ile nöroendokrin sekresyonlarını etkileyen kan akımını düzenleyerek yada nNOS aktivitesi ile nöronal işlevlere etki ederek gösterir (92). Bu nedendir ki, nNOS-/- farelerde agresyonun artmış olmasının nedeni NO düzeylerinin düşük olması olmayabilir. Diğer NOS enzimlerinin NO üretimine nasıl katkı sağladığı ve agresyonun yüksek olduğu farelerde NO'in hangi düzeyde olduğu net olarak bilinmemektedir.

Çalışmamızda agresyonun daha fazla olduğunu kabul ettiğimiz, DEHB+KOKGB ve DEHB+DB bozuklukları komorbid bozukluklardır. DEHB'si olan ve olmayan agresif çocuklarda, 5-HT ve katekolamin metabolizması arasındaki ilişkinin farklı olduğu belirtilmiştir (151). KOKGB ve DB'nin tek tanı olduğu bir grupta, NO düzeylerinin nasıl olabileceği henüz bilinmemektedir.

DEHB'de bulunandan anlamlı olarak yüksek NO düzeylerinin saptanmış olması, agresyonda NO düzeylerinin belirgin olarak değiştiğini göstermektedir. Bu durum, agresyonda NO'in önemli etkilerinin bulunabileceğini ve bu etkilerin karmaşık düzeyde olabileceğini gösterebilir.

Çalışmamızda DEHB, DEHB+KOKGB ve DEHB+DB grubunda olan çocukların bir kısmı sabit dozda metilfenidat tedavisi almakta iken bir kısmı ise ilaç tedavisi almamaktadır. Olgu grubundaki 48 çocuktan 24'ü (%50) ilaç kullanırken 24'ü (%50) ise herhangi bir ilaç tedavisi almamaktadır. İlaç kullanan ve kullanmayan grupta nitrik oksit düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Yazında psikotrop ilaçlar ile NO düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar azdır. Antipsikotik kullanımının nNOS üzerine etkisini araştıran bir çalışmada, olanzapin, risperidon ve ketiapin ile 28 günlük tedavi sonrasında ratların kortikal, limbik ve ekstrapiramidal beyin bölgelerinde nNOS düzeyleri açısından bir farklılık bulunmamıştır (103). Itzhak ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, ratlarda düşük ve yüksek doz metilfenidata bağlı oluşan aşırı hareketlilikte, NOS inhibitörü olan 7-NI'nin etkisine bakılmıştır. 7-NI, düşük doz metilfenidata karşı oluşan akut cevabı bloke ederken, yüksek doz metilfenidat ile oluşan lokomotor aktiviteye etkisi olmamıştır. Bu sonuçlara göre, düşük doz ilaçla oluşan psikomotor stimülasyonun NO'ya bağımlı iken, yüksek doz ile oluşan, diğer nöral substratlar aracılığı ile olduğu düşünülmüştür (128).

Bizim bulgularımız ilaç kullanan ve kullanmayan grupta NO düzeyleri açısından fark olmadığı şeklinde saptanmıştır. Bu durum metilfenidat kullanımı ile NO arasında direkt ilişkinin olmayabileceğini düşündürmektedir.

Olgu grubunda NO düzeyleri ile DEYDB, Connors ve CBCL ölçeklerinin alt grupları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$). YDB'da NO düzeyleri ve bu alanda kullanılan ölçeklerin ilişkisini inceleyen çalışmalar bulunmamaktadır. NO'nun karmaşık mekanizmaları nedeniyle, YDB'daki etkisinin de karmaşık düzeylerde olabileceği ve bu durumun, ölçeklerle korelasyonuna farklı bir biçimde yansımış olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda, yıkıcı davranış bozukluklarında NO düzeylerinin anlamlı olarak farklı bulunmuş olması, etiolojide NO'nun önemli bir molekül olabileceğini desteklemektedir.

ALTINCI BÖLÜM

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

6.1. Okul başarısı ve akran ilişkileri bilgilerine ilişkin sonuçlar :

- Olgu grubunda ders başarısı, kontrol grubundan anlamlı oranda düşük bulunmuştur.
- Olgu grubundaki akran ilişkileri, kontrol grubundan anlamlı oranda daha sorunlu olarak saptanmıştır.

6.2. Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Derecelendirme Ölçeği Sonuçları :

- Hem anne babaların hem de öğretmenlerin doldurduğu, ölçeğin dikkat eksikliğini sorgulayan maddelerin puanlarının ortalamaları; DEHB ve DEHB+KOKGB/DB gruplarında, kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde yüksektir.
- Hem anne babaların hem de öğretmenlerin doldurduğu, ölçeğin hiperaktivite-dürtüsellik sorgulayan maddelerin puanlarının ortalamaları; DEHB ve DEHB+KOKGB/DB gruplarında, kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.
- Hem anne babaların hem de öğretmenlerin doldurduğu, ölçeğin karşıt olma karşı gelme bozukluğunu sorgulayan maddelerin puanlarının ortalamaları; DEHB ve DEHB+KOKGB/DB gruplarında, kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ayrıca DEHB+KOKGB/DB grubunda, DEHB grubuna göre bu maddelerden aldıkları puanların ortalaması anlamlı düzeyde yüksektir.
- Hem anne babaların hem de öğretmenlerin doldurduğu, ölçeğin davranım bozukluğunu sorgulayan maddelerin puanlarının ortalamaları; DEHB ve DEHB+KOKGB/DB gruplarında, kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde yüksektir.

6.3. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği Sonuçları :

- Hiperaktivite R skoru; DEHB ve DEHB+KOKGB/DB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir.
- Dikkat eksikliği R skoru; DEHB ve DEHB+KOKGB/DB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir.
- Davranım sorunu R skoru; DEHB ve DEHB+KOKGB/DB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir.

6.4. Çocuk ve Gençler İçin Davranış Değerlendirme Ölçeği (CBCL) Sonuçları :

- Sosyal içe çekilme T skoru; DEHB grubunda, DEHB+KOKGB/DB ve kontrol gruplarından anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.
- Somatik sorunlar ve anksiyete/depresyon T skorları açısından gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır.
- Suça yönelik davranış T skoru; DEHB ve DEHB+KOKGB/DB gruplarında, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksektir.
- Saldırgan davranış T skoru; DEHB ve DEHB+KOKGB/DB gruplarında, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksektir.
- Sosyal sorunlar T skoru; DEHB ve DEHB+KOKGB/DB gruplarında, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksektir.
- Düşünce sorunları T skoru; DEHB ve DEHB+KOKGB/DB gruplarında, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksektir.
- Dikkat sorunları T skoru; DEHB ve DEHB+KOKGB/DB gruplarında, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksektir.
- Cinsel sorunlar T skoru açısından gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır.
- Toplam içe yönelim T skoru; DEHB grubunda, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksektir.
- Toplam dışa yönelim T skoru; DEHB ve DEHB+KOKGB/DB gruplarında, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksektir.
- Toplam sorun davranış T skoru; DEHB ve DEHB+KOKGB/DB gruplarında, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksektir.

