

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**YENİ DEPRESYON VE/VEYA DİKKAT EKSİKLİĞİ VE
HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TANISI ALMIŞ ERİŞKİNLERDE
PSİKOTROP İLAÇLARIN (PSİKOSTİMÜLAN, ANTİPSİKOTİK,
ANTİDEPRESAN İLAÇLARIN) PERİFERİK LÖKOSİTLERDE ERKEN
DNA HASARINA ETKİSİNİN COMET ANALİZİ KULLANILARAK
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. HÜSEYİN ÇAĞDAŞ ATKAYA

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. HASAN HERKEN

DENİZLİ-2014

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**YENİ DEPRESYON VE/VEYA DİKKAT EKSİKLİĞİ VE
HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TANISI ALMIŞ
ERİŞKİNLERDE PSİKOTROP İLAÇLARIN (PSİKOSTİMÜLAN,
ANTİPSİKOTİK, ANTİDEPRESAN İLAÇLARIN) PERİFERİK
LÖKOSİTLERDE ERKEN DNA HASARINA ETKİSİNİN
COMET ANALİZİ KULLANILARAK İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. HÜSEYİN ÇAĞDAŞ ATKAYA

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. HASAN HERKEN

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 15.08.2013 tarih ve
2013TPF019 numaralı kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ-2014

Prof. Dr. Hasan HERKEN danışmanlığında Dr. Hüseyin Çağdaş ATKAYA tarafından yapılan “Yeni Depresyon ve/veya Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Tanısı Almış Erişkinlerde Psikotrop İlaçların (psikostimülan, antipsikotik, antidepresan ilaçların) Periferik Lökositlerde Erken DNA Hasarına Etkisinin Comet Analizi Kullanılarak İncelenmesi” başlıklı tez çalışma jürimiz tarafından Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

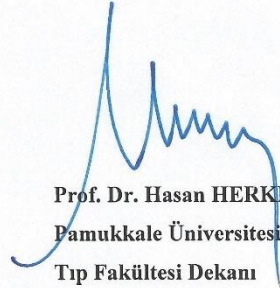
Başkan : Prof. Dr. Hasan HERKEN

Üye : Prof. Dr. Osman İ. ÖZDEL

Üye : Doç. Dr. Vesile ALTINYAZAR

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

22/12/2014


Prof. Dr. Hasan HERKEN
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Tez sürecindeki desteği, yardımları ve katkıları nedeniyle tez danışmanım Prof. Dr. Hasan HERKEN'e, asistanlık eğitimi süresince eğitimime olan destek ve katkıları için hocalarım Prof. Dr. Hasan HERKEN'e, Prof. Dr. Nalan KALKAN OĞUZHANOĞLU'na, Prof. Dr. Figen ÇULHA ATEŞCİ'ye, Prof. Dr. Osman ÖZDEL'e, Prof. Dr. Filiz KARADAĞ'a, Doç. Dr. Abdullah Cem ŞENGÜL'e, Doç. Dr. Gülfizar VARMA'ya, Doç. Dr. Selim TÜMKAYA'ya, Yrd. Doç. Dr. Melike Ceyhan BALCI ŞENGÜL'e, Yrd. Doç. Dr. Ayşe Nur İNCİ KENAR'a, Uzm. Dr. Hüseyin ALAÇAM'a, her aşamada yanımda olan asistan arkadaşlarıma, bölüm hemşirelerimiz Nursel Orhan Karagöz'e, Kıymet Kapçak Sarıçay'a, Psikiyatri Anabilim Dalı'nın tüm değerli çalışanlarına, tezimin fizyoloji alanındaki yardımları için Prof. Dr. Vural KÜÇÜKATAY'a, tezimdeki örneklerin analizinin tüm aşamalarında görev alan Arş. Gör. Yusuf EKBİÇ'e, tezimin biyoistatistik değerlendirmesini yapan Hande ŞENOL'a, çalışmaya gönüllü olarak katılan değerli hastalarım, her aşamada sevgilerini ve desteklerini hissettiğim, sevgili eşim ve meslektaşım Neşe Öztürk Atkaya'ya ve aileme sonsuz teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER	Sayfa No
ONAY SAYFASI	I
TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
SİMGELER VE KISALTMALAR	V
TABLolar DİZİNİ	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
ÖZET	X
İNGİLİZCE ÖZET	XI
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	4
DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU	4
Tanım	4
Tarihçe	4
Epidemiyoloji	6
Etiyoloji	6
Klinik Özellikler	12
Tanı	12
Eştanılar	16
DEHB ve Depresyon Birlikteliği	16
Tedavi	17
MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK	19
Tanım ve Tarihçe	19
Epidemiyoloji	20
Etiyoloji	20
DSM-V'e Göre Major Depresif Bozukluk Tanı Ölçütleri	24
Major Depresif Bozukluğun Belirleyicileri	25
Tedavi	27
GENOTOKSİSİTE	29
Tanım	29
DNA Hasarına Neden Olan Etkenler	30

DNA Hasarının Yol Açtığı Yanıtlar	32
COMET (TEK HÜCRE JEL ELEKTROFOREZ) ANALİZİ	34
Tanım ve Tarihçe	34
Comet Analizi Basamakları	35
Comet Analizi ile Tespit Edilen DNA Hasar Seviyesini Etkileyen Faktörler	37
Klinik Araştırmalarda Comet Analizi	37
Psikotrop İlaçlarla Yapılan Genotoksisite Çalışmaları	38
GEREÇ VE YÖNTEM	45
ÖRNEKLEM	45
YÖNTEM	46
GEREÇLER	47
BULGULAR	56
TARTIŞMA	74
SONUÇ	86
KAYNAKLAR	90
EKLER	120

SİMGELER VE KISALTMALAR

µl	Mikrolitre
µm	Mikrometre
5- HTTLPR	Serotonin Taşıyıcısı ile Bağlantılı Polimorfik Bölge
5-HT1B	Serotonin 1B Reseptörü
ACC	Anterior Singulat Korteks
AMPH	Amfetamin
ASRS	Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği
BU	Baş Uzunluğu (Head Length)
BY	Baş Yoğunluğu (Head İntensity)
DAT	Dopamin Taşıyıcı
DEHB	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DMSO	Dimetil sülfoksit
DRD3	Dopamin Reseptörü D3
DRD4	Dopamin Reseptörü D4
DRD5	Dopamin Reseptörü D5
DSM-II	Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 2. Sürümü
DSM-III	Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 3. Sürümü
DSM-III-R	Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı Gözden Geçirilmiş 3. Sürümü
DSM-IV	Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 4. Sürümü

DSM-IV-TR	Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı Yeniden Gözden Geçirilmiş 4. Sürümü
DSM-V	Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 5. Sürümü
EDTA	Etilendiamin Tetra Asetik Asit
EEG	Elektroensefalografi
FPS	Fetal Bovine Serum
FDA	Gıda ve İlaç İdaresi
fMRG	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
HPA	Hipotalamo-Hipofiz-Adrenal Aks
HPT	Hipotalamo-Hipofiz-Tiroid Aks
ICD-9	Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması 9. Revizyon
ICD-10	Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması 10. Revizyon
KMi	Kuyruk Migrasyonu (Tail Migration)
KMo	Kuyruk Momenti (Tail Moment)
KU	Kuyruk Uzunluğu (Tail Length)
KY	Kuyruk Yoğunluğu (Tail İntensity)
MDB	Major Depresif Bozukluk
MPH	Metilfenidat
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
mg/l	Miligram/Litre
mM	Milimol
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PFK	Prefrontal Korteks
ROT	Reaktif Oksijen Türleri

RPM	Dakikadaki Devir Sayısı
SCID-I	Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme
SNAP-25	Sinaptosomal İlişkili Protein 25
SNRİ	Serotonin Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri
SPECT	Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografide
SPSS	Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi
SSGİ	Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
TRH	Tirotropin Serbestleştirici Hormon
TÖ	Tedavi Öncesi
TS	Tedavi Sonrası
TSH	Tiroid Stimüle Edici Hormon
w/v	Hacimde Ağırlıkça Yüzde

TABLolar DİZİNİ		Sayfa No
Tablo 1	Hasta gruplarının yaş ve cinsiyet bulguları	56
Tablo 2	Hasta gruplarının çalışma bilgileri	57
Tablo 3	Hasta gruplarının mesleki bilgileri	57
Tablo 4	Hasta gruplarının psikiyatrik özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri	58
Tablo 5	Hasta gruplarının sigara kullanımı ve adet bilgileri	59
Tablo 6	Hasta gruplarına tedavi öncesi ve tedavi sonrası uygulanan ölçek bilgileri	60
Tablo 7	Hasta gruplarına tedavi öncesi uygulanan ölçek bilgileri	60
Tablo 8	Tedavi öncesi değerlendirilen kanlarda comet parametre değerleri	61
Tablo 9	Tedavi sonrası değerlendirilen kanlarda comet parametre değerleri	61
Tablo 10	Tek Başına MPH kullanan DEHB hastalarında ölçülen comet parametreleri arasındaki ilişki	62
Tablo 11	Tek Başına 28mg/g den az MPH kullanan DEHB hastalarında ölçülen comet parametreleri arasındaki ilişki	63
Tablo 12	Tek Başına 28mg/g den fazla MPH kullanan DEHB hastalarında ölçülen comet parametreleri arasındaki ilişki	64
Tablo 13	Tek Başına MPH kullanan DEHB hastalarında MPH dozunu 0.4mg/kg altında kullanan hastalarda ölçülen comet parametreleri arasındaki ilişki	65
Tablo 14	Tek Başına MPH kullanan DEHB hastalarında MPH dozunu 0.4mg/kg üstünde kullanan hastalarda ölçülen comet parametreleri arasındaki ilişki	66
Tablo 15	Tek başına SSRI kullanan depresyon hastalarında ölçülen comet parametreleri arasındaki ilişki	67
Tablo 16	Tek başına fluoksetin kullanan Depresyon hastalarında ölçülen comet parametreleri arasındaki ilişki	68
Tablo 17	MPH ve SSRI beraber kullanan DEHB+Depresyon hastalarında ölçülen comet parametreleri arasındaki ilişki	69
Tablo 18	İlaç ve Sigara kullanımı ile comet parametreleri arasındaki ilişki	70
Tablo 19	İlaç kullanımı ve cinsiyet farkı ile comet parametreleri arasındaki ilişki	72

ŞEKİLLER DİZİNİ		Sayfa No
Şekil 1	Comet assay IV system (AutoComet)	54
Şekil 2	Comet görüntüleri; solda hasarsız DNA, sağda hasarlı DNA	54

ÖZET

Yeni Depresyon ve/veya Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Tanısı Almış Erişkinlerde Psikotrop İlaçların (psikostimülan, antipsikotik, antidepresanların) Periferik Lökositlerde Erken DNA Hasarına Etkisinin Comet Analizi Kullanılarak İncelenmesi

Dr. Hüseyin Çağdaş ATKAYA

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), çocukluk çağında başlayıp erişkinlikte de devam eden nöropsikiyatrik bozukluktur. Depresyon en yaygın görülen duygu durum bozukluğudur. Bu iki bozukluk erişkinlerde sık görülen psikiyatrik bozukluklardan olmalarına rağmen tedavisinde kullanılan ilaçların genotoksitesisi hakkındaki bilgiler kısıtlıdır. Bu çalışmada DEHB ve Depresyon tedavisinde kullanılan ilaçların genotoksitesisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya yeni DEHB ve/veya Depresyon tanısı alan 18 ile 60 yaş aralığındaki 101 hasta dâhil edilmiştir. Tüm katılımcılar Eksen-I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) kullanılarak psikiyatrik bozukluklar için taranmıştır. Komorbid psikiyatrik bozukluğu olan tıbbi hastalık öyküsü olan ya da psikotrop ilaç kullanımı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalar DEHB, Depresyon ve DEHB+Depresyon olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Hastalara gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrası tedavi etkinliğini değerlendirme amacıyla ölçekler uygulanmıştır. Hastalara başlanan ilaçlar ve dozları natüralistik olarak belirlenmiştir. Tüm bireylerden tedaviden önce ve tedaviden 2 ay sonra 5 ml venöz kan örnekleri alınıp, lökositleri ayrıştırılarak analiz gününe kadar -80°C de saklanmıştır. Lökositlerde DNA hasarı parametrelerini ölçmede comet analizi yöntemi kullanılmıştır. Çalışma sonucunda MPH ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) tedavisinin genotoksik etkisinin olduğu saptanmıştır. Fluoksetin tedavisi alan hastalarda genotoksikite saptanmamıştır. MPH dozunun (28mg/gün ve üstü) artması ile genotoksik etki kaybolmuştur. MPH tedavisi alanlarda sigara kullanımının genotoksikiteyi arttırdığı saptanmıştır. Bu çalışmada lökositlerde tespit edilen DNA hasarı bize MPH ve SSGİ grubu ilaçların daha dikkatli ve terapötik dozlarda kullanılması gerektiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Depresyon, DNA Hasarı, Comet Analizi, Genotoksikite, Metilfenidat, SSGİ

SUMMARY

Investigation of the Effect of Psychotropic Drugs (Psychostimulants, Antipsychotics, Antidepressants) on Early DNA Damage of Peripheral Leukocytes using Comet Analysis for Adults diagnosed by New Depression and/or Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Dr. Hüseyin Çağdaş ATKAYA

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a neuropsychiatric disorders starting in childhood also ongoing in adulthood. Depression is the most common mood disorder. Despite these disorders are common psychiatric disorders in adults; information on the genotoxicity of the drugs used in the treatment of these disorders is limited. This study aimed to evaluate the genotoxicity of drugs used to treat ADHD and depression. 101 patients between 18-60 years of age newly having a diagnosis of depression and/or ADHD were included into the study. All participants were screened for psychiatric disorders by using Structured Clinical Interview for Axis I Disorders (SCID-I). Patients with comorbid medical illness, psychiatric disorders or using psychotropic medication were excluded from the study. Patients were divided into 3 groups such as those with ADHD, depression and ADHD+Depression. To evaluate the efficiency of the treatment, patients were given some scales before and after treatment. Drugs and doses applied to the patients were determined as naturalistic. From all subjects before treatment and after 2 months of treatment 5 mL venous blood samples were received, leukocytes were separated and stored at -80°C until the day of analysis. Comet analysis is used to measure DNA damage parameters in leukocytes. The results showed that significant genotoxicity was determined in the DNA of patients who took MPH and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) after the treatment compared to those before treatment according to the comet analysis results. However, there was no significant difference before and after treatment in those who took fluoxetine among SSRIs in terms of genotoxicity. The DNA of those using lower doses than 28 mg/day MPH treatment was significantly damaged, while those taking higher doses than 28 mg/day MPH showed no significant difference. Those who are smoking besides taking MPH treatment were observed to have more DNA damage compared to nonsmokers. As a result of this study, the detection of DNA damage in leukocytes suggests that MPH and SSRIs should be used in therapeutic doses and, should be more attentive while using this medication.

Key Words: Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Depression, DNA Damage, Comet Assay, Genotoxicity, Methylphenidate, SSRI

GİRİŞ

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), 12 yaşından önce başlayan ve kendini dikkat eksikliği, yaşa uygun olmayan aşırı hareketlilik, dürtüsellikle gösteren nöropsikiyatrik bir bozukluktur. Etiyolojisi henüz tam olarak bilinmemektedir (253). 1980'lere kadar DEHB'nin çocukluk çağına özgü bir bozukluk olduğu düşüncesi hâkim iken, sonrasında ileri yaş dönemlerinde de DEHB'nin tanısız geçerliliğini koruyarak sürebilen bir psikiyatrik bozukluk olduğu görüşü hâkim olmaya başlamıştır (2). Erkeklerde daha sık görülen bu bozukluğun toplumdaki prevalansı %3-5 arasındadır (1). Erişkinlerdeki prevalansı ise %0.3-6 arasında değişkenlik gösterdiği tahmin edilmektedir (3).

DSM-V'e göre erişkin DEHB tanısının konması için bu erişkinlerin çocukluk döneminde de DEHB tanı ölçütlerini karşılama koşulu aranmaktadır (253). Çocukluk DEHB'nun ergenlikte devam edeceğini 3 faktör belirler: DEHB aile öyküsü, aile içi olumsuzluklar ve psikiyatrik komorbiditenin varlığı (4). DEHB tanısı konan çocuklardaki dikkat sorunları, erişkin dönemde de devam etmekle birlikte hastalığın en belirgin semptomlarından biridir. Yapılan bir çalışmada DEHB tanısı konan erişkinlerin seçici dikkat, dikkatin sürdürülmesi yanıtın baskılanmasını ölçen testlerde normal kontrollere göre düşük performans gösterdikleri saptanmıştır (5). Hastalığın en belirgin diğer semptomları ise impulsivite (örnek; sabırsızlık, sırasını beklemekte güçlük), hareketlilik, yakın ilişki kurmakta zorluktur (6).

Majör depresif bozukluk (MDB) ciddi ve sakat bırakan bir durumdur, dünya çapında 340 milyon insanı etkilemektedir (19). Bu bozukluk yoğun mutsuzluk, umutsuzluk ve suçluluk duyguları, eşlik eden uyku sorunları, konsantrasyon bozukluğu, enerji azlığı ve olası intihar düşünceleri ile karakterizedir (19,23). Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre gelecek on yılda depresyon dünya çapında en çok yük getiren bozukluk olacaktır (20).

Erişkin DEHB' de ek tanı olarak majör depresyon oranları %18–38 oranında görülmektedir. Yapılan çalışmalarda %31 (1993) ve %36 (1994) oranında majör depresyon ek tanısı bulunmuş, kontrol grubunda ise sırasıyla %17 ve %6 bulunmuştur (27,64). 2006 yılında ABD'de yapılan ulusal ek tanı çalışmasında, majör depresyon ek tanısı %18 oranında olduğu saptanmıştır (28). DEHB' de

gözlenen yüksek depresyon oranlarının yıllardır kronikleşen başarısızlık ve ilişki sorunlarına ikincil mi yoksa ortak bir biyolojik yatkınlık sonucu mu geliştiği halen tartışılmaktadır (29).

Depresyon patogenezi ve tedavisinde kanıtların büyük kısmı, serotonin ve norepinefrin sistemleriyle açıklanmaktadır (19,21,22).

Metilfenidat (MPH) DEHB tedavisinde yaygın olarak reçete edilen bir psikostimülandır (7). MPH katekolamin olmayan bir sempatomimetik ilaçtır, farmakolojik etkisini dopaminin taşınmasını bloke ederek dopaminin striatumda ki ekstraselüler seviyesini artırarak gösterir (8,9).

MPH'nin genel güvenlik profili uygundur (14) ve genotoksisite yönünden MPH tedavisinin standart genetik toksisite testlerinin çeşitli sonuçlarına göre tehlike teşkil ettiğine dair düşük kanıt bulunmuştur (13, 8, 16, 17). DEHB'nun yüksek prevalansı ve MPH'nin artan terapötik kullanımını MPH'nin genotoksik etkileri gibi yan etki ve güvenilirlik açısından bazı endişeleri giderek arttırmaktadır (10,11).

Bir çalışmada 10mM ve üzeri konsantrasyonlarda D-L-MPH ilave edilmiş insan periferik lenfosit kültürlerinde yürütülen kromozomal anomali çalışmasında herhangi bir yapısal veya sayısal kromozom anomalisi gözlenmemiş (13), karşıt olarak bir çalışmada 3 ay boyunca MPH ile tedavi edilen çocuklarda kromozom anomalililerinde, kardeş kromatid değişimlerinde ve mikronükleus frekansında artma olduğu gösterilmiş (12) Başka bir çalışmada intraperitoneal enjeksiyon yolu ile MPH'a maruz bırakılan ratlarda, periferik kan lökositlerinde, beyin striatum ve hipokampus dokusu hücrelerinde comet analizi ile ölçüldüğünde DNA hasarında artış olduğu gösterilmiştir (18).

Selektif serotonin geri alım önleyicileri (SSGİ) psikiyatrik bozuklukların çeşitli formlarında tedavi için kullanılmaktadır. Preklinik hayvan laboratuvar çalışmalarında SSGİ'lerin genotoksik etkisi gösterilmemiştir (24), ancak insan hücre sistemi ile yapılmış yeterli in vitro çalışma bulunmamaktadır. SSGİ'lerin psikiyatrik bozuklukların farklı formları için artan tedavi etkinliği kanıtlarına karşın genotoksik etkilerine ait bilgi azdır (25).

Davies ve Klowe tarafından yapılan bir çalışmada sertralinin genotoksik etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Fakat başka bir çalışmada yaygın anksiyete bozukluk ve MDB hastalarında (sertralin ile tedavi edilen veya tedavi almayan) sağlıklı kontrollere göre kardeş kromatid değişim (sister chromatid exchanges) sıklığında artış gösterilmiştir (25). Başka bir çalışmada sertralinin genotoksik etkisi gösterilememiştir, hayvan çalışmalarında karsinojenite testleri negatif bulunmuştur ancak ilaç ile tedavi edilen erkek farelerde selim karaciğer tümörleri insidansında hafif bir artış gösterilmiştir (24).

Depresyon tedavisinde oldukça sık antipsikotiklere de başvurulmaktadır. Depresyonda tedaviye direnç arttıkça antipsikotik kullanım oranı da artmaktadır. Benzer şekilde DEHB hastalarının özellikle dürtüselliğin baskın olduğu görünümünde yaygın şekilde antipsikotik kullanımı mevcuttur. Krapidaki ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları bir çalışmada ziprasidon ilave edilmiş lenfosit kültürlerinde kardeş kromatid değişim sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış ve proliferasyon oranı değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p < 0.001$) olduğu saptanmıştır (30). Başka bir çalışmada insan lenfosit kültürlerinde olanzapin, risperidon ve ketiapinin yüksek doz (250 mg/l ve üstü) uygulanmasında lenfosit kültürlerinde steriliteye neden olduğu bulunmuştur bu çalışmada doza bağlı sitotoksik etki olabileceği öne sürülmüştür (31). Bununla birlikte antipsikotiklerin klastojenik etkileri çok araştırılmış bir konu değildir (26).

