

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

**ERİŞKİN DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE  
BOZUKLUĞUNUN SİNAPTOBREVİN-2 (VAMP2),  
SİNAPSİN III VE SİNTAKSİN 1A GENLERİ İLE  
İLİŞKİSİ VE BU GENLERİN NÖROPSİKOLOJİK  
FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. AYŞE NUR İNCİ KENAR**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR. HASAN HERKEN**

**DENİZLİ-2011**

## TEŞEKKÜR

Prof. Dr. Hasan HERKEN danışmanlığında Dr. Ayşe Nur İNCİ KENAR tarafından yapılan “Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Sinaptobrevin-2 (VAMP2), Sinapsin III ve Sinapsin 1A Genleri ile İlişkisi ve Bu Genlerin Nöropsikolojik Fonksiyonlar Üzerine Etkisi” konulu tezi jürimiz tarafından Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Hasan HERKEN

Üye : Doç. Dr. Filiz KARADAĞ

Üye : Doç. Dr. Figen ATEŞÇİ

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

28/06/2011

**Prof. Dr. Mustafa KILIÇ**  
**Tıp Fakültesi Dekan V.**

## TEŞEKKÜR

Meslek hayatım süresince başarıyı etkileyecek olan bilgi, beceri ve deneyimlerin kazanıldığı uzmanlık eğitimim sürecinde, bana her zaman rehberlik ederek önümü açan ve cesaretlendiren, psikiyatride genetiğin heyecan verici dünyasını keşfetmemde büyük emekleri olan tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Hasan HERKEN'e, mesleğimi sevmem ve disipline olmamda büyük emeği olan değerli hocam Prof. Dr. Nalan K. OĞUZHANOĞLU'na, katkılarıyla yetişmemde önemli rolü olan değerli hocalarım; Doç. Dr. Figen Ç. ATEŞÇİ'ye, Doç. Dr. Filiz KARADAĞ'a, Doç. Dr. Osman ÖZDEL'e, Yrd. Doç. Dr. Cem ŞENGÜL'e, Yrd. Doç. Dr. Gülfizar S. VARMA'ya, Öğr. Gör. Selim TÜMKAYA'ya, tezimin genetik çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD Başkanı Prof. Dr. Mehmet E. ERDAL'a ve Dr. Tuba E. GÖKDOĞAN'a, tezimin nöropsikolojik değerlendirme aşamalarında katkılarından dolayı Psikolog Emel AYDIN'a, uzmanlık eğitimim boyunca paylaşımlarıyla katkıda bulunan tüm asistan arkadaşlarıma, aile sıcaklığı ortamında, dostça birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum psikologlarımıza, kliniğimiz hemşire ve yardımcı personeline, bana vakit ayırarak çalışmama katılan bütün hastalarım, yoğun çalışmalarımın dolaylı benden ayrı kalmak zorunda kalan biricik oğluma yokluğumu hissettirmeyen çok sevdiğim annem ve babama, her zaman yanımda olup destek olan eşime, hayatımın her alanına anlam katan *Onur*'uma sonsuz teşekkür ediyorum.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
<b>GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
<b>TARİHÇE</b>	<b>3</b>
<b>EPİDEMİYOLOJİ</b>	<b>4</b>
<b>ETİYOLOJİ</b>	<b>5</b>
<b>Nörokimyasal Etkenler</b>	<b>5</b>
<b>Beyinde Yapısal Değişiklikler</b>	<b>6</b>
<b>Yapısal Beyin Görüntüleme</b>	<b>7</b>
<b>Biyokimyasal ve Çevresel Etkenler</b>	<b>8</b>
<b>Prenatal ve Doğumsal Etkenler</b>	<b>8</b>
<b>Psikososyal Etkenler</b>	<b>9</b>
<b>Genetik Etkenler</b>	<b>9</b>
<b>Aile Çalışmaları</b>	<b>10</b>
<b>İkiz Çalışmaları</b>	<b>10</b>
<b>Evlat Edinme Çalışmaları</b>	<b>10</b>
<b>Moleküler Genetik Çalışmalar</b>	<b>11</b>
<b>SNARE Hipotezi</b>	<b>12</b>
<b>SNARE Proteinlerini Kodlayan Genler</b>	<b>15</b>
<b>NÖROPSİKOLOJİK TEST PERFORMANSI</b>	<b>17</b>
<b>Dikkat</b>	<b>17</b>
<b>Bellek</b>	<b>17</b>
<b>Yürütücü İşlevler</b>	<b>17</b>
<b>SİLİK NÖROLOJİK BELİRTİLER</b>	<b>18</b>
<b>TANI</b>	<b>19</b>
<b>KLİNİK ÖZELLİKLER</b>	<b>20</b>
<b>TEDAVİ</b>	<b>21</b>

<b>EŞLİK EDEN BOZUKLUKLAR</b>	<b>22</b>
<b>GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>24</b>
<b>BULGULAR</b>	<b>33</b>
<b>TARTIŞMA</b>	<b>54</b>
<b>SONUÇLAR</b>	<b>70</b>
<b>ÖZET</b>	<b>73</b>
<b>YABANCI DİL ÖZETİ</b>	<b>75</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>77</b>
<b>EKLER</b>	<b>104</b>

## TABLolar ÇİZELGESİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo-1:</b> Çalışma Gruplarının Sosyodemografik Özellikleri	33
<b>Tablo-2:</b> Cinsiyete Göre DEHB Alt Tipleri	34
<b>Tablo-3:</b> Gruplara Ait VAMP2 Geni İns/Del Polimorfizmi Genotip ve Allel Frekansları	35
<b>Tablo-4:</b> Gruplara Ait VAMP2 Geni İns/Del Polimorfizmi Genotiplerinin İkili Karşılaştırmaları	36
<b>Tablo-5:</b> DEHB Alt Tiplerinin VAMP2 Geni İns/Del Polimorfizmi Genotip Dağılımları	37
<b>Tablo-6:</b> Gruplara Ait Sinapsin III Geni -196 G>A Polimorfizmi Genotip ve Allel Frekansları	38
<b>Tablo-7:</b> Gruplara Ait Sinapsin III Geni -631 C>G Polimorfizmi Genotip ve Allel Frekansları	39
<b>Tablo-8:</b> Gruplara Ait Sinapsin III geni -631 C>G Polimorfizmi Genotiplerinin İkili Karşılaştırmaları	40
<b>Tablo-9:</b> DEHB Alt Tiplerinin Sinapsin III Geni -631 C>G Polimorfizmi Genotip Dağılımları	41
<b>Tablo-10:</b> Gruplara Ait Sintaksin 1A Geni İntron 7 Polimorfizmi Genotip ve Allel Frekansları	42
<b>Tablo-11:</b> Gruplara Ait Sintaksin 1A Geni İntron 7 Polimorfizmi Genotiplerinin İkili Karşılaştırmaları	43
<b>Tablo-12:</b> DEHB Alt Tiplerinin Sintaksin 1A Geni İntron 7 Polimorfizmi Genotip Dağılımları	44
<b>Tablo-13:</b> Gruplara Göre Bellek ve Dikkat Testleri Puanları	45
<b>Tablo-14:</b> Gruplara Göre Yürütücü İşlev Test Puanları	46
<b>Tablo-15:</b> VAMP2 Geni İns/Del Polimorfizminin Nöropsikolojik Testlerle İlişkisi	48
<b>Tablo-16:</b> Sinapsin III Geni -196 G>A Polimorfizminin Nöropsikolojik Testlerle İlişkisi	49
<b>Tablo-17:</b> Sinapsin III Geni -631 C>G Polimorfizminin Nöropsikolojik Testlerle İlişkisi	50

<b>Tablo-18:</b> Sintaksin 1A Geni İtron 7 Polimorfizminin Nöropsikolojik Testlerle İlişkisi	50
<b>Tablo-19:</b> Gruplara Göre Nörolojik Değerlendirme Ölçeği Puanları	51
<b>Tablo-20:</b> Gruplara Göre Motor Koordinasyon, Karmaşık Motor Hareketler ve Duyusal Bütünleştirme Alt Ölçek Maddelerinin Puanları	52
<b>Tablo-21:</b> Çalışma Gruplarına Göre “Diğer” Alt Ölçek Maddelerinin Puanları	53

## ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

**Sayfa No**

**Şekil-1:** Nörotransmitterlerin salınımının moleküler yapısı

14



## KISALTMALAR

<b>AP</b>	Aksiyon Potansiyeli
<b>COMT</b>	Katekolamin-metil-transferaz
<b>DAT</b>	Dopamin Taşıyıcı Reseptörü
<b>DEHB</b>	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
<b>DLPFK</b>	Dorsolateral Prefrontal Korteks
<b>DRD3</b>	Dopamin Reseptör D3
<b>DRD4</b>	Dopamin Reseptör D4
<b>DSM</b>	Diagnosics and Statistical Manual for Mental Disorders (Akıl Hastalıklarının Tanı ve İstatistik El Kitabı)
<b>EEG</b>	Elektroensefalografi
<b>FDA</b>	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
<b>fMRG</b>	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>fNIRS</b>	Fonksiyonel Near-Infrared Spectroscopy
<b>ICD</b>	International Classification of Diseases (Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması)
<b>MPH</b>	Metilfenidat
<b>MRG</b>	Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>MSS</b>	Merkezi Sinir Sistemi
<b>NDÖ</b>	Nörolojik Değerlendirme Ölçeği
<b>OFK</b>	Orbitofrontal Korteks
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
<b>PET</b>	Pozitron Emisyon Tomografi
<b>RE</b>	Restriction Endonuclease (Restriksiyon Endonükleaz)
<b>RFLP</b>	Restriction Fragment Length Polymorphism (Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi)
<b>SCID-I</b>	Structured Clinical Interview For DSM-IV Axis I Disorders (Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme)
<b>SCID- II</b>	Structured Clinical Interview For DSM-III-R Personality Disorders (DSM-III-R Kişilik Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme)
<b>SNAP-25</b>	The synaptosomal-associated protein, 25 kDa

<b>SNARE</b>	The soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor
<b>SNP</b>	Single Nucleotide Polymorphism
<b>SPECT</b>	Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
<b>VAMP</b>	Vesicle-associated membrane protein (Sinaptobrevin)
<b>VNTR</b>	Variable Number Tandem Repeat
<b>WAIS-R</b>	Wechlers Adult Intelligence Scale-Revised
<b>WISC-R</b>	The Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised
<b>WKET</b>	Wisconsin Kart Eşleme Testi
<b>WUDÖ</b>	Wender-Utah Değerlendirme Ölçeği
<b>5-HT</b>	5 Hidroksitriptamin (Serotonin)

## GİRİŞ

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), tipik olarak erken çocuklukta başlayan, temel belirtileri dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik olan nöropsikiyatrik bir bozukluktur (1). DEHB prevalansı çocukluk çağında %5,3 olarak bildirilmişken, erişkinlerde %1-4 arasında olduğu tahmin edilmektedir (2). DEHB belirtilerinin erişkinlikte devam etmesi; antisosyal ve borderline kişilik bozukluğu için yüksek risk taşıması, saldırgan ve suça yönelik davranışlarla birlikte görülmesi, kişiler arası ilişkilerini, okul başarısını ve iş hayatını olumsuz etkilemesi açısından önemlidir (3-6).

DEHB'nin etiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Etiyolojide genetik, biyolojik ve psikososyal etmenler suçlanmaktadır. Özellikle gen-çevre etkileşiminin rol oynadığı karmaşık bir bozukluk olduğu düşünülmektedir (7,8). Genetik etkenler arasında en çok suçlanan sistem genleri dopaminerjik sistem genleridir (9). Ancak DEHB'de sinaptik aralıktaki sorunun sadece bununla sınırlı olmadığı, nörotransmitter salınımında ve sinaptogenezde rol alan presinaptik proteinleri kodlayan genlerin de etiyolojide rol oynayabileceği öne sürülmektedir (10). Bu genlerden en sık araştırılan SNAP-25 (*The synaptosomal-associated protein, 25 kDa*) geni olup ülkemizde yapılan bir çalışmada bu gen ile DEHB arasında ilişki olduğu bildirilmiştir(11).

DEHB'nin etyopatogenezinde; frontostriatal döngü üzerinde durulmaktadır (12). Frontal bölge fonksiyonlarına duyarlı nöropsikolojik test performanslarının değerlendirildiği birçok çalışmada DEHB olan bireylerin kontrollere göre düşük performans sergiledikleri gösterilmiştir (13-15). Çocuk hastalarda özellikle çalışan bellek, planlama, sözel akıcılık, motor koordinasyon ve tepki inhibisyonuyla ilişkili alanlarda, erişkin hastalarda ise tepki inhibisyonuyla ilişkili alanlarda sağlıklı bireylere göre test performansının düşük olduğu bildirilmiştir (14-16).

Psikiyatrik hastalıklardaki beyin fonksiyon bozukluklarının araştırılmasında kullanılan silik nörolojik belirtiler daha çok çocukluk çağı DEHB'de araştırılmıştır. DEHB olan çocuklarda; sakarlık, sağ-sol karıştırma, algısal-motor koordinasyon

bozukluğu, tekrarlayan motor testlerde yavaşlık ve disgrafi gibi sınırlandırılmayan nörolojik silik belirtiler yaygın olarak bildirilmiştir (17,18).

Bu çalışmada, erişkin DEHB ile presinaptik proteinleri kodlayan genlerden olan sinaptobrevin-2 (VAMP2), sinapsin III ve sintaksin 1A genlerinin ilişkisi ve bu genlerin nöropsikolojik test performansları üzerine etkisinin ve silik nörolojik belirtilerin araştırılması hedeflenmiştir.

## GENEL BİLGİLER

### TARİHÇE

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) ile ilgili ilk tanımlamalara 18. yy'da “kötü çocuklar” (*bad children*), 19. yy'da ise “çılgın budalalar” (*mad idiots*), “fevri delilik” (*impulsive insanity*), “yetersiz inhibisyon” (*defektive inhibition*) ifadeleri şeklinde rastlanmaktadır (19,20). Daha sonra klinik bir sendrom olarak ilk kez 1902 yılında George Still (21) tarafından “Moral Kontrol Defekti” (*Defects in Moral Control*) adı altında hiperaktivite, öğrenme güçlükleri, dikkat problemleri ve davranım bozukluklarını içeren bir davranışsal problem kümesi olarak tanımlanmış ve etiolojisinin çevresel faktörler rol oynayabilse de büyük olasılıkla genetik sebeplere bağlı olabileceği bildirilmiştir. Birinci dünya savaşı sonrasında ortaya çıkan influenza ensefaliti epidemisi sırasında, ensefalit geçirmiş olan çocuklarda hastalıktan sonra gelişen, Still'in tanımladığına benzeyen belirtiler gözlemlendiği ve bu belirtilerle beyin zedelenmesi arasında ilişki olduğu vurgulanmış ve “Minimal Beyin Hasarı Sendromu” terimi kullanılmaya başlanmıştır (22-25). 1960'lı yıllarda Clements ve Peters (26) tarafından hiperaktif çocukların sadece küçük bir kısmında beyin hasarı olduğu ortaya konmuş ve bu terim “Minimal Beyin Disfonksiyonu” olarak değiştirilmiştir.

Still “Moral Kontrol Defekti” olarak tanımladığı çocukluk olgularının erişkin dönemde benzer bulgulara sahip olabileceğinden söz ederek ilk kez erişkin DEHB olasılığına işaret etmesine rağmen erişkinlerin bu bozukluğun belirtilerini sergileyebileceğine ilişkin ilk çalışmalar 1960'ların sonlarına doğru yayınlanmaya başlanmıştır (25). 1968 yılında Harticollis (27) tarafından yayınlanan makalede ilk kez DEHB'nin erişkin dönemde sürdüğü bildirilmiştir. Bu makalede belirli çocuk yetiştirme örüntüsüne sahip, mükemmeliyetçilik beklentisi içindeki ebeveynlerin yetiştirdiği, doğuştan gelen bilişsel kusurlar sergileyen çocuklarda minimal beyin disfonksiyonunun olduğu ileri sürülmüştür. 1970'li yıllarda ise; Cantwell ve Morison tarafından hiperaktif çocukların ebeveynlerinin de hiperaktif olduğunu ve erişkin dönemde sosyopati, histeri ve alkolizm sorunları olduğunu gösteren araştırmalar yayınlanmıştır (25).

Dünya Sağlık Örgütü'nün, Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması (*International Classification of Diseases, ICD*)'nin 9. düzenlenmesi ve 1968'de Akıl Hastalıklarının Tanı ve İstatistik El Kitabı (*Diagnostics and Statistical Manual for Mental Disorders, DSM*)'nin 2. düzenlenmesinde, bu bozukluk “Çocukluk Çağı Hiperkinetik Sendromu” olarak tanımlanmıştır (28). DSM-III'te (1980), hiperaktivitenin eşlik ettiği ve hiperaktivitenin eşlik etmediği tip olarak iki alt tipe ayrılmıştır (29). DSM-III-R'de (1987) “Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu” başlığı altında 14 belirtiden söz edilmektedir. DSM-III-R'nin tanı kriterleri, bu 14 belirtiden 8 tanesinin olması, belirtilerin 7 yaşından önce başlaması ve en az 6 ay sürmesi olarak tanımlanmıştır. Bu 14 belirtinin 5'i dikkatsizlik, 5'i dürtüsellik, 4'ü hiperaktivite belirtileridir (29). DSM-IV'te (1994) “Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları” başlığı altında yer alıp, dikkatsizliğin önde geldiği tip, hiperaktivite-dürtüsellikğin önde geldiği tip, birleşik tip olmak üzere üç alt tipi bulunmaktadır (30). ICD-9'da “Hiperkinetik Sendrom”, ICD-10'da “Hiperkinetik Bozukluk” olarak isimlendirilmektedir. ICD-9 ve ICD-10'da temel belirtiler arasında impulsiviteye yer verilmeyip başlangıç yaşının 6 yaşın altında olması şartı mevcuttur (31). ICD-10'da ek olarak sıklıkla motor ve dil gelişiminin geciktiği bildirilmiştir.

## **EPİDEMİYOLOJİ**

DEHB çocuklarda en sık teşhis edilen psikiyatrik bozukluktur. DSM-IV tanısal sistemindeki değişiklik ile DEHB'nin üç alt tipe ayrılması DSM-III-R'deki %3- 5 olan prevalansı %12'ye yükseltmiştir. Bunun DSM-IV'te tanımlanan alt tiplerden kaynaklandığı düşünülmektedir (3). Uluslararası bir epidemiyolojik çalışmada ülkeler arasında yaygınlık oranları açısından farklılıklar olmakla beraber, erişkin DEHB'nin ortalama yaygınlık oranı %3,4 bulunmuştur (32).

DEHB'nin çocuklardaki erkek/kız oranı 3/1 olduğu, dikkatsizliğin önde geldiği tipin kızlarda, hareketliliğin önde geldiği tipin ise erkeklerde daha sık görüldüğü belirtilmektedir (33,34). Erişkinlerde ise erkek/kadın oranı yaklaşık olarak 1.5/1.0 olup, birleşik tipin sıklıkla erişkin yaşamda da sürmesinden dolayı iki cinsiyette de en sık görülen alt tiptir (35,36).

## **ETİYOLOJİ**

DEHB, karmaşık bir hastalık olup tek bir beyin bölgesi ya da tek bir etkenin sonucu oluşmamaktadır. Etiyolojisinde prefrontal-striatal-serebellar dizgenin yapısal ve metabolik farklılığının en önemli rolü oynadığı ileri sürülmektedir. DEHB kişiye anne babasından miras olarak gelmekte, anne karnında, doğumda veya yaşamın ilk yıllarında toksik maddelerle karşılaşma veya travmaya maruz kalma gibi olumsuz etkenlerle bu miras biçimlenmekte ve sonuçta kişi DEHB olmaktadır. Sonraki yıllarda bireyin karşılaştığı biyolojik ve psikolojik çevre DEHB'nin oluşmasına ya da ortadan kalkmasına yol açmayıp var olan DEHB belirtilerinin şiddetinin artmasında veya azalmasında etkili olabilmektedir (37). Yani her vakada diğerinden farklı bir neden etkili olabileceği gibi, aynı vakada farklı etkenler de bir arada olabilmektedir. Kısacası DEHB farklı patolojilerin ortak semptomatolojisidir (38).

## **Nörokimyasal Etkenler**

DEHB'de patofizyolojisinde dopamin ve noradrenalin düzeylerinde azalma ve disregülasyon olduğu; serebral korteksin bilişsel işlevleri kontrol eden bölgelerinde dopamin ve/veya noradrenalin disfonksiyonu olabileceği belirtilmektedir (24). DEHB'de önemli olan nöral ağlar; dorsolateral prefrontal korteks, anterior singulat, ventrolateral prefrontal kortekse olan kortikal projeksiyonlar ve korteksten subkortikal bölgeye olan karşılıklı projeksiyonlardır. Noradrenerjik dengesizlik lokus sereleus nöronlarının normal inhibisyonunu bozar ve bu dikkatsizlik, uykusuzluk ve bazı bilişsel bozukluklar gibi belirtilere yol açar. Noradrenalin gelen uyarıyı almak üzere korteks arka dikkat sistemini etkin olarak uyarır (39,40). Dopamin ve noradrenalin aynı zamanda motivasyon, ilgi ve öğrenme gibi hem uyarılmayı, hem de odaklanmayı gerektiren bilişsel işlevlerde de rol alırlar. Prefrontal noradrenerjik yollar bunlarla birlikte enerji, yorgunluk, motivasyon ve ilgi süreçlerine de aracılık eder. Mezokortikal dopamin projeksiyonu sözel akıcılık, dizisel öğrenme, yönetsel işlevler için uyanıklık, dikkatin korunması ve odaklanması, davranışların öncelik sırasına sokulması ve sosyal davranış örneklerine göre davranışların ayarlanmasında rol oynar.

Hiperaktivite ve dürtüsellik belirtilerine aracılık eden yolların dikkatsizliğe aracılık eden dopaminerjik ve noradrenerjik yollarla aynı olmadıkları

düşünülebilir. Bu bozuklukta hiperaktivite ve dürtüsellik belirtilerinden nigrostriatal dopamin yolağının sorumlu olduğu düşünülmektedir. Motor etkinlik bu yolak tarafından kontrol edilmektedir. Klinik deneyimlere göre dikkatsizlik ve hiperaktivite-dürtüsellik belirtilerinin birlikte bulunduğu hastalarda uyarıcılarla tedavide, düşük dozların korteksi tercih ettikleri, bu nedenle motor davranışlar üzerindeki etki ortaya çıkmadan dikkat üzerindeki etkiler görülmektedir. Bu durumun dikkat eksikliği bulunan pek çok hastada, mezokortikal dopamin uçlarının nigrostriatal dopamin uçlarına göre uyarıcıların etkilerine daha duyarlı olmasından kaynaklanabileceği bildirilmektedir (23,24,39-42).

Uyarıcı ilaçlar farmakolojik etkilerini plazma membran monoamin taşıyıcıları ile olan etkileşimleri yoluyla sağlarlar. Bu taşıyıcıların inhibisyonu sonucu hücre dışı monoamin seviyesinde önemli bir artış olur. Uyarıcıların dopamin taşıyıcı reseptörünü (DAT) inhibe ederek dopamin seviyelerini arttırmaları ile DEHB tedavisinde etkili olduğu düşünülmektedir (43).

DEHB’de trombosit serotonin (5-HT) düzeyi görece düşük saptanmıştır (44). Yapılan çalışmalarda 5-HT metabolitinin (5- Hidroksi indol asetik asit) düzeyinin azalması ile dürtüsel aktivitede artışın olması arasında ilişki gösterilmiştir (45).

### **Beyinde Yapısal Değişiklikler**

Dikkati sağlayan nöral ağlar beyinde prefrontal korteks, parietal korteks, singulat girus, amigdala, hipokampus gibi limbik yapılar, bazal gangliyonlar, talamus, retiküler formasyon ve serebelluma yerleşmiştir. Serebellum motor kontrol ve inhibisyonun düzenlenmesinin yanı sıra yürütücü işlevler dahil bilişsel süreçlerde rol oynar. Bazal gangliyonlar yürütücü işlevlerin düzenlenmesinde, singulat korteks motivasyon, yanıtları seçme ve baskılamada, parietal lob ve superior temporal sulkus uyarının hedeflenmesinde, retiküler aktive edici sistem ve özellikle talamik çekirdekler dikkatin tonunun düzenlenmesi ve engelleyicilerin filtre edilmesinde rol oynar. Lateral prefrontal ve parietal korteks dikkatin sürdürümü ve yönlendirilmesinde, superior temporal korteksler ve korpus striatum dikkatin odaklanması ve motor yürütücü işlevlerde, hipokampus kodlamada, dorsolateral prefrontal korteks dikkatin odaklanması, kaydırılması ve çalışma belleği de dahil



planlama ve yürütücü işlevlerde rol oynar. DEHB’de bu belirli bölgelerde sorun olması beklenir. Sonuç olarak, DEHB’de temel anormallikler frontal korteks ve striatum arasındaki bağlantılar ile serebellum ve frontal lob arasındaki devrelerde olduğu düşünülmektedir (24,41,46,47).

Frontal lob fonksiyon bozukluğu DEHB’ de temel sorundur. Frontal loblar soyut düşünce, çalışma belleği (bilgiyi mantıklı basamaklarda ele alma yeteneği), dürtüsellik ve yürütücü kontrolü (gerçek dünyada başarıyı sağlayan organizasyon, odaklanma, bütünleştirme yeteneği) düzenler. Yürütücü kontrolde yetersizlik gösteren bireyler dürtüsel olabilir, dikkat dağınıklığı sergileyebilir ve görevlerini tamamlamada güçlük çeker, düşünmeden ya da pervasızca davranmaya eğilimli olurlar (24,39-41,46,47).

Dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK), yüksek fonksiyonların gerçekleştirilmesini sağlarken orbitofrontal korteks (OFK) ise emosyonel uyarılma ve beklenmedik olaylara duyarlılığı sağlar. Orbitofrontal hasar sonrası gelişen dürtüsel, antisosyal davranışların gözlemlendiği davranışsal disinhibisyon sendromu tanımlanmıştır (48). Bu nedenle hiperaktivite-dürtüsellik önde geldiği DEHB’de orbitofrontal korteks disfonksiyonu olabileceği düşünülmüştür. DLPFK disfonksiyonunda dikkat problemleri, olayların sonuçlarını kavrayamama gibi belirtilerin görülmesi nedeni ile dikkatsizliğin önde geldiği alt tipte ise DLPFK disfonksiyonu düşünülmüştür. DEHB bileşik tipte ise hem DLPFK hem de OFK disfonksiyonu olabileceği bildirilmiştir (49).

### **Yapısal Beyin Görüntüleme**

DEHB’nin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) araştırmalarında daha küçük sağ prefrontal kortikal alan ve daha küçük kaudat hacim saptanmıştır. T2 ağırlıklı MRG ile yapılan bir çalışmada ise DEHB’lilerin sağ frontal lobunda sinyal keskinlik oranı daha yüksek bulunmuş ve bu alanda miyelinizasyon derecesinin yüksek olduğu belki de bunun frontostriatal işlev bozukluğunun kompensatuar mekanizması olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (50). Yapılan diğer çalışmalarda ise dorsolateral prefrontal kortekste, kaudat, pallidum, korpus kallozum ve serebellumda volüm azalması, tek foton emisyon bilgisayarlı tomografide (SPECT)

prefrontal beyin bölgelerinde perfüzyon azlığı, pozitron emisyon tomografide (PET) sağ prefrontal bölgede düşük glukoz metabolizması, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) ise frontostriatal bölgede perfüzyon azlığı saptanmıştır (51,52). Beyin görüntüleme çalışmalarının çoğu fronto-striatal-serebellar döngüde bir bozukluğu desteklemektedir (53).

Elektroensefalografi (EEG) çalışmalarının ise DEHB'ye özgü bir EEG bozukluğunu değil; santral sinir sisteminin olgunlaşmasındaki gecikmeyi gösterebileceği düşünülmektedir (54).

### **Biyokimyasal ve Çevresel Etkenler**

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun etiyolojisinde rol oynayan diğer etkenler ise serum serbest yağ asitleri ve eser elementlerdir. DEHB olan çocuklarda serum serbest yağ asitleri seviyesinin daha düşük olduğu bulunmuştur (55). Eser elementlerden magnezyum, kalsiyum, demir, bakır, kurşun ve çinkonun serum, idrar ve saç seviyeleri DEHB olan çocuklarda bakır ve kurşun dışında genellikle düşük düzeylerde saptanmıştır (56). Kurşunun ise kan ve saçtaki düzeylerindeki artışı ile kurşun zehirlenmesinin etiyolojide rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (57). Boya maddeleri ve koruyucular gibi gıda katkıları ile aşırı miktarda şeker tüketimi üzerinde de durulmuştur (58,59).

### **Prenatal ve Doğumsal Etkenler**

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun nedenleri arasında prenatal fiziksel hasar, toksik etkenler ve prematür doğumun bulunduğu bildirilmektedir. Annenin gebelik öncesi ya da gebelik sırasındaki tıbbi durumu ve doğum komplikasyonlarının hiperaktivite için risk oluşturduğu bildirilmiştir (60,61). Aslında gebelik ve doğum komplikasyonlarının çoğu fetusta hipoksiye yol açan sorunlardır (62). Yine annenin hamilelik sırasında sigara ve alkol içmesi de bağımsız risk faktörü olarak bildirilmiştir (63). Bir meta-analiz çalışmasında 1976- 2001 yılları arasında yayınlanan 51 makale incelenmiş ve DEHB olan çocukların, prenatal ya da postnatal strese diğer çocuklara göre daha çok maruz kaldıkları saptanmıştır (64). Başka bir çalışmada ise bin gramdan daha düşük doğum ağırlığı ile DEHB arasında ilişki

saptanmıştır. Çalışmada yazarlar düşük doğum ağırlığının DEHB'ye özgü bir risk nedeni olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ancak nörogelişimsel sorunlar kontrol edildikten sonra düşük doğum ağırlığı ile DEHB arasındaki bu ilişki anlamlı bulunmamıştır (65).

### **Psikososyal Etkenler**

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun etiyolojisinde biyolojik etkenlerin temel bir rol oynadığı, psikososyal etkenlerin ise daha çok altta yatan biyolojik yatkınlığı arttırdığı öne sürülmüştür. Yani çevresel faktörlerin bozukluğun kalıcılığını, eş tanı bozukluklarının gelişimini ve hastalık seyrini etkileyebileceği düşünülmüştür (66). Ciddi evlilik sorunları, evlat edinilmiş olma, düşük sosyoekonomik düzey, geniş aile yapısı, anne ve babanın suç işlemeye yatkın yapılarının bulunması ve annenin ruhsal hastalığının olması çocukta DEHB gelişimi için psikososyal risk etkenleri olarak belirtilmiştir (67). Uzunlamasına çalışmalarda erken yaşta kayıplar ya da ayrılıklar yaşayan çocukların da DEHB belirtileri gösterdikleri görülmüştür (38).

Birçok psikososyal ve çevresel etkenler DEHB'nin gelişme riskini arttırmaktadır ancak DEHB'nin erişkinlikte devamına neden olan etkenler henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Babanın hapse atılması, babanın ruhsal bozukluğu, maddi nedenlerden dolayı meydana gelen stres, evlat edinilme, çocuk istismarı DEHB'nin erişkin döneme gidişi için risk etkenleri olarak değerlendirilmiştir (68). Yüksek zekâ, ev ve okulda çocuğa tutarlı davranılmasının ise riski azalttığı düşünülmüştür. Erişkinlikte devamı için özgül risk etkenleri buldukça önleme ve uzun dönemli gidişte düzelme için yöntemler geliştirilebileceği öngörülmektedir (69).

