

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

**DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE
BOZUKLUĞU TANILI ÇOCUKLARDA SERUM
BDNF DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Enis SARGIN

İZMİR – 2009

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

**DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE
BOZUKLUĞU TANILI ÇOCUKLARDA SERUM
BDNF DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Enis SARGIN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Aynur AKAY

TEŞEKKÜR

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

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

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

Asistanlığım boyunca birlikte çalışıp her zaman desteğini aldığım değerli meslektaşlarım Dr. Şermin Yalın, Dr. Birsen Şentürk, Dr. Seçil İncekaş, Dr. Özlem Doğan, Dr. Nagihan Cevher, Dr. Onur Burak Dursun, Dr. Caner Mutlu, Dr. Burcu Serim, Dr. Sibel Nur Avcil, Dr. Handan Özek, Dr. Sevay Alşen Cengizhan, Dr. Ceren Evcen, Dr. Canem Ergin, Dr. Damla Karakaşlar ve Dr. Dilay Karaarslan'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

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

Tez çalışmamda, istatistiksel değerlendirme sırasındaki yardımları için Doç. Dr. Hülya Ellidokuz, ölçek puanlarının hesaplanmasındaki yardımları için Yard. Doç. Dr. Aylin Özbek'e teşekkür ederim.

Psikiyatri rotasyonum sırasında destekleri ve yardımlarını esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Zeliha Tunca, Prof. Dr. Can Cimilli, Prof. Dr. Tunç Alkın, Prof. Dr. Köksal Alptekin, Prof. Dr. Ayşegül Özerdem, Doç. Dr. Beyazıt Yemez, Doç. Dr. Yıldız Akvardar, Doç. Dr. Ayşegül Yıldız, Doç. Dr. Berna Binnur Akdede, Doç. Dr. Elif Onur, Uzm. Dr. Halis Ulaş, Uzm. Dr. Mevhibe Tümüklü, Uzm. Dr. Serap Monkul, Dr. Mehmet Bayın, Dr. Özgür Atlı, Dr. Ahmet Y. Aktener, Dr. Neşe Cengizçetin Koçuk, Dr. Seda Mertol, Dr. Ceyhun Can ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Çocuk Nörolojisi rotasyonum boyunca bilgi ve deneyimlerinden yaralandığım Prof. Dr. Eray Dirik, Prof. Dr. Semra Kurul ve Uzm. Dr. Uluç Yiş'e, ayrıca tüm pediatri uzman ve asistanlarına teşekkür ederim.

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

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TABLO LİSTESİ.....	iii
ÖZET	1
SUMMARY.....	3
GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
GENEL BİLGİLER.....	6
DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU	6
Tarihçe ve Tanım	6
Epidemiyoloji.....	9
Etyoloji	9
Genetik geçiş ve aile çalışmaları.....	9
Nörokimyasal çalışmalar	11
Nörogörüntüleme çalışmaları.....	12
Nörofizyolojik çalışmalar	13
Nöropsikolojik çalışmalar.....	13
Nöroplastisite kuramı ve Nörotrofik Faktörler	13
Diğer Faktörler	19
Tedavi	20
Gidiş ve Sonlanış.....	22

YÖNTEM VE GEREÇLER.....	24
YÖNTEM.....	24
GEREÇLER	25
İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRMELER.....	30
BULGULAR	31
TARTIŞMA	38
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	45
KAYNAKLAR.....	47
EKLER.....	60

TABLO LİSTESİ

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

Tablo 2: Çocuk ve Ebeveynlere İlişkin Sosyodemografik Özellikler

Tablo 3: Yaş, Ailedeki çocuk sayısı ve WISC-R puanlarının Ortalama değerleri

Tablo 4: DEHB olguların Klinik Özellikleri

Tablo 5: Olgu ve kontrol gruplarının CBCL puanlarının Dağılımı

Tablo 6: Olgu ve kontrol gruplarının serum BDNF düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 7: Olgu ve kontrol gruplarında serum BDNF düzeylerinin cinsiyete göre **grup içi** karşılaştırılması

Tablo 8: Olgu ve kontrol gruplarında serum BDNF düzeylerinin cinsiyete göre **gruplar arasında** karşılaştırılması

Tablo 9: Olguların DEHB alt tipleri ve komorbidite varlığı yönünden serum BDNF düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 10: Olgu ve kontrol gruplarında CBCL ölçek puanlarının serum BDNF düzeyleri ile korelasyonu

Tablo 11: DEHB olgularında bozukluk şiddeti(CGI-DEHB şiddet skalası), Dupaul ve Conners ölçek puanlarının serum BDNF düzeyi ile korelasyonu

Tablo 12: Olgu ve kontrol gruplarında yaş, sınıf, ailedeki çocuk sayısı ve WISC-R puanları ile serum BDNF düzeylerinin korelasyonu

ÖZET

Gelişimsel düzeyle uyumsuz ölçüde hiperaktivite, dikkat eksikliği ve impulsivite gibi çekirdek semptomlarla karakterize dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) dünya genelinde görülen yaklaşık %5 prevalansı, hastaların ve ailelerinin yaşam kalitesi üzerindeki büyük etkileri nedeniyle önemli bir psikiyatrik bozukluktur. Psikiyatrik bozuklular arasında en yüksek kalıtsallık (0.76) gösteren hastalıklardan biridir.

DEHB'nin patogenezi büyük oranda bilinmemekle beraber çok sayıda kaynaktan gelen kanıtlar birincil olarak dopaminerjik sisteme işaret etmektedir. Ayrıca moleküler genetik çalışmalar D4, D5 reseptörleri ve dopamin taşıyıcısı (DAT) gibi dopaminerjik sistem genetik anormalliklerinin DEHB ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bununla beraber artık DEHB klinik ve patofizyolojik olarak heterojen bir fenomen olarak görüldüğünden DEHB etyolojisi ile ilgili hipotezler tek nedenli teorilerden genetik, nörokimyasal, çevresel ve psikososyal risk faktörlerini kapsayan çok nedenli teorilere doğru gelişmiştir.

Nörotrofin ailesinin bir üyesi olan BDNF beyinde en yaygın bulunan nörotrofindir. BDNF nöronların gelişim ve sağkalımını destekler, nörotransmitterleri modüle eder ve uzun süreli potensiyalizasyon (LTP) ve öğrenme gibi sinaptik plastisite mekanizmalarına katılır. Preklinik çalışmalar BDNF'nin DEHB patojenezi için önemli olan ortabeyin dopaminerjik nöronlarının sağkalım ve farklılaşmasında anahtar role sahip olduğunu göstermiştir. Metilfenidat gibi psikostimulanlar DEHB tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Psikostimulanların klasik etki mekanizması ortabeyinde dopamin ve norepinefrin salınımını artırmaktır. BDNF'nin dopamin salınımını modüle ettiği bilinmektedir. Ayrıca preklinik DEHB modellerinde frontal kortekste BDNF ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir.

Bu çalışmaya 6-12 yaş arasında 30 DEHB'li ve 31 sağlıklı kontrol çocuk alınmıştır. İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran ve öncesinde psikiyatrik ilaç tedavisi öyküsü olmayan DEHB'li olgular çalışmaya dâhil edilmiştir. <70 IQ düzeyi, nörolojik hastalığı, yaygın gelişimsel bozukluğu, psikotik ve duygudurum bozukluğu olan çocuklar çalışmadan dışlanmıştır. Ayrıca tüm kontrol grubunda major medikal ve psikiyatrik hastalık dışlanmıştır. Çalışmaya

katılan tüm bireylerde psikiyatrik tanıları belirlemek için DSM IV'e göre uyarlanmış Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children- Present and Lifetime Version) K-SADS-PL uygulanmıştır.

Çalışmaya katılan DEHB olgularının yaş ortalaması 8.45 ± 1.57 ve sağlıklı kontrollerin yaş ortalaması ise 8.87 ± 1.92 ' dir. DEHB olgularının 26'sı (% 83.9) erkek, 5'i (% 16.1) kız olarak bulunmuştur. Sağlıklı kontrollerin ise 11'i (% 36.7) erkek, 19'u (% 63.3) kız olarak saptanmıştır. Olgu ve kontrol grubunu oluşturan çocuklar cinsiyet yönünden karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.000$). Diğer sosyodemografik veriler yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Bu çalışmada DEHB'li hastalarda serum BDNF düzeylerinin araştırılmış ancak DEHB'li hastalar ile sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır. DEHB olgularında, serum BDNF düzeyleri DEHB alt tipleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p<0.093$). Ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasa da DE baskın tip DEHB olgularında serum BDNF düzeyleri düşük bulunmuştur.

Bu bulgu BDNF'nin DEHB etyolojisinde rol oynadığı hipotezini desteklememektedir. Ancak, BDNF düzeylerini anlamlı bir şekilde yorumlayabilmek için, düzeyleri etkileyen faktörleri ve aynı zamanda periferik kan BDNF'sinin kaynaklarının aydınlatılması gerekmektedir.

SUMMARY

Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), which is characterized by developmentally inappropriate levels of hyperactivity, impulsivity, and inattentiveness, has been identified as an important psychiatric condition in terms of its prevalence (around 5% worldwide) and its impact on quality of life for patients and their families. It has one of the highest heritabilities (0.76) found in psychiatric disorders .

The underlying pathogenesis of this disorder remains largely unknown, nevertheless evidence from various sources suggests primary involvement of the dopaminergic system. Molecular genetic studies also indicate a linkage of genetic polymorphisms in the dopaminergic system, such as dopamine D4 and D5 receptors, and dopamine transporter (DAT), to ADHD. However, since ADHD is now viewed as a pathophysiologically and clinically heterogeneous entity, hypotheses on the etiology of ADHD have evolved from simple one-cause theories to multi-factorial processes that reflect the confluence of many types of risk factors, including genetic, neurochemical, environmental and psychosocial factors.

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), a member of the neurotrophin family of trophic factors, and the most abundant neurotrophin in the brain. It enhances the growth and maintenance of several neuronal systems, serves as a neurotransmitter modulator, and participates in mechanisms of neuronal plasticity, such as long-term potentiation and learning. Preclinical studies demonstrated that BDNF plays a key role in the survival and differentiation of midbrain dopaminergic neurons which is crucial in ADHD pathogenesis. Psychostimulants such as methylphenidate are the agents commonly used in the treatment of ADHD. The classical action mechanism of psychostimulants involves enhancement of the release of dopamine and norepinephrine in the midbrain and BDNF has been shown to modulate the release of dopamine. Also it is found that BDNF gene expression in the frontal cortex of the preclinical ADHD models is reduced. In this context we evaluated the serum levels of BDNF in patients with ADHD.

Thirty-one ADHD patients and thirty controls whose ages are between 6-12 were enrolled in this study. ADHD subjects were recruited from the child psychiatry outpatient clinics of the Dokuz Eylül University Hospital. They were medication-naïve. Individuals

with IQ lower than 70, neurological disorders, pervasive developmental disorders, bipolar mood disorders or psychotic disorders were excluded. All of the control subjects were also free of any major medical and psychiatric problems. The diagnostic assessments of psychiatric disorders in the all of the subjects were made according to the DSM-IV criteria, the Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children—Present and the Lifetime (K-SADS-PL).

The mean age for ADHD case group included in this study is 8.45 ± 1.57 and the mean age for the healthy control group is 8.87 ± 1.92 . 26 (%83.9) of the ADHD case group were boys, and 19 (%63.3) were girls. As for the healthy control group, 11 (%36.7) were boys, and 19(%63.3) were girls. When case and control groups were compared for gender, there was a statistically significant difference ($p=0.000$). For the other socio-demographic variables, no significant difference between the groups were found..

For the ADHD patients, when the serum BDNF levels were compared for ADHD sub types, the difference was not statistically significant ($p<0.093$). Even without a statistically significant difference, it was found that serum BDNF levels were lower in AD dominant type ADHD patients.

We investigated the levels of serum BDNF levels in patients with ADHD and found that serum BDNF levels were not different between ADHD and controls. This result do not support the hypothesis that BDNF plays a role in the etiology of ADHD. Therefore, to accurately interpret the meaning of the blood BDNF levels it is necessary to understand the various factors that may affect blood BDNF levels, as well as to understand the origins of the blood BDNF.

GİRİŞ VE AMAÇ

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), belirtileri 7 yaşından önce başlayan ve dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik belirtileri gösteren süregelen bir bozukluktur (1). Hastalığın görülme yaygınlığı farklılık göstermekle birlikte, çocuk ve ergenlerdeki sıklığı %5-10'dur (2).

Bu hastalığın etyopatogenezi büyük oranda bilinmemekle beraber farklı kaynaklardan elde edilen kanıtlar birincil olarak dopaminerjik sistemi sorumlu tutmuştur. Moleküler genetik çalışmalar; DEHB'de D4, D5 reseptörleri ve dopamin taşıyıcısı (DAT) gibi dopaminerjik sistemlerin genetik polimorfizmi ile bağlantısını göstermiştir (3). Bununla beraber günümüzde DEHB katekolamin hipotezi gibi basit ve tek nedenli kuramlardan çok; genetik, nörokimyasal, çevresel ve psikososyal faktörlerin birlikte rol oynadığı multi-faktöryel kuramlarla açıklanmaya çalışılmaktadır (4).

Etyopatogeneizde rol alan mekanizmaları ortaya koymaya yönelik çalışmalarda kalıtımın en belirleyici etkenlerden olması, altta yatan nörobiyolojiyi araştırmanın önemini arttırmıştır. BDNF'nin nöronal gelişimde önemli bir role sahip olması nedeniyle çocukluk başlangıçlı nörogelişimsel bir hastalık olan DEHB'nun da patogenezinde rolü olabileceği hipotezi öne sürülmüştür (5).

Bazı çalışmalardan elde edilen veriler BDNF'nin DEHB etyolojisinde rolü olduğunu düşündürmektedir. BDNF orta beyin dopaminerjik nöronlarının sağkalım ve gelişiminde anahtar role sahiptir (6-7), bu nöronlar DEHB patogenezinde kritik önem taşımaktadır (8-9). BDNF tropomiyozin ilişkili tirozin kinaz B (trkB) reseptör aktivasyonu ile dopamin salınımını modüle etmektedir. Ayrıca DEHB'de yaygın olarak kullanılan psikostimulan ve antidepresanların santral BDNF'yi arttırdıkları gösterilmiştir (8). Bu çalışmada psikiyatrik ilaç tedavisi öyküsü olmayan ancak medikasyon gerektiren düzeyde klinik şiddette DEHB tanısını karşılayan çocukların, psikostimulan tedavi öncesinde serum BDNF düzeylerinin karşılaştırılması hedeflenmiştir.

GENEL BİLGİLER

DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU (DEHB)

Tarihçe ve Tanım

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), Çocukluk çağı başlangıçlı ruhsal bozukluklar içinde önemli bir yere sahiptir. 19. yüzyılın sonlarında tıbbi yazında “çılgın aptallar, dürtüsel delilik, yetersiz engellenme” gibi terimlerle açıklanmaya çalışılmıştır. Aynı yüzyılda 1863’te, şair Thomas Hoffman Almanya’da yayınladığı çocuk kitabında aşırı hareketli bir çocuk olan “Struwel Peter” dan söz etmiş ve DEHB’ nin edebiyatta yer almasını sağlamıştır. DEHB’ nin klinik sendrom olarak ilk tanımı 1902 yılında George Still tarafından yapılmış olup, dikkati sürdürmede, kurallara uymada ve öğrenmede güçlük, karşı gelme belirtileri ile karakterize “Moral Kontrol Defekti” olarak adlandırılmıştır. Erkek çocukların kızlara göre daha çok etkilendiklerini belirtmiş olup organik ve sosyal nedenler üzerinde durulmuştur. Sonraki yıllarda beyin hasarı ile davranışsal semptomlar arasında ilişkinin gözlemlenmiş olması ilgiyi bu bozukluğun organik nedenleri üzerinde yoğunlaştırmış olup “Minimal Beyin Hasarı Sendromu” (Strauss 1947) ve “Minimal Beyin Disfonksiyonu” (Clemens 1966) gibi terimlerle tanımlanmıştır.

1937 yılında Barkley’ in amfetaminin hiperaktivite üzerindeki olumlu etkilerini bildirmesi ile organik etiyojinin önemi yeniden gündeme gelmiştir. 1950’li yıllardan sonra “hiperkinetik sendrom, hiperaktif sendrom” olarak adlandırılmıştır.

Tanı ile ilgili geçerli ve güvenilir sınıflandırma çalışmaları ise Dünya Sağlık Örgütü’ nün ICD-9 ve Amerikan Psikiyatri Birliği’ nin DSM-II sınıflandırma sistemlerinde bozukluğu “çocukluktaki hiperkinetik sendrom” olarak belirlemesiyle başlamıştır. DSM-III’ de dikkat eksikliği bozukluğu; hiperaktiviteli ya da hiperaktivitesiz olarak tanımlanmış ve temel belirtiler dikkatsizlik, ataklık ve huzursuzluk olarak belirlenmiştir. Ancak bu tanı DSM-III-R’ de “DEHB” olarak belirlenerek 14 belirti sıralanmış ve tanı için 8 belirtinin olması koşulu aranmıştır. Bozukluk ICD-10 ve DSM-IV’ de aynı şekilde tanımlanmaktadır.