Bu veriler SSGİ ve antipsikotiklerin klastojenik olabileceğini düşündürmüştür (25). MPH insan üzerinde 50 yılı aşkın süredir kullanılmaktadır ve potansiyel genotoksositeye ilişkin veriler yetersizdir (18). Bu çalışma ile yeni Depresyon ve/veya DEHB tanısı almış erişkinlerde, psikotrop ilaçların (psikostimülan, antipsikotik, antidepresanların) periferik lökositlerde erken DNA hasarına etkisinin comet analizi kullanılarak incelemeyi, tedavi yanıtı ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık. Ek olarak psikostimülan kullanımının arttığı günümüzde, bağımlılık yaptığı iddialarıyla anılan stimülan ve antidepresan ilaçların genotoksitesinin olup olmadığını araştırarak bu konuya açıklık getirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU

Tanım

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), çocukluk çağında başlayan ve kendini dikkat eksikliği, yaşa uygun olmayan aşırı hareketlilik, dürtüsellikle gösteren nöropsikiyatrik bir bozukluktur. Etiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılmamıştır (1). 1980'lere kadar DEHB'nin çocukluk çağına özgü bir bozukluk olduğu düşüncesi hâkim iken, sonrasında ileri yaş dönemlerinde de DEHB'nin tanısız geçireliliğini koruyarak sürebilen bir psikiyatrik bozukluk olduğu görüşü hâkim olmaya başlamıştır (2). Erkeklerde daha sık görülen bu bozukluğun toplumdaki prevalansı %3-5 arasındadır (1). Erişkinlerdeki prevalansı ise %0.3-6 arasında değişkenlik gösterdiği tahmin edilmektedir (3).

Tarihçe

DEHB ile ilgili ilk tanımlamalara 18. yy'da "kötü çocuklar" (bad children), 19. yy'da "çılgın budalalar" (mad idiots), "fevri delilik" (impulsive insanity), "yetersiz inhibisyon" (defektive inhibition) ifadeleri şeklinde görülmektedir (32,33). Klinik bir sendrom olarak ilk kez George Still (34) tarafından 1902 yılında "Moral Kontrol Defekti" (Defects in Moral Control) adı altında hiperaktivite, öğrenme güçlükleri, dikkat problemleri ve davranım bozukluklarını içeren bir davranışsal problem kümesi olarak tanımlanmış ayrıca etiolojisinde çevresel faktörler rol oynayabilse de büyük olasılıkla genetik sebeplere bağlı olabileceği bildirilmiştir. Birinci dünya savaşı sonrasında ortaya çıkan influenza ensefaliti epidemisinde ensefalit geçirmiş olan çocuklarda hastalıktan sonra gelişen, Still'in tanımladığına benzeyen belirtiler gözlenmiş ve bu belirtilerle beyin zedelenmesi arasında ilişki olduğu vurgulanmış ve "Minimal Beyin Hasarı Sendromu" terimi kullanılmaya başlanmıştır (35,36).

1937 yılında Bradley, hiperaktivite belirtilerinin çocuklarda amfetamin tedavisiyle düzeldiğini görüp bu durumu "Minimal Beyin Disfonksiyonu" olarak

isimlendirmiştir (37). Still “Moral Kontrol Defekti” olarak tanımladığı olguların erişkin dönemde benzer bulgulara sahip olabileceğinden bahsetmiş olsa da, erişkinlerin bu bozukluğun belirtilerini sergileyebileceğine ilişkin ilk çalışmalar 1960’ların sonlarına doğru yayınlanmaya başlanmıştır (36). 1968 yılında Hartocollis (39) tarafından yayınlanan makalede ilk kez DEHB’ nin erişkin dönemde de devam ettiği bildirilmiştir. 1973 yılında Cantwell ve 1975 yılında Morison hiperaktif çocukların ebeveynlerinin de hiperaktif olduğunu ve erişkin dönemde sosyopati, histeri ve alkolizm sorunları olduğunu bildiren araştırmalar yayınlamışlardır (36).

1965 yılında Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması (International Classification of Diseases, ICD)’nin 9. düzenlenmesi ve 1968 yılında Akıl Hastalıklarının Tanı ve İstatistik El Kitabı (Diagnostics and Statistical Manual for Mental Disorders, DSM)’nin 2. düzenlenmesinde bu bozukluk “Çocukluk Çağının Hiperkinetik Sendromu” olarak tarif edilmiş ve hareketlilik belirgin olarak vurgulanmıştır. 1980 yılında DSM-III’te ise, dikkat sorunları vurgulanmış ve “Hiperaktivitenin Eşlik Ettiği Dikkat Eksikliği” ve “Hiperaktivitenin Eşlik Etmediği Dikkat Eksikliği” olarak iki alt tip tanımlanmıştır (41,42). 1987 yılında DSM-III-R’de “Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu” başlığı altında 14 belirtiden söz edilmiş ve tanı kriterleri de belirtilerden 8 tanesinin olması, belirtilerin 7 yaşından önce başlaması ve en az 6 ay sürmesi olarak tanımlanmıştır (43). DSM-IV-TR’ de (1994) “Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları” başlığı altında yer almıştır, dikkatsizliğin önde geldiği tip, hiperaktivite-dürtüsellğin önde geldiği tip ve birleşik tip olmak üzere üç alt tipi bulunmaktadır (44). Son olarak Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5.ed (DSM-V)’de güncel DEHB tanımı yapılmıştır, burada DSM-IV-TR belirtileri değiştirilmemesine karşın, 7 yaşından önce belirtilerin başlama kriteri 12 yaşına çekilmiş, dikkatsizlik ve/veya aşırı hareketlilik ve dürtüsellik için gereken tanı kriterleri 17 yaş ve üstü için altıdan beşe indirilmiş, semptomların tanımlanmasında verilen örnekler ergenler ve erişkinler için uyumlu hale getirilmiş ve alt tipler görünümlere çevirilmiştir (253).

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, ICD-10’ da ek olarak sıklıkla motor ve dil gelişiminin geciktiği bildirilmiştir (45).

Epidemiyoloji

DEHB, erişkinlikte sık rastlanılan bozukluklardan biridir. ABD’de yapılan erişkin DEHB sıklığı araştırmasında, 18-44 yaş arası DEHB sıklığı %4,4 olarak tespit edilmiştir (28). Dünya çapında yaygınlığın araştırıldığı bir diğer araştırmada %3,4 tahmini sıklık tespit edilmiş ve gelişmiş ülkelerde daha yüksek (%4,2) olduğu belirtilmiştir (46). İstanbul’da genel erişkin psikiyatri polikliniğinde yapılan bir araştırmada, DEHB sıklığı %1,6 bulunmuştur (38). Kliniğimizde yapılan bir çalışmada; Denizli il merkezinde erişkin DEHB yaygınlığı; Turgay ve Wender Utah tarama ölçeğine göre %4,5 DSM-IV ölçütlerine göre ve klinik izleme değerlendirildiğinde %3,4 olarak bulunmuştur (40).

DEHB’de cinsiyet dağılımına bakıldığında; erişkinlerde erkek/kadın oranı 3/2 olarak bildirilmiştir (47). Erkeklerde hiperaktivite ön plandadır böylelikle kız çocuklara göre daha agresiftirler. Bu durum anne, baba, öğretmenlerde daha fazla kaygı oluşturmakta ve hekime başvuru daha sık olmaktadır. Kızlarda dikkat eksikliğiyle ilgili belirtiler ön planda olduğundan, kız çocuklarda DEHB tanısının eksik konduğu düşünülmektedir (48).

Etiyoloji

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 (49). Her DEHB vakasında diğerinden farklı bir neden olabileceği gibi, aynı vakada farklı etkenler de bir arada olabilmektedir. Yani DEHB farklı patolojilerin ortak semptomatolojisidir (50).

Genetik Etkenler

DEHB güçlü genetik bileşene sahip, ailesel bir bozukluktur. Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları ile DEHB etyolojisindeki genetik bileşen aydınlatılmaya çalışılmıştır. Yapılan bu çalışmalar, bozukluğun genetik geçişi olduğunu desteklemektedir (51).

DEHB'li çocuklarda yapılan aile çalışmalarında, bu çocukların anne, baba ve kardeşlerinde DEHB riskinin kontrollere göre 2-8 kat artmış olduğu bildirilmiştir (52).

İkiz çalışmalarında ise tek yumurta ikizlerinde % 50-80, çift yumurta ikizlerinde % 33 oranında genetik geçiş saptanmıştır (53). Eş hastalanım oranının tek yumurta ikizlerinde %50-80 olması, çevresel etkenlerin de etyolojide önemini vurgulamaktadır (54). Evlat edinme çalışmalarında, evlat edinilen DEHB tanılı ikizlerin biyolojik ailelerinde DEHB öyküsünün evlat edinen aileye oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (55). Yapılan başka bir çalışmada DEHB'li yetişkinlerin %41'inin kardeşlerinde DEHB saptanırken, normal kontrol grubunun kardeşlerinde hiç DEHB'ye rastlanmamıştır (54).

DEHB ile ilişkilendirilen birçok gen mevcuttur. Yapılan moleküler genetik çalışmalarda, serotonin taşıyıcısı (5-HTTLPR) (56), serotonin 1B reseptörü (5-HT1B) (57), dopamin taşıyıcısı (DAT1) (58), dopamin D4 reseptörü (DRD4) (59) ve dopamin D5 reseptörü (DRD5) (60) ile DEHB arasında ilişki saptanmıştır. Ülkemizde yapılan bir moleküler genetik çalışmada ise, DRD3, DRD4 ve DAT genleri ile DEHB arasında ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (61). Yapılan bir çalışmada Synaptosomal-Associated Protein-25 (SNAP-25) geni MnlI polimorfizminin DEHB belirti şiddeti ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. (62) Bunun yanında DEHB etiyolojisini aydınlatmaya yönelik norepinefrin taşıyıcı geni, katekol-o-metil transferaz geni, alfa 2A adrenerjik reseptör geni, monoamin oksidaz A ve B geni, triptofan hidroksilaz geni ve interlökin-1 reseptör antagonist gen allelleri gibi birçok gen ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (230, 231, 297, 321, 236).

Başka bir olası etyolojik faktör, genler ve çevre arasındaki etkileşimdir. Perinatal dönemde sigaraya maruz kalma ile DAT1 ve DAT4 gen varyasyonu arasındaki etkileşim, gen-çevre etkileşimine kanıt olarak bildirilmiştir (63).

Psikososyal Etkenler

DEHB etyolojisinde psikososyal etkenlerin doğrudan etkileri olmamakla birlikte, altta yatan biyolojik yatkınlığı hızlandırdığı düşünülmektedir. Çevresel faktörlerin daha çok DEHB'nin kalıcılığını, eş tanı bozukluklarının gelişimini ve hastalık seyrini etkilediği düşünülmektedir (65).

Olumsuz aile tutumlarının daha ağır DEHB bulgularına yol açtığını belirten çalışmalar bulunmaktadır (66). Bir çalışmada bebeklik döneminde bakım veren ve bebek arasındaki ilişkinin niteliğinin DEHB'nin şiddeti üzerine etkisi olabileceği bildirilmiştir (67). Ana-babanın rolü ve aile ilişkileri ana etken olmasa da DEHB'de önemli bir etkidir. Özellikle DEHB'nin şiddeti, eştanıların tabloya eklenmesi, tedaviye uyum ve hastalığın seyri açısından ana-babanın rolünün önemini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (68).

DEHB'nin erişkinlikte devamına neden olan etkenler henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Erişkin döneme gidişte, anne babanın suçlu olması, anne babada ruhsal bozukluk olması, düşük sosyoekonomik düzey, koruyucu aile ve çocuk istismarı risk etkenleri olarak belirtilmiştir. Yüksek zeka ve çocuğa tutarlı davranmanın ise riski azalttığı düşünülmektedir (69,70).

Beyin Görüntüleme

Dikkatin beyinde tek bir bölgede yapılan bir işlemde çok yaygın nöranal ağın görev yaptığı gösterilmiştir (71). DEHB belirtileri ile prefrontal korteks hasarı sonrası görülen belirtilerin benzerliği, bu bozukluğun semptomatolojisinin temelinde yapısal anormalliklerin olabileceğini düşündürmektedir (72). Bozukluğun frontal korteks ve striatum arasındaki bağlantı sorunlarından kaynaklanabileceği

belirtilmiştir (73). Frontal lob ve serebellum arasındaki nöral ağlarla hastalığın ilişkili olabileceğini de belirten çalışmalar bulunmaktadır (74).

Prefrontal korteks, işlenmiş bilgiyi kullanır ve hareketin yanında dikkate de öncülük eder. Böylece uygunsuz davranışları ketlemeyi ve ilgisiz uyanların işlenmesini önlemeyi sağlar (75,76,77). Ana belirtilerden olan dürtüsellik prefrontal korteksin dorsolateral kısmının dışı ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (78,79).

DEHB'nin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmalarında daha küçük sağ prefrontal kortikal alan ve daha küçük kaudat hacim saptanmıştır (80). Yapılan diğer çalışmalarda ise dorsolateral prefrontal korteks, kaudat, pallidum, korpus kallozum ve serebellumda hacim azalması saptanmış, tek foton emisyon bilgisayarlı tomografide (SPECT) prefrontal beyin bölgelerinde perfüzyon azalması, pozitron emisyon tomografide (PET) sağ prefrontal bölgede düşük glukoz metabolizması, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) ise frontostriatal bölgede perfüzyon azlığı saptanmıştır (81,82).

Beyin görüntüleme araştırmalarının çoğu fronto-striatal-serebellar döngüde bir bozukluk olduğunu desteklemektedir (83). Elektroensefalografi (EEG) çalışmalarının ise santral sinir sisteminin olgunlaşmasındaki gecikmeyi gösterebileceği düşünülmektedir (84).

Prenatal ve Doğumsal Etkenler

Gebelikte nikotin ve alkol kullanımı, sağlıksız anne, eklampsi, gebelik toksemisi, 32 haftadan önce doğumun gerçekleşmesi, postmatürite, uzamış doğum, postpartum kanama, düşük doğum ağırlığı, fetal distres, serum kurşun seviyesinde artış DEHB oluşumunda en çok suçlanan risk faktörleridir (85,86).

Aslında gebelik ve doğum komplikasyonlarının çoğu fetusta hipoksiye yol açan sorunlardır (87). Bir meta-analiz çalışmasında 1976-2001 yılları arasında yayımlanan 51 makale incelenmiş ve DEHB olan çocukların, prenatal ya da postnatal strese diğer çocuklara göre daha çok maruz kaldıkları saptanmıştır (88).

Başka bir çalışmada bin gramdan daha düşük doğum ağırlığı ile DEHB arasında ilişki saptanmıştır. Nörogelişimsel sorunlar kontrol edildiğinde düşük doğum ağırlığı ile DEHB arasındaki bu ilişki anlamlı bulunmamıştır (90).

DEHB'li olgularda perinatal dönemlerde toksik, metabolik, mekanik ve dolaşım ile ilgili nedenlerin oluşturduğu merkezi sinir sistemi hasarının, erken bebeklik döneminde merkezi sinir sistemini etkileyen enfeksiyonlarla da oluşabileceği bildirilmektedir (91).

Biyokimyasal ve Çevresel Etkiler

Kurşun, alkol ve sigara dumanını içeren zehirlerin DEHB üzerinde etkili olduğuna dair çalışmalar vardır. Çevresel toksinler, vücuttaki yüksek kurşun oranı ile DEHB belirtileri arasında düşük ama istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (92).

DEHB etiolojisinde üzerinde durulan bir diğer konu ise serum serbest yağ asitleri ve eser elementlerdir. Serum serbest yağ asitleri seviyesinin DEHB'li çocuklarda kontrollere göre anlamlı oranda düşük olduğuna dair araştırmalar mevcuttur (93).

Eser elementlerin psikiyatri açısından önemi, santral sinir sisteminin gelişimi, metabolizması ve insan davranışındaki etkilerinden kaynaklanmaktadır. Eser elementlerden magnezyum, kalsiyum, demir, bakır, kurşun ve çinkonun serum, idrar ve saç seviyeleri DEHB'li çocuklarda ölçülmüş; bakır ve kurşun dışındaki ölçümlerde genellikle düşük seviyeler bulunmuştur (94). Başka bir çalışmada DEHB belirtilerinin şiddeti ile demir eksikliği arasında ilişki olduğu, düşük demir seviyesi olan DEHB'lilerde demir takviyesi ile belirtilerde iyileşme olabileceği bildirilmiştir (89).

Boya maddeleri, koruyucular gibi gıda katkıları ile aşırı miktarda şeker tüketimi üzerinde de araştırmalar yapılmıştır. Bu çalışmada DEHB tanılı çocuklarda reaktif gıdaların ve yapay renklerin ortadan kaldırılmasının olumlu etkisi gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada ise sakaroz ve aspartam diyetinin çocuklarda davranış veya bilişsel fonksiyonlarını etkilemediği gösterilmiştir (95,96).

Nörokimyasal Etkenler

Dikkat, konsantrasyon ve uyanıklık gibi bilişsel işlevlerde, dopamin ve dopaminden sentezlenen noradrenalinin önemli olduğu bilinmektedir (97). DEHB tedavisinde kullanılan uyarıcılar hem dopamin hem de norepinefrini etkilemektedir (98, 99). Dopamin, özellikle ön kortikal sistemde dikkat ile ilgili nöral ağlarla doğrudan ilişkilidir (100). Dopamin sisteminin etkilenmesi bilişsel işlevlerde bozulmaya neden olmaktadır (101).

DEHB'lilerle yapılan beyin omurilik sıvısı çalışmalarında; dopamin, noradrenalin ve bu nörotransmitterlerin metabolitlerinin DEHB'lilerde kontrollere göre düşük bulunması etyoloji ile dopamin yetersizliği ilişkisini desteklemektedir (102,103).

Norepinefrinli nöron uzantıları uyarıların alınması için korteksin arka dikkat sisteminde rol oynar. Kafa travmasından sonra ortaya çıkan bilişsel ve davranışsal bulguların, beyinde katekolamin sisteminde ortaya çıkan bozulmaya bağlı olabileceği öne sürülmektedir (104). Norepinefrinin daha çok aktivite (hiperaktivite, dürtüsellik ve davranışsal kontrol) ile dopaminin ise dikkat ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (105).

DEHB ile serotonin arasındaki ilişki daha çok diğer nörotransmitterlerle etkileşim şeklindedir. Yapılan çalışmalarda azalmış 5- Hidroksi indol asetik asit düzeyi ile dürtüsellik artışı arasında ilişki gösterilmiştir (106).

Prefrontal glutamaterjik nöronlar dopamin ve serotonin nörotransmitterlerinin salınımında rol alır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, DEHB'de glutamaterjik sistemde anormallikler gösterilmiştir. Bu çalışmalarda DEHB olan hastalarda sağ ACC'de kombine glutamat/glutamin kreatin oranında önemli bir azalma gösterilmiştir. Bu çalışmada manyetik rezonans spektroskopisi ile ölçülen glutamaterjik değişikliklerin DEHB olan erişkin hastaların patogenezinde rol oynayabileceği belirtilmiştir (107).

Klinik Özellikler

DEHB çoğunlukla çocukluk döneminde başlar ve bu hastaların yaklaşık %60 kadarında bulgular devam eder (118). Çocukluktaki temel belirtiler olan dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik erişkinlerde yönetsel işlevlerde ve duygudurum düzenlenmesinde belirgin güçlüklereden neden olur. Erişkindeki temel belirtiler; dikkat, baskılama ve kendini kontrolle ilişkili bozuklukları içerir. Erişkinlik dönemi organize olmayı gerektirdiğinden dikkatsizlik sorunlarının yol açtığı işlevsellik kaybı bu dönemde daha fazladır (117). Bu temel belirtiler erişkin dönemde okul, iş performansında ve kişilerarası ilişkilerde bozulma ve diğer davranışsal uyum problemlerine yol açar (119,120).

Erişkin dönemde klinik tablonun şekillenmesinde; hiperaktivite, dürtüsellik, dikkatsizlik belirtilerinin şiddeti, hastalığın süresi, ailesel özellikler, sosyal çevre, bilişsel düzeyin önemli olduğu belirtilmektedir (121). Erişkin dönemde DEHB belirtilerinin sıklığı ve şiddeti yaşla azalır. Ergenlik döneminde genellikle önce hiperaktivite sonra dürtüsellik belirtilerinde azalma görülür fakat dikkat eksikliği devam eder (117).

Erişkin DEHB'nin başka psikiyatrik bozukluklarla birlikteliği sık olduğundan klinik uygulamalarda, tedaviye iyi yanıt alınamayan psikiyatrik bozukluklarda DEHB eş tanısı düşünülmelidir (122).

Tanı

Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 5. Baskı'sına (DSM-V) göre, erişkinlerde DEHB tanısı koyabilmek için dikkatsizlik belirtilerinin, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik ya da her ikisinin birden bulunduğu gösterilmelidir. Belirtiler 12 yaşından önce başlamış olmalı ve hastanın toplumsal, okulla ya da işle ilgili işlevselliğinin bozulduğuna ya da işlevselliğinin niteliğininin düştüğüne ilişkin açık kanıtlar olmalıdır (253). Erişkinde DEHB tanısı koymada yardımcı olabilecek Erişkin DEHB Kendi Bildirim Ölçeği (ASRS), Conners Erişkin DEHB Tanısal Görüşme Formu, Barkley Şimdiki Semptomlar Kendi Bildirim Formu, Brown Dikkat

Eksikliği Bozukluğu Derecelendirme Ölçeği ve Wender Utah Derecelendirme Ölçeği gibi birçok araç geliştirilmiştir (109,110,111,112).

DSM-V’de DEHB nörogelişimsel bozukluklar bölümünde sınıflandırılmıştır. DSM-V’de DSM-IV-TR’de olan “oyuncakları kaybetme”, “oynadığı etkinliklerde dikkatin dağılması” gibi erişkin dönemde sorgulanması tartışmalı olabilecek maddeler erişkinlere yönelik olarak düzenlenmiştir. Dikkatsizlik, hareketlilik, konsantrasyon güçlüğü gibi belirtilerle gelen erişkinlere DEHB tanısı koyabilmek için 12 yaş öncesinde de DEHB öyküsünün ve belirtilerinin olması gerekmektedir (253). Bu belirtilerle gelen erişkinlerin çoğu çocukluklarında psikiyatrik olarak değerlendirilmedikleri için tanının geriye dönük olarak konması gerekmektedir. Wender Utah Derecelendirme Ölçeği (WUDÖ), çocuklukta DEHB belirtilerini geriye yönelik sorgulamak ve erişkinlerde DEHB tanısının konmasına yardımcı olmak amacıyla geliştirilmiştir (114).

Sonuç olarak Erişkin DEHB tanısı ancak klinik değerlendirmeyle konabilir. Hastanın yakınlarından alınan çocukluk dönemine ait bilgiler ve uygulanan ölçek sonuçları klinik tanıya destekleyici olarak kullanılır (111,115,116).