### **Genetik Etkenler**

DEHB psikiyatride genetik ağırlığı en yüksek bozukluklardan birisidir (70). Etiyolojide genetik etkenlerin rolünü araştırmak için aile çalışmaları, ikiz çalışmaları, evlat edinme çalışmaları ve moleküler genetik çalışmalar yapılmıştır (37).

## **Aile Çalışmaları**

Anne babadan birisinin DEHB olması durumunda çocuğun DEHB olma olasılığı %50 olarak bildirilmektedir (37). Bununla birlikte genetik geçişin etiyojide tek başına etkili olmadığı, çevresel etkenlerin de önemli olduğu bildirilmiştir (62).

DEHB'li vakaların anne babalarında DEHB görülme riskinin babalarında 1.9-8 kat, annelerinde 2.1- 7.6 kat artmış olduğu bildirilmiştir (66). Diğer bir çalışmada ise DEHB'li erişkinlerin %41'inin kardeşlerinde de DEHB saptanırken, normal kontrol grubunun kardeşlerinde hiç DEHB'ye rastlanmamıştır (71). DEHB tanılı olguların yakın akrabalarında ise DEHB görülme riskinin %10-35 arasında değiştiği bildirilmiştir (37). Yine DEHB olan çocukların akrabalarında; DEHB, diğer psikiyatrik bozukluklar (alkol kötüye kullanımı, duygudurum bozukluğu, antisosyal kişilik bozukluğu), okul başarısızlığı, öğrenme güçlüğü, entelektüel fonksiyonda kayıplar olduğu belirlenmiştir (72).

## **İkiz Çalışmaları**

İkiz çalışmalarına göre, DEHB'nin kalıtsallığı %80 oranındadır (71). Bu çalışmalarda DEHB eş hastalanma oranı; tek yumurta ikizlerinde %50- 84, çift yumurta ikizlerinde ise %30- 40 oranlarında bulunmuştur. Görece risk oranı, monozigot ikizlerde 12-16 kat, dizigot ikizlerde ve birinci derecede akrabalarda 5-8 kat ve ikinci derecede akrabalarda 2 kat olarak saptanmıştır (73). Yine çalışmalarda hiperaktivite-dürtüsellik önde geldiği tipin kalıtsallığı %64-77, dikkatsizliğin önde geldiği tipin kalıtsallığı %76-98 oranında bildirilmiştir (74).

## **Evlat Edinme Çalışmaları**

DEHB sıklığı, evlat edinilen DEHB'li çocukların akrabalarında %6, evlat edinilmeyen DEHB'li çocukların akrabalarında %18, normal kontrol grubunda ise %3 olarak bildirilmiştir (74). Benzer şekilde hiperaktif çocukların biyolojik ana babalarının evlat edinen akrabalarından daha yüksek DEHB oranı ve dikkatin bilişsel ölçümünde daha düşük performans gösterdikleri saptanmıştır (75-77).

## **Moleküler Genetik Çalışmalar**

DEHB’de moleküler genetik risk etkenlerini araştırmak üzere birbirini tamamlayıcı özelliğe sahip olan iki çalışma yöntemi vardır. Bunlardan biri bağlantı (*linkage*) ve diğeri ilişkilendirme (*association*) çalışmalarıdır (78,79).

Bağlantı analizleri, belirli bir soyağacında gözlenen hastalık ve genetik odak belirleyicilerinin (*locus marker*) birlikte görölmesinin hastalığa yatkınlıkta o odakla ilgisi olup olmadığını test eder. Basit anlamda bağlantının saptanması, aynı kromozomda hastalık geniyle işaretleyici lokusun birbirine yakın olduğunu gösterir (80).

Genetik ilişkilendirme çalışmaları bir grup hasta ve sağlıklı kontrol birey genlerinde allel sıklıklarının karşılaştırılması esasına dayanmaktadır. Bütün genomu ilişkilendirme çalışması ile taramak günümüzde mümkün olmadığı için araştırmacılar test etmek üzere spesifik genleri ve lokusları seçmek zorundadırlar (81).

Polimorfizm, bir toplumda sadece tekrarlayan mutasyonlarla sürdürölmeyecek oranlarda var olan, nadir sıklıktaki, devamlılık göstermeyen iki veya daha fazla genetik özelliğin birlikte oluşum durumudur. Eğer toplumun %1 veya daha fazlası nadir bir alleli taşıyorsa, bu durum polimorfiktir. Aynı genin değişik formları alleller olarak adlandırılır. Aralarındaki varyasyon spesifik gene ve diğer bir çok faktöre bağlı olarak açık bir fenotipik etkiye sahip değildir veya majör bir olayla sonuçlanmaz. Eğer bir varyant minimal bir fenotipik etkiye sahipse buna polimorfizm denir (82).

DEHB’de gen araştırmaları daha çok dopaminerjik sistem üzerine odaklanmıştır. Dopamin beta hidroksilaz, katekolamin-metil-transferaz (COMT) ve dopamin reseptör genleri ile DEHB arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma yapılmıştır (78,79,83). Dopamin D2 reseptör geninin a1 alleli DEHB’li hastalarda % 46.2 oranında saptanmış olup bu genin DEHB’de etiyolojik bir faktörden çok modifiye edici etken olarak rol oynadığı belirtilmiştir (84). Başka bir çalışmada ise bu genin dürtüsellik ve madde bağımlılığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (85).

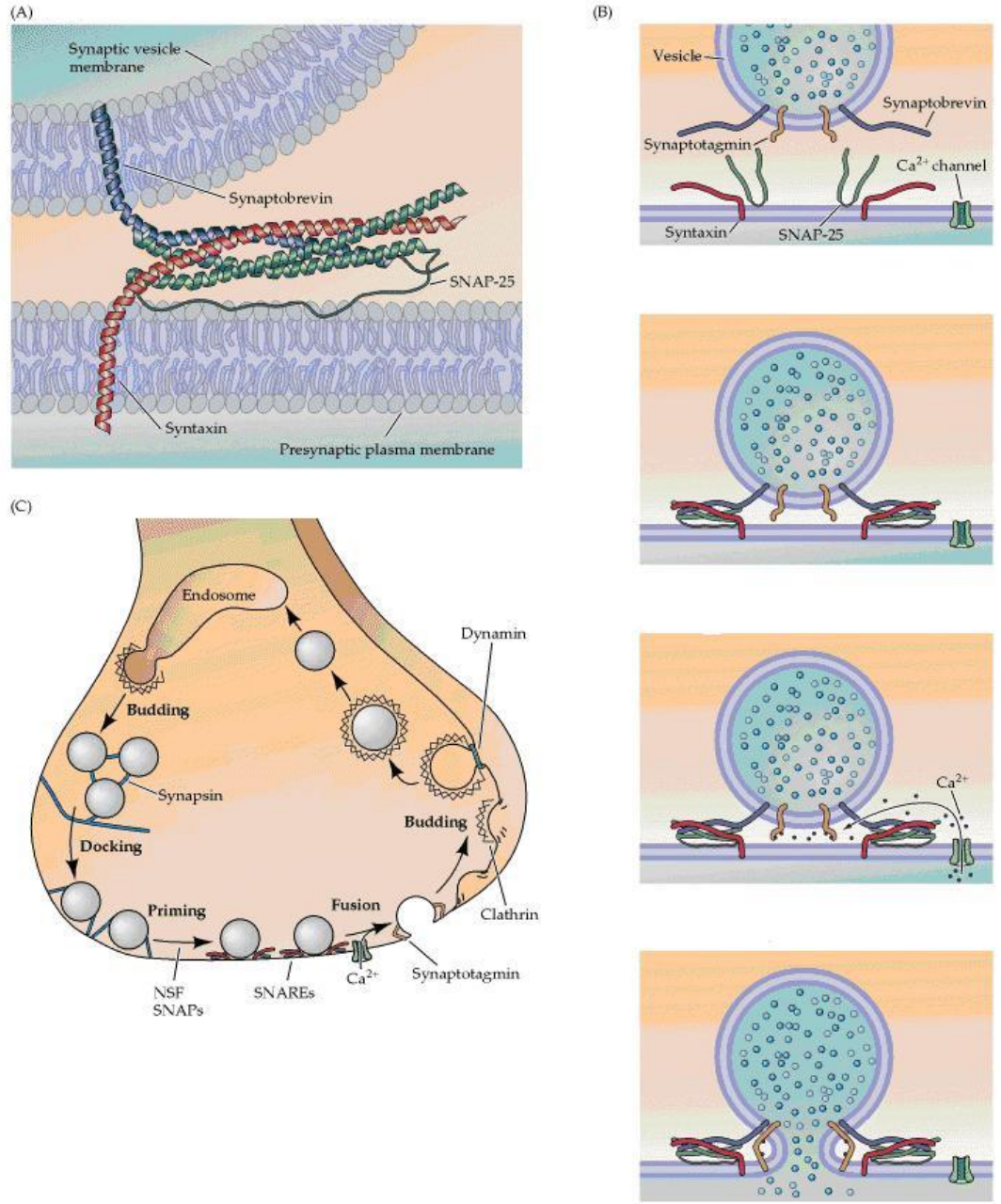
Dopamin D3 reseptör (DRD3) geni ile dürtüsel davranışlar arasında ilişki bulunmasından sonra, bu genin DEHB etiyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmüştür (86). Ancak sonrasında yapılan araştırmaların değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmasında DEHB ile DRD3 geni arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (87). Dopamin D4 reseptör (DRD4) geni ile DEHB arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir meta-analiz çalışmasında DRD4 geni 7 tekrar (7T) alleli ile DEHB arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (88). Dopamin taşıyıcı reseptör geni (DAT), DEHB'nin etiyolojisinden sorumlu olduğu belirtilen diğer bir genidir. Bir meta-analiz çalışmasında DAT geninin 10T polimorfizmi ile DEHB arasında aile tabanlı ve Avrupa ırkıyla yapılan çalışmalarda ilişki olduğu, vaka-kontrol tipi ve Asya ırkıyla yapılan çalışmalarda ise ilişki olmadığı bildirilmiştir (89). Ülkemizde yapılan DRD3, DRD4 ve DAT genleri ile DEHB arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada ise bu genler ile DEHB arasında ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (90).

Son zamanlarda araştırmacılar sorunun sadece dopaminle ilişkili olmadığını nörotransmitter salınımının düzenlenmesinde ve sinaptogenezde de sorun olabileceğini düşünerek çalışmalarını bu süreçlerde rol alan proteinleri kodlayan genlere yöneltmişlerdir (91).

### **SNARE Hipotezi**

Nörotransmitterlerin sinaptik salıverilmesi tüm nöral aktivitelere aracılık eden temel mekanizmadır. Yakın zamanlara kadar, bu işlevin  $Ca^{+2}$ 'a bağımlı bir membran proteininin kontrolü altında gerçekleştiği sanılmakta idi. 1993 yılında, “SNARE (*The soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor*) hipotezi” başlığında nörotransmitter salıverilmesinin presinaptik proteinlerin karmaşık etkileşimleri sonucunda ortaya çıktığı ileri sürülmüştür (92,93). Bu hipotezde, vezikülün füzyonu için, belirli vezikül membran proteinlerinin (v-SNARE), hedef sinaptik membrandaki proteinlerle (t-SNARE) bir kompleks oluşturdukları, bu kompleksin sinaptoplazmik proteinler, ATP ve  $Ca^{+2}$  ile etkileştiği belirtilmektedir (94). SNARE protein kompleksi, v-SNARE proteini olan sinaptobrevin (*Vesicle-associated membrane protein, VAMP*) proteini ve t-SNARE proteinleri olan SNAP-25 (*The synaptosomal-associated protein, 25 kDa*) ve sintaksin proteinlerinden oluşmaktadır (95,96).

Sinaptik transmisyon, presinaptik terminalde aksiyon potansiyeli (AP) ile tetiklenen nörotransmitter salınımı ile başlamaktadır. AP ile açılan  $Ca^{+2}$  kanalları ile presinaptik terminale dolan  $Ca^{+2}$ , membrana kenetlenmiş vezikülün ekzositozunu uyarmaktadır (97). Vezikülün sinaptik membrana kenetlenmesi ve füzyona hazırlanması özgül protein-protein etkileşimleri sonucu gerçekleştirilmektedir. SNARE hipotezine göre v-SNARE proteini sinaptobrevin, t-SNARE proteinleri sintaksin ve SNAP-25 ile kararlı kenetlenme kompleksi 7S formunu oluşturmak için etkileşmektedir (93,98). Bu model, in vitro kanıtlardan ve botulinum toksininin üç proteini de hedef alıp, nörotransmisyonu engellemesi bilgisinden yola çıkılarak geliştirilmiştir (99). SNARE kompleksi oluşurken önce SNAP-25 ve sintaksin etkileşmekte, ardından sinaptobrevin bağlanmaktadır. SNAP-25 ve sintaksin etkileşimi hız kısıtlayıcı basamaktır (100). Vezikül membranı ile plazma membranının kenetlenmesinin ardından vezikül membranında bulunan sinaptotagmin de  $Ca^{+2}$ 'a bağlanmaktadır. Sinaptotagmin bir  $Ca^{+2}$  sensörü gibi davranıp vezikül salınımının tetiklenmesinde rol almaktadır. Sinaptotagmin ile  $Ca^{+2}$ 'un bağlanması, sinaptik vezikülün füzyonunun son adımını düzenlemektedir (95). Füzyonun tamamlanması ile vezikül içeriğinin sinaptik aralığa hızlı ekzositozu gerçekleşmektedir (Şekil-1).



**Şekil-1:** Nörotransmitterlerin salınımının moleküler yapısı: A; SNARE kompleksi yapısını göstermektedir. v-SNARE olarak sinaptobrevin (mavi), t-SNARE olarak sintaksin (kırmızı) ve SNAP-25 (yeşil) gösterilmiştir. B; Ca<sup>+2</sup> tarafından tetiklenmiş vezikül füzyonunu göstermektedir. Plazma membranında ve veziküller membranda bulunan SNARE molekülleri bir kompleks oluşturmaktadır. Sonrasında vezikül membranı üzerindeki sinaptotagmine bağlanan Ca<sup>+2</sup> molekülleri plazma membranı üzerindeki moleküllerin sitoplazmaya doğru girişini sağlar ve membran füzyonunu katalizler. C; proteinlerin sinaptik veziküldeki yerleşimini göstermektedir (101).



## SNARE Proteinlerini Kodlayan Genler

SNAP-25 geninin iki polimorfizmi (*MnII*, *DdeI*) ile DEHB arasındaki ilişki birçok çalışmada araştırılmıştır. Bazı çalışmalarda sadece *DdeI*, bazılarında sadece *MnII* bazılarında ise her iki polimorfizm ile DEHB arasında ilişki saptanmıştır (102-106). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise DEHB olan bireylerde, tek doz stimulan tedavisi ile beyin kan akımında görülen değişiklikler incelenmiş ve stimulan tedavi sonrası beyin kan akımının SNAP-25 polimorfizminden etkilenebileceği bildirilmiştir (107). Kliniğimiz tarafından yapılan çalışmada ise SNAP-25 *MnII* polimorfizmi ile DEHB arasında ilişki saptanmıştır. Aynı zamanda bu polimorfizmin DEHB belirti şiddeti ile de ilişkili olduğu bulunmuştur (11).

Sinaptobrevin (VAMP) proteini 1'den 8'e kadar farklı gruplarda adlandırılmıştır. VAMP2,7 ve 8 eksositik yolda görev almaktadırlar. Ekzositoz oluşurken v-SNARE'in en önemli bileşenlerinden biri olarak VAMP2 belirlenmiştir (101,108). VAMP2 proteini 116 aminoasitten oluşur. VAMP2 geni yaklaşık 3 kb uzunluğunda olup, 5 ekson içerir (109). VAMP2 proteini kromozom 17p13.1 deki gen bölgesi tarafından kodlanmaktadır. Gen bölgesine ait 1970-1995 bölgeleri (GenBank Acc. No: AF152105, Gen ID: AF152105) arasında polimorfik CpG adacığında 26 bp'lik insersiyon/delesyon polimorfizmi tanımlanmıştır (110). VAMP2 genine ait üç SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) rs8067606, rs1061032, rs2278637 bölgesi bulunmaktadır. Bu üç polimorfizmin fluvoksamin yanıtına etkisi olup olmadığı araştırılmış, belirgin bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (111).

Sintaksin 1A/HPC-1 proteini ilk kez 1985'de Barnstable ve ark (109) tarafından tanımlanmıştır. 35 kD ağırlığında olup, 7q11.2 deki gen bölgesi tarafından sentezlenmektedir. Sintaksin 1A geni (GenBank Acc. No: U12918, Gen ID: U12918) ekson 3 T>C (rs3793243), intron 7 T>C (rs1569061) ve ekson 8 G>A polimorfizimleri tanımlanmıştır (112). Sintaksin 1A genine ait birçok SNP ile şizofreni arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada herhangi bir SNP ile ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (113). Diğer bir çalışmada ise İtron 7 T>C polimorfizmi ile şizofreni arasında ilişki bulunmuştur (114).

SNAP-25 geni ile DEHB arasında ilişki olduğunu gösteren birçok çalışma mevcut olup VAMP2 ve sintaksin 1A geni ile DEHB ilişkisinin araştırıldığı bir çalışma saptanmamıştır.

Sinapsinler, nörotransmitterlerin salınımını düzenlemede ve sinaptogenezis de etkili olan nöron spesifik sinaptik vezikül ilişkili fosfoproteinlerdir (115). Sinapsinlerin, sinir ucu formasyonu, nörotransmitter salınımının modülasyonu ve sinaps gelişiminde rol oynadıkları düşünülmektedir (116). Sinapsinlerin I, II ve III olarak isimlendirilen üç ayrı tipi belirlenmiştir (117).

Sinapsin III proteini (Gen ID: 8224, GenBank Acc. No: Z83846) kromozom 22q12-q13 gen bölgesi tarafından kodlanmakta olup, 14 ekson bölgesi içermektedir. Yaklaşık 380- 400 kb boyutunda olup, 582 aminoasitten oluşmaktadır (116,118,119). Gen bölgesine ait bilinen fonksiyonel üç polimorfik bölgesi vardır. Bunlar; -196 G>A (rs133945), -631 C>G (rs133946) ve 69C>A (ekson 1) polimorfizmleridir (115, 116). Sinapsin III geni, 22 numaralı kromozom üzerinde kodlandığı için daha çok şizofreni ile olan ilişkisi incelenmiştir. Yapılan çalışmalarda sinapsin III gen polimorfizmleri ile şizofreni arasında ilişki bulunmamıştır (115,118,119). Sinapsin III geninin rs242089, rs3788459, rs1056484, -196 G>A ve -631 C>G polimorfizmleri ile DEHB arasındaki ilişki araştırılmıştır. Sinapsin III geninin bu beş polimorfizmi ile DEHB arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (120).

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu etiyolojisinde araştırılmış diğer genler ise serotonin sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan triptofanhidroksilaz geni, dopa dekarboksilaz geni, alfa 1C ve alfa 2C gibi adrenerjik reseptör genleri, noradrenalin taşıyıcı geni, GABA genleri ve androjen reseptör genleridir (121,122). Zoroğlu ve arkadaşlarının (123) 71 Türk çocuğunda yaptığı genetik çalışmada serotonin transporter geni ile DEHB arasında ilişki bildirilmiştir.

Sonuç olarak, bugüne kadar yapılmış olan çalışmalar, DEHB etiyolojisindeki çoklu gen bölgelerinin etkisi olduğunu düşündürmektedir (62).

## **NÖROPSİKOLOJİK TEST PERFORMANSI**

### **Dikkat**

DEHB’de dikkat ile ilgili sorunlar kısa dikkat süresi, çelinebilirlik, perseverasyon, işleri tamamlayamama, dikkatsizlik ve yoğunlaşma yetersizliğidir (124). DEHB olan erişkinlerin stroop testinin dikkatin sürdürülmesini ölçen bölümünde sağlıklı kontrollere göre daha çok hata yaptıkları görülmüştür. Bu bulgular DEHB olan erişkinlerin algısal kurulumu, olaylar karşısında yeni strateji oluşturma ve esnekliği, alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini ortaya koymada güçlükleri olduğunu göstermiştir (125).

### **Bellek**

Erişkin DEHB’de bellek bozukluklarının depolama ve/veya pekiştirme sorunlarından çok, kodlama ve geri çağırmadaki sorunlarla ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (126). Yapılan diğer çalışmalarda ise belleğe ilişkin bozulmanın olmadığı, ancak dikkat sorunlarının (özellikle dikkati sürdürmede) ön planda olduğu gösterilmiştir (125).

### **Yürütücü İşlevler**

Yürütücü işlev bozukluğu kavramı, çalışan bellek, bilişsel esneklik, bozucu etkiye karşı koyabilme, planlama gibi bilişsel yetileri içine alır. Bu işlevler prefrontal korteks, bazal ganglionlar ve serebellumda özellikle dopamin olmak üzere nörotransmitterler aracılığı ile düzenlenir (127). Barkley kendini ayarlama, davranışı sıralama, esneklik, yanıtın geciktirilebilmesi ve planlama gibi her biri öz kontrol ve amaca yönelik davranışları ilgilendiren yürütücü işlevlerin belirgin olarak bozulduğu bir davranışsal ketlenme bozukluğu tanımlamıştır. Tepki ketlemeyi merkezi bir konumda tutar. Davranışsal ketlenme sorunları frontal lob, kaudat çekirdek ve globus pallidus gibi beyin bölgeleri ile ilişkilidir. Bu teori ile yürütücü işlevlerin değerlendirilmesi dikkat çekmiştir (124).

Yürütücü işlevlerin değerlendirilmesinde öncelikle wisconsin kart eşleme testi (WKET), stroop ve iz sürme testi kullanılır (128). DEHB olanlarda stroop testinin

çeşitli alt testlerindeki performanslarının sağlıklı kontrollere göre bozuk olduğu görülmüştür. Stroop testi performansındaki bozukluk, seçici dikkatteki ve/veya bozucu etkiye karşı koyabilmedeki bozukluğu gösterir. Yapılan bir meta-analitik çalışmada DEHB bozukluğu olan çocukların doğru yüzdesi, kategori sayısı, total hata ve perseveratif hataları ölçen WKET’de zayıf performans gösterdiği bildirilmiştir (129). Erişkinlerde yapılan bir çalışmada ise, DEHB olan bireyler ve sağlıklı kontroller arasında WKET sonuçları açısından fark bulunmamış ve testin basit dikkat sorunlarından çok kavramsallaştırma ve sorun çözme becerilerini ölçtüğü düşünülmüştür. Küçük yaşlardaki çocuklarda üst düzey kavramsallaştırma tam olarak gelişmemiştir, muhtemelen bu kavramsallaştırma becerisi daha ileri yaşlarda gelişir ve WKET’ in ölçtüğü temel becerilerden biridir (125).

## **SİLİK NÖROLOJİK BELİRTİLER**

Silik nörolojik belirtiler özgül beyin bölgesindeki bozuklukla ilişkili olmayan veya iyi tanımlanmış herhangi bir nörolojik sendromun bir parçası olmadığı düşünülen, lokalize edilemeyen nörolojik anormallikler olarak tanımlanır. Silik nörolojik belirtiler sıklıkla nöroanatomik lokalizasyon ile ilişkili küme kategorilerine ayrılarak incelenir. Sıklıkla kullanılan kategoriler birleştirici duyuşal fonksiyon, motor koordinasyon, karmaşık motor davranışların sıralanması ve ilkel refleksleri içeren “diğer” kategorileridir. Silik ve kesin nörolojik belirtiler aşağıdaki gibi gruplanarak değerlendirilebilir (130).

Nörolojik Belirti Kümesi / Varsayılan lokalizasyon / Belirtiler

- Birleştirici duyuşal fonksiyon / Parietal lob / Bilateral söndürme, görsel işitsel bütünleştirme, grafestezi, streognosis, sağ-sol karıştırma, söndürme
- Motor koordinasyon / Frontal lob, serebellar / İntensiyel tremor, denge, yürüyüş, sekme, parmak-başparmak testi, disdiadokinezi, parmak-burun testi
- Ardışık karmaşık motor davranışlar / Prefrontal lob / Yumruk-kenar-avuç testi, yumruk-halka testi, ozeretski ritm-vuruş testi, git/gitme testi,
- İlkel refleksler / Frontal / Glabellar refleks, çene vurma, palmomenta, korneomandibular, *pout* (dudak bükme) / *snout*, emme tepkisi, yakalama tepkisi.
- Kesin / Sert nörolojik belirtiler / Kranial sinileri içeren santral sinir sistemi / Ayna davranışları, konverjans, bakışı sabit tutma güçlüğü, ekstrapiramidal belirtiler, piramidal belirtiler, diskinezi, dil, konuşma

Minimal beyin disfonksiyonunun ilk yayınlandığı yıllardan beri, çocukta varolan silik nörolojik belirtilerin, bozukluğun organik etkenli oluşunu tanımlamakta yardımcı olduğu düşünülmüştür. Sakarlık, sağ-sol karıştırma, algısal-motor diskoordinasyon, tekrarlayan motor testlerde yavaşlık ve disgrafi gibi lokalize olmayan silik nörolojik bulgular DEHB olan çocuklarda yaygındır. Ancak DEHB olmayan çocukların %15'inde, yaklaşık beşten fazla silik nörolojik belirtilerin olması nedeniyle klinik olarak önemli kabul edilmeyeceği de düşünülmüştür (17,131).

## **TANI**

DEHB tanısını koymak için çeşitli tanı ölçütleri ortaya konmuştur. Bunlardan en önemlisi olan DSM-IV TR tanı ölçütlerine göre dikkatsizlik ve/veya hiperaktivite/dürtüsellik belirtilerinden en az 6'sının olması ve bu belirtilerden bazılarının 7 yaşından önce başlamış olması, en az iki alanda işlevsellik kaybına neden olması gerekmektedir (30). Fakat DSM-IV tanı ölçütlerinde mevcut ölçütlerin bazılarının çocukluk dönemine ait özellikleri içermesi ve erişkin döneme uygulanamaması, erişkin dönemde DEHB tanısının konulabilmesi için araştırmacıları farklı tanı ölçütleri arayışına yöneltmiştir. Wender ve arkadaşlarının (132) geliştirdiği Utah ölçütleri bunlardan biridir.

Utah ölçütlerine göre erişkin DEHB tanısı konabilmesi için hiperaktivite ve dikkat eksikliği belirtilerinin her ikisinin de bulunması gerekir. Tek başına dikkat eksikliği belirtisi ya da hiperaktivite belirtileri olan hastaları dışlamaktadır. Aynı zamanda diğer ciddi psikopatolojilerin varlığında tanı konmasını da engellemektedir. Utah ölçütleri genellikle tedaviye iyi yanıt veren ve göreceli olarak homojen hasta gruplarının tanımlanmasında yararlıdır. Ancak ölçütler çok kısıtlayıcı olduğundan DEHB tedavisinden yararlanabilecek birçok erişkin hastayı dışarıda bırakmaktadır (69).

Gelişimsel olarak uygun tanı ölçütleri geliştirilene kadar hekimler erişkin DEHB değerlendirmesinde DSM ölçütlerinin yorumunu kullanmalıdır. DSM tanı ölçütlerinde sadece 7 yaşından önce belirtilerin başlamış olması ölçütü yerine 12 yaşın altında belirtilerin başlamasının tanı koymak için yeterli kabul edilebileceği literatürde tartışılmaktadır. Erişkinlerin sıklıkla erken yaştaki yaşantıları konusunda

belleklerinde boşluklar vardır. Bundan dolayı sorgulanan davranışı sergilemediklerinden çok, bu davranışı hatırlamadıkları düşünülmektedir. Sonuç olarak bu hasta grubuna DEHB tanısı konmamasının yol açtığı yaşamsal kayıplar, fazladan tanı koymanın neden olacağı zararlardan çok daha fazladır. Bu nedenle erişkin DEHB tanısı diğer DSM ölçütleri karşılandığında ve belirtiler 12 yaş öncesi belirgin olduğunda da konulabilmelidir (69).

## **KLİNİK ÖZELLİKLER**

DEHB belirtilerinin sıklığı ve şiddeti yaşla azalır ve gelişimle birlikte değişir. Bu nedenle erişkinler geçerli bir tanı almaları için gereken sayıda tanı ölçütünü karşılamasalar bile yaşitlarına göre belirgin işlev sorunları gösterebilirler. Erişkin dönemde belirtilerin devamını sorgulayan çalışmalarda sıklıkla sendromik bir düzelme olduğu ve ergenlik döneminde önce hiperaktivite, sonra dürtüsellik belirtilerinde azalma gözleendiği saptanmıştır. Bunlar daha çok göz önünde olan belirtilerdir. Ancak bozukluğun en örtülü belirtisi olan dikkat eksikliği yüksek oranda devam eder. Yerinde duramama ve hiperaktiviteyi her zaman göremediğimiz ileri yaştaki ergen ve erişkinlerde bu nedenle dikkat eksikliği belirtileri mutlaka sorgulanmalıdır (69).

Çocukluktaki temel belirtiler olan dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik erişkinlerde yönetsel işlevlerde ve duygudurum düzenlenmesinde belirgin güçlüklerle neden olur. Erişkindeki temel belirtiler; dikkat, baskılanma ve kendini kontrolle ilişkili bozuklukları içerir. Erişkinlik dönemi organize olmayı gerektirdiğinden dikkatsizlik sorunlarının yol açtığı işlevsellik kaybı bu dönemde daha fazladır. Organizasyon ve planlama alanlarındaki güçlükler sıkıcı ve güç gelen görevleri yerine getirirken mantıklı aşamalara bölememeyi içerir (69).

Yaşla değişime daha duyarlı olan hiperaktivite-dürtüsellik belirtilerinin erişkinlikte azalmaları sebebiyle uzun süre DEHB'nin sadece bir çocukluk çağı hastalığı olduğu düşünülmüştür. Hiperaktivite eğer halen mevcutsa çocukluktakinden en önemli farkı daha amaca yönelik bir hal almasıdır. Ayakta çalıştıkları, aynı anda pek çok işi yürüttükleri, etkin oldukları işlerde çalışabilirler ve buna rağmen yakınmaları sürebilir. Dürtüsellik engellenme eşiğindeki düşüklükle ilişkilidir ve

olgunlaşamamaya sonuçlanır. Erişkin dönemde görülen dürtüsel davranışların sonuçları daha önemlidir ve yeni bir iş bulmadan aniden işini bırakma, ilişkilerini kolayca bitirme, çocuklarına tahammülsüzlüğe yol açar. Engellenme eşiğinde düşüklük, çok konuşma, karşısındakinin sözünü kesme, sosyal ilişkilerin engellenmesi, uygunsuz yorum ve kararlar gibi yaşamın gidişini önemli derecede etkileyecek sorunlar yaşayabilirler (69).