DSM-IV' e (1994) göre bu bozukluk “Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları” olarak adlandırılmakta, Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu-Dikkatsizliğin ön planda olduğu tip ve Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu-Hiperaktivite ve dürtüsellik ön planda olduğu tip diye iki temel alt gruba ayrılmaktadır. Bunun dışında her iki gruptan da semptom taşıyanları işaret eden bir Bileşik tip bulunmaktadır. ICD-10’da ise Hiperkinetik Sendrom adı altında hiperaktivite, dürtüsellik, saldırganlık, dikkat eksikliği ve öyküde perinatal ya da neonatal bir hasarın varlığıyla belirli bir hastalık olarak kabul edilmiştir. (DSM-IV, ICD-10)

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

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

<p>A) Aşağıdakilerden (1) ya da (2) vardır.</p> <p>1) Aşağıdaki dikkatsizlik semptomlarından altısı (ya da daha fazlası) en az altı ay süreyle, uyumsuzluk doğurucu ve gelişim düzeyine göre aykırı bir derecede sürmüştür.</p> <p>Dikkatsizlik:</p> <p>a) Çoğu zaman dikkatini ayrıntılara veremez ya da okul ödevlerinde, işlerinde ya da diğer etkinliklerinde dikkatsizce hatalar yapar.</p> <p>b) Çoğu zaman üzerine aldığı görevlerde ya da oynadığı etkinliklerde dikkati dağınık.</p> <p>c) Doğrudan kendisiyle konuşulduğunda çoğu zaman dinlemiyormuş gibi görünür.</p> <p>d) Çoğu zaman verilen talimatları izleyemez ve okul ödevlerini, ufak tefek işleri ya da işyerindeki görevleri tamamlayamaz (karşıt olma bozukluğuna ya da yönergeleri anlayamamaya bağlı değildir).</p> <p>e) Çoğu zaman üzerine aldığı görevleri ve etkinlikleri düzenlemekte güçlük çeker.</p> <p>f) Çoğu zaman sürekli dikkat ve konsantrasyon gerektiren görevlerden kaçınır, bu tür işleri sevmez ya da bunlarda yer almaya karşı isteksizdir.</p> <p>g) Çoğu zaman üzerine aldığı görevler ve yapması gereken işler için gerekli olan (oyuncak, kalem, kitap, araç gereçler gibi) eşyalarını kaybeder.</p> <p>h) Çoğu zaman dikkati başka uyaranlar ile kolay bir şekilde dağınık.</p> <p>i) Günlük etkinliklerinde çoğu kez unutkanlık görülür.</p> <p>2) Aşağıdaki hiperaktivite-dürtüsellik (impulsivite) semptomlarından altısı (ya da daha fazlası) en az altı ay süreyle uyumsuzluk doğurucu ve gelişim düzeyine göre aykırı bir derecede sürmüştür.</p>
--

Hiperaktivite:

- a) Çoğu zaman elleri, ayakları kıpır kıpıdır ya da oturduğu yerde kıpırdanıp durur.
- b) Çoğu zaman sınıfta ya da oturması gereken diğer durumlarda oturduğu yerden kalkar.
- c) Çoğu zaman uygunsuz olan durumlarda koşuşturup durur ya da tırmanır (ergenlerde ya da erişkinlerde öznel huzursuzluk duyguları ile sınırlı olabilir).
- d) Çoğu zaman sakin bir şekilde boş zamanlarını geçirme etkinliklerine katılamaz ya da oyun oynama zorluğu vardır.
- e) Çoğu zaman hareket halindedir ya da bir motor tarafından sürülüyormuş gibi davranır.
- f) Çoğu zaman çok konuşur.

Dürtüsellik:

- g) Çoğu zaman sorulan soru tamamlanmadan önce cevabını yapıştırır.
- h) Çoğu zaman sırasını bekleme güçlüğü vardır.
- i) Çoğu zaman başkalarının sözünü keser ya da yaptıklarının arasına girer (ör. Başkalarının konuşmalarına ya da oyunlarına burnunu sokar).
- B)** Bozulmaya yol açmış olan bazı hiperaktif-impulsif semptomlar ya da dikkatsizlik semptomları 7 yaşından önce de vardır.
- C)** İki ya da daha fazla ortamda semptomlardan kaynaklanan bir bozulma vardır (ör. Okulda (ya da işte) ve evde).
- D)** Toplumsal, okuldaki ya da evdeki işlevsellikte klinik açıdan belirgin bir bozulma olduğunun açık kanıtları bulunmalıdır.
- E)** Bu semptomlar sadece bir Yaygın Gelişimsel Bozukluk, Şizofreni ya da diğer bir psikotik bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklamaz (ör. Duygudurum bozukluğu, anksiyete bozukluğu, dissosiyatif bozukluk ya da bir kişilik bozukluğu).

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

Alt Tipler:

- a) Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu, birleşik tip: Son altı ay boyunca hem A1 hem A2 tanı ölçütlerini karşılamışsa
- b) Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu, dikkatsizliğin önde geldiği tip: Son altı ay boyunca A1 tanı ölçütleri karşılanmış ancak A2 tanı ölçütleri karşılanmamışsa
- c) Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu, hiperaktivite-impulsivitenin önde geldiği tip: Son altı ay boyunca A2 tanı ölçütleri karşılanmış A1 tanı ölçütleri karşılanmamışsa.

EPİDEMİYOLOJİ

DEHB çocukluk çağında yaygın görülen bir psikiyatrik bozukluktur. Dünya genelinde yapılan çalışmalar %1 ile %20 arasında değişen farklı oranlar bildirmiştir. 1978 ve 2005 arasında tüm dünya bölgelerinde yapılan DEHB epidemiyoloji çalışmalarının sistematik derleme ve metaregresyon analizi, DEHB dünya geneli birleştirilmiş prevalansını %5.29 olarak belirlemiştir. Tanı ölçütleri, bilginin kaynağı, tanı için işlevsel bozulmanın gerekliliği, coğrafik köken DEHB prevalans oran farklılıklarıyla anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (39). Ayrıca yapılan çalışmalar DEHB'nin erkeklerde kızlara göre daha sık görüldüğünü göstermiştir. Toplum tabanlı çalışmalar erkek:kız oranının 1:1 ile 3:1 aralığında değiştiğini, klinik tabanlı çalışmalar ise bu oranın 9:1'e kadar yükseldiğini göstermiştir (40). DEHB'li çocukların büyük çoğunluğu (%60-85) ergenlik döneminde de DEHB kriterlerini karşılamaya devam etmektedir (10). Birleşik Devletlerde yaklaşık 10.000 kişide yapılan National Comorbidity Survey çalışmasında erişkin DEHB prevalansı %4.4 olarak saptanmıştır (38).

ETYOLOJİ

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

a) Genetik geçiş ve Aile Çalışmaları:

DEHB açısından yapılan aile, evlat edinme, ikiz ve moleküler genetik alanındaki çalışmalar DEHB'nin temel nedeninin genetik olduğunu göstermiştir. Aile çalışmaları, DEHB tanısı olan çocukların ailelerinde bozukluk görülme sıklığını kontrol gruplarıyla karşılaştırmışlardır. İlk yapılan çalışmalarda; DEHB'li çocukların hem ebeveynlerinde hem de kardeşlerinde DEHB riskini kontrol gruplarıyla karşılaştırdıklarında, riskin 2-8 kat arttığı (%20-25) gösterilmiştir (11-12). İkiz çalışmalarında ise durum genel olarak tek yumurta ikizlerinde dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik belirtilerindeki konkordansın çift yumurta ikizlerine göre daha yüksek bulunmuştur. Tek yumurta ikizlerinde bu belirtiler için konkordans %59-92 iken, çift yumurta ikizlerinde ise %29-

42'dir (12). DEHB' li çocukların kardeşlerinde DEHB görülme sıklığı, normal popülasyona göre 2-3 kat artmıştır (12). Evlat edinilen çocuklarla yapılan çalışmalar sonucunda biyolojik anne-babalarda DEHB görülme sıklığı anlamlı olarak fazla saptanmıştır (22). DEHB' li çocukların akrabalarında DEHB oranı %25 bulunmuştur, ayrıca bu çocukların anne babalarında DEHB belirtileri, alkol kullanımı ya da herhangi bir psikiyatrik tablo görülme oranı daha yüksektir (22). Kardeşlerde DEHB'nin görülme sıklığıyla tek yumurta ikizlerinde görülme sıklığının karşılaştırılmasıyla bozukluğun kalıtsal yönü ve toplumdaki DEHB' ye ait varyasyon oranının yüzde kaçının genetik faktörlere dayandığı hesaplanabilir. Bu bağlamda yapılmış olan; 20 ikiz çalışmasında çıkan sonuçların ortalamalarına göre, DEHB'nin kalıtılabilirliği %76 olarak belirlenmiştir. Bu bulgu DEHB' yi en yüksek kalıtılabilirlik gösteren psikiyatrik bozukluklardan biri olduğunu göstermektedir (14). DEHB ile ilişkili olan genlerin incelendiği çalışmalar, sayıları az olmakla beraber, bozukluğun tüm genom taraması için yeterli veri sağlamıştır. Yapılan ilk çalışmada LOD skoru >1,5 olan bölgeler olarak 5p12,10q26, 12q23 ve 16p13 bölgeleri belirtilmiştir (15). Daha sonra yapılan bir çalışmada ise 16p13 bölgesi üzerinde durulmuştur (16). Buna ek olarak bir diğer çalışmada 15q15,7p13,9q33 bölgelerinde LOD skorları yüksek bulunmuştur (17). 16p13 ve 15q15 bölgelerinin aynı zamanda otistik bozukluk ile de bağlantılı olması ilgi çekicidir. Yapılan tüm çalışmalarda ortak olarak bulunan tek bölge 17p11 olmakla beraber bütün bu çalışmaların etkileri küçük olan gen bölgelerini tespit etmek için yeterli olmadığı belirtilmiştir (14).

DEHB' de genom taraması az olsa da, nörobiyolojik kökenli çalışmalar ya da teorik nedenlerden yola çıkarak, belli genlerin seçilerek incelendiği aday gen çalışmaları sıklıkla yapılmaktadır (14). Üzerinde en fazla çalışılan genler Dopamin reseptör 4 geni (DRD4) ve Dopamin taşıyıcı protein 1 (Dopamin transporter 1- DAT1) genleridir. Ancak bu genlerin etkisi konusunda kesin bir yargıya varmak mümkün değildir (18). Bu alanda yapılan moleküler genetik incelemelerde elde edilen verilere dayanılarak daha önce çalışılmış 8 gen tanımlanmıştır. Bunlardan 7 tanesi DEHB ile istatistiksel olarak ilişkili bulunmuştur (dopamin 4 ve 5 reseptör geni, dopamin transporter gen, dopamin beta hidroksilaz gen, serotonin transporter gen, serotonin 1B reseptör ve sinaptozomal protein 25 gen) (14). DEHB'nin tek gen hastalığından çok poligenik bir kalıtımla aktarıldığı düşünülmektedir. Ülkemizde yapılan bir genetik çalışmada; 70 DEHB' li çocuk ve 100 sağlıklı kontrol grubunda 5-HT2A geni T102C ve 1438 G/A polimorfizmine bakılmıştır, 5-HT2A geni

T102C ve 1438 G/A polimorfizmi için iki grup arasında fark saptanmamıştır (19). Buna bağlı olarak; başka bir çalışmada; 71 DEHB'li çocukta ve 128 sağlıklı kontrol grubunda serotonin transporter gen 5-HTTLPR S/S polimorfizmi DEHB'li hastalarda kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur (20).

b) Nörokimyasal Çalışmalar:

DEHB nörobiyolojisi; dopaminerjik, noradrenerjik sistemlerdeki anomalilerin belirti oluşumunda payı olduğuna dair elde edilen verilere rağmen, tamamen anlaşılabilmiş değildir (18). DEHB ile en fazla ilişki kurulan nörotransmitterler arasında dopamin (DA) birinci sırada yer almaktadır. Kortiko-striato-talamik bölgeler olarak adlandırılan ve DEHB ile ilişkilendirilen bu bölgeler dopamin konsantrasyonunun yüksek olduğu bölgelerdir. Prefrontal korteks fonksiyonlarında görev alan dopamin, bu işlevinin D1, D4 ve D5 reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirmektedir (22). Prefrontal korteks işlevleri için DA düzeylerinin yeterli bir seviyede olması gerekliken, strese maruz kalınım esnasında oluşan yüksek düzeyde DA salınımı, cAMP/protein kinaz A hücre içi sinyal mekanizmaları yoluyla çalışma belleğini bozar. Bozulan çalışma belleğini iyileştirmede öncelikle D1-benzeri bileşiklerin daha etkin rol oynadığı görülmüştür. Stimulan ilaçların işlevi sinaptik aralıkta katekolaminlerin salınımını arttırmak ve geri alımını bloke etmektir. Buna bağlı olarak; dopamin seviyesindeki bozulmalar hiperaktivite, dikkat sorunu, diskinezi, tikler ve kendine zarar verme davranışlarını ortaya çıkarmaktadır (22). DEHB tedavisinde kullanılan ilaçların ortak özellikleri dopamin salınımı artırma ve indirekt olarak artmış locus coeruleus noradrenerjik inhibisyonu yaparak etkilerini göstermeleridir (23). Norepinefrinin görevi, bilişsel ve hücresel düzeyde postsinaptik α 2A reseptörleri üzerinden etki ederek prefrontal korteks işlevlerini iyileştirmektir. DEHB tedavisinde kullanılan α 2A agonistleri, olası tedavi edici etkilerini davranışın prefrontal korteks kontrolünü güçlendirerek göstermektedirler (22). Norepinefrin ve dopamin düzeylerinin optimal olması, yürütücü işlevler ve dikkatin sürdürümü için gereklidir. Locus coeruleus ve Ventral Tegmental Bölge (VTB) arasında karşılıklı bağlantılar mevcuttur, kortekste ise norepinefrin α 2 reseptörleri dopamin terminallerinde yerleşmiştir. Buna bağlı olarak DA girdisi alan nöronlar da norepinefrin nöronlarını etkiler (24). Sıçan korteksine norepinefrin veya dopamin infüzyonu, diğerinin salınımını ve etkisini arttırıcı yönde etki eder. Bu da bu iki nörotransmitterin bilişsel işlevler üzerinde olan etkilerinin birbiriyle ilişkili olduğunu

göstermektedir. Serotoninin DEHB’de rolü olduğu ile ilgili zayıf bulgular mevcuttur. Serotonin hipotezi DEHB’de orta derecede etkili olan ve serotonin metabolizmasını etkileyen ilaçlar (Örneğin Trisiklik antidepressanlar ve Monoaminoksidaz enzim inhibitörleri) temel alınarak ortaya atılmıştır. Bununla beraber seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) DEHB’de etkili bulunmamıştır. Bundan dolayı serotoninin DEHB’deki rolü olasılıkla diğer nörotransmitterler ile etkileşim şeklindedir. Gama amino-bütirik asit (GABA) ve histamin gibi diğer nörotransmitterlerin de bozukluğun etyolojisinde rolü olduğu öne sürülmüş olmakla beraber yeterince çalışılmamış ve DEHB’deki rolleri hipotetik düzeyde kalmıştır.

c) Nörogörüntüleme Çalışmaları:

Nörogörüntüleme yöntemleri, psikiyatrik bozuklarla ilgili değerli bilgiler vermektedir, fakat tanı koydurma özellikleri yoktur (10). Prefrontal korteksin (PFC) çeşitli bölümlerinin incelendiği çalışmalarda DEHB olgularının en az bir bölgede daha düşük völüme sahip olduğu saptanmıştır. Bu olgularda yapılan en önemli beyin görüntüleme çalışması Castellanos ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bulgular, ilk değerlendirmede DEHB olgularının tüm beyin bölgelerinde hacimsel ölçümlerin kontrol grubundan küçük ve bu farkın önceden stimülan tedavisi almamış olgularda daha belirgin olduğunu göstermiştir. İzlemede DEHB olgularının striatum dışındaki bölgelerde volüm düşüklüğünün devam ettiği, DEHB olgularının beyin gelişiminin kontrollere benzer seyrettiği, ancak kontrollerdeki düzeye ulaşamadığı saptanmıştır. Bu çalışma, stimülan tedavinin beyin gelişimini olumlu etkiliyor olabileceğini ve yaşla değişen beyin volümlerinin, belirtilerin değişimi ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (25). Bir fonksiyonel MRI çalışmasında da sağ inferior prefrontal, anterior singulat ve striatal aktivasyonlarda azalma saptanmıştır (26). Single photon emission computed tomography (SPECT) yöntemi kullanılarak uygulanan ilk fonksiyonel görüntüleme çalışmasında, DEHB’li çocukların striatal bölgelerinde kan akımının azalmış olduğu öne sürülmüştür. Fakat daha sonra bu çalışmaya katılan hasta sayısının yeterli olmadığı ve SPECT rezolüsyonunun düşük olduğu yönünde eleştiriler gelmiştir (26). Zametkin ve arkadaşları (1990) pozitron emission tomography (PET) tekniği kullanarak ergen ve erişkin DEHB tanılı bireylerde global serebral metabolizmanın azaldığını göstermişlerdir. Bu çalışma DEHB olgularında yapılan ilk büyük çaplı PET çalışmasıdır. Buna ek olarak; kadın ve

erkek DEHB olgularında farklı beyin metabolizması bulguları tespit edilebileceği düşünülmüştür (27). Bununla birlikte, metilfenidat verilerek yapılan diğer çalışmalar frontal bölgede serebral metabolizma ve perfüzyonun arttığını göstermişlerdir (26,28). Özet olarak DEHB hastalarında gözlenen yapısal beyin anomalilerinin frontal korteks, serebellum ve subkortikal yapılarda hacim azalması ve işlevsel olarak da inhibisyon kontrolü sırasında dorsal anterior singulat kortekste hipofonksiyon olduğu anlaşılmaktadır (18).

d) Nörofizyolojik Çalışmalar:

DEHB tanısı konulan çocuklarda yapılan nörofizyolojik çalışmalarda, elektroensefalografi (EEG) paternleri incelenmiş ve bu çocukların bir kısmında epileptiform deşarjlar tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda DEHB'li çocukların EEG'lerinde %5-7 oranında epileptiform deşarjların görüldüğü ve epileptiform aktivitenin nöronal gelişimi ve fonksiyonu bozarak geçici ya da kalıcı davranışsal, kognitif bozukluğa yol açtığını düşünülmektedir (21).

e) Nöropsikolojik Çalışmalar:

DEHB tanılı bireylerde yürütücü işlevler olarak bilinen inhibisyon kontrolü, dikkat düzenlenmesi, bir konudan diğerine geçiş yapabilme, çeldiricilere karşı koyabilme ve çalışma belleği ile ilgili fonksiyonlarda bozukluk olduğu gösterilmiştir (29) ve özellikle yanıt inhibisyonu, vijilans, çalışma belleği ve planlamada da bozukluk olduğu bildirilmektedir (30).

f) Nöroplastisite kuramı ve nörotrofik faktörler

Nöroplastisite; beyindeki nöronların ve bu nöronların oluşturdukları sinapsların çeşitli çevresel uyarılara bağlı olarak yapısal özellikleri ve işlevlerindeki değişikliklerdir. Bu değişiklikler değişik ortam şartları altında bazen hastalıklara neden olabileceği gibi bazen de önemli santral fonksiyonların gelişebilmesine ve hastalıkların iyileşebilmesinde de rol oynamaktadır. Çevrenin ve ortam koşullarının beyin gelişimi üzerine etkisi, gelişimsel nörobiyoloji, çocuk gelişimi ve eğitimi, çocuk psikopatolojisi alanlarında ilgi görmüştür ve bu alanda çalışmalar devam etmektedir (31). Nöroplastisite sayesinde,

dendritlerde dallanmanın artması, boylarında uzama, yeni sinaps oluşumu ve var olanların etkinliğinin değişmesi, buna ek olarak yeni nöron oluşumu, hayatta kalımı ve stres altında bozulmaya karşı dirençlerinin artması sağlanabilir. Nörogenezis olarak adlandırılan yeni nöron oluşumu, hipokampusta ve koku merkezinde daha yüksek oranda gözlemlenmektedir. Nöroplastisite yönünden değerlendirildiğinde hipokampus, nöroplastisitesi en yüksek olan beyin bölgelerinden biridir. Her türlü zihinsel aktivasyon ile birlikte hipokampal hacimde ve nörogeneziste artma görülür (32). Bunun yanı sıra; sürekli stres durumları altında kalan bireylerin hipokampal hacimlerinde ve hipokampal nöronların nörogenezinde azalma görülmektedir (33,34). Yetişkinlerde yapılan yapısal MRI çalışmalarına göre hipokampal hacim artışı gibi aktiviteye bağlı plastik yanıtlar (activity-dependent plastic responses) görülmüştür (35).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktörler; nöronların hayatta kalmalarında, yaşamlarına devam edebilmelerinde ve fonksiyonlarını yerine getirebilmelerinde çok önemli bir role sahiptirler. Nörotrofik faktörler santral sinir sisteminde nörotransmitter olarak yer almazlar. Asıl görevleri nöronların gelişimsel olarak değişimlerine ve kendilerini yenilemelerine yardımcı olmak ve aynı zamanda nörotransmitterlerin görev yaptıkları fonksiyonel olarak önemli sinir yollarının yapısal olarak sağlıklı olmalarına ve görevlerini sürdürmelerine katkıda bulunurlar. Nörotrofik faktörlerin santral sinir sisteminde hücre ölümünün (apoptozis) programlanmasında ve yürütülmesinde önemli etkisi vardır. Belli başlı nöronlara spesifik nörotrofik faktörlerin endojen ve eksojen nedenlere bağlı olarak eksikliği o nöron ve nöron grubunun ölümüyle sonuçlanır ve bu da bir dizi biyolojik olaylar zincirini tetikleyen bir etkidir (33,36).