DSM-V’e göre Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanı Ölçütleri

A. Aşağıdakilerden (1) ve/ya da (2) ile belirli, işlevselliği ya da gelişimi bozan, süregiden bir dikkatsizlik ve/ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellik örüntüsü:

1-Dikkatsizlik: Gelişimsel düzeye göre uygun olmayan ve toplumsal ve okulla/işle ilgili etkinlikleri doğrudan olumsuz etkileyen, aşağıda ki en az altı belirti en az altı aydır sürmektedir.

Not: Belirtiler, yalnızca, karşı olmanın, karşı gelmenin, düşmancıl tutumun ya da verilen görevleri ya da yönergeleri anlayamamanın bir dışavurumu değildir. Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde (17 yaşında ve daha büyük olanlarda) en az beş belirti olması gerekir.

a.Çoğu kez, ayrıntılara özen göstermez ya da okul çalışmalarında, işte ya da etkinlikler sırasında dikkatsizce yanlışlar yapar.

- b.Çoğu kez, iş yaparken ya da oyun oynarken dikkatini sürdürmekte güçlük çeker.
- c. Çoğu kez, doğrudan kendisine doğru konuşulurken, dinlemiyor gibi görünür.
- d.Çoğu kez, verilen yönergeleri izlemez ve okulda verilen görevleri, sıradan günlük işleri ya da işyeri sorumluluklarını tamamlayamaz.
- e.Çoğu kez, işleri ve etkinlikleri düzenlemekte güçlük çeker.
- f.Çoğu kez, sürekli bir zihinsel çaba gerektiren işlerden kaçınır, bu tür işleri sevmez ya da bu tür işlere girmek istemez.
- g.Çoğu kez, işi ya da etkinlikleri için gerekli nesnelere kaybeder.
- h.Çoğu kez, dış uyaranlarla dikkati kolaylıkla dağılır.
- i.Çoğu kez, günlük etkinliklerde unutkandır

2. Aşırı hareketlilik ve dürtüsellik: Gelişimsel düzeye göre uygun olmayan ve toplumsal ve okulla/işle ilgili etkinlikleri doğrudan olumsuz etkileyen, aşağıda ki en az altı belirti en az altı aydır sürmektedir.

Not: Belirtiler, yalnızca, karşı olmanın, karşı gelmenin, düşmancıl tutumun ya da verilen görevleri ya da yönergeleri anlayamamanın bir dışavurumu değildir. Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde (17 yaşında ve daha büyük olanlarda) en az beş belirti olması gerekir.

- a.Çoğu kez, kıpırdanır ya da ellerini ya da ayaklarını vurur ya da oturduğu yerde kıvrılır.
- b.Çoğu kez, oturmasının beklendiği durumlarda oturduğu yerden kalkar.
- c.Çoğu kez, uygunsuz ortamlarda, ortalıkta koşturur durur ya da bir yerlere tırmanır *(yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, kendini huzursuz hissetmekle sınırlı olabilir).*
- d.Çoğu kez, boş zaman etkinliklerine sessiz bir biçimde katılamaz ya da sessiz bir biçimde oyun oynayamaz.
- e.Çoğu kez, “her an hareket halinde”dir, “arkasına bir motor takılmış” gibi davranır.
- f.Çoğu kez, aşırı konuşur.

g.Çoğu kez, sorulan soru tamamlanmadan yanıtını yapıştırır.

h.Çoğu kez, sırasını bekleyemez.

i.Çoğu kez, başkalarının sözünü keser ya da araya girer.

B. 12 yaşından önce birkaç dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellik belirtisi olmuştur.

C. Birkaç dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellik belirtisi iki ya da daha çok ortamda vardır.

D. Bu belirtilerin, toplumsal, okulla ya da işle ilgili işlevselliği bozduğuna ya da işlevselliğinin niteliğini düşürdüğüne ilişkin açık kanıtlar vardır.

E. Bu belirtiler, yalnızca şizofreni ya da psikozla giden başka bir bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

Görünüme göre kodlama:

1-Bileşik görünüm: Son altı ay içinde, hem A1 hem de A2 tanı ölçütleri karşılanmıştır.

2-Dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm: Son altı ay içinde, A1 tanı ölçütü karşılanmış ancak A2 tanı ölçütleri karşılanmamıştır.

3-Aşırı hareketliliğin/dürtüsellüğün baskın olduğu görünüm: Son altı ay içinde, A2 tanı ölçütü karşılanmış ancak A1 tanı ölçütleri karşılanmamıştır.

Varsa belirtiniz:

Tam olmayan yatışma gösteren: Daha önceden bütün tanı ölçütleri karşılanmış olmakla birlikte, son altı ay içinde bütün tanı ölçütlerinden daha azı karşılanmıştır ve belirtiler bugün için de toplumsal, okulla ya da işle ilgili işlevsellikte bozulmaya neden olmaktadır.

O sırada ki ağırlığı:

Ağır olmayan: Belirtiler toplumsal ya da işle ilgili işlevselliği çok az bozmaktadır.

Orta derecede: Belirtiler ya da işlevsellikte bozulma “ağır olmayan”la “ağır” arasındadır.

Ağır: Belirtiler toplumsal ya da işle ilgili işlevselliği ileri derecede bozar (253).

Eştanılar

DEHB’si olan erişkinler kontrollerle karşılaştırıldığında belirgin olarak daha fazla eşlik eden psikopatoloji ve uyum işlevlerinde belirgin azalma yaşarlar. DEHB eştanı oranları hayli yüksektir ve çeşitli çalışmalarda %65-89 arasında oranlar verilmektedir. Eş tanı durumları hakkındaki veriler erişkinlerde tanı konan hastaların geriye dönük değerlendirmesinden gelir. Erişkinlerde anksiyete ve duygudurum bozuklukları önem kazanmaktadır (117). Erişkin DEHB de %35-50 oranında distimik bozukluk ya da major depresyon eştanısı, %40-50 anksiyete bozukluğu, %40-50 madde bağımlılığı bildirilmektedir. Ayrıca %27-46 oranında alkol kötüye kullanımı ve bağımlılığı, alkol kötüye kullanımı olan hastalarda DEHB’nin daha fazla görüldüğü, %50 oranında nikotin bağımlılığı bildirilmiştir (123,124,125,126,127).

Yapılan erişkin çalışmalarında antisosyal davranışların oranları yüksek bulunmaktadır. Antisosyal kişilik bozukluğu %10-23 oranında görülebilmektedir. DEHB daha erken yaşta suç işleme ile ilişkilidir. Genetik çalışmalarda antisosyal kişilik bozukluğunun DEHB’nin daha ağır bir alt tipini temsil ettiği düşünülmektedir. Ayrıca sınırdaki kişilik bozukluğunun da artmış olduğu ve sınırdaki kişilik bozukluğu olan kişilerin bir alt grubunda eştanı olarak DEHB’nin olduğuna ilişkin kanıtlar gösterilmiştir (126,128).

DEHB ve Depresyon Birlikteliği

Erişkin DEHB olan kişilerde %35-50 oranında distimik bozukluk ya da major depresyon görülebildiği (124,126,127), depresyonun daha erken yaşta ortaya çıktığı (130,127) bildirilmiştir. DEHB’li bireyler karşılaştıkları ciddi yaşam olaylarının üstesinden gelme becerilerinin olmaması durumunda depresyon açısından risk

altındadırlar. Stresli durumlar karşısında DEHB olan kişilerin zaten mevcut olan uyku, iştah ve odaklanma ile ilgili zorlukları artabilir. Depresyonla DEHB'nin yüksek eşanı oranlarını açıklayabilecek çeşitli kuramlar öne çıkmıştır. Bunlara göre DEHB duygudurum bozukluklarının bir varyantı olabilir, duygudurum bozuklukları DEHB'nin sonucu olabilir, herhangi birine yatkınlık diğereine de yatkınlığı doğurabilir, her iki bozukluk genetik olarak ilişkili olabilir, depresyon altta yatan kronik ve ciddi bir süreç olan DEHB'ye ikincil olabilir (117).

Yapılan çalışmalarda erişkin DEHB'lilerin akrabalarında istatistiksel olarak anlamlı oranda DEHB ve depresyon saptandığı gösterilmiştir. DEHB'li çocukların annelerinin depresyon oranlarının daha fazla olduğu, ebeveynlerinde DEHB olan ve olmayan erişkinlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada; etkilenmiş ebeveynlerin daha erken yaşta depresyon tanısı alma ve distimi açısından daha büyük risk altında olduğu bildirilmiştir (123,125,126,131,132,133).

DEHB'de bulunan yüksek depresyon oranlarının yıllardır süregelen başarısızlık ve ilişki sorunlarına ikincil mi yoksa ortak biyolojik yatkınlık sonucu mu geliştiği halen tartışılmaktadır (29).

Tedavi

Erişkin DEHB'de bozukluğun kişinin işlevsellik alanlarına etkisi ve eşlik eden diğere psikopatolojiler belirlenmeli ve buna uygun tedavi planlanmalıdır. Erişkin DEHB tedavisinde ilk tercih psikostimülanlardır. Psikostimülanlar ilk kez 1937 yılında Bradley tarafından hiperaktif çocuklarda benzedrinin (rasemik amfetamin sülfat) faydalı etkileri olduğunu yayınlaması ile bildirilmiştir. 1950 yılında davranış bozukluğu sergileyen çocuklarda klorpromazin gibi çeşitli antipsikotikler kullanılmıştır. 1954 yılında Avrupa'da, 1956 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde depresyon tedavisi için kullanıma giren metilfenidat 1970'lerden sonra DEHB tedavisinde kullanılmaya başlanmış ve uyarıcılar DEHB'de tercih edilen bir tedavi olmuştur (117). Yine ilaç tedavisine ek olarak DEHB'ye psikoterapi eklenmesi faydalıdır (129). Ülkemizde, uyarıcı ilaçlardan kısa etkili metilfenidat (Ritalin) 10 mg'lık tablet ve uzun etkili OROS metilfenidat (Concerta) 18-27-36-54mg'lık kapsül

şeklinde bulunmaktadır. Son yıllarda kısa etkili metilfenidat (Medikinet) 5-10-20mg'lık tablet ve uzun etkili metilfenidat (Medikinet Retard) 5-10-20-30-40 mg'lık kapsül formlarında piyasaya çıkmıştır. Bu ilaçlar kırmızı reçete ile satılmaktadır.

Metilfenidat (MPH) katekolamin olmayan bir sempatomimetik ilaçtır, farmakolojik etkisini dopaminin taşınmasını bloke ederek dopaminin striatumda ki ekstraselüler seviyesini artırarak gösterir (8,9).

Erişkin DEHB'de psikostimülan tedaviler ilk tercihtir, ancak bazı nedenlerle psikostimülan olmayan tedavi seçenekleri de kullanılmaktadır. Bunlar arasında desipramin, imipramin, fluoksetin, bupropiyon, venlafaksin, klonidin, guanfasin, klorpromazin, risperidon gibi ilaçlar tedavide yer alır (137).

Erişkin DEHB'de kullanımı onaylanan tek psikostimülan olmayan ilaç atomoksetindir (138). Atomoksetin, prefrontal kortekste presinaptik norepinefrin taşıyıcılarının inhibisyonu ile dopamin ve noradrenalin düzeylerinde artmaya neden olarak tedavi edici etkisini göstermektedir (139).

DEHB'ye antisosyal davranışların eşlik etmesi halinde, stimülan tedavinin değerlendirilmesi, davranışçı yaklaşımların uygulanması, başarılı olunamaması durumunda atipik antipsikotikler, lityum, valproik asit gibi ilaçların tedaviye eklenmesi önerilmektedir (140).

MAJOR DEPRESİF BOZUKLUK

Tanım ve Tarihçe

Major depresif bozukluk (MDB) ciddi ve sakat bırakan bir durumdur, dünya çapında 340 milyon insanı etkilemektedir (19). Bu bozukluk yoğun mutsuzluk, umutsuzluk ve suçluluk duyguları, eşlik eden uyku sorunları, konsantrasyon bozukluğu, enerji azlığı ve olası intihar düşünceleri ile karakterizedir (19,23). Dünya Sağlık Örgütünün verilerine göre gelecek on yılda depresyon dünya çapında en çok yük getiren bozukluk olacaktır (20). MDB, DSM-IV-TR’de duygu durum bozuklukları başlığı altında bulunurken (44), DSM-V’de depresif bozukluklar başlığı altına alınmıştır (253). MDB en yaygın görülen duygu durum bozukluğudur, tek ya da tekrarlayan epizodlarla seyredebilir. MDB günümüzde kronik yeti yitimine neden olan ve hastanın yaşamsal işlevselliğini etkileyen bir durum olarak değerlendirilmektedir (141,142).

Tıp literatüründe depresyonu ilk olarak tanımlayan Hipokrat’tır. Hipokrat bu tabloyu kara safra fazlalığıyla açıklamış ve melankoli olarak isimlendirmiş (143). 19. yüzyılda Pinel’den başlayarak depresyon ve mani kavramları günümüze benzer şekilde tanımlanmaya başlanmıştır. 19.yy’da ilk defa depresyon terimini hastalık tanımlamada kullanan Delasiavve’dır (144). J.Pierre Falret 1854’de “folie circulaire” terimini kullanarak depresyon ve maninin birbiri ile ilişkili iki rahatsızlık olduğunu belirtmiştir. Emil Kraepelin (1856-1929) mani ve depresyonun tek bir hastalığın farklı aşamaları olduğunu söylemiş ve bu rahatsızlığa manik depresif psikoz adını vermiştir. 1962 yılında depresyonun tekrarlayan biçimleri Leonhard ve arkadaşları tarafından monopolar depresyon ve bipolar depresyon olarak ikiye bölünmüştür (145). Monopolar deyimini yerini 1966 yılında unipolarlara bırakmıştır. Bu adlandırmalar tanı sistemleri olan DSM-IV ve “International Classification of Diseases” (ICD)-10’da da benzer şekilde yer almaktadır (146).

Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan geniş çaplı bir ulusal çalışmada, MDB'un 12 aylık ve yaşam boyu yaygınlığı sırasıyla % 5.28 ve % 3.23 olarak bulunmuştur (147). Türkiye Ruh Sağlığı Profili çalışması verilerine göre genel popülasyonda 12 aylık depresif nöbet yaygınlığı kadınlarda % 5.4, erkeklerde % 2.3, tüm nüfusta % 4 olarak bulunmuştur (148).

Etyoloji

Depresif bozuklukların etyolojisinde; psikososyal, biyolojik ve genetik faktörler rol oynamaktadır.

Biyojenik Aminler

Özellikle noradrenalin, dopamin ve serotonin, depresyonu biyolojik temelde açıklamaya yönelik hipotezlerde önemli rol oynayan nörotransmitterlerdir.

a. Noradrenalin

Depresyonda, adrenerjik reseptörlerde bir aktivasyon sonucu sinaptik aralığa noradrenalin salınımının azaldığı düşünülmektedir (149). Noradrenalin sistemi prefrontal korteks (PFK) işlevlerini düzenler. Noradrenalin sistemi bozukluğu, dikkati yöneltme ve sürdürme, çalışma belleği gibi birçok PFK işlevinin bozulmasına neden olur (150).

b. Serotonin

Serotoninin işlevleri; uykunun, iştahın, belleğin, nöroendokrin işlevlerin, diüurnal ritmin, duygu durumunun düzenlenmesi ve impulsivitenin azaltılmasıdır. Depresyonda genel olarak serotonin yapımı ve metabolizmasıyla ilgili olarak ortaya çıkan serotonerjik işlevlerin yetersizliği ve özellikle limbik bölgede serotonin azalması etyolojide önemlidir. Çalışmalarda, intihara eğilimli hastaların beyin-omurilik sıvılarındaki serotonin metabolitlerinin miktarının düşük olduğu gösterilmiştir (149,150,151).

c. Dopamin

Depresyonda dopaminin rolü iyi bilinmemekle beraber çalışmalardan elde edilmiş veriler ile dopamin aktivitesinin düştüğünü düşündürmektedir. Depresyonda mezolimbik dopamin yolağının disfonksiyonel olabileceği ve dopamin D1 reseptörünün hipoaktif olabileceği belirtilmektedir (151).

Nöroendokrin Düzenleme

Depresyonda en çok araştırılan iki endokrin sistem hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini ile hipotalamus-hipofiz-tiroid (HPT) eksenindeki düzensizliklerdir (151). Depresyonda HPA sistemi hiperaktiftir. Depresyondaki uyku bozuklukları, azalmış libido, kardiyovasküler değişiklikler, bilişsel bozukluklar da HPA sisteminin depresyon oluşumunda etken olduğunu göstermektedir (134). Hastaların çoğunda plazma kortizol konsantrasyonu ve metabolitleri ve 24 saatlik idrar serbest kortizol seviyeleri artmıştır. Kortizol üretimindeki bu artış, depresyonun düzelmesiyle normal düzeylere dönmektedir. Kortizol salgılanmasının sirkadiyen ritmi bozulmuştur (232).

Depresyonda HPT aksı da etkilenmektedir. Dirençli depresyonda subklinik hipotiroidizm oranları (% 29-100), genel olarak depresyondaki orandan (% 8-17) daha yüksektir. Subklinik hipotiroidizm tablosu, yüksek bazal tiroid stimüle edici hormon (TSH) değerleri veya tirotropin serbestleştirici hormon (TRH) uyarımına artmış TSH cevabı şeklinde gözlenir (233).

Depresyonda en çok etkilenen diğer sistemler; hipotalamo-pituiter gonadal aks (HPG), hipotalamo-pituiter growth aks (HPGH), hipotalamo-pituiter prolaktin aks (HPPRL), hipotalamo-pituiter paratiroid aks (HPPTH) değişiklikleridir (234).

Nöroanatomik Açıklamalar

Depresif bozukluğu olan hastaların sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığı aktivasyon çalışmalarından elde edilen sonuçlar, depresyon ile subgenual singulat ve dorsolateral prefrontal korteks arasında bağlantı olduğunu düşündürmektedir (152).

Yapısal nörogörüntüleme çalışmaları, rekürren depresif epizodları olan bireylerin hipokampüslerinin görece daha küçük olduğunu göstermiştir (235). Depresyonlu hastalardaki SPECT çalışmalarında istirahat halinde PFK (solda) aktivitesinde azalmayla ilişki saptanmıştır. Depresyonun şiddeti frontal hipometabolizmanın derecesi ile bağlantılandırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda depresyonda limbik sistem aktivitesinde artış olduğu bildirilmiştir (153,154).

Yoğun olarak serotonerjik sinir lifleriyle innerve olan ACC, talamus ve basal ganglia aktivitesinde azalma görülen olgularda üzüntü, keder, negatiftik, irritabilite, endişe, bilişsel katılık, olumsuz düşünce örüntüsü gibi belirtilerin yoğunlaştığı ve bunların genellikle serotonerjik antidepresanlara yanıt verdiği bildirilmektedir. PFK aktivitesinde (özellikle solda) azalma ile birlikte temporal lop aktivitesinde artışın gözlemlendiği durumlarda üzüntü, irritabilite, ölüm düşünceleri, özkıyım girişimleri, paranoid düşünceler, atipik ağrılar ve uykusuzluk gibi belirtilerin sıklıkla görüldüğü ve bu grup olguların daha çok antikonvülsanlardan (valproat ya da gabapentin) yarar gördükleri düşünülmektedir (154, 237).

Genetik Faktörler

Evlat edinme, ikiz ve aile çalışmalarından elde edilen sonuçlar depresyonun ailesel geçiş sergilediğini göstermektedir. Depresyonun birinci derece akrabalarda görülme oranı %25 ile %50 arasında olduğu saptanmıştır (149). Monozigot ikizlerde unipolar depresyon birlikteliği, 3 veya daha çok nöbet geçirmiş hastalarda %59 iken 3'den az nöbet geçirenlerde bu oran %33 olarak bulunmuştur. Tek yumurta ikizleri ile yapılan çalışmalarda, birlikte hastalanma oranı (ortalama %69) dizigot ikizlerin (ortalama %20) 3,6 katı olarak bulunmuştur (238).

Serotonin transporter geni, MDB'da en çok çalışılan gendir. Serotonin transporter geninde kısa allel varlığının bireyi depresyona yatkınlaştırdığı ile ilgili veriler tutarsız olmakla birlikte, psikososyal etkenler ve çoklu gen etkileşimleri karşılıklı etkileşerek bireyin depresyona yatkınlığını belirlediği düşünülmektedir. Serotonin transporter (5-HTTLPR) geni dışında, serotonin 2A reseptör (5HTR2A) geni, tirozin hidroksilaz (TH-dopamin sentezinin hız kısıtlayıcı basamağındaki

enzim) geni, triptofan hidroksilaz 1 (TPH 1) (serotonin sentezi) geni ve katekol-o-metiltransferaz (COMT) (dopamin katabolizması) geni ile ilgili de çalışmalar yürütülmüştür (239).

Psikososyal Faktörler

a. Yaşam Olayları ve Çevresel Zorlanmalar

Çevresel stresörlerle karşılaşan pek çok bireyde depresyon gelişmediği halde, yatkınlığı olanlarda yaşam olaylarının tetikleyici bir rol oynadığı düşünülmektedir (155).

Yapılan çalışmalarda ailesel genetik özellikler, depresif kişilik özellikleri, kadın olmak, eğitim düzeyi düşüklüğü, olumsuz yaşam olayları, yakın ilişki azlığı, bedensel hastalıklar major depresyon için temel risk etkenleri olarak belirtilmiştir (156,157). Özellikle erken yaşta ana-baba kaybı sonrasında depresyon gelişebileceğinin öngörülmesini sağlayan en önemli yaşam olayıdır (158).

b. Kişilik Faktörleri

Depresyonu olan hastalarda herhangi bir kişilik bozukluğu eş tanısının yaygınlık oranı %30-80 arasındadır. Depresyon; en sık çekingen, obsesif kompulsif, borderline ve paranoid kişilik bozukluğu tanılarına eşlik etmektedir (159). Depresyonu olan bireyleri kişilik bozukluğu varlığına göre ayıran çalışmaları değerlendiren bir metaanalizde kişilik bozukluğunun depresyonu olumsuz etkilediği bildirilmiştir (160).

DSM-V'e Göre Majör Depresif Bozukluk Tanı Ölçütleri

A. Aynı iki haftalık dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden en az beşi bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur; bu belirtilerin en az biri ya çökkün duygudurum ya da ilgisini yitirme ya da zevk almamadır.

(1) Çökkün duygudurum, nerdeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bilir ya da bu durum başkalarınca gözlenir.

(2) Bütün ya da nerdeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk almama durumu, nerdeyse hergün, günün büyük bölümünde bulunur.

(3) Kilo vermeye çalışmıyorken çok kilo verme ya da kilo alma (örneğin bir ay içerisinde ağırlığın %5'inden fazla değişiklik) ya da nerdeyse her gün yeme isteğinde artma ya da azalma.