6.5. Nitrik Oksit Düzeylerine İlişkin Sonuçlar :

- Nitrik oksit düzeyleri, en düşük DEHB grubunda, en yüksek DEHB+KOKGB/DB grubundadır.
- DEHB grubunda nitrik oksit düzeyi, hem DEHB+KOKGB/DB grubundan hem de kontrol grubundan anlamlı olarak düşük düzeydedir.
- DEHB+KOKGB/DB grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık yoktur.
- İlaç kullanan ve kullanmayan grupta, nitrik oksit düzeyleri açısından farklılık saptanmamıştır.
- Olgu grubunda DEYDB ölçeği, Conners öğretmen ölçeği ve CBCL'nin alt ölçekleri ile NO düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Yıkıcı davranış bozuklukları, sık görülen, insan ilişkilerini olumsuz etkileyen, akademik ve sosyal alanlarda güçlük yaşatan, genetik ve biyolojik temelleri olan bozukluklardır. Hastalığın etiolojisine ilişkin net bulguların olamaması, hem hastalığı anlamada hem de uygun tedavileri planlamakta zorluklara neden olmakta ve konunun uzmanları arasında fikir ayrılıklarına yol açmaktadır.

Çalışmamız, yıkıcı davranış bozukluklarının etiolojisini aydınlatmaya yardımcı bir çalışma olarak planlanmıştır. Klinik olarak henüz yeni çalışılan bir alan olması, bu konuda klinik çalışmaların olmaması bir kısıtlılık oluşturmaktadır. Olgu grubunda KOKGB ve DB'nin DEHB ile komorbid olması kısıtlılıklarımızdan biridir. Sonraki çalışmalarda bu bozuklukların tek başına alınması etiyojijiyi aydınlatma açısından daha etkili olabilir. Ayrıca, her ne kadar ilaç kullanan ve kullanmayan grupta, NO düzeyleri açısından fark saptamamış olsak da, olgu grubunun bir kısmında ilaç kullanımının olması bir başka kısıtlılığımızdır.

Yıkıcı davranış bozukluğu tanılı çocukların, aile, akran ilişkilerinde ve akademik alanda pek çok açıdan güçlük yaşadıkları görülmektedir. Bu bozukluğu olan çocuklarda, öncelikle tüm sorun alanlarının ayrıntılı değerlendirilmesi önemlidir. İnsan ilişkilerinde, sosyal ve akademik alanlarda yaşanan güçlüklerin ileri dönemlerde de devam edebileceği, başka psikopatolojilerin gelişimine yol açabileceği göz önünde bulundurularak uygun tedavi yaklaşımlarının planlanması önemlidir. Bu açıdan, psikofarmakolojik tedavi yaklaşımları yanı sıra davranış kontrolü, duygusal sorunlara yönelik psikoterapötik yaklaşımlar, sosyal

beceri programları ve uygun psikososyal destekte bulunulmasının önemi büyüktür. Uygun akran seçimleri ve sosyal gruplara girmelerinin desteklenmesi, olumlu davranışların pekiştirilmesi, bireysel terapilerle dürtüsel davranış kontrolü, çevresindeki diğer insanlarda uyandırdığı duyguları fark edebilme ve sorun çözme yolları geliştirebilme gibi alanlarda çalışma, akran ilişkilerinde olumlu gelişmeler sağlanmasında yardımcı olabilir. Aile çalışmaları, hem gelecekte ortaya çıkabilecek güçlükleri azaltacak hem de ailenin yaşadığı güçlükler konusunda onlara yardım edebilme imkanı sağlayacaktır.

Bu çalışmada, yıkıcı davranış bozukluklarının etiolojisinde önemli rol oynayabileceği düşünülen, nitrik oksit düzeylerinin değerlendirilmesi sonucunda, anlamlı bulgular elde edilmesi önemlidir. Nitrik oksit düzeylerinin, DEHB grubu ile DEHB'ye eşlik eden diğer yıkıcı davranış bozuklukları grubunda farklı olarak bulunması da dikkat çekicidir. Yazındaki hayvan çalışmalarındaki elde edilen sonuçlarla çelişkiler gösterse de, nitrik oksit düzeylerindeki anlamlı farklılık, yıkıcı davranış bozukluklarının etiolojisinde bu molekülün önemli rol oynayabileceğini göstermektedir. Bireyin biyopsikososyal bir bütün olarak ele alınması, biyolojik etmenlerin farklılığını da anlamaya yardımcı olacaktır.

Çalışmamız, yıkıcı davranış bozukluklarında nitrik oksitin etiyolojik önemini anlamaya yönelik, yazın araştırmamız sonucu saptadığımız kadarıyla, ilk klinik çalışmadır. Elde edilen bulgular nitrik oksitin önemli bir molekül olduğunu düşündürmektedir. Ancak, nitrik oksitin nasıl bir etkisi olduğu, bu etkiyi sağlayan mekanizmaların neler olduğunu aydınlatmayı sağlayacak geniş kapsamlı, çok sayıda hayvan çalışmalarına ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Nitrik oksit ile ilgili bu çalışmaların, hem yıkıcı davranış bozukluklarının etiolojisini hem karmaşık nörotransmitter sistemleri arasındaki ilişkileri anlamamızı sağlayacağını, hem de gelecekte uygun tedavi seçeneklerinin oluşmasına katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

YEDİNCİ BÖLÜM

7. KAYNAKLAR

1. 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
2. Wolraich ML, Hannah JN, Pinnock TY ve ark. Comparison of diagnostic criteria for attention-deficit hyperactivity disorder in a county-wide sample American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 1996;35:319-324
3. Baumgaertel A, Wolraich ML, Dietrich M. Comparison of diagnostic criteria for attention-deficit hyperactivity disorder. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 1995;34:629-638
4. Mukkaddes NM. Dikkat eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) tarihçesi ve epidemiyolojik incelemeler. Ege Psikiyatri sürekli yayınları, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu 1998;393-398
5. Cuffe SP, Robert EM, Kirby LJ ve ark. Prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder in a community sample of older adolescents. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2001;40(9):1037-1044
6. Nolan EE, Gadow KD, Sprafkin J. Teacher Reports of DSM-IV ADHD, ODD and CD symptoms in school children. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2001;40:241-249
7. Pineda DA, Lopera F, Palacio JD, Ramirez D, Henao GC. Prevalence estimations of attention-deficit/hyperactivity disorder: differential diagnoses and comorbidities in a Colombian sample. Int J Neurosci 2003 Jan;113(1):49-71

8. Zimmerman ML. Attention-deficit hyperactivity disorder. Review. Nurs Clin An 2003;38:55-66
9. Cantwell DP Attention deficit disorder: A review of the past 10 years. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 1996;35(8):978-987
10. Mc cracken JT. Attention deficit disorder Kaplan& Sadock's comprehensive Textbook of psychiatry. 7 th edition Lippincott Williams and Wilkins. 2000, Philadelphia
11. Maher BS, Marazita ML, Moss HB ve ark. Agregation analysis of attention deficit hyperactivity disorder. Am J Med Genet Neuropsychiatr Genet 1999;88:71-78
12. Faraone SV, Biederman J. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder Child Adolesc Psychiatr Clin North Am 1994;3:285-299
13. Ercan E, Erdoğan İ, Tamar M. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu etiyolojisinde genetik, nörolojik ve perinatal etmenlerin önemi. Ege psikiyatri sürekli yayınları, Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu 1998;399-415
14. Faraone SV. Genetics of childhood disorders XX. ADHD, Part4: Is ASDHD genetically heterogeneous? American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2000;39(11):1455-1457
15. Lai E, Riley J, Roses A. A 4-Mb hight-density single nucleotide poiymorphism-based map aroud human APOE. Genomics 1998;54:31-38
16. Sprich S, Biederman J, Crawford MH ve ark. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2000;39(11):1432-1437
17. Faraone SV, Biederman J, Weiffenbach B ve ark. Dopamine D4 gene 7-repeat allele and attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry 1999;156:768-770
18. Daly G, Hawi Z, Fitzgeraild M ve ark. Mapping susceptibility loci in attention deficit hyperactivity disorder: preferential transmission of parental alleles at DAT1, DBH and DRD5 to affected children. Mol Psychiatry 1999;4:192-196