Erişkin dönemdeki özsaygı ve utancın birincil belirleyicisi kişinin kendini çocukluk ve ergenlik döneminde nasıl değerlendirdiğidir. Erişkin olguların yaşadıkları sorunları açıklayan bilişsel davranışçı modele göre; erişkin DEHB olguları çocukluk çağından beri başlamış olan ve etkili başa çıkma becerilerini engelleyen temel nöropsikiyatrik bozukluklara sahiptirler. Dikkatte çelinebilirlik, organize olamama, verilen görevleri sürdürme güçlüğü ve dürtüsellik gibi özgül belirtiler DEHB olan bireylerin etkili başa çıkma becerileri geliştirmesini öğrenmelerine ya da kullanmalarına engel olabilir. Etkili başa çıkma becerilerinin yokluğu nedeniyle bu kişilerin çoğunun başarısızlık ya da yenilgi olarak adlandırabilecekleri deneyimleri olmuştur. Bu başarısızlık öyküleri kişinin kendi hakkında olumsuz düşünceler geliştirmesine, bunun yanı sıra üstlendikleri görevler konusunda da işlevsel olmayan düşünceler geliştirmesine yol açabilir. Sonuç olarak ortaya çıkan bu olumsuz düşünce ve inançlar kaçınma davranışları ya da dikkatte çelinebilirliği arttırabilir ve ilişkili davranışsal belirtileri daha da kötüleştirebilir (69).

## **TEDAVİ**

DEHB olan erişkinlerin tedavisi yeni bir araştırma alanıdır. Çocuklarda DEHB'nin tedavisinde kullanılan Merkezi Sinir Sistemi (MSS) psikostimülanları erişkin DEHB belirtilerini de düzeltmektedir. Bu konuda yapılan ilk çalışmalar yetişkinlerde psikostimülanların çocuklardaki kadar etkili olmadığını düşündürmüştü, ancak daha sonra tedavide kullanılan dozlar artırıldığında (metilfenidat için en fazla 2 mg/kg/gün, amfetaminler için 1,5 mg/kg/gün) yetişkinlerde de etkili olduğu bildirilmiştir. Yetişkinlerde yüksek doz kullanılması gerekmele birlikte, artan doz nedeniyle yan etkilerde de artış gözlemlendiği belirtilmiştir (133). Aynı zamanda MSS psikostimülanlarının DEHB olan bireylerde ileride madde kötüye kullanımının gelişmesini neredeyse iki kat azalttığı bildirilmiştir (134).

Ülkemizde, uyarıcı ilaçlardan kısa etkili metilfenidat (Ritalin) 10 mg'lık tablet ve uzun etkili OROS metilfenidat (Concerta) kapsül şeklinde bulunmakta ve kırmızı reçete ile satılmaktadır.

Erişkin DEHB'de psikostimülan tedaviler ilk tercih olmakla birlikte çeşitli nedenlerle psikostimülan olmayan tedavi seçenekleri de kullanılmaktadır. Bunlar arasında desipramin, imipramin, fluoksetin, bupropiyon, venlafaksin, klonidin, guanfasin, klorpromazin, risperidon gibi ilaçlar tedavide yer almaktadır (135). Ancak Erişkin DEHB'de kullanımı Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan tek psikostimülan olmayan ilaç atomoksetindir (136).

Erişkin DEHB tedavisine yardımcı olmak amacıyla pek çok psikososyal müdahale yöntemleri uygulanmaktadır. Bunlar arasında ruhsal eğitim, destek grupları, beceri eğitimleri (zaman yönetimi, organizasyon becerileri vb.) ve koçluk (*coaching*) sayılabilir. Ancak psikososyal tedavilerin erişkin DEHB tedavisindeki etkinliğiyle ilgili çalışmalar yetersizdir (136).

DEHB'ye antisosyal davranışların eşlik etmesi durumunda, stimülan tedavi ile düzelmenin değerlendirilmesi, gerek görülürse davranışçı yaklaşımların uygulanması, başarılı olunamaması durumunda atipik antipsikotikler, lityum, valproik asit gibi ilaçların tedaviye eklenmesi önerilmektedir (137).

## **EŞLİK EDEN BOZUKLUKLAR**

DEHB olan erişkinlerde, diğer psikiyatrik bozuklukların yüksek oranda eşlik ettiği, %87'sinde bir ve %67'sinde birden fazla eşlik eden bozukluk olduğu bildirilmiştir (138). Yapılan çalışmalarda %35-50 oranında distimik bozukluk ya da majör depresyon eştanısı, %40-50 anksiyete bozukluğu, %40-50 madde bağımlılığı, %27-46 oranında alkol kötüye kullanımı ve bağımlılığı, %50 oranında nikotin bağımlılığı bildirilmiştir (69). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise; major depresyon %46.3, yaygın anksiyete bozukluğu %46.3, distimik bozukluk %10, somatoform bozukluk %11.3, antisosyal kişilik bozukluğu %11.3 ve borderline kişilik bozukluğu %18.8 oranında bildirilmiştir (139). Ayrıca duygudurum bozukluğu olanlarda DEHB %13 (normal popülasyonun 3 katı), anksiyete bozukluğu olanlarda %9,5 ve madde



bağımlılığı olanlarda %12,3 olarak bildirilmiştir (140). Erişkin DEHB olan kişilerde depresyonun daha erken yaşta ortaya çıktığı, DEHB'li bireylerin karşılaştıkları önemli yaşam olaylarının üstesinden gelme becerilerinin olmaması durumunda depresyon açısından risk altında oldukları düşünülmektedir (69).

DEHB olan erişkinlerde antisosyal kişilik bozukluğu (%12–27) başta olmak üzere, pasif agresif kişilik bozukluğu (%18), sınır kişilik bozukluğu (%14), histriyonik kişilik bozukluğu (%11) ve çekingen kişilik bozukluğu (%11) eş tanısı bildirilmiştir (141).

Sonuç olarak, Erişkin DEHB'nin nöropsikiyatrik bir bozukluk olduğu, bu hastalarda frontal bölge fonksiyonlarının değerlendirildiği nöropsikolojik test performanslarının düşük olabileceği, lokalize edilemeyen nörolojik anormalliklerin bir göstergesi olan silik nörolojik belirtilerin var olduğu bildirilmektedir (1,13,17). Bu bozukluğun genetik etiyolojisinde ise kalıtımın rolü tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir (7). Bu yüzden DEHB'nin genetik temelini anlaşılmamasına ve genlerdeki polimorfik yapının etkisinin ortaya çıkarılmasına gereksinim olduğu düşünülmektedir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Araştırma Yöntemi

Bu araştırma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD'da erişkin DEHB tanısı almış olan 139 hasta ve 106 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile yapılmış hastane tabanlı vaka-kontrol tipi çalışmadır. Araştırma projesi Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin Etik Kurul onayına sunulmuş, onay alınmıştır.

### Vaka Grubunun Seçimi

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

- 18 - 60 yaş arası olanlar,
- Çocukluk çağında DEHB öyküsü olanlar,
- Wender-Utah Değerlendirme Ölçeği (WUDÖ)'den 36 ve üzeri puan alanlar (ölçeğin Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenilirliği yapılmış olup, kesme puanı 36 olarak belirlenmiştir),
- Erişkin DEB/DEHB Tanı ve Değerlendirme Envanterinde birinci ve/veya ikinci bölümdeki 9 sorudan en az 6 tanesine 2 veya 3 cevabı vermiş olanlar,
- DSM-IV tanı ölçütlerine göre DEHB tanısı konanlar alınmıştır.

Bu kriterleri sağlayan 139 kişiden oluşan bir vaka grubu oluşturulmuştur.

### Kontrol Grubunun Seçimi

Kontrol grubu, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi sağlık personeli ve yakınları arasından seçilmiş 18 - 60 yaş arası 106 kişiden oluşturulmuştur. Kontrollerin seçiminde vaka grubundaki seçimdeki gibi gönüllülük esas alınarak, bu kişiler çalışma hakkında bilgilendirilerek ve yazılı onayları alınmıştır. Araştırmacı tarafından kontrol grubuna Erişkin DEB/DEHB Tanı ve Değerlendirme Envanteri ve Wender-Utah Değerlendirme Ölçeği (WUDÖ) uygulanmıştır. Kontrol grubu

oluşturulurken Erişkin DEHB tanı ölçütlerini karşılayan, okuma - yazması olmayan, nörolojik/kronik hastalığı, psikotik bozukluğu, organik nedene bağlı psikiyatrik bozukluğu ve mental retardasyonu olan hastalar dışlanmıştır. Bireylerin vaka grubu ile benzer coğrafi bölgeden olmasına dikkat edilmiştir.

### **Veri Toplanması**

Araştırmanın genetik verisi, vaka ve kontrol gruplarının genetik materyallerinden elde edilmiştir. Bu materyaller Mersin Üniversitesi Tıp Fakóltesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD'na gönderilmiş ve burada moleküler analizi yapılmıştır. Araştırmanın diğer verileri, vaka ve kontrol gruplarına yüz yüze görüşme tekniği uygulanarak elde edilmiştir. Araştırmada nöropsikolojik test uygulaması ve nörolojik değerlendirme için çalışma grubundaki bireylere görüşme randevusu verilmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul eden ve değerlendiriciler tarafından testleri geçerli kabul edilen hastaların verileri istatistiksel değerlendirmeye alınmış ve irdelenmiştir.

### **Sosyodemografik Veri Formu**

Vakaların sosyodemografik ve klinik özelliklerini belirlemek için bu çalışmada kullanılmak üzere geliştirilmiş soru formudur.

### **Wender- Utah Derecelendirme Ölçeği (WUDÖ)**

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanılı erişkinlerin çocukluk çağındaki belirti ve bulgularını değerlendirmek için Utah grubu tarafından geliştirilmiştir. Ölçeğin DEHB belirtilerini 61 madde ile değerlendiren ilk formu, daha sonra DEHB hastalarını kontrol grubundan ayırabildiği belirlenen 25 maddesi ile kısa formu oluşturulmuştur (132). Herbir maddesinin '0' ile '4' arasında derecelendirildiği (0=hiç, 4=aşırı) beşli likert tipinde cevaplanan bir özbildirim ölçeğidir. Ölçeğin Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği yapılmış olup, kesme puanı 36 olarak belirlenmiştir. Kesme noktası olarak 36 ve üzeri alındığında; duyarlılık %82.5, özgüllük %90.8 saptanmıştır (142).

## **Erişkin DEB/DEHB Tanı ve Değerlendirme Envanteri (Turgay)**

Bu ölçek 1995 yılında Atilla Turgay (143) tarafından geliştirilmiş olup Türkçe'ye çevrilmesi, uyarlanması, geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılmıştır (144). Ölçeği oluşturan üç alt bölüm:

1. Bölüm: Dikkat Eksikliği Bölümü,
2. Bölüm: Aşırı Hareketlilik/ Dürtüsellik Bölümü,
3. Bölüm: DEHB ile ilgili özellikler (Sorun) bölümü.

Değerlendirmede birinci ve/veya ikinci bölümdeki toplam 9 sorudan en az 6 tanesine 2 veya 3 cevabı alınmışsa bu kişide dikkat eksikliği ve/veya aşırı hareketlilik/ dürtüsellik var denilmektedir. Üçüncü bölümdeki 30 soruya verilen cevaplar toplanarak DEHB ile ilişkili özellikler puanı bulunmaktadır. Yüksek puanlar daha büyük psikopatolojiyi göstermektedir.

## **DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I)**

DSM-IV' de yer alan eksen I psikiyatrik bozukluk tanılarını değerlendirmek üzere hazırlanan yarı yapılandırılmış görüşme formudur (145). Sorulara hastanın verdiği yanıtlar, hasta yakınları ve dosyasından alınan bilgiler ile klinisyenin izlenimi bir araya getirilerek bir kriterin karşılanıp karşılanmadığına karar verilir. Özkürkçügil ve arkadaşları (1) tarafından Türkçe'ye uyarlanmış ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.

## **DSM-III-R Kişilik Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID- II)**

DSM-III-R sınıflandırmasına göre eksen II kişilik bozukluğu tanılarını koymak amacıyla geliştirilen, bireysel olarak uygulanan bir klinik görüşme yöntemidir. Bireyleri 12 kişilik bozukluğu açısından değerlendirir. Bunlar; Kaçınan, Bağımlı, Obsesif, Pasif Agresif, 'Kendini Zarara Uğratan' (*Self Defeating*), Paranoid, Şizoid, Şizotipal, Histriyonik, Narsistik, Sınır, Antisosyal Kişilik Bozukluğudur. SCID-II'nin Türkiye için uyarlama ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (146).

## **Nörolojik Değerlendirme Ölçeği**

Buchanan ve Heinrichs (147) tarafından geliştirilmiştir. Türkiye’de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması henüz yapılmamıştır. Dört alt başlıktan ve 26 maddeden oluşan, klinisyenin değerlendirdiği yapılandırılmış bir ölçektir. Her madde 0-2 arasında puanlanır (0= bozukluk yok, 1= hafif bozukluk, 2= belirgin bozukluk). Bu maddelerin 14 tanesi vücudun her iki yarısı için ayrı ayrı değerlendirilir.

1. Duyusal Bütünleştirme: Söndürme, grafestezi, stereognozi, sağ sol karıştırma ve işitsel görsel bütünlük testlerinden oluşmaktadır.
2. Motor koordinasyon: Ardi sıra yürüyüş, hızlı değişen hareketler, başparmak opozisyonu ve parmak burun testlerinden oluşmaktadır.
3. Karmaşık motor hareketler: Yumruk halka testi, yumruk-kenar-avuç içi testi, Ozeretski testi ve ritm tutma testi B’ den oluşmaktadır.
4. Diğer: Romberg testi, taşma hareketleri, tremor, 5 dakikalık bellek, 10 dakikalık bellek, ritm tutma testi A, konverjans, bakışı sabit tutma güçlüğü, glabella refleksi, dudak uzatma refleksi, yakalama refleksi ve emme refleksinden oluşur.

## **Nöropsikolojik Testler**

### **Wisconsin Kart Eşleme Testi**

WKET 1948 yılında Grant ve Berg (148) tarafından zihnin esneklik ve soyutlama yetisini değerlendirebilmek amacıyla geliştirilmiş, 1981’de Heaton (149) tarafından yeniden düzenlenmiştir. Türkiye’de standardizasyon çalışması ise Karakaş (150) tarafından yapılmıştır. Test, dört adet uyarıcı kart ve 64 adet tepki kartını içeren iki kart destesi ile uygulanır. Kartların her birinde değişik renk ve sayıda şekiller bulunur. Kullanılan şekiller artı, daire, yıldız ve üçgen; şekillerin sayısı bir, iki, üç ve dört; şekillerin renkleri ise kırmızı, yeşil, mavi ve sarıdır. Wisconsin kart eşleme testinde denekten yapması istenen, her bir tepki kartını uygun olduğunu düşündüğü uyarıcı kart ile eşlemesidir. Doğru eşleme kategorisi renk, şekil, sayı olarak sıralanır. Her tepkiden sonra deneğe tepkisinin doğru veya yanlış olduğu bildirilir, ancak doğru eşleme kategorisinin ne olduğu konusunda bilgi verilmez. Denek aynı anda art arda 10 defa doğru eşleme yaptığında bir sonraki kategoriye geçilir. Denek altı kategorinin tümünü tamamladığında veya her iki destedeki kartların tümünü kullandığında teste son verilir (151). Wisconsin kart eşleme testi değerlendirmesinde; toplam yanlış sayısı,

toplam doğru sayısı, tamamlanan kategori sayısı, perseveratif tepki sayısı, perseveratif hata sayısı, perseveratif olmayan hata sayısı, perseveratif hata yüzdesi, ilk kategoriye tamamlamada kullanılan tepki sayısı, kavramsal düzey tepki sayısı, kavramsal düzey tepki yüzdesi puanları hesaplanır.

### **Stroop Testi**

Stroop testi, temelde, beynin frontal bölge fonksiyonlarını yansıtan bir nöropsikolojik testtir (152,153). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Karakaş ve arkadaşları (154) tarafından yapılmıştır. Stroop testi, değişen talepler doğrultusunda, özellikle de bir bozucu etki altında iken kişinin algısal kurulumu değiştirebilme becerisini; alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini ortaya koyar. Stroop testinin bozucu etki yanında dikkat sürecini de ölçtüğü kabul edilir (155). Stroop etkisi kelimenin yazılışında kullanılan renk ile kelimenin ifade ettiği renk farklı olduğunda elde edilmektedir. Stroop bozucu etkisi, ketleme yapamamaktan; renk isimlerini söylemenin, renkleri ifade eden kelimeleri okumaktan daha uzun zaman almasından kaynaklanmaktadır (156). Bu çalışmada Stroop testi Dotrill formu kullanıldı. Test beyaz üzerine ifade ettiği renkten farklı renklerde basılmış olan bir kart kullanılarak uygulanmaktadır. Denekten istenen ilk aşamada kartın üzerindeki kelimeleri okuması, ikinci aşamada ise kelimelerin basımında kullanılan renkleri söylemesidir. Deneğin her iki aşamayı bitirmesi için geçen süre, bu sürelerin farkı, doğru ve yanlış sayısı hesaplanır (154).

### **Sözel Bellek Testi**

Rey tarafından geliştirilmiş olan bir kelime listesi öğrenme testidir. Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması Öktem (1992) tarafından yapılmıştır. Test, birbiri ile ilişkisiz on beş kelimedenden oluşur. Bu çalışma için A,B,C listelerinden C listesi kullanılmıştır. On beş kelime birer saniye aralıklarla deneğe okunur ve daha sonra akılda kalanları söylemesi istenir. Bu, deneğin anlık belleği ve dikkati sürdürebilmesi hakkında bilgi verir. İlk denemeden sonra aynı liste dokuz kere daha deneğe okunarak her defasında aklında kalanların tümünü söylemesi istenir. Bu da deneğin öğrenme becerisi hakkında bilgi verir. Testin herhangi bir nedenle bir formunun geçersiz kalması durumunda uygulanabilecek ikinci bir listesi bulunmaktadır. Anlık bellek

puanı, toplam öğrenme puanı, en yüksek öğrenme puanı, ağırlıklı öğrenme puanı, madde hatırlamada tutarsızlık, uzun süreli bellek kelime hatırlama, uzun süreli bellek kelime tanıma gibi değişkenlere bakılabilir (157).

### **Sayı Dizisi Testi (*Digit Span Test*)**

WAIS-R'in (*Wechlers Adult Intelligence Scale-Revised*) bir alt ölçeği olan, ileriye ve geriye doğru sayıların sıralanması ile iki bölüm şeklinde uygulanan en sık kullanılan global dikkat ölçeğidir. WAIS-R'in BİLNOT Bataryası kapsamında standardizasyon çalışması yapılmıştır (150). Aynı zamanda kısa süreli bellek değerlendirilmesi için de kullanılır. Düz sayı sayımı, kendisine söylenen karışık sayıları kişinin aynı sırada doğru olarak kaç sayıya kadar aklında tutup tekrar edebildiğine dayanır ki bu basit dikkati değerlendirir. Ters sayı sayımı ise, kendisine söylenen karmaşık sayıları, sonuncudan başlayarak geriye doğru sırasını bozmadan söylemeye dayanır. Bu da zihinsel iz sürme gerektirdiğinden karmaşık dikkati değerlendirir. Bir insanın düz ve ters sayı uzamı arasındaki farkı 1'dir. Eğer ters sayı sayımı daha fazla azalmışsa, dikkat kontrolüyle ilgili bir sorun olduğunu düşündürür (158,159).

## **Veri Toplamada Kullanılan Araç ve Gereçler**

### **Aletler ve Cihazlar**

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

### **Kimyasal Maddeler**

100 bp DNA ladder GeneRuler marker (Fermentas, SM 0241), 10X PCR Buffer with (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, dNTP Mix (Fermentas R0242), 25 mM MgCl<sub>2</sub>, Agarose Plus (Prona agarose plus, E.U), Amonyum asetat (Merck A735215 615), Bidistile Su

(Sigma W-3500), Borik Asit (Carlo Erba 302177), Etilendimetiltetraasetik asit (EDTA) (Sigma 3341160), Etanol (Riedel-de Haen 32221), Ethidium Bromide (Sigma E-1510), Orange G (Sigma O-3756), Primerler (0.2 µmol sıklasında HPSF purification), Proteinaz-K (Sigma P-2308), Sodyum Dodasil Sülfat (SDS) (Sigma L-5750), Taq DNA Polimeraz (Fermentas EP 0402 ), Tris-Hidroklorid (Sigma T-7149), Trizma Base (Sigma T-6066), *Alw26I* (*BsmAI*, Fermentas, ER0031, GCCTC(1/5)↓), *BseNI* (*BsrI*, Fermentas ER0881, ACTGG (1/-1)↓), *TaiI* (*HpyF3I*, Fermentas ER1142, ACGT↓)

## Veri Toplamada Kullanılan Yöntemler

### DNA İzolasyonu

Bireylerden uygun bilgilendirme işleminden sonra 10 ml EDTA'lı kanlar alındı ve standart tuz çöktürme yöntemine göre DNA'lar elde edildi (160). Yöntem, lökositlerde bulunan DNA dışındaki tüm yapıların parçalanması, yoğun bir tuz çözeltisi ile çöktürülmesi ve üstte kalan sıvı kısımda bulunan DNA'nın etil alkol yardımı ile yoğunlaştırılarak DNA'nın elde edilmesi esasına dayanır.

### Moleküler Analiz

Genlerin ilgili bölgeleri Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR; *Polymerase Chain Reaction*; DNA içerisinde yer alan, dizisi bilinen iki segment arasındaki özgün bir bölgeyi enzimatik olarak çoğaltmak için uygulanan tepkimelere verilen ortak bir isim) ile çoğaltılmıştır.

### VAMP2 Geni 26 bp Ins/Del Polimorfizminin Belirlenmesi

VAMP2 gen bölgesinin amplifikasyonu için; VAMP2F 5'-ACAAAGTGCGCCTTATACGC-3' ve VAMP2R 5'-GATTTTCCTTGACGACACTC-3' primerleri kullanılarak standart PCR yöntemi uygulandı (110). VAMP2 geni Ins/Del polimorfizmi için sadece PCR protokolü uygulandı ve elde edilen PCR ürünü % 3' lük agaroz jel üzerinde yürütülerek alleller elde edildi. Ins/Ins genotipi: 116 bp; Ins/Del genotipi: 116 bp ve 90 bp; Del/Del genotipi: 90 bp olarak tanımlandı.



### **Sinapsin III Geni -196 G>A Polimorfizminin Belirlenmesi**

Sinapsin III geni promoter bölgesinin amplifikasyonu için; SYN2F 5'-TCCTTTCCAGAAGGATGTCC 3' ve SYN2R 5'-AAGCCAACAAATACATAAGTGGAGA 3' primerleri kullanılarak standart PCR yöntemi uygulandı (161). Daha sonra yapılan PCR örneklerinin üzerine Restriksiyon Endonükleaz (RE, *Restriction Endonuclease*) enzimleri yardımıyla Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi (RFLP, *Restriction Fragment Length Polymorphism*) işlemi gerçekleştirildi. Promoter bölgedeki -196 G>A (rs133945) polimorfizmi için *Alw26I* (*BsmAI*, Fermentas, ER0031) enzimi ile 37 °C de bir gece inkübasyonla RFLP işlemi gerçekleştirildi. Sinapsin III -196 G>A polimorfizmi için; A/A genotipi: 116 bp, G/A genotipi: 116 bp, 100 bp ve 16 bp, G/G genotipi: 100 bp ve 16 bp olarak tanımlanmıştır.

### **Sinapsin III Geni -631C>G Polimorfizminin Belirlenmesi**

Sinapsin III geni promoter bölgedeki -631 C>G (rs133946) polimorfizmi için; SYN1F 5'-AGGCATGTACTTGC GTTACC-3' ve SYN1R 5'-ACCAAATGACTACAAAGATGTACCA-3' primerleri kullanılarak standart PCR yöntemi uygulandı (161). PCR yapıldıktan sonra, *BseNI* (*BsrI*, Fermentas, ER0881) enzimi ile 65 °C de 3 saat inkübasyonla RFLP işlemi gerçekleştirildi. PCR ürünü % 3'lük agaroz jel üzerinde yürütülerek alleller tespit edildi. Sinapsin III -631C>G polimorfizmi için; C/C genotipi: 105 bp, G/C genotipi: 105 bp, 84 bp ve 21 bp, G/G genotipi: 84 bp ve 21 bp olarak tanımlanmıştır.

### **Sintaksin 1A Geni İtron 7 Polimorfizminin Belirlenmesi**

Sintaksin1A geni intron 7 polimorfizmi (rs35459363) için; STAX2F 5'-CAATGCTGCTGCTGAACTC- 3' ve STAX2R 5'-CGCTGACATTTATGTGACC-3' primerleri kullanılarak standart PCR yöntemi uygulandı (114). Daha sonra yapılan PCR örneklerine *TaiI* (Fermentas ER1142) enzimi ile 65 °C de 3 saat inkübasyonla RFLP işlemi gerçekleştirildi. Sonra, elektroforez işlemi ile elde edilen DNA parçacıklarının uzunluklarına göre allel değerlendirilmesi yapıldı. Sintaksin 1A intron 7 gen polimorfizmi için; T/T genotipi: 312 bp, T/C genotipi: 312 bp, 186 bp ve 126 bp, C/C genotipi: 186 bp ve 126 bp olarak belirlendi.

## **İstatistiksel Analizler**

İstatistiksel analizler, SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) Version 10.0 Paket Programı kullanılarak yapılmıştır. Kategorik olan verilerin karşılaştırılmasında ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testleri; ölçüm değerlerinin karşılaştırılmasında ise student t-testi kullanılmıştır. Risk değerlendirmesinde lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Genotiplerin nöropsikolojik testler ile ilişkisinin değerlendirilmesinde One-Way Anova testi kullanılmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanan bulgularda, farklılığın hangi gruptan kaynaklandığı post-hoc ikili karşılaştırmalar Tukey HSD düzeltmesi kullanılarak belirlenmiştir. Analizlerde %95 güven aralığında anlamlılık değeri  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışma grubu, 18-60 yaş arası Erişkin DEHB tanısı almış 139 vaka ve aynı yaş aralığında olan 106 sağlıklı bireyden oluşturulmuştur.

Vaka ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımları, medeni durumları, eğitim durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo-1).

**Tablo-1:** Çalışma Gruplarının Sosyodemografik Özellikleri

		<b>DEHB</b>	<b>Kontrol</b>	<b>p değeri</b>
		<b>Birey sayısı (%)</b>	<b>Birey Sayısı (%)</b>	
<b>*Yaş Ortalaması±SS</b>		27.12±9.77	27.86±7.88	0.515
<b>**Cinsiyet</b>	Kadın	61 (%43.9)	41 (%38.7)	0.435
	Erkek	78 (%56.1)	65 (%61.3)	
<b>**Medeni Durum</b>	Bekar	86 (%61.9)	51 (%48.1)	0.103
	Evli	48 (%34.5)	53 (%50.0)	
	Dul	2 (%1.4)	1 (%0.9)	
	Boşanmış	3 (%2.2)	1 (%0.9)	
<b>**Eğitim Durumu</b>	İlkokul	17 (%12.2)	21 (%19.8)	0.357
	Ortaokul	33 (%23.7)	19 (%17.9)	
	Lise	45 (%32.4)	34 (%32.1)	
	Yüksek okul	44 (%31.7)	32 (%30.2)	

SS=Standart sapma \*t testi uygulanmıştır. \*\*Kikare testi uygulanmıştır.

Çalışmaya alınan 139 Erişkin DEHB hastasının 40'ı (%28.8) “dikkat eksikliğinin ön planda olduğu tip”, 39'u (%28.1) “hiperaktivite ve dürtüselliğin ön planda olduğu tip”, 60'ı (%43.2) “bileşik tip” tanısı almıştır.

Cinsiyete göre alt tiplerin sıklığına bakıldığında; hem kadınlarda (%39.3), hem erkeklerde (%46.2) birleşik tipin ilk sırada geldiği saptanmıştır. Ancak bu sıklıklar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo-2).

**Tablo-2:** Cinsiyete Göre DEHB Alt Tipleri

Cinsiyet	Dikkat eksikliği	Hiperaktivite	Bileşik	p* değeri
	Birey Sayısı (%)	Birey Sayısı (%)	Birey Sayısı (%)	
Kadın	20 (%32.8)	17 (%27.9)	24(%39.3)	0.614
Erkek	20 (%25.6)	22 (%28.2)	36 (%46.2)	

\*Kikare testi uygulanmıştır.

### Gruplara Ait VAMP2 Geni İns/Del Polimorfizmi Bulguları

Çalışmaya alınan 139 vakadan 5'inin, 106 kontrolden ise 7'sinin VAMP2 geni için genomik DNA'ları elde edilemediğinden bu gen için genotip dağılımı ve allel frekansı bulguları bölümüne dahil edilmemiştir.

Çalışma grupları VAMP2 geni İns/Del polimorfizmine göre karşılaştırıldığında DEHB grubunda İns alleli daha sık (vaka: %83.2, kontrol: %70.2), kontrol grubunda ise Del alleli daha sık (vaka:%16.8, kontrol:%29.8) gözlenmiş olup aradaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p=0.001$ ). Genotip frekansları karşılaştırıldığında ise DEHB grubunun %69.49'ünde İns/İns, %27.6'sında İns/Del, %3'ünde Del/Del genotipi, kontrol grubunun ise %42.4'ünde İns/İns, %55.6'sında İns/Del, %2'sinde Del/Del genotipi saptanmıştır. Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.000$ ).

DEHB grubunun %97'si, kontrol grubunun %98'si İns alleleline sahip olup aradaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Del alleleline sahip olup olmamalarına göre karşılaştırıldığında ise DEHB grubunun %30.6'sı, kontrol grubunun %57.6'sı Del alleleline sahip olup aradaki farklılık anlamlı bulunmuştur ( $p=0.000$ ) (Tablo-3).

**Tablo-3:** Gruplara Ait VAMP2 Geni İns/Del Polimorfizmi Genotip ve Allel Frekansları

Allel frekansları	DEHB	Kontrol	p* değeri
	Allel sayısı (%)	Allel sayısı (%)	
İns	223 (%83.2)	139 (%70.2)	
Del	45 (%16.8)	59 (%29.8)	<b>0.001**</b>
Toplam	268 (%100.0)	198 (%100.0)	
Genotip frekansları	Birey Sayısı (%)	Birey Sayısı (%)	
İns/İns	93 (%69.49)	42 (%42.4)	
İns/Del	37 (%27.6)	55 (%55.6)	<b>0.000**</b>
Del/Del	4 (%3.0)	2 (%2.0)	
Toplam	134 (%100.0)	99 (%100.0)	
İns veya Del Alleline sahip olma/olmama	Birey Sayısı (%)	Birey Sayısı (%)	
İns/İns+İns/Del	130 (%97.0)	97 (%98.0)	1.000
Del/Del+İns/Del	41 (%30.6)	57 (%57.6)	<b>0.000**</b>

\*Kikare testi uygulanmıştır. \*\*p<0.05

VAMP2 geni İns/Del polimorfizmi İns/İns ve İns/Del genotiplerinin yapılan ikili karşılaştırmasında İns/İns genotipi DEHB grubunda (%71.5), İns/Del genotipi kontrol grubunda (%56.7) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek oranda saptanmıştır (p=0.000). İns/İns ve Del/Del genotipleri ve İns/Del ve Del/Del genotiplerinin yapılan ikili karşılaştırmalarında ise anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo-4).