DEHB nörogelişimsel bir bozukluk olması nedeniyle nöronal sağkalım ve farklılaşma, sinaptik etkinlik ve nöronal plastisitede rolü olan nörotrofik faktörlerin bu karmaşık hastalığın etyolojisi için güçlü adaylar olduğu söylenebilir (42).

Nörotrofik faktörler, nöronal ağların formasyon ve plastisitesinde önemli düzenleyici faktörlerdir (37). Nörotrofinler beyin hücrelerini korur ve gelişiminde rol alır, ayrıca dendritik dallanmayı, monoamin reseptör ekspresyonunu ve monoamin üretimini desteklerler (41). Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), sinir büyüme faktörü (NGF), NT3, NT4 (ayrıca NT5 olarak bilinir), NT6, NT7 ortak genden türemiş olduklarından

benzer sekans ve yapı gösterirler ve bundan dolayı topluca nörotrofin olarak adlandırılırlar (33, 71). Nörotrofinler etkilerini pan nörotrofin reseptör (p75NTR) ve tiropomiyozin kinaz ilişkili (trk) reseptör tirozin kinaz ailesi üzerinden gösterirler. p75NTR, ilk tanımlanmış olan reseptör olup başlangıçta NGF için düşük affiniteli olduğuna inanılmıştı. Fakat daha sonra tüm nörotrofinlerin benzer affinite ile bağlandığı ortaya çıktı (72). p75NTR, tümör nekroz reseptör ailesini uzak bir üyesidir ve bu reseptörün sitoplazmik bölümü “ölüm” proteini içermektedir. yeni çalışmalar bu proteinin gelişim sürecinde hangi nöronun hayatta kalacağını belirleyen önemli sinyaller ilettiğini gösterdi. Daha sonra keşfedilen reseptör ailesi tiropomiyozin kinaz ilişkili (trk) reseptör tirozin kinaz ailesidir ve NGF Trk A reseptörüne bağlanırken, BDNF ve NT-4/5, Trk B reseptörüne NT3, Trk C reseptörüne bağlanır ve hücrelerin gelişimi, sağkalımı ve işlevleri için önemli olan sinyalleri modüle ederler (73).

Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) :

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) topluca nörotrofin denilen sinir büyüme faktör (NGF) ailesinin beyinde en çok üretilen üyesidir. Bir homodimerik protein olan BDNF evrim sürecinde yapısal ve fonksiyonel bakımdan büyük ölçüde korunmuştur (71). Nöronal sistemlerin gelişim ve sağkalımını destekler, nörotransmitter ve reseptörlerini modüle eder ve uzun süreli potansiyalizasyon (LTP) ve öğrenme gibi aktiviteye bağlı nöronal plastisitede önemli rol alır (43). BDNF, büyüme ve sağkalımı etkileyen proteinlerin fosforilasyonu ile sonuçlanan mitojen aktive protein (MAP) kinaz kaskadını uyaran tiropomiyozin kinaz ilişkili (trk) reseptör tirozin kinaz ailesi üzerinden etkisini gösterir. BDNF'nin etkilerini gösterdiği özgül reseptörü trkB'dir. BDNF'nin sözkonusu etkilerinin ortaya çıkmasında sAMP yanıt elemanı bağlayan protein (CREB-cAMP response element binding protein) önemli role sahiptir (43). BDNF geni, kendine özgü promoteri olan 4 farklı 5' kodlanmayan ekzonu ve matur BDNF proteini üreten bir 3' kodlanan ekzonu ile oldukça karmaşık bir yapıya sahiptir (44). BDNF'nin nöronların gelişim, farklılaşma ve sağkalımındaki rolü iyi tanımlanmıştır (45, 46). Ayrıca erişkin rat beyinde süregiden nörojenez hızlandırma yetisine sahiptir (47). Bunun dışında

BDNF'nin uzun süreli potansiyalizasyon (LTP) ve öğrenme gibi aktiviteye bağlı sinaptik plastisitede önemli role sahip olduğu gösterilmiştir (48).

BDNF, kolinerjik (49), serotoninerjik (50) dopaminerjik (51) nöronların gelişimini ve sağkalımını desteklediği prelinik çalışmalarda in vivo ve in vitro olarak gösterilmiştir. Ayrıca rat mesensfalik dopaminerjik nöron kültüründe hücrelerin spontan ölümünü engellediği (52), nörotoksik etkilerden koruduğu (51) ve nigral (53), striatal dopaminerjik nöronları (54) ve serotonerjik nöronları (55) nörotoksiteden koruduğu gösterilmiştir.

BDNF kan beyin bariyerini iki yönlü geçebilmektedir(56,57). Farelerde serum BDNF düzeyi ile kortikal BDNF düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (58). Serum BDNF düzeyi plazmadan 100 kat daha fazladır (59). Serum BDNF'nin büyük kısmı trombositlerden kaynaklanmaktadır. İnsan megakaryosit öncül hücrelerinde BDNF'nin üretilmediği trombositlerin BDNF'yi dışsal kaynaklardan depoladığı gösterilmiştir (60). BDNF'nin potansiyel kaynakları vasküler endotelial ve düz kas hücreleridir (61, 62, 63). Diğer olası kaynaklar aktive makrofaj veya lenfositlerdir (64, 65, 66). BDNF kan-beyin bariyerini iki yönlü geçebildiğine göre serum düzeylerinin önemli bir kısmının nöron ve glia hücrelerinden köken aldığı varsayılmaktadır (58, 56, 67). Bundan dolayı, trombositlerde depolanan BDNF muhtemelen beyin hücreleri, plazma havuzundan ve diğer dokulardan köken almaktadır. Bazı kaynaklar trombositten fakir plazmanın trombositlerde depolanan BDNF'den daha az etkilenecek santral ve periferik BDNF değişimlerinin daha duyarlı ve güvenilir bir yöntemi olduğunu öne sürmektedir (68, 69)

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda (DEHB) Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) çalışmaları

DEHB'nin patojenezi büyük oranda bilinmemekle beraber farklı kaynaklardan gelen kanıtlar birincil olarak dopaminerjik sisteme işaret etmektedir (3). Ayrıca moleküler genetik çalışmalar D4, D5 reseptörleri ve dopamin taşıyıcısı (DAT) gibi dopaminerjik sistem genetik anormalliklerinin DEHB ile ilişkili olduğunu göstermektedir (4). Bununla beraber artık DEHB klinik ve patofizyolojik olarak heterojen bir fenomen olarak görüldüğünden DEHB etyolojisi ile ilgili hipotezler tek nedenli teorilerden genetik,

nörokimyasal, çevresel ve psikososyal risk faktörlerini kapsayan çok nedenli teorilere doğru evrimleşmiştir (74).

Nörotrofin ailesinin bir üyesi olan BDNF beyinde en yaygın bulunan nörotrofindir (75). En çok duygudurum bozukluklarında çalışılmıştır ve depresyon ile olan ilişkisi çok sayıda prelinik, klinik çalışma ve meta-analiz düzeyindeki kanıtlar ile iyi aydınlatılmıştır. Bulgular depresif hastaların atak ve ötimik dönemlerinde anlamlı değişiklikler olduğu ve bu değişikliklerin atak dönemindeki depresiflerde farmakoterapi ve elektrokonvulsive terapiyi (EKT) içeren tedaviler ile normalize olduğu lehinedir (75, 76).

Prelinik öncül çalışmalar BDNF'nin ortabeyin dopaminerjik nöronlarının sağkalım ve farklılaşmasında anahtar role sahip olduğunu in vivo (6) ve in vitro (7) olarak göstermiştir. Ayrıca rat mesensfalik dopaminerjik nöron kültüründe hücrelerin spontan ölümünü engellediği (52), nörotoksik etkilerden koruduğu (51) ve nigral (53), striatal dopaminerjik nöronları nörotoksiteden koruduğu gösterilmiştir. Ortabeyin dopaminerjik sistemi DEHB patojenezinde önemli olduğundan (77) azalmış ortabeyin BDNF aktivitesi ortabeyin dopaminerjik disfonksiyonuna bununda DEHB'ye yol açabileceği önerilmiştir (78).

Psikostimulanların klasik etki mekanizması ortabeyinde dopamin ve norepinefrin salınımını arttırmaktır. BDNF'nin trkB aktivasyonu ile dopamin salınımını modüle ettiği gösterilmiştir (79). Ratlarda metamfetamin indüklenmiş dopamin salınımı ve dopamin ilişkili davranışların hem BDNF hem de trkB antikoru ile baskılandığının gösterilmesi BDNF'nin psikostimulan ile indüklenmiş dopamin salınımı ve davranışları ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür (80). Ayrıca DEHB de sıklıkla kullanılan psikostimulan ve antidepressanların santral BDNF'yi arttırdıkları gösterilmiştir (81, 82). Bu bulgular santral BDNF aktivitesinin DEHB tedavisinde önemli bir yere sahip olduğu kanısına yol açmıştır (78).

Dopamin taşıyıcısı (DAT) dopaminerjik nörotransmisyonunda anahtar role sahiptir ve genetik, farmakolojik ve nöroradyolojik kanıtlar DAT'ın DEHB patojeneziyle ilişkili olduğuna işaret etmektedir (4). DAT geni silinmiş fareler (DAT knockout mice) hiperaktivite ve bilişsel bozuklukları içeren DEHB karakteristiklerini gösterdiklerinden

DEHB'nin prelinik modeli olarak önerilmiştir (83). Fumagali ve ark. DAT knockout farelerin frontal korteksinde BDNF ekspresyonunun azaldığını göstermişlerdir (84).

BDNF ablasyonu yapılmış fareler doğumdan hemen sonra ölür ve hem periferik hem de santral dokularda anormallikler gösterir. Sadece bir BDNF alleli işlevsel olan farelerde (heterozygous null mutants mice, BDNF +/-) BDNF gen ekspresyonunda azalma ve lokomotor hiperaktivite saptanmıştır (85). cre-loxP rekombinasyon sistem teknolojisinin kullanılarak doğumdan sonra BDNF'nin sadece beyinde elimine edildiği fareler (conditional knockout mice) strese maruz bırakıldığında kontrollere göre artmış hiperaktivite, artmış lokomotor aktivasyon ve agresyon göstermiştir (86). Aynı yöntemin kullanıldığı ve seçici olarak BDNF geninin sadece önbeyinde silindiği farelerdeki (conditional knockout mice) bir başka çalışma lokomotor hiperaktivitenin cinsiyete özgü olduğunu saptamış; erkeklerde artmış lokomotor aktivite, oysa dişilerde normal lokomotor aktivite ile beraber depresif davranışlarda belirgin artış saptamıştır (87). Epidemiyolojik çalışmalarda DEHB'nin erkeklerde, depresyonun kadınlarda daha yüksek prevalansa sahip olduğunun gösterilmiş olması azalmış santral BDNF ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (78).

BDNF geni 11p14.1 kromozomunda lokalizedir ve 67 kb'dir. BDNF'nin tek konservatif olmayan polimorfizmi öncülünde gerçekleşir ve 66. kodonda amino asit değişimi (valinden metionine) ile ortaya çıkar (Val66Met, rs6265) (88). Val66met polimorfizminin BDNF öncüllerinin hücre içi trafiğini ve paketlenmesini etkilediği ve metionin varyantının hipokampal nöron kültüründe proteinin daha düşük sekresyonu ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır (89). Bu güne kadar BDNF plimorfizmleri duygudurum bozuklukları, şizofreni, çocukluk başlangıçlı duygudurum bozuklukları, obsesif-kompulsif bozukluk gibi bir çok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Bununla beraber yeni meta-analizler BDNF polimorfizmleri ile şizofreni ve duygudurum bozuklukları arasında ya zayıf bir ilişki ya da ilişkinin olmadığını saptamıştır (90, 91). Çocukluk dönemi DEHB'de bir çalışma özellikle babadan geçtiğinde valin alleli ile pozitif ilişki (92), diğer bir çalışma val66met polimorfizmi ile anlamlı bir ilişki saptamamakla beraber val66 alleli ve 270T allelinin anlamlı olarak azalmış transmisyonunu saptamıştır (93). Diğer üç çalışma BDNF polimorfizmi ile DEHB arasında bağlantı saptamamıştır (94,95,96). Sinaptik aşırım ve plastisite ile ilişkili olduğu bilinen ve DEHB patojenezi için aday 5 genin (BDNF,

HTR1B, SLC6A2, SLC6A4 ve SNAP25) 8 varyantını ele alan yeni bir metaanaliz daha önceki pozitif bulgular ile büyük oranda örtüşmemiş ve sadece SNAP25 geninin tek nükleotid polimorfizmi ile zayıf ama anlamlı bir ilişki saptamıştır (97).

Bu güne kadar DEHB ve periferik BDNF düzeylerini araştıran bir çalışma vardır. Daha önce ilaç kullanmamış DEHB hastalarının normal kontroller ile plazma BDNF düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmada, plazma BDNF düzeyleri DEHB grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Ayrıca plazma BDNF düzeyleri dikkat eksikliği belirtilerinin şiddeti ile pozitif korelasyon göstermiş. Bu çalışmada artmış BDNF düzeyleri DEHB patojenezinde öne sürülmüş olan dopamnerjik ve serotonerjik disfonksiyona kompanzatuvar yanıt olarak yorumlanmıştır (98).

h) Diğer Faktörler

DEHB etyolojisinde rol oynayan diğer faktörler;

- Perinatal stres ve düşük doğum ağırlığı
- Travmatik beyin hasarı
- Hamilelikte sigara içimi
- Ciddi erken deprivasyondur (10).

Buna ek olarak; toksinler (kurşun ve çeşitli besin katkı maddeleri) ve DEHB olan çocuklarda artmış vitamin ve besin gereksinimi de bilimsel verilerle doğruluğu tam olarak desteklenmese de DEHB etyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (99). Aşırı seviyedeki kurşun yüksekliği bazı durumlarda ölümcül olabilen ciddi bir ansefalopatiye yol açabilir. Kesin tanı konulan kurşun zehirlenmeleri genellikle nörolojik ve psikolojik bozukluklar ortaya çıkarır (100). Kurşun zehirlenmesinde dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik, huzursuzluk gibi belirtiler görülebilmektedir (101). Ancak pek çok DEHB olan çocuk kurşunla hiç temas etmediği gibi, yüksek miktarlarda kurşunla temas eden bazı çocuklarda da bu belirtiler görülmemektedir.

Otoimmün nedenlerin de DEHB etyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Antinöronal antikorlara bağlı olarak oluştuğu düşünülen MSS disfonksiyonunun prototipi, Sydenham koresinde, DEHB ile uyumlu olan dürtüsellik, dikkat süresinin kısalığı ve

konsantrasyon güçlüğü görülmektedir. Bu çalışmalar Grup A (beta) hemolitik streptokok enfeksiyonlarıyla hiperaktivitenin birlikte olabileceğini ortaya koymaktadır (102).

TEDAVİ

DEHB tedavisinde seçenekler farmakoterapi ve davranışçı terapiler olarak özetlenebilir.

a) Farmakoterapi:

DEHB tedavisinde günümüze kadar MSS stimulanları (metilfenidat, dekstroamfetamin, pemolin), atomoksetin, trisiklik antidepresanlar, MAO inhibitörleri, klonidin gibi ilaçlar kullanılmıştır. Günümüzde DEHB'nin tedavisinde psikostimulanlar ilk farmakolojik seçenektir. DEHB tedavisi için ilaç alan çocukların büyük bir kısmı stimulan ve atomoksetin kullanmaktadır.