(4) Neredeyse her gün uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma.

(5) Neredeyse her gün psikomotor ajitasyon ya da yavaşlama.

(6) Neredeyse her gün, bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması.

(7) Neredeyse her gün değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrısız olabilir).

(8) Neredeyse her gün düşünmekte ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama.

(9) Yineleyici ölüm düşünceleri, özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme düşünceleri ya da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama.

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

C. Bu dönem bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyoloji ile ilgili etkilerine bağlanamaz.

D. Major depresyon döneminin ortaya çıkışı şizoafektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk ya da şizofreni açılımı kapsamında ve

psikoza giden tanımlanmış ya da tanımlanmamış diğer bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.

E. Hiçbir zaman mani dönemi ya da bir hipomani dönemi geçirilmemiştir.

Not: Mani ya da hipomani benzeri dönemler bir maddeye veya sağlık durumuna ikincil gelişmişse bu dışlama uygulanmaz (253).

Depresyon Bozuklukları Belirleyicileri

MDB ağırlık/gidiş belirleyicileri hafif, orta, ağır, psikoz özellikleri gösteren, tam olmayan yatışma gösteren, tam yatışma gösteren ve belirlenmemiş olarak sınıflandırılabilir. Hafif derecede depresyonda var olan belirtiler psikososyal işlevsellikte hafif düzeyde bozulmaya yol açarlar. Orta şiddetteki MDB’da belirtiler ya da işlevsellikte bozulma ‘hafif’ ve ‘ağır’ dereceler arasındadır. Ağır MDB’da ise tanı koymak için gerekli belirtilerden çok daha fazlası mevcuttur ve psikososyal işlevsellik önemli derecede bozulmuştur. Varsanı ve sanrıları eşlik etmesi durumunda ise psikoz özelliklikleri olan ağır bir hastalık döneminden söz edilir.

Klinik özelliklerine göre de MDB çeşitli alt tiplere ayrılabilir (253).

Bunaltılı sıkıntı özellikleri gösteren depresyon tanısı için DSM-V’e göre bunaltılı sıkıntı depresyon döneminin çoğu günü boyunca olması belirtisi ile beraber bunalma ya da gerginlik duyma, olağan dışı huzursuzluk duyma, kaygılar nedeniyle odaklanmakta güçlük çekme, kötü bir şey olacağı korkusu ve özdenetimini yitirecekmiş gibi olma belirtilerinden en az ikisi olmalıdır.

Karma özellikler gösteren MDB tanısı DSM-V’e göre depresyon döneminin neredeyse her gününde günün büyük bir kesiminde kabarmış, taşkın duygudurum, benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri, her zamankinden daha konuşkan olma, düşüncelerin uçuşması, amaca yönelik etkinlikte artma, kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere daha çok ya da aşırı katılma, uyku gereksiniminde azalma belirtilerinden en az üçü olması ile tanımlanmaktadır.

Psikoz özellikleri gösteren MDB’da psikotik belirtiler duygudurumla uyumlu ya da nadiren duygudurumla uyumsuz olabilir. Bu dönemde yetersizlik, suçluluk,

hastalık, ölüm, nihilizm ya da cezalandırılmaya layık olma gibi tipik depresif yakınmlarla uyumlu sanrı ya da varsanılar görülebilmekle beraber nadirende duygudurumla uyumlu olmayan sanrı ve varsanılarda görülebilir.

Melankolik özellikli depresyon tanısı için DSM-V'e göre tüm etkinliklere karşı zevk kaybı ve genelde hoş a gidecek uyaranlara karşı tepkisiz kalma belirtilerinden biri ile depresif duygudurum, düzenli olarak sabahları kötüleşme, sabahları erken uyanma, belirgin psikomotor yavaşlama ya da ajitasyon, belirgin iştahsızlık ya da kilo kaybı, aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları belirtilerinden en az üçü bulunmalıdır.

Atipik özellikli MDB tanısı DSM-V'e göre, duygudurum tepkiselliğinin varlığında, belirgin iştahta artış ya da kilo alımı, hipersomni, ağır paralizi, toplumsal ya da mesleki bozulma ile sonuçlanan, uzun süreli, başkalarından kabul görmeme duyarlılığı belirtilerinden iki ya da daha fazlasının olduğu durumda konur.

Mevsimsel özellikli MDB tanı ölçütleri, depresyon epizodlarının düzenli olarak yılın belirli dönemlerinde (özellikle sonbahar ve kış aylarında) gelişmesi, tam yatışmanın yılın belirli bir döneminde ortaya çıkması, son iki yıl süresince iki kez mevsimsel depresyon geçirilmiş olması ve yaşam boyu mevsimsel depresif epizoların mevsimsel olmayanlardan sayıca önemli ölçüde daha fazla olması şeklinde sıralanmaktadır.

Katatonik özellikli MDB'da depresif dönemin büyük bir kesiminde katatoni özellikleri bulunursa yani klinik görünümde stupor, katalepsi, balmumu esnekliği, konuşmazlık, olumsuzlama, konum alma, yapma davranışı, basmakalıp davranışlar, kışkırtma, dış uyaranlardan etkilenmeme, yüzünü buruşturma, ekolali, ekopraksi belirtilerinden 3 veya daha fazlası baskınsa bu belirleyici kullanılmaktadır.

Doğum zamanı başlayan MDB'da depresif belirtiler gebelik sırasında ya da doğumdan sonraki dört hafta içinde ortaya çıkarsa bu belirleyici kullanılabilir.

Tedavi

Antidepresan İlaçlar

Antidepresanların tarihi 1952'de tüberkülozun tedavisinde kullanılan iproniazidin psikoaktif özelliklerinin fark edilmesi ile başlamıştır. İproniazid ile tedavi edilen hastaların daha neşeli, daha iyimser ve daha enerjik oldukları bildirilmiştir (161). Daha sonra iproniazid ve türevlerinin mitokondriyal monoaminoksidaz enzim inhibisyonu yolu ile norepinefrin, serotonin ve dopaminin yıkımını yavaşlattığı gösterilmiştir (162). 1958 yılında fenotiyazinlerin moleküler modifikasyonu ile ilk trisiklik antidepresan olan imipramin sentezlenmiştir. Bu ilaçların norepinefrin ve serotonin geri alımını engelleyerek sinaptik aralıktaki miktarlarını arttırdığı gösterilmiştir. Trisiklik antidepresanlar ve monoamin oksidaz inhibitörleri depresyon tedavisinde önemli avantaj sağlamakta ancak geniş yan etki profilleri ve diğer ilaç ve yiyeceklerle etkileşmeleri kullanımlarını zorlaştırmaktadır (163).

İlerleyen yıllarda serotoninin rolü üzerinde yoğunlaşan araştırmalar ilk SSGİ olan fluoksetinin sentezi ile sonuçlanmıştır (164). Antidepresanlara kısaca göz atılırsa 1958'den günümüze kadar olan dönemde trisiklik antidepresanlar, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ, örn; fluoksetin, paroksetin, sertralin, fluvoksamin, sitalopram, essitalopram), serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRİ, örn; venlafaksin, duloksetin, milnacipran), norepinefrin dopamin geri alım inhibitörleri (örn; bupropion), alfa-2 antagonistleri (örn; mirtazapin, mianserin), seçici norepinefrin geri alım inhibitörleri (örn; reboksetin, atomoksetin, desipramin), serotonin antagonist/geri alım inhibitörleri (örn; trazodon) gibi farklı reseptörlerden etki gösteren antidepresan ilaçlar vardır (165,166).

SSGİ ve SNRİ'ler sırası ile dünyada en sık reçete edilen üçüncü ve dördüncü ilaç grubudur (167).

Antipsikotik İlaçlar

Atipik antipsikotiklerle ilgili MDB'daki ekleme tedavisi hakkında ilk yayın 1999 yılında yapılmıştır. Bu yayında SSGİ tedavisine cevap vermeyen 8 depresif

hastada risperidon düşük dozda eklenmiş ve hızlı cevap gözlenmiştir. 2008 yılında ABD Gıda ve İlac İdaresi (FDA) tarafından MDB'da ekleme tedavisinde onaylanmış ilk atipik antipsikotik aripiprazol olmuştur (168,169). Yine tedaviye dirençli unipolar depresyonların tedavilerinde de atipik antipsikotikler kullanılmıştır (170).

2007'de yapılan bir metaanalizde (171) risperidon, olanzapin ve ketiapinin güçlendirme tedavisi olarak SSGİ ilaçlara eklendiği 10 plasebo kontrollü çalışmanın sonucunda, güçlendirme alan hastaların yanıt oranları %57,2, remisyon oranları ise %47,4 olarak bildirilmiş olup, plasebo grubunda bu oranların %35,2 ve %22,3'lerde kaldığı bildirilmiştir.

Duygudurum üzerine etkili olduğu bilinen antipsikotiklerin, nonpsikotik depresyonların tedavisinde serotonerjik ve noradrenerjik iletiyi artırdıkları ve nöroprotektif etkileriyle plaseboya göre anksiyete, ajitasyon, uykusuzluk ve iştahsızlık gibi belirtiler üzerine daha etkili oldukları çeşitli çalışmalar ve metaanalizlerin sonuçlarına göre kanıtlanmıştır (170).

GENOTOKSİSİTE

Tanım

Genotoksisite, Deoksiribonükleik Asit (DNA)'da yapısal değişiklikler meydana getirerek ya da DNA sarmalında kırılmalara yol açarak oluşan mutasyonlardır. Genel anlamıyla genotoksisite hücre DNA'sında hasara neden olan her türlü ajan için kullanılabilen bir terimdir (172).

Mutasyonun bir toksisite türü olarak algılanması DNA'nın kimyasallara veya radyasyona normalden daha fazla dozda ve çeşitlilikte maruz kalması ve DNA'nın etkilenmesi sonucu gerçekleşmiştir, bu yönüyle mutasyona genotoksik etki de denebilir (181,182).

Genotoksik etkiyi mikrolezyonlar ve makrolezyonlar olarak iki kategoride sınıflandırmak mümkündür (181,183). Mikrolezyonlar nükleotid düzeyindeki hasarlardır, iki grupta baz değişimi ve çerçeve kayması tipi mutasyonlar olarak değerlendirilir. Mikrolezyonları gözle görülemezken, makrolezyonlar sitolojik analizlerle saptanabilen kromozomal bozulmalardır. Makrolezyonlar, kromozomlardaki sayısal ve yapısal değişiklikler olarak iki grup altında değerlendirilir. Sayısal değişiklikler kromozom sayısındaki değişimler olarak değerlendirilir, yapısal değişikliklere kromozomal aberasyonlar denir. Kromozomlarda yapısal değişiklikler oluşturan etkenlere "klastojen" denmektedir.

Kişinin, ksenobiyotik metabolizması ya da detoksifikasyonu bakımından genetik polimorfizm göstermesi, spesifik toksik maddelere maruz kalması halinde mevcut riskin artmasına neden olur. Toksik maddelere maruz kalmanın DNA hasarına, DNA onarımında anormalliklere ve genetik dayanıksızlığa neden olması dolayısıyla karsinogenezise neden olması beklenir. Hücrel çoğalma ve büyüme gen kontrolü altındadır bu nedenle genetik faktörler tüm kanserler için önemlidir (182). DNA hasarının indüklenmesi, bunun sonucunda mutasyonların ve kromozomal bozuklukların oluşması kanser gelişimindeki başlıca mekanizmadır (184).

DNA Hasarına Neden Olan Etkenler

Genetik materyalin moleküler bütünlüğünde ekzojen veya endojen etkenlerle meydana gelen tüm değişiklikler "DNA hasarı" olarak isimlendirilir (173).

Endojen etkenlerin neden olduğu DNA hasarı miktarı çevresel etkenlerin neden olduğu DNA hasarından daha fazladır. Bununla birlikte normal hücrel aktiviteyle oluşan DNA hasarları ile bazı çevresel etkenlere maruziyet sonucu oluşan DNA hasarları birbirlerine çok yakındır (174).

Eksojen faktörlerden kaynaklanan DNA hasarlarının neden olduğu mutasyonlar ve gen ifadesindeki değişiklikler ile eksojen faktörlerle beraber etkinliği artan endojen DNA hasarlarının çoğu kanser vakalarında birarada bulunmaktadır. Bu sebeple oluşan endojen DNA hasarlarının eksojen DNA hasarları ile etkileşimini bilmek kanser ve diğer hastalıkların oluşumunu anlamak için önemlidir (254).

Endojen (Spontan) Etkenler

1. Yanlış eşleşmeler, insersiyon/delesyonlar
2. Kimyasal değişiklikler:

Deaminasyon: DNA bazlarında hidrolitik deaminasyon görülebilmektedir. Adenin, guanin veya sitozin, amino grupları kaybedilebilir. Deaminasyon için sitozin ve 5-metilsitozin başlıca hedeflerdir (257). Bu tip baz değişikliği insanda p53 tümör baskılayıcı genlerde oluşan mutasyonda sıkça gözlenmektedir (256).

Metilasyon: Bir metil grubunun sitozin halkasının 5 numaralı karbonundan yapıya eklenmesi ile meydana gelir. DNA'nın metilasyonu ökaryotik hücrelerde en çok görülen epigenetik (DNA nükleotit dizisinde bir değişiklik olmaksızın gen anlatımında meydana gelen değişiklik) olaylardandır (258).

3. Baz kayıpları:

Depürinasyon ve depirimidinasyon DNA deoksiriboz iskeletine pürin veya pirimidinleri bağlayan N- β -glikozil bağın hidrolizi sonucu meydana gelir (259).

4. Oksidatif Hasar:

Oksidatif DNA hasarları en sık görülen DNA hasarlarıdır. Hücrede metabolik ve diğer biyokimyasal reaksiyonlar sonucu ve çevresel faktörler nedeni ile sürekli olarak reaktif oksijen türleri (ROT) oluşmaktadır. Süperoksit anyon radikali (O_2^-), hidroksil radikali (OH^\bullet), hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi reaktif oksijen türleri DNA hasarlarına neden olur (254). Hidroksil radikali biyolojik moleküller için en reaktif oksijen ürünüdür. DNA'da baz hasarları ve DNA-protein çapraz bağları gibi bir çok hasar oluşturur (260).

Oksidatif DNA hasarı olarak da adlandırılan bu tip DNA hasarları mutajenez, karsinogenez ve yaşlanma gibi biyolojik olaylarda görev alır (261).

Reaktif oksijen türleri eksojen ve endojen kaynaklı olabilir. Gama ışınları, UV ışınları, yiyecekler, ilaçlar, ksenobiyotikler ve toksinler eksojen ROT kaynaklarıdır. Nötrofiller, NO sentetaz ve ksantin oksidaz gibi enzimler, metabolizma ürünleri ve hastalıklar endojen ROT kaynaklarıdır (262).

Reaktif oksijen türlerinin (ROT) neden olduğu 100'den fazla oksidatif DNA hasarı tanımlanmıştır. Bu hasarların biyolojik önemi henüz açıklık kazanmamakla birlikte 8-hidroksideoksiguanin'in (8-OH-Gua) mutasyona neden olduğu bilinmektedir (263).

5. Replikasyon hataları:

DNA replikasyonu sırasında hatalar oluşabilmektedir. Replikasyon sonrasında oluşan hataları düzeltmekle görevli DNA polimerazın hata okuma 3'-5' ekzonükleaz aktivitesindeki bozukluklar mutasyonlarla birlikte kalıtsal ve sporadik kanserlere neden olabilirler (264,255).

Ekzojen (Çevresel) Etkenler

1. Kimyasal ajanlar: Aflotoksin, benzopren, kemoterapi ilaçları, alkilleyici ajanlar, vinil klorid, mustard gazları v.b.

Benzopren karsinojen olmadığı halde hücre içinde okside olduğunda karsinojenik hale gelmektedir. Devamında, DNA'da guanin gruplarına bağlanarak G-C bağlantısının arasına girer ve heliks yapısında bozulmaya neden olur (255).

Bugün belki de kansere neden olan en yaygın çevresel kimyasal ürün tütün ürünleridir. Tütün ürünleri başta akciğer, ağız boşluğu ve komşu doku kanserleri olmak üzere birçok kansere neden olurlar (265, 266).

Sisplatin ve alkilleyici ajanlar gibi kemoterapötik ilaçlar DNA'da çift zincir kırıklarına ve zincir içi çapraz bağların oluşumuna neden olurlar (255).

DNA hasarına neden olan kimyasallar yiyeceklerde de bulunabilir. Örnek olarak fındıkta bulunabilen aflatoksin ve çok pişirilen ette bulunan heterosiklik aminler verilebilir (266). Yiyecekler yoluyla alınarak DNA'ya hasar veren doğal kimyasalların tüketiminin endüstri ürünü olan kimyasallara maruziyetten çok daha fazla olduğu konusunda tartışmalar bulunmaktadır (267).

2. Fiziksel ajanlar: UV radyasyon, iyonize radyasyon v.b.

Ultraviyole ışığının neden olduğu hasarlar daha çok deri kanseri riski ile bağlantılıdır. Mutajenik olan UV ışını, pirimidinlerin kovalent olarak bağlandığı dimer formlarının oluşmasına neden olur (255).

Doğada bulunan radyoaktif bileşiklerin radyoaktif bozunması sonucu iyonize radyasyon oluşur. Uranyumun bozunması sonucu oluşan radon gazı evlerde birikebilir ve akciğer kanserine yakalanma riskini artırır. Kansere radyoterapi sırasında doğal ya da insan yapımı radyoisotoplara maruz kalınmaktadır (265,266). Yine hava yoluyla seyahat edildiğinde, evde radon gazına maruz kalındığında ve nükleer silahların üretildiği bölgelerin yakınlarında bulunulduğunda düşük dozda, nükleer kazaların olduğu bölgelerde yaşandığında ya da radyoterapi tedavisi görüldüğünde yüksek dozda radyasyona maruz kalınmaktadır (268).

DNA Hasarının Yol Açtığı Yanıtlar

DNA hasarı, hücrede hasarla başa çıkabilecek veya programlı hücre ölümünü sağlayacak birçok hücresel olayı başlatır. Hücre, DNA hasarlarına karşı farklı metabolik yollar ile cevap verir. Ağır DNA hasarları hücrenin apoptoz yolunu aktive ederek hücreyi ölüme götürür ya da hasar DNA onarım mekanizmaları ile onarılabilir. Dinamik bir yapıya sahip olan DNA molekülü, onarılabilen tek biyomolekül olması bakımından önemlidir (175, 176). DNA hasarı replikasyon

sırasında onarılamazsa mutasyona ve sonuç olarak genomik kararsızlığa neden olur (177).

Hücrede DNA hasarı oluştuğunda dört önemli yanıt oluşur;

1. Hasarlı DNA'nın çıkarılarak DNA çift zincirinin doğru bir şekilde yeniden yapılandırılması (DNA onarımı),
2. DNA hasarı kontrol noktalarının aktivasyonu ile hücre döngüsünün ilerlemesinin engellenmesi, bu şekilde hasarlı genetik materyalin onarımına imkân sağlanması ve hasarlı kromozomların genetik geçişinin önlenmesi,
3. Hücredeki gen transkripsiyon düzeylerinin hücrenin yararına olacak şekilde değişmesi (transkripsiyonel cevap),
4. Ciddi olarak hasar görmüş hücrelerin elenmesi (programlı hücre ölümü, apoptoz)

Bu yanıtlardan herhangi birinin işlev görmemesi hücre düzeyinde genomik kararsızlıkla, organizma düzeyinde ise genetik hastalıklar, kanser veya yaşlanma ile sonuçlanmaktadır (173, 176, 178).

DNA onarım hataları, genomik kararsızlıkla karakterize sendromlara ve kanser insidansında artışa yol açtığından, DNA onarımının nasıl gerçekleştiğinin bilinmesi klinik kullanım açısından önem kazanmaktadır.

Moleküler kanser genetiğindeki son gelişmeler, karsinogenezisin onkogenler ve antionkogenlerde mutasyonla bağlantılı olduğunu göstermektedir, karsinojenlerin ise büyük kısmı genotoksiktir. Genotoksisite testleri genel olarak ultraviyole ışınların, radyasyonun, endüstriyel kimyasal maddelerin etkilerini değerlendirme ve ilaçların piyasaya sürülmeden toksik etkilerini ve güvenilirliklerini araştırmada kullanılmaktadır (180, 185,186).

Genotoksisite ve karsinojenisite arasındaki çok yakın bir ilişkinin olması ve genotoksik testlerin karsinojenleri tespit etmede etkin olması genotoksisite araştırmalarının önemini göstermektedir (187). Bu testler 1970'den beri kullanılmaktadır, bu tarihten beri geliştirilmiş birçok genotoksisite testi bulunmaktadır (180). Kromozomal hasar için in-vitro timidin kinaz testi, in-vivo

mikronükleus testi, in-vitro bakteriyel reverse mutasyon testi (Ames Testi), kardeş kromatid değişimi ve comet analizi bu testlerden bazılarıdır.

COMET (TEK HÜCRE JEL ELEKTROFOREZ) ANALİZİ

Tanım ve Tarihçe

Günümüzde kimyasallar ve çevreden kaynaklanan çeşitli etkenler canlılar üzerinde toksik etkiye neden olmakta ve genetik yapılarını da bozmaktadırlar. Canlılar tepkilerini fizyolojik, biyokimyasal ve morforlojik olarak göstermekte ve tepkiler laboratuvarında veya doğada ölçülebilmektedir (188). Ancak, etkinin genetik boyutu ya kullanılacak tekniklerin masraflı veya yorucu oluşu ya da biyokimyasal mekanizmaların iyi anlaşılmasından dolayı çoğu zaman ihmal edilmektedir (189,190).

Şimdiye kadar DNA hasarının belirlenmesi ile ilgili birçok teknik kullanılmış bunların çoğunun pahalı ve uzun çalışma süresi gerektirmesi ve kimi zaman da birçok laboratuvar veya üniversitenin sahip olmadığı radyoaktif çalışmalarını içermesi ve çalışma sonunda beklenen başarının elde edilememesi bu alanda çalışma yapılmasını zorlaştırmıştır (191,192). Son dönemde tıp alanında yukarıda belirtilen sorunlara cevap verebilecek “tek hücre jel elektroforez” veya “Comet Analizi” adında moleküler test sistemi geliştirilmiş, bu metot sayesinde DNA’da hasarın olup olmadığının, varsa hasar seviyesinin anlaşılması ile farklı bir anlam kazanmıştır (193,194,195).