**Tablo-4:** Gruplara Ait VAMP2 Geni İns/Del Polimorfizmi Genotiplerinin İkili Karşılaştırmaları

	<b>DEHB</b>	<b>Kontrol</b>	<b>p* değeri</b>
	<b>Birey sayısı (%)</b>	<b>Birey sayısı (%)</b>	
İns/İns	93 (%71.5)	42 (%43.3)	<b>0.000**</b>
İns/Del	37 (%27.5)	55 (%56.7)	
Toplam	130 (%100.0)	97 (%100.0)	
	<b>Birey Sayısı (%)</b>	<b>Birey Sayısı (%)</b>	
İns/İns	93 (%95.9)	42 (%95.5)	1.000
Del/Del	4 (%4.1)	2 (%4.5)	
Toplam	97 (%100.0)	44 (%100.0)	
	<b>Birey Sayısı (%)</b>	<b>Birey Sayısı (%)</b>	
İns/Del	37 (%90.2)	55 (%96.5)	0.233
Del/Del	4 (%9.8)	2 (%3.5)	
Toplam	41 (%100.0)	57 (%100.0)	

\*Kikare testi uygulanmıştır. \*\*p<0.05

Yapılan lojistik regresyon analizine göre; İns/İns genotipi referans alındığında, İns/Del genotipinin DEHB için 0.4 kat koruyucu etki gösterdiği bulunmuştur (p=0.000, %95 CI:0.186–0.611). İns/Del genotipi referans alındığında İns/İns genotipine sahip olan bireylerin 3 kat daha fazla DEHB riskine sahip oldukları saptanmıştır (p=0.000, %95 CI:1.637-5.362). İns alleleline sahip olan bireylerin ise, Del alleleline sahip olan bireylere göre 2 kat daha fazla hastalık riskine sahip oldukları saptanmıştır (p=0.011, %95 CI:1.166–3.283).

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu alt tipleri ile genotip dağılımları karşılaştırıldığında; İns/İns genotipi en sık dikkat eksikliğinin önde geldiği tipte (%74.4), İns/Del genotipi en sık bileşik tipte (%31.0) saptanmıştır. Del/Del genotipi ise hiperaktivite-dürtüsellik önde geldiği tipte 2 vakada (%5.4), dikkat eksikliğinin önde geldiği ve bileşik tipte 1 vakada (sırasıyla %2.6, %1.7) saptanmıştır. Alt tipler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo-5).

**Tablo-5:** DEHB Alt Tiplerinin VAMP2 Geni İns/Del Polimorfizmi Genotip Dağılımları

Genotip	Dikkat Eksikliği	Hiperaktivite	Bileşik	p* değeri
	Birey Sayısı (%)	Birey Sayısı(%)	Birey Sayısı (%)	
İns/İns	29 (%74.4)	25 (%67.6)	39 (%67.2)	0.774
İns/Del	9 (%23.1)	10 (%27.0)	18 (%31.0)	
Del/Del	1 (%2.6)	2 (%5.4)	1 (%1.7)	
<b>Toplam</b>	39 (%100.0)	37 (%100.0)	58(%100.0)	

\*Kikare testi uygulanmıştır.

### **Gruplara Ait Sinapsin III Geni -196 G>A Polimorfizmi Bulguları**

Çalışmaya alınan 139 vakadan 5'inin, 106 kontrolden ise 6'sının Sinapsin III geni -196 G>A polimorfizmi için genomik DNA'ları elde edilemediğinden bu polimorfizm için genotip dağılımı ve allel frekansı bulguları bölümüne dahil edilmemiştir.

Çalışma grupları Sinapsin III geni -196 G>A polimorfizmine göre karşılaştırılmıştır. Gruplarda en sık G alleli (vaka: %64.9, kontrol: %62.0) ve G/A genotipi (vaka: %47.8, kontrol: %54.0) saptanmıştır. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla p=0.515, p=0.610).

Gruplar G veya A alleleline sahip olup olmamalarına göre karşılaştırıldığında DEHB grubunun %88.8'i, kontrol grubunun %89'u G alleleline, DEHB grubunun %59'u, kontrol grubunun %65'i A alleleline sahip olup gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla p=0.963, p=0.347) (Tablo-6).

**Tablo-6:** Gruplara Ait Sinapsin III Geni -196 G>A Polimorfizmi Genotip ve Allel Frekansları

Allel frekansları	DEHB	Kontrol	p* değeri
	Allel sayısı (%)	Allel sayısı (%)	
G	174 (%64.9)	124 (%62.0)	
A	94 (%35.1)	76 (%38.0)	0.515
<b>Toplam</b>	268 (%100.0)	200 (%100.0)	
Genotip frekansları	Birey Sayısı (%)	Birey Sayısı (%)	
G/G	55 (%41.0)	35(%35.0)	
G/A	64 (%47.8)	54 (%54.0)	0.610
A/A	15 (%11.2)	11 (%11.0)	
<b>Toplam</b>	134 (%100.0)	100 (%100.0)	
G veya A alleleline sahip olma/olmama	Birey Sayısı (%)	Birey Sayısı (%)	
G/G+G/A	119 (%88.8)	89 (%89.0)	0.963
A/A+G/A	79 (%59.0)	65 (%65.0)	0.347

\*Kikare testi uygulanmıştır.

Sinapsin III Geni -196 G>A polimorfizmi bulgularında çalışma grupları arasında anlamlı farklılık bulunmadığı için DEHB alt tipleri genotip dağılımları karşılaştırılmamıştır.

### **Gruplara Ait Sinapsin III Geni -631 C>G Polimorfizmi Bulguları**

Çalışmaya alınan 139 vakadan 5'inin, 106 kontrolden ise 7'sinin Sinapsin III geni -631 C>G polimorfizmi için genomik DNA'ları elde edilemediğinden bu polimorfizm için genotip dağılımı ve allel frekansı bulguları bölümüne dahil edilmemiştir.

Sinapsin III geni -631 C>G polimorfizmine göre gruplar karşılaştırıldıklarında her iki grupta da en sık C alleli (vaka:%69.4, kontrol:%70.2) saptanmış olup aradaki farklılık anlamlı bulunmamıştır (p=0.853). Genotip frekansları karşılaştırıldığında ise



DEHB grubunun %40.3'ünde C/C, %58.2'sinde C/G, %1.5'inde G/G genotipi, kontrol grubunun ise %47.5'inde C/C, %45.5'inde C/G, %7.1'inde G/G genotipi saptanmıştır. Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.030).

DEHB grubunun %59.7'si, kontrol grubunun %52.5'i G alleleline sahip olup aradaki farklılık anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). C alleleline sahip olup olmamalarına göre karşılaştırıldığında ise DEHB grubunun %98.5'i, kontrol grubunun %92.9'u C alleleline sahip olup aradaki farklılık anlamlı bulunmuştur (p=0.039) (Tablo-7).

**Tablo-7:** Gruplara Ait Sinapsin III Geni -631 C>G Polimorfizmi Genotip ve Allel Frekansları

Allel frekansları	DEHB	Kontrol	p*
	Allel sayısı (%)	Allel sayısı (%)	değeri
<b>C</b>	186 (%69.4)	139 (%70.2)	0.853
<b>G</b>	82 (%30.6)	59 (%29.8)	
<b>Toplam</b>	268 (%100.0)	198 (%100.0)	
Genotip frekansları	Birey Sayısı (%)	Birey Sayısı (%)	0.030**
<b>C/C</b>	54 (%40.3)	47 (%47.5)	
<b>C/G</b>	78 (%58.2)	45 (%45.5)	
<b>G/G</b>	2 (%1.5)	7 (%7.1)	
<b>Toplam</b>	134 (%100.0)	99 (%100.0)	
C veya G alleleline sahip olma/olmama	Birey Sayısı (%)	Birey Sayısı (%)	0.039**
<b>C/C+C/G</b>	132 (%98.5)	92 (%92.9)	
<b>G/G+C/G</b>	80 (%59.7)	52 (%52.5)	

\*Kikare testi uygulanmıştır. \*\*p<0.05

Sinapsin III geni -631 C>G polimorfizmi C/G ve G/G genotiplerinin yapılan ikili karşılaştırmasında C/G genotipi DEHB grubunda (%97.5), G/G genotipi kontrol grubunda (%13.5) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek oranda saptanmıştır

(p=0.000). C/C ve C/G genotiplerinin ve C/C ve G/G genotiplerinin yapılan ikili karşılaştırmalarında ise anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo-8).

**Tablo-8:** Gruplara Ait Sinapsin III geni -631 C>G Polimorfizmi Genotiplerinin İkili Karşılaştırmaları

Genotip	DEHB Birey sayısı (%)	Kontrol Birey sayısı (%)	p* değeri
C/C	54 (%40.9)	47 (%51.1)	
C/G	78 (%59.1)	45 (%48.9)	0.132
Toplam	101 (%100.0)	92 (%100.0)	
	<b>Birey Sayısı (%)</b>	<b>Birey Sayısı (%)</b>	
C/C	54 (%96.4)	47 (%87.0)	
G/G	2 (%3.6)	7 (%13.0)	0.091
Toplam	56 (%100.0)	54 (%100.0)	
	<b>Birey Sayısı (%)</b>	<b>Birey Sayısı (%)</b>	
C/G	78 (%97.5)	45 (%86.5)	
G/G	2 (%2.5)	7 (%13.5)	<b>0.028**</b>
Toplam	80 (%100.0)	52 (%100.0)	

\*Kikare testi uygulanmıştır. \*\*p<0.05

Yapılan lojistik regresyon analizinde; C/C+C/G genotipi referans alındığında G/G genotipinin DEHB için 0.1 kat koruyucu etki gösterdiği bulunmuştur (p=0.005, %95 CI:0.005–0.388).

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu alt tipleri ile genotip dağılımları karşılaştırıldığında; C/C genotipi en sık bileşik tipte (%44.8), C/G genotipi en sık dikkat eksikliğinin önde geldiği tipte (%64.1) saptanmıştır. G/G genotipi ise dikkat eksikliğinin önde geldiği tipte saptanmamış olup hiperaktivite-dürtüsellik önde geldiği tipte ve bileşik tipte 1 vakada (sırasıyla %2.7, %1.7) saptanmıştır. Alt tipler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.741) (Tablo-9).

**Tablo-9:** DEHB Alt Tiplerinin Sinapsin III Geni -631 C>G Polimorfizmi Genotip Dağılımları

Genotip	Dikkat Eksikliği	Hiperaktivite	Bileşik	p* değeri
	Birey Sayısı (%)	Birey Sayısı(%)	Birey Sayısı (%)	
C/C	14 (%35.9)	14 (%37.8)	26 (%44.8)	0.741
C/G	25 (%64.1)	22 (%59.5)	31 (%53.4)	
G/G	0 (%0.0)	1 (%2.7)	1 (%1.7)	
<b>Toplam</b>	39 (%100.0)	37 (%100.0)	58(%100.0)	

\*Kikare testi uygulanmıştır.

### **Gruplara Ait Sintaksin 1A Geni İtron 7 Polimorfizmi Bulguları**

Çalışmaya alınan 139 vakadan 5'inin, 106 kontrolden ise 8'inin sintaksin 1A geni için genomik DNA'ları elde edilemediğinden bu gen için genotip dağılımı ve allel frekansı bulguları bölümüne dahil edilmemiştir.

Gruplar sintaksin 1A geni intron 7 polimorfizmine göre karşılaştırıldığında DEHB grubunda T alleli daha sık (vaka: %43.3, kontrol: %24.5), kontrol grubunda ise C alleli daha sık (vaka:%56.7, kontrol:%75.5) gözlenmiş olup aradaki fark anlamlı bulunmuştur (p=0.000). Genotip frekansları karşılaştırıldığında ise DEHB grubunun %14.9'unda T/T, %56.7'sinde T/C, %28.4'ünde C/C genotipi, kontrol grubunun ise %6.1'inde T/T, %36.7'sinde T/C, %57.1'inde C/C genotipi saptanmıştır. Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.000).

DEHB grubunun %71.6'sı, kontrol grubunun %42.9'u T allele, DEHB grubunun %85.1'i, kontrol grubunun %93.9'u C allele sahip olup aradaki farklılık anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p=0.000, p=0.036) (Tablo-10).

**Tablo-10:** Gruplara Ait Sintaksin 1A Geni İtron 7 Polimorfizmi Genotip ve Allel Frekansları

Allel frekansları	DEHB	Kontrol	P* değeri
	Allel sayısı (%)	Allel sayısı (%)	
T	116 (%43.3)	48 (%24.5)	
C	152 (%56.7)	148 (%75.5)	<b>0.000**</b>
<b>Toplam</b>	<b>268 (%100.0)</b>	<b>196 (%100.0)</b>	
Genotip frekansları	Birey Sayısı (%)	Birey Sayısı (%)	
T/T	20 (%14.9)	6 (%6.1)	
T/C	76 (%56.7)	36 (%36.7)	
C/C	38 (%28.4)	56 (%57.1)	<b>0.000**</b>
<b>Toplam</b>	<b>134 (%100.0)</b>	<b>98 (%100.0)</b>	
T veya C alleline sahip olma/olmama	Birey Sayısı (%)	Birey Sayısı (%)	
T/T+T/C	96 (%71.6)	42 (%42.9)	<b>0.000**</b>
C/C+T/C	114 (%85.1)	92 (%93.9)	<b>0.036**</b>

\*Kikare testi uygulanmıştır. \*\*p<0.05

Sintaksin 1A geni intron 7 polimorfizmi T/T ve C/C genotiplerinin yapılan ikili karşılaştırmasında T/T genotipi DEHB grubunda (%34.5), C/C genotipi kontrol grubunda (%90.3) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek oranda saptanmıştır (p=0.001). T/C ve C/C genotiplerinin yapılan ikili karşılaştırmasında ise T/C genotipi DEHB grubunda (%66.7), C/C genotipi kontrol grubunda (%60.9) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek oranda saptanmıştır (p=0.000). T/T ve T/C genotiplerinin yapılan ikili karşılaştırmasında ise anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo-11).

**Tablo-11:** Gruplara Ait Sintaksin 1A Geni İtron 7 Polimorfizmi Genotiplerinin İkili Karşılaştırmaları

Genotip	DEHB	Kontrol	p* değeri
	Birey sayısı (%)	Birey sayısı (%)	
T/T	20 (%20.8)	6 (%14.3)	0.365
T/C	76 (%79.2)	36 (%85.7)	
Toplam	96 (%100.0)	42 (%100.0)	
	Birey Sayısı (%)	Birey Sayısı (%)	
T/T	20 (%34.5)	6 (%9.7)	0.001**
C/C	38 (%65.5)	56 (%90.3)	
Toplam	58 (%100.0)	62 (%100.0)	
	Birey Sayısı (%)	Birey Sayısı (%)	
T/C	76 (%66.7)	36 (%39.1)	0.000**
C/C	38 (%33.3)	56 (%60.9)	
Toplam	114 (%100.0)	92 (%100.0)	

\*Kikare testi uygulanmıştır. \*\*p<0.05

Yapılan lojistik regresyon analizine göre; T/T+T/C genotipi referans alındığında C/C genotipinin diğerlerine göre DEHB için 0.3 kat koruyucu etki gösterdiği bulunmuştur (p=0.000, %95 CI:0.178–0.584). T alleleline sahip olan bireylerin, C alleleline sahip olan bireylere göre 2.6 kat daha fazla hastalık riskine sahip oldukları saptanmıştır (p=0.000, %95 CI:1.667–4.001).

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu alt tipleri ile genotip dağılımları karşılaştırıldığında; T/T ve T/C genotipi en sık dikkat eksikliğinin önde geldiği tipte (sırasıyla %17.9, %64.1), C/C genotipi en sık bileşik tipte (%36.2) saptanmıştır. Alt tipler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.406) (Tablo-12).

**Tablo-12:** DEHB Alt Tiplerinin Sintaksin 1A Geni İtron 7 Polimorfizmi Genotip Dağılımları

Genotip	Dikkat Eksikliği	Hiperaktivite	Bileşik	p* değeri
	Birey Sayısı (%)	Birey Sayısı(%)	Birey Sayısı (%)	
T/T	7 (%17.9)	6 (%16.2)	7 (%12.1)	0.406
T/C	25 (%64.1)	21 (%56.8)	30 (%51.7)	
C/C	7 (%17.9)	10 (%27.0)	21 (%36.2)	
<b>Toplam</b>	39 (%100.0)	37 (%100.0)	58(%100.0)	

\*Kikare testi uygulanmıştır.

### **Nöropsikolojik Testler**

Nöropsikolojik testler çalışmaya alınan 139 vakadan 51'ine, 106 kontrolden 42'sine uygulanabilmektedir. Bu bölümdeki istatistiksel analizlere nöropsikolojik testler uygulanmayan vaka ve kontroller dahil edilmemiştir.

### **Bellek ve Dikkat Testleri**

Sayı dizileri testi düz sayı alt testinde DEHB grubu kontrol grubuna göre düşük performans göstermiş olup aradaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p=0.048$ ). Sayı dizileri diğer alt testlerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Sözel bellek süreçleri testinde DEHB grubu kontrol grubuna göre daha kötü performans göstermiştir. Alt testlerde uzun süreli bellek kendiliğinden hatırlama ( $p=0.019$ ), toplam öğrenme puanı ( $p=0.012$ ) ve tutarsızlık puanında ( $p=0.030$ ) DEHB grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur. Sözel bellek süreçleri testi en yüksek öğrenme puanında ise anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo-13).

**Tablo-13:** Gruplara Göre Bellek ve Dikkat Testleri Puanları

	<b>DEHB</b> <b>X ± SD</b>	<b>Kontrol</b> <b>X ± SD</b>	<b>p*</b> <b>değeri</b>
<b>Sayı Dizileri Testi</b>			
Düz sayı	6.14 ± 1.96	6.93 ± 1.81	<b>0.048**</b>
Ters sayı	6.22 ± 2.11	6.71 ± 1.89	0.238
Fark	-0.08 ± 1.73	0.21 ± 1.47	0.388
<b>Sözel Bellek Testi</b>			
En yüksek öğrenme puanı	14.39 ± 1.27	14.79 ± 0.90	0.084
Uzun süreli bellek kendiliğinden hatırlama	12.43 ± 1.85	13.24 ± 1.30	<b>0.019**</b>
Toplam öğrenme puanı	121.02 ± 16.20	128.62 ± 11.28	<b>0.012**</b>
Tutarsızlık	3.53 ± 3.29	2.29 ± 2.12	<b>0.030**</b>

\* t testi

uygulanmıştır. \*\* p&lt; 0.05

### **Yürütücü İşlev Testleri**

Çalışma grupları yürütücü işlev testlerinden, Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) performansına göre karşılaştırıldığında, DEHB grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo-14).

Stroop testi performansına göre DEHB ve kontrol grubu karşılaştırıldığında süre farkı'nda anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0.004). Diğer alt testlerde anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo-14).

**Tablo-14:** Gruplara Göre Yürütücü İşlev Test Puanları

	<b>DEHB</b> <b>X ± SD</b>	<b>Kontrol</b> <b>X ± SD</b>	<b>p* değeri</b>
<b>Wisconsin kart eşleme testi</b>			
Tamamlanan kategori sayısı	4.67 ± 1.74	4.88 ± 1.71	0.553
Perseveratif Tepki sayısı	16.51 ± 18.58	12.0 ± 11.23	0.153
Perseveratif hata sayısı	15.45 ± 18.32	10.76 ± 11.35	0.135
Perseveratif hata yüzdesi	12.45 ± 14.75	7.81 ± 7.24	0.052
Kavramsal düzey Tepki sayısı	54.19 ± 17.22	58.05 ± 15.15	0.260
Kavramsal düzey Tepki yüzdesi	55.29 ± 23.82	59.59 ± 22.21	0.374
Kurulumu sürdürmede başarısızlık	0.75 ± 1.34	0.55 ± 0.99	0.430
<b>Stroop testi</b>			
Yanlış sayısı	0.80 ± 1.51	0.83 ± 1.58	0.927
Düzeltilme	2.65 ± 2.18	1.88 ± 1.97	0.081
Süre farkı	44.69 ± 17.69	36.0 ± 10.13	<b>0.004**</b>

\* t testi uygulanmıştır. \*\* p<0.05

## **Çalışılan Genlerin Nöropsikolojik Test Performansları Üzerine Etkisi**

Çalışmaya alınan genlerin polimorfizmlerinin genotipleri, nöropsikolojik test bulguları açısından karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma, DEHB ve kontrol grubunun toplamından oluşan çalışma grubu, DEHB grubu ve kontrol grubu olmak üzere her bir grup için ayrı ayrı yapılmıştır.

VAMP2 geni İns/Del polimorfizminin Del/Del genotipi için n=1 olduğundan bu genotip istatistiksel analize alınmamıştır. Çalışma grubunda, sayı dizileri testi düz



sayı ile ters sayı arasındaki fark açısından İns/İns genotipi ile İns/Del genotipi arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0.005$ ). İns/İns genotipine sahip bireylerin düz sayı testinde ters sayı testine göre daha yüksek performans gösterdiği, İns/Del genotipine sahip bireylerin ise ters sayı testinde düz sayı testine göre daha yüksek performans gösterdiği saptanmıştır. Sözel bellek testi tutarsızlık puanı, İns/İns genotipine sahip bireylerde İns/Del genotipine sahip bireylere göre daha yüksek olup aradaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p=0.004$ ). Stroop testi yanlış sayısı İns/İns genotipine sahip bireylerde İns/Del genotipine sahip bireylere göre daha düşük olup aradaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p=0.047$ ) (Tablo-15). Çalışma grubunda İns/Del polimorfizmi genotipleri arasında diğer nöropsikolojik test bulguları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Kontrol grubunda VAMP2 geni İns/Del polimorfizmi genotipleri, nöropsikolojik test bulguları açısından karşılaştırıldığında, sayı dizileri testi düz sayı ile ters sayı arasındaki fark açısından İns/İns genotipi ile İns/Del genotipi arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0.015$ ). İns/İns genotipine sahip bireylerdeki farkın düz sayı lehine olduğu, İns/Del genotipine sahip bireylerdeki farkın ters sayı lehine olduğu saptanmıştır. Sözel bellek testi tutarsızlık puanı, İns/İns genotipine sahip bireylerde İns/Del genotipine sahip bireylere göre daha yüksek olup aradaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p=0.024$ ). Stroop testi yanlış sayısı İns/İns genotipine sahip bireylerde İns/Del genotipine sahip bireylere göre daha düşük olup aradaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p=0.043$ ) (Tablo-15). Kontrol grubunda, İns/Del polimorfizmi genotipleri arasında diğer nöropsikolojik test bulguları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

DEHB grubunda, VAMP2 geni İns/Del polimorfizmi genotipleri arasında nöropsikolojik test bulguları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo-15:** VAMP2 Geni İns/Del Polimorfizminin Nöropsikolojik Testlerle İlişkisi

	VAMP2 Geni İns/Del Polimorfizmi		p*
	İns/İns X ± SD	İns/Del X ± SD	
<b>DEHB+Kontrol Grubu</b>			
Sayı Dizileri testi Fark	0.33±1.49	-0.69±1.65	0.005
Sözel Bellek Testi Tutarsızlık	3.63±3.21	2.0 ±1.93	0.004
Stroop testi Yanlış Sayısı	0.58±1.30	1.38±1.90	0.047
<b>Kontrol Grubu</b>			
Sayı Dizileri testi Fark	0.68±1.25	-0.50±1.59	0.015
Sözel Bellek Testi Tutarsızlık	3.09±2.33	1.50±1.59	0.024
Stroop Testi Yanlış Sayısı	0.32±0.57	1.56±2.22	0.043

\* t testi uygulanmıştır.

Sinapsin III geni -196 G>A polimorfizminin genotipleri, nöropsikolojik test bulguları açısından karşılaştırıldığında çalışma grubunda sayı dizileri testi düz sayı alt testinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0.010). Bu farklılığın nereden kaynaklandığını anlamak için Tukey HSD düzeltmesi yapılmıştır. G/A genotipine sahip olan bireylerin G/G genotipine sahip olan bireylere göre düz sayı alt test performanslarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha iyi olduğu saptanmıştır (p=0.007, tukey HSD düzeltmeli). DEHB grubunda da sayı dizileri testi düz sayı alt testinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0.012). G/A genotipi ile G/G genotipi arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p=0.029, tukey HSD düzeltmeli). G/A genotipine sahip olan bireylerin düz sayı alt test performanslarının G/G genotipine sahip olan bireylere göre daha iyi olduğu saptanmıştır (Tablo-16). Çalışma grubu ve DEHB grubunda Sinapsin III geni -196 G>A polimorfizminin genotipleri arasında diğer nöropsikolojik test bulguları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0.05). Kontrol grubunda Sinapsin III geni -196 G>A polimorfizminin genotipleri arasında herhangi bir nöropsikolojik test bulgusu açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05).

**Tablo-16:** Sinapsin III Geni -196 G>A Polimorfizminin Nöropsikolojik Testlerle İlişkisi

	Sinapsin III Geni -196 G>A Polimorfizmi			p*	Karşılaştırma
	G/G X ± SD	G/A X ± SD	A/A X ± SD		
<b>DEHB+Kontrol Grubu</b>					
Sayı Dizileri testi Düz Sayı	5.73±1.01	7.07±2.16	6.36±2.54	0.010	G/A>G/G (p=0.007)**
<b>DEHB Grubu</b>					
Sayı Dizileri testi Düz Sayı	5.48±0.87	6.96±2.36	4.80±2.17	0.012	G/A>G/G (p=0.029)**

\*One-Way ANOVA testi uygulanmıştır.

\*\* Tukey HSD düzeltmesi uygulanmıştır.

Sinapsin III geni -631 C>G polimorfizminin genotipleri, nöropsikolojik test bulguları açısından karşılaştırıldığında çalışma grubunda, sayı dizileri testi düz sayı ile ters sayı arasındaki fark açısından genotipler arasında anlamlı fark bulunmuştur (p=0.045). G/G genotipine sahip bireylerdeki farkın düz sayı lehine olduğu, C/G genotipine sahip bireylerdeki farkın ters sayı lehine olduğu saptanmıştır. G/G genotipine sahip bireylerde sayı dizileri testindeki fark C/G genotipine sahip bireylere göre sınırda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p= 0.050, tukey HSD düzeltmeli). Kontrol grubunda ise sayı dizileri testi düz sayı ile ters sayı arasındaki fark açısından genotipler arasında anlamlılığa yakın fark bulunmuştur (p=0.052). G/G genotipine sahip bireylerde sayı dizileri testindeki farkın C/G genotipine sahip bireylere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0.043, tukey HSD düzeltmeli). Stroop testi düzeltmede genotipler arasında anlamlı fark bulunmuştur (p=0.021). C/C genotipine sahip bireylerde düzeltmenin C/G genotipine sahip bireylere göre anlamlı düzeyde daha fazla olduğu saptanmıştır (p=0.016, tukey HSD düzeltmeli) (Tablo-17). Çalışma grubu ve kontrol grubunda genotipler arasında diğer nöropsikolojik test bulguları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0.05). DEHB grubunda Sinapsin III geni -631 C>G polimorfizminin genotipleri ile herhangi bir nöropsikolojik test arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0.05).

**Tablo-17:** Sinapsin III Geni -631 C>G Polimorfizminin Nöropsikolojik Testlerle İlişkisi

<b>Sinapsin III Geni -631 C&gt;G Polimorfizmi</b>					
	<b>C/C</b>	<b>C/G</b>	<b>G/G</b>	<b>p*</b>	<b>Karşılaştırma</b>
	<b>X ± SD</b>	<b>X ± SD</b>	<b>X ± SD</b>		
<b>DEHB+Kontrol Grubu</b>					
Sayı Dizileri testi Fark	0.18±1.33	-0.23±1.70	2.00±1.73	0.045	G/G>C/G (p=0.050)**
<b>Kontrol Grubu</b>					
Sayı Dizileri testi Fark	0.27±1.10	-0.19±1.57	2.00±1.73	0.052	G/G>C/G (p=0.043)**
Stroop Testi Düzeltme	3.07±2.60	1.24±1.18	1.67±0.58	0.021	C/C>C/G (p=0.016)**

\* One-Way ANOVA testi uygulanmıştır.

\*\*Tukey HSD düzeltmesi uygulanmıştır.

Sintaksin 1A geni intron 7 polimorfizminin genotipleri, nöropsikolojik test bulguları açısından karşılaştırıldığında çalışma grubunda sayı dizileri testi düz sayı alt testinde genotipler arasında anlamlılığa yakın fark bulunmuştur (p=0.053). Tukey HSD düzeltmesinde bu farklılığın anlamlılığa daha yakın p değerine sahip T/T genotipi ile T/C genotipinin karşılaştırılmasından kaynaklandığı saptanmıştır. T/T genotipine sahip olan bireylerin T/C genotipine sahip olan bireylere göre düz sayı alt test performanslarının daha iyi olduğu saptanmıştır (p=0.079, tukey HSD düzeltmeli) (Tablo-18). Çalışma grubunda genotipler arasında diğer nöropsikolojik test bulguları açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05). Kontrol ve DEHB grubunda sintaksin 1A geni intron 7 polimorfizmi genotipleri ile herhangi bir nöropsikolojik test arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0.05).

**Tablo-18:** Sintaksin 1A Geni İtron 7 Polimorfizminin Nöropsikolojik Testlerle İlişkisi

<b>Sintaksin 1A Geni İtron 7 Polimorfizmi</b>					
	<b>T/T</b>	<b>T/C</b>	<b>C/C</b>	<b>p*</b>	<b>Karşılaştırma</b>
	<b>X ± SD</b>	<b>X ± SD</b>	<b>X ± SD</b>		
<b>DEHB+Kontrol Grubu</b>					
Sayı Dizileri testi Düz Sayı	7.46±2.34	6.04±1.71	6.81±2.04	0.053	T/T>T/C (p=0.079)**

\* One-Way ANOVA testi uygulanmıştır. \*\*Tukey HSD düzeltmesi uygulanmıştır.

## Nörolojik Değerlendirme

Nörolojik değerlendirme çalışmaya alınan 139 vakadan 59'una, 106 kontrolden 44'üne yapılabilmektedir. Bu bölümdeki istatistiksel analizlere nörolojik değerlendirmesi yapılamayan vaka ve kontroller dahil edilmemiştir.

DEHB grubu, kontrol grubuna göre motor koordinasyon ve duysal bütünleştirme testlerinde anlamlı olarak daha kötü performans göstermiştir (motor koordinasyon  $p=0.025$ , duysal bütünleştirme  $p=0.001$ ). Karmaşık motor hareketler, diğer testleri ve silik nörolojik belirti toplam puanında DEHB ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo-19).

**Tablo-19:** Gruplara Göre Nörolojik Değerlendirme Ölçeği Puanları

	<b>DEHB</b> <b>X ± SD</b>	<b>Kontrol</b> <b>X ± SD</b>	<b>p* değeri</b>
Motor koordinasyon	<b>0.17 ± 0.46</b>	<b>0.02 ± 0.15</b>	<b>0.025**</b>
Karmaşık motor hareketler	<b>0.83 ± 1.02</b>	<b>1.0 ± 1.31</b>	0.462
Duysal bütünleştirme	<b>1.12 ± 1.44</b>	<b>0.39 ± 0.75</b>	<b>0.001**</b>
Diğer	<b>0.71 ± 1.13</b>	<b>1.0 ± 1.31</b>	0.235
Silik Nörolojik Belirti Toplam Puanı	<b>2.83 ± 3.08</b>	<b>2.41 ± 2.35</b>	0.450

\* t testi uygulanmıştır. \*\* $p<0.05$

Nörolojik değerlendirme ölçeği (NDÖ)'nin alt ölçek maddelerine göre karşılaştırıldığında DEHB grubu, kontrol grubuna göre; başparmak opozisyonu, söndürme, işitsel görsel bütünleştirme testlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kötü performans göstermiştir (başparmak opozisyonu  $p=0.013$ , söndürme  $p=0.016$ , işitsel görsel bütünleştirme  $p=0.011$ ). Diğer alt ölçek maddelerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo-20).