DEHB'nin tedavisinde sık olarak kullanılan metilfenidat, semptomimetik ve psikostimulan etki gösteren bir ilaçtır. Etkisini katekolaminlerin geri alımını bloke ederek gösterir. (103). Multimodal Treatment Study of Children with ADHD (MTA) çalışmasında; ilaç tedavisi, davranışsal terapi ve ikisinin bir arada uygulanması karşılaştırılmıştır. MTA(1999) çalışmasında; yaşları 7-9 arası 579 çocukla stimulan kullanımından on dört ay sonraki sonuçları elde etmiş, ilaç tedavisinin ve kombine tedavinin tek başına davranışçı terapiye göre daha etkin olduğunu göstermiştir (104).

Stimulanlar:

Amfetamin:

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

Metilfenidat:

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

Atomoksetin:

DEHB tedavisinde selektif noradrenalin geri alım inhibitörüdür. İn vivo, in vitro çalışmalar, presinaptik noradrenaline yüksek selektif antagonist etki gösterdiğini, diğer nörotransmitter taşıyıcılarına, reseptörlere veya diğer noradrenalin reseptörlerine affinitesinin az olduğu yada hiç olmadığını göstermektedir (105). Atomoksetin prefrontal kortekste presinaptik norepinefrin taşıyıcılarının inhibisyonu ile dopamin ve noradrenalin düzeylerinde artışa neden olarak etkisini göstermektedir (106).

Tektaş Eyaleti Sağlık Hizmetleri Departmanı (Tektaş Department of State Health Service, DSHS) tarafından geliştirilen DEHB tedavi algoritması aşağıdaki gibidir (107):

1. seçenek stimulan tedavisi.
2. seçenek alternatif stimulan tedavisi.
3. seçenek Atomoksetin
4. seçenek Bupropion veya trisiklik antidepresanlar
5. seçenek alternatif tedaviler
6. seçenek Alfa agonistler

b) Non-farmakolojik Tedaviler:

Psikososyal eğitim, DEHB tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. DEHB tanısının sadece çocuklar üzerinde değil aileleri üzerinde de etkisi vardır. Bu etkiler hem olumlu hemde olumsuz olabilirler. Hastalığın tedavisi ve gidişatı aileler tarafından merak edilen konulardandır. Bu nedenle tedavinin planlanması aile ve çocuk ile birlikte yapılmalıdır ve tedavi esnasında da aktif bir bilgilendirme yapılmalıdır (108).

DEHB tanısı konulmuş çocuklarda aile ilişkileri genel olarak olumsuz ve engelleyicidir. DEHB'li çocuklar diğer çocuklara göre aileleri tarafından daha fazla uyarılırlar. Bu nedenle ilaç dışı tedaviler içerisinde aile tedavisini eklemek gerekmektedir (108,109).Genellikle ortalama 1–2 saatlik 10–20 seans süren, DEHB hakkında bilgi veren, çocuğun yanlış davranışlarına daha dikkatli yaklaşmayı öğreten, ailelere yönelik eğitim programı uygulanmaktadır (10).

Bilişsel davranışçı tedavinin yardımıyla DEHB tanısı almış çocukların kendilerini ve davranışlarını kontrol etmeleri sağlanır. Verilen ödevler ve yapılan araştırmalar sayesinde öfke dışı vurum davranışları ve sosyal durumlarla ilgili problem çözme yöntemleri öğretilir (110).

DEHB'de etkilenmiş alanlardan biride sosyal becerilerdir ve bu alan tedaviye karşı oldukça dirençlidir. Soysal eğitim çocuğun iletişim kurma becerilerini kendi sosyal çerçevesinde arttırmayı hedefler. Genellikle çocuğun kendi yaş ve okul grubundan oluşan küçük gruplarda bilişsel davranışçı teknikler kullanılarak sosyal eğitim gerçekleştirilir (110,111).

GİDİŞ ve SONLANIS

DEHB, uzun sürelidir ve kronik bir gidişat gösterir. Bu tanıyı alan çocuklarda belirtiler 7 yaş öncesinde başlar. DEHB tanısı alan çocukların %30 ila %80'i adolesan dönemde de hiperaktivite belirtileri gösterir, % 65'i erişkin dönemde devam eder (110). Motor aktivite genellikle geç çocukluk veya erken erişkinlik döneminde iyileşir. Orta şiddetli veya şiddetli rezidüel DEHB semptomları (huzursuzluk, yerinde duramama, kıprdanma) dışarıyla uyumlu olan bazı erişkinlerde bile görülmeye devam edilebilir. Hastaların en az %60'ında hastalığın önemli belirtilerinin özellikle de eskiden ortadan kalktığı düşünülen dikkat eksikliğinin ortadan kalmadığı, gençlik ve erişkinlik dönemlerinde de olumsuz etkilerinin sürdüğü bildirilmektedir(112).

DEHB tanısı almış olan çocukların kontrol gruplarına göre adolesan dönemde uyuşturucu madde deneme ve sigara kullanım oranlarının daha yüksek olduğu

bilinmektedir, genel popülasyondakinden yüksek olarak %30 oranında madde kullanımı bildirilmektedir (113).

YÖNTEM VE GEREÇLER

YÖNTEM

Olgu grubu ve kontrol grubunun belirlenmesi:

Olgu grubu: İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalına başvuran ve çocuk ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanlık öğrencisi tarafından triyaj değerlendirilmesi yapılmış olan olgulardan öntanısı DEHB olarak düşünülenlerin içerisinde seçilmiştir. Çalışmanın işleme kriterlerini karşılayanlara K-SADS-PL uygulanarak DSM IV-TR tanı ölçülerine göre DEHB tanısını alanlar, genel tıbbi yönden sağlıklı daha önce herhangi bir psikiyatrik ilaç tedavisi almamış 6–12 yaş arası 31 çocuk çalışmaya alınmıştır.

Çalışma İçin İşleme Kriterleri:

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

Çalışma İçin Dışlama Kriterleri:

1. Nöbet öyküsü veya epilepsi tanısı olanlar
2. Progresif nörolojik hastalık tanısı olanlar
3. Yaygın gelişimsel bozukluk tanısı olanlar

4. Herhangi bir madde kullanım bozukluğu tanısı olanlar
5. Herhangi bir psikotik bozukluğu tanısı olanlar
6. Herhangi bir duygu durum bozukluğu tanısı olanlar
7. Mental retardasyonu (≤ 70 IQ) olanlar
8. Şiddetli kafa travması öyküsü olan (son 1 yıl içerisinde) olgular çalışma dışında bırakılmıştır.

Kontrol grubu: 6-12 yaş arası genel tıbbi yönden sağlıklı, deneyimli bir çocuk ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanlık öğrencisi tarafından yapılan değerlendirme sonucunda herhangi bir psikiyatrik tanıyı karşılamayan DEÜTF hastanesi epidemiyolojik alanından seçilmiş 30 çocuktan oluşturulmuştur. Kontrol grubuna WISC-R zeka testi uygulanarak $IQ \leq 70$ olan olgular dahil edilmemiştir.

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

GERECLER:

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

Çalışmada yer alan tüm olgular için deneyimli klinisyen tarafından, DSM IV tanı kriterlerine göre tasarlanmış Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children- Present and Lifetime Version) K-SADS-PL yarı yapılandırılmış görüşme yapılarak psikiyatrik tanıları belirlenmiştir. Ayrıca, çocukların anne ve babalarından, 4-18 yaş Çocuk ve Gençler için Davranış Değerlendirme Ölçeğini (CBCL) ve Du Paul DEHB ölçeğini doldurmaları istenmiştir. Öğretmenleri ise Connors Öğretmen Derecelendirme Ölçeği kısa formunu (CÖDÖ 28) doldurmuşlardır.

Daha sonra genel tıbbi muayene, rutin laboratuvar testleri ve öyküyle tıbbi sağlıklılık ve dışlama ölçütleri değerlendirilmiş ve gerekli görülen durumlarda pediatri konsultasyonu istenmiştir. Laboratuvar testleri olarak karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST, GGT, Bilüribinler), tiroid fonksiyon testi (FT3, FT4,TSH), tam kan sayımı yapılmıştır. Olgulardan ilaç tedavi öncesi, karaciğer fonksiyon testleri ve tiroid fonksiyon tesleri için 5 cc, BDNF ölçümü için 5cc düz tüplere, tam kan sayımı için 2 cc kan alınmıştır.

Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (K-SADS-PL) Türkçe Uyarlaması (CDSG-SY-T)

Çocuk ve ergenlerde görülen psikiyatrik bozuklukların değerlendirilmesinde ve araştırmalarda kullanılmak üzere çok sayıda yapılandırılmış yada yarı yapılandırılmış görüşme çizelgesi bulunmaktadır. Bu görüşme ölçekleri arasında K-SADS-PL oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. K-SADS-PL çocuk ve ergenlerin DSM-III-R (APA 1987) ve DSM-IV (APA 1994) tanı ölçütlerine göre geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini saptamak amacıyla Kaufman ve arkadaşları (1997) tarafından geliştirilmiş, yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur. DSM-IV, 1994 yılında yayımlandıktan sonra K-SADS-PL Kaufman ve arkadaşları tarafından K-SADS-P'den uyarlanmıştır. Kaufman ve arkadaşları (1997) KSADS-PL'nin geçerli ve güvenilir bir tanı ölçeği olduğunu bildirmişlerdir (114).

Form üç bölümden oluşmaktadır. 'Yapılandırılmamış başlangıç görüşmesi' olarak adlandırılan ilk bölümde çocuğun demografik bilgileri, sağlık durumu, şu andaki yakınması, geçmişte aldığı psikiyatrik tedavilere ilişkin bilgilerle birlikte çocuğun okuldaki durumu, hobileri, arkadaş ve aile ilişkileri gibi bilgiler edinilir. İkinci bölüm olan 'tanı amaçlı tarama görüşmesi' 200 kadar özgül belirti ve davranışı değerlendirir. Her bir belirtiyi değerlendirmek için belli tarayıcı sorular ve değerlendirme ölçütleri verilmiştir. Tarama görüşmesi ile pozitif belirtiler varsa tanıyı doğrulamak amacıyla aşağıdaki 5 tanı alanında ek puanlama yapılmaktadır: Duygulanım bozuklukları, psikotik bozukluklar, anksiyete bozuklukları, davranış bozuklukları, madde kötüye kullanımı ve diğer bozukluklar. Her bir ek belirti listesi, tarama soruları ve bozukluğun şimdiki ve geçmişteki

en ağır ataklarını değerlendirmek üzere ölçütler içermektedir. Her bir tanı için DSM-III-R (APA 1987) ve DSM-IV (APA 1994) tanı ölçütleri verilmiştir. Çocuğun şu andaki işlev düzeyini belirlemek için düzenlenen üçüncü bölüm ise 'çocuklar için genel değerlendirme ölçeği' olarak adlandırılır. K-SADS-PL belirti şiddetini "yok", "eşik altı" ve "eşik" şeklinde derecelendirir, tanı konulan bireylerde belirtilerin varlığına ilişkin bilgi verir, belirtilerin şiddetini değerlendirmez. K-SADS-PL, anne-baba ve çocuğun kendisiyle görüşme yoluyla uygulanır ve en sonunda tüm kaynaklardan (anne-baba, çocuk, okul v.b.) alınan bilgiler doğrultusunda değerlendirme yapılır. Ergenlik öncesi döneme uygulanırken önce anne-baba ile görüşme yapılır. Ergenlerle çalışılıyorsa, önce ergenin kendisi ile görüşülür. Eğer farklı kaynaklardan gelen bilgiler arasında uyumsuzluk varsa klinisyen kendi klinik yargısını kullanır (114).

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 katılımı 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 (115).

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 (116).

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 (117).

Dikkat Eksikliği / Hiperaktivite Bozukluğu – Değerlendirme Ölçeği - Ebeveyn Versiyonu: (ADHD-RS-IV Parent: Inv)

ADHD-RS-IV Parent: Inv, DEHB'nin DSM-IV tanısında bulunan 18 semptomunun her biri için 1 madde bulunan 18 maddeli bir ölçektir. Dupaul ve ark. (1992) tarafından geliştirilmiş olan değerlendirme ölçeği geçmiş hafta boyunca semptomun ciddiyetini değerlendirir. Ölçek, birlikte olmasa da ebeveyn ve hastayla yapılan bir görüşmeye dayanarak araştırma merkezinde deneyimli bir personel tarafından puanlandırılır.

Klinik Global İzlenim-Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu Şiddeti (CGI-ADHD-S)

CGI-ADHD-S, DEHB hastalarıyla tüm deneyimine dayanarak hastanın DEHB semptomlarının ciddiyetinin tek maddeli olarak klinisyen tarafından değerlendirilmesidir.

BDNF Ölçüm Yöntemi

BDNF ölçümü için olgulardan, aç olarak sabah 9.00–10.00 saatleri arasında 10 mL kan alınmıştır. Antikoagülan içermeyen tüplere alınan kanlar hızla laboratuvara gönderilerek oda sıcaklığında 30 dakika bekletilmiştir. Ardından 3000 g'de 10 dakika santrifüj edilmiş ve serumları 2-3 kısım halinde ependorf tüplerine pipetlenmiştir. Örnekler analiz gününe kadar -85 °C'lik derin dondurucuda saklanmıştır.

BDNF ölçümü için ticari sandviç-ELİZA kiti kullanılmıştır (Millipore, *ChemiKine*, CYT306). Çalışma üretici firma yönergesi doğrultusunda ve uygun seyreltme oranlarını belirlemek için de ön çalışmalar yapıldıktan sonra gerçekleştirilmiştir. Serum örnekleri 1/7–1/10 oranında seyreltikten sonra, seyreltilmiş örnek (100 mL) insan BDNF proteinine karşı farelerde üretilen monoklonal antikorlar ile kaplanmış 96-kuyucuklu mikropatlara pipetlenmiştir. Plaklar 4 °C'da saat 17 inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda, serum içeriğinde olup bağlanmayan tüm faktörler dört ardışık yıkama ile uzaklaştırılmıştır. Yıkama işlemi otomatik yıkama cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Ardından

kuyucuklara biyotin bağı BDNF antikoru (100 mL) eklenmiştir. Oda sıcaklığında 2 saat inkübe edilerek dört kez yıkanmıştır. Kuyucuklara, bu defa, 100 mL streptavidin ile konjuge edilmiş horseradish-peroksidaz (HRP) enzimi eklenmiştir. Bir saatlik inkübasyon sonrasında yenide, yukarıdaki gibi yıkama işlemi uygulanmıştır. Bu işlemden sonra her bir kuyucuğa 100 mL peroksidaz substratı tetrametil benzidin (TMB) eklendi ve 15 dakika, oda sıcaklığında bekletildikten sonra her bir kuyucuğa yine 100 mL HCl çözeltisi eklenerek reaksiyon durdurulmuş ve reaksiyon ürününün absorbansı 450 nm’de okunmuştur. Örneklerle birlikte aynı biçimde uygulanan rekombinant BDNF standartları ile de kalibrasyon grafiği çizilerek örneklerdeki BDNF miktarları nicel olarak saptanmıştır.

Bu amaçla gerekli ELİZA yıkama cihazı (WellWash 4MK2, Thermo) ve mikropalak okuyucu (Synergy HT, BioTek) Araştırma Laboratuvarında (ARLAB) bulunmaktadır.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRMELER

İstatistiklerde Kullanılan Değerlendirme Yöntemleri:

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS 15.0 programından yararlanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi ve gerektiğinde Fisher’in kesin ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler bağımsız örneklem t-testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edilmiştir. DEHB alt tipleri arasında BDNF düzeyleri açısından fark olup olmadığı üçlü değişken olması nedeniyle Kruskal-Wallis analizi ile değerlendirilmiştir. Olgu ve kontrol grubunda WISC-R puanları, CBCL puanları, okulda devam etmekte olduğu sınıf, yaşlar, ailedeki çocuk sayısı ile BDNF düzeyleri arasındaki korelasyonlar Pearson korelasyon testi ile belirlenmiştir. Kovaryans analizi ile cinsiyet farklılığının karıştırıcı faktör olması engellenmiştir. Tüm analizlerde $p < 0.05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma grubu; 6-12 yaş arasında değişen 31 DEHB tanılı ve 30 sağlıklı çocuktan oluşmaktadır. Çalışmaya katılan DEHB olgularının yaş ortalaması 8.45 ± 1.57 ve sağlıklı kontrollerin yaş ortalaması ise 8.87 ± 1.92 ' dir. DEHB olgularının 26'sı (% 83.9) erkek, 5'i (% 16.1) kız olarak bulunmuştur. Sağlıklı kontrollerin ise 11'i (%36.7) erkek, 19'u (%63.3) kız olarak saptanmıştır.

Olgu ve kontrol grubunu oluşturan çocuklar cinsiyet yönünden karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.000$). Diğer sosyodemografik veriler yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Olgu ve kontrol grubunu oluşturan çocukların sosyodemografik özellikleri **Tablo 2**'de karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

Tablo 2: Çocuk ve Ebeveynlere İlişkin Sosyodemografik Özellikler

		OLGU		KONTROL		P
		n	(%)	n	(%)	
CİNSİYET						
	Erkek	26	83.9	11	36.7	0.000*
	kız	5	16.1	19	63.3	
KAÇINCI ÇOCUK OLDUĞU						
	İlk çocuk	20	45.5	24	54.5	0.178*
	Sonraki çocuk	11	64.7	6	35.3	
AİLE BÜTÜNLÜĞÜ						
	Bütün	30	52.6	27	47.4	0.354**
	Parçalı	1	25.0	3	75.0	
ANNE EĞİTİMİ						
	İlköğretim	21	48.8	22	51.2	0.632*
	Lise ve üzeri	10	55.6	8	44.4	
ANNENİN İŞ DURUMU						
	Çalışıyor	3	42.9	4	57.1	0.707**
	Çalışmıyor	28	51.9	26	48.1	
BABANIN EĞİTİMİ						
	İlköğretim	22	53.7	19	46.3	0.525*
	Lise ve üzeri	9	45.0	11	55.0	
BABANIN İŞ DURUMU						
	Çalışıyor	28	53.8	24	46.2	0.301**
	Çalışmıyor	3	33.3	6	66.7	

* Ki-kare testi kullanılmıştır.