Tek hücre jel elektroforez veya comet analiz yöntemi ilk kez Östling ve Johansson (1984) tarafından temelleri oluşturulmuş devamında çeşitli araştırmacılar tarafından günümüze kadar modifiye edilmiş ve yeni teknikler ile birlikte sunulmuştur (195,196).

Comet analizinin temel prensibi kimyasal ve fiziksel nedenlerle oluşan genotoksik ve sitotoksik ajanların canlı hücreler üzerindeki etkilerini hücre DNA’larını tek tek inceleyerek saptamaktır. Canlı dokulardan izole edilen çekirdek içindeki DNA, ince bir agaroz jel içine fikse edilir ve elektroforetik ortamda yürütülür. Genotoksik ajanlarla hasarlanan DNA’lar tamir mekanizmaları ile tamir

edilememiş, tek veya çift DNA zincirlerinde kırılmalar oluşmuş ise kırılan farklı molekül ağırlıklarına ve farklı elektrik yüküne sahip kırılmış DNA molekülleri elektroforetik ortamda farklı hızlarda hareket ederler. DNA molekülleri ethidium bromid gibi DNA spesifik boyalarla boyanıp floresan mikroskop altında incelendiğinde hasarın şiddetine göre DNA'lar dairesel şekilden kuyruklu yıldız benzer şekile kadar çeşitli derecelerde görüntüler oluşturduklarından yöntem İngilizce "kuyruklu yıldız" anlamına gelen "Comet Assay" adı verilmiştir (197).

Günümüzde uygulanan "Comet Assay" Singh ve arkadaşları (1988) tarafından geliştirilmiş olan, tek ve çift zincir kırıklarının tanımlanmasına olanak sağlayan bir yöntemdir (196).

Comet Analizi Basamakları

1. Hücresel Materyalin Hazırlanması: Kültüre edilmiş hücreler, tam kan örnekleri (polimorf lökositler, mononükleer hücre fraksiyonları), primer insan fibroblastları doku örnekleri materyal olarak kullanılabilir ve bunların her birinin hazırlanması farklı özelliktedir. Lenfosit ve mononükleer hücrelerde DNA hasar çalışmalarında, bu hücre grupları histopak ile izole edildikten sonra kullanılabilir, ön işlemlerle serbestleşen hücreler numaralandırılmış ve daha önce ön kaplama yapılmış agaroz jelli lamalar üzerine uygulanırlar (198).

2. Mikroskop Lamlarının Hazırlanması: Çalışmadan bir gün önce normal erime noktalı agaroz jel, mikroskop lamlarına baştan sona yayılır. Bu işleme ön kaplama denir. Ön kaplama yapılan lamalar kuruması için en az bir gece bekletilir. Ertesi gün düşük erime noktalı ikinci bir agaroz jel içinde süspansiyeye edilmiş hücreler ön kaplama yapılmış olan lamların üzerine yayılır. Böylece iki jel tabakası arasında gömülü hücreleri içeren sandviç benzeri bir sistem oluşur. Optimal hücre sayısı her gözlem alanında birkaç taneden fazla olmamalıdır (198).

3. Lizis: Agaroz jel donduktan sonra yüksek yoğunlukta tuz ve deterjan içeren lizis çözeltisinde bir saat bekletilir. Lizis sırasında kan ve doku örneklerinde mevcut olan eritrositlerin parçalanmasıyla açığa çıkan demire bağlı serbest radikal-aracılı DNA hasarını önlemek için lizis çözeltisine % 10 oranında dimetil sülfoksit

eklenir. Lizis işlemi sırasında membranlar parçalanır ve hücre içeriği çekirdekten uzaklaştırılır. DNA küçük bir miktar nonhiston proteinlerle birlikte yüksek süperkoil yapısında kalır. Lamlar birkaç defa uygun bir tampon ile yıkanarak hücre artıkları, kalan deterjan ve tuzlar uzaklaştırılır (198).

4. Alkali Ortamda DNA Süperkoil Yapısının Açılması: Preparatlar elektroforez öncesinde çift sarmal DNA yapısının açılması için yüksek alkali özellikteki (pH>13) elektroforez tamponunda inkübe edilir. Alkali tampon içerisinde çekirdekteki çift sarmal DNA, zincir kırıklarının bulunduğu noktalardan açılmaya başlar. İşlem süresi araştırmacıya göre değişmekle birlikte genellikle 20 dakikadır (199).

5. Elektroforez: Alkali ortamda DNA sarmalının açılmasından sonra, jel içinde oluşan tek zincir DNA alkali koşullarda elektroforeze tabi tutularak comet oluşturulur. Elektrik akımı uygulandığı zaman, anoda doğru hareket eden DNA parçaları bir kuyruklu yıldız görüntüsü verir. Hasarsız DNA ise çekirdekten çıkamaz. Elektroforez 25 V, 300 mA akım ve 25 dk süre içinde gerçekleştirilir (200).

6. Nötralizasyon: Alkali ortamda elektroforezden sonra, jel pH'sının nötralizasyonu için lamlar uygun bir tamponla (pH 7,5) üç defa yıkanır. Nötralizasyondan sonra lamlar boyanarak cometler sayılır (198).

7. DNA'nın Boyanması ve "Comet"lerin Görüntülenmesi: Boyama için yaygın kullanılan floresan boya etidyum bromürdür. "Comet"lerin görüntülenmesinde non-floresan boya olarak gümüş-nitrat da kullanılmaktadır. Boyama sonrasında floresan mikroskopda anoda doğru göç eden DNA parçaları kuyruklu yıldız görüntüsü verir, hasarsız DNA benek şeklinde görünür (198,200).

8. "Comet" Sayımı ve DNA Hasarının Belirlenmesi:

a) Görsel Analiz: Farklı derecelerdeki hasarı gösteren "comet"ler gözle kolaylıkla ayırt edilebilir. Görsel analize göre "comet"ler DNA göç uzunluğuna göre 5 kategoride değerlendirilir. Sayma işlemi için her lamdan rastgele 100 "comet" seçilir ve her birine içinde buldukları kategoriye göre bir değer verilir (0, 1., 2., 3. veya 4). Her bir kategorideki "comet" sayısı belirlenerek özel formüller ile DNA hasarı belirlenir (198,200).

b) Bilgisayarlı Görüntü Analizi: Mikroskop üzerine monte edilen kapalı sistem dijital kamera bağlantısı ile otomatik olarak karakteristik ‘‘comet’’lerin görüntüleri değerlendirilir. Programlar comet başını kuyruktan ayırt edebilecek ve kuyruk uzunluğu, baş ve kuyruktaki floresans yüzdesi, kuyruk momenti gibi çeşitli değişkenleri belirleyebilecek şekilde yapılmıştır. Kuyruktaki % DNA floresansı, DNA zincir kırığı sıklığı ile doğru orantılıdır. Kuyruk momenti kuyruk uzunluğu ve göreceli kuyruk yoğunluğunu içeren formüllerle hesaplanan bir değişkendir (198,200).

Comet Analizi ile Tespit Edilen DNA Hasar Seviyesini Etkileyen Faktörler

Sağlıklı ve tedavi almayan kişilerde DNA hasarını etkileyen faktörler yaş, hava kirliliği, sigara, egzersiz, diyet, cinsiyet, güneş ışığı, enfeksiyon, mevsim ve meslek olarak sayılabilir (289).

Klinik Araştırmalarda Comet Analizi

Comet analizinin klinik araştırmalarda kullanılması bazı hastalıkların patojenik mekanizmalarının açıklanmasında önemli katkısı olmuştur. Xeroderma pigmentosum ve trichothiodystrophy hastalıklarının prenatal tanısında (201), meme kanseri hastalarının birinci derece kadın akrabalarında risk değerlendirmesinde (202), meme kanserinin bleomisin ile tedavisinin takibinde (203), erlich asit tümörü hücrelerinde in vivo olarak cisplatin ve inhalasyon anesteziplerinin beraber kullanımında hücrelerin apoptoza geri dönüşümsüz olarak gidişinin araştırılmasında kullanılmıştır (204). Bununla beraber Tip 1 ve tip 2 diabetes mellitus (205, 206,207), katarakt (208), romatoid artrit-sistemik lupus eritematozus (209,210), polikistik over sendromu (211) ve alzheimer (212,213) gibi hastalıklarda artmış DNA hasarı comet analizi ile gösterilmiştir. Post menopozal kadınlarda hormon replasman tedavisinin (214) ve sigaranın DNA üzerine etkileri yine bu yöntemle araştırılmıştır (215). Reprodüktif tedavide erkek infertilitesi konusunda sperm DNA’sının bütünlüğü comet analizi ile incelenmiştir (216).

Comet analizi ile yapılan diğerk bir çalışmada ayaktan başvuran bipolar duygudurum bozukluğuna sahip hastalarda kontrollere göre daha fazla DNA hasarı olduğu gösterilmiş ve bu hasarın hastalık belirtilerinin şiddeti ile bağlantılı olduğu bulunmuştur (219). şizofreni hastalarının lenfositlerinde yapılan bir çalışmada şizofreni hastaları ile kontrol grubu arasında DNA hasarı ve onarım kapasitesi açısından fark olmadığı gösterilmiş ve yüksek antipsikotik dozunun periferik hücrelerde DNA hasarını arttırmadığı gösterilmiştir (220). Başka bir çalışmada prenatal dönemde sigara dumanına maruz bırakılan ratların lipid peroksidasyonunda, protein oksidasyonunda ve erişkin yaşta DNA hasarında artış olduğu gösterilmiştir (217). 2012 yılında wistar ratları ile yapılan bir çalışmada anneden ayrılmanın ve şoka maruz kalmanın her ikisinde hipokampüste comet analizi ile DNA kırıklarında artmaya neden olduğu gösterilmiştir (218).

Psikotrop İlaçlarla Yapılan Genotoksisite ve Karsinojenite alışmaları

Metilfenidat ile Yapılan alışmalar

Dunnick ve ark. tarafından 1995 yılında yapılan bir çalışmada farelerde MPH'ın uzun süreli uygulamasında benign karaciğer tümörlerine neden olduğu bulunmuş, yüksek doz MPH verilen erkek farelerde hepatoblastoma daha fazla görülmüştür. MPH'ın salmonella assay sisteminde mutajenik olmadığı gösterilmiştir ve kanser oluşturucu etkisi, hücre çoğalmasında artışa neden olarak kimyasal genotoksik olamayan etkileri nedeniyle olabileceği varsayılmıştır (221).

Teo ve ark. 2003 yılında bacterial reverse mutation assay, L5178Y/TK+/- gene mutation assay ve mouse micronucleus test ile yaptığı bir çalışmada D-MPH ve D-L-MPH'ın insanlar için kanserojen riskinin olmadığı bildirilmiştir (8).

Suter ve ark. 2006 yılında yaptığı bir çalışmada 10mM ve üzeri konsantrasyonlarda D-L-MPH'a maruz bırakılan insan periferik lenfosit kültürlerinde yürütülen kromozomal anomali testi çalışmasında herhangi bir yapısal veya sayısal kromozom anomali gözlenmemiş, bu çalışmaların verisi klinik olmayan araştırmalarda MPH'ın klastojenik etkinliğinin olmadığını düşündürmüştür (13). Karşıt olarak başka bir çalışmada 3 ay boyunca MPH ile tedavi edilen çocuklarda

kromozom anomalililerinde, kardeş kromatid değişimlerinde ve mikronükleus sıklığında artma olduğu gösterilmiştir (12). Başka bir çalışmada intraperitoneal enjeksiyon yolu ile MPH'a maruz bırakılan genç (25 günlük) ve yaşlı (60 günlük) erkek Wistar ratlarında, periferik kan hücrelerinde, beyin striatum ve hipokampus dokusu hücrelerinde comet analizi ile ölçüldüğünde DNA hasarında artış olduğu gösterilmiştir (18).

Ponsa ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı bir çalışmada 12 çocuk ve 7 erişkin DEHB hastasının tedaviden önce ve tedaviden 3 ay sonra periferik lenfositlerde yapılan değerlendirmede MPH'ın mikronükleus, kardeş kromatid değişimi ve kromozom aberasyonu sıklığını arttırmadığı bulunmuştur (222).

Witt ve arkadaşlarının (2010) yaptığı bir çalışmada MPH ile tedavi edilen ratlarda comet analizi ile kan lökositlerinde, karaciğer hücrelerinde, beyin striatum, hipokampus ve frontal korteks bölgelerinde genetik hasarı gösteren biyomarkerlarda artış olmadığı bulunmuştur (224).

SSGİ'ler ile Yapılan Çalışmaları

Kelly ve ark. (1999), Moorman ve ark. (2003), Fulton-Kehoe ve ark. (2006) meme kanseri oluş sıklığı ile antidepresan ilaç kullanımı arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Çalışmalarda SSGİ kullanan hastalar seçilmiştir. Bu çalışmalarda antidepresan kullanımı ile bağlantılı meme kanserine yakalanma riski olmadığı bildirilmiştir (179,269,270).

Fluoksetin ile Yapılan Çalışmalar

Bendele ve ark. (1992) fare ve sıçanlara günlük dozda fluoksetin vererek, fluoksetinin kanserojen olup olmadığını araştırmışlardır. Çalışmada fluoksetinin tümör ve neoplazma oluşumuna bir etkisi olmadığı belirtilmiştir (271). Abdul ve ark. (1995) fluoksetinin konsantrasyona bağlı olarak prostat kanser hücrelerinin proliferasyonunu engellediğini bildirmişlerdir (272). Steingart ve Cotterchio (1995) fluoksetinin tümör promotörü ve antineoplastik etkileri olduğunu gözlemişlerdir

(273). Spanova ve ark. (1997) fluoksetinin sıçan glioblastoma ve insan nöroblastoma hücrelerinde apoptozu uyardığını bildirmişlerdir (274).

Dünderöz ve ark. (1999) depresyonlu kadın hastaların periferik lenfositlerinde kardeş kromatid değişim yöntemi kullanılarak uzun süre fluoksetin kullanımının DNA üzerine olası toksik etkisini araştırmıştır ve uzun süre fluoksetin kullanan kadınlarda kontrol grubuna göre kardeş kromatid değişim sıklığının istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığını bildirmişlerdir (275). Slamon ve ark. (2001) sıçan C6 glioma hücre kültüründe alkalın comet analizi kullanılarak 24 saat akut fluoksetin muamelesinin DNA'ya etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada antidepresan konsantrasyonuna paralel olarak, C6 hücrelerindeki DNA hasarları da belli derecede arttığı gözlenmiştir (276). Lawlor ve ark. (2003) fluoksetinin herhangi bir kanser riski artışına neden olmadığını belirtmişlerdir (277). Belowski ve ark. (2004) antidepresan ilaçların, farelerin makrofajlarında sitotoksitesini incelemişler ve *in vivo* deneylerde fluoksetinin tek dozda makrofajlarda sitotoksik etkisini göstermişlerdir. Fluoksetin ile dört gün boyunca muamele edilen makrofajlarda sitotoksik etkinin azaldığı, 56 gün süreyle verildiğinde makrofajlarda herhangi bir sitotoksik etki gözlenmediği belirtilmiştir. Sonuçta, bu antidepresan ilaç türü, dozu ve muamele süresine bağlı olarak, makrofajlarda sitotoksik aktivite göstermekte olduğunu belirtmişlerdir (278).

Arimochi ve Morita (2006) antidepresanların kolorektal tümör hücrelerinin proliferasyonu üzerindeki etkisini insan HT29 kolon karsinoma hücreleri ve fluoksetin kullanarak araştırmışlardır ve fluoksetinin muamele süresine bağlı olarak hücre canlılığını düşürdüğünü göstermişlerdir (279). Thibaut ve Porte (2008) fibratların, antienflamatuar ve antidepresan ilaçların balık hepatoma hücresi PLHC-1 üzerine etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada 11 farmasötik ilacın sitotoksikite ve sitokrom P450 1A (CYP1A) fonksiyon etkileşimine bakarak balık hepatoma hücre sırası üzerine etkisi araştırılmıştır ve fluoksetinin sitotoksik etkisi gösterilmiştir (280). De Castro-Prado ve ark. (2009) *Aspergillus nidulans*'ta fluoksetinin rekombinogenik aktivitesini araştırmışlardır. Bu çalışmada fluoksetin rekombinasyonu uyarmıştır. Fluoksetin'in supresor gen fonksiyon kaybına neden olarak, kanser hastalarında depresyon tedavisinden sonra sekonder malign oluşumunu uyardığı bildirilmiştir (281). Brambilla ve Martelli (2009), yapmış

oldukları derleme çalışmasında kullanımda olan 472 farmasötüğün genotoksisite ve kanserogenezini incelemişler, fluoksetinin bakteriyel mutasyon ve *in vivo* sitogenotoksisite testlerinde negatif sonuç verdiğini göstermişlerdir (282).

Paroksetin ile Yapılan Çalışmalar

Spanova ve ark. (1997) paroksetinin sıçan glioblastoma ve insan nöroblastoma hücrelerinde apoptozu uyardığını bildirmişlerdir (274). Cotterchio ve ark. (2000) antidepresan tedavisi ile meme kanseri riski arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Bu çalışmada, iki seneden uzun süre paroksetin kullanımının meme kanseri riskinde artışa neden olabileceği bildirilmiştir (283). Green (2003) paroksetin üzerine yaptığı çalışmada, paroksetinin bakteriyel mutasyon testi, fare lenfoma testi, DNA sentez testleri, fare kemik iliğinde kromozom aberasyon testi ve *in vitro* insan lenfositlerindeki testlerde gözlenebilir genotoksik etkisi olmadığını göstermiştir (284).

Rosetti ve ark. (2006) SSGİ'lerinin kanser hücreleri üzerindeki sitotoksisitesini araştırmıştır ve paroksetinin kemirici ve insan orijinli tümör hücrelerinde sitotoksik olduğu gözlenmiştir (285). Chou ve ark. (2008) insan osteosarkoma hücrelerinde paroksetin ile uyarılmış apoptozu araştırmıştır. Bu çalışma sonucunda insan osteosarkoma hücre kültüründe (MG63), paroksetinin konsantrasyona ve zamana bağlı olarak hücrenin yaşayabilirliğini azalttığı ve apoptozu uyardığı belirtilmiştir (286).

Thibaut ve Porte (2008) fibratların, antiinflamatuvar ve antidepresan ilaçların balık hepatoma hücresi PLHC-1 üzerine etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada 11 farmasötik ilacın sitotoksisite ve sitokrom P450 1A (CYP1A) fonksiyon etkileşimine bakarak balık hepatoma hücresi üzerine etkisi araştırılmış ve paroksetinin sitotoksik etkisi gösterilmiştir (280).

Brambilla ve Martelli (2009)'nin yapmış oldukları derlemede kullanılan 472 farmasötüğün genotoksisite ve kanserogenezini araştırmışlar, paroksetinin bakteriyel mutasyon, *in vivo* ve *in vitro* sitogenotoksisite testinde ve sıçan lenfoma testinde

negatif sonuç verdiği ancak sıçanlarda yapılan kanserogenez testinin sonucunun pozitif olduğu belirtilmiştir (282).

Sertralin ile Yapılan Çalışmalar

Davies ve Klöwe (1998) tarafından yapılan bir çalışmada sertralinin genotoksik etkisinin olmadığı ve ratlarda karsinogenite testlerinin negatif olduğu bulunmuştur. Ancak ilaç ile tedavi edilen erkek farelerde selim karaciğer tümörleri insidansında hafif bir artış gösterilmiştir (24). Yine sertralinin klastojenitesi Bozkurt ve ark. (2004) tarafından araştırılmıştır. Bu çalışmada yaygın anksiyete bozukluğu ve major depresif bozukluk hastalarında (sertralin tedavisi alan ve tedavi almayan iki ayrı hasta grubu) sağlıklı kontrollere göre kardeş kromatid değişim sıklığında artış gösterilmiştir (25). Gürbüz el ve ark. (2011) tarafında yapılan çalışmada sitalopram ve sertralinin genotoksik değerlendirmesini drosophila melanogaster somatik mutasyon ve rekombinasyon testi kullanarak araştırmış lar ve sertralinin genotoksik etki göstermediğini bildirmiş lerdir (290).

Brambilla ve Martelli (2009), 472 farmasötiğin genotoksisite ve kanserojenite araştırmasında sertralinin bakteriyel mutasyon, *in vivo* ve *in vitro* genotoksisite testlerinde negatif sonuç, fare ve sıçanlarda yapılan kanserojenite testinde pozitif sonuç verdiğini bildirmiş lerdir (282).

Sitalopram ile Yapılan Çalışmalar

Tutton ve Barkla (1982) sitalopramın hücre proliferasyonu ve tümör gelişimi üzerine etkisini araştırmıştır. Sitalopramın sıçanlarda dimetilhidrazin ile uyarılmış kolon tümöründe hücre bölünmesini baskıladığı ve insan kolonik tümörlerinin gelişimini 3'te 2 oranında yavaşlattığı gözlenmiştir (287). Xia ve ark. (1999) sitalopramın insan akut myeloid lösemi HL-60 hücrelerinde apoptotik hücre ölümünü uyardığını belirtmiş lerdir. Sonuç olarak sitalopramın kaspaz-3 bağımlı yollar aracılığı ile apoptozu uyardığını ve bu durumun da antineoplastik etki mekanizması hakkında ipucu verdiğini belirtmiş lerdir (288). Bu sonuca karş ılık beklenmedik şekilde yapılan derleme çalış malarında sitalopramın genotoksisite ve karsinogenite

analizlerinde pozitif sonuçlar verdiği, sitalopramın genotoksisite sonuçları çelişkili olsa da genotoksik karsinojen sınıfında olabileceği belirtilmiştir (282, 113). Gürbüz ve ark. (2011) tarafından yapılan çalışmada sitalopram ve sertralinin genotoksik değerlendirmesini *Drosophila melanogaster* somatik mutasyon ve rekombinasyon testi kullanarak değerlendirmişler ve sitalopramın genotoksik olduğunu bildirmişlerdir (290).

Diğer Antidepresanlar ile Yapılan Çalışmalar

Pereira ve arkadaşları tarafından 2008 yılında yapılan bir çalışmada farelerde subakut (10 ya da 20 mg/kg ile 5 gün) duloksetin tedavisinde DNA hasarı, comet analizi ile beyin dokusunda ve kanda değerlendirilmiş ve duloksetinin genotoksik etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, hücreler ex vivo olarak hidrojen peroksitle maruz bırakıldığında, tedavi alan hayvanlardan elde edilen beyin dokusu üzerinde tedavi almamış hayvanlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek DNA hasarı gözlemlenmiştir. Bu nedenle duloksetin ile tedavi sonrasında, reaktif oksijen türlerinin neden olacağı beyin hasarının artabileceği düşünülmüştür (23).