**Tablo-20:** Gruplara Göre Motor Koordinasyon, Karmaşık Motor Hareketler ve Duyusal Bütünleştirme Alt Ölçek Maddelerinin Puanları

	<b>DEHB</b> <b>X ± SD</b>	<b>Kontrol</b> <b>X ± SD</b>	<b>p* değeri</b>
<b>Motor Koordinasyon</b>			
Burun-topuk yürüyüşü	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	
Hızlı değişen hareketler	0.68 ± 0.31	0.00 ± 0.00	0.103
Başparmak opozisyonu	0.10 ± 0.31	0.00 ± 0.00	<b>0.013**</b>
Disdiadokinezi	0.00 ± 0.00	0.02 ± 0.15	0.323
<b>Karmaşık Motor Hareketler</b>			
Yumruk halka	0.30 ± 0.56	0.25±0.65	0.648
Yumruk-kenar-avuç içi	0.34 ± 0.18	0.00 ± 0.00	0.159
Ozeretski testi	0.42 ± 0.56	0.52 ± 0.66	0.416
Ritm B	0.07 ± 0.25	0.23 ± 0.52	0.067
<b>Duyusal Bütünleştirme</b>			
Söndürme	0.17 ± 0.42	0.23 ± 0.15	<b>0.016**</b>
Grafestezi	0.37 ± 0.64	0.20 ± 0.55	0.157
Sterognozisi	0.05 ± 0.22	0.00 ± 0.00	0.083
Sağ-sol karıştırma	0.24 ± 0.47	0.11 ± 0.39	0.146
İşitsel-görsel bütünleştirme	0.29 ± 0.67	0.05 ± 0.21	<b>0.011**</b>

\*t testi uygulanmıştır. \*\*p>0.05

“Diğer” alt ölçek maddelerine göre gruplar karşılaştırıldığında DEHB grubu kontrol grubuna göre bellek 5 dakika, sinkinezi ve bakışı sabit tutma güçlüğü testlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kötü performans göstermiştir (bellek 5 dakika p=0.001, sinkinezi p=0.007, bakışı sabit tutma güçlüğü p=0.028). Diğer maddelerde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo-21).

**Tablo-21: Çalışma Gruplarına Göre “Diğer” Alt Ölçek Maddelerinin Puanları**

	<b>DEHB</b>	<b>Kontrol</b>	<b>p* değeri</b>
	<b>X ± SD</b>	<b>X ± SD</b>	
<b>Diğer</b>			
Romberg	0.00±0.00	0.00±0.00	
Taşma hareketleri	0.00±0.00	0.00±0.00	
Tremor	0.17±0.13	0.00±0.00	0.390
Bellek 5 dakika	0.10±0.30	0.41±0.54	<b>0.001**</b>
Bellek 10 dakika	0.24±0.47	0.39±0.58	0.165
Ritm A	0.17±0.38	0.18±0.49	0.886
Sinkinezi	0.17 ± 0.33	0.00± 0.00	<b>0.007**</b>
Konverjans	0.00±0.00	0.00±0.00	
Bakışı sabit tutma güçlüğü	0.14±0.35	0.02±0.15	<b>0.028**</b>
Glabella refleksi	0.51±0.29	0.00±0.00	0.182
Dudak-uzatma refleksi	0.00±0.00	0.00±0.00	
Emme refleksi	0.00±0.00	0.00±0.00	
Yakalama refleksi	0.00±0.00	0.00±0.00	

\* t testi uygulanmıştır. \*\*p<0.05

## TARTIŞMA

Erişkin DEHB, %3.4 görülme sıklığı ile sık rastlanılan psikiyatrik bozukluklardan biri olduğu (32), erkeklerde kadınlara göre en az bir buçuk kat daha fazla görüldüğü dikkate alındığında (35), çalışmamızda da erkek hastalar (%56.1) kadın hastalardan fazla (%43.9) olup E/K oranı yaklaşık 1.3/1 olarak bulunması bildirimlerle örtüşmektedir. DEHB olan bireylerin %20-30'unun dikkat eksikliğinin önde geldiği tip, %15'inin hiperaktivite-dürtüsellik önde geldiği tip, %50-75'inin bileşik tip olduğu dikkate alındığında (162), çalışmamızda literatürde belirtildiği gibi en sık saptanan alt tip bileşik tip (%43.2) olup dikkatsizliğin önde geldiği tip %28.8, hiperaktivite-dürtüsellik önde geldiği tip %28.1 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda hiperaktivite-dürtüsellik önde geldiği tip oranının toplum genelinden yüksek bulunması, hiperaktivite-dürtüsellik olanların daha fazla yardım arayışı içinde olmaları ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Erişkin DEHB'de her iki cinsiyette de en sık görülen tipin bileşik tip olduğu, hiperaktivite-dürtüsellik önde geldiği tipin erkeklerde daha sık, dikkatsizliğin önde geldiği tipin kızlarda daha sık olduğu bildirilmiştir (163-165). Çalışmamızda da alt tiplerin cinsiyete göre görülme sıklıkları literatürle uyumlu olarak saptanmıştır.

DEHB'nin tedavisinde psikostimülan ilaçların etkili olmasının fark edilmesi üzerine genetik araştırmalar dopaminerjik yollara ve dopamin reseptörlerine odaklanmıştır (166). Son zamanlarda sorunun sadece dopaminle ilişkili olmadığı nörotransmitter salınımının düzenlenmesinde ve sinaptogenezde sorun olabileceği düşünülerek çalışmalar bu süreçlerde rol alan proteinlere yönelmiştir (91).

VAMP2 ve sintaksin 1A, SNAP-25 ile birlikte SNARE proteinleri olarak nörotransmitter salınımının düzenlenmesinde rol alan proteinlerdir (95,96). SNAP-25 geni ile DEHB arasındaki ilişki birçok çalışmada araştırılmıştır. SNAP-25 geni mikrosatellit bölgedeki (ATTT)<sub>n</sub> polimorfizmi ile DEHB arasında ilişkili bulunmuştur (167). SNAP-25 genine ait *MnII* ve *DdeI* polimorfizmleri ile DEHB arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda ise farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bir çalışmada *MnII* polimorfizmi için anlamlı bir ilişki bulunmadığı, ancak *DdeI* polimorfizmi ile DEHB arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (102). Bir



başka çalışmada ise SNAP-25 geni hem *MnII* hem de *DdeI* polimorfizmi ile DEHB arasında ilişki bulunmuştur (106). Bir metaanaliz çalışmasında ise SNAP-25 geni *MnII* polimorfizmi ile arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (105). Son yıllarda farmakogenetik araştırmalarda da SANP-25 geni ile DEHB arasındaki ilişkiden söz edilmektedir. Spontan hipertansif ratlarda yapılan bir çalışmada prefrontal kortekste azalmış olan SNAP-25 m-RNA sentezinin tekrarlayan amfetamin enjeksiyonları sonrasında düzeldiği bildirilmiştir (168). Ülkemizde Öner ve arkadaşlarının (107) DEHB olan 15 erişkin ve 16 çocuk üzerinde yaptığı fNIRS (*Fonksiyonel Near-Infrared Spectroscopy*) çalışmasında, metilfenidatın indüklediği beyindeki hemodinamik değişikliklerin SNAP-25 gen polimorfizmleri ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Tüm bu çalışmalar, SNAP-25 proteini ile birlikte aynı işlevde rol alan diğer proteinleri de gündeme getirmiştir. SNAP-25 geni ile DEHB arasında ilişki olduğunu gösteren birçok çalışma mevcut olup VAMP2 ve Sintaksin 1A geni ile DEHB ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmaya ulaşamamıştır. Ancak etiyopatogenezinde nörotransmitter salınımindaki düzenlenmenin önemli olduğu bazı psikiyatrik bozukluklar ile VAMP2 ve/veya sintaksin 1A geni arasındaki ilişki araştırılmıştır. Japon toplumunda yapılan şizofreni ile SNARE proteinlerinin ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada SNARE proteinleri olan sintaksin 1A, SNAP-25 ve VAMP2 genleri polimorfizmleri ile şizofreni arasında bir ilişki bulunmadığı belirtilmiştir (113). Japon toplumunda yapılan bir başka çalışmaya göre VAMP2 geni rs8067606, rs1061032, rs2278637 polimorfizmleri ile major depresyon hastalarının antidepresan yanıtı ile ilişkisi araştırılmış ve belirgin bir ilişki saptanmamıştır (111). DEHB ile eş tanı sıklığı yaklaşık %9.5 olan Bipolar Bozukluk hastalarında yapılan bir çalışmada VAMP2 geni rs2278637 ve rs8067606 polimorfizmleri ile Bipolar bozukluk arasında bir ilişki saptanmamıştır (169,170). VAMP2 geni İns/Del polimorfizmi, 2002 yılında 50 beyaz ırktan sağlıklı birey üzerinde yapılan bir genetik çalışma sonucu tanımlanmıştır. Çalışmada İns/Del polimorfizmi allel dağılımı, Ins alleli % 80, Del alleli % 20 oranında tespit edilmiştir (110). Ülkemizde 2009 yılında Tuba Gökdoğan (101) tarafından yapılan tez çalışmasında presinaptik proteinleri kodlayan genlerin polimorfizmleri ile Alzheimer Hastalığı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmada araştırılan genlerden biri olan VAMP2 geni İns/Del polimorfizmi açısından Alzheimer hastalarına ait allel dağılımı; % 87.5 Ins alleli, % 12.5 Del alleli, kontrol bireylerine ait allel dağılımı; % 79.5 İns alleli, % 20.5 Del

alleli olarak bulunmuştur. Allel frekansları ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Bizim çalışmamızda ise DEHB olan erişkinlerde İns alleli %83.2, Del alleli %16.8, kontrol grubunda ise İns alleli %70.2, Del alleli %29.8 olarak belirlenmiş olup aradaki fark anlamlı bulunmuştur. İns alleleline sahip olan bireylerin, Del alleleline sahip olan bireylere göre 2 kat daha fazla hastalık riskine sahip oldukları saptanmıştır. Gökdoğan'ın (101) tez çalışmasında VAMP2 geni için; İns/İns genotipi referans alındığında, İns/Del genotipinin Alzheimer Hastalığı için 0.3 kat koruyucu etki gösterdiği belirtilmiştir. Çalışmamızda ise İns/İns genotipi referans alındığında, İns/Del genotipinin DEHB için 0.4 kat koruyucu etki gösterdiği, İns/Del genotipi referans alındığında İns/İns genotipinin DEHB riskini 3 kat artırdığı saptanmıştır. İki çalışmanın da aynı etnik kökende yapıldığı dikkate alındığında allel dağılımlarındaki yakın oranlar, hem Alzheimer Hastalığı hem DEHB için İns/Del genotipinin koruyucu etki göstermesi dikkat çekmektedir. Her iki hastalıkta da öğrenme, dikkat ve bellek sorunlarının olması göz önüne alındığında bu genotipin hastalıktan çok semptomla ilişkili olabileceği düşünülebilir. Bir başka açıdan VAMP2 polimorfizmin (İns/del genotipinin) dikkat üzerine etkili olan bir yapı olduğu, Alzheimer ve DEHB'deki dikkat bozukluğunu açıklamaya yarayışlı bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Sintaksin, presinaptik terminalde bulunan, SNAP-25 ve VAMP ile birleşip SNARE kompleksini oluşturan bir proteindir. Kimyasal nörotransmisyon için oldukça önemlidir (109). Şizofren hastaların beyinlerinde yapılan postmortem çalışmalar sonucu, beyinlerinin singulat korteks bölümünde sintaksin 1A artışı tespit edilmiştir (171). Buna karşılık; frontal temporal, parietal korteks ve serebellumda sintaksin 1A miktarında bir değişiklik tespit edilmemiştir (171-173). Başka bir postmortem beyin çalışmasında ise şizofren hastaların temporal korteksinde kontrollere göre yüksek sintaksin m-RNA seviyeleri belirlenmiştir. Hastalarda sintaksin m-RNA seviyeleri ile yaş arasında negatif korelasyon saptanmış olup kontrollerde bu korelasyon saptanmamıştır (174). DEHB tedavisinde kullanılan metilfenidatin (MPH) etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; MPH verilmesinden sonra sintaksin 1A m-RNA seviyelerinde azalma ve sinaptik proteinlerde down-regülasyon gözlenmiş, bunun ise ekstraselüler dopamin düzeyi ile güçlü bir ilişkiyi gösterdiği

belirtilmiştir (175). Dopamin ile sintaksin 1A ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada; amfetaminin insan DAT hücrelerinde ve dopaminerjik nöronlarda fizyolojik istirahat potansiyelinde (-60 mV) dopaminin dışarı taşınmasına sebep olmazken, hücre içine eksojen sintaksin 1A verilmesi ile dopaminin dışarı taşınmasına sebep olduğu bildirilmiştir (176). DEHB gibi patofizyolojisinde dopaminin önemli rol oynadığı şizofreni hastalarında şizofreni ile sintaksin 1A geni ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada ekson 3 polimorfizmi ile bir ilişki saptanmamıştır. İntron 7 T>C polimorfizmi ile şizofreni arasında anlamlı bir ilişki saptanmış olup C alleli şizofren hastalarda kontrollere göre yüksek oranda bulunmuştur (114). Gökdoğan'ın (101) presinaptik proteinleri kodlayan genler ile Alzheimer Hastalığı arasındaki ilişkinin araştırıldığı aynı tez çalışmasında sintaksin 1A geni ekson 3 polimorfizmi ile Alzheimer Hastalığı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı ancak allel sayıları ile gruplar arasında anlamlı ilişki bildirilmiştir. T alleleline sahip olan bireylerin, C alleleline sahip olan bireylere oranla 1,7 kat daha fazla Alzheimer Hastalığı riskine sahip oldukları bildirilmiştir. Aynı çalışmada sintaksin 1A geni intron 7 polimorfizmi ile Alzheimer Hastalığı arasında ilişki bulunmamıştır. İntron 7 polimorfizmi için Alzheimer hastalarına ait allel dağılımı; % 55.3 T alleli, % 44.7 C alleli, kontrol grubuna ait allel dağılımı: % 49.3 T alleli, % 50.7 C alleli olarak saptanmış olup allel sayıları ile gruplar arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (101). Bizim çalışmamızda ise sintaksin 1A geni intron 7 polimorfizmi ile DEHB arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Allel dağılımları ise DEHB olan erişkinlerde T alleli %43.3, C alleli %56.7, kontrol grubunda ise T alleli %24.5, alleleline sahip C alleli %75.5 olarak belirlenmiş olup aradaki fark anlamlı bulunmuştur. T alleleline sahip olan bireylerin, C alleleline sahip olan bireylere göre 2.6 kat daha fazla DEHB riskine sahip oldukları saptanmıştır. Gökdoğan'ın (101) tez çalışmasında sintaksin 1A geni intron 7 polimorfizmi için C/C genotipi referans alındığında T/C genotipinin Alzheimer Hastalığı için 3.2 kat koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir. Çalışmamızda T/T+T/C genotipi referans alındığında C/C genotipinin diğerlerine göre DEHB için 0.3 kat koruyucu etki gösterdiği bulunmuştur.

İki çalışmanın da aynı etnik kökenden olmasına karşın kontrol gruplarındaki intron 7 polimorfizmi allel dağılımları arasında belirgin fark görülmektedir. Bu fark hasta grupları ile gen ilişkisini de etkilemektedir. Alzheimer Hastalığı çalışmasında

kontrol grubu seçilirken ailesinde de nöropsikiyatrik hastalık öyküsünün olmaması şartı aranırken bu çalışmada sadece bireyde olmaması dikkate alınmıştır. Kişi sağlıklı da olsa ailesinde nöropsikiyatrik hastalık olması ki bu hastalık genetik etiyojisi belirgin olan bir hastalık ise genetik aktarımla riskli allel ya da genotipi taşıması olasıdır. Bununla birlikte çalışmaların aynı etnik köken olsa bile farklı coğrafi bölgelerde yapılmış olması allel dağılımları arasında farklılıklara neden olabilir.

Sinaptogenezis ve nörotransmitter salınımının düzenlenmesinde rol alan sinapsin III geni kromozom 22q12-13 bölgesi tarafından kodlanmaktadır. Bu bölge, şizofreni hastalığından sorumlu tutulan gen bölgesi içinde olduğundan, sinapsin III geni psikiyatrik bozukluklarda en çok şizofrenide çalışılmıştır (115). Sinapsin III genine ait aralarında -196 G>A polimorfizminin de yer aldığı 6 polimorfizmin (408 (ekson 3) Thr136Thr, 1402 (ekson 12) Pro468Ser, 1573 (ekson12) Glu525Gln, 1601 (ekson 12) Pro534Leu, 1769 G>C polimorfizmleri) şizofreni ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmada -196 G>A polimorfizmi dışındaki diğer beş polimorfizmin genotip frekansları hasta ve kontrol grubunda neredeyse aynı oranda saptanmıştır. -196 G>A polimorfizmi genotip frekansları ise şizofreni hastalarında GG %43, GA %52, AA %5, kontrol grubunda ise GG %50, GA %39, AA %11 olarak saptanmıştır. Hasta-kontrol grubu arasındaki bu fark anlamlı bulunmamış olsa da ileri inceleme yapılarak transkripsiyon bağlanma bölgesine bakılmış, -196 G>A bölgesinin transkripsiyonal regülasyonla ilişkili motiflerle eşleşmediği tespit edilmiştir. Bu yüzden bu polimorfizmin sinapsin III geninin transkripsiyonel aktivitesi üzerine fonksiyonel bir etkisinin olmayabileceği düşünülmüştür (119). 160 şizofren hastası ve 153 kontrol ile yapılan bir çalışmada ise sinapsin III geni -196 G>A ve -631 C>G polimorfizmlerinin genotip frekansları hasta-kontrol grubunda aynı oranlarda bulunmuştur. Allel frekanslarının da karşılaştırıldığı çalışmada sinapsin III geninin bu iki polimorfizminin genotip ve allelleri ile şizofreni arasında bir ilişki bulunmamıştır. (115). Farklı etnik gruplardan bipolar, şizofren vaka gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırılarak yapıldığı diğer bir çalışmada ise sinapsin III geni -196 G>A polimorfizmi ile Çek Cumhuriyeti bipolar hastalar ( $p=0.06$ ) ve beyaz ırk şizofren hastalar ( $p=0.08$ ) arasında kontrollere göre istatistiksel anlamlılığa yakın ilişki bulunmuştur. Aynı çalışmada bu polimorfizm ile zenci şizofren hastalar ve beyaz ırk bipolar hastalar arasında kontrollere göre bir ilişki saptanmamıştır. Bu

sonuçlar hem örneklemelerin küçük olması hem de farklı etnik gruplarda yapılması ile iliŐkilendirilmiŐtir (177). Presinaptik proteinleri kodlayan genler ile Alzheimer Hastalığı arasındaki ilişkinin araştırıldığı aynı tez çalışmasında ise sinapsin III geni -196 G>A polimorfizmi ile Alzheimer hastalığı arasında anlamlı bir ilişki olduğu, G/A genotipinin Alzheimer hastalığı açısından koruyucu etkisi olduğu belirtilmiştir. Sinapsin III geni -196 G>A polimorfizmi için Alzheimer hastalarına ait allel dağılımı: % 51.5 G alleli, % 48.5 A alleli, kontrol grubuna ait allel dağılımı: % 51.3 G alleli, % 48.7 A alleli, olarak saptanmış olup allel sayıları ile gruplar arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirtilmiştir (101). Kanada’ da DEHB tanısı olan 177 ocuk, anne babaları ve 43 kardeŐ ile yapılan bir çalışmada sinapsin III geninin rs242089, rs3788459, rs1056484, -196 G>A ve -631 C>G polimorfizmleri ile DEHB arasındaki ilişki araştırılmıştır. Sinapsin III geninin bu beş polimorfizmi ile DEHB arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir. Yapılan alıŐmada -196 G>A polimorfizmi için; G aleli % 52, A aleli % 48 olarak belirlenmiştir (120). Çalışmamızda ise sinapsin III geni -196 G>A polimorfizmi için DEHB grubunda G alleli %64.9, A alleli %35.1, kontrol grubunda ise G alleli %62.0, A alleli %38.0 olarak bulunmuştur. Literatürle uyumlu olarak sinapsin III geni -196 G>A polimorfizmi ile DEHB arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmaların genelinde sinapsin III geni -196 G>A polimorfizmi ile araştırılan hastalık arasında bir ilişki bulunamamıŐ olması İmai ve arkadaşlarının ileri srdĞu bu polimorfizmin sinapsin III geninin transkripsiyonel aktivitesi üzerine fonksiyonel bir etkisinin olmayabileceği düŐüncesini desteklemektedir (119). Başka bir ifadeyle bu polimorfizm bölgesinin transkripsiyonu olmadığı için sentezlenen sinapsin III proteininin iŐlevi üzerine etkisi olamayacağı düşünülebilir.

Alzheimer Hastalığı’nda presinaptik proteinleri kodlayan genlerin ilişkisinin araştırıldığı aynı tez çalışmasında sinapsin III geni -631 C>G polimorfizmi ile Alzheimer Hastalığı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirtilmiştir. Sinapsin III geni -631 C>G polimorfizmi için Alzheimer hastalarına ait allel dağılımı; % 44.1 C alleli, % 55.9 G alleli, kontrol grubuna ait allel dağılımı; % 55.9 C alleli, % 44.1 G alleli olarak saptanmış olup allel sayıları ile gruplar arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirtilmiştir. G alleleline sahip olan bireylerin C alleleline sahip olan bireylere göre 1,5 kat daha fazla Alzheimer Hastalığı riskine sahip oldukları belirtilmiştir (101).

Sinapsin III geni ile DEHB ilişkisinin araştırıldığı çalışmadaki polimorfizmlerden bir diğeri de -631 C>G polimorfizmiydi. DEHB ile Sinapsin III geni -631 C>G polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir. Bu polimorfizm için; C aleli % 48, G aleli % 52 oranlarında belirlenmiştir (120). Çalışmamızda ise sinapsin III geni -631 C>G polimorfizmi için allel frekansları; DEHB grubunda C alleli %69.4, G alleli %30.6, kontrol grubunda C alleli %70.2, G alleli %29.8 olarak saptanmış olup allel sayıları ile gruplar arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak sinapsin III geni -631 C>G polimorfizmi ile DEHB arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. C/C+C/G genotipi referans alındığında G/G genotipinin DEHB için 0.1 kat koruyucu etki gösterdiği bulunmuştur. Çalışma sonuçları arasındaki farklılık literatürdeki çalışmanın aile çalışması olup kontrol grubunun olmaması, bu çalışmanın ise vaka-kontrol çalışması olması ve farklı etnik grupta yapılmasından kaynaklanmış olabilir.

Sonuç olarak; DEHB’de genetik etioloji, bu çalışma da dahil olmak üzere önceki çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde, hangi genin hangi durumda ve ne oranda etkili olduğu ve bu genler arasında nasıl bir etkileşim olduğu açık değildir. Çalışmalar arasında farklılık olmakla birlikte bu çalışmada VAMP2 geni İns/Del polimorfizmi, sinapsin III geni -631 C>G polimorfizmi ve sintaksin 1A geni intron7 polimorfizminin DEHB ile ilişkili olabileceği görülmektedir. DEHB’nin alt tiplerinin olması, oligojenik genetik model, etnik farklılıklar, coğrafi bölge farklılıkları, çevresel etkenler, alt tiplerin ve eş tanıların genetik farklılıkları, aileden aktarılan başka hastalıklara ait genetik yükünlük genetik çalışmalardaki farklı sonuçların nedenleri olabilir.

Nöropsikolojik testler algı, biliş ve davranışı ölçer ve bunları özgül beyin işlevleriyle ilişkilendirir. DEHB olan erişkinlerin nöropsikolojik bozuklukları bilişsel gereksinimler arttıkça ya da görevler karmaşıktıkça artar. Erişkin DEHB’de yapılan çalışmalarda yürütücü işlevler ve davranış disinhibisyonu ile ilgili nöropsikolojik testlerde bozukluk olduğu bildirilmiştir (178). Erişkin DEHB’de nöropsikolojik fonksiyonlarla ilgili boylamsal bir çalışmada ise yaşın ilerlemesi ile nöropsikolojik fonksiyonların gelişmesine rağmen kontrol grubu ile farkın anlamlı olmaya devam ettiği bildirilmiştir (179).

Sayı dizileri testi hem anlık dikkati hem çalışma belleğini değerlendiren bir testtir. Erişkin DEHB’de nöropsikolojik bulguların araştırıldığı bir çalışmada sayı dizileri testinde vaka-kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmadığı, bunun DEHB’li hastalarda bellek işlevlerinde bozulma olmaması ile açıklanabileceği belirtilmiştir (125). 1970-2003 yılları arasında yapılmış, erişkin DEHB’lilerde yürütücü işlevlerin değerlendirildiği on üç çalışmayı içeren bir meta analiz çalışmasında erişkin DEHB’lilerde normallere göre hem düz sayı hem ters sayı performansında düşüklük saptandığı bildirilmiştir (180). Çalışmamızda ise erişkin DEHB grubunun kontrollere göre düz sayı performansının anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır. DEHB’lilerin basit dikkat alanındaki sorunları göz önüne alındığında düz sayı uzamındaki düşüklük beklenen bir bulgudur. Ters sayı uzamı sözel çalışma belleği ile ilişkilendirilir ve yapılan çalışmalarda DEHB grubunun kontrol grubuna göre daha kötü performans gösterdiği bildirilmiştir (180). Çalışmamızda DEHB grubunun kontrol grubuna göre ters sayı performansları düşük saptanmış olup aradaki fark anlamlı bulunmamıştır. DEHB grubunda düz sayı ve ters sayı performansına bakıldığında ise beklenenin tersine ters sayı performansının düz sayı performansına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Klinik gözlemlerde DEHB’li erişkinlerin basit dikkat gerektiren işlevlerde performanslarının kötü olduğu, işi önemsemedikleri gözlenmiştir. Fakat karmaşık dikkat gerektiren işlevlerde işlevin zorluğu ile ilgili bir uyaran aldıklarında beklenenin tersine performanslarının daha iyi olduğu gözlenmiştir. DEHB’li erişkinlerin ters sayı alt testinde daha başarılı olmalarının bununla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca erişkin DEHB’lilerdeki adaptasyon güçlüğü göz önüne alındığında test protokolünde sayı dizileri testinin uygulamada ilk sırada olması ve testi alan kişinin teste adaptasyonunun ilk aşamada gerçekleşmemesi ile ilgili olabileceği de düşünülmüştür.

Sözel bellek süreçleri testi öğrenme, dikkati sürdürme ve anlık belleği değerlendiren bir test olup ilişkili beyin yapılarının sol prefrontal korteks ve sol temporal alan olduğu söylenmektedir (181). Bu test ile aynı işlevleri değerlendiren bir alt testi içeren Wechsler Bellek Ölçeği testinin kullanıldığı Erişkin DEHB’li hastalarda yapılan bir çalışmada sözel olarak sunulan bilginin kodlanması,

depolanması ve hatırlanmasında DEHB'li erişkinlerin kontrol grubuna göre düşük performans gösterdiği bildirilmiştir (125). Çalışmamızda da benzer şekilde DEHB'li erişkinlerde sözel bellek süreçleri testinin uzun süreli bellek kendiliğinden hatırlama, toplam öğrenme, tutarsızlık (öğrenilen kelimelerin testin devamında tekrarlanamaması) puanları kontrollere göre düşük saptanmıştır. DEHB olan erişkinlerde işitsel ve sözel öğrenmede yetersizlik sık görülmektedir. DEHB grubunda tutarsızlık puanındaki düşüklük konsantrasyon, bilginin bütünleştirilmesi ve öğrenilmiş bilginin gözden geçirilmesi ile ilgili sorunlardan kaynaklanabilir. Kendiliğinden hatırlama puanının yüksek olması iyi öğrenme, bellekten geri çağırabilmede bir problem olmadığını gösterir (182). Çalışmamızda DEHB'lilerde hem kendiliğinden hatırlama hem de toplam öğrenme puanı anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Bu puanlardaki düşüklük ile öğrenme kalitesinin düşük olduğu söylenilebilir. Bu bireylerin verilen kelime listelerini öğrenmekte zorlandıkları, bunun nedeninin ise öğrenilmesi gereken kelimelerin zihinde kodlanmasına yardımcı olacak semantik temelin bu kişilerdeki yetersizliği olduğu ileri sürülmektedir (125). Aynı zamanda işlevsel olmayan geriye çağırma ipucunun kullanılması ile de ilişkili olabilir. Bu nedenle erişkin DEHB'de sözel bilginin kodlanmasını geciktiren, strateji geliştirmekle ilgili güçlük olduğu söylenilebilir. Sonuç olarak DEHB'de bellek bozuklukları depolama ve/veya pekiştirme sorunlarından çok, kodlama ve geri çağırmadaki sorunlara işaret etmektedir ve bu sorunlar genellikle frontal-subkortikal işlev bozukluklarıyla ilgilidir (125).

WKET, bilişsel esneklik, kavramsallaştırma ve verilen sözel geri bildirimlerle problem □ çözebilme becerilerini değerlendirir. DEHB olan □ çocuklarda WKET'de düşük performanslar bildirilirken erişkin DEHB'lilerde çoğunlukla bir bozukluk saptanmamıştır (125,178). Çalışmamızda da DEHB'li erişkinler ile kontrol grubu arasında bir farklılık bulunmamıştır. Erişkin DEHB'lilerde WKET'te bir bozukluk görülmemesi testin basit dikkat sorunlarından çok kavramsallaştırma ve sorun çözme becerilerini ölçmesiyle ilgili olabileceği düşünülmektedir (183). Çocuklarda üst düzey kavramsallaştırmanın tam olarak gelişmemiş olması nedeni ile DEHB olan çocukları sağlıklı kontrollerden oldukça başarılı biçimde ayıran bu test, yaşın büyümesiyle birlikte kazanılan kavramsallaştırma ve sorun çözme becerilerini değerlendirmesi nedeni ile bu testin erişkin DEHB'lileri ayırt etmede yetersiz olduğu



düşünülmektedir (126). Çalışmalardan birinde erişkin DEHB'lilerde kontrollere göre WKET'te düşük performans saptandığı, bunun çalışmaya alınan DEHB grubunun eş tanı psikiyatrik hastalıklarının olmasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir (125).

Stroop testi, seçici dikkati ve bozucu etkiye karşı koyabilme yetisini değerlendirir. Bu işlevler sol prefrontal ve orbitofrontal korteks tarafından yerine getirildiği bildirilmektedir (126,184). Erişkin DEHB'li hastalarda yapılan çalışmalarda stroop testinde kontrollere göre daha kötü performans gösterdikleri bildirilmiştir (16,185,186). Stroop puanları değerlendirildiğinde ise DEHB'lilerin kontrollere göre sıklıkla bilgi işlem hızını değerlendiren süre farkında artma olduğu bildirilmiştir (125,178). Çalışmamızda da benzer şekilde stroop testinde süre farkının erişkin DEHB grubunda kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Erişkin DEHB'lilerin algısal organizasyonu, değişen talepler doğrultusunda ve bozucu bir etki altında değiştirmekte zorlandıkları belirtilmiştir. Aynı zamanda, alışlagelen bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve sıradan olmayan bir davranışı yapabilmede güçlükleri olduğu bildirilmiştir (125). Bu süreç kısaca tepki inhibisyonu olarak tanımlanmakta olup çalışma belleğinin bir işlevidir. Erişkin DEHB'lilerde bozucu etkiye karşı koyabilme yetisinin bozulduğu ve bilgi işlem hızının düşük olduğu düşünülebilir.