19. Eisenberg J, Mei-Tal G, Steinberg A ve ark. Haplotype relative risk study of Catechol-O-methyltransferase (COMT) and attention deficit hyperactivity disorder(ADHD): association of the high-enzyme activity val allele with ADHD impulsive-hyperactive phenotype. *Am J Med Genet Neuropsychiatr Genet* 1999;88:497-502
20. Warren RP, Singh VK, Averentt RE ve ark. Immunogenetic studies in autism and related disorders. *Mol Chem Neuropathol* 1996;28:77-81
21. Schachar R, Tannock R. Syndromes of hyperactivity and attention deficit. *Child and adolescent psychiatry* Ed Rutter M, Taylor E. 4 th. Chapter 25. Blackwell Science Oxford, 2002;399-418
22. Arnsten AFT. Genetics of childhood disorders: XVIII. ADHD, Part 2: Norepinephrine has a critical modulatory influence on prefrontal cortical function. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2000;39(10):1201-1203
23. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS ve ark. Effects of methylhenidate on regional brain glucose metabolism in humans, relationship to dopamine D2 receptors. *Am J Psychiatry* 1997;154:50-55
24. Waldman ID, Rowe DC, Abramowitz A ve ark. Association and linkage of dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder in children: hererogeneity owing to diagnostic subtype and severity. *Am J Hum Genet* 1998;63:1767-1776
25. Biederman J, Spencer TJ. Genetics of childhood Disorders: XIV. ADHD, Part: 3, is ADHD a noradrenergic Disorder? *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2000;39(10):1330-1333
26. Lombroso PJ, Quist JF, Kennedy JL. Genetics of childhood Disorders: XXIII. ADHD, Part: 7, The Serotonine System. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2001;40(2):253-256
27. Askenazy F, Caci H, Myquel M ve ark. Relationship between impulsivity and platelet serotonin content in adolescents. *Psychiatry Res* 2000;94:19-28

- 28.** Hechtman L. Developmental, neurobiological and psychosocial aspects of hyperactivity, impulsivity and attention. Child and Adolescent Psychiatry içinde. Williams& Wilkins. Philedelphia 1996;323-334
- 29.** Kuperman S, Johnson B, Arndt S ve ark. Quantitative EEG differences in a nonclinical sample of children with ADHD and undifferentiated ADD American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 1996;35(8):1009-1017
- 30.** Baving L, LauchtM, Schmidt KM. Atypical frontal brain activation im ADHD: preschool and elementary school boys and girls. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 1999;38:1363-1371
- 31.** Turgay A, Gordon E, Vigdor M. Electroencephalography Quantitative EEG and Dynamic Brain Mapping Findings in treatment resistant children with attention deficit. Psychiatric Association Anual Meeting's New Research Section 1995a
- 32.** Bresnahan SM, Anderson JM, Barry RJ. Age-related changes in quantitative EEG in attention deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 1999;46:1690-1697
- 33.** Filipek PA, Semlud-Clikeman M, Steingeard RJ ve ark. Volumetric MRI analysis comparing subjects having Attention Deficit Hyperactivity Disorder with normal controls. Neurology 1997;48:589-601
- 34.** Castellanos FX, Giedd JN, Berquin PC ve ark. Quantitative brain magnetic resonance imaging in girls with Attention Deficit /Hyperactivity Disorder. Arch Gen Psychiatry 2001;58:289-195
- 35.** Roser P, Cristina M, Carme J ve ark. Quantitative Signal Intensity Measures on Magnetic Resonance Imaging in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. Cognitive and Behavioral Neurology 2003;16(1):75-81
- 36.** Amen DG, Carmichael BD. High-resolution brain SPECT imaging in ADHD. Ann Clin Psychiatry 1997;9(2):81-87

37. Kim BN, Lee JS, Shin MS ve ark. Regional cerebral perfusion abnormalities in attention deficit/hyperactivity disorder. Statistical parametric mapping analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2002;252(5):219-225
38. Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA ve ark. DOPA decarboxylase activity in attention deficit hyperactivity disorder adults. A [fluorine-18] fluorodopa positron emission tomographic study. *J Neurosci* 1998;1;18(15):5901-5907
39. Ernst M, Cohen RM, Liebenauer LL ve ark. Cerebral glucose metabolism in adolescent girls with attention-deficit hyperactivity disorder. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1997;36:1399-1406
40. Schweitzer JB, Faber TL, Grafton ST ve ark. Alterations in the functional anatomy of working memory in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157:278-280
41. Rubai K, Smith A. Attention deficit-hyperactivity disorder: current findings and treatment. *Current Opinion in Psychiatry* 2001;14:309-316
42. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. Young adult follow-up of hyperactive children: antisocial activities and drug use *J Child Psychology Psychiatry* 2004;45(2):195-211
43. Amerikan Psikiyatri Birliği. DSM-IV Mental bozuklukların tanımsal ve sayımsal el kitabı. 1994; dördüncü baskı, (çev.ed Köroğlu E.) Hekimler yayın birliği, Ankara, 1995
44. Biederman J, Faraone SV, Milberger S ve ark. Is childhood oppositional defiant disorder a precursor to adolescent conduct disorder? Findings from a four-year follow-up study of children with ADHD. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1996e;35:1193-1204
45. 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. Washington DC. 1994

46. Yavaş İ. Davranım bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, depresyon ve anksiyete bozuklukları birlikteliği. Çocuk psikiyatrisi uzmanlık tezi, GATA, 1995
47. Eiraldi RB, Power TJ, Nezu CM. Patterns of comorbidity associated with subtypes of attention deficit hyperactivity disorder among 6 to 12 years old children. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1997;36:503-514
48. Plizka SR. Comorbidity of attention-deficit/hyperactivity disorder with psychiatric disorder: an overview. *Journal of Clinical Psychiatry* 1998;59:50-58
49. Biederman J, Faraone S, Mick E ve ark. Attention deficit hyperactivity disorder and juvenile mania: an overlooked comorbidity. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1996a;35:997-1008
50. Faraone SV, Biederman J, Wozniak J ve ark. Is comorbidity with ADHD a marker for juvenile-onset mania? *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1997a;36:1046-1055
51. O'Donnell B, Biederman J, Jones J ve ark. Informativeness of child and parent reports on substance use disorders in a sample of ADHD probands, control probands and their siblings. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1998;37:752-758
52. Biederman J, Wilens T, Mick E ve ark. Psychoactive substance use disorders in adults with attention deficit hyperactivity disorder(ADHD): effects of ADHD and psychiatric comorbidity. *Am J Psychiatry* 1995b;152:1652-1658
53. Moll GH, Eysenbach K, Woerner W ve ark. Quantitative and Qualitative aspects of obsessive-compulsive behaviour in children with attention deficit hyperactivity disorder compared with tic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:389-394
54. 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