** Fisher kesin ki-kare testi kullanılmıştır.

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

Tablo 3: Yaş, Ailedeki çocuk sayısı ve WISC-R puanlarının Ortalama değerleri

Ortalamalar	OLGU ortalama±SS	KONTROL ortalama±SS	p
Yaş	8.45±1.57	8.87±1.92	0.359
Ailedeki çocuk sayısı	1.68±0.70	1.80±0.48	0.429
WISC-R sözel puan	93.10±12.59	95.00±9.87	0.515
WISC-R performans puan	100.97±18.09	96.43±11.54	0.247
WISC-R toplam puan	96.45±14.40	95.00±10.03	0.650

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

Tablo 4: DEHB olguların Klinik Özellikleri

		OLGU	
		N	(%)
DEHB ALT TİPİ			
	Dikkat eksikliği baskın tip	4	12.9
	Hiperaktivite baskın tip	5	16.1
	Bileşik tip	22	71.0
KOMORBİDİTE			
	Var	21	67.7
	Yok	10	33.3
KLİNİK GLOBAL İZLENİM(CGI) -DEHB ŞİDDETİ SKALASI			
	orta şiddette	5	16.1
	belirgin şiddette	14	45.2
	Şiddetli	12	38.7
	çok şiddetli	0	0

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

Tablo 5: Olgu ve kontrol gruplarının CBCL puanlarının Dağılımı

	OLGU (n=31) ortalama±SS	KONTROL (n=30) ortalama±SS	p
CBCL alt testleri			
Sosyal içe çekilme	63.68±11.76	53.17±4.19	0.000
Somatik yakınmalar	64.32±13.13	52.80±4.44	0.000
Anksiyete+Depresyon	68.84±8.93	56.67±5.62	0.000
Sosyal sorunlar	66.23±11.40	56.20±6.36	0.000
Düşünce bozukluğu	69.29±13.44	62.00±8.46	0.014
Dikkat sorunları	71.90±10.18	53.03±3.88	0.000
Suç davranışı	67.90±12.69	59.67±7.24	0.003
Agresif davranış	68.23±10.86	51.17±2.48	0.000
Toplam içe yönelim	68.48±10.97	52.60±7.87	0.000
Toplam dışa yönelim	68.39±10.67	49.70±6.99	0.000
Toplam sorun	72.52±11.00	54.07±8.00	0.000

SERUM BDNF DÜZEYLERİ

DEHB grubu ile kontrol grubu çocukların serum BDNF düzeyleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p=0.885$).

Olgu ve kontrol gruplarının serum BDNF düzeyleri ortalamalarının karşılaştırılması **Tablo 6**' da gösterilmiştir.

Tablo 6: Olgu ve kontrol gruplarının serum BDNF düzeylerinin karşılaştırılması

	OLGU (n=31)	KONTROL (n=30)	p
	ortalama±SS	ortalama±SS	
BDNF	2124.45±1044,31	2157.63±694,94	0.885

T-test kullanılmıştır.

BDNF düzeylerinin grup içi ve gruplar arası cinsiyete göre karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Olgu ve kontrol grubu cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu için kovaryans analizi ile cinsiyet farklılığının karıştırıcı faktör olması engellenmiştir. Olgu ve kontrol gruplarında BDNF düzeylerinin cinsiyet ile ilişkili olarak hem grup içi hem de gruplar arası karşılaştırılarak ortalama değerleri **Tablo 7** ve **Tablo 8**'de gösterilmiştir.

Tablo 7: Olgu ve kontrol gruplarında serum BDNF düzeylerinin cinsiyete göre **grup içi** karşılaştırılması

	BDNF düzeyi	P
	ortalama±SS	
OLGU		
Erkek (n=26)	2233.40±1060.23	0.179
Kız (n=5)	1557.90±821.91	
KONTROL		
Erkek (n=11)	2196.40±632.76	0.983
Kız (n=19)	2135.19±744.44	

Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo 8: Olgu ve kontrol gruplarında serum BDNF düzeylerinin cinsiyete göre **gruplar arasında** karşılaştırılması

	BDNF düzeyi ortalama±SS	p
ERKEK		
Olgu (n=26)	2233.40±1060.23	0.855
Kontrol (n=11)	2196.40±632.76	
KIZ		
Olgu (n=5)	1557.90±821.91	0.145
Kontrol (n=19)	2135.19±744.44	

Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Olguların klinik özelliklerinin BDNF düzeyleri açısından karşılaştırılması Tablo 9’ de gösterilmiştir. DEHB olgularında, serum BDNF düzeyleri DEHB alt tipleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p<0.093$). Ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasa da DE baskın tip DEHB olgularında serum BDNF düzeyleri düşük bulunmuştur. DEHB olgularında, serum BDNF düzeyleri komorbid tanılar açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p<0.300$).

Tablo 9: Olguların DEHB alt tipleri ve komorbidite varlığı yönünden serum BDNF düzeylerinin karşılaştırılması

	BDNF düzeyi ortalama±SS	p
DEHB ALT TİPİ		
Dikkat eksikliği baskın tip (n=4)	1222.45±955.39	0.093*
Hiperaktivite baskın tip (n=5)	1768.22±633.44	
Bileşik tip (n=22)	2369.41±1050.29	
KOMORBİDİTE		
Var (n=21)	2271.62±1153.50	0.300**
Yok (n=10)	1815.37±722.35	

* Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.

** Mann-Whitney-U testi kullanılmıştır.

BDNF DÜZEYLERİYLE SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİN İLİŞKİSİ

Olgu ve kontrol grubunda serum BDNF ile CBCL alt ölçek puanları arasındaki korelasyonlara bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ($p<0.05$). Olgu ve kontrol gruplarında CBCL ölçek puanlarının serum BDNF düzeyleri ile korelasyonu Tablo 10' da verilmiştir.

Tablo 10: Olgu ve kontrol gruplarında CBCL ölçek puanlarının serum BDNF düzeyleri ile korelasyonu

	BDNF ile korelasyon			
	Olgu (n=31)		Kontrol (n=30)	
	r	p	r	p
CBCL alt testleri				
Sosyal içe çekilme	-0.094	0.614	-0.038	0.842
Somatik yakınmalar	-0.064	0.733	-0.051	0.787
Anksiyete+depresyon	0.012	0.948	0.236	0.210
Sosyal sorunlar	0.078	0.675	0.125	0.510
Düşünce bozukluğu	0.045	0.810	0.191	0.311
Dikkat sorunları	0.053	0.779	0.105	0.581
Suç davranışı	0.063	0.735	0.251	0.180
Agresif davranış	-0.009	0.961	0.028	0.883
Toplam içe yönelim	-0.080	0.668	0.146	0.443
Toplam dışa yönelim	0.027	0.886	0.197	0.296
Toplam sorun	0.035	0.852	0.217	0.249

DEHB olgularının bozukluk şiddeti(CGI-DEHB şiddet skalası), Dupaul ve Conners ölçek puanlarının serum BDNF düzeyi ile korelasyonuna bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ($p<0.05$). DEHB olgularında bozukluk şiddeti(CGI-DEHB şiddet skalası), Dupaul ve Conners Ölçek Puanlarının BDNF düzeyi ile korelasyonu Tablo 11'da gösterilmiştir.

Tablo 11: DEHB olgularında bozukluk şiddeti(CGI-DEHB şiddet skalası), Dupaul ve Conners ölçek puanlarının serum BDNF düzeyi ile korelasyonu

	BDNF ile korelasyon	
	r	p
KLİNİK GLOBAL İZLENİM (CGI) -DEHB şiddeti	0.250	0.174
Dupaul anne puanı(n=31)	0.236	0.200
Dupaul baba puanı(n=31)	0.227	0.228
Dupaul öğretmen puanı (n=31)	0.072	0.700
Conners davranım puanı (n=31)	0.303	0.098
Conners hiperaktivite puanı (n=31)	0.163	0.381
Conners dikkat eksikliği puanı(n=31)	0.254	0.168
Conners hiperaktivite indeksi (n=31)	0.243	0.187

Olgu ve kontrol gruplarında yaş, sınıf, ailedeki çocuk sayısı ve WISC-R puanları ile serum BDNF düzeylerinin korelasyonlarına bakıldığında her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır ($p>0.05$). Olgu ve kontrol gruplarında yaş, sınıf, ailedeki çocuk sayısı ve WISC-R puanları ile serum BDNF düzeylerinin korelasyonu Tablo 12' de gösterilmiştir.

Tablo 12: Olgu ve kontrol gruplarında yaş, sınıf, ailedeki çocuk sayısı ve WISC-R puanları ile serum BDNF düzeylerinin korelasyonu

	BDNF ile korelasyon			
	olgu n=31		kontrol n=30	
	r	p	r	p
Yaş	- 0.40	0.028	- 0.159	0.400
Sınıf	-0.429	0.016	- 0.214	0.256
Ailedeki çocuk sayısı	- 0.151	0.418	- 0.005	0.978
WISC-R sözel puan	0.125	0.502	-0.162	0.393
WISC-R performans puan	-0.040	0.833	-0.206	0.274
WISC-R toplam puan	0.040	0.832	-0.237	0.208

TARTIŞMA

Bu çalışmada daha önce psikiyatrik ilaç tedavisi almamış DEHB tanılı çocukların serum BDNF düzeyleri sağlıklı kontrollerdeki düzeyler ile karşılaştırılmıştır. Aynı zamanda her iki grubu oluşturan çocukların serum BDNF düzeyleriyle yaş, cinsiyet, zeka testi puanları değişkenleri arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. Ek olarak DEHB tanılı olgularda BDNF düzeyleriyle ilişkili olabileceği düşünülen hastalık şiddeti, bozukluğun alt tipi, komorbiditenin varlığı gibi klinik değişkenler bu bağlamda incelenmiştir.

DEHB ve serum BDNF ilişkisini araştıran bu çalışmada DEHB olgularının yaş ortalaması 8.45 ± 1.57 ve sağlıklı kontrollerin yaş ortalaması ise 8.87 ± 1.92 olarak saptanmıştır. DEHB olgularının 26'sı (% 83.9) erkek, 5'i (%16.1) kızlardan oluşuyordu. Sağlıklı kontroller ise 11'i (%36.7) erkek, 19'u (%63.3) kız çocuklardan oluşmuştu. Gruplar sosyodemografik özellikler yönüyle karşılaştırıldığında sadece cinsiyet dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Anne-baba eğitimi, anne-baba iş durumu, aile bütünlüğü, ailedeki çocuk sayısı, kaçınıcı çocuk olduğu yönünden örnekleme oluşturan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yazında, öncesinde psikiyatrik ilaç tedavisi almamış DEHB tanılı olgularla sağlıklı kontrollerin BDNF düzeylerini karşılaştıran yayınlanmış tek çalışma mevcuttur (118). Shim ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmaya katılan çocukların oluşturduğu DEHB ve sağlıklı kontrol gruplarına ait sosyodemografik verilerin özellikleriyle bizim çalışmamızdaki grupların özellikleri örtüşmektedir. Bu çalışmanın olgu grubu yaş ortalaması 8.8 ± 2.3 'tü ve bizim çalışmamızdaki (8.45 ± 1.57) uyumluydu, aynı şekilde sağlıklı kontrollerden oluşan grubun da yaş ortalaması 9.0 ± 1.3 'tü ve bizim çalışmamızdakiyle (8.87 ± 1.92) benzerdi. Yaş olarak istatistiksel farkın olmaması olguların karşılaştırılabilir olduğunu desteklemektedir. Yine bu çalışmayla benzer şekilde gruplar arasında cinsiyet dağılımı yönünden bizim çalışmamız da istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir.

Gruplar WISC-R zeka testi puanları bakımından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanamamıştır. Bu bulgu gruplarımızın zeka düzeyleri bakımından da uygun eşleştiğini göstermektedir. Yapılan önceki çalışmada zeka testi sadece DEHB grubuna uygulanmıştır.

DEHB' ye komorbid durumların % 46-68 sıklıkta olduğu ve bozukluğun klinik alt tiplere göre dağılımının DE baskın tip için % 15, HA baskın tip için %25 ve Bileşik tip için %60 olduğu bilinmektedir (13). Çalışmamızın olgu grubunu oluşturan örneklemin de komorbidite sıklığı ve alt tip dağılımları benzer bulunmuştur. Yaptığımız çalışmada DEHB olguları, dikkat eksikliği baskın tip %12.9, hiperaktivite baskın tip %16.1, bileşik tip % 71.0 olarak bulunmuştur. Olguların %67,7'sinde bir veya birden fazla komorbidite vardı. Duygudurum bozuklukları, psikotik bozukluklar ve zeka geriliği dışlama kriteri olduğu için DEHB olgularımızda, eşlik eden tanılar sıklık sırasıyla Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu (KOKGB), Anksiyete Bozuklukları (Ayrılma Anksiyetesi Bozukluğu, Özgül Fobi, Sosyal Anksiyete Bozukluğu), Enürezis Nokturna ve Tik bozuklukları şeklinde bulunmuştur. Bu bulgular, heterojen klinik belirtilerin olduğu DEHB' de yüksek komorbidite görülebildiği bilgisini desteklemektedir. Örtüşen belirtiler nedeniyle eşlik eden tanıların atlanması halinde prognozun olumsuz etkilenebileceği akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızdaki tüm çocukların sorun davranışlarını belirlemeye yönelik 4-18 yaş arası çocuk ve gençlerde davranış değerlendirme ölçeği (CBCL) kullanılmıştır. Her iki gruba ebeveynin puanladığı CBCL formu verilerek elde edilen veriler değerlendirilmiş ve DEHB olgularında tüm CBCL alt ölçek puanları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu bulgu önceki çalışmalardan gelen veriler ve yazınla uyumludur. Yazında, DEHB tanılı çocukların daha fazla davranışsal sorunlarının olduğu ve daha çok sosyal sorunlar yaşayabildikleri belirtilmektedir (119) .

Bu çalışmada dikkat sorunları T skoru açısından DEHB grubuyla sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ve kontrollere göre daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuç DEHB tanısını destekleyen bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Bizim çalışmamızda Anksiyete/depresyon T skorları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. DEHB'ye birçok ruhsal bozukluk eşlik etmektedir. Anksiyete bozuklukları (121,122) ve duygudurum bozuklukları ile sık birliktelik gösterdiği bilinmektedir (120,121,122). Bu bilgi bizim sonucumuzla uyumludur. Ayrıca toplam sorun davranış T skoru açısından, DEHB grubunda sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu bulgu DEHB'nin ciddi ve şiddetli sorunlara neden olduğu düşüncesini desteklemektedir.

Çalışmamızda DEHB grubunda sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek sosyal içe çekilme ve toplam içe yönelim T skoru bulunması, bu grupta duygusal sorunların daha fazla olduğunu düşündürmektedir. Bu çocukların arkadaşları tarafından yeterince tercih edilmediği, ilişkilerde sürekliliği sağlamada zorlandıkları ve ileriki dönemlerde bu sorunun sosyal içe çekilmeye yol açabildiği belirtilmektedir (119). Ayrıca, erken dönemde var olan dışa yönelim sorunlarının, yaşamın daha sonraki dönemlerinde içe yönelim sorunlarına yol açtığı belirtilmektedir (123).

Çalışmamızda CBCL'deki saldırgan davranış T skoru, suça yönelik davranış T skoru ve toplam dışa yönelim davranış T skoru açısından DEHB olgularıyla sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır. DEHB'si olan erkek çocuklarda, saldırganlığın yaşamın ilk dönemlerinde başladığı (124), DEHB'ye eşlik eden saldırganlığın hem tedavi hem de prognoz açısından olumsuz gösterge sayılabileceği belirtilmektedir (125). DEHB'li çocuklardaki saldırganlığın, ergenlikte antisosyal davranış ve yetişkin suç davranışı için yüksek öngörücü olduğu ileri sürülmektedir (125). DEHB'li çocukların, suça karışmalarının daha yüksek olduğu (126), ergenlik döneminde DB, erişkinlik döneminde antisosyal kişilik bozukluğu açısından risk taşıdıkları bildirilmiştir (119).

Bu çalışmada DEHB grubu ile kontrol grubunu oluşturan çocukların serum BDNF düzeyleri arasında bir farklılık olup olmadığını araştırılmış ve gruplar arasında serum BDNF düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Ancak olgu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında cinsiyet dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olması, BDNF düzeyleri arasında bulunan farksızlığa cinsiyetin olası etkisini sorgulamamıza neden olmuştur. Bu nedenle yapılan kovaryans analizinde, cinsiyet dağılımındaki farklılığın etkisi ortadan kaldırılarak gruplar yeniden karşılaştırıldığında BDNF düzeylerindeki farksızlığın sürdüğü bulunmuştur. Ayrıca BDNF düzeylerinin grup içi ve gruplar arası cinsiyete göre ilişkisine bakılmış ve her iki durum için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

DEHB gibi nörogelişimsel bozukluklar ile nörotrofinler arasındaki ilişki henüz aydınlatılamamıştır. Bu bağlamda, öncesinde psikiyatrik ilaç tedavisi almamış DEHB tanılı olgularla sağlıklı kontrollerin periferik kanda BDNF düzeylerini karşılaştıran yayınlanmış

tek çalışma Shim ve ark. (2008) yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada, DEHB olgularıyla sağlıklı kontroller bizim çalışmamızdan farklı olarak serum BDNF düzeyleri yerine plazma düzeyleri ölçülerek karşılaştırılmıştır. Shim ve ark. (2008) yaptığı bu çalışmada olgu grubu 6-14 yaş aralığında olan 41 (32E/9K) çocuktan oluşturulmuş olup ortalama yaş 8.8 ± 2.3 'tür. Kontrol grubu da 7-12 yaş aralığında ve ortalama yaş 9.0 ± 1.3 olan 107 (41E/66K) çocuktan oluşturulmuştur. Gruplar bizim çalışmamızdakine benzer şekilde yaş ortalamaları bakımından uygun eşleştirilmiş ancak cinsiyet dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu saptanmıştır. Gruplar yaş ve cinsiyet yönünden standardize edildiğinde kovaryans analizi, ortalama plazma BDNF düzeylerinin DEHB grubunda (840.5 ± 53.5 pg/ml) sağlıklı kontrollere (575.9 ± 32.2 pg/ml) göre anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermiştir. Gruplar cinsiyet yönünden tabakalandığında ek analizler, DEHB grubunun kontrol grubuna göre erkek ve kız cinsiyet için plazma BDNF düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılığın sürdüğünü göstermiştir. Ek olarak DEHB ve kontrol grubunda grup içi erkek ve kız cinsiyetler yönüyle plazma BDNF düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanamamıştır. Ayrıca dikkat eksikliği belirtilerinin şiddeti ve plazma BDNF düzeyleri arasında anlamlı olarak pozitif korelasyon bulunmuştur. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar Shim ve ark. (2008) nın yaptığı çalışmanın sonuçlarıyla örtüşmemektedir.