Sonuç olarak DEHB'li erişkinlerin kavramsallaştırma ve sorun çözüme becerilerinin iyi olduğu görülmektedir. Ancak basit dikkat sorunları, kodlama ve geri çağırmadaki sorunlara ikincil gelişen bellek sorunları ve öğrenme güçlüğü, tepki inhibisyonunda güçlük görülmektedir. Aynı zamanda DEHB'li erişkinlerin WKET ve ters sayı testlerinde, görece daha basit olan stroop ve düz sayı testine göre daha iyi performans göstermeleri dikkat çekmektedir. Bunun ise yine klinik gözlemlerdeki gibi karmaşık dikkat gerektiren işlevlerde işlevin zorluğu ile ilgili bir uyarın aldıklarında beklenenin tersine iyi performans göstermeleri ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

DEHB'nin genetik etiolojisinde rol alan genler ile nöropsikolojik test performansları arasında ilişki olabileceği ileri sürülmüştür (187). Çocuklarda yapılan 29 çalışmanın değerlendirildiği bir derlemede, nöropsikolojik test performansları ile

ilişkisi en sık araştırılan genlerin DRD4, DAT1 ve COMT genleri olduğu görülmektedir (187).

DRD4 geni 7 tekrar alleli ile stroop testi performansının ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, DEHB için riskli olduğu düşünülen 7 tekrar allelini taşıyan grubun bu alleli taşımayan gruba göre stroop test performansının daha iyi olduğu bildirilmiştir (188). Adölesanlarda yapılan bir çalışmada ise DRD4 7 tekrar alleli taşıyan ve taşımayanlar arasında WKET performansı açısından fark olmadığı bildirilmiştir (189). Erişkin DEHB'lilerde yapılan başka bir çalışmada ise, DRD4 7 tekrar alleli taşıyanların sayı dizileri düz sayı testinde 7 tekrar alleli taşımayanlara göre daha iyi performans gösterdikleri bildirilmiştir. WKET ve WAIS-R'ın küplerle desen alt testinde ise 7 tekrar alleli taşımayanların daha iyi performans gösterdikleri bildirilmiştir (190).

DAT1 geni VNTR (*Variable number tandem repeat*) polimorfizmi ile WKET, stroop testi ve *trail making test* performansları arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (189,191). Diğer bir çalışmada ise DAT1 geni VNTR polimorfizmi 10/10 genotipine sahip olanların 9/10 genotipine sahip olanlara göre WISC-III (*The Wechsler Intelligence Scale for Children*) aritmetik ve sayı dizileri alt testlerindeki performanslarının daha iyi olduğu bildirilmiştir (192). Erişkin DEHB'de yapılan çalışmada ise DAT1 geni VNTR polimorfizminin DEHB için risk oluşturduğu düşünülen 10/10 genotipine sahip olanların beklenenin tersine diğer genotiplere sahip olanlara göre set değiştirmede daha hızlı inhibisyon gösterdikleri bildirilmiştir (190).

Çocuklarda yapılan bir çalışmada COMT geni Val158Met polimorfizmi ile WKET performansı arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (193). Erişkin DEHB'lilerde yapılan çalışmada ise Val158Met polimorfizminin DEHB riskini artırdığı düşünülen Val/Val genotipine sahip olanlarda diğer genotiplere sahip olanlara göre beklendiği gibi WAIS-R'ın küplerle desen alt testinde düşük performans ve set değiştirmede daha yavaş inhibisyon gösterdikleri bildirilmiştir (190).

Çalışmamızda ise, VAMP2 geni İns/Del polimorfizmi İns/İns genotipinin DEHB riskini 3 kat artırdığı dikkate alındığında bu genotipe sahip olanların beklendiği gibi sözel bellek testi tutarsızlık puanlarının ve sayı dizileri testi düz sayı ters sayı arasındaki farkın İns/Del genotipine sahip olanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak beklenenin tersine İns/İns genotipine sahip olanların İns/Del genotipine sahip olanlara göre stroop yanlış sayısı daha az bulunmuştur. Sinapsin III geni -196 G>A polimorfizmi G/G genotipine sahip olanların G/A genotipine sahip olanlara göre sayı dizileri testi düz sayı alt test performansları daha düşük bulunmuştur. Sinapsin III geni -631 C>G polimorfizmi G/G genotipinin DEHB için 0.1 kat koruyucu etkisi göz önüne alındığında bu genotipe sahip olanların beklenenin tersine C/G genotipine sahip olanlara göre sayı dizileri testi düz sayı ters sayı arasındaki farkı daha fazla bulunmuştur. C/G genotipine sahip olanların C/C genotipine sahip olanlara göre stroop testi düzeltme sayısı daha az bulunmuştur. Sintaksin 1A intron 7 polimorfizminin T alleleline sahip olan bireylerin, C alleleline sahip olan bireylere göre 2.6 kat daha fazla DEHB riskine sahip oldukları dikkate alındığında T/T genotipine sahip olanların beklenenin tersine T/C genotipine sahip olanlara göre sayı dizileri testi düz sayı alt test performanslarının daha iyi olduğu saptanmıştır. WKET performansı ile herhangi bir gen arasında ilişki bulunmamıştır. Riskli genotip ya da alleli taşıyanlarda düşük test performansı beklenirken literatürde de olduğu gibi bulguların bazılarında beklenenin tersi gözlenmiştir. Bellgrove ve arkadaşları (194) DEHB için riskli polimorfizmlerin, bozukluğun klinik özellikleri ile ilişkili olabileceğini ancak nörokognitif eksiklikle ilişkili olmasının gerekmediğini öne sürmüşlerdir. Swanson ve arkadaşları (188) riskli alleli taşıyanların nörokognitif eksiklik olmadan davranışsal sorunlar gösterebileceği buna karşın riskli alleli taşımayanların ise hem nörokognitif hem de davranışsal sorunlar gösterebileceğini belirtmişlerdir. Mill ve arkadaşları (195) ise davranışsal bozukluklarda da olduğu gibi bir tek riskli genotipten ziyade birden fazla riskli genotiplerin birlikteliğinin nörokognitif bozukluklara yol açabileceğini öne sürmüşlerdir. Nöropsikolojik testler DEHB'nin özellikle dikkat ve bellek ile ilgili sorunlarını değerlendirmektedir. Oysaki çalışmamızda nöropsikolojik test performansı ile ilişkisi araştırılan genotip ya da allellerin dikkat eksikliği alt tipi için değil DEHB için risk teşkil ettiği saptanmıştır. Çalışmamızda dikkat eksikliğinin önde geldiği tip oranının %28.8 olduğu göz önüne alındığında genotiplerin nöropsikolojik fonksiyonlar üzerine etkisi

ile ilgili elde edilen verilerin vakaların sadece üçte biri için geçerli olabileceği düşünülmüştür. Diğer yandan, genotiplerin nöropsikolojik test performansına etkisi araştırılırken DEHB hastalarının tümünün, alt tiplere ayrılmaksızın değerlendirmeye alınması, bulguların çoğunluğunda riskli genotipin taşınmasına karşın iyi performans gözlenmesi yani beklenenin tersi bulunması üzerine etkili olabileceği de düşünülmüştür.

Silik nörolojik belirtiler duyuşsal ve motor sistemlerdeki ya da her ikisi arasındaki entegrasyonu (bütünleştirmeyi) sağlayan frontal lob, serebellum ve parietal lob işlev bozukluklarıyla ilişkili olabileceği gibi bazal ganglion, beyin sapı ve limbik sistem gibi subkortikal bütünleyici sistemlerdeki işlev bozukluklarıyla da ilişkili olabileceği öne sürölmektedir (196,197). Silik nörolojik belirtilerin özgül bir nörolojik bozukluğa işaret etmediği ancak bir bütün olarak değerlendirildiğinde organik bir patolojinin varlığına işaret ettiği düşünülmektedir (198). Çocuklarda silik nörolojik belirtilerin varlığının davranış problemlerinin belirleyicisi ve DEHB'nin habercisi olabileceği belirtilmektedir (199,200). DEHB'li çocuklarda yapılan çalışmalarda motor, duyuşsal testlerde bozulma, hareket hızında azalma ve karmaşık hareketlerde bozulmalar saptandığı bildirilmiştir (201,202).

Motor koordinasyonun frontal lob ve serebellumla ilişkili olduğu düşünülmektedir (203). İşlevsel beyin görüntüleme çalışmaları, motor koordinasyon muayenesindeki hareketler sırasında duyuşsal-motor korteks ve suplemler motor alanın etkinliğinin de olduğunu göstermektedir (198). Ülkemizde yapılan erişkin DEHB'de silik nörolojik bulguların araştırıldığı bir tez çalışmasında, DEHB olan erişkinlerde motor koordinasyon ve duyuşsal bütünleştirme alanlarında bozukluk olduğu belirtilmiştir. Motor koordinasyon alt testlerinden ise disdiadokinezi performanslarının kötü olduğu belirtilmiştir (204). DEHB'li çocuklarda yapılan bir çalışmada silik nörolojik belirtiler ölçeğinin toplam puanı ile en yüksek korelasyon bulunan alt testlerin disdiadokinezi ve başparmak oppozisyonu olduğu bildirilmiştir (205). Diğer bir çalışmada yine DEHB'li çocuklarda parmak oppozisyonunda bozukluk olduğu, bunun motor uyarılma ve ketlemedeki sorunla ilişkili olduğu bildirilmiştir (206). Çalışmamızda ise erişkin DEHB grubunda motor koordinasyon alt testinde ve alt test maddelerinden başparmak oppozisyonunda kontrol grubuna göre

anlamli düzeyde düşük performans saptanmifftir. DEHB’de motor koordinasyonda, el becerilerinde bozulma ve motor hareket artifi olduğu, bunun ise motor eksitasyon ve inhibisyonun dzenlenmesindeki bozulma nedeni ile olabileceği belirtilmiştir. Bu bozulmanın da fronto-striatal sistemdeki dopaminerjik disregulasyonla bağlantılı olabileceği bildirilmiştir (202,207,208). şizofreni hastalarında yapılan bir fonksiyonel MRG çalışmasında başparmak opozisyonu hareketi sırasında düşük duyuşal-motor korteks ve destekleyici motor alan aktivitesinde azalma gözleendiği bildirilmiştir (209). DEHB ile ilgili yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında ise serebellum, parietal-okcipital alan ve striatumda gözlenen disfonksiyonun DEHB’deki motor belirtilerden sorumlu olabileceği bildirilmiştir (210,211). DEHB’de görülen el hareketlerindeki beceriksizliği de içeren motor koordinasyon bozuklukları, frontal lobda, hareket ve dikkatin dzenlenmesinden sorumlu olan serebellumda, duyuşal-motor alanın bulunduğu parietal lobda ve/veya bunların birbirleriyle bağlantısını sağlayan fronto-striatal yollarda bir işlev bozukluğu olduğunu düşündürmektedir.

Duyuşal bütünleştirmenin sıklıkla parietal lob ile ilişkili olduğu düşünölmektedir (203). Parietal lob, basit ve karmaşık duyu algılamalarının analiz edildiği beyin bölgesi olarak bilinir. Duyuşal uyanların yanı sıra aynı zamanda görsel uyanların uzaydaki yerleşimleri konusunda da analizlere katılır (212). DEHB’de duyuşal bütünleştirme alanında bir bozukluk olduğu belirtilmektedir (213,214). Aynı zamanda çalışmalarda DEHB olan bireylerin dokunsal algılama alanlarında da sorunlar olduğu bildirilmiştir (212). Erişkin DEHB’de silik nörolojik bulguların araştırıldığı aynı tez çalışmasında ise DEHB’li erişkinlerin duyuşal bütünleştirme alt testlerinden stereognosi ve işitsel görsel bütünleştirmede performanslarının kötü olduğu belirtilmiştir (204). Çalışmamızda da benzer şekilde erişkin DEHB grubunda duyuşal bütünleştirme alt testinde ve alt test maddelerinden işitsel görsel bütünleştirme ve dokunsal algının değerlendirildiği söndürmede kontrol grubuna göre anlamli düzeyde düşük performans saptanmifftir. DEHB’de görülen dokunsal ve görsel algılama bozuklukları ve duyuşal bütünleştirmedeki sorunlar, DEHB’nin etiyojisinde yine parietal lob işlev bozukluklarının olabileceğini düşündürmektedir.

Erişkin DEHB’de silik nörolojik bulguların araştırıldığı aynı tez çalışmasında DEHB’li erişkinlerin bellek 5 dakika ve bellek 10 dakika alt testlerinde performanslarının kötü olduğu belirtilmiştir (204). Çalışmamızda ise “Diğer” alt testlerinde erişkin DEHB grubunda bellek 5 dakika, sinkinezi ve bakışı sabit tutma güçlüğü alt testlerinde kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük performans saptanmıştır. Bellek 5 ve 10 dakika alt testlerinde hastaya dört kelime verilmekte, 5 ve 10 dakika sonra hastalardan verilen kelimeleri söylenmesi istenmektedir. Erişkin DEHB grubunda bellek 5 dakika alt testinde düşük performans, sözel bellek test bulguları ile paralellik gösterip beklenen bir bulgudur. DEHB’li bireylerde bu testlerdeki performans düşüklüğü, bellek sorunundan çok dikkati sürdürme sorununa bağlı olarak sözel bilgilerin kodlanmasındaki yetersizlikle ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Çocuklarda yapılan bir çalışmada DEHB, bipolar bozukluk ve DEHB eş tanımlı bipolar bozukluk hastaları silik nörolojik belirtiler açısından karşılaştırılmıştır. Silik nörolojik belirtilerden DEHB grubuna en spesifik belirtinin okulomotor göz hareketlerindeki bozukluk olduğu bildirilmiştir. Bu belirtinin motor koordinasyonda rol alan serebelluma ait işlev bozukluğu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (215). Sağlıklı çocuklarda silik nörolojik belirtilerin yaşla birlikte görülme sıklığının araştırıldığı uzunlamasına izlem çalışmasında sinkinezisin erken yaşlarda daha sık görüldüğü, sıklıkla parmak hareketlerinde beceriksizlik, motor sebatsızlık gibi belirtilerin eşlik ettiği, artan yaşla birlikte bu belirtilerin sıklığında azalma olduğu bildirilmiştir. Bunun ise gereksiz hareketleri inhibe etme (motor aktivasyonu sınırlama) yeteneğinin zaman içinde yavaşça gelişmesinden kaynaklandığı belirtilmiştir (216). DEHB’de silik nörolojik belirtilerden sinkinezi, bakışı sabit tutma güçlüğü gibi göz hareketlerinde görülen sorunlar kranial sinir hasarından çok okulomotor koordinasyon bozukluğunu düşündürmektedir. Bu çalışmada motor koordinasyon alt testindeki performans düşüklüğü, okulomotor koordinasyonu değerlendiren sinkinezi ve bakışı sabit tutma güçlüğündeki performans düşüklüğü ile paralellik göstermektedir. Sonuç olarak DEHB’de klinik olarak gözlenebilen bir motor koordinasyon sorununun yanı sıra nörolojik muayene ile bulgulan motor koordinasyon sorunlarının da olabileceği düşünülebilir.

Sonuç olarak erişkin DEHB’de silik nörolojik belirtilerden motor koordinasyon ve duyuşal bütünleştirme alanlarında bozulma olduğu görülmektedir. Bu ise

DEHB’de frontal lob, serebellum, parietal lob ve/veya bunların birbirleriyle bağlantısını sağlayan fronto-striatal yolaklarda bir işlev bozukluğu olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmanın genetik kısmının sınırlılıkları; vaka ve kontrol gruplarının sayısının fazla olmaması, ailesel genetik yüklülüğün tamamen dışlanması mümkün olmaması, genlerin hastalıkla ilişkisinin yanı sıra birbirleriyle etkileşimlerinin de olmasıdır. Bu çalışmada incelenmiş olan genlerin polimorfizmlerinin DEHB için önemli olabileceği öne sürülmüştür. Bu araştırma bundan sonraki gen araştırmalarına zemin hazırlamaktadır.

Çalışmanın nörolojik değerlendirmesinde kullanılan NDÖ’nin Türkiye’de geçerlik ve güvenilirlik çalışmasının henüz yapılmamış olması, çalışmada sadece frontal lob işlevlerini değerlendiren nöropsikolojik testlerin uygulanıp parietal lob işlevlerini değerlendiren testlerinin uygulanamaması çalışmanın diğer sınırlılıklarıdır. Bu çalışmada öne sürülen nöroanatomi yapı-fonksiyon ilişkisini daha iyi anlama yönünde frontal ve parietal işlevleri değerlendiren nöropsikolojik testlerin birlikte kullanıldığı ileri çalışmalar gerekmektedir. Bu testlerin beyin görüntüleme teknikleri ile desteklendiği çalışmaların ise daha önemli kanıtlar sunabileceği düşünülmektedir. Aynı zamanda DEHB’nin özellikle dikkat eksikliğinin önde olduğu tip için risk teşkil eden genotip ya da allellerin belirlenip, bunların nöropsikolojik fonksiyonlar üzerine etkisinin araştırılmasına gereksinim vardır.

Sonuç olarak; DEHB’nin etiyolojisinde parietal korteks ve frontostriatal yolaklarda işlev bozukluğu olduğu görülmektedir. Bu işlev bozukluklarından ise öncelikle sorumlu tutulan nörotransmitter disregülasyonudur. Nörotransmitter salınımının düzenlenmesinde sinaptik proteinler rol almaktadır. Bu proteinleri kodlayan genlerle de DEHB arasında ilişki olduğu görülmektedir. DEHB etiyopatogenezinde hem organik hem genetik etkenlerin rol oynadığı nöropsikiyatrik bir bozukluktur.

## SONUÇLAR

1- VAMP2 geni İns/Del polimorfizmi ile DEHB arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. İns/Del genotipinin DEHB için 0.4 kat koruyucu etki gösterdiği, İns/İns genotipinin DEHB riskini 3 kat artırdığı saptanmıştır. Allel sayıları ile gruplar arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. İns alleleline sahip olan bireylerin, Del alleleline sahip olan bireylere göre 2 kat daha fazla hastalık riskine sahip oldukları saptanmıştır.

2- Sintaksin 1A geni intron 7 polimorfizmi ile DEHB arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. T/T+T/C genotipi referans alındığında C/C genotipinin diğerlerine göre DEHB için 0.3 kat koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır. Allel sayıları ile gruplar arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. T alleleline sahip olan bireylerin, C alleleline sahip olan bireylere göre 2.6 kat daha fazla hastalık riskine sahip oldukları saptanmıştır.

3- Sinapsin III geni -196 G>A polimorfizmi ile DEHB arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

4- Sinapsin III geni -631 C>G polimorfizmi ile DEHB arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. C/C+C/G genotipi referans alındığında G/G genotipinin DEHB için 0.1 kat koruyucu etki gösterdiği bulunmuştur. Allel sayıları ile gruplar arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

5- Erişkin DEHB grubunun kontrollere göre sayı dizileri testinde düz sayı performansının anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır.

6- Erişkin DEHB grubunda sözel bellek süreçleri testinin uzun süreli bellek kendiliğinden hatırlama, toplam öğrenme, tutarsızlık puanları kontrollere göre düşük saptanmıştır.

7- WKET'de erişkin DEHB grubu ile kontrol grubu arasında farklılık bulunmamıştır.



8- Stroop testinde süre farkının erişkin DEHB grubunda kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

9- VAMP2 geni İns/Del polimorfizmi İns/İns genotipine sahip olanların sözel bellek testi tutarsızlık puanlarının ve sayı dizileri testi düz sayı ters sayı arasındaki farkın İns/Del genotipine sahip olanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. İns/İns genotipine sahip olanların İns/Del genotipine sahip olanlara göre stroop yanlış sayısı daha az bulunmuştur.

10- Sinapsin III geni -196 G>A polimorfizmi G/G genotipine sahip olanların G/A genotipine sahip olanlara göre sayı dizileri testi düz sayı alt test performansları daha düşük bulunmuştur.

11- Sinapsin III geni -631 C>G polimorfizmi C/G genotipine sahip olanların G/G genotipine sahip olanlara göre sayı dizileri testi düz sayı ters sayı arasındaki farkı daha az bulunmuştur. C/G genotipine sahip olanların C/C genotipine sahip olanlara göre stroop testi düzeltme sayısı daha az bulunmuştur.

12- Sintaksin 1A intron 7 polimorfizmi T/T genotipine sahip olanların T/C genotipine sahip olanlara göre sayı dizileri testi düz sayı alt test performanslarının daha iyi olduğu saptanmıştır.

13- WKET performansı ile herhangi bir gen arasında ilişki bulunmamıştır.

14- Silik nörolojik belirtilerde erişkin DEHB grubunda motor koordinasyon ve duyuşal bütünleştirme alt testinde kontrol grubuna göre düşük performans saptanmıştır.

15- Motor koordinasyon alt test maddelerinden başparmak opozisyonunda, duyuşal bütünleştirme alt test maddelerinden işitsel görsel bütünleştirme ve söndürmede erişkin DEHB'lilerde kontrol grubuna göre düşük performans saptanmıştır.

16- Silik nörolojik belirtilerin “Diğer” alt testlerinden bellek 5 dakika, sinkinezi ve bakışı sabit tutma güçlüğü alt test maddelerinde erişkin DEHB’lilerde kontrol grubuna göre düşük performans saptanmıştır.

## ÖZET

# ERİŞKİN DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞUNUN SİNAPTOBREVİN-2 (VAMP2), SİNAPSİN III VE SİNTAKSİN 1A GENLERİ İLE İLİŞKİSİ VE BU GENLERİN NÖROPSİKOLOJİK FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

**Dr. Ayşe Nur İNCİ KENAR**

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu çocukluk döneminde başlayan ve temel belirtileri dikkatsizlik, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik olan bir bozukluktur. DEHB'nin etiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Etiyolojide özellikle gen-çevre etkileşiminin ve prefrontal striatal serebellar dizgenin yapısal ve metabolik farklılığının rol oynadığı düşünülmektedir. Genetik araştırmalar daha çok dopaminerjik yollar ve dopamin reseptörleri üzerinedir. Bu çalışmada, erişkin DEHB ile presinaptik proteinleri kodlayan genlerden olan sinaptobrevin-2 (VAMP2), sinapsin III ve sintaksin 1A genlerinin ilişkisi ve bu genlerin nöropsikolojik test performansları üzerine etkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

Çalışmaya DEHB tanısı almış olan 18-60 yaş arası 139 olgu ve 106 sağlıklı kontrol alındı. Katılımcılardan kan örneği alınarak genetik analizler yapıldı. Her iki gruba Nörolojik Değerlendirme Ölçeği ve nöropsikolojik testler (Sayı dizleri, sözel bellek, stroop ve Wisconsin kart eşleme testi) uygulandı.

DEHB ile VAMP2 geni İns/Del polimorfizmi, sinapsin III geni -631 C>G polimorfizmi ve sintaksin 1A geni intron 7 polimorfizmi arasında kontrol grubuna göre anlamlı bir ilişki bulundu. DEHB ile sinapsin III geni -196 G>A polimorfizmi arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Erişkin DEHB grubunda sayı dizleri, sözel bellek ve stroop testlerinde kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük performans saptandı. WKET'de erişkin DEHB

grubu ile kontrol grubu arasında farklılık bulunmadı. Erişkin DEHB grubunda silik nörolojik belirtilerde kontrol grubuna göre düşük performans saptandı.

VAMP2 geni İns/Del polimorfizmi İns/İns genotipi sayı dizileri ve sözel bellek testlerinde kötü performans, stroop testinde daha iyi performans ile ilişkili bulundu. Sinapsin III geni -196 G>A polimorfizmi G/G genotipi sayı dizileri testinde düşük performans, sinapsin III geni -631 C>G polimorfizmi C/G genotipi sayı dizileri ve stroop testlerinde daha iyi performans ile ilişkili bulundu. Sintaksin 1A intron 7 polimorfizmi T/T genotipi sayı dizileri testinde daha iyi performans ile ilişkili bulundu. WKET performansı ile herhangi bir gen arasında ilişki bulunmadı.

DEHB'nin etiyolojisinde dopamin genlerinin yanı sıra sinaptik protein genlerinin de rol aldığı, parietal korteks ve frontostriatal yollarda işlev bozukluğu olduğu düşünüldü. Riskli genler ile nöropsikolojik bulguların paralellik göstermediği düşünüldü.

## SUMMARY

### **ASSOCIATION OF THE SYNAPTOBREVIN-2 (VAMP2), SYNAPSIN III AND SYNTAXIN 1A GENES WITH ADULT ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER AND THE EFFECTS OF THESE GENES ON THE NEUROPSYCHOLOGICAL FUNCTIONS**

**Dr.Ayşe Nur İNCİ KENAR**

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a disorder that begins in childhood and has main symptoms of inattention, overactivity and impulsivity. The etiology of ADHD has not been entirely clarified yet. Structural and metabolic differences at the prefrontal striatal cerebellary system and the interaction of gene and environment are the main factors thought to play a role in the etiology. Genetic investigations are performed especially about the dopamine pathways and receptors. In this study; it was aimed to investigate the association of the synaptobrevin-2 (VAMP2), synapsin III and syntaxin 1A genes, which take place in encoding presynaptic proteins, with adult attention deficit hyperactivity disorder and the effects of these genes on the neuropsychological test performances.

One hundred thirty-nine patients, having ADHD aging between 18 and 60 years and 106 healthy people as controls were included into the study. Blood samples were taken from the participants and genetic analysis were performed. Neurological Grading Scale and neuropsychological tests (Digit span, verbal memory, stroop test and Wisconsin Card Sorting Test (WCST)) were performed to both groups.

A significant difference was determined between ADHD and VAMP2Ins/Del polymorphism, synapsin III-631 C>G polymorphism and syntaxin 1A intron 7 polymorphism according to the control group. No significant difference was determined between ADHD and synapsin III-196 G>A polymorphism.

Significantly low performance was determined on the digit span, verbal memory and stroop tests in the adult ADHD group according to the control group. No significant difference was determined between the adult ADHD group and the control group on the WCST. Low performance was determined at the neurological soft signs in the adult ADHD group according to the control group.

While Ins/Ins genotype of VAMP2 Ins/Del polymorphism was found to be related to worse performance on the digit span and verbal memory tests, it was found to be related to better performance on stroop test. G/G genotype of synapsin III-196 G>A polymorphism was found to be associated with worse performance on the digit span test. C/G genotype of synapsin III-631 C>G polymorphism was found to be associated with better performance on the digit span and stroop tests. T/T genotype of syntaxin 1A intron 7 polymorphism was found to be associated with better performance on the digit span test. No association was found between WSCT performance and any genes.

It is believed that dopaminergic genes together with synaptic protein genes might have roles in the etiology of ADHD and functional defects at the parietal cortex and frontostriatal pathways might interfere in this disorder. It was also believed that risky genes do not show any parallelism with neuropsychological signs.

## KAYNAKLAR

1. Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M, Esen Danacı A, Köroğlu E. DSM-IV eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. İlaç ve Tedavi Dergisi 1999; 12: 233-36.
2. Franke B, Neale BM, Faraone SV. Genome-wide association studies in ADHD. Hum Genet 2009; 126: 13-50.
3. Weiss M, Weiss G. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Lewis M, editor. Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 2002: 645-70.
4. Plizka SR. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder and overanxious disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1992; 31: 197-203.
5. Bagwell CL, Molina BS, Pelham WE Jr, Hoza B. Attention deficit hyperactivity disorder and problems in peer relations: predictions from childhood to adolescence. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001; 40: 1285-92.
6. Lahey BB, Applegate B, McBurnett K, Biederman J, Greenhill L, Hynd GW, et al. DSM-IV field trials for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. Am J Psychiatry 1994; 151: 1673-85.
7. Maher BS, Marazita ML, Moss HB, Vanyukov MM. Segregation analysis of attention deficit hyperactivity disorder. Am J Med Genet 1999; 88: 71-8.
8. Rutter M, Silberg J. Gene-environment interplay in relation to emotional and behavioral disturbance. Annu Rev Psychol 2002; 53: 463-90.

9. Comings DE, Gade-Andavolu R, Gonzalez N, Wu S, Muhleman D. Comparison of the role of dopamine, serotonin and noradrenaline genes in ADHD, ODD and conduct disorder: multivariate regression analysis of 20 genes. *Clin Genet* 2000; 57: 178-96.
10. Kovács-Nagy R, Hu J, Rónai Z, Sasvári-Székely M. SNAP-25: a novel candidate gene in psychiatric genetics. *Neuropsychopharmacol Hung.* 2009; 11: 89-94.
11. Herken H, Erdal ME, Sengul C, Yucel E, Cakaloz B, Kenar AI, Ay E, Ergundu TG. Adult attention deficit hyperactivity disorder association with synaptosomal-associated protein (SNAP-25) polymorphisms. 9th World Congress of Biological Psychiatry; 2009 June 28-July 2; Paris, France: 2009. P-44-004.
12. Casey BJ, Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Schubert AB, et al. Implication of right frontostriatal circuitry in response inhibition and attention deficit/ hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 374-83.
13. Bradley JD, Golden CJ. Biological contributions to the presentation and understanding of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review. *Clin Psychol Rev* 2001; 21: 907-29.
14. Frazier TW, Demaree HA, Youngstrom EA. Meta-analysis of intellectual and neuropsychological test performance in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychology* 2004; 18: 543-55.
15. Hendren RL, De Backer I, Pandina GJ. Review of neuroimaging studies of child and adolescent psychiatric disorders from the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 815-28.



16. Seidman LJ, Doyle A, Fried R, Valera E, Crum K, Matthews L. Neuropsychological function in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2004; 27: 261-82.
17. Dickstein DP, Garvey M, Pradella AG, Greenstein DK, Sharp WS, Castellanos FX, et al. Neurologic examination abnormalities in children with bipolar disorder or attention-deficit / hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 517-24.
18. Popper CW, Gammon GD, West SA, Davis KE. Disorders usually first diagnosed in infancy, childhood, or adolescence. In: Hales RE, Yudofsky SC, editors: *Essentials of Clinical Psychiatry*. 2nd ed. Washington D.C. American Psychiatric Publishing Inc, 2004: 592-600.
19. Schachar RJ. Hyperkinetic Syndrome: historical development of the concept. In: Taylor EA (ed). *The Overactive Child*. Spastics International Medical Publications, 1986: 19-41.
20. Thorley G. Hyperkinetic syndrome of childhood: clinical characteristics. *Br J Psychiatry* 1984; 144: 16-24.
21. Still GF. Some abnormal physical conditions in children. *Lancet* 1902; 1: 1008-1012, 1077-1082, 1163-68.
22. Mukkaddes NM. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tarihçesi ve epidemiyolojik incelemeler. *Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları* 1998; 3: 393-9.
23. Öner Ö, Arsev AS. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. Editörler: Arsev AS, Taner YI. *Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları*. İstanbul: Golden Print; 2007: 397-421.