55. Piacentini J, Mannuzza S, Klein R. Cognitive functioning of young adult males previously diagnosed as hyperactives. New York, American Psychological Association, Annual Meeting, 1997
56. Barkley RA. ADHD Long-Term Course Adult Outcome and Comorbid Disorders. 1999a
57. Spencer T, Biederman J, Wilens T ve ark. Effectiveness and tolerability of atomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155(5):693-695
58. Mannuzza S, Bessler A, Malloy P ve ark. Adult psychiatric status of hyperactive boys grown up. *Am J Psychiatry* 1998;155:493-498
59. Milberger S, Biederman J, Faraone SV ve ark. Associations between ADHD and psychoactive substance use disorders. Findings from a longitudinal study of high-risk siblings of ADHD children. *Am J Addict* 1997d;6:318-329
60. Klassen A, Miller A, Raina P ve ark. Attention deficit hyperactivity disorder in children and youth: a quantitative systematic review of the efficacy of different management strategies. *Can J Psychiatry* 1999;44:1007-1016
61. Jensen PS, Arnold LE, Richters JE ve ark. 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:1073-1086
62. Jensen PS, Arnold LE, Richters JE ve ark. Moderators and mediators of treatment response for children with attention deficit/hyperactivity disorder the multimodal treatment study of children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:1088-1096
63. Turgay A. Erişkinlerde dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB): Sınıflandırma, tanı ve tedavide yenilikler Ege psikiyatri sürekli yayınları. *Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu* 1998;459-494

64. Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, Bernet W, Arnold V, Beitchman J, Benson RS, Bukstein O, Kinlan J, McClellan J, Rue D, Shaw JA, Stock S. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psych.* 2002;41:2 supplement:26S- 49S
65. Swanson J, Gupta S, Lam A ve ark. Development of a new once-a-day formulation of methylphenidate for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: proof-of-concept and proof-of-product studies. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(2):204-211
66. Pelham WE, Gnagy EM, Burrows-Maclean L ve ark. Once-a-day Concerta methylphenidate versus three-times-daily methylphenidate in laboratory and natural settings. *Pediatrics* 2001;105-107
67. Willens T, Pelham W, Stein M ve ark. ADHD Treatment With Once-Daily OROS Methylphenidate: Interim 12-Month Results From a Long-Term Open-Label Study. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2003;42(4):424-433
68. Dulcan MK, Bregman J, Weller E. Treatment of childhood and adolescent disorder. *Textbook of psychopharmacology 2 nd ED.* American Psychiatric Pres, Washington, DC. 1998;806-814
69. Şenol S. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun tedavisi. *Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu Ege psikiyatri süreklili yayınları* 1998;509-536
70. Barkley RA. Taking charge of ADHD: The complete, authoritative guide for parents. New York: Guilford Pres 1995
71. Grenn WH. *Child and Adolescent Clinical Psychopharmacology.* Williams and Wilkins Baltimore Maryland USA, 1995
72. Findling RL, Dogin JW. Psychopharmacology of ADHD. Children and adolescents. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(suppl):42-49
73. Simpson D, Perry C. Atomoxetine. *Paediatr Drugs.* 2003;5(6):407-415
74. Canat S. Karşı gelme bozukluğu *Psikiyatri temel kitabı;* 1139-1142

75. Chiavegatto S, Nelson RJ. Interaction of nitric oxide and serotonin in aggressive behavior *Hormones and Behavior* 2003;44(3);233-241
76. Van Goozen SHM, Matthys W, Cohen-Kettenis PT, Westenberg H, Van Engeland H Plasma monoamine metabolites and aggression: Two studies of normal and oppositional defiant disorder children. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;9:141–147
77. Snoek H, Van Goozen S.H.M., Matthys W, Sigling HO, Koppeschaar HPF, Westenberg HGM, Engeland H Serotonergic functioning in children with Oppositional Defiant Disorder: a Sumatriptan challenge study *Biological Psychiatry* 2002;51:319-325
78. Angold A, Costello EJ. The Child and Adolescent Psychiatric Assessment (CAPA) *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2000;39:39-48
79. Loeber R., Burke JD, Lahey BB, Winters A., Zera M. Oppositional defiant and conduct disorder: a review of the past 10 years, part I. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2000;39:1468–1484
80. Kutcher S, Aman M, Brooks SJ, Buitelaar, Van Daalenl E, Fegert J, Robert L. Findling ve ark. International consensus statement on attention-deficit/hyperactivity disorder and disruptive behaviour disorders: Clinical implications and treatment practice suggestions *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14:11-28
81. Thapar A, Harrington R, McGuffin P. Examining the comorbidity of ADHD-related behaviours and conduct problems using a twin study design *Br. J. Psychiatry* 2001;179:224–229
82. Coccaro EF, Kavoussi RJ, Cooper TB, Hauger RL. Central serotonin activity and aggression: inverse relationship with prolactin and represents a very important public health concern. The response to D-fenfluramine, but not CSF 5-HIAA concentration, in long-term follow-up studies show that those with the human subjects *Am. J. Psychiatry* 1997;154:1430–1435

- 83.** Bird HR, Gould MS, Staghezza BM. Patterns of diagnostic comorbidity in a community sample of children aged 9 through 16 years. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1993;32:361-368
- 84.** Buitelaar JK, Montgomery SA, Van Zwieten-Boot BJ. Conduct disorder: guidelines for investigating efficacy of pharmacological intervention *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13:305-311
- 85.** Gerardin P, Cohen D, Mazet P, Flament MF. Drug treatment of conduct disorder in young people *Eur Neuropsychopharmacol* 2002;12:361-370
- 86.** Malone RP, Delaney MA, Luebbert JF, Cater J, Campbell M. A double-blind placebo-controlled study of lithium in hospitalized aggressive children and adolescents with conduct disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 2000;57:649– 654
- 87.** Findling RL, Fegert JM, De Smedt G. Risperidone in children with disruptive behaviors and subaverage IQ. *Eur. Psychiatry* 2002b;17: 118
- 88.** Findling RL, McNamara NK, Branicky LA, Schluchter MD, Lemon E, Blumer JL. A double-blind pilot study of risperidone in the treatment of conduct disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2000;39:509– 516
- 89.** Turgay A, Snyder R, Binder C, Fisman S, Carrol A. Risperidone in children with subaverage IQ and behavior disorders. *Eur. Psychiatry* 2002;17: 118
- 90.** Ercan ES, Kutlu A, Çıkoğlu S, Veznedaroğlu B, Erermiş S, Varan A. Risperidone in children and adolescents with conduct disorder: a single-center, open-label study *Current Therapeutic Research* 2003;64(1):55-64
- 91.** Xia Y, Zweier JL. Direct measurement of nitric oxide generation from nitric oxide synthase. *Proc. Nort. Acad. Sci.* 94,12705;1997
- 92.** Nelson RJ, Kriegsfeld LJ, Dawson VL, Dawson TM. Effects of nitric oxide on neuroendocrine function and behavior *Frontiers in Neuroendocrinology* 1997;18: 463-491