Yaşamın farklı gelişim dönemlerinde beyindeki nörotrofin düzeyleri farklılık gösterebilir. Nörogenez prenatal dönemde en yüksek düzeydedir ve eskiden inanılan aksine ergenlik ve erişkin dönemde de azalmakla beraber devam ettiği saptanmıştır. Beyin gelişiminde, programlanmış hücre ölümü (apoptozis) prenatal dönemden başlayarak yaşamın ilk birkaç yılında yoğun olarak devam eder. Sinaptogenez yaşamın prenatal döneminde yoğun olarak izlenirken yaşla beraber azalmaya başlar. 2-7 yaşları arasında sinaps oluşumu ve sinaptik budanma bir denge durumundadır. Daha sonrasında sinaptik budanma belirginleşerek puberte döneminde sinaps sayısı giderek azalır ve erişkin döneme benzer düzeylere gelir. Myelinizasyon ergenlik döneminde de yoğun olarak devam etmektedir (127).

Preklinik bir çalışma ratlarda doğumdan sonra ilk 30 gün boyunca beyin BDNF'sinin arttığını göstermiştir (128), bir başka çalışma bununla uyumlu olarak serum ve kortikal BDNF düzeylerinin pozitif korelasyon gösterdiği postnatal aşamalı olarak artan

değişim gösterdiğini saptamıştır (129). Sağlıklı bireylerde serum BDNF'nin yaşla ilişkili değişimini inceleyen bir çalışma ilk 10 yaşta serum BDNF düzeylerini erişkin düzey olarak kabul edilen 30-39 yaş arası ile benzer düzeyde bulmuş, 10-19 yaş arasında anlamlı düşüşe geçen BDNF düzeyi 20-29 yaş arasında benzer düzeyde saptanmıştır. Serum BDNF düzeyleri 40-59 yaş arasında erişkin düzeye göre anlamlı düşüşe geçtiği bulunmuş, herhangi bir yaş aralığında serum BDNF düzeyleri bakımından cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmamıştır (130). Bir yetişkin çalışmasında 20-60 yaş aralığında 140 sağlıklı erişkinde yaş, cinsiyet ve ağırlığın serum, trombosit ve plazma BDNF düzeylerine etkisini araştırmıştır. Bu çalışmada plazma BDNF'sinin yaş veya ağırlığın artması ile beraber azaldığı, kadınların erkeklerden daha düşük trombosit BDNF düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir. Oysa plazma BDNF düzeyleri bakımından cinsiyet farkı saptanmamıştır. Ayrıca serum, trombosit ve plazma BDNF düzeyleri bakımından büyük farklılıklar saptanmıştır (68). Bu bağlamda çalışmamıza katılan tüm çocuklar farklı yaş ve gelişim dönemlerinin nörotrofinler üzerine olası karıştırıcı etkilerini en aza indirmek amacıyla ergenlik öncesi, dar bir yaş aralığında olacak şekilde seçilmiştir.

Yetişkinlerde yapılan bir çalışmada serum BDNF düzeyleri bakımından cinsiyetler arasında fark bildirilmiştir (68). Çocuklarda yapılan bir çalışma ise cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bulunmamış (130). Bizim çalışmamızda serum BDNF düzeyleri, hem DEHB grubunda hem de sağlıklı kontrol grubunda grup içi cinsiyet değerlendirmesinde anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bununla beraber Shim ve arkadaşlarının çalışmasında plazma BDNF düzeyleri trombositlerde depolanan BDNF'den minimal etkilendiğinden plazma BDNF düzeylerinin grup içinde cinsiyet bakımından anlamlı farklılık göstermemesi şaşırtıcı değildir.

Mental retardasyon hastalarında daha yüksek serum BDNF düzeylerinin gösterilmesi (131) nedeniyle DEHB ve kontrol gruplarında WISC-R zeka testi uygulanmıştır ve gruplar karşılaştırıldığında zeka testi puanları bakımından anlamlı farklılık görülmemiştir. Shim ve arkadaşlarının (2008) çalışmasında zeka değerlendirmesi sadece DEHB grubunda yapılmış olup zeka testi puanları hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılmamıştır. Plazma BDNF düzeyleri ile zeka testi puanları ilişkisine sadece olgu grubunda bakılmış ve anlamlı fark bulunmamıştır.

Serum BDNF düzeyinin plazmadan 100 kat (59) veya 200 kat daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Serum BDNF'nin büyük kısmı trombositlerden kaynaklanmaktadır. İnsan megakaryosit öncül hücrelerinde BDNF'nin üretilmediği trombositlerin BDNF'yi dışsal kaynaklardan depoladığı gösterilmiştir (60). BDNF'nin potansiyel kaynakları vasküler endotelial ve düz kas hücreleridir (61, 62, 63). Diğer olası kaynaklar aktive makrofaj veya lenfositlerdir (64, 65, 66). BDNF kan-beyin bariyerini iki yönlü geçebildiğine göre serum düzeylerinin önemli bir kısmının nöron ve glia hücrelerinden köken aldığı varsayılmaktadır (58, 56, 67). Bundan dolayı, trombositlerde depolanan BDNF muhtemelen beyin hücreleri, plazma havuzundan ve diğer dokulardan köken almaktadır. Bazı kaynaklar trombositten fakir plazmanın trombositlerde depolanan BDNF'den daha az etkilenecek santral ve periferik BDNF değişimlerinin daha duyarlı ve güvenilir bir yöntemi olduğunu öne sürmektedir (68, 69).

Serum, trombosit ve plazma BDNF düzeyleri bakımından büyük farklılıklar göstermesi, serum BDNF düzeyinin trombositlerden çok miktarda, plazma BDNF'sinin trombositlerde depolanan BDNF'den daha az etkilendiği göz önüne alındığında plazma BDNF'sinin santral BDNF düzeylerinin güncel verilerini yansıttığı düşünülebilir. Buradan bakıldığında serum düzeylerini ölçen çalışmamızda olgu ve kontrol grubunda farkın olmaması, plazma düzeylerini ölçen Shim ve ark. (2008) çalışmasında olgu ve kontrol grubu arasında anlamlı farkın saptanmış olması serum BDNF düzeyinin non-spresifik periferik belirteç olduğunu, plazma BDNF düzeyinin ise hastalığın patogenezinin katılan bir belirteç olduğunu düşündürmektedir. Diğer taraftan, BDNF'nin kan beyin bariyerini iki yönlü geçebildiği (56,57), farelerde serum BDNF düzeyi ile kortikal BDNF düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptandığı (58) trombosit hücrelerinin yarı ömrünün 11 gün kadar olduğu dolayısıyla etkisinin küçük olacağı dikkate alındığında serum BDNF düzeyinin santral BDNF'yi yansıttığı düşünülebilir. Bu bakımdan çalışmamız BDNF'nin DEHB etyolojisinde rol oynadığı hipotezini desteklememektedir.

BDNF'nin en yaygın polimorfizmi Val66met polimorfizmidir ve birçok psikiyatrik bozuklukla ilişkilendirilmiştir. Val66met polimorfizminin BDNF öncüllerinin hücre içi trafiğini ve paketlenmesini etkilediği ve metionin varyantının hipokampal nöron kültüründe proteinin daha düşük sekresyonu ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır (89). Bu güne kadar BDNF plimorfizmleri duygudurum bozuklukları, şizofreni, çocukluk

başlangıçlı duygudurum bozuklukları, obsesif-kompulsif bozukluk gibi bir çok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Bununla beraber yeni meta-analizler BDNF polimorfizmleri ile şizofreni ve duygudurum bozuklukları arasında ya zayıf bir ilişki ya da ilişkinin olmadığını saptamıştır (90, 91).

Çocukluk dönemi DEHB’de bir çalışma özellikle babadan geçtiğinde valin alleli ile pozitif ilişki saptamıştır (92), diğer bir çalışma val66met polimorfizmi ile anlamlı bir ilişki saptamamakla beraber val66 alleli ve 270T allelinin anlamlı olarak azalmış transmisyonunu saptamıştır (93). Diğer üç çalışma BDNF polimorfizmi ile DEHB arasında bağlantı saptamamıştır (94,95,96). Sinaptik aşırım ve plastisite ile ilişkili olduğu bilinen ve DEHB patogenezi için aday 5 genin (BDNF, HTR1B, SLC6A2, SLC6A4 ve SNAP25) 8 varyantını ele alan yeni bir metaanaliz daha önceki pozitif bulgular ile büyük oranda örtüşmemiş ve sadece SNAP25 geninin tek nükleotid polimorfizmi ile zayıf ama anlamlı bir ilişki saptamıştır (97). Bizim çalışmamız ilişki saptamayan üç çalışma ve metanalizin bulgularıyla uyumludur ve elde edilen sonuçlar BDNF’nin DEHB patojenezindeki rolünü desteklememektedir.

Bu çalışmada BDNF düzeylerini sadece serumda çalışılmış olması çalışmanın önemli bir kısıtlılığıdır. Karege ve ark. (2005) tam kan, serum ve plazmada çalışılan BDNF düzeylerinin farklı laboratuvarlar arasında değiştiğini göstermişlerdir. Farklı ELİSA yöntemi ve örnek tüplerinin kullanımı bu farklılığa yol açabilir. BDNF’nin en doğru ve güvenilir ölçüm yöntemini saptamak ve DEHB’nin en güvenilir biyolojik belirtecini hangi kaynaktan (tam kan, serum, plazma, trombosit) geldiğini saptamak için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

Daha önce bir çalışma tarafından artan vücut ağırlığıyla beraber BDNF düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (68). Çalışmaya katılan çocukların vücut ağırlığının değerlendirilmemiş olması diğer bir kısıtlılıktır.

Preklinik çalışmalarda egzersizin nörojenezi uyardığı ve beyin BDNF düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca sağlıklı bireylerde yapılan bir çalışmada fiziksel aktivitenin serum BDNF düzeylerini arttırdığı saptanmıştır (132). Bu bulgular göz önüne alındığında egzersizin standardize edilmemiş olması bu çalışmanın diğer bir kısıtlılığıdır.

BDNF düzeylerini anlamlı bir şekilde yorumlayabilmek için, düzeyleri etkileyen faktörleri ve aynı zamanda periferik kan BDNF'sinin kaynaklarının aydınlatılması gerekmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER:

OLGU VE KONTROL GRUBUNUN SOSYO DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ İLE İLGİLİ SONUÇLAR

- ✓ Olgu ve kontrol grubunun yaş ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmamaktadır.
- ✓ Olgu ve kontrol grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.
- ✓ Olgu ve kontrol grubu arasında anne baba eğitim durumları, işleri, aile bütünlüğü, çocuk sayısı açısından anlamlı farklılık yoktur.
- ✓ Olgu ve kontrol grubunun total zeka puanları, sözel zeka puanları ve performans zeka puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

OLGU GRUBUNUN KLİNİK ÖZELLİKLERİ İLE İLGİLİ SONUÇLAR

- ✓ Olgu grubunda, dikkat eksikliği baskın tip %12.9, hiperaktivite baskın tip %16.1, bileşik tip % 71.0 olarak bulunmuştur.
- ✓ Olgu grubunda %67,7'sinde bir veya birden fazla komorbidite saptanmıştır.
- ✓ Olgu grubunda, klinik global izlenim (CGI) -DEHB şiddeti skalası dağılımlarına göre orta şiddette 5 (%16.1) olgu, belirgin şiddette 14 (545.2) olgu ve şiddetli 12(%38.7) olgu bulunmaktadır.

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

- ✓ Sosyal içe çekilme, somatik sorunlar, anksiyete/depresyon, sosyal sorunlar, suça yönelik davranış, saldırgan davranış, düşünce sorunları, dikkat sorunları, toplam içe yönelim, toplam dışa yönelim ve toplam sorun T skorları; DEHB grubunda, kontrol gruplarından anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

BDNF düzeyleriyle ilişkili sonuçlar:

- ✓ BDNF düzeylerinin grup içi ve gruplar arası cinsiyete göre karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.
- ✓ Olgu grubunda, serum BDNF düzeyleri DEHB alt tipleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.
- ✓ Olgu grubunda, istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasa da DE baskın tip DEHB olgularında serum BDNF düzeyleri düşük bulunmuştur.
- ✓ Olgu grubunda serum BDNF düzeyleri komorbid tanılar açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır.
- ✓ Olgu ve kontrol grubunda serum BDNF ile CBCL alt ölçek puanları arasındaki korelasyonlara bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.
- ✓ Olgu ve kontrol gruplarında yaş, sınıf, ailedeki çocuk sayısı ve WISC-R puanları ile serum BDNF düzeylerinin korelasyonlarına bakıldığında her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association (2000) 'Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Text Revision' Washington, DC: American Psychiatric Association Pres.
2. Faraone SV., Sergeant J, Gillberg C., Biederman J. (2003) The worldwide prevalence of ADHD: Is it an American Condition? *World Psychiatry*, 2:104-113.
3. Bobb AJ, Castellanos FX, Addington AM, Rapoport JL., (2005) Molecular genetic studies of ADHD: 1991–2004. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 132:109-25.
4. Biederman J, Faraone SV., (2005) Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, 366:237–48 .
5. Shih-Jen Tsai, (2003) Attention-deficit hyperactivity disorder and brain-derived neurotrophic factor: a speculative hypothesis, *Medical Hypotheses* ,60(6), 849–851.
6. Hyman C, Hofer M, Barde YA, Juhasz M, Yancopoulos GD, Squinto SP, et al., (1991) BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra. *Nature*, 350:230–2.
7. Spina MB, Squinto SP, Miller J, Lindsay RM, Hyman C (1992) Brain derived neurotrophic factor protects dopamine neurons against 6-hydroxydopamine and N-methyl-4-phenylpyridinium ion toxicity: involvement of the glutathione system. *J Neurochem*, 59:99–106.
8. Meredith G, Callen S, Scheuer D., (2002) Brain-derived neurotrophic factor expression is increased in the rat amygdala, piriform cortex and hypothalamus following repeated amphetamine administration. *Brain Res*, 949:218–27.
9. Nibuya M, Nestler EJ, Duman RS. (1996) Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. *J Neurosci*, 16:2365–72.
10. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, (2007) Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescent with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 46(7):894-921.
11. Faraone SV, Biederman J, (2000) Nature, nurture, and attention deficit Hyperactivity Disorder, *Dev Rev*, 20:568-581.

12. Hectmann L. (2005) Attention deficit hyperactivity disorder. In: Saddock Bj, Saddock Va (eds). *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2679-2692.
13. Şenol S., (2007) Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, *Psikiyatri Temel Kitabı*, Ed: Köroğlu E., Güleç C., HYB Basım Yayın, Ankara , 2. Baskı.
14. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE ve ark. (2005) Molecular genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, *Biol Psychiatry*, 57:1313-1323.
15. Fisher SE.,FRancks C., McCracken JT ve ark., (2002) A genomewide scan for loci involved in attention-deficit/hyperactivity disorder, *Am J Hum Genet*, 70: 1183-1196.
16. Smalley SL., Kustanovich V., Minassian SL ve ark. (2002) Genetic linkage of attention-deficit/hyperactivity disorder on chromosome 16p13, in a region implicated in autism, *Am J Hum Genet*, 71: 959-963.
17. Bakker SC., van der Meulen EM, Buitelaar JK ve ark. (2003) A whole-genome scan in 164 Dutch sib pairs with attention-deficit/hyperactivity disorder: Suggestive evidence for linkage on chromosomes 7p and 15q. *Am J Hum Genet*, 72: 1251-1260.
18. Spencer TJ, Biederman J, Mick E., (2007) Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *J Pediatr Psychol.*, 32(6):631-642.
19. Zoroğlu SS, Erdal ME, Erdal N, Ozen S, Alasehirli B, Sivasli E, (2003) No evidence for an association between the T102C and 1438 G/A polymorphisms of the serotonin 2A receptor gene in attention deficit/hyperactivity disorder in a Turkish population.' *Neuropsychobiology*, 47(1):17-20.
20. Zoroğlu SS, Erdl ME, Alaşehirli B, Erdal N, Sivasli E, Tutkun H, Savaş HA, Herken H, (2002) Significance of serotonin transporter gene 5-HTTLPR and variable number of tandem repeat polymorphism in attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology*, 45(4):176-181.
21. Dunn DW.(2006) *Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Attention Problems and Epilepsy' Psychiatric Issues in Epilepsy: A Practical Guide to Diagnosis and Treatment* Ed: Ettinger AE, Kanner AM. Lippincott Williams & Wilkins; 2 edition.

22. Arnsten Amy FT. (2003) Neurobiology of Attention Regulation and its Disorder. Pediatric Psychopharmacology Ed: Martin A, Scahill L, Charney D, Leckman J., Oxford University Pres.
23. McCracken JT. (1991) A two part model of stimulant action on attention deficit disorder with hyperactivity in children. J Neuropsychiatry, 3:201-209.
24. Pliszka SR. (2005) The neuropsychopharmacology of Attention-Deficit/Hyperactivity disorder, Biol Psychiatry, 57:1385-1390.
25. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W ve ark. (2002) Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder, JAMA 288:1740-1748.
26. Durston S, Casy BJ. (2006) What have we learned about cognitive development from neuroimaging? Neuropsychologia, 44(11):2149-57.
27. Ernest M, Zametkin AJ, MAtochik JA ve ark. (1994) Effects of intravenous dextroamphetamine on brain metabolism in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Preliminary findings. Psychopharmacol Bull., 30: 219-225.
28. Durston S. (2003) A review of the biological bases of ADHD: What have we learned from imaging studies?, Ment Retard Dev Disabilities Res Rev, 9:184-195.
29. Castellanos FX, Tannock R, (2002) Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes . Nat Rev Neeurosci, 3:617-628.
30. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF., (2005) Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review.' Biol Psychiatry, 1;57(11):1336-46.
31. Judith L Rapoport, Nitin Gogtay, (2008) Brain Neuroplasticity in Healthy, Hyperactive and Psychotic Children: Insights from Neuroimaging, Neuropsychopharmacology Reviews, 33, 181–197.
32. Tayfun Uzbay, (2004) Anksiyete ve depresyonun nörobiyolojisi, Klinik Psikiyatri; Ek 4:3-11.
33. Stahl SM (2000) Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications, 2. Baskı, Cambridge University Press, Cambridge.