24. Doyle BB. Understanding and Treating Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. 1st Ed. Washington, London, American Psychiatric Publishing; 2006: 1-313.
25. Barkley RA, Murphy KR, Fischer M. Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adults. What the Science Says. 1st Ed. New York, The Guilford Press; 2008.
26. Clements SD. Minimal brain dysfunction in children; Terminology and Identification. Phase I of a Three-Phase Project. NINDB Monograph. Washington, D.C: U.S. Government Printing Office, 1966.
27. Hartocollis P. The syndrome of minimal brain dysfunction in young adult patients. Bull Menninger Clin 1968; 32: 102-14.
28. Wood DR, Reimherr FW, Wender PH, Johnson GE. Diagnosis and treatment of minimal brain dysfunction in adults: a preliminary report. Arch Gen Psychiatry 1976; 33: 1453-60.
29. Laurence L, Greenhill MD. Attention-deficit hyperactivity disorder in children. In: Garfinkel BD, Carlson GA, Weller EB, editors. Psychiatric Disorders in Children and Adolescent. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1990: 183-93.
30. Amerikan Psikiyatri Birliği: Psikiyatride hastalıkların tanımlanması ve sınıflandırılması el kitabı (DSM-IV-TR). Çeviren: Köroğlu E, 4. Baskı, Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2001: 55-58.
31. World Health Organization website. New York: ICD-10. Available from: URL <http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online> 17.10.2010 tarihinde ulaşılmıştır.
32. Fayyad J, Graff RDE, Kessler R, Alonso J, Angermeyer M, Demyttenaere K. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. Br J Psychiatry 2007; 190: 402-9.

33. Zimmerman ML. Attention-deficit hyperactivity disorder. Review. Nurs Clin An 2003; 38: 55-66.
34. Tahiroğlu AY, Avcı A, Fırat S, Seydaoğlu G. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu: Alt tipleri. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2005; 6: 5-10.
35. Wender PH, Wolf LE, Wasserstein J. Adults with ADHD. An Overview. Ann N Y Acad Sci 2001; 931: 1-16.
36. Ercan ES, Aydın C. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu özellikleri-tedavisi, çocuklarda ve erişkinlerde belirtileri. 3. Baskı, İstanbul: Gendaş; 2000.
37. Ercan ES. Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. İstanbul: Dönence Yayınevi, 2010.
38. Arnold LE, Jensen PS. Attention-deficit disorders. In: HI Kaplan, BJ Sadock, editors. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 6nd ed., Baltimore: Williams and Wilkins, 1995: 2295-310
39. Stahl SM. Temel Psikofarmakoloji. Çev: Taneli B, Taneli Y. 2. Baskı., Ankara: Yelkovan Yayıncılık, 2003; 59-467.
40. Cabral P. Attention deficit disorders: Are we barking up the wrong tree? Eur J Paediatr Neurol 2006; 10: 66-77.
41. Hechtman L, McGough JJ. Dikkat Eksikliği Bozuklukları. Editörler: Aydın H, Bozkurt A. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi. 2007; 3183-205.
42. Schneider M, Retz W, Coogan A. Thome J, Rösler M. Anatomical and functional brain imaging in adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)-A neurological view. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2006; 256: 32-4.

43. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS. Effects of methylphenidate on regional brain glucose metabolism in humans: relationship to dopamine D2 receptors. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 50-55.
44. Rappaport J, Quinn P, Scribanu N, Murphy DL. Platelet serotonin of hyperactive school age boys. *Br J Psychiatry* 1974; 125: 138-40.
45. Linnolia M, Virkkunen M, Scheinin M, Nuutila A, Rimon R, Goodwin FK. Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindolacetic acid concentration differentiates impulsive from nonimpulsive violent behavior. *Life Sci* 1983; 33: 2609-14.
46. Wolf LE, Wasserstein J. Adult ADHD-concluding thoughts. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 931: 396-408.
47. Rommelse NN, Altink ME, de Sonneville LM, Buschgens CJ, Buitelaar J, Oosterlaan J, et al. Are motor inhibition and cognitive flexibility dead ends in ADHD? *J Abnorm Child Psychol* 2007; 35: 957-67.
48. Cummings JL. Frontal subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993; 50: 873-80.
49. Dinn WM, Robbins NC, Harris CL. Attention deficit/hyperactivity disorder. neuropsychological correlates and clinical presentation. *Brain Cogni* 2001; 46: 114-21.
50. Pueyo R, Mañeru C, Junqué C, Vendrell P, Pujol J, Mataró M, et al. Quantitative signal intensity measures on magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Cogn Behav Neurol* 2003; 16: 75-81.
51. Seidman LJ, Valera EM, Makris N. Structural brain imaging of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1263-72.

52. Erdoğan M. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda frontal ve parietal bölge disfonksiyonları. *Klinik Psikiyatri* 2002; 5: 145-50.
53. Swanson JM, Kinsbourne M, Nigg J, Lanphear B, Stefanatos GA, Volkow N et al. Etiologic subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: brain imaging, molecular genetic and environmental factors and the dopamine hypothesis. *Neuropsychol Rev* 2007; 17: 39-59.
54. Hechtman L. Developmental, neurobiological and psychosocial aspects of hyperactivity, impulsivity and attention. In: Lewis M, editor. *Child and Adolescent Psychiatry: Comprehensive Textbook*, 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996: 323-34.
55. Bekaroğlu M, Aslan Y, Gedik Y, Değer O, Mocan H, Erduran E, et al. Relationships between serum free fatty acids and zinc and attention deficit hyperactivity disorder: A research note. *J Child Psychol Psychiatry* 1996; 37: 225-7.
56. Koziolec T, Starobrat HB, Kotkowiak L. Deficiency of certain trace elements in children with hiperactivity. *Psychiatr Pol* 1994; 28: 345-53.
57. Eppright TD, Sanfacon JA, Horwitz EA. Attention deficit hyperactivity disorder, infantil autism and elevated blood lead. *Mo Med* 1996; 93: 136-8.
58. Boris M, Mandel FS. Foods and additives are common causes of the attention deficit hyperactive disorder in children. *Ann Allergy* 1994; 72: 462-8.
59. Wolraich ML, Lindgren SD, Stumbo PJ. Effects of diets high in sucrose or aspartame on the behavior and cognitive performance of children. *N Engl J Med* 1994; 3: 301-7.
60. Brophy MH. Zinc and childhood hyperactivity. *Biol Psychiatry* 1985; 21: 704-5.

61. Firestone P, Prabhu AN. Minor physical anomalies and obstetrical complications: their relationship to hyperactive, psychoneurotic, and normal children and their families. *J Abnorm Child Psychol* 1983; 11: 207-16.
62. Faraone SV, Biederman J. Neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 951-8.
63. Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *J Ped Psychology* 2007; 32: 631-42.
64. Zapitelli U, Pinto M, Grizenko N. Pre-, peri- and postnatal trauma in subjects with attention deficit hyperactivity disorder. *Can J Psychiatry* 2001; 46: 542-8.
65. Minder B, Das Smaal EA, Brand EF, Orlebeke JF. Exposure to lead and specific attentional problems in school children. *J Learn Disabil* 1994; 27: 393-9.
66. Faraone SV, Biederman J. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am* 1994; 3: 285-99.
67. Biederman J, Milberger S, Faraone SV, Kiely K, Guite J, Mick E et al. Family environment risk factors of attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 464-70.
68. Wender PH. Attention deficit hyperactivity disorder in adults. New York: Oxford University Press, 1995; 122-43.
69. Tuğlu C, Şahin ÖÖ. Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu: Nörobiyoloji, Tanı Sorunları ve Klinik Özellikler. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2010; 2: 75-116.
70. Curran S, Taylor EA. Attention deficit hyperactivity disorder: biological causes and treatment. Review. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 397-402.

71. Faraone SV. Genetics of childhood disorders: XX. ADHD, Part4: is ADHD genetically heterogenous? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 1455-7.
72. Biederman J, Faraone SV, Keenan K, Benjamin J, Krifcher B, Moore C, et al. Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder. Patterns of comorbidity in probands and relatives in psychiatrically and pediatrically referred samples. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 728-38.
73. Lai E, Riley J, Purvis I, Roses A. A 4-Mb high-density single nucleotide polymorphism-based map around human APOE. *Genomics* 1998; 54: 31-8.
74. Sprich S, Biederman J, Crawford MH, Mundy E, Faraone SV. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 1432-7.
75. Morrison JR and Stewart MA. The psychiatric status of the legal families of adopted hyperactive children. *Arch Gen Psychiatry* 1973; 28: 888-91.
76. Faraone SV, Biederman J, Monuteaux MC. Toward guidelines for pedigree selection in genetic studies of attention deficit hyperactivity disorder. *Genet Epidemiol* 2000; 18: 1-16.
77. Albert-Corush J, Firestone P, Goodman JT. Attention and impulsivity characteristics of the biological and adoptive parents of hyperactive and normal control children. *Am J Orthopsychiatry* 1986; 56: 413-23.
78. Fisher SE, Francks C, McCracken JT, McGough JJ, Marlow AJ, MacPhie IL, et al. A genomewide scan for loci involved in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 1183-96.

79. Daly G, Hawi Z, Fitzgerald M, Gill M. Mapping susceptibility loci in attention deficit hyperactivity disorder: preferential transmission of parental alleles at DAT1, DBH and DRD5 to affected children. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 192-6.
80. Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 1995; 375: 754-60.
81. Jurewicz I, Owen RJ, O'Donovan MC, Owen MJ. Searching for susceptibility genes in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11: 395-8.
82. Akın H. Tıbbi genetik terimleri sözlüğü. "Tıp Terimleri Sözlüğü", Sendrom III, Logos Tıp Yayınları 2003: 1-24.
83. Eisenberg J, Mei-Tal G, Steinberg A, Tartakovsky E, Zohar A, Gritsenko I et al. Haplotype relative risk study of Catechol-O-methyltransferase (COMT) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): association of the high-enzyme activity Val allele with ADHD impulsive-hyperactive phenotype. *Am J Med Genet* 1999; 88: 497-502.
84. Comings DE, Comings BE, Muhleman D, Dietz G, Shahbahrani B, Tost D et al. The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA* 1991; 266: 1793-800.
85. Blum K, Sheridan PJ, Wood RC, Braverman ER, Chen TJ, Comings DE. Dopamine D2 receptor gene variants: association and linkage studies in impulsive-addictive-compulsive behaviour. *Pharmacogenetics*; 1995; 5: 121-41.
86. Retz W, Rösler M, Supprian T, Retz-Junginger P, Thome J. Dopamin D3 receptor gene polymorphism and violent behavior: relation to impulsiveness and ADHD-related psychopathology. *J Neural Transm* 2003; 110: 561-72.



87. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet* 2009, 126: 51-90.
88. Faraone SV, Doyle AE, Mick E, Biederman J. Meta-analysis of the association between the 7 repeat allele of the dopamine D(4) receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1052-7.
89. Li D, Sham PC, Owen MJ, He L. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 2276-84.
90. Sevinc E, Erdal ME, Sengul C, Cakaloz B, Ergundu TG, Herken H. Association of Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder With Dopamine Transporter Gene, Dopamine D3 Receptor, and Dopamine D4 Receptor Gene Polymorphisms. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2010; 20: 196-203.
91. Wilson MC. Coloboma mouse mutant as an animal model of hyperkinesis and attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24: 51-7
92. Söllner T, Bennett MK, Whiteheart SW, Scheller RH, Rothman JE. (1993) A protein assembly-disassembly pathway in vitro that may correspond to sequential steps of synaptic vesicle docking, activation and fusion. *Cell* 1993; 75: 409-18.
93. Söllner T, Whiteheart S W, Brunner M, Erdjument-Bromage H, Geromanos S, Tempst P, et al. SNAP receptors implicated in vesicle targeting and fusion. *Nature* 1993; 362: 318-24.
94. Borst JG, Sakmann B. Calcium influx and transmitter release in a fast CNS synapse. *Nature*; 1996; 383: 431-4.
95. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, Lawrence C, LaMantia A, et al. *Neuroscience*. Sinauer Associates Inc, 2001.

96. Kimura K, Mizoguchi A, Ide C. Regulation of growth cone extension by SNARE proteins. *J Histochem Cytoche* 2003; 514: 429-33.
97. Sudhof TC. The Synaptic Vesicle Cycle. *Annu Rev Neurosci* 2004; 27: 509-47.
98. Rothman JE. Mechanisms of intracellular protein transport. *Nature* 1994; 372: 55-63.
99. Zheng X, Bobich JA. A sequential view of neurotransmitter release. *Brain Res Bull* 1998; 47: 117-28.
100. Fasshauer D, Margittai M. A transient N-terminal interaction of SNAP-25 and syntaxin nucleates SNARE assembly. *J Biol Chem* 2004; 279: 7613-21.
101. Gökdoğan TE. Presinaptik Proteinleri Kodlayan Genlerin Polimorfizmleri İle Alzheimer Hastalığı Arasındaki İlişkinin Araştırılması. Doktora Tezi, Mersin Üniversitesi, 2009.
102. Brophy K, Hawi Z, Kirley A, Fitzgerald M, Gill M. Synaptosomal-associated protein 25 (SNAP-25) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): evidence of linkage and association in the Irish population. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 913-7.
103. Kustanovich V, Merriman B, McGough J, McCracken JT, Smalley SL, Nelson SF. Biased paternal transmission of SNAP-25 risk alleles in attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 309-15.
104. Choi TK, Lee HS, Kim JW, Park TW, Song DH, Yook KW, et al. Support for the MnlI polymorphism of SNAP25; a Korean ADHD case-control study. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 224-6.

105. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2005; 57: 1313-23.
106. Barr CL, Feng Y, Wigg K, Bloom S, Roberts W, Malone M, et al. Identification of DNA variants in the SNAP-25 gene and linkage study of these polymorphisms and attention-deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 405-9.
107. Öner Ö, Akin A, Herken H, Erdal ME, Çiftçi K, Ay ME, et al. Association Among SNAP-25 Gene *DdeI* and *MnII* Polymorphisms and Hemodynamic Changes During Methylphenidate Use: A Functional Near-Infrared Spectroscopy Study. *J Atten Disord Online First*, published on August 2, 2010 doi:10.1177/1087054710374597.
108. Oishi Y, Arakawa T, Tanimura A, Itakura M, Takahashi M, Tajima Y, et al. Role of VAMP-2, VAMP-7, and VAMP-8 in constitutive exocytosis from HSY cells. *Histochem Cell Biol* 2006; 125: 273-81.
109. Barnstable CJ, Hofstein R, Akagawa K. A marker of early amacrine cell development in rat retina. *Brain Res.* 1985; 352: 286-90.
110. Falbo V, Floridia G, Gaudi S, Zoraqi G, Taruscio D. A new polymorphism in the flanking region of human VAMP2 and hPer1 genes. *Mol Cell Probes* 2002; 16: 391-2.
111. Shinichi S, Nagahide T, Ryoko I, Masashi I, Tatsuyo S, Tsuyoshi K, et al. Association study between vesicle-associated membrane protein 2 gene polymorphisms and fluvoxamine response in Japanese major depressive patients. *Neuropsychobiology* 2006; 54: 226-30.

112. Nakayama T, Fujiwara T, Miyazawa A, Asakawa S, Shimizu N, Shimizu Y, et al. Mapping of the human HPC-1/syntaxin 1A gene (STX1A) to chromosome 7 band q11.2. *Genomics* 1997; 42: 173-6.
113. Kawashima K, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, et al. No association between tagging SNPs of SNARE complex genes (STX1A, VAMP2 and SNAP25) and schizophrenia in a Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147: 1327-31.
114. Wong AH, Trakalo J, Likhodi O, Yusuf M, Macedo A, Azevedo MH, et al. Association between schizophrenia and the syntaxin 1A gene. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 24-9.
115. Ohmori O, Shinkai T, Hori H, Kojima H, Nakamura J. Synapsin III gene polymorphisms and schizophrenia. *Neurosci Lett* 2000; 279: 125-7.
116. Tsai MT, Hung CC, Tsai CY, Liu MY, Su YC, Chen YH, et al. Mutation analysis of synapsin III gene in schizophrenia. *Am J Med Genet* 2002; 114: 79-83.
117. Kao HT, Porton B, Czernik AJ, Feng J, Yiu G, Häring M, et al. A third member of the synapsin gene family. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 4667-72.
118. Ohtsuki T, Ichiki R, Toru M, Arinami T. Mutational analysis of the synapsin III gene on chromosome 22q12-q13 in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2000; 94: 1-7.
119. Imai K, Harada S, Kawanishi Y, Tachikawa H, Okubo T, Suzuki T. Polymorphisms in the promoter and coding regions of the synapsin III gene. A lack of association with schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2001; 43: 237-41.

120. Makkar R, Gomez L, Wigg KG, Ickowicz A, Pathare T, Tannock R, et al. The gene for synapsin III and attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet* 2007; 17: 109-12.
121. Tang G, Ren Di, Xin R, Qian Y, Wang D, Jiang S. Lack of association between the tryptophan hydroxylase gene A218C polymorphism and ADHD in Chinese Han population. *Am J Med Genet* 2001; 105: 485-8.
122. Hawi Z, Foley D, Kirley A, McCarron M, Fitzgerald M, Gill M. Dopa decarboxylase gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder: no evidence for association in Irish population. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 420-4.
123. Zoroğlu SS, Erdal ME, Alaşehirli B, Erdal N, Sivasli E, Tutkun H, et al. Significance of serotonin transporter gene 5-HTTLPR and variable number of tandem repeat polymorphism in attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology* 2002; 45: 176-81.
124. Sadock BJ, Sadock VA. *Klinik psikiyatri*. Editörler: Aydın H, Bozkurt A, 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2005: 173-211.
125. Öncü B, Ölmez Ş. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan erişkinlerde nöropsikolojik bulgular. *Türk Psikiyatr Derg* 2004; 15: 41-6.
126. Woods SP, Lovejoy DW, Ball JD. Neuropsychological characteristics of adults with ADHD: a comprehensive review of initial studies. *Clin Neuropsychol* 2002; 16: 12-34.
127. Kılıç BG. Yönetici işlevler ve dikkat süreçlerine ilişkin kuramsal modeller ve nöroanatomi. *Klinik Psikiyatri* 2002; 5: 105-10.
128. Goldberg E, Bougakov D. Neuropsychologic assesment of frontal lobe dysfunction. *Psychiatr Clin N Am* 2005; 28: 567-80.

129. Romine CB, Lee D, Wolfe ME, Homack S, George C, Riccio CA. Wisconsin Card Sorting Test with children: a meta-analytic study of sensitivity and specificity. *Arch Clin Neuropsychol* 2004; 19: 1027-41.
130. Bombin I, Arango C, Buchanan RW. Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later. *Schizophr Bull* 2005; 31: 962-77.
131. Hales RE, Yudofsky SC. *Essentials of Clinical Psychiatry*. Washington: American Psychiatry Publishing 2004.
132. Ward MF, Wender PH, Reimherr FW. The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 885-90.
133. Spencer T, Wilens T, Biederman J, Faraone SV, Ablon JS, Lapey K. A double blind, cross over comparison of methylphenidate and placebo in adults with childhood-onset attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 434-43.
134. Wilens TE, Faraone SV, Biederman J, Gunawardene S. Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics* 2003; 111: 179-85.
135. Bilici M, Yildirim F, Kandil S, Bekaroglu M, Yildirmis S. Double-blind, placebo-controlled study of zinc sulfate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28: 181-90.
136. Öncü B. *Yetişkinlerde Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu*. Editör: Karakaş S. *Kognitif Nörobilimler*. İstanbul: MN Medikal ve Nobel Tıp Kitabevi 2008: 417-36.

137. Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW, Corners CK, Emslie GJ, Jensen PS. The Texas children's medication algorithm project: revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45: 642-57.
138. Jensen PS, Martin D, Cantwell DP. Comorbidity in ADHD: implications for research, practice and DSM-V. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 1065-79.
139. Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC, Bober M, Cadogen E. Gender effects on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in adults: Revisited. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 692-700.
140. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners K, Demler O. et al. The Prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: Results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 716-23.
141. Barkley RA. Long Term Course, Adult Outcome, and Comorbid Disorders. Diagnosis and Treatment of ADHD. NIH Consensus Development Conference. Maryland, USA: 1998, 16-18; 57-60.
142. B Öncü, Ş Ölmez, V Şentürk. Wender-Utah Derecelendirme Ölçeği Türkçe formunun erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu'nda geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyat Derg* 2005; 16: 252-59.
143. Turgay A. DSM-IV'e dayalı erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanı ve değerlendirme envanteri (yayınlanmamış ölçek) İntegratif Terapi Enstitüsü, Kanada, 1995.

144. Günay Ş, Savran C, Aksoy UM, Maner F, Turgay A, Yargıç İ. Erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite ölçeğinin (adult ADD/ADHD DSM-IV based diagnostic screening and rating scale) dilsel eşdeğerlilik, geçerlik güvenilirlik ve norm çalışması. Türkiye'de Psikiyatri 2006; 8: 98-107.
145. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Clinical Version (SCID-I CV). Washington: American Psychiatric Press Inc. 1997: 1-87.
146. Soriaş S, Saygılı R, ElbiH, Vahip S, Mete L, Nifirır Z ve ark. DSM-III-R Kişilik Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID II). Ege Üniversitesi, 1990.
147. Buchanan RW, Heinrichs DW. The Neurological Evaluation Scale (NES): a structured instrument for the assessment of neurological signs in schizophrenia. Psychiatry Res 1989; 27: 335-50.
148. Berg EA. A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. J Gen Psychol 1948; 39: 15-22.
149. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtis CG. Wisconsin card sorting test manual: Revised and expanded. Florida: Psychological Assessment Resources, 1993: 62-230.
150. Karakaş S, Eski R, Başar E. Türk Kültürü için standardizasyonu yapılmış nöropsikolojik testler topluluğu: BİLNOT Bataryası. 32. Ulusal Nöroloji Kongresi Kitabı. İstanbul: Ufuk Matbaası, 1996: 43-70.
151. Karakaş S. BİLNOT bataryası el kitabı: Nöropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları. Ankara: Dizayn Ofset 2004: 14-19.
152. Stroop JR. The basis of ligons theory. Am J Psychol 1935; 47: 499-504.



153. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935; 18: 643-62.
154. Karakaş S, Erdoğan E, Sak L, Soysal AŞ, Ulusoy T, Ulusoy İY, et al. Stroop Testi TBAG Formu: Türk Kültürüne Standardizasyon Çalışmaları, Güvenirlik ve Geçerlik. *Klinik Psikiyatri* 1999; 2: 75-88.
155. Karakaş S, Kafadar H. Şizofrenideki bilişsel süreçlerin değerlendirilmesinde nöropsikolojik testler: bellek ve dikkatin ölçülmesi. *Şizofreni Dizisi* 1999; 4: 132-52.
156. MacLeod CM. Half a century of research on the stroop effect: An integrative review. *Psychol Bull* 1991; 109: 162-203.
157. Öktem Ö. Yeni bir sözel bellek testi. Topraksever Y, Göregenli M. VIII. Ulusal Psikoloji Kongresi Bilimsel Çalışmaları. Ankara: Türk Psikologlar Derneği Yayınları 1996: 45-57.
158. Wechsler D. The Wechsler Memory Scale - Revised (Psychological corporation). New York: Harcourt Brace, Jovanovich. 1987.
159. Lezak MD. Neuropsychological assessment. New York: Oxford University Press, 1995.
160. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988; 16: 1215.
161. Liguori M, Cittadella R, Manna I, Valentino P, LaRussa A, Serra P, et al. Association between Synapsin III gene promoter polymorphisms and multiple sclerosis. *J Neurol* 2004; 251: 165-70.

162. Wilens TE, Biederman J, Spencer T. Attention deficit hyperactivity disorder across life span. *Ann Rev Med.* 2002; 53: 113-131.
163. Graetz BW, Sawyer MG, Baghurst P. Gender differences among children with DSM-IV ADHD in Australia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44: 159-68.
164. Rasmussen ER, Neuman RJ, Heath AC, Levy F, Hay DA, Todd RD. Replication of the latent class structure of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) subtypes in a sample of Australian twins. *J Child Psychol Psychiatry* 2002; 43: 1018-28.
165. Senol S, Sener Köroglu E. Genellikle ilk kez bebeklik, çocukluk ya da ergenlik döneminde tanısı konan bozukluklar. Editor: Köroglu E. *DSM-IV Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı*, 4. Baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1994.
166. DiMaio S, Grizenko N, Joober R. Dopamine genes and attention-deficit hyperactivity disorder: a review. *J Psychiat Neurosci* 2003; 28: 27-38.
167. Mill J, Curran S, Kent L, Gould A, Hockett L, Richards S, et al. Association study of a SNAP-25 microsatellite and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 2002; 114: 269-71.
168. Li Q, Wong JH, Lu G, Antonio GE, Yeung DK, Ng TB, et al. Gene expression of synaptosomal-associated protein 25 (SNAP-25) in the prefrontal cortex of the spontaneously hypertensive rat (SHR). *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792: 766-76.
169. Nierenberg AA, Miyahara S, Spencer T, Wisniewski SR, Otto MW, Simon N et al. Clinical and diagnostic implications of lifetime attention-deficit/hyperactivity disorder comorbidity in adults with bipolar disorder: data from the first 1000 STEP-BD participants. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1467-73.

170. Abou Jamra R, Gobina CM, Becker T, Georgi A, Schulze TG, Schmael C, et al. Association study between genetic variants at the VAMP2 and VAMP3 loci and bipolar affective disorder. *Psychiatr Genet* 2008, 18: 199-203.
171. Gabriel SM, Haroutunian V, Powchik P, Honer WG, Davidson M, Davies P, et al. Increased concentrations of presynaptic proteins in the cingulate cortex of subjects with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 559-66.
172. Honer WG, Falkai P, Young C, Wang T, Xie J, Bonner J, et al. Cingulate cortex synaptic terminal proteins and neural cell adhesion molecule in schizophrenia. *Neuroscience* 1997; 78: 99-110.
173. Mukaetova-Ladinska EB, Hurt J, Honer WG, Harrington CR, Wischik CM. Loss of synaptic but not cytoskeletal proteins in the cerebellum of chronic schizophrenics. *Neurosci Lett* 2002; 317: 161-5.
174. Sokolov BP, Tcherepanov AA, Haroutunian V, Davis KL: Levels of mRNAs encoding synaptic vesicle and synaptic plasma membrane proteins in the temporal cortex of elderly schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 184-96.
175. Bartl J, Link P, Schlosser C, Gerlach M, Schmitt A, Walitza S, et al. Effects of methylphenidate: the cellular point of view. *Atten Defic Hyperact Disord* 2010; 2: 225-32.
176. Binda F, Dipace C, Bowton E, Robertson SD, Lute BJ, Foq JU, et al. Syntaxin 1A Interaction with the Dopamine Transporter Promotes Amphetamine-Induced Dopamine Efflux. *Mol Pharmacol* 2008; 74: 1101-8.
177. Lachman HM, Stopkova P, Papolos DF, Pedrosa E, Margolis B, Aghalar MR, et al. Analysis of synapsin III-196 promoter mutation in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychobiology* 2006; 53: 57-62.

178. Özbek SD. Erişkin DEHB: Klinik sunum ve nöropsikolojik performans profili. Yüksek lisans tezi, İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, 2006.
179. Fischer M, Barkley RA, Edelbrock CS, Smallish L. The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: II. Academic, attentional, and neuropsychological status. *J Consult Clin Psychol* 1990; 58: 580-8.
180. Boonstra AM, Oosterlaan J, Sergeant JA, Buitelaar JK. Executive functioning in adult ADHD: a meta-analytic review. *Psychol Med* 2005; 35: 1097-108.
181. Floel A, Poeppel D, Buffalo EA, Braun A, Wu CW, Seo HJ, et al. Prefrontal Cortex Asymmetry for Memory Encoding of Words and Abstract Shapes Cerebral Cortex. *Cerebral Cortex* 2004; 14: 404-9.
182. Sözen D. SBST Sözel Bellek ve WMS Görsel Bellek Testleri arasındaki İlişkinin İncelenmesi. *İstanbul Ticaret Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi* 2005; 8; 73-83.
183. Paolo AM, Troster AI, Axelrod BN, Koller WC. Construct validity of the WCST in normal elderly and persons with Parkinson disease. *Arch Clin Neuropsychol* 1995; 10: 463-73.
184. Karakaş S, Eski R. Nörokognitif testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları. Ankara: Dizayn Ofset; 2004.
185. DeHaas PA. Attention styles and peer relationships of hyperactive and normal boys and girls. *J Abnorm Child Psychol* 1986; 14: 457-67.
186. Houghton S, Douglas G, West J, Whiting K, Wall M, Langsford S et al. Differential patterns of executive function in children with attention-deficit/hyperactivity disorder according to gender and subtype. *J Child Neurol* 1999; 14: 801-5.

187. Kebir O, Tabbane K, Sengupta S, Joobar R. Candidate genes and neuropsychological phenotypes in children with ADHD: review of association studies. *J Psychiatry Neurosci* 2009; 34: 88-101.
188. Swanson J, Oosterlaan J, Murias M, Schuck S, Flodman P, Spence MA et al. Attention deficit/hyperactivity disorder children with a 7-repeat allele of the dopamine receptor D4 gene have extreme behavior but normal performance on critical neuropsychological tests of attention. *Proc Natl Acad Sci* 2000; 97: 4754-9.
189. Barkley RA, Smith KM, Fisher M, Navia B. An examination of the behavioral and neuropsychological correlates of three ADHD candidate gene polymorphisms (DRD47+, DBH Taq1 A2, and DAT1 40 bp VNTR) in hyperactive and normal children followed to adulthood. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006; 141: 487-98.
190. Boonstra AM, Kooij JJS, Buitelaar JK, Oosterlaan J, Sergeant JA, Heister JGAMA, Franke B. An Exploratory Study of the Relationship Between Four Candidate Genes and Neurocognitive Performance in Adult ADHD. *Am J Med Genet Part B* 2008; 147: 397–402.
191. Wohl M, Boni C, Asch M, Cortese S, Orejarena S, Mouren MC et al. Lack of association of the dopamine transporter gene in a French ADHD sample. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147: 1509-10.
192. Karama S, Grizenko N, Sonuga-Barke EJS, Doyle A, Biederman J, Mbekou V et al. Dopamine transporter 3'UTR VNTR genotype is a marker of performance on executive function tasks in children with ADHD. *BMC Psychiatry* 2008; 8: 45.

193. Taerk E, Grizenko N, Ben Amor L, Lageix P, Mbekou V, Deguzman R et al. Catechol-Omethyltransferase (COMT) Val108/158Met polymorphism does not modulate executive function in children with ADHD. *BMC Med Genet* 2004; 5: 30.
194. Bellgrove MA, Hawi Z, Lowe N, Kirley A, Robertson IH, Gill M. DRD4 gene variants and sustained attention in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): Effects of associated alleles at the VNTR and -521 SNP. *Am J Med Genet Part B* 2005; 136: 81–6.
195. Mill J, Caspi A, Williams BS, Craig I, Taylor A, Polo-Tomas M, Berridge CW, Poulton R, Moffitt TE. Prediction of heterogeneity in intelligence and adult prognosis by genetic polymorphisms in the dopamine system among children with attention-deficit/hyperactivity disorder: Evidence from 2 birth cohorts. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 462–69.
196. Griffiths TD, Sigmundsson T, Takei N, Rowe D, Murray RM. Neurological abnormalities in familial and sporadic schizophrenia. *Brain* 1998; 121: 191-203.
197. Mosher LR, Pollin W, Stabenau JR. Identical twins dizcordant for schizophrenia. Neurologic findings. *Arch Gen Psychiatry* 1971; 24: 422-30.
198. Özer S. Şizofrenide silik nörolojik belirtiler. Editörler: Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, Herken H. Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar. Ankara: Türk Psikiyatri Derneği Yayınları, 2007: 136-164
199. Sato M, Aotani H, Hattori R, Funato M. Behavioral outcome including attention deficit/hyperactivity disorder and minor neurological signs in perinatal high-risk newborns at 4-6 years of age with relation to risk factors. *Pediatr Int* 2004; 46: 346-52.