93. Uzbay TI, Oglesby MW. Nitric oxide and substance dependence. *Neuroscience and Biochemical reviews* 2001;25:43-52
94. Giovannoni G, Heales SJ, Silver NC, O'Riordan J, Miller RF, Land JM Raised serum nitrate and nitrite levels in patients with multiple sclerosis *J Neurol Scien* 1997;145:77-81
95. Yoon Y, Song C, Hong SH. Plasma nitric oxide concentrations and nitric oxide synthase gene polymorphism in coronary artery disease. *Clin. Chem.* 2000;46(10):1626
96. Kuo PC, Schroeder RA. The emerging multifacet roles of nitric oxide. *Annals of Surgery* 221(3);220:1995
97. Zoroglu SS, Herken H, ve ark. The possible pathophysiological role of plasma nitric oxide and adrenomedullin in schizophrenia *Schizophrenia Res.* 2002;58(1):21-30
98. Savas HA, Herken H, ve ark. Possible role of nitric oxide and adrenomedullin in bipolar affective disorder *Neuropsychobiology* 2002;45:57-61
99. Bredt DS, Snyder SH. Nitric oxide, a novel neuronal messenger *Neuron* 1992;8:3-11
100. Bruhwayler J, Chelide E, Liegeois JF, Carreer F. Nitric oxide: a new messenger in the brain. *Neurosci Biobehav Rev* 1993;17:373-384
101. Dawson VL, Dawson M. Physiological and toxicological actions of nitric oxide in the central nervous system. *Adv Pharmacol* 1995;34:323-342
102. Suzuki E, Yagi G, Nakaki T, Kanba S, Asai M. Elevated plasma nitrate levels in depressive states. *J Affect Disord* 2001;63:221-224
103. Tarazi FI, Kehong Z, Baldessarini RJ Long term effects of newer antipsychotic drugs on neuronal nitric oxide synthase in rat brain *Nitric Oxide (7)* 2002;297-300
104. Fossier P, Blanchard B, Ducrocq C, Leprince C, Tauc L, Baux G. Nitric oxide transforms serotonin into an inactive form and this affects neuromodulation. *Neuroscience* 1999;93:597-603

- 105.** Finkel MS, Laghrissi-Thode F, Pollock BG, Rong J. Paroxetine is a novel nitric oxide synthase inhibitor *Psychopharmacol Bull* 1996;32:653-658
- 106.** Harkin AJ, Bruce KH, Craft B, Paul IA. Nitric oxide synthase inhibitors have antidepressant-like properties in mice *Eur J Pharmacol* 1999;372:207-213
- 107.** Brenman JE, Bredt DS. Synaptic signaling by nitric oxide *Current Opinion in Neurobiology* 1997;7:374-378
- 108.** Srivastava N, Barthwal MK, Dalal PK, Agarwal AK, Nag D, Seth PK, Srimal RC, Dikshit M. A study on nitric oxide, β -adrenergic receptors and antioxidant status in the polymorphonuclear leukocytes from the patients of depression *J Affect Disord* 2002;72(1):45-52
- 109.** Xing G, Chavko M, Zhang L, Yang S, Post RM. Decreased calcium-dependent constitutive nitric oxide synthase activity in prefrontal cortex in schizophrenia and depression *Schizophrenia Res* 2002;58(1):21-30
- 110.** Yu YWY, Chen T, Wang Y, Liou Y, Hong C, Tsai S. Association analysis for neuronal nitric oxide synthase gene polymorphism with major depression and fluoxetine response *Neuropsychobiology* 2003;47:137-140
- 111.** Brenstein HG, Stanarius A, Baumann B, Henning H, Krell D, Danos P, Falkai P, Bogerts B. Nitric oxide synthase-containing neurons in the human hypothalamus: reduced number of immunoreactive cells in the paraventricular nucleus of depressive patients and schizophrenics. *Neuroscience* 1998;83(3):867-875
- 112.** Karson CN, Griffin WS, Mrazek RE, Husain M, Dawson TM ve ark. Nitric oxide synthase in schizophrenia: increases in cerebellar vermis *Mol Chem Neuropathol* 1996;27:275-284
- 113.** Akyol Ö, Herken H, Uz E, Fadilloğlu E, Ünal S ve ark. The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2002;26(5):995-1005

114. Herken H, Uz E, Özyurt H, Akyol Ö. Red blood cell nitric oxide levels in patients with schizophrenia *Schizophrenia Research* 2001;52(3):289-290
115. Srivastava N, Barthwal MK, Dalal PK, Agarwal AK, Nag D, Srimal RC. Nitrite content and antioxidant enzyme levels in the blood of schizophrenia patients *Psychopharmacology* 2001;158:140-145
116. Suzuki E, Nakaki T, Nakamura M, Miyaoka H. Plasma nitrate levels in deficit versus non-deficit forms of schizophrenia *Rev Psychiatr Neurosci* 2003;28(4):288-292
117. Black MD, Selk DE, Hitchcock JM, Wettstein JG, Sorensen SM. On the effect of neonatal nitric oxide synthase inhibition in rats: a potential neurodevelopmental model of schizophrenia *Neuropharmacology* 1999;38:1299-1306
118. Vaupel DB, Kimes AS, London ED. Comparison of 7-nitroindazole with other nitric oxide synthase inhibitors as attenuators of opioid withdrawal *Psychopharmacology* 1995;118:361-368
119. Vaupel DB, Kimes AS, London ED. Further *in vivo* studies on attenuating morphine withdrawal: isoform selective nitric oxide synthase inhibitors differ in efficacy *Eur J Pharmacol* 1997;324:11-20
120. Highfield DA, Grant S. N^G nitro-L-arginine; a NOS inhibitor; reduces tolerance to morphine in the rat locus cereleus *Synapse* 1998;29:233-239
121. Ferreira VMM, Valenzuela CF, Morato GS. Role of nitric oxide dependent pathways in ethanol-induced anxiolytic effects in rats *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23:1898-1904
122. Uzbay TI, Erden BF, Tapanyigit EE, Kayaalp SO. Nitric oxide synthase inhibition attenuates signs of ethanol withdrawal in rats *Life Sci* 1997;61:2197-2209
123. Söğüt S, Zoroğlu S, Özyurt H, Yılmaz R, Özüğurlu F. Changes in nitric oxide levels and antioxidant enzyme activities may have a role in the pathophysiological mechanisms involved in autism *Clinica Chimica Acta* 2003;331:111-117

- 124.** Sweeten TL, Posey DJ, Shankar S, McDougle CJ. High nitric oxide production in autistic disorder: a possible role for interferon- γ *Biol Psychiatry* 2004;55:434-437
- 125.** Grammatikopoulos G, Pignatelli M et al. Selective inhibition of neuronal nitric oxide synthesis reduces hyperactivity and increases non-selective attention in the Naples High-Excitability rat *Behav. Brain Res.* 2002;130:127-132
- 126.** Aspide R, Carnevale UAG, Sergeant JA, Sadile AG Non-selective attention and nitric oxide in putative animal models of Attention Deficit Hyperactivity Disorder *Behav. Brain Res.* 1998;95(1):123-133
- 127.** Aspide R, Fresiello A et al. Non-selective attention in a rat model of hyperactivity and attention deficit: subchronic methylphenydate and nitric oxide synthesis inhibitor treatment *Neurosc. Biobehav. Rev.* 2000;24(1):59-71
- 128.** Itzhak Y, Martin JL. Effect of the neuronal nitric oxide synthase inhibitor 7-nitroindazole on methylphenydate-induced hyperlocomotion in mice *Behavioural Pharmacology* 2002;13(1):81-86
- 129.** Demas GE, Eliasson MJL, Dawson TM, Dawson VL, Kriegsfeld LJ, Nelson RJ, Snyder SH. Inhibition of neuronal nitric oxide synthase increases aggressive behavior in mice. *Mol Med* 1997;3:611-617
- 130.** Gammie S.C., Nelson R.J. Maternal aggression is reduced in neuronal nitric oxide synthase-deficient mice. *J. Neurosci.* 1999;19:8027-8035
- 131.** Nelson R.J, Chiavegatto S. Molecular basis of aggression. *Trends Neurosci.* 2001;24: 713-719
- 132.** Miczek K.A., Maxson S.C., Fish E.W., Faccidomo S. Aggressive behavioral phenotypes in mice. *Behav. Brain Res.* 2001;125:167-181
- 133.** Ercan ES, Amado S, Somer O ve arkadaşları. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve yıkıcı davranım bozuklukları için bir test bataryası geliştirme çabası. *Çocuk ve gençlik ruh sağlığı dergisi* 2001;8(3):132-144