Saxene ve arkadaşlarının insan lenfosit kültürleri ile yaptığı bir çalışmada kromozom aberasyonu testinde amitriptilinin genotoksik olmadığı belirtilmiştir (226).

Antipsikotikler ile Yapılan Çalışmalar

2011 yılında yapılan bir çalışmada insan lenfosit kültürlerinde test edilen olanzapin, risperidon ve ketiapinin, comet ve mikronükleus analizlerinde DNA hasarı indüksiyonu için değerlendirildiğinde mutajenik aktiviteden yoksun olduğu gösterilmiş ancak insan lenfosit kültürlerinde olanzapin, risperidon ve ketiapinin yüksek doz (250 mg/l ve üstü) uygulanmasında lenfosit kültürlerinde steriliteye neden olduğu bulunmuştur bu çalışmada doza bağlı sitotoksik etki olabileceği öne sürülmüştür (26). Frotschl ve arkadaşlarının 2005 yılında comet analizi ile yaptığı bir çalışmada klorpromazin DNA hasarına neden olmadığı bildirilmiştir (227). Gasiorowski ve Brokos 2001 yılında comet analizi ile insan lenfosit kültürleri ile

yaptıkları bir çalışmada flufenazinin hidrojen peroksit hasarı sonrası DNA tamirini arttırdığını bildirmişlerdir (228). Krapadaki ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları bir çalışmada lenfosit kültürlerinin ziprasidon ile tedavisinde kardeş kromatid değişim sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış ve proliferasyon oranı değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0.001$) olduğu saptanmıştır (30). Picada ve arkadaşlarının 2011 yılında yetişkin erkek CF-1 fareleri ile yaptığı bir çalışmada aripiprazolün akut ve subkronik tedavisinin mutajenik olmadığı ancak subkronik tedavinin periferik kanda belirgin DNA hasarına neden olduğu gösterilmiştir (225).

Diğer Tedaviler ile Yapılan Çalışmalar

Wayhs ve arkadaşlarının 2010 yılında comet analizi ile yaptığı bir çalışmada zorla yüzme testi yapılan diyabetik ratlarda insülin ve klonazepam tedavisinin farelerde DNA hasarına karşı ve oksidatif DNA hasarına karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir (229).

Poginsky ve arkadaşlarının 1988 yılında yaptığı bir çalışmada depresyon tedavisinde de kullanılan H. perforatum ait genotoksisite ames testi ve programlanmamış DNA sentezi (UDS) deneyi ile in vitro olarak belirlenmiştir (135). Bununla beraber Okpanyi ve arkadaşlarının 1990 yılında yaptığı bir çalışmada hypericum ekstresinin kromozom aberasyon testinde genotoksik etkisi gözlenmemiştir (136).

Sonuç olarak; DEHB ve Depresyon erişkinlerde sık görülen psikiyatrik bozukluklar olmalarına rağmen tedavisinde kullanılan ilaçların insanlardaki genotoksisitesi hakkındaki bilgiler yeterli düzeyde değildir (12,25,26). Bu nedenle DEHB ve Depresyon tedavisinde kullanılan ilaçların genotoksisitesini ve tedavi yanıtı ile ilişkisini değerlendirmenin gerekli olduğu düşünülmektedir. Bu bağlamda psikostimülan kullanımının arttığı günümüzde, bağımlılık yaptığı iddialarıyla anılan stimülan ve antidepresan ilaçların genotoksisitesinin araştırılarak bu konuya açıklık getirmenin uygun olduğu düşünülmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

ÖRNEKLEM

Vaka grubu

Araştırmaya Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD'da yeni Depresyon ve/veya DEHB tanısı alan veya herhangi bir nedenden dolayı psikotrop kullanan araştırmaya dahil olma kriterlerini karşılayan, 18–60 yaş arası, her iki cinsiyetten 101 erişkin çalışmaya alınmıştır. Çalışma için özel bir ilaç ve doz seçimi planlanmamıştır. Hastaların alacağı ilaçlar ve dozları natüralistik olarak belirlenmiştir.

Vaka Grubu İçin Dâhil Olma Kriterleri

1. DSM IV tanı kriterlerine göre Depresyon ve/veya DEHB tanısı almış olması,
2. Hasta yaşının 18 - 60 arasında olması,
3. Çalışmanın amacı ve süreci anlatıldıktan sonra katılmak için onay vermiş olması,
4. Okur-yazar olması,

Vaka Grubu İçin Dışlama Kriterleri

1. Eşlik eden nörolojik /kronik hastalığın olması,
2. Klinik olarak mental retardasyon olması,
3. Eşlik eden psikiyatrik bozukluğun olması ve son 2 ay için psikotrop kullanımı olması,
4. Organik nedene bağlı psikiyatrik bozukluğu olması,

Kontrol grubu

Kontrol grubu kullanılmamıştır.

YÖNTEM

Araştırma, Ocak 2014 ve Ağustos 2014 tarihleri arasında, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda yürütülmüştür.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran hastalara araştırmacı tarafından DSM-IV-TR tanı kriterlerine göre yarı yapılandırılmış görüşme yapılmış, Depresyon ve/veya DEHB tanısı konan hasta grubuna sosyodemografik özelliklerin detaylı olarak sorgulandığı yarı yapılandırılmış sosyodemografik soru formu uygulanmış ve yazılı onay alınmıştır, hasta gruplarına göre DSM-IV'e dayalı erişkin DEB/DEHB tanı ve değerlendirme envanteri, wender-utah derecelendirme ölçeği, erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu kendi bildirim ölçeği, barrat dürtüsellik ölçeği, hamilton depresyon derecelendirme ölçeği, hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği yapılmış, 2 ay natüralistik dozlarda tedavi aldıktan sonra hastalara hasta gruplarına göre tekrar erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu kendi bildirim ölçeği, hamilton depresyon ölçeği, hamilton anksiyete ölçeği yapılmıştır.

Çalışmaya alınması planlanan hastaların gönüllülük esasına göre belirlenmiştir, bu kişilerin çalışma hakkında bilgilendirilmesi yapılmış ve yazılı onayları alınmıştır.

Bu aşamada kullanılan ölçekler;

- DSM-IV'e Dayalı Erişkin DEB/DEHB Tanı ve Değerlendirme Envanteri (Turgay 1995),
- Wender-Utah Değerlendirme Ölçeği (Wender-Utah Rating Scale),
- Barrat Dürtüsellik Ölçeği,
- Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği (ASRS),
- Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

- Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
- SCID I (Clinical Interview for DSM-IV Clinical Version)

Ölçeklerin tamamlanmasından sonra hasta grubuna terapötik dozlarda ilaç tedavisi başlanmış ve her vakadan tedavi öncesi ve 2 ay terapötik dozlarda tedavi aldıktan sonra 5 ml venöz kan örnekleri EDTA'lı tüplere alınarak comet analizi ile genotoksosite açısından değerlendirilmiştir.

Araştırmaya katılan tüm gönüllüler Helsinki Deklarasyonu'na uygun olacak şekilde çalışma hakkında bilgilendirilip, yazılı onam alınmıştır. Araştırma öncesi Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 30.04.2013 tarih ve 2013/6 sayılı onam alınmış ve araştırma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

GEREÇLER

Sosyodemografik Veri Formu

Olguların sosyodemografik verilerinin toplanması amacıyla tarafımızca düzenlenmiş olan bilgi formudur. Çalışmaya alınan erişkinlerle yüz yüze görüşme tekniğiyle uygulanmıştır. Form aracılığıyla erişkinlere ait sosyodemografik veriler elde edilmiştir.

DSM-IV'e Dayalı Erişkin DEB/DEHB Tanı ve Değerlendirme Envanteri

Bu ölçek 1995 yılında Atilla Turgay (241) tarafından geliştirilmiştir, ölçeğin Türkçe'ye çevrilmesi, uyarlanması, geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılmıştır (242). Ölçeği oluşturan üç alt bölüm vardır, Dikkat Eksikliği Bölümü, Aşırı Hareketlilik/ Dürtüsellik Bölümü ve DEHB ile ilgili özellikler 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 denilebilmektedir. Üçüncü bölümdeki 30 soruya verilen

cevaplar toplanarak DEHB ile ilişkili özellikler puanı bulunmaktadır. Yüksek puanlar daha büyük psikopatolojiyi göstermektedir.

Wender-Utah Değerlendirme Ölçeği

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 (243). Herbir maddesinin '0' ile '4' arasında derecelendirildiği (0=hiç, 4=aşırı) bir öz bildirim ölçeğidir. Ölçeğin Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği yapılmış olup, kesme puanı 36 olarak belirlenmiştir (244).

Barrat Dürtüsellik Ölçeği

Barratt Dürtüsellik Ölçeği 11. Versiyonu (BIS-11) dürtüsellik ölçümünde en sık kullanılan ve henüz Türkçe geçerlik ve güvenilirliği yapılmamış bir ölçektir. Ölçeğin Türkçe versiyonu Güleç ve arkadaşları tarafından 2008 yılında yapılmıştır (245).

Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği (ASRS)

DSÖ tarafından ruhsal bozuklukların tanınması amacıyla geliştirilen ölçeklerden biridir (246). Ölçeğin Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır (247). Ölçeğin 'dikkat eksikliği' ve 'hiperaktivite/dürtüsellik' olmak üzere her biri dokuz sorudan oluşan iki alt ölçeği vardır. Sorular her belirtinin son altı ay içinde hangi sıklıkta ortaya çıktığını belirlemeye yöneliktir. *Asla* yanıtı için 0, *nadiren* yanıtı için 1, *bazen* yanıtı için 2, *sık* yanıtı için 3, *çok sık* yanıtı için 4 olmak üzere, yanıtlar 0-4 arasında puanlanmaktadır. 'Stepwise logistic regression' çalışması 18 sorudan altısının DEHB tanısını daha iyi kestirebildiğini göstermiştir (248). Bu altı soru ölçeğin A bölümünü, diğer 12 soru ölçeğin B bölümünü oluşturmaktadır.

Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

1959 yılında Hamilton tarafından geliştirilen ölçek, anksiyete şiddetini ölçmek amacıyla kullanılmaktadır. Ruhsal ve somatik anksiyete kadar depresif semptomları da ölçmektedir. Bu ölçekte, belirtilerin varlığı ve şiddeti, görüşme anında görüşenin kanaatine dayanmaktadır. Derecelendirme her belirti için ayrıca belirlenmiş, 0 (yok) ile 4 (çok şiddetli) arasında bir puanlama dizgesi yardımıyla yapılmaktadır. Ölçeğin toplam puanı 0-56 arasında değişmektedir. Türkiye’de yapılan çalışmada kesme puan hesaplanmamıştır. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve arkadaşları tarafından 1998 yılında yapılmıştır (249).

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

Ölçek depresif hastalarda belirtilerin şiddetini saptamak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. 1961 yılında Hamilton tarafından depresif hastaların incelenmesi ve belirtilerinin faktör analizi sonucunda geliştirilmiş ve 1967’de aynı araştırmacı tarafından son şekli verilmiştir. Bu çalışmada 17 soruluk form kullanılmıştır. Derecelendirmede, her belirti için ayrıca belirlenmiş, 0-4 arası puanlama dizgesi kullanılmaktadır. 0-7 arası depresyon yok, 8-15 arası hafif depresyon ve 16 ve üstü major depresyon olarak değerlendirilmiştir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından 1996’da yapılmıştır (250).

SCID I (Clinical Interview for DSM-IV Clinical Version)

DSM-IV’de yer alan eksen I psikiyatrik bozukluk tanılarını değerlendirmek üzere hazırlanan yarı yapılandırılmış görüşme formudur (251). 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 (252) tarafından Türkçe’ye uyarlanmış ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.

Comet Analizi için Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Histopaque 1077 lymphoprep AXIS-SHIELD
- FBS (Fetal Bovine Serum) PAN BIOTECH
- DPBS PAN BIOTECH
- RPMI -1640 LIFE TECHNOLOGIES
- Sodyum Klorür SIGMA-ALDRICH
- Sodyum Hidroksit RIEDEL-DE HAEN
- Trizma SIGMA
- EDTA BIOSHOP
- Ethidium Bromide MP BIOMEDICALS
- DMSO SANTA CRUZ
- Triton X100 BIOSHOP

Comet Analizi için Kullanılan Alet ve Malzemeler

- Çalkalamalı Su Banyosu NÜVE
- Santrifüj HETTICH
- Mr. Frosty THERMO SCIENTIFIC
- Steril Pipet Ucu AXYGEN
- Steril Cryotüp 2ml ATSC-2 CORNING
- Ependorf Tüpü AXYGEN
- 15 ml'lik Steril Konikal Tüp CORNING
- Lökosep Tüpü GREINER BIO ONE
- Normal Melting Point Agarose SIGMA
- Low Melting Point Agarose BIOSHOP

- Lam SAIL BRAND
- Lamel ISOTHERM
- Otomatik Pipetler AXYPET
- Elektronik Pipet ISOLAB
- Elektroforez Güç Kaynağı BIORAD
- Floresan Mikroskop ve Işık Kaynağı OLYMPUS
- Comet Analiz Tankı CLEAVER
- Buzdolabı BEKO
- Ultra-low Temperature Freezers NUAIRE
- pH Metre HANNA

Comet Analizi için Kullanılan Çözeltiler

Lysis Çözeltisi Stok

Aşağıdaki karışım karıştırıcı ile devamlı karıştırılır.

- 700 ml distile su,
- 1.2 gr tris,
- 37.2 gr disodium EDTA,
- 146.1gr NaCl,
- 8 gr NaOH,

EDTA pH 8'de çözünür bu durumda bulanıklık gider. pH 10 olana kadar ayarlanır. Daha sonra distile su ile 890 ml'ye tamamlanır.

Elektroforez Buffer

- Stok 1

200 gr NaOH 500 ml distile su içinde çözülür (Devamlı karıştırılır).

- Stok 2

14.89 gr disodium EDTA, 125 ml distile su içinde çözülür.

10 N NaOH ile pH 10'a ayarlanır. Hacmi 200 ml'ye tamamlanır.

Nötralizasyon Buffer

- 48.5 gr tris,
- 800 ml'ye distile su eklenir,
- pH 7,5 ayarlanır,
- 1000 ml ye tamamlanır.

%0.75 lik w/v Normal Melting Point Agarose

0.075 gr tart distile su ile 10 ml'ye tamamlanır. Kaynar suda eritip ve kaynar su banyosunda tutulur. Sıcak olarak 100 µl lamın uç kısmına damlatılır başka bir lam yardımı ile yayma yapılarak lam kaplanır. Kaplanılacak lamın daha önceden metanole batırılıp silinerek temizlenmesi gerekir.

%0.5 lik w/v Low Melting Point Agarose

0.05 gr tart PBS ile 10 ml'ye tamamlanır. Kaynar suda eritilip daha sonra günlük çalışmalarda kullanılmak üzere 1'er ml'lik tüplere bölüştürülebilir. Çalışma sırasında daha önceden hazırlanan 1'er ml'lik bu agarlar kaynar suda eritilip 37°C ye soğuduktan sonra kullanılır.

Comet Analizi için Günlük Yapılacaklar

Stoktan Lysis Solüsyonu

- 89 ml lysis stok,
- 1 ml triton X-100,
- 10 ml DMSO,

Hazırlanıp buz içine yerleştirilir.

Stoktan Elektroforez Solüsyonu

- 30 ml stok 1,
- 5 ml stok 2,
- 1000 ml ye tamamlanır,

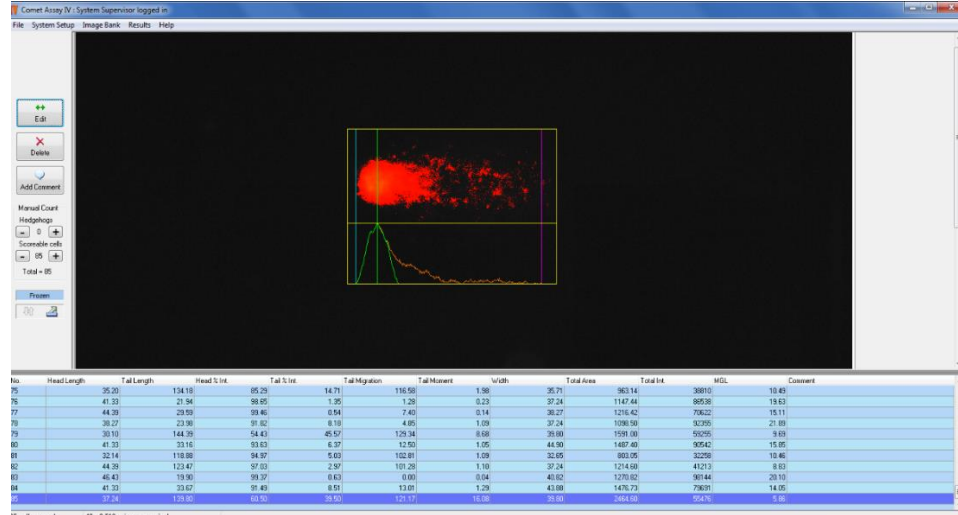
Buz içine yerleştirilir.

Comet Analizi Deney Protokolü

Deney gruplarından elde edilerek pıhtılaşması engellenmiş kandan 2 ml bir tüpe alınarak 1:1 oranında Fosfat Tamponu (PBS) ile seyreltildi. Bu 4 ml'lik seyreltilmiş kan içinde 5 ml Ficol-1077 olan leucosep tüpüne aktararak 400G'de 10 dakika frensiz santrifüj işlemine tabi tutuldu, santrifüjden sonra leucosep tüpünde oluşan tabakalardan lökositlerin olduğu tabaka pastör pipeti ile alınıp başka bir deney tüpüne aktarıldı ve üzeri 10ml'e kadar PBS ile doldurulup 1640 RPM'de 10 dk frensiz 25°C de santrifüj yapıldı. Santrifüj işlemi sonrası üzerinde ki sıvıyı boşaltarak dipte kalan lökositlerin üzerine 10ml PBS konuldu. Tekrar 1640 RPM'de 10 dk frensiz santrifüj işlemi yapıldı. Santrifüj işlemi sonrası tüpün üzerinde kalan sıvı tekrar boşaltıldı, cryotüpün içine 1 ml FBS, 800 mikro l RPMI, 200ml DMSO koyularak 1 gün Mr. Frosty'de -20°C de kaldıktan sonra -80°C'e kaldırıldı.

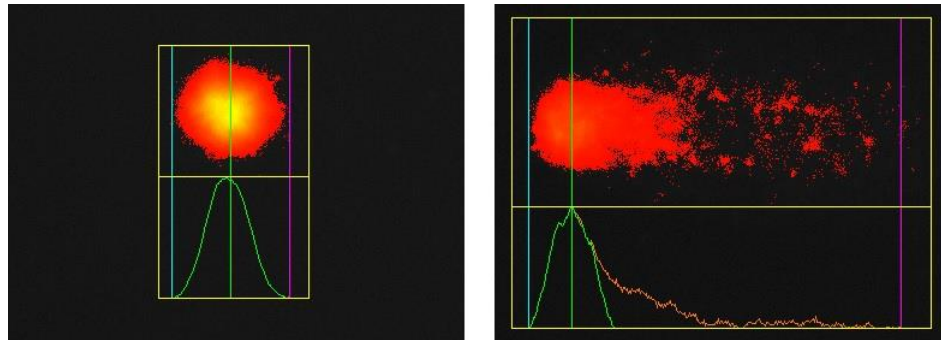
Comet analizi çalışması yapılacağı gün daha önce hazırlanan %0.5 lik w/v low melting point agarose kaynar suda eritilip 37 °C su banyosuna bırakıldı. Ependorf tüpler çalışılacak hücre sayısına göre 37 °C'lik su banyosuna yerleştirildi. Çalışılacak hücre sayısına göre lamel metanole batırılıp silinerek temizlendi. Daha önceden hazırlanmış olan lenfositlerden 200 µl santrifüj tüpüne alındı, üzerine damla damla soğuk PBS den 1000 µl eklendi daha sonra 200G 4 °C 10 dk frensiz santrifüj yapıldı, üstte kalan 1000 µl supernatant atıldı. Ependorflara 60 µl %0.5 lik w/v low melting point agarose ve 20 µl santrifüj olmuş hücreden alınarak, daha önceden kaplanmış lamın bir ucuna pipetle 80 µl ependorftaki karışım konuldu ve üzeri lamel ile yayılarak kapatıldı. 15 dk buzdolabına bırakıldıktan sonra lamaların üzerindeki lameller çıkarılıp lam ucuna 75'er µl %0.5 lik w/v low melting point agarose eklenecek ve başka lamel ile yayılarak kapatıldı. Tekrar 15 dk buzdolabına bırakıldı. Buzdolabından alınan lamaların üzerindeki lameller çıkarılıp günlük hazırlanan lysis solusyonu içinde hücresel proteinleri uzaklaştırmak amacıyla 2 saat bekletildi. Elektroforezde 30 dk günlük hazırlanan elektroforez solusyonu içinde bekletildi ve 20-21 V da 300 amperde 30 dk çalıştırıldı. Elektroforezden alınan lamalar buzda soğumuş olan nötralizasyon bufferında 5 dk boyunca alkalın ve deterjanları uzaklaştırmak amacıyla bekletildi, ardından buzda soğumuş olan distile sudan geçirildi. Bu işlem 3 kere tekrarlandı.

Değerlendirme için mikroskopun floresans ışığı açıldı. Daha sonra lamın üzerindeki su hafifçe dökülerek peçetelere dizildi. Lamın uç kısmı 60 µl ethidium bromide ile boyandı ve boyanın üzeri daha önceden metanol ile temizlenip kurutulmuş lamel ile kapatıldı. 5 dk karanlıkta beklenildi ve karanlık ortamda mikroskopta sayım yapıldı. Olası DNA hasarı “Comet assay IV system (AutoComet)” program yazılımıyla değerlendirildi (Şekil-1).



Şekil 1-Comet assay IV system (AutoComet)

Hasar değerlendirilmesinde yazılım aracılığı ile BU (Baş uzunluğu, µm) KU (Kuyruk uzunluğu, µm) BY (Baş Yoğunluğu: Baş kısmındaki DNA yüzdesi, % H-DNA olarak ifade edilir) KY (Kuyruk Yoğunluğu: Kuyruk kısmındaki DNA yüzdesi,% T-DNA olarak ifade edilir) KMo (Kuyruk Momenti, µm olarak ifade edilir, % T-DNA ile TL'nin çarpımının 100'e bölünmesi ile edilen bir değerdir) KMi (Kuyruk Migrasyonu: Baş kısmının kenarından küçük saptanabilir fragmana DNA göçünün uzunluğudur) parametreleri kullanıldı.