200. Batstra L, Neeleman J, Hadders-Algra M. The neurology of learning and behavioural problems in pre-adolescent children. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 108: 92-100.
201. Schaffer D, O'Connor PA, Shafer SQ, Prupis S. Neurological 'soft signs': their origins and significance for behaviour. In: Rutter M, editor. *Developmental neuropsychiatry*. London: Churchill Livingstone, 1984: 144-63.
202. Meyer A, Sagvolden T. Fine motor skills in South African children with symptoms of ADHD: influence of subtype, gender, age, and hand dominance. *Behav Brain Funct* 2006; 2: 33-46.
203. Lapçin S. Paranoid ve Nonparanoid Şizofren Hastalarının Bilişsel Fonksiyonlar ve Silik Nörolojik Belirtiler Açısından Paranoid Bozukluk ve Sağlıklı Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, 2007.
204. Levent N. Bipolar ve Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu Olan Erişkinlerde Nöropsikolojik ve Silik Nörolojik Bulgular. Uzmanlık Tezi, Pamukkale Üniversitesi, 2010.
205. Gustafsson P, Svedin CG, Ericsson I, Linden C, Karlsson MK, Thernlund G. Reliability and validity of the assessment of neurological soft-signs in children with and without attention-deficit-hyperactivity disorder. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: 364-70.
206. Alderson RM, Rapport MD, Kofler MJ. Attention-deficit/hyperactivity disorder and behavioral inhibition: a meta-analytic review of the stop-signal paradigm. *J Abnorm Child Psychol* 2007; 35: 745-58.
207. Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Vaituzis AC, Dickstein DP, et al. Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 607-16.

208. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 2002; 288: 1740-8.
209. Schröder J, Wenz F, Schad LR, Baudendistel K, Knopp MV. Sensorimotor cortex and supplementary motor area changes in schizophrenia. A study with functional magnetic resonance imaging. *Br J Psychiatry* 1995; 167: 197-201.
210. Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 1361-9.
211. Silk TJ, Vance A, Rinehart N, Bradshaw JL, Cunnington R. White matter abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder: a diffusion tensor imaging study. *Hum Brain Mapp* 2009; 30: 2757-65.
212. Erdoğan E. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Frontal ve Parietal Bölge Disfonksiyonları. *Klinik Psikiyatri* 2002; 5: 145-50.
213. Piek JP, Dyck MJ. Sensory-motor deficits in children with developmental coordination disorder, attention deficit hyperactivity disorder and autistic disorder. *Hum Mov Sci* 2004; 23: 475-88.
214. Mulligan S. An analysis of score patterns of children with attention disorders on the Sensory Integration and Praxis Tests. *Am J Occup Ther* 1996; 50: 647-54.
215. Udal AH, Malt UF, Lövdahl H, Gjaerum B, Pripp AH, Groholt B. Motor function may differentiate attention deficit hyperactivity disorder from early onset bipolar disorder. *Behav Brain Funct* 2009; 5: 47.



216. Martins I, Lauterbach M, Slade P, Luís H, DeRouen T, Martin M, et al. A longitudinal study of neurological soft signs from late childhood into early adulthood. *Dev Med Child Neurol* 2008; 50: 602-7.

## EKLER

### ERİŞKİN DEB/DEHB TANI VE DEĞERLENDİRME ENVANTERİ (TURGAY, 1995)

Aşağıdaki cümleleri dikkatle okuyun ve **şu anki durumunuzu** en iyi ifade eden rakamı işaretleyin.

#### 1.BÖLÜM

#### Dikkat Eksikliği Bölümü

#### Sorun

#### Sorunun şiddeti ve sıklığı

	Hemen hiç	Biraz ya da bazen	Sıklıkla	Çok sık
1. Ayrıntılara dikkat etmekte zorluk ya da okul, iş ve diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yapma	0	1	2	3
2. Dikkat gerektiren görevler ya da işlerde dikkati sürdürme güçlüğü	0	1	2	3
3. Birisiyle yüzyüze konuşurken dinlemede güçlük çekme	0	1	2	3
4. Okul ödevlerini ya da iş yerinde verilen görevleri bitirmekte zorlanma, verilen yönergeleri izlemekte zorluk çekme (yönergeleri anlama güçlüğüne ya da inatlaşmaya bağlı değildir)	0	1	2	3
5. Görevleri ve etkinlikleri düzenleme/ organize etme güçlüğü	0	1	2	3
6. Uzun zihinsel çaba gerektiren işlerden kaçınma, bu işlerden hoşlanmama ya da bu işlere karşı isteksizlik	0	1	2	3
7. Görev ve etkinlikler için gereken eşyaları kaybetme (örneğin: oyuncak, okul ödevleri, kalem, kitap ya da araç gereç)	0	1	2	3
8. Dikkatin kolayca dağılması	0	1	2	3
9. Günlük etkinliklerde unutkanlık	0	1	2	3

#### Klinisyenin yanıtlayacağı bölüm

1.bölümde karşılanan kriter sayısı:

1. bölümden elde edilen DEHB puanı:

#### 2. BÖLÜM

#### Aşırı hareketlilik /Dürtüsellik Bölümü

#### a) Aşırı hareketlilik

#### Sorun

#### Sorunun şiddeti ve sıklığı

1. El ve ayakların kıpır kıpır olması, oturduğu yerde duramama	0	1	2	3
2. Oturulması gereken durumlarda yerinden kalkma	0	1	2	3
3. Koşuşturup durma ya da huzursuzluk hissi	0	1	2	3
4. Boş zaman faaliyetlerini sessizce yapmakta güçlük	0	1	2	3
5. Sürekli hareket halinde olma ya da sanki motor takılıymış gibi hareket etme	0	1	2	3
6. Çok konuşma	0	1	2	3

#### b) Dürtüsellik

7. Sorulan soru tamamlanmadan yanıt verme	0	1	2	3
8. Sıra beklemekte zorluk çekme	0	1	2	3
9. Başkalarının işine karışma ya da konuşmalarını bölme	0	1	2	3

#### Klinisyenin yanıtlayacağı bölüm

2.bölümde karşılanan kriter sayısı:

2. bölümden elde edilen DEHB puanı (Aşırı hareketlilik/dürtüsellik):

1. ve 2.bölümlerde karşılanan kriter sayısı:

1.ve 2.bölümlerde elde edilen toplam DEHB puanı:

<b>3. BÖLÜM</b>					
<b>DEB/DEHB ile ilişkili özellikler</b>					
<b>Sorun</b>	<b>Sorunun şiddeti ve sıklığı</b>				
	0	1	2	3	
1. Hedeflerine ulaşamama ve başarısızlık hissi	0	1	2	3	
2. Başlanan bir işi bitirememe ya da işe başlama güçlüğü	0	1	2	3	
3. Aynı anda pek çok işle/projeyle uğraşma; bu işleri takipte ve tamamlamakta güçlük	0	1	2	3	
4. Zamanı ve yeri uygun olmasa da aklına geleni o anda söyleme eğilimi	0	1	2	3	
5. Sık sık büyük heyecanlar peşinde koşma	0	1	2	3	
6. Sıkılmaya tahammül edememe	0	1	2	3	
7. Önceden belirlenmiş yolları izlemekte zorluk, "uygun" prosedürü izleyememe	0	1	2	3	
8. Sabırsızlık: engellenme eşliğinin düşük olması	0	1	2	3	
9. Dürtüsellik: düşünmeden hareket etme	0	1	2	3	
10. Güvensizlik hissi	0	1	2	3	
11. Duygu durumunda sık görülen oynamalar	0	1	2	3	
12. Sinirlilik	0	1	2	3	
13. Düşük benlik değeri	0	1	2	3	
14. Parmaklarla tempo tutma, ayak sallama ya da ayak vurma	0	1	2	3	
15. Sık sık iş değiştirme	0	1	2	3	
16. Strese karşı aşırı duyarlılık, intolerans	0	1	2	3	
17. Zamanı ayarlamakta güçlük	0	1	2	3	
18. Unutkanlık	0	1	2	3	
19. Sözel saldırganlık	0	1	2	3	
<b>Sorun</b>	<b>Sorunun şiddeti ve sıklığı</b>				
20. Fiziksel saldırganlık	0	1	2	3	
21. Alkol kullanımı	0	1	2	3	
22. Madde kullanımı	0	1	2	3	
23. Yasal güçlük ve sorunlar	0	1	2	3	
24. Çökkünlük (depresyon)	0	1	2	3	
25. Kendine zarar verecek davranışlarda bulunma	0	1	2	3	
26. Sebepsiz yere sinirli ve gergin olma (kaygı)	0	1	2	3	
27. İşinden zevk alamama	0	1	2	3	
28. Hayal kırıklığı ve cesaretsizlik hissi	0	1	2	3	
29. Uzun süren mutsuzluk hali	0	1	2	3	
30. Potansiyelinize ulaşamama	0	1	2	3	

**Klinisyenin yanıtlayacağı bölüm:**

3.bölümde karşılanan kriter sayısı:

3. bölümden elde edilen DEHB puanı (Aşırı hareketlilik/dürtüsellik):

**1. ve 2.bölümlerde karşılanan kriter sayısı+ 3. bölümdeki pozitif semptom sayısı:**

1., 2.ve 3. bölümlerden elde edilen toplam DEHB puanı:

## WENDER UTAH DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

EK 1. Wender Utah Derecelendirme Ölçeği.

ÇOCUKKEN	Hayır ya da çok hafif	Hafif	Orta derecede	Fazla	Çok fazla
1. Dikkatimi toplama sorunum vardı, dikkatim kolayca dağılırdı.					
2. Kaygılı, tasalı, sıkıntılıyım.					
3. Asabi ve kıpır kıpırdım.					
4. Dikkatsizdim, hayallere dalardım.					
5. Kolayca kızar, öfkelenirdim.					
6. Hemen tepem atardı, öfke nöbetlerim olurdu.					
7. Başladığım bir işi sürdürmekte, takip etmekte ya da bitirmekte zorlanırdım.					
8. Kararlı, sebatkar ve inatçıydım, iradem güçlüydü.					
9. Mutsuz, çökkün, karamsardım.					
10. Anne babamın sözünü dinlemez, onlara karşı gelir, isyankar davranırdım.					
11. Kendimi küçük görürdüm.					
12. Alıngandım, buluttan nem kapardım.					
13. Huysuzdum, duygusal dalgalanmalar yaşırdım.					
14. Kızgındım, çabuk gücenirdim.					
15. Düşünmeden hareket ederdim.					
16. Çocuksu davranırdım.					
17. Suçluluk duyardım, yaptıklarına pişman olurdu.					
18. Kontrolümü kaybederdim.					
19. Akılsızca ya da mantıksızca davranırdım.					
20. Popüler değildim, arkadaşlıklarım uzun sürmezdi, diğer çocuklarla anlaşamazdım.					
21. Olayları diğerlerinin bakış açısından görmekte zorlanırdım.					
22. Otoriteyle, okulla sorunlarım olurdu, müdür beni odasına çağırırdı.					
<b>BEN ÇOCUKKEN OKULDA;</b>					
23. Genel olarak başarısızdım, yavaş öğrenirdim.					
24. Matematikle ve sayılarla aram iyi değildi.					
25. Potansiyetime ulaşamadım.					

## SİLİK NÖROLOJİK BULGULARI DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

### Silik Nörolojik Bulguları Değerlendirme Ölçeği

#### 1. Burun Topuk yürüyüşü (tandem walk)

**Yönerge :** Hasta düz bir çizgide topuğunu ayak ucuna değdirerek 12 adım atar.

**Değerlendirme :**0. İlk adım tamamlandıktan hiç yanlış adım yoktur.

1. İlk tam adım tamamlandıktan sonra bir veya iki yanlış adım.
2. 3 ya da daha fazla yanlış adım, sendeleme ya da düşme.

#### 2. Romberg testi

**Yönerge :** Hasta elleri ve kolları yere paralel, parmakları gerili, ayakları bitişik, gözleri kapalı ayakta durur. Hasta bu pozisyonda 15 saniye kadar kalmalıdır.

**Değerlendirme :**0. Nispeten stabil, minimal sallama

1. Belirgin sallanma
2. Hasta dengesini sağlamak için adım atar ya da düşer.

#### 3. Kol ve Ellerdeki hareketler ( adventitious overflow) ( sol ve sağ)

**Yönerge :** Romberg testindeki gibi.

**Değerlendirme :**0. Parmaklar eller veya kollarda hareket yok.

1. Sadece parmaklarda düzensiz hareketler
2. Elleri veya kolları da kapsayan düzensiz hareket

#### 4. Tremor (sol ve sağ)

**Yönerge :** Romberg testindeki gibi.

**Değerlendirme :** 0. Tremor yok 1. Ilımlı ince tremor 2. Belirgin veya kaba tremor

#### 5. Streognosis ( sol ve sağ)

**Yönerge :** Hastadan gözleri kapalıyken eline konan bir nesneyi ( para, anahtar ve kalem ) tanıması istenir. Hastaya eline konan cismi hissetmesi söylenir ve bunun için gerekli zaman bırakılır. Hasta nesnenin ismini hatırlayamazsa hastadan bu eşyanın ne için kullanıldığını söylemesi istenir. Hastadan önceden değerlendirilmiş olan baskın elini, eğer belirgin bir el baskınlığı yoksa yazı yazdığı elini kullanması istenir. Yönerge ikinci denemenin başında tekrarlanır.

**Değerlendirme :** 0. Hata yok 1. tek hata 2. tek hatadan daha fazla

#### 6. Grafestezi : ( sol ve sağ)

**Yönerge :** Hastadan gözleri kapalıyken işaret parmağının ucuna yazılan sayıyı ayırt etmesi istenir. Ellerinin sırası stereognosisteki gibi saptanmalıdır.

**Değerlendirme :** 0. Hata yok 1. tek hata 2. tek hatadan daha fazla

#### 7. İşitsel görsel bütünleştirme

**Yönerge:** Hastadan vuru seslerinden birisini 5-7 inçlik indeks kartın üstündeki üç farklı noktalama işaretlerinden birisiyle karşılaştırması istenir. Hastanın yönergeyi anladığından emin olmak için önce üç kez denenir.

**Değerlendirme :** 0. Hata yok 1. tek hata 2. 2 veya daha fazla hata

### 8. İşaret parmağı-yüzük parmağı testi ( sol ve sağ)

**Yönerge:** Hastadan masanın üstündeki elini sırasıyla değiştirmesi istenir. İşaret parmağı durumunda başparmak ya distal falanksların ya da orta falanksların üzerindedir. Hasta, eli masadayken yüzük parmağı durumuna geçmelidir. Bu durumda başparmak ve işaret parmağının uçları birbirine değmekte, diğer üç parmak düz olarak masada durmaktadır. Hasta, elin her pozisyon değişiminde kolunu sabit tutmalıdır. Eğer hasta tam olarak hareketi yapamıyorsa hareket durdurulmalı ve yönerge tekrarlanmalıdır. Hasta her el pozisyonunu 15 kez tekrar etmelidir.

#### **Değerlendirme :**

0. İlk tekrardan sonra belirgin bir hareket bozulması yok. Hatalar yüzük pozisyonunda parmakların biraz havada kalmasıyla sınırlıdır ve pozisyon değişimlerinde 2'den fazla tereddüt yoktur ve bir kereden daha fazla işaret parmağıyla yüzük parmağını karıştırma yoktur.
1. İlk tekrardan sonra belirgin bir bozulma veya harekette tam olarak bir durma yoktur, parmak değiştirmede ikiden fazla tereddüt, hareketi düzgün olarak başlatıp sürdürmede zorluk, 3-4 kez parmak karıştırma veya tüm harekette 3 kez ancak 4 kezden fazla olmayan karıştırma vardır.
2. Harekette belirgin bir bozukluk veya tam durma veya 4'den fazla parmak karıştırma vardır.

### 9. İşaret parmağı -tenar- el ayası testi ( sol ve sağ)

**Yönerge:** Hastaya düzgün ve sürekli ritmik bir şekilde masaya işaret parmağının kenarıyla ve elinin ayasıyla dokunması söylenir. Hastanın her el pozisyonunun değişiminde masanın yüzeyiyle teması kesilmelidir. Ancak kol tam fleksiyon haline gelmemelidir. Hasta bu pozisyon değişimini 15 kez tekrar etmelidir.

#### **Değerlendirme :**

0. İlk tekrardan sonra harekette büyük bir bozulma yoktur. Hatalar bir pozisyondan diğerine geçişte iki kere tereddüt etmeden daha fazla değildir ve el pozisyonunda 1'den fazla yanlış yoktur.
1. İlk tekrardan sonra harekette bozukluk yoktur ya da hareket tamamen durmaz, bir pozisyondan diğerine geçişte tereddüt iki kezden fazladır, düzgün ve seri hareket, geliştirmede ve sürdürmede zorluk vardır. Üç-dört pozisyon karıştırılır ya da toplam 3 ya da 4 hata vardır.
2. Harekette belirgin bozulma ya da hareketin tamamen durmasıyla da 4'den fazla tereddüt veya pozisyon karıştırma.

### 10. Ozeretski testi

**Yönerge :** Hasta her iki elini de masaya koyar, bir elin ayası aşağı dönüktür ve diğeri yumruk biçimindedir, hastaya düzgün ve sert biçimde aynı anda ellerinin pozisyonunu değiştirmesi söylenir. Hastadan bu hareketi 15 kere tekrar etmesi istenir.

#### **Değerlendirme :**

0. İlk tekrardan sonra harekette belirgin bir bozulma yoktur. Hatalar bir pozisyondan diğerine geçişte iki tereddütten daha fazla değildir ve el pozisyonunda fazla hata yoktur.
1. İlk tekrardan sonra harekette büyük bir bozulma yoktur. Hareket tamamen durmaz, bir pozisyondan diğerine

geçişte tereddüt iki kezden fazladır. Düzgün ve seri hareket geliştirmede ve sürdürmede zorluk vardır. 3-4 pozisyon karıştırılır ya da toplam 3 ya da 4 hata vardır.

2. Harekette belirgin bozulma ya da hareketin tamamen durması ya da 4'den fazla tereddüt veya pozisyon karıştırma.

### 11. Bellek. (5 dk)

**Yönerge :** Hastaya 4 sözcük söylenir ve hepsi söylendikten hemen sonra bunları tekrar etmesi söylenir. Eğer hasta tam olarak 4 sözcüğü hatırlayamazsa yeniden söylenir. Eğer hasta sözcüklerin 3 kez tekrarlanmasından sonra da sözcükleri tekrarlayamıyorsa test sonlandırılır ve hastaya maddenin her iki adımında da 2 skoru verilir. Eğer hasta başlangıçta ya da sözcükler iki kere hatırlatıldıktan sonra 4 sözcüğü de tekrarlayabiliyorsa sözcükleri unutmaması istenir ve görüşme süresince iki kez daha bunları tekrar edeceği söylenir. Hastadan 5 ve 10 dakika sonra bu sözcükleri tekrarlanması istenir.

#### **Değerlendirme :**

0. Hasta tüm sözcükleri hatırlıyor 1 .Hasta üç sözcük hatırlıyor 2. Hasta üç sözcükten daha azını hatırlıyor.

### 12. Bellek (10 dk)

Aynı yönerge de 10 dakika sonra bu sözcükleri tekrarlanması istenir.

**Değerlendirme :** 0. Hasta tüm sözcükleri hatırlıyor 1 .Hasta üç sözcük hatırlıyor  
2. Hasta üç sözcükten daha azını hatırlıyor.

### 13. Ritm vuruş testi. (A)

**Yönerge :** Hastaya gözleri kapalıyken işittiği vuruş seslerini tam olarak yapması söylenir. Hasta vuruşları yinelenirken gözlerini açabilir.

#### **Değerlendirme :**

0. Hata yok. 1. Tek hata. 2. Tek hatadan daha fazla.

### 14. Ritm vuruş testi. (B)

**Yönerge :** Hastaya belirtilen bir vuruş sesini yapması söylenir.

#### **Değerlendirme :**

0.Hata yok. 1. Tek hata. 2. Tek hatadan daha fazla.

### 15. Hızlı değişen hareketler ( ardışık sıra hareketler ) ( sol ve sağ )

**Yönerge :** Hastaya avucu aşağıya bakacak biçimde ellerini bacaklarına koyması söylenir. Hasta baskın eliyle başlayarak avucuyla ve ardından elinin arkasıyla değişmeli bir tarzda bacağına vurur. Baskınlığın değerlendirilmesi yukarıdaki gibidir. ( madde 8'e bakınız.)

Hasta her iki eliyle bu testi 20 kez yapmalıdır.

#### **Değerlendirme :**

0. Harekette belirgin bir bozulma, el değiştirmede tereddüt ya da yanlış yoktur.
1. Harekette belirgin bir bozulma yoktur ve el değiştirmede bir iki tereddüt ya da yanlışlık vardır.
2. Harekette belirgin bozulma veya el değiştirmede daha fazla tereddüt ya da yanlışlık vardır.

#### 16. Parmak-başparmak oppozisyonu ( sol ve sağ )

**Yönerge :** Hastaya avuçları yukarıya bakacak biçimde parmaklarını tam olarak açarak her iki elini bacağına koyması söylenir. Hasta baskın olan eliyle teste başlar ve parmaklarının ucuyla başparmağının ucuna dokunur. 10 kez yenilemek suretiyle işaret parmağından serçe parmağına doğru en sonra işaret parmağına dönülerek test tamamlanır.

**Değerlendirme :**

0. Harekette belirgin bir bozukluk ve bir kezden daha fazla yanlış yoktur.
1. Harekette belirgin bir bozukluk yoktur ve 2 ya da 3 hata
2. Harekette belirgin bir bozukluk veya 4 ya da daha fazla hata

#### 17. Söndürme ( yüz- el testi )

**Yönerge :** Hasta avuçları aşağıda olmak üzere elleri dizlerinde ve gözleri kapalı oturtulur. Yanağına eline ya da her ikisine birden dokunulacağı söylenir ve nereye dokunulduğunu söylemesi istenir. Hasta sadece tek bir dokunmayı hissederse ve dokunuşu nerede hissettiği sorulur. Eşzamanlı dokunuşlar şu biçimde yapılır, sağ yanak- sol el, sol yanak-sağ el, sağ yanak-sağ el, sol yanak-sol el, her iki el ve her iki yanak.

**Değerlendirme :** 0. Hata yok. 1. Tek hata. 2. Tek hatadan daha fazla.

#### 18. Sağ sol karıştırma.

**Yönerge :** Hastaya sol elini, sağ ayağını göstermesi, sağ elini sol omzuna koyması, sol elini sağ kulağına götürmesi, görüşmecinin sol dizini, sağ dirseğini göstermesi, görüşmecinin kolları kavuşurken görüşmecinin sol elini kendi sağ eliyle göstermesi ve görüşmecinin kolları

Çözükken görüşmecinin sağ elini kendi sol eliyle göstermesi söylenir .

**Değerlendirme :**

0. Hata yok.
1. Tek hata.
2. Tek hatadan daha fazla.

#### 19. Sinkinezi ( Sağ Ve Sol )

**Yönerge :** hastaya horizontal bakışın iki uç yanı arasında hareket eden bir kalemin ucunu izlemesi öğretilir. Eğer hasta başını oynatırsa başını tutması ve kalemin ucunu yalnız gözleriyle izlemesi söylenir .

**Değerlendirme :**

0. baş hareketi yok
1. ilk dönemde baş hareketlidir ancak başını sabit tutması söylendikten sonra hareket olmaz
2. başını sabit tutması söylendikten sonra da başı oynar

#### 20. Konverjans ( Sol Ve Sağ )

**Yönerge :** hastaya kalemin ucu buruna doğru ilerlerken onu izlemesi öğretilir

**Değerlendirme :**

0. her iki göz nesneye uyum sağlar
1. tek veya her iki göz tam olarak uyum sağlayamaz ancak mesafenin yarısında fazlasına kadar kalemi izleyebilir
2. tek yada her iki gözü birden kalemi yarı mesafeden daha fazla uyum sağlamada yetersiz



## 21. Bakışı Sabit Tutma Güçlüğü ( Sol Ve Sağ )

**Yönerge :** hastaya sağ ve sol görsel alanlarına horizontal planda 45 derece açıldaki bir kalemin ucuna bakması ve bakışlarını 30 saniyeden fazla odaklaması söylenir .

### **Değerlendirme :**

0. Odaklamada sapma yok.
1. 20 sn'den sonra odaklamada sapma var.
2. 20 sn'den önce odaklamada sapma var.

## 22. Parmak-burun testi ( sol ve sağ )

**Yönerge :** Hastaya gözlerini kapaması ve burnunun ucuna işaret parmağının ucuyla dokunması söylenir.

### **Değerlendirme :**

0. İntensiyonel tremor ya da burnunu tutturamama yok.
1. İlımlı intensiyonel tremor veya burnunu tutturamama.
2. Belirgin intensiyonel tremor veya burnunu tutturamama.

## 23. Glabellar tepke :

**Yönerge :** Hastaya odanın karşı duvarında bir noktaya gözlerini dikmesi söylenir.Hastaya, görüş alanına girmeden yukarisından yaklaşılr ve görüşmeci işaret parmağı ile glabellar bölgeye 10 kez vurur.

### **Değerlendirme :**

0. Üç ya da daha az göz kırpma.
1. Dört ya da beş tam göz kırpma veya altı kısmi göz kırpmadan fazla.
2. Altı ya da daha fazla göz kırpma.

## 24. Snout tepkisi :

**Yönerge :** Hastaya gevşemesi söylenir ve görüşmeci hastanın filtru-muna parmağıyla basınç uygulanır.

### **Değerlendirme :**

0. Orbikularis orisde kontraksiyon yok.
1. Orbikularis oriste herhangi bir kontraksiyon.

## 25. Yakalama tepkisi ( Sol ve Sağ )

**Yönerge :** Hastaya yakalama hareketi yapmaması söylenir ve görüşmeci hastanın işaret parmağıyla başparmağı arasındaki bölgeye vurur. Bu hareketi bir saniye arlarla yinelenirken hastaya “imdat” sözcüğü geriden harf harf söylenir.

### **Değerlendirme :**

0. Hastanın parmaklarında fleksiyon yok.
1. İlk dönemde hastanın parmaklarında ılımlı fleksiyon veya ikinci dönemde herhangi bir fleksiyon.
2. İlk dönemde hastanın parmaklarında belirgin fleksiyon.

## 26. Emme tepkisi

**Yönerge :** Görüşmeci işaret parmağının eklem yerini ya da dil basacağını hastanın dudakları arasına koyar.

### **Değerlendirme :**

0. Hareket yok.
1. Hastanın dudaklarında herhangi bir emme hareketi.

## VERİ TOPLAMA FORMU

### SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU:

ADI-SOYADI:

YAŞ:

CİNSİYET:

MEDENİ DURUM:

1-Bekar 2-Evli 3-Dul 4-Boşanmış

PARTNER ve EŞ DEĞİŞTİRME:

1-Hiç 2-Nadiren 3-Sık 4-Son 5 yıl içinde kaç kez? 5-Nedeni

MESLEK:

1-İşsiz 2-İşçi 3-Memur 4-Emekli 5-Ev hanımı 6-Öğrenci 7-Serbest

OTORİTE İLE SORUN YAŞAMA:

1-Hiç 2-Nadiren 3-Sık 4- Son 5 yıl içinde kaç kez? 5-Nedeni

İŞ DEĞİŞTİRME:

1-Hiç 2-Nadiren 3-Sık 4- Son 5 yıl içinde kaç kez? 5-Nedeni

EV DEĞİŞTİRME:

1-Hiç 2-Nadiren 3-Sık 4-Son 5 yıl içinde kaç kez? 5-Nedeni

GELİR DURUMU:

1-Üst ( 10 katı ve üstü askeri ücret) 2-Orta (3 katı ve üstü askeri Ücret) 3- Alt (askeri ücret: 200YTL)

EĞİTİM DURUMU:

1-Okuryazar 2-İlkokul 3-Ortaokul 4-Lise 5-Yüksek okul - üniversite

TOPLAM EĞİTİM SÜRESİ: Kaç yıl?

SINIF TEKRARI:

1-Var 2-Yok 3-Kaç yıl?

DİSİPLİN CEZASI:

1-Var 2-Yok 3-Kaç kez?

FİZİKSEL-SÖZEL SALDIRGANLIK:

1-Hiç 2-Nadiren 3-Sık 4- Son 5 yıl içinde kaç kez?

YASAL PROBLEM:

1-Var 2-Yok 3- Son 5 yıl içinde kaç kez?

TRAFİK CEZASI:

1-Var 2-Yok 3- Son 5 yıl içinde kaç kez?

TRAFİK KAZASI

1-Hiç 2-Nadiren 3-Sık 4-Son 5 yıl içinde kaç kez? 5-Nedeni

SİGARA KULLANIMI:

1-Var 2-Yok 3-Günlük kaç adet?

ALKOL KULLANIMI:

1-Hiç 2-Nadiren 3-Haftada 2-3 kez 4-Her akşam 5- Günlük miktarı

**MADDE KULLANIMI:**

1-Var 2-Yok 3- Adı-günlük miktarı

**ÖYKÜDE FİZİKSEL HASTALIK:**

1-Var 2-Yok 3-Hastalığın adı ve ilaç kullanımı:

**ÖYKÜDE PSİKİYATRİK HASTALIK:**

1-Var, ne zaman? 3- Depresif bzk- Anksiyete bzk-Kişilik bzk -Madde-alkol kullanım bzk-  
2-Yok Bipolar bzk -İntihar girişimi-Fobik bzk -Somatoform bzk-Yeme bzk- DEHB

**ÖYKÜDE PSİKİYATRİK İLAÇ KULLANIMI VE SÜRESİ:**

1-Var 2-Yok 3-ilaç ismi ve süresi:

**ÇOCUKLUK DÖNEMİNDE PSİKİYATRİK BAŞVURU:**

1-Var 2-Yok 3-tanı, ilaç ismi ve süresi:

**DOĞUM :**

1-NVY 2-Sezaryen 3-Forseps yardımı ile 4- Vakum yardımı ile

**DOĞUM :**

1-Term 2-Prematurite 3-Postmaturite

**ZOR DOĞUM ÖYKÜSÜ (Doğumdan hemen sonra ağlamama, Mor doğum, Mekanyum aspirasyonu, Kordon dolanması):**

1-Var 2-Yok

**ANNE SÜTÜ ALIŞ SÜRESİ: Kaç ay?**

**ANNENİN ÖĞRENİM DURUMU:**

1-Okur yazar değil 2-Okuryazar 3-İlkokul 4-Ortaokul 5-Lise 6- Yüksek okul -  
üniversite

**ANNE :**

1-Çalışıyor 2-Ev hanımı

**BABANIN ÖĞRENİM DURUMU :**

1-Okur yazar değil 2-Okuryazar 3-İlkokul 4-Ortaokul 5-Lise 6- Yüksek okul -  
üniversite

**BABA :**

1-Çalışıyor 2-Çalışmıyor 3-Emekli

**AİLEDE PSİKİYATRİK HASTALIK:**

1-Var 2-Yok 3- Depresif bzk- Anksiyete bzk-Kişilik bzk -Madde-alkol kullanım bzk-  
Bipolar bzk -İntihar girişimi-Fobik bzk -Somatoform bzk-Yeme bzk  
DEHB

**AİLEDE ÖYKÜDE PSİKİYATRİK İLAÇ KULLANIMI:**

1-Var 2-Yok 3-ilaç ismi:

**PSİKİYATRİ BÖLÜMÜNE BAŞVURU:**

1-Var 2-Yok

**BAŞVURU ŞİKAYETİ:**

**ŞU AN KULLANDIĞI İLAÇLARIN ADI/SÜRESİ/DOZU:**