- 134.** Conners CK, Wells KC, Edhardt D ve ark. Multimodal therapies methodologic issues in reasearch and practise, child and adolescent
- 135.** Şener Ş, Dereboy İF. Conners öğretmen derecelendirme ölçeği Türkçe uyarlaması, Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi 1995;2(3):131-141
- 136.** 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
- 137.** Najwa KC, Nabil WW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. Clin. Chem. 1990;36:1440
- 138.** Lahey BB, Applegate B, McBurnett K ve ark. DSM-IV field trials for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. Am J Psychiatry 1994;151(11):1673-1685
- 139.** Rohde LA, Biederman J, Busnello EA ve ark. ADHD in a school sample of Brazilian adolescents: a study of prevalence, comorbid conditions, and impairments. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 1999;38(6):716-722
- 140.** Biederman J, Faraone S, Milberger S ve ark. A prospective 4-year follow-up study of attention-deficit hyperactivity and related disorders. Arch Gen Psychiatry 1996b; 53:437-446
- 141.** Yazgan Y. Hiperaktivitenin klinik özellikleri: gelişimsel, eşbozukluk ve ayırıcı tanı açısından. Ege psikiyatri sürekli yayınları. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. 1998;417-426
- 142.** Bagwell CL, Molina BSG, Pelham WE ve ark. Attention deficit hyperactivity disorder and problems in peer relations: predictions from childhood to adolescence. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2001;40(11):1285-1292
- 143.** Pope AW, Biderman KL. Predicting adolescent peer problems and antispecial activities: the relative roles of aggression and dysregulation. Dev Psychol 1999;35:335-346

144. 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
145. Weiss G, Hechtman LT: *Hyperactive Children Grown Up*, 2nd ed. New York, Guilford Press, 1993
146. Satterfield JH, Schell A. A prospective study of hyperactive boys with conduct problems and normal boys: adolescent and adult criminality *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1997 Dec;36(12):1726-1735
147. Satterfield JH, Schell AM, Nicholas T. Preferential neural processing of attended stimuli in attention-deficit hyperactivity disorder and normal boys. *Psychophysiology*. 1994 Jan;31(1):1-10
148. Leoa D, Sorrentinoa E, Volpicellia F, Eymanb M ve ark. Altered midbrain dopaminergic neurotransmission during development in an animal model of ADHD *Neurosci and Biobehav Rev* 2003;27:661–669
149. Russell VA. Dopamine hypofunction possibly results from a defect in glutamate stimulated release of dopamine in the nucleus accumbens shell of a rat model for attention deficit hyperactivity disorder—the spontaneously hypertensive rat *Neurosci and Biobehav Rev* 2003;27:671–682
150. Fujiyama F, Masuko S. Association of dopaminergic terminals and neurons releasing nitric oxide in the rat striatum: an electron microscopy study using NADPH-diaphorase histochemistry and tyrosine hydroxylase immunocytochemistry. *Brain Res. Bull.* 1996;40:121-127
151. Halperin JM, Vanshdeep S, Siever LJ, Schwartz ST ve ark. Serotonergic function in aggressive and nonaggressive boys with attention deficit hyperactivity disorder *Am. J Psychiatry* 1994;151:243-248

152. Geller DA, Biederman J, Faraone S, Spencer T ve ark. Re-examining comorbidity of Obsessive Compulsive and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder using an empirically derived taxonomy *European Child and Adolescent Psychiatry* 2004;13:83–91



EKLER



SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

ÇOCUĞUNUZUN ADI-SOYADI :

DOĞUM TARİHİ :

OKULU VE SINIFI :

KARDEŞLERİNİN SAYISI : 1 2 3 4 ve üstü

ANNENİN ÖĞRENİM DURUMU : Okur yazar değil
 İlkokul mezunu
 Ortaokul mezunu
 Lise mezunu
 Yüksekokul - üniversite mezunu

ANNENİN İŞ DURUMU : Çalışıyor Ev hanımı Emekli

BABANIN ÖĞRENİM DURUMU : Okur yazar değil
 İlkokul mezunu
 Ortaokul mezunu
 Lise mezunu
 Yüksekokul - üniversite mezunu

BABANIN İŞ DURUMU : Çalışıyor İşsiz Emekli

ANNE -BABANIN BİRLİKTELİK DURUMU : Evli
 Boşanmışlar
 Ayrı oturuyorlar
 Anne yada babadan biri ölmüş

ÇOCUĞUNUZUN OKUL BAŞARISI : Pekiyi-iyi Orta- kötü

AKRAN İLİŞKİSİ : İyi , yeterli sayıda arkadaş Sorunlu

AİLEDE FİZİKSEL HASTALIĞI OLAN KİŞİLER : Var Yok
(yüksek tansiyon, şeker hastalığı, kanser gibi)

AİLEDE RUHSAL HASTALIĞI OLAN KİŞİLER: Var Yok
(psikiyatriste giden yada gitmesini gerektiren davranışları olan kimseler)

ÇOCUĞUNUZ HA VALE GEÇİRDİ Mİ? : Evet Hayır

ÇOCUĞUNUZUN FİZİKSEL HASTALIĞI: Var Yok
Varsa nedir?.....

ÇOCUĞUNUZ BİLİNCİNİ KAYBEDECEK DÜZEYDE KAFASINI ÇARPTI MI?
 Evet Hayır

**TURGAY DSM-IV KÖKENLİ YIKICI DAVRANIŞ BOZUKLUKLARI
BELİRTİ TARAMA ÖLÇEĞİ**

(Turgay 1995)

Adı-Soyadı:

Yaşı:

Cinsiyeti:

Tarih:

Belirtilerin süresi:

Son tanı:

Ölçeği yanıtlayan kişinin yakınlık derecesi:

Sorunlar	Hiç yok	Biraz	Oldukça fazla	Çok fazla
1- Çoğu zaman dikkatini ayrıntılara veremez yada okul ödevlerinde, işlerinde yada diğer etkinliklerinde dikkatsizce hatalar yapar.	0	1	2	3
2- Çoğu zaman üzerine aldığı görevlerde yada yaptığı etkinliklerde dikkati dağılır.	0	1	2	3
3- Doğrudan kendisine konuşulduğunda çoğu zaman dinlemiyormuş gibi görünür.	0	1	2	3
4- Çoğu zaman emirlere uyamaz ve okul ödevlerini, ufak tefek işleri ya da işyerindeki görevlerini tamamlayamaz. (kendisinden isteneni anlayamamaya bağlı değildir).	0	1	2	3
5- Çoğu zaman üzerine aldığı görevleri ve etkinlikleri düzenlemekte ve planlamakta zorluk çeker.	0	1	2	3
6- Çoğu zaman sürekli kafa çalıştırmayı gerektiren görevlerden kaçınır, bunları sevmez ya da bunlarda yer almaya karşı isteksizdir.	0	1	2	3
7- Çoğu zaman üzerine aldığı görevler ya da etkinlikler için gerekli olan şeyleri kaybeder (örn. Oyuncaklar, okul ödevleri, kalemler, kitaplar ya da araç-gereçler)	0	1	2	3
8- Çoğu zaman dikkati dış uyaranlarla kolaylıkla dağılır.	0	1	2	3
9- Günlük etkinliklerinde çoğu zaman unutkanlıktır.	0	1	2	3