Şekil 2-Comet görüntüleri; solda hasarsız DNA, sağda hasarlı DNA

Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Veriler SPSS 21.0 paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi ve Varyans Analizi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanıldı. Bağımlı grup karşılaştırmalarında, parametrik test varsayımları sağlandığında İki Eş Arasındaki Farkın Önemlilik Testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek Testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi (p) 0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniklerine başvuran 18-60 yaş arası bireyler alındı. Psikiyatrik muayene ile değerlendirilen kronik hastalığı bulunmayan, her hangi bir ilaç kullanımı olmayan bireyler Depresyon, DEHB ve DEHB+Depresyon grubu olarak çalışmaya alındı. Bu çalışmada, toplam 101 bireyden tedavi öncesi ve tedavi sonrası elde edilen kanlar analiz edildi.

SOSYODEMOGRAFİK VERİLER

Yaş ve Cinsiyet

Tablo-1. Hasta gruplarının yaş ve cinsiyet bulguları

		DEPRESYON n (%)	DEHB n (%)	DEHB+DEPRESYON n (%)	P	Ki-kare (df)
Yaş Ortalaması±SS		31,37±10,92	22,3±5,07	24,85±4,91	0,000*	18,694(2)
Cinsiyet	Kadın	32 (%61,5)	14 (%38,9)	6 (%46,2)	0,103**	4,539(2)
	Erkek	20 (%38,5)	22 (%61,1)	7 (%53,8)		

SS: Standart sapma

* Kruskal Wallis varyans analizi

** Ki-kare testi

Çalışmaya katılan tüm hastaların yaş ortalaması 27,3±9,54 yıl olarak bulundu. Çalışmaya alınan Depresyon hastalarının yaş ortalaması 31,37±10,92 yıl, DEHB hastalarının yaş ortalaması 22,3±5,07 yıl, DEHB+Depresyon hastalarının yaş ortalaması 24,85±4,91 yıl olarak bulunmuştur. Hasta grupları arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,000). Bu fark Depresyon ve DEHB hasta grupları arasında oluşmuştur.

Çalışmaya katılan tüm hastaların %48,5'i (n=49) erkek, %51,5 (n=52) kadın olarak bulgalandı. Çalışmaya alınan Depresyon hastalarının %61,5'i kadın (n=32) %38,5'i (n=20) erkektir. DEHB hastalarının %38,9'u (n=14) kadın, %61,1'i (n=22)

erkektir. DEHB+Depresyon hastalarının %46,2 (n=6) kadın, %53,8'i (n=7) erkektir. Hasta grupları arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p=0,103) (Tablo-1). Çalışmaya alınan hastalarda kadınların erkeklere oranı Depresyon için 1/0,62, DEHB için 1/1,57, DEHB+Depresyon için 1/1,16, tüm hastalarda ise 1/1,06 olarak bulgulanmıştır.

Çalışma ve Meslek Bilgileri

Tablo-2. Hasta gruplarının çalışma bilgileri

	DEPRESYON n (%)	DEHB n (%)	DEHB+DEPRESYON n (%)
Çalışmıyor	13(%25)	0(%0)	1(%7,69)
Çalışıyor	39(%75)	36(%100)	12(%92,3)

**Ki-kare testi

Çalışmaya alınan hastaların çalışma bilgilerine bakıldığında Depresyon hastalarının %75'inin (n=39), DEHB hastalarının %100'ünün (n=36), DEHB+Depresyon hastalarının %92,3'ünün (n=12) çalıştığı saptanmıştır (Tablo-2).

Tablo-3.Hasta gruplarının mesleki bilgileri

	DEPRESYON n (%)	DEHB n (%)	DEHB+DEPRESYON n (%)
İşsiz	2(%3,8)	0(%0)	1(%7,7)
İşçi	13 (%25)	0(%0)	1 (%7,7)
Memur	10(%19,2)	6(%16,7)	2(%15,4)
Emekli	1(%1,9)	0(%0)	0(%0)
Ev Hanımı	10 (%19,2)	0(%0)	0 (%0)
Öğrenci	16(%29,6)	30(%83,3)	8(%61,5)
Serbest Meslek	0(%0)	0(%0)	1(%7,7)
Toplam	52(%100)	36(%100)	13(%100)

Çalışmaya alınan hastaların mesleki bilgilerine bakıldığında; depresyon hastalarının %29,6'sı (n=16) öğrenci, %25'inin (n=13) işçi, %19,2'sinin (n=10)

memur, %19,2'sinin (n=10) ev hanımı, %3,8'inin (n=2) işsiz, %1,9 (n=1) emekli olduğu belirlenmiştir. DEHB hastalarının %83,3'ünün (n=30) öğrenci, %16,7'sinin (n=6) memur olduğu belirlenmiştir. DEHB+Depresyon hastalarının %61,5'inin (n=8) öğrenci, %15,4'ünün (n=2) memur, %7,7'sinin (n=1) işsiz, %7,7'sinin (n=1) işçi, %7,7'sinin (n=1) serbest meslek olduğu belirlenmiştir (Tablo-3).

Psikiyatrik Özgeçmiş ve Soygeçmiş Bilgileri

Tablo-4. Hasta gruplarının psikiyatrik özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri

		DEPRESYON n (%)	DEHB n (%)	DEHB+DEPRESYON n (%)
Öyküde Psikiyatrik Hastalık	Var	34(%65,4)	13(%36,1)	7(%53,8)
	Yok	18(%34,6)	23(%63,9)	6(%46,2)
Öyküde Psikiyatrik İlaç Kullanımı	Var	26(%54,2)	9(%25,7)	6(%46,2)
	Yok	22(%45,8)	26(%74,3)	7(%53,8)
Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü	Var	22(%42,3)	17(%47,2)	6(%46,2)
	Yok	30(%57,7)	19(%52,8)	7(%53,8)

Çalışmaya alınan hastaların psikiyatrik özgeçmiş ve soygeçmiş bilgilerine bakıldığında; depresyon hastalarının %65,4'ünde (n=34), DEHB hastalarında %36,1'inde (n=13), DEHB+Depresyon hastalarında %53,8'inde (n=7) öyküde psikiyatrik hastalık saptanmıştır. Depresyon hastalarının %54,2'inde (n=26), DEHB hastalarının %25,7'sinde (n=9), DEHB+Depresyon hastalarının %46,2'sinde (n=6) öyküde psikiyatrik ilaç kullanımı vardı. Depresyon hastalarının %42,3'ünde (n=22), DEHB hastalarının %47,2'sinde (n=17), DEHB+Depresyon hastalarının %46,2'sinde (n=6) ailesinde psikiyatri başvurusu vardı (Tablo-4).

Sigara Kullanımı Bilgileri

Tablo-5. Hasta gruplarının sigara kullanımı ve adet bilgileri

		DEPRESYON n (%)	DEHB n (%)	DEHB+DEPRESYON n (%)	P
Sigara Kullanımı	Var	26(%50)	15(%41,7)	5(%38,5)	0,638**
	Yok	26(%50)	21(%58,3)	8(%61,5)	
Sigara adet±SS		22±16,65	15,8±7,24	8,6±6,87	0,091*

SS: Standart sapma

* Kruskal Wallis varyans analizi

**Ki-kare testi

Çalışmaya alınan Depresyon hastalarının %50'si (n=26), DEHB hastalarının %41,7'si (n=15), DEHB+Depresyon hastalarının %38,5'i (n=5) sigara kullanıyordu. Hasta grupları arasında sigara kullanımı bakımından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,638).

Çalışmaya alınan hastaların %46,46'sında (n=46) sigara kullanımı mevcuttu, sigara içen Depresyon hastalarında içilen günlük sigara adeti 22±16,65, sigara içen DEHB hastalarında günlük içilen sigara adeti 15,8±7,24, sigara içen DEHB+Depresyon hastalarında günlük içilen sigara adeti 8,6±6,87'di. Hasta grupları arasında sigara kullananlarda günlük sigara adeti açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,091) (Tablo-5).

Çalışmayı Tamamlayan Hastalar

Çalışmamıza 101 hasta katılmış olup bunların 52'si Depresyon 36'sı DEHB, 13'ü DEHB+Depresyon hastasıydı. 13 Depresyon hastası, 6 DEHB hastası, 2 DEHB+Depresyon hastası kontrollere gelmediği için çalışmadan çıkarılmıştır. 6 Depresyon hastası, 4 DEHB hastası laboratuvar kaynaklı sorunlar nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmayı 70 hasta tamamlamıştır, bunların 25'i MPH, 21'i SSGİ, 9'u MPH+SSGİ, 7'si herhangi bir nedenle ek antipsikotik kullanmaktaydı, kalan 8 hastada diğer (venlafaksin, bupropiyon, trazodon, mirtazapin) tedavileri kullanmaktaydı.

ÖLÇEKLER İLE ELDE EDİLEN VERİLER

Tablo-6. Hasta gruplarına tedavi öncesi ve tedavi sonrası uygulanan ölçek bilgileri

	Kullanılan Ölçekler	Ortalama±Standart Sapma	Medyan (Min.-Maks.)	P
Depresyon	HamD TÖ	22,88±4,36	23 (13 - 33)	0,000 *
	HamD TS	6,83± 4,58	6 (0 - 20)	
	HamAnk TÖ	16,81±5,91	18 (4-30)	0,000 *
	HamAnk TS	6,26 ± 5,02	5,5 (0-19)	
DEHB	ASRS TÖ	46,13±9,58	45 (29 - 64)	0,000 **
	ASRS TS	30,9± 10,63	31 (0 - 45)	
DEHB+Depresyon	HamD TÖ	19,83±4,68	19,5 (14 - 26)	0,000 *
	HamD TS	5,83±3,9	5 (0 - 12)	
	HamAnk TÖ	14,08 ± 5,14	15 (5-21)	0,000 *
	HamAnk TS	6,33 ± 5,48	5,5 (1-19)	
	ASRS TÖ	46,5±10,3	45,5 (29 - 63)	0,000 *
	ASRS TS	31,33± 9,78	30,5 (16 - 50)	

* İki eş arasındaki farkın önemlilik testi (paired samples t test)

**Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi

Depresyon, DEHB ve DEHB+Depresyon hastaları için ASRS, Hamilton Depresyon Değerlendirme ve Hamilton Anksiyete Değerlendirme ölçekleri ile elde edilen veriler Tablo-6’da özetlenmiştir.

Tablo-7. Hasta gruplarına tedavi öncesi uygulanan ölçek bilgileri

	Ortalama ± Standart Sapma	Medyan (Min. – Maks.)	P
Wender Utah			
DEHB	43,92 ± 10,22	41,5 (17-73)	0,749 *
Depresyon+Dehb	48,23 ± 16,73	37 (34-81)	
Barrat			
DEHB	77,53 ± 12,69	77 (54-101)	0,924 **
Depresyon+Dehb	77,92 ± 10,14	80 (57-95)	

* Mann Whitney U testi

** İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (independent samples t test)

DEHB ve DEHB+Depresyon hastaları için Wender Utah Derecelendirme ve Barrat Dürtüsellik ölçekleri ile elde edilen veriler Tablo-7’de özetlenmiştir.

ÖLÇÜLEN PARAMETRELERİN TANIMLAYICI İSTATİSTİKLERİ

Çalışılan kan örneklerinde Comet parametreleri için elde edilen ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri hesaplanarak Tablo-8-9’da gösterilmiştir.

Tablo-8. Tedavi öncesi değerlendirilen kanlarda comet parametre değerleri

	N	Ortalama	SS	Min.	Max.
BU TÖ	88	41,56	4,95	29,47	75,23
KU TÖ	88	38,92	9,53	23,7	73,25
BY TÖ	88	86,41	7,79	58,2	96,72
KY TÖ	88	13,45	7,86	1,79	41,79
KMo TÖ	88	3,43	3,27	0,42	23,31
KMi TÖ	88	18,32	10,31	2,72	58,55

Tablo-9. Tedavi sonrası değerlendirilen kanlarda comet parametre değerleri

	N	Ortalama	SS	Min.	Max.
BU TS	75	38,02	4,05	24,76	50,29
KU TS	75	52,65	15,39	28,26	95,46
BY TS	75	79	11,13	44,38	93,62
KY TS	75	20,99	11,13	6,37	55,61
KMo TS	75	6,96	5,67	1,01	32,09
KMi TS	75	33,77	16,84	7,91	78,75

MPH KULLANIMI İLE COMET PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Tablo-10. Tek Başına MPH kullanan DEHB hastalarında ölçülen comet parametreleri arasındaki ilişki

	Ortalama ± S.S.	Min.-Max.	P
BU TÖ	43,07±7,27	37,05-75,23	0,019 **
BU TS	39,15± 3,85	33,82-50,29	
KU TÖ	38,03 ± 9,79	23,7-63,54	0,000 *
KU TS	50,68 ± 12,88	30,92-74,53	
BY TÖ	86,68 ± 7,84	61,89-96,72	0,047 *
BY TS	81,65 ± 8,59	65,22-93,62	
KY TÖ	13,16± 7,8	3,27-38,1	0,043 *
KY TS	18,34 ± 8,59	6,37-34,77	
KMo TÖ	3,04 ± 2,65	0,42-11,63	0,012 *
KMo TS	5,86 ± 4,38	1,01-17,49	
KMi TÖ	16,73 ± 9,73	2,72-45,02	0,000 *
KMi TS	31,28 ± 14,34	7,91-57,59	

*İki eş arasındaki farkın önemlilik testi (paired samples t test)

**Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi

Çalışmaya katılan tek başına MPH kullanan DEHB hastalarının (n:25) tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilen altı comet parametresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak hesaplanmış ve sonuçlar Tablo-10'da gösterilmiştir. Çalışmaya katılan hastalar ortalama 28,39 mg/gün MPH kullanmaktaydı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilen tüm comet parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo-10).

Tablo-11. Tek Başına 28mg/g den az MPH kullanan DEHB hastalarında ölçülen comet parametreleri arasındaki ilişki

	Ortalama ± S.S.	Min.-Max.	P
BU TÖ	42,56±3,09	37,93-47,99	0,002 *
BU TS	38,65± 3,21	33,82-43,13	
KU TÖ	35,03 ± 8,8	23,7-56,29	0,001 *
KU TS	50,75 ± 14,01	30,92-74,53	
BY TÖ	89,02 ± 5,74	77,59-96,72	0,009 *
BY TS	81,9 ± 8,54	65,22-93,62	
KY TÖ	10,9± 5,76	3,27-22,4	0,009 *
KY TS	18,09 ± 8,54	6,37-34,77	
KMo TÖ	2,23 ± 1,5	0,42-5,52	0,008 *
KMo TS	5,77 ± 4,82	1,01-17,49	
KMi TÖ	14,07 ± 8,76	2,72-35,07	0,001 *
KMi TS	31,57 ± 15,33	10,79-57,59	

* İki eş arasındaki farkın önemlilik testi (paired samples t test)

Çalışmaya katılan tek başına 28mg/gün'den az MPH kullanan DEHB hastaların (n:14 ortalama doz 18,5 mg/gün) tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilen altı comet parametresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak hesaplanmış ve sonuçlar Tablo-11'de gösterilmiştir. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilen tüm comet parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo-11).

Tablo-12. Tek Başına 28mg/g den fazla MPH kullanan DEHB hastalarında ölçülen comet parametreleri arasındaki ilişki

	Ortalama ± S.S.	Min.-Max.	P
BU TÖ	43,71±10,66	37,05-75,23	0,534 **
BU TS	39,8± 40,62	34,25-50,29	
KU TÖ	41,85± 10,05	31,01-63,54	0,074 *
KU TS	50,59 ± 11,96	32,04-65,92	
BY TÖ	83,7 ± 9,34	61,89-92,72	0,618 *
BY TS	81,33 ± 9,05	67,61-92,92	
KY TÖ	16,03± 9,31	7,27-38,1	0,587 *
KY TS	18,66 ± 9,05	7,07-32,38	
KMo TÖ	4,06 ± 3,46	1,37-11,63	0,331 *
KMo TS	5,98 ± 3,98	1,36-12,66	
KMi TÖ	20,11 ± 10,24	10,44-45,02	0,066 *
KMi TS	30,9 ± 13,7	7,91-48,37	

* İki eş arasındaki farkın önemlilik testi (paired samples t test)

**Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi

Çalışmaya katılan tek başına 28mg/gün'den fazla MPH kullanan DEHB hastaların (n:11, ortalama doz 42,09mg/gün) tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilen altı comet parametresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak hesaplanmış ve sonuçlar Tablo-12'de gösterilmiştir. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilen tüm comet parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo-12).

Tablo-13. Tek Başına MPH kullanan DEHB hastalarında MPH dozunu 0.4mg/kg altında kullanan hastalarda ölçülen comet parametreleri arasındaki ilişki

	Ortalama ± S.S.	Min.-Max.	P
BU TÖ	42,45±3,2	38,64-47,99	0,001 *
BU TS	38,74± 2,58	35,47-43,13	
KU TÖ	35,37 ± 7,84	23,7-47,27	0,004 *
KU TS	52,21 ± 12,51	32,52-67,64	
BY TÖ	87,12 ± 7,52	75,87-96,72	0,138 *
BY TS	82,44 ± 6,36	73,22-93,62	
KY TÖ	12,78± 7,56	3,27-24,12	0,136 *
KY TS	17,55 ± 6,36	6,37-26,77	
KMo TÖ	2,43 ± 1,54	0,42-4,73	0,042 *
KMo TS	4,89 ± 2,98	1,01-9,62	
KMi TÖ	14,45 ± 8,07	2,72-26,25	0,002 *
KMi TS	32,93 ± 13,4	11,19-49,32	

*İki eş arasındaki farkın önemlilik testi (paired samples t test)

Çalışmaya katılan tek başına 0,4mg/kg'dan az MPH kullanan DEHB hastaların (n:10) tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilen altı comet parametresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak hesaplanmış ve sonuçlar Tablo-13'de gösterilmiştir. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilen comet parametreleri arasından Baş Uzunluğu TÖ ve Baş Uzunluğu TS, Kuyruk Uzunluğu TÖ ve Kuyruk Uzunluğu TS, Kuyruk Momenti TÖ ve Kuyruk Momenti TS, Kuyruk Migrasyonu TÖ ve Kuyruk Migrasyonu TS arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$), değerlendirilen diğer comet parametrelerinden Baş Yoğunluğu TÖ ve Baş Yoğunluğu TS, Kuyruk Yoğunluğu TÖ ve Kuyruk Yoğunluğu TS arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo-13).

Tablo-14. Tek Başına MPH kullanan DEHB hastalarında MPH dozunu 0.4mg/kg üstünde kullanan hastalarda ölçülen comet parametreleri arasındaki ilişki

	Ortalama ± S.S.	Min.-Max.	P
BU TÖ	44,93±11,46	38,92-75,23	0,314 **
BU TS	39,28± 5,34	33,91-50,29	
KU TÖ	38,75 ± 5,94	33,61-53,47	0,042 *
KU TS	51,3 ± 15,19	32,04-74,53	
BY TÖ	86,1 ± 4,79	79,11-92,41	0,148 *
BY TS	80 ± 9,32	67,61-92,92	
KY TÖ	13,58± 4,55	7,58-20,88	0,139 *
KY TS	19,99 ± 9,32	7,07-32,38	
KMo TÖ	2,85 ± 0,83	1,55-4	0,037 *
KMo TS	6,6 ± 4,08	1,36-12,66	
KMi TÖ	16,36 ± 2,4	12,59-20,04	0,032 *
KMi TS	31,87 ± 17,3	7,91-57,59	

* İki eş arasındaki farkın önemlilik testi (paired samples t test)

**Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi

Çalışmaya katılan tek başına 0,4mg/kg'dan fazla MPH kullanan DEHB hastaların (n:9) tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilen altı comet parametresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak hesaplanmış ve sonuçlar Tablo-14'de gösterilmiştir. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilen comet parametreleri arasından, Kuyruk Uzunluğu TÖ ve Kuyruk Uzunluğu TS, Kuyruk Momenti TÖ ve Kuyruk Momenti TS, Kuyruk Migrasyonu TÖ ve Kuyruk Migrasyonu TS arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$), değerlendirilen diğer comet parametrelerinden Baş Uzunluğu TÖ ve Baş Uzunluğu TS, Baş Yoğunluğu TÖ ve Baş Yoğunluğu TS, Kuyruk Yoğunluğu TÖ ve Kuyruk Yoğunluğu TS arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo-14).

SSGİ KULLANIMI İLE COMET PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Tablo-15. Tek başına SSGİ kullanan depresyon hastalarında ölçülen comet parametreleri arasındaki ilişki

	Ortalama ± S.S.	Min.-Max.	P
BU TÖ	40,64 ± 4,03	29,47-50,7	0,010 *
BU TS	37,58 ± 2,7	32,81-40,84	
KU TÖ	39,03 ± 11,57	23,3-73,25	0,005 *
KU TS	52,27 ± 15,16	28,26-95,46	
BY TÖ	86,15 ± 8,99	58,2-95,45	0,041 *
BY TS	79,25 ± 10,95	53,89-91,88	
KY TÖ	13,75 ± 8,98	4,54-41,79	0,039 *
KY TS	20,74 ± 10,95	8,11-46,1	
KMo TÖ	3,89 ± 4,97	0,64-23,31	0,009 **
KMo TS	6,7 ± 4,74	1,9-19,14	
KMi TÖ	18,9 ± 13,11	5,06-58,55	0,004 *
KMi TS	33,62 ± 15,95	9,27-78,75	

* İki eş arasındaki farkın önemlilik testi (paired samples t test)

**Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi

Çalışmaya katılan tek başına SSGİ kullanan depresyon hastalarının (n:21) tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilen altı comet parametresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak hesaplanmış ve sonuçlar Tablo-15’de gösterilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların sekizi fluoksetin (20mg/gün), altısı sertralin (50mg/gün), dördü sitalopram (10-20mg/gün), ikisi essitalopram (10mg/gün) ve bir hasta da paroksetin (20mg/gün) kullanıyordu. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilen tüm comet parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo-15).