34. Czéh B, Michaelis T, Watanabe T et al. (2001) Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98: 12796-12801.
35. Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RS et al (2000) Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 4398–4403.
36. Carvey PM (1998) *Drug Action in the Central Nervous System*. New York, Oxford University Press, s.123-150.
37. Huang EJ, Reichardt LF. (2001) Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci.*, 24:677-736.
38. Ronald C. Kessler, Ph.D. et al. (2006) The Prevalence and Correlates of Adult ADHD in the United States: Results From the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*, 163:4.
39. Guilherme Polanczyk, M.D. et al.(2007) The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Meta-regression Analysis. *Am J Psychiatry*, 164:942–948.
40. Maria Skounti et al. (2007) Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. *Eur J Pediatr.*, 166:117–123.
41. Tardito D, Perez J, Tiraboschi E, et al. (2006) Signaling pathways regulating gene expression, neuroplasticity, and neurotrophic mechanisms in the action of anti depressants: a critical overview. *Pharmacol Rev.*, 58(1):115-134.
42. Marta Ribasés, Amaia Hervás et al.(2008) Association Study of 10 Genes Encoding Neurotrophic Factors and Their Receptors in Adult and Child Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry*, 63:935–945.
43. Heath D. Schmidt, Mounira Banasr, and Ronald S. Duman (2008) Future Antidepressant Targets: Neurotrophic Factors and Related Signaling Cascades. *Drug Discov Today Ther Strateg.* 2008 Fall;5(3):151-156.
44. Timmusk T, Palm K, Metsis M, Reintam T, Paalme V, Saarma M and Persson H. (1993) Multiple promoters direct the tissue-specific expression of the rat BDNF gene. *Neuron*, 10 475–489.
45. Hofer M M and Barde Y A. (1988) Brain-derived neurotrophic factor prevents neuronal death in vivo. *Nature (London)*, 331 261–262.

46. Alderson R F, Alterman A L, Barde Y A and Lindsay R.M(1990) Brain-derived neurotrophic factor increases survival and differentiated functions of rat septal cholinergic neurons in culture. *Neuron*, 5 297–306.
47. Pencea V, Bingaman K D, Wiegand S J and Luskin M B. (2001) Infusion of brain-derived neurotrophic factor into the lateral ventricles of the adult rat leads to new neurons in the arenchyma of the striatum, septum, thalamus, and hypothalamus. *J Neurosc.* 21 6706–6717.
48. Bramham C R and Messaoudi E. (2005) BDNF function in adult synaptic plasticity: the synaptic consolidation hypothesis. *Prog.Neurobiol.*, 76 99–125.
49. Alderson RF, Alterman AL, Barde YA, Lindsay RM. (1990) Brain-derived neurotrophic factor increases survival and differentiated functions of rat septal cholinergic neurons in culture. *Neuron*, 5:297–306.
50. Eaton MJ, Whittemore SR.(1996) Autocrine BDNF secretion enhances the survival and serotonergic differentiation of raphe neuronal precursor cells grafted into the adult rat CNS. *Exp. Neurol.*, 140: 105–114.
51. Hyman C, Hofer M, Barde YA, Juhasz M, Yancopoulos GD,Squinto SP et al. (1991) BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra. *Nature*, 350: 230–232.
52. Hyman C, Juhasz M, Jackson C, Wright P, Ip NY, Lindsay RM. (1994) Overlapping and distinct actions of the neurotrophins BDNF,NT-3 and NT-4/5 on cultured dopaminergic and GABAergic neurons of the ventral mesencephalon. *J Neurosci.*, 14:335–347.
53. Hung HC, Lee EH. (1996) The mesolimbic dopaminergic pathway is more resistant than the nigrostriatal dopaminergic pathway to MPTP and MPP₂ toxicity: role of BDNF gene expression. *Mol Brain Res.*, 41: 14–26.
54. Shultz CW, Kimber T, Altar CA.(1995) BDNF attenuates the effects of intrastriatal injection of 6-hydroxydopamine. *NeuroReport.*, 6: 1109–1112.
55. Mamounas LA, Blue M, Siuciak JA, Altar CA. (1995) Brain-derived neurotrophic factor promotes the survival and sprouting of serotonergic axons in rat brain. *J Neurosci.*, 15: 7929–7939.

56. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. (1998) Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood–brain barrier. *Neuropharmacology*, 37(12):1553–61.
57. Poduslo JF, Curran GL. (1996) Permeability at the blood–brain and blood–nerve barriers of the neurotrophic factors: NGF, CNTF, NT-3, BDNF. *Brain Res Mol Brain Res.*, 36(2):280–6.
58. Karege F, Schwald M, Cisse M. (2002) Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci Lett.*, 328(3):261–4.
59. Radka SF, Holst PA, Fritsche M, Altar CA. (1996) Presence of brain-derived neurotrophic factor in brain and human and rat but not mouse serum detected by a sensitive and specific immunoassay. *Brain Res.*, 709(1):122–301.
60. Fujimura H, Altar CA, Chen R, Nakamura T, Nakahashi T, Kambayashi J, et al. (2002) Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *Thromb Haemost.*, 87(4):728–34.
61. Donovan MJ, Miranda RC, Kraemer R, McCaffrey TA, Tessarollo L, Mahadeo D, et al. (1995) Neurotrophin and neurotrophin receptors in vascular smooth muscle cells. Regulation of expression in response to injury. *Am J Pathol.*, 147(2):309–24.
62. Lommatzsch M, Braun A, Mannsfeldt A, Botchkarev VA, Botchkareva NV, Paus R, et al. (1999) Abundant production of brain-derived neurotrophic factor by adult visceral epithelia. Implications for paracrine and target-derived Neurotrophic functions. *Am J Pathol.*, 155(4):1183–93.
63. Nakahashi T, Fujimura H, Altar CA, Li J, Kambayashi J, Tandon NN, et al. (2000) Vascular endothelial cells synthesize and secrete brain-derived neurotrophic factor. *Febs Lett.*, 470(2):113–7.
64. Braun A, Lommatzsch M, Mannsfeldt A, Neuhaus-Steinmetz U, Fischer A, Schnoy N, et al. (1999) Cellular sources of enhanced brain-derived neurotrophic factor production in a mouse model of allergic inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol.*, 21(4):537–46.
65. Gielen A, Khademi M, Muhallab S, Olsson T, Piehl F. (2003) Increased brain-derived neurotrophic factor expression in white blood cells of relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Scand J Immunol.*, 57(5):493–7.

66. Kerschensteiner M, Gallmeier E, Behrens L, Leal VV, Misgeld T, Klinkert WE, et al. (1999) Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation? *J Exp Med.*, 189(5):865–70.
67. Phillips HS, Hains JM, Armanini M, Laramée GR, Johnson SA, Winslow JW. (1991) BDNF mRNA is decreased in the hippocampus of individuals with Alzheimer's disease. *Neuron*, 7(5):695–702.
68. Lommatzsch, M., Zingler, D., Schuhbaeck, K., Schloetcke, K., Zingler, C., Schuff-Werner, P., (2005) The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol. Aging*, 26, 115–123.
69. Piccinni, A., et al.(2009) Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor in treatment-resistant depressed patients receiving electroconvulsive therapy, *European Neuropsychopharmacology*, in pres.
70. Lewin GR, Barde YA. (1996) Physiology of the neurotrophins. *Annu Rev Neurosci.*, 19:289–317.
71. Hallbook F. (1999) Evolution of the vertebrate neurotrophin and Trk receptor gene families. *Curr Opin Neurobiol.*, 9:616–21.
72. Rodriguez-Tebar A, Dechant G, Barde YA. (1991) Neurotrophins: structural relatedness and receptor interactions. *Philos Trans R Soc London Ser B*, 331:255–8.
73. Huang EJ and Reichardt LF, (2001) Neurotrophins: Roles in Neuronal Development and Function. *Annu Rev Neurosci.* .24: 677–736.
74. Biederman J, Faraone SV.(2005) Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, 366:237–48.
75. Sen S, Duman R, Sanacora C (2008) Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor, Depression, and Antidepressant Medications: Meta-Analyses and Implications, *Biol Psychiatry*, 64:527–532.
76. Brunoni AR, Lopes M, Fregni F.(2008).A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression, *Int J Neuropsychopharmacol.*, 11(8): 1169-80.
77. Solanto MV.(2002) Dopamine dysfunction in AD/HD: integrating clinical and basic neuroscience research. *Behav Brain Res.*, 130:65–71.

78. Tsai SJ. (2007) Attention-deficit hyperactivity disorder may be associated with decreased central brain-derived neurotrophic factor activity: clinical and therapeutic implications. *Med Hypotheses*, 68:896–9.
79. Blochl A, Sirrenberg C. (1996) Neurotrophins stimulate the release of dopamine from rat mesencephalic neurons via Trk and p75Lntn receptors. *J Biol Chem.*, 271:21100–7.
80. Narita M, Aoki K, Takagi M, Yajima Y, Suzuki T. (2003) Implication of brain-derived neurotrophic factor in the release of dopamine and dopamine-related behaviors induced by methamphetamine. *Neuroscience*, 119:767–75.
81. Meredith G, Callen S, Scheuer D.(2002) Brain-derived neurotrophic factor expression is increased in the rat amygdala, piriform cortex and hypothalamus following repeated amphetamine administration. *Brain Res.*, 949:218–27.
82. Nibuya M, Morinobu S, Duman RS.(1995) Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci.*, 15:7539–47.
83. Gainetdinov RR, Caron MG.(2001) Genetics of childhood disorders: XXIV. ADHD, part 8: hyperdopaminergic mice as an animal model of ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psy.*, 40:380–2.
84. Fumagalli F, Racagni G, Colombo E, Riva MA.(2003) BDNF gene expression is reduced in the frontal cortex of dopamine transporter knockout mice. *Mol Psychiatry*, 8:898–9.
85. Kernie SG, Liebl DJ, Parada LF. (2000) BDNF regulates eating behavior and locomotor activity in mice. *Embo J.*, 19: 1290–300.
86. Rios M, Fan G, Fekete C, Kelly J, Bates B, Kuehn R, et al. (2001) Conditional deletion of brain-derived neurotrophic factor in the postnatal brain leads to obesity and hyperactivity. *Mol Endocrinol.*, 15:1748–57.
87. Monteggia LM, Luikart B, Barrot M, Theobald D, Malkovska I, Nef S, et al. (2007) Brain-derived neurotrophic factor conditional knockouts show gender differences in depression-related behaviors. *Biol Psychiatry*, 15;61(2):187-97.
88. Cargill M, Altshuler D, Ireland J, Sklar P, Ardlie K, Patil N, Shaw N, Lane CR, Lim EP, Kalyanaraman N, Namesh J, Ziaugra L, Friedland L, Rolfe A, Warrington

- J, Lipshutz R, Daley GQ, Lander ES. (1999) Characterization of single-nucleotide polymorphisms in coding regions of human genes. *Nat Genet.*, 22(3):231–238.
89. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, Zaitsev E, Gold B, Goldman D, Dean M, Lu B, Weinberger DR. (2003) The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, 112(2): 257– 269.
90. Kanazawa T, Glatt SJ, Kia-Keating B, Yoneda H, Tsuang MT. (2007) Meta-analysis reveals no association of the Val66Met polymorphism of brain-derived neurotrophic factor with either schizophrenia or bipolar disorder. *Psychiatr Genet.*, 17(3):165–170.
91. Xu MQ, St Clair D, Ott J, Feng GY, He L. (2007) Brain-derived neurotrophic factor gene C270T and Val66Met functional polymorphisms and risk of schizophrenia: A moderate-scale population-based study and metaanalysis. *Schizophr Res.*, 91(1):6–13.
92. Kent L, Green E, Hawi Z, Kirley A, Dudbridge F, Lowe N, Raybould R, Langley K, Bray N, Fitzgerald M, Owen MJ, Odonovan MC, Gill M, Thapar A, Craddock N. (2005) Association of the paternally transmitted copy of common Valine allele of the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene with susceptibility to ADHD. *Mol Psych.*, 10(10):939–943.
93. Xu X, Mill J, Zhou K, Brookes K, Chen CK, Asherson P. (2007) Family-based association study between brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder in UK and Taiwanese samples. *Am J Med Genet Part B*, 144B(1):83–86.
94. Friedel S, Fontenla Horro F, Wermter AK, Geller F, Dempfle A, Reichwald K, Smidt J, Bronner G, Konrad K, Herpertz-Dahlmann B, Warnke A, Hemminger U, Linder M, Kiehl H, Goldschmidt HP, Siegfried W, Remschmidt H, Hinney A, Hebebrand J. (2005) Mutation screen of the brain derived neurotrophic factor gene (BDNF): Identification of several genetic variants and association studies in patients with obesity, eating disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet Part B.*, 132B(1):96–99.

95. Kim JW, Waldman ID, Faraone SV, Biederman J, Doyle AE, Purcell S, Abeitman L, Fagerness J, Sklar P, Smoller JW. (2007) Investigation of parent-of-origin effects in ADHD candidate genes. *Am J Med Genet Part B.*, 144(6):776–780.
96. Schimmelmann BG, Friedel S, Dempfle A, Warnke A, Lesch KP, Walitza S, Renner TJ, Romanos M, Herpertz-Dahlmann B, Linder M, Schafer H, Seitz C, Palmason J, Freitag C, Meyer J, Konrad K, Hinney A, Hebebrand J. (2007) No evidence for preferential transmission of common valine allele of the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) in ADHD. *J Neural Transm.*, 114(4): 523–526.
97. Forero DA, Arboleda GH, Vasquez R, Arboleda H, (2009) Candidate genes involved in neural plasticity and the risk for attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of 8 common variants. *J Psychiatry Neurosci.*, 34(5):361-6.
98. Shim SH, Hwangbo Y, Kwon YJ (2008) Increased levels of plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in children with attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD). *Prog. Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 32; 1824–1828.
99. Cantwell DP. (1996) Attention deficit disorder: A review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35:978–986.
100. Taylor, E., *Syndromes of Overactivity and Attention Deficit. Child and Adolescent Psychiatry. Modern Approches*, Oxford, Blackwell
101. Minder B, Das Smaal EA, Brand EF ve ark. (1994) Exposure to lead and specific attentional problems in schoolchildren. *J Learn Disabil*, 27:393–399.
102. Yorbık Ö., Akın R., Yavaş İ, (1999) Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu etyopatogenezi üzerine varsayımlar. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergesi*, 4(3):171-178.
103. Reich W, Huang H, Tood RD. (2006) ADHD Medication Use in a Population-Based Sample of Twins. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 45:7.
104. Jensen PS, Arnold LE, Richters JE ve ark. (1999) A 14 month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 56:1073-1086.
105. Simpson D, Perry C. (2003) Atomoxetine. *Paediatr Drugs*, 5(6):407-415.
106. Zhou J. (2004) Norepinephrine transporter inhibitors and their therapeutic potential. *Drugs Future*, 29(12):1235-1244.

107. Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW, Corners CK, Emslie GJ ve ark. (2006) The Texas Children Medication algorithm Project: Revision of the algorithm for Pharmacotherapy of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 45(6):642-57.
108. Barkley RA.(2002) Psychosocial treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *J Clin Psychiatry*, 63(12):36-43.
109. Waslick B, Greenhill L. (2004) Attention deficit hyperactivity disorder. In: Wiener J, Dulcan M (eds). *Text Book of Child and Adolescent Psychiatry* (3.ed). Washington DC, American Psychiatric Press, 485-509.
110. Weis M, Weis G. (2002) Attention deficit hyperactivity disorder. In: Lewis M (ed). *Child and Adolescent Psychiatry* (3. ed). Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 645-670.
111. Tutty S, Gephart H, Wurzbacher K. (2003) Enhancing behavioral and social skill unctioning in children newly diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder in a peditric setting. *Journal Dev Behav Peditr.*, 24(1):51-57.
112. Turgay A. (2001) Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda yaşam boyu değişim. *Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve özgül öğrenme güçlüğü kitabı içinde*, editor: Aysev A, 111-132.
113. Biederman J, Monuteaux MC, Mick E, Spencer T, Wilens TE, Silva JM, Snyder LE, Faraone SV (2006) Young adult outcome of attention deficit hyperactivity disorder: a controlled 10-year follow-up study. *Psychol Med.*, 36(2): 167-79.
114. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, Wiliamson D, Ryan N. (1997) Schedule for affective disorders and schizophrenia for schoolage children-present and lifetime version (K-SADS-PL):initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(7):980-988.
115. Erol A, Arslan M, Akçakın M. (1995) 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, 109-113.
116. Conners CK, Wells KC, Edhardt D ve ark. Multimodal therapies methodologic issues in reasearch and practise, child and adolescent.