10- Çoğu zaman elleri ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanıp durur.	0	1	2	3
11- Çoğu zaman sınıfta ya da oturması beklenen diğer durumlarda oturduğu yerden kalkar ve dolaşır.	0	1	2	3
12- Çoğu zaman uygunsuz olan durumlarda koşturup durur ya da tırmanır. (ergenlerde sadece kendisinin algıladığı huzursuzluk duyguları olabilir).	0	1	2	3
13- Çoğu zaman, sakin bir biçimde, boş zamanları geçirme ya da oyun oynama zorluğu vardır.	0	1	2	3
14- Çoğu zaman hareket halindedir ya da bir motor tarafından idare ediliyormuş gibi davranır.	0	1	2	3
15- Çoğu zaman çok konuşur.	0	1	2	3
16- Çoğu zaman soruları soru tamamlanmadan önce cevabını yapıştırır.	0	1	2	3
17- Çoğu zaman sırasını bekleme güçlüğü vardır.	0	1	2	3
18- Çoğu zaman başkalarının sözünü keser ya da yaptıklarının arasına girer. (örn. Başkalarının konuşmalarına ya da oyunlarına burnunu sokar).	0	1	2	3
19- Sık sık öfkelenir.	0	1	2	3
20- Sık sık büyükleriyle tartışmaya girer.	0	1	2	3
21- Büyüklerinin isteklerine ya da kurallarına uymaya çoğu zaman etkin bir biçimde karşı gelir ya da bunları reddeder.	0	1	2	3
22- Çoğu zaman, isteyerek, başkalarını kızdıran şeyler yapar.	0	1	2	3
23- Kendi yaramazlıkları için çoğu zaman başkalarını suçlar.	0	1	2	3
24- Çoğu zaman alıngandır, çabuk darılır ya da başkalarınınca kolay kızdırılır.	0	1	2	3
25- Çoğu zaman içerlerler, kızgın ve güceniktirler.	0	1	2	3
26- Çoğu zaman kincidir ve intikam almak ister.	0	1	2	3

27- Çoğu zaman başkalarına kabadayılık eder, gözdağı verir ya da korkutur.	0	1	2	3
28- Çoğu zaman kavga-dövüş başlatır.	0	1	2	3
29- Başkalarının ciddi bir biçimde fiziksel olarak yaralanmasına neden olacak bir silah kullanmıştır (Örn. bir değnek, taş, kırık şişe, bıçak, tabanca)	0	1	2	3
30- İnsanlara karşı fiziksel olarak acımasız davranmıştır.	0	1	2	3
31- Hayvanlara karşı fiziksel olarak acımasız davranmıştır.	0	1	2	3
32- Başkalarının gözü önünde çalmıştır (örn. Saldırıp soyma, çanta kapıp kaçma, göz korkutarak alma, silahlı soygun)	0	1	2	3
33- Birisini cinsel etkinlikte bulunması için zorlamıştır.	0	1	2	3
34- Ciddi hasar vermek amacıyla isteyerek yangın çıkarmıştır.	0	1	2	3
35- İsteyerek başkalarının malına mülküne zarar vermiştir (yangın çıkarma dışında)	0	1	2	3
36- Bir başkasının evine, binasına ya da arabasına zorla girmiştir.	0	1	2	3
37- Bir şey elde etmek, bir çıkar sağlamak ya da yükümlülüklerinden kaçınmak için çoğu zaman yalan söyler (yani başkalarını "atlatır")	0	1	2	3
38- Hiç kimse görmeden değerli şeyler çalmıştır. (örn. kırmadan ve içeri girmeden mağazalardan mal çalma, sahtekarlık)	0	1	2	3
39- 13 yaşından önce başlayarak, ailenin yasaklamasına karşın çoğu zaman geceyi dışarıda geçirmiştir.	0	1	2	3
40- Anababasının ya da onların yerini tutan kişilerin evinde yaşarken en az iki geceleyin evden kaçmıştır. (ya da uzun bir süre geri dönmemişse bir kez)	0	1	2	3
41- 13 yaşından önce başlayarak, çoğu zaman okuldan kaçmıştır.	0	1	2	3

CONNERS DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Çocuğun adı:

Yaşı:

Cinsiyeti:

Öğretmen:

	Hiçbir zaman	Nadiren	Sıklıkla	Her zaman
1-Kıvr kıvrıdır yerinde duramaz	0	1	2	3
2-Beklenmeyen zamanlarda uygunsuz sesler çıkarır	0	1	2	3
3-İsiziükieri nemen yerine getirilmelidir	0	1	2	3
4-Bilmiş tavrıları vardır, bilgiçlik taslar	0	1	2	3
5-Aniden parlar, ne yapacağı belli olmaz	0	1	2	3
6-Eleştirilmeyi kaldıramaz	0	1	2	3
7-Dikkatini belirli bir süre bir konu üzerinde toplayamaz, dikkatini sürdürmekte zorluk çeker	0	1	2	3
8-Diğer çocukları rahatsız eder	0	1	2	3
9-Hayallere dalar	0	1	2	3
10-Surat asar, somurtur	0	1	2	3
11-Mizacı ya da duyguları ani ve belirgin olarak değişir	0	1	2	3
12-Kavgacıdır	0	1	2	3
13-Büyüklerin sözünden çıkmaz	0	1	2	3
14-Yerinde rahat duramaz, her an hareket halindedir	0	1	2	3
15-Kolayca heyecanlanır, düşünmeden hareket eder	0	1	2	3
16-Öğretmenin ilgisi hep üzerinde olsun ister	0	1	2	3
17-Genellikle arkadaş grubuna kabul edilmez	0	1	2	3
18-Başka çocuklar tarafından kolayca yönlendirilir	0	1	2	3
19-Oyun kurallarına uymaz, mızakçıdır	0	1	2	3
20-Liderlik özelliğinden yoksundur	0	1	2	3
21-Başladığı işin sonunu getiremez	0	1	2	3
22-Çocuksudur, olduğundan daha küçükmüş gibi davranır	0	1	2	3
23-Hatalarını inkar eder veya suçu başkalarının üzerine atar	0	1	2	3
24-Diğer çocuklarla iyi geçinemez	0	1	2	3
25-Sınıf arkadaşlarıyla yardımlaşmaz	0	1	2	3
26-Zorluklar karşısında morali çabuk bozular	0	1	2	3
27-Öğretmeniyle işbirliğine giremez	0	1	2	3
28-Öğrenme güçlüğü çeker	0	1	2	3

V.1-Çocuğunuzun yaklaşık olarak kaç tane yakın arkadaşı vardır?
(Kardeşlerini katmayınız)

Hiç yok 1 2 ya da 3 4 ya da fazla
() () () ()

2- Çocuğunuz okul dışı zamanlarda haftada kaç kez arkadaşlarıyla birlikte olur?
(Kardeşlerini katmayınız)

1 den az 1 ya da 2 3 ya da daha fazla
() () ()

VI.Yaşlıtlarına oranla çocuğunuzun:

	Kötü	Normal sayılır	Oldukça iyidir	Kardeşi yoktur.
a.Kardeşleriyle arası nasıldır?	()	()	()	()
b.Diğer çocuklarla arası nasıldır?	()	()	()	()
c.Anabasına karşı davranışı nasıldır?	()	()	()	()
d.Kendi başına oyun oynaması ve iş yapması nasıldır?	()	()	()	()

VII. 1-Çocuğunuzun okul başarısı nasıldır? (6 yaş ve yukarı için) Çocuğunuz eğer okula gitmiyorsa lütfen nedenini belirtiniz

	Başarısız	Orta	Başarılı	Çok Başarılı
a.Okuma yazma, Türkçe	()	()	()	()
b.Hayat bilgisi, Sosyal bilgiler	()	()	()	()
c.Aritmetik	()	()	()	()
d.Fen bilgisi	()	()	()	()
Diğer derslerde nasıldır? Örneğin: Yabancı dil, bilgisayar, (Beden eğitimi, resim ve müziği katmayınız)	()	()	()	()
e.....	()	()	()	()
f.....	()	()	()	()
g.....	()	()	()	()

2-Çocuğunuz alt özel sınıf ya da bir özel eğitim kurumunda okuyor mu?
() Hayır () Evet - Ne tür bir sınıf ya da okul?

3-Çocuğunuz hiç sınıfta kaldı mı?
() Hayır () Evet - Kaçınıcı sınıfta ve nedeni

4-Çocuğunuzun okulda ders ya da ders dışı sorunları oldu mu?
() Hayır () Evet-açıklayınız

Bu sorunlar ne zaman başladı?

Sorunlar bitti mi?
() Hayır () Evet - Ne zaman

5-Çocuğunuzun herhangi bir hastalığı, fiziksel rahatsızlığı ya da zihinsel özürü var mıdır?
() Hayır () Evet-açıklayınız

6-Çocuğunuzun sizi en çok üzen, kaygılandıran özellikleri nelerdir?
.....
.....
.....

7-Çocuğunuzun en beğendiğiniz özelliklerini belirtiniz:

Aşağıda çocukların özelliklerini tanımlayan bir dizi madde bulunmaktadır. Her bir madde çocuğunuzun şu andaki ya da son 6 ay içindeki durumunu belirtmektedir. Bir madde çocuğunuz için çok ya da sıklıkla doğru ise 2, bazen ya da biraz doğru ise 1, hiç doğru değilse 0 sayılarını yuvarlak içine alınız. Lütfen tüm maddeleri işaretlemeye çalışınız.

0: Doğru Değil (bildiğiniz kadarıyla)

1: bazen ya da Biraz Doğru

2: Çok ya da Sıklıkla Doğru

- | | |
|---|--|
| 0 1 2 1.Yaşından daha küçük bir çocuk gibi davranır | 0 1 2 33.Kimsenin onu sevmediğine inanır ve bundan yakını. |
| 0 1 2 2.Alerjisi vardır (Yeme,koklama ile,tozlu bir yerde bulunmak-
la kaşıntı, döküntü, göz yaşarması vs.olması): | 0 1 2 34.Başkalarının ona zarar vereceğini,kötülük yapacağını düşünür. |
| 0 1 2 3.Çok tartışır | 0 1 2 35.Kendini değersiz hisseder. |
| 0 1 2 4.Astımı (nefes darlığı) vardır. | 0 1 2 36.Çok sık bir yerlerini incitir, başı kazadan kurtulmaz. |
| 0 1 2 5.Karşı cinsten biri gibi davranır. | 0 1 2 37.Çok kavga, dövüş eder. |
| 0 1 2 6.Kakasını tuvaletten başka yerlere yapar. | 0 1 2 38.Onunla çok alay edilir(Arkaşları onunla çok alay eder. |
| 0 1 2 7.Övünür, yüksekte atar, hava yapar. | 0 1 2 39.Başı belada olan kişilerle dolaşır. |
| 0 1 2 8.Dikkatini uzun süre bir konu üzerinde toplayamaz. | 0 1 2 40.Olmayan sesler işitir(açıklayınız):..... |
| 0 1 2 9.Bazı düşünceleri kafasına takar ve bunları aklından çıkaramaz . (açıklayınız): | 0 1 2 41.Düşünmeden ya da aniden hareket eder (aklıma eseni yapar). |
| 0 1 2 10.Yerinde rahat duramaz, çok hareketlidir. | 0 1 2 42.Başkalarıyla beraber olmaksızın yalnız kalmayı tercih eder |
| 0 1 2 11.Yetişkinlerin dizinin dibinden ayrılmaz onlara çok bağımlıdır. | 0 1 2 43.Yalan söyler ve hile yapar. |
| 0 1 2 12.Yalnızlıktan yakını. | 0 1 2 44.Tırnaklarını yer. |
| 0 1 2 13.Kafası karışık, şaşkın görünür. | 0 1 2 45.Sinirli ve gergindir. |
| 0 1 2 14.Çok ağlar. | 0 1 2 46.Kas seğirmeleri, tikleri vardır:..... |
| 0 1 2 15.Hayvanlara eziyet eder. | 0 1 2 47.Gece kabusları, korkulu rüyaları vardır. |
| 0 1 2 16.Başkalarına eziyet eder, zalimce ve kötü davranır. | 0 1 2 48.Diğer çocuklar tarafından sevilmez. |
| 0 1 2 17.Hayale dalıp gider, kendini unutar. | 0 1 2 49.Kabızlık çeker. |
| 0 1 2 18.Bile bile kendine zarar verir yada intihar girişiminde bulunur. | 0 1 2 50.Çok korkak ve kaygılıdır. |
| 0 1 2 19.Hep dikkat çekmek ister. | 0 1 2 51.Baş dönmesi vardır. |
| 0 1 2 20.Eşyalarına zarar verir. | 0 1 2 52.Kendini çok suçlu hisseder. |
| 0 1 2 21.Ailesine ya da başkalarına ait eşyalara zarar verir. | 0 1 2 53.Aşırı yemek yer. |
| 0 1 2 22.Evde söz dinlemez. | 0 1 2 54.Aşırı yorgundur. |
| 0 1 2 23.Okulda söz dinlemez. | 0 1 2 55.Çok kiloludur. |
| 0 1 2 24.İştahsızdır, az yemek yer. | 56.Tıbbi nedeni bilinmeyen bedensel şikayetleri vardır: |
| 0 1 2 25.Diğer çocuklarla geçinemez. | a. Ağrılar, sızılar |
| 0 1 2 26.Yanlış davranışından dolayı suçlanmış gibi görünmez. | b. Başağrıları |
| 0 1 2 27.Genellikle kıskançtır. | c. Bulantı, kusma hissi |
| 0 1 2 28.Yenilip içilmeyecek şeyleri yer, ya da içer (kum, kil, kalem silgi gibi) (açıklayınız):..... | d. Gözle ilgili şikayetler (açıklayınız): |
| 0 1 2 29.Bazı hayvanlardan ve okul dışı ortamlardan ya da yerlerden korkar (açıklayınız): | e. Döküntüler ya da başka cilt sorunları |
| 0 1 2 30.Okula gitmekten korkar | f. Mide-karın ağrısı ve kramplar |
| 0 1 2 31.Kötü bir şey düşünmek ya da yapmaktan korkar | g.Kusma |
| 0 1 2 32.Mükemmel olmasının gerektiğine inanır. | h.Diğer (açıklayınız):..... |