117. Şener Ş, Dereboy İF. (1995) Conners öğretmen derecelendirme ölçeği Türkçe uyarlaması. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 2(3):131-141.
118. S.-H. Shim et al. / *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 32 (2008) 1824–1828 2.
119. Weiss M, Weiss G. (2002) Attention deficit hyperactivity disorder. *Child and adolescent psychiatry- A Comprehensive Textbook*. Chapter 52, Lewis M editor. Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, 645–670
120. Turgay A, Gordon E, Vigdor M. (1994) ADHD and comorbidity in the study group. Abstract published in the American psychiatric Annual Meeting's New Research Section. Washington DC.
121. Eiraldi RB, Power TJ, Nezu CM. (1997) Patterns of comorbidity associated with subtypes of attention deficit hyperactivity disorder among 6 to 12 years old children. *Am Acad Child Adoles Psychiatry*, 36:503-514.
122. Plizka SR. (1998) Comorbidity of attention-deficit/hyperactivity disorder with psychiatric disorder: an overview. *J Clin Psychiatry*, 59:50-58.
123. Perce EW, Ewing LJ, Campbell SB. (1999) Diagnostic status and symptomatic behavior of hard-to-manage preschool children in middle childhood and early adolescence. *J Clin Child Psychol.*, 28:44-57.
124. Loeber R., Burke JD, Lahey BB, Winters A., Zera M. (2000) Oppositional defiant and conduct disorder: a review of the past 10 years, part I. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 39:1468– 1484.
125. Weiss G, Hechtman LT (1993) *Hyperactive Children Grown Up*, 2nd ed. New York, Guilford Press.
126. Satterfield JH, Schell A. (1997) A prospective study of hyperactive boys with conduct problems and normal boys: adolescent and adult criminality. *Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 36(12):1726-1735.
127. Marsh R, Gerber AJ, Peterson BS. (2008) Neuroimaging studies of normal brain development and their relevance for understanding childhood neuropsychiatric disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 47(11):1233-51.
128. Katoh-Semba, R., Takeuchi, I.K., Semba, R., Kato, K., (1997) Distribution of brain-derived neurotrophic factor in rats and its changes with development in the brain. *J. Neurochem.*, 69, 34–42.

- 129.** Karege, F., Schwald, M., Cisse, M., (2002) Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci. Lett.*, 9 328, 261–264.
- 130.** Katoh-Semba R et al. (2007) Age-related changes in BDNF protein levels in human serum: differences between autism cases and normal controls *Int. J. Devl Neuroscience* 25: 367–372.
- 131.** Miyazaki K, Narita N, Sakuta R, Miyaharaa T, Narusec H, Okadoa N, et al. (2004) Serum neurotrophin concentrations in autism and mental retardation: a pilot study. *Brain Dev.*, 26:292–5.
- 132.** Tang SW, Chu E, Hui T, Helmeste D, Law C. (2008) Influence of exercise on serum brain-derived neurotrophic factor concentrations in healthy human subjects. *Neurosci Lett.*, 431(1):62–5.

EKLER

EK-1 4-18 Yaş çocuk ve gençler için davranış, değerlendirme ölçeği – Ebeveyn Formu (CBCL)

4-18 YAŞ ÇOCUK VE GENÇLER İÇİN DAVRANIŞ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

ÇOCUĞUN ADI, SOYADI:	EV ADRESİNİZ VE TEL NO:	ANNE BABANIN İŞİ, EĞİTİMİ VE YAŞI BABANIN İŞİ: TEL NO: EĞİTİMİ: YAŞI:
CİNSİYETİ: () ERKEK () KIZ	YAŞI:	ANNENİN İŞİ: TEL NO: EĞİTİMİ: YAŞI:
BUGÜNÜN TARİHİ	ÇOCUĞUN DOĞUM TARİHİ	FORMU DOLDURAN: () ANNE () BABA () DİĞER Belirtiniz)
AY..... GÜN..... YIL.....	AY..... GÜN..... YIL.....	
OKULUN ADI:.....	Çocuğunuzun davranışlarıyla ilgili bu formu lütfen görüşlerinizi yansıtacak biçimde yanıtlayınız. Her bir madde ile ilgili bilgi verebilir ve 2. sayfadaki boşluklara yazabilirsiniz.	
SINIFI:.....	Teşekkürlerimizle	
OKULA DEVAM ETMİYOR ()		

I. ÇOCUĞUNUZUN YAPMaktan EN ÇOK HOŞLANDIĞI SPORLARI SIRALAYINIZ. Örneğin: Yüzme, futbol, basketbol, voleybol, atletizm, tekvando, jimnastik, bisiklete binme, güreş, balık tutma gibi.

<input type="checkbox"/> Hiçbiri	Yaştlarına oranla çocuğunuz her birine ne kadar zaman ayırır?	Yaştlarına oranla çocuğunuz her birinde ne kadar başarılıdır?
	Bilmiyorum Normalden az Normal Normalden fazla	Bilmiyorum Normalden az Normal Normalden fazla
a.	() () () ()	() () () ()
b.	() () () ()	() () () ()
c.	() () () ()	() () () ()

II. ÇOCUĞUNUZUN SPOR DIŞINDAKİ İLGI ALANLARI, UĞRAŞ, OYUN VE AKTİVİTELERİNİ SIRALAYINIZ. Örneğin: Pul, bebek, amba, akvaryum, el işi, kitap, satranç, müzik aleti çalmak, şarkı söylemek, resim yapmak gibi (Radyo dinlemeyi ya da televizyon izlemeyi katmayınız)

<input type="checkbox"/> Hiçbiri	Yaştlarına oranla çocuğunuz her birine ne kadar zaman ayırır?	Yaştlarına oranla çocuğunuz her birinde ne kadar başarılıdır?
	Bilmiyorum Normalden az Normal Normalden fazla	Bilmiyorum Normalden az Normal Normalden fazla
a.	() () () ()	() () () ()
b.	() () () ()	() () () ()
c.	() () () ()	() () () ()

III. ÇOCUĞUNUZUN ÜYESİ OLDUĞU KURULUŞ, KULÜP, TAKIM YA DA GRUPLARI SIRALAYINIZ. (Spor, müzik, izcilik, folklor gibi)

<input type="checkbox"/> Hiçbiri	Yaştlarına oranla çocuğunuz her birinde ne kadar aktiftir?
	Bilmiyorum Az aktif Normal Çok aktif
a.	() () () ()
b.	() () () ()
c.	() () () ()

IV. ÇOCUĞUNUZUN EVDE YA DA EV DIŞINDA YAPTIĞI İŞLERİ SIRALAYINIZ. Örneğin: Gazete alma, bakkala gitme, pazara gitme, elektrik-su faturası yatırma, çocuk bakımı, yün-çamaşır yıkama, sofra kurma, kaldırma, bir dükkanda çalışma gibi ödeme yapmayı ve yapmayı her türlü işleri listiniz.

<input type="checkbox"/> Hiçbiri	Yaştlarına oranla her birine ne kadar başarılıdır?
	Bilmiyorum Normalden az Normal Normalden fazla
a.	() () () ()
b.	() () () ()
c.	() () () ()

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. Yaştlarına oranla çocuğunuzun:

- a. Kardeşleriyle arası nasıldır?
b. Diğer çocuklarla arası nasıldır?
c. Anabasına karşı davranışı nasıldır?
d. Kendi başına oyun oynaması ve iş yapması nasıldır?

Kötü	Normal sayılır	Oldukça iyidir	Kardeşi yoktur.
()	()	()	()
()	()	()	()
()	()	()	()
()	()	()	()

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

- 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.....

Başarısız	Orta	Başarılı	Çok Başarılı
()	()	()	()
()	()	()	()
()	()	()	()
()	()	()	()
()	()	()	()
()	()	()	()
()	()	()	()

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:
.....
.....
.....

Copyright: 1991 T.M. Acibenect, U. Of Vermont.

Türkçe çeviri ve uyarlaması: Neşe Erol tarafından T.M. Acibenect'in izniyle yapılmış ve basılmıştır (2-1991).
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi Bilim Dalı.

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 yakınır.
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(Arkadaşları 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 çıkara- maz . (açıklayınız):	0 1 2	41.Düşünmeden ya da aniden hareket eder (aklına eseni yapar).
0 1 2	10.Yerinde rahat duramaz, çok hareketlidir.	0 1 2	42.Başkalarıyla beraber olmaktansa 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 yakınır.	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.	0 1 2	56.Tıbbi nedeni bilinmeyen bedensel şikayetleri vardır:
0 1 2	25.Diğer çocuklarla geçinemez.	0 1 2	a. Ağrılar, sızılar
0 1 2	26.Yanlış davranışından dolayı suçlanmış gibi görünmez.	0 1 2	b. Baş ağrıları
0 1 2	27.Genellikle kaskançtır.	0 1 2	c. Bulantı, kusma hissi
0 1 2	28.Yenilip içilmeyecek şeyleri yer, ya da içer (kum, kil, kalem silgi gibi) (açıklayınız):.....	0 1 2	d. Gözle ilgili şikayetler (açıklayınız):
0 1 2	29.Bazı hayvanlardan ve okul dışı ortamlardan ya da yerlerden korkar (açıklayınız):	0 1 2	e. Döküntüler ya da başka cilt sorunları
0 1 2	30.Okula gitmekten korkar	0 1 2	f. Mide-karın ağrısı ve kramplar
0 1 2	31.Kötü bir şey düşünmek ya da yapmaktan korkar	0 1 2	g. Kusma
0 1 2	32.Mükemmel olmasının gerektiğine inanır.	0 1 2	h.Diğer (açıklayınız):.....

Copyright: 1991 T.M. Achenbeck, U. Of Vermont.

Türkiye çeviri ve uyarlaması: Neşe Erol tarafından T.M. Achenbeck'ın izniyle yapılmış ve basılmıştır (2-1991)

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi: Nilay Zeki

0: Doğru Değil (bildiğiniz kadarıyla)

1: bazen ya da Biraz Doğru

2: Çok ya da Sıklıkla Doğru

0 1 2 57.İnsanlara fiziksel saldırıda bulunur.	0 1 2 85.Acayip, tuhaf düşünceleri vardır (açıklayınız):
0 1 2 58.Burnuyla, cildiyle, vücudunun başka kısımlarıyla oynar ve yolar (açıklayınız):.....	0 1 2 86.İnatçı, somurtkan ve rahatsız edicidir.
0 1 2 59.Herkesin ortasında cinsel organıyla oynar.	0 1 2 87.Duygu durumunda ani değişiklikler olur.
0 1 2 60.Cinsel organlarıyla çok fazla oynar.	0 1 2 88.Çok sık küser.
0 1 2 61.Okul başarısı düşüktür.	0 1 2 89.Şüphecidir.
0 1 2 62.Dengesiz ve sakardır.	0 1 2 90.Küfürlü ve açık seçik konuşur.
0 1 2 63.Kendinden büyük çocuklarla olmayı tercih eder.	0 1 2 91.Kendini öldürmekten söz eder.
0 1 2 64.Kendinden küçük çocuklarla olmayı tercih eder.	0 1 2 92.Uykuda yürür ve konuşur (açıklayınız):.....
0 1 2 65.Konuşmayı reddeder.	0 1 2 93.Çok fazla konuşur.
0 1 2 66.Bazı hareketleri tekrar tekrar yapar (tanımlayınız):.....	0 1 2 94.Başkalarıyla çok dalga geçer, alay eder.
0 1 2 67.Evden kaçır.	0 1 2 95.Öfke nöbetleri vardır, çok çabuk öfkelenir.
0 1 2 68.Çok bağırır, çağırır.	0 1 2 96.Cinsel konuları fazlaca düşündür.
0 1 2 69.Sır vermez, düşüncelerini kendine saklar.	0 1 2 97.İnsanları tehdit eder.
0 1 2 70.Olmayan şeyleri görür (açıklayınız):	0 1 2 98.Parmak emer.
0 1 2 71.Sıkılgan ve utangaçtır.	0 1 2 99.Temizliğe ve titizliğe aşırı düşkündür.
0 1 2 72.Yangın çıkarır.	0 1 2 100.Uyku sorunu vardır:
0 1 2 73.Cinsel sorunları vardır (açıklayınız):.....	0 1 2 101.Okuldan kaçır,dersini asar.
0 1 2 74.Gösterişten hoşlanır, maskaralık yapar.	0 1 2 102.Hareketsiz ve yavaştır, enerjik değildir.
0 1 2 75.Çekingen ve ürkektir.	0 1 2 103.Mutsuz, üzgün, çökkün ve bezgindir.
0 1 2 76.Çocukların çoğundan daha az uyur.	0 1 2 104.Çok gürültücüdür.
0 1 2 77.Çocukların çoğundan gece ve gündüz daha çok uyur (açıklayınız):	0 1 2 105.Tıbbi amaç dışında alkol yada ilaç kullanır (açıklayınız):
0 1 2 78.Kakasıyla oynar ya da etrafa buluşturur.	0 1 2 106.Etrafındaki eşyalara amaçsız olarak zarar vermekten zevk alır.
0 1 2 79.Konuşma güçlüğü vardır. (açıklayınız):.....	0 1 2 107.Gündüz altını ıslatır.
0 1 2 80.Boş gözlerle uzun uzun bakar.	0 1 2 108.Yatağını ıslatır.
0 1 2 81.Evden çıkmaları vardır.	0 1 2 109.Sızlanır, mızırdanır.
0 1 2 82.Evin dışında çıkmaları vardır.	0 1 2 110.Karşı cinsten olmayı ister.
0 1 2 83.İhtiyacı olmayan nesnelere toplar,biriktirir (tanımlayınız):.....	0 1 2 111.İçe kapanıktır, başkalarıyla birlikte olmak istemez.
0 1 2 84.Acayip, tuhaf davranışları vardır (açıklayınız):.....	0 1 2 112.Evhamlıdır, herşeyi dert edinir.
	113.Çocuğunuzun yukarıdaki listede belirtilmeyen başka sorunu varsa lütfen yazınız:.....
	0 1 2

TÜM MADDELERİ LÜTFEN CEVAPLAYINIZ.

*Son 6 aylık sürenin dışında yukarıda sözü edilen özellikler çocuğun yaşamının herhangi bir döneminde görüldü mü?

() Hayır () Evet

*Son 1 yıl içinde çocuk ruh sağlığı kliniklerine başvurduğunuz mu?

() Hayır () Evet

*Çocuğunuz Kur'an Kursuna gitti ya da halen gidiyor mu?

() Hayır () Evet

Copyright: 1991 T.M. Achenbach, U. Of Vermont.

Türkiye çeviri ve uyarlaması: Neşe Errol Karafindan (Çocuk Ruh Sağlığı Uzmanı) ve Feriye Şen (Eğilim Uzmanı) tarafından İstanbul'da Çocuk Psikyatrisi Uzmanları tarafından yapılmıştır.

EK-2 CONNERS DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ - ÖĞRETMEN

CONNERS DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Çocuğun adı:

Yaşı:

Cinsiyeti:

Öğretmen:

	Hiçbiri	Biraz	Oldukça Fazla	Çok Fazla
1-Kıvrınma duygusunda yerinde duramama	0	1	2	3
2-Yapmaması gereken zamanda uygunsuz gürültü yapma	0	1	2	3
3-İstedikleri derhal karşılanmalı	0	1	2	3
4-Açıkgöz davranışlar (arsız küstah)	0	1	2	3
5-Öfke patlamaları ve tahmin edilemeyen davranışlar	0	1	2	3
6-Eleştirilmeye duyarlılık	0	1	2	3
7-Dikkat dağınıklığı ve dikkati problem üzerine verememek	0	1	2	3
8-Diğer çocukları engelleme	0	1	2	3
9-Hayal görme	0	1	2	3
10- Surat asmak ve somurtmak	0	1	2	3
11-Çok çabuk duygulanım değişiklikleri	0	1	2	3
12-Kavgacılık	0	1	2	3
13-Otoriteye yönelik boyun eğici davranış	0	1	2	3
14-Yerinde duramama, daima ayakta ve hareket halinde olma	0	1	2	3
15-Exite ve impulsif	0	1	2	3
16-Öğretmenin dikkati için aşırı isteklilik	0	1	2	3
17-Grup tarafından kabul edilmeme	0	1	2	3
18-Diğer çocuklar tarafından kolayca yönetilme	0	1	2	3
19-Haklıca oyun oynayamama	0	1	2	3
20-Liderlik vasfında gerilik	0	1	2	3
21-Başladığı işleri bitirememe	0	1	2	3
22-Çocukluk ve olgunlaşmamışlık	0	1	2	3
23-Hatalarını inkar etme veya başkalarını suçlama	0	1	2	3
24-Diğer çocuklarla iyi geçinememe	0	1	2	3
25-Sınıf arkadaşlarıyla birlikte çalışamama	0	1	2	3
26-Görevlerinde kolayca engellenme	0	1	2	3
27-Öğretmeniyle iletişimde bozukluk	0	1	2	3
28-Öğrenmede güçlük	0	1	2	3

EK-3 DU PAUL DEHB DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

DU PAUL DEHB DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Adı-Soyadı:

Yaşı:

Cinsiyeti:

Tarih:

Belirtilerin Süresi:

Son Tanı:

Ölçeği yanıtlayan kişinin yakınlık derecesi:

Sorunlar	Hiç yok	Biraz	Oldukça fazla	Çok fazla
1- Sürekli kıpırdama veya oturduğu yerde kımıldama	0	1	2	3
2- Oturmayı sürdürmekte güçlük çekme	0	1	2	3
3- Kolayca dikkat dağılması	0	1	2	3
4- Grupta sırasını beklemekte güçlük çekme	0	1	2	3
5- Sık olarak soruların cevaplarını bulandırma (karıştırma), istenilen yanıtı vermeme	0	1	2	3
6- Kurallara uymada ve istenenleri yapmakta güçlük çekme	0	1	2	3
7- görevlerine olan dikkati sürdürmede güçlük çekme	0	1	2	3
8- Sıklıkla bir uğraşı tamamlamadan diğerine geçme	0	1	2	3
9- Sessizce oynamakta güçlük çekme	0	1	2	3
10- Aşırı konuşma	0	1	2	3
11- Sık olarak konuşma ve oyunları yarıda kesme, sırası dışında girmeye çalışma	0	1	2	3
12- Sıklıkla dinlemiyor gibi görünme	0	1	2	3
13- Sıklıkla görev ve etkinlikler için gerekli şeyleri kaybetme	0	1	2	3
14- Sık olarak sonuçlarını göz önüne almaksızın fiziksel olarak tehlikeli etkinliklere katılma	0	1	2	3

EK-4 KLİNİK GLOBAL İZLENİM - BOZUKLUK (DEHB) ŞİDDETİ

Patient Number: _____

Visit Date: _____

Visit Number: _____

CLINICAL GLOBAL IMPRESSION, SEVERITY : ADHD

INFORMATION NOT OBTAINED

Considering your total clinical experience with this particular population,
how mentally ill is the patient at this time?

	Normal Not ill	Borderline ill	Mildly ill	Moderately ill	Markedly ill	Severely ill	Very Severely ill
ADHD (inattentive and/or hyperactive/impulsive)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7

Rater's initials _____
First Middle Last