Tablo-16. Tek başına fluoksetin kullanan Depresyon hastalarında ölçülen comet parametreleri arasındaki ilişki

	Ortalama ± S.S.	Min.-Max.	P
BU TÖ	39,38± 2,74	33,91-43,68	0,123 **
BU TS	37,28 ± 3,28	32,81-40,84	
KU TÖ	40,91 ± 9,46	29,07-58,44	0,161 **
KU TS	53,21 ± 20,06	31,26-95,46	
BY TÖ	85,62 ± 6,09	72,63-91,69	0,161 **
BY TS	78,51 ± 13,5	54,85-91,88	
KY TÖ	14,37 ± 6,09	8,3-27,36	0,161 **
KY TS	21,48 ± 13,5	8,11-45,14	
KMo TÖ	4,07 ± 2,75	1,44-9,6	0,093 **
KMo TS	7,58 ± 6,54	1,9-19,14	
KMi TÖ	21,36 ± 10,47	9,46-41,58	0,161 **
KMi TS	34,69 ± 21,25	10,92-78,75	

**Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi uygulandı

Çalışmaya katılan tek başına fluoksetin 20mg/gün kullanan Depresyon hastalarının (n:8) tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilen altı comet parametresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak hesaplanmış ve sonuçlar Tablo-16'da gösterilmiştir. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilen tüm comet parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (p>0,05) (Tablo-16).

MPH VE SSGİ BERABER KULLANIMI İLE COMET PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Tablo-17. MPH ve SSGİ beraber kullanan DEHB+Depresyon hastalarında ölçülen comet parametreleri arasındaki ilişki

	Ortalama ± S.S.	Min.-Max.	P
BU TÖ	41,13 ± 1,69	38,73-43,91	0,008 **
BU TS	37,09 ± 3,24	30,93-39,37	
KU TÖ	38,88 ± 10,21	27,52-58,36	0,051 **
KU TS	56,75 ± 18,34	32,96-87,04	
BY TÖ	88,42 ± 4,64	77,64-92,38	0,038 **
BY TS	78,04 ± 11,31	55,96-88,54	
KY TÖ	11,57 ± 4,64	7,61-22,35	0,038 **
KY TS	21,95 ± 11,31	11,45-44,03	
KMo TÖ	2,99 ± 2,59	1,28-9,14	0,051 **
KMo TS	8,79 ± 7,01	3,43-23,09	
KMi TÖ	18,42 ± 10,61	8-38,64	0,051 **
KMi TS	38,28 ± 19,6	14,51-71,01	

**Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi uygulanmıştır

Çalışmaya katılan DEHB ve Depresyon hastalarının (n:9) tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilen altı comet parametresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak hesaplanmış ve sonuçlar Tablo-17’de gösterilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların kullandığı ortalama MPH dozu 16,88 mg/gün’dü, 5 hasta essitalopram kullanıyordu ve ortalama essitalopram dozu 13mg/gün’dü, 4 hasta da fluoksetin kullanıyordu ve ortalama fluoksetin dozu 20mg/gün’dü. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilen comet parametrelerinden Baş Uzunluğu TÖ ve Baş Uzunluğu TS, Baş Yoğunluğu TÖ ve Baş Yoğunluğu TS, Kuyruk Yoğunluğu TÖ ve Kuyruk Yoğunluğu TS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05) değerlendirilen diğer comet parametrelerinden Kuyruk Uzunluğu TÖ ve Kuyruk Uzunluğu TS, Kuyruk Momenti TÖ ve Kuyruk Momenti TS, Kuyruk Migrasyonu TÖ ve Kuyruk Migrasyonu TS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (p>0,05) (Tablo-17).

HERHANGİ BİR NEDENLE ANTİPSİKOTİK KULLANIMI İLE COMET PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Çalışmaya katılan herhangi bir nedenle antipsikotik ilaç kullanan hastalardan altısı ketiapin 25-50 mg/gün, biri risperidon 1mg/gün kullanmaktaydı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilen tüm comet parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

İLAÇ VE SİGARA KULLANIMI İLE COMET PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Tablo-18. İlaç ve Sigara kullanımı ile comet parametreleri arasındaki ilişki

	Sadece MPH kullanan		Sadece SSGİ kullanan	
	Sigara içen Mean±SS N:12	Sigara içmeyen Mean±SS N:13	Sigara içen Mean±SS N:9	Sigara içmeyen Mean±SS N:12
BU TÖ	44,98±9,83	41,29±3,19	41,9±3,69	39,69±4,17
BU TS	38,02±2,51	40,19±4,62	38,25±2,25	37,08±2,99
p	0,003**	0,52*	0,033*	0,127*
KU TÖ	35,85±8,32	40,04±10,92	34,86±5,32	42,16±14,0
KU TS	49,78±11,5	51,52±14,46	47,25±15,06	56,04±14,72
p	0,003*	0,026*	0,072*	0,04*
BY TÖ	88,03±5,03	85,43±9,81	89,88±4,41	83,36±10,6
BY TS	81,16±7,84	82,09±9,52	81,66±11,55	77,45±10,62
p	0,023*	0,42*	0,083*	0,235*
KY TÖ	11,65±4,8	14,56±9,81	10,11±4,41	16,48±10,66
KY TS	18,83±7,84	17,9±9,52	18,33±11,55	22,54±10,62
p	0,022*	0,42*	0,083*	0,224*
KMo TÖ	2,31±1,17	3,7±3,44	2,06±1,13	5,26±6,26
KMo TS	5,87±3,9	5,86±4,94	5,04±3,25	7,95±5,41
p	0,012*	0,229*	0,033*	0,099**
KMi TÖ	13,62±6,25	19,6±11,62	14,08±6,14	22,52±15,8
KMi TS	30,91±12,44	31,61±16,41	28,21±15,52	37,67±15,67
p	0,001*	0,035*	0,059*	0,043*

SS: Standart Sapma, Mean: Ortalama

* İki eş arasındaki farkın önemlilik testi (paired samples t test)

**Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi

Çalışmaya katılan sadece MPH kullanan DEHB hastaları ile sadece bir SSGİ kullanan Depresyon hastalarının sigara kullanımı ile comet parametreleri arasındaki ilişki Tablo-18’de özetlenmiştir.

Çalışmaya katılan ve sadece MPH kullanan sigara içen DEHB hastalarında (n=12) tüm comet parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunurken ($p<0,05$) sigara içmeyen DEHB hastalarında (n=13) Kuyruk Uzunluğu TÖ ve Kuyruk Uzunluğu TS, Kuyruk Migrasyonu TÖ ve Kuyruk Migrasyonu TS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).

Çalışmaya katılan ve sadece bir SSGİ kullanan sigara içen Depresyon hastalarında (n=9) Baş Uzunluğu TÖ ve Baş Uzunluğu TS, Kuyruk Momenti TÖ ve Kuyruk Momenti TS değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunurken ($p<0,05$), sigara içmeyen Depresyon hastalarında (n=12) Kuyruk Uzunluğu TÖ ve Kuyruk Uzunluğu TS, Kuyruk Migrasyonu TÖ ve Kuyruk Migrasyonu TS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo-18).

Tablo-18'de MPH ve SSGİ beraber kullanan DEHB+Depresyon hastaları vaka sayısının yetersiz olması nedeniyle değerlendirmeye alınmamıştır.

**İLAÇ KULLANIMI VE CİNSİYET FARKI İLE COMET
PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Tablo-19. İlaç kullanımı ve cinsiyet farkı ile comet parametreleri arasındaki ilişki

	Sadece tek MPH kullanan		Sadece tek SSGİ kullanan	
	Erkek Mean±SS N:16	Kadın Mean±SS N:9	Erkek Mean±SS N:8	Kadın Mean±SS N:13
BU TÖ	44,29±8,79	40,89±2,35	41,47±3,84	40,12±4,21
BU TS	39,92±4,09	37,78±3,12	36,56±2,71	38,21±2,6
p	0,098**	0,049*	0,017**	0,194*
KU TÖ	35,76±8,47	42,07±11,17	34,91±6,32	41,56±13,48
KU TS	46,38±12,5	58,33±10,12	52,85±14,03	51,92±16,37
p	0,008*	0,015*	0,093**	0,071*
BY TÖ	87,97±6,43	84,38±9,88	88,34±4,17	84,8±10,92
BY TS	84,17±8,45	77,16±7,22	74,99±14,39	81,87±7,72
p	0,173*	0,11**	0,093**	0,402*
KY TÖ	11,84±6,29	15,51±9,94	11,41±4	15,19±10,92
KY TS	15,82±8,45	22,83±7,22	25±14,39	18,12±7,72
p	0,162*	0,11**	0,093**	0,402*
KMo TÖ	2,61±2,25	3,79±3,26	2,35±1,19	4,83±6,15
KMo TS	4,83±3,91	7,7±4,79	7,24±4,13	6,37±5,22
p	0,068*	0,102*	0,093**	0,064**
KMi TÖ	13,91±7,68	21,74±11,36	14,34±7,24	21,7±15,29
KMi TS	26,64±14,01	39,52±11,39	34,73±14,73	32,94±17,21
p	0,006*	0,013*	0,093**	0,073*

SS: Standart Sapma, Mean: Ortalama

* İki eş arasındaki farkın önemlilik testi (paired samples t test)

**Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi

Çalışmaya katılan sadece MPH kullanan DEHB hastaları ile sadece bir SSGİ kullanan Depresyon hastalarının cinsiyetleri ile comet parametreleri arasındaki ilişki Tablo-19’da özetlenmiştir.

Çalışmaya katılan ve sadece MPH kullanan Erkek DEHB hastalarında (n=16) Kuyruk Uzunluğu TÖ ve Kuyruk Uzunluğu TS, Kuyruk Migrasyonu TÖ ve Kuyruk Migrasyonu TS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunurken (p<0,05) Kadın DEHB hastalarında (n=9) Baş Uzunluğu TÖ ve Baş Uzunluğu TS, Kuyruk Uzunluğu TÖ ve Kuyruk Uzunluğu TS, Kuyruk Migrasyonu TÖ ve Kuyruk Migrasyonu TS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p<0,05).

Çalışmaya katılan ve sadece bir SSGİ kullanan Erkek Depresyon hastalarında (n=8) sadece Baş Uzunluğu TÖ ve Baş Uzunluğu TS değerleri arasında anlamlı bir ilişki

bulunurken ($p<0,05$), Kadın Depresyon hastalarında ($n=13$) comet parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p>0,05$) (Tablo-19)

Tablo-19'da MPH ve SSGİ beraber kullanan DEHB+Depresyon hastaları vaka sayısının yetersiz olması nedeniyle değerlendirmeye alınmamıştır.

COMET PARAMETRELERİNİN KENDİ İÇİNDEKİ KORELASYON SONUÇLARI

Çalışmada ölçülen altı comet parametresinin tedavi öncesi değerleri arasında ve tedavi sonrası değerleri arasında ayrı ayrı korelasyon hesaplanmış ve istatistiksel olarak oldukça anlamlı korelasyon tespit edilmiştir ($p<0,01$). Bu da bize çalışmada kullandığımız comet parametrelerinin kendi aralarında sıkı bir ilişki içerisinde olduğunu göstermektedir.

Ek olarak çalışmada, tek başına MPH kullanan hastaların ilaç dozu ile DEHB hastalarına uygulanan ölçekler arasında korelasyon analizleri yapılmış ve tedavi sonrası yapılan ASRS puanı ($p=0,025$) ve alt ölçeklerinden dikkat puanı ($p=0,018$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur.

TARTIŞMA

Metilfenidat (MPH) DEHB tedavisinde 50 yıldır yaygın olarak reçete edilen bir psikostimülan olmasına (7) rağmen potansiyel genotoksisiteye ilişkin veriler yetersizdir (18). SSGİ'ler de genel ilaçlar arasında en sık reçete edilen 3. ilaç grubudur ve psikiyatrik bozuklukların çeşitli formlarında tedavi için kullanılmaktadır. SSGİ'lerin psikiyatrik bozuklukların farklı formları için artan tedavi etkinliği kanıtlarına karşın genotoksik etkilerine ait bilgi azdır (25). Artan DEHB tanılmasının olduğu bu dönemde, bağımlılık yaptığı iddialarıyla anılan antidepresan ve stimülanların genotoksisitesinin olup olmadığını araştırmak ve bu konuya açıklık getirmek tedavi süreci için yararlı olacağı düşünülmektedir.

Periferik kan hücrelerinde değerlendirilen comet parametrelerinin bipolar bozuklukta arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (219). Comet parametre değerlerinin kronik hastalıklar (205,206,207,209,210,212,213), yaş, hava kirliliği, sigara, egzersiz, diyet, cinsiyet, güneş ışığı, enfeksiyon, mevsim ve meslek gibi durumlardan da etkilendiği bilinmektedir (289). Bu nedenle çalışmamızda karıştırıcı faktörler olarak yer almaması için eştanısı, ilaç kullanım öyküsü ve kronik rahatsızlığı olan bireyler araştırmaya alınmamıştır. Egzersizle ilgili olarak istemli koşan kemirgenlerde yapılan bir çalışmada, egzersizin lenfosit DNA hasarına neden olmadığı gösterilmiştir (308). Bununla beraber egzersiz ve dışlanamayan diğer etmenlerin DNA hasarına etkisini göz ardı edemeyiz, gelecek çalışmalar bu konuyu aydınlatmada yardımcı olacaktır.

Türkiye'de yaşları 18 ile 42 arasında değişen erişkinler arasında DEHB hastalarının yaş ortalaması $24,05 \pm 6,26$ olarak bulunmuştur (38). Çalışmamızdaki DEHB ve DEHB+Depresyon tanılı hastaların ortalama yaşları da bu çalışmada bulunan ortalamalarla uyumlu saptanmıştır. DEHB ve DEHB+Depresyon grublarının yaş ortalamalarının eğitim (Üniversite/Yüksek okul) dönemine tekabül etmesi DEHB belirtilerinin eğitim döneminde ön plana çıkması nedeni ile önem arz etmektedir. Türkiye Ruh Sağlığı Profili çalışması verilerine göre Depresif nöbet tanılı 18-85 yaş aralığındaki hastaların yaş ortalaması $40,1 \pm 14,7$ olarak bulunmuştur (148). Çalışmamızdaki Depresyon tanılı hastaların yaş ortalaması ($31,37 \pm 10,92$) arasındaki bu farkın çalışmaya dâhil edilen hastaların yaş sınırlaması nedeniyle olduğu

düşünülmektedir. DNA hasarını etkileyen faktörler arasında yaş farkının önemli olmadığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (289). Bu nedenle hastalar yaş gruplarına göre değerlendirilmemiştir.

Literatüre bakıldığında DEHB’de erkek hastaların oranının daha fazla olduğu bildirilmektedir (1). Başka bir çalışmada DEHB’de kadın/erkek oranı 2/3 olarak bildirilmiştir (47). Çalışmamızın sonuçları da bu bulgularla uyumludur. Türkiye Ruh Sağlığı Profili çalışması verilerine göre genel popülasyonda 12 aylık depresif nöbet yaygınlığı kadınlarda erkeklerden daha fazla olduğu bulunmuştur (148). Çalışmamızın sonuçları da bu bulgularla uyumludur. Genotoksisiteyi etkileyen faktörler arasında cinsiyet farkının olduğunu bildiren çelişkili çalışmalar bulunmaktadır (289). Çalışmamızda MPH kullanan kadınlarda erkeklere göre daha fazla anlamlı genotoksisite parametresi saptanırken, SSGİ kullanan erkeklerde kadınlara göre daha fazla anlamlı genotoksisite parametresi saptanmıştır (Tablo-19). Bu durum DEHB tanılı kadınların ve Depresyon tanılı erkeklerin genotoksisiteye daha yatkın olduklarını düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalarda düşük sosyoekonomik düzeyin DEHB riski ile ilişkili olduğu ile ilgili bildirimlere rastlanmaktadır (69,70). Yapılan çalışmalarda olumsuz yaşam olaylarının depresyon için temel risk etkenlerinden biri olarak belirtilmiştir. (156,157). Çalışmamızda bu bilgilerle uyumlu olarak; Depresyon, DEHB ve DEHB+Depresyon gruplarında daha çok öğrencilerin bulunması daha düşük sosyoekonomik profile sahip olabileceklerini ve bununla bağlantılı olarak daha fazla olumsuz yaşam olayları ile karşılaşabileceklerini düşündürmektedir.

Sağlıklı ve tedavi almayan kişilerde comet parametreleri açısından DNA hasarını etkileyen faktörler arasında meslek farkının önemli olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır, bu çalışmalarda çiftçiler, hastane çalışanları, mobilyacılar, çöpçüler, kanalizasyon çalışanları ve lastik sanayide çalışanlarda kontrol gruplarına göre daha fazla DNA hasarı gözleendiği bildirilmiştir (289). Çalışmamızda ise hastaların büyük bölümünü öğrenci grubu oluşturması nedeniyle mesleksi bir yorum yapmak olanaklı değildir.

Yapılan çalışmalarda erişkin DEHB’lilerin akrabalarında istatistiksel olarak anlamlı oranda DEHB ve depresyon saptandığı gösterilmiştir. DEHB’li çocukların

annelerinin depresyon oranlarının daha fazla olduğu, ebeveynlerinde DEHB olan ve olmayan erişkinlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada; etkilenmiş ebeveynlerin daha erken yaşta depresyon tanısı aldığı ve distimi açısından daha büyük risk altında olduğu bildirilmiştir (123,125,126,131,132,133). Çalışmamızda da tüm hasta gruplarında ailede psikiyatri başvurusu olan hastaların yüksek oranda olması bu bilgiyi desteklemektedir.

Türkiye'yi temsil eden bir çalışmanın (1988) sonucuna göre sigara içme sıklığı %43,6 olarak saptanmıştır (291). Sigara içme alışkanlığı yaklaşık %40 oranında 15-19 yaşlarında başlamaktadır. Dünyada ve Türkiye'de 15 yaşın üzerindeki nüfusun %45'inin sigara bağımlısı olduğu düşünülmektedir (292,293). Çalışmamızda bu bilgilerle uyumlu olarak hastaların %46,46'sı sigara kullanıyordu. Depresyon hastalarının %50'si, DEHB hastalarının %41,7'si, DEHB+Depresyon hastalarının %38,5'i sigara kullanıyordu.

Sigaranın comet parametreleri üzerine etkileri birçok çalışmada rapor edilmiştir (289). Çalışmamızda MPH kullanan sigara içen hastalarda genotoksik etki belirginken, sigara içmeyen hastalarda genotoksik etki daha az saptanmıştır. Çalışmalarda sigaranın içerdiği serbest radikallerin DNA hasarında artmayı tetiklediği gösterilmiştir (294). Çalışmamızda da sigara içen MPH kullanan DEHB hastalarında içmeyenlere göre daha fazla comet parametresi arasında anlamlı fark olması bize ortamda genotoksik bir etken varlığında sigaranın DNA hasarını daha fazla arttıracadığı düşündürmektedir. Çalışmamızda SSGİ kullanan sigara içen hastalarda, içmeyenlere göre farklı genotoksisite parametreleri arasında anlamlılık gösterilmiştir (Tablo-18). Çalışmamızın dizaynı gereği hastalar kendi kontrol gruplarını oluşturdukları için sigara kullanımını etkisi en aza indirilmiştir.

Düşük doz MPH tedavisinin yetişkin DEHB tedavisinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır, ancak DEHB semptomlarında maksimum azalmanın 1 mg/kg dozu ve üstünde sağlanacağına dair bildirimler yoğundur (315). Çalışmamızda MPH ortalama dozu (28,39 mg/gün) literatürde belirtilen dozların altında kalmıştır, bunun nedeninde kliniğimizde tedavilerin düşük dozlarda başlanması ve sürece göre doz arttırılması planlanması buna bağlı olarakta MPH'a karşı zamanla oluşan toleransın henüz gelişmemiş olması düşünülebilir. Yapılan

çalışmalarda psikostimulan tedavisinde uygun dozu belirleyen bir belirteç olmadığı, belirtilerde belirgin azalma olmasına kadar ya da önemli bir yan etki çıkana kadar doz artışı yapılabileceği bildirilmiştir (296). 5-16 yaş arası çocuklarda yapılan bir çalışmada DEHB dikkat eksikliğinin baskın olduğu görünümde düşük doz MPH tedavisinin yüksek dozlara oranla semptomlarda azalma açısından daha yararlı olduğu belirtilmiştir (295). Çalışmamızda da bu bilgilere uygun olarak MPH dozunun düşük tutulmasına karşın, DEHB tanılı erişkinlerde etkili olduğu görülmüştür. Çalışmamızda hasta gruplarına tedavi öncesi ve tedavi sonrası uygulanan ölçeklerin ortalama değerlerine bakıldığında genel olarak hasta gruplarının tedaviden fayda gördüğünü ve DEHB tanılı hastalar için MPH ilaç dozu arttıka tedaviden görülen yararın arttığını söylemek mümkündür. Çalışmamızın sonuçları DEHB tanılı erişkinlerde MPH'ın düşük-orta dozlarda tedavide etkili olduğunu düşündürmektedir. Bu sonuçlardan yola çıkarak doza bağlı tedavi yanıtı ilişkisinde genetik ve çevresel etkenlerin araştırılacağı kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğu söylenebilir.

Çalışmamızın verilerine göre subterapötik dozlarda MPH genotoksik etki göstermiştir. Çalışmamızın sonuçları MPH gibi dopaminerjik bir ajan olan AMPH ile yapılan araştırma sonuçlarına benzerdir. Uyarıcı ilaçlar sınıfında bulunması ve dopamin metabolizması üzerindeki etkileri MPH'a benzemesi nedeniyle amfetaminin (AMPH) genotoksik etkisinin mekanizmasından kısaca bahsedecek olursak AMPH dopamin salınmasını artırarak yüksek reaktif kinonların oluşumuna ve oto-oksidasyona neden olduğu bilinmektedir (298). Bu reaktif kinonlar mitokondriyal elektron taşıma zinciri kompleksinin doğrudan engellenmesine sebep olduğu (299) ve glutamat salımını arttırabildiği gösterilmiştir (300). AMPH tekrar tekrar maruziyetin nörotoksisite ile ilişkili olduğu bilinmektedir (301,302). Yapılan bir çalışmada AMPH ile tedavi edilen sıçanlarda comet analizi ile lipid peroksidasyonunda, DNA hasarında ve SOD (süperoksit dismutaz) aktivitesinde artış olduğu gösterilmiştir (223). Ancak ilaç moleküllerinin birbirinden farklı olması ve etki düzenekleri arasında farklılıkların bulunması, hayvanlarda çalışılmış olması bu çalışmanın sonuçları ile çalışmamızın sonuçlarını karşılaştırmayı zorlaştırmaktadır.

MPH katekolamin olmayan bir sempatomimetik ilaçtır, farmakolojik etkisini dopaminin taşınmasını bloke ederek dopaminin striatumdaki ekstraselüler seviyesini

arttırarak göstermektedir (8,9). Dopaminin semikinon üreterek yüksek nörodejeneratif etkisi olan Fe^{+2} mevcudiyetinde oto-oksidasyona neden olabileceği gösterilmiştir (303). Buna ek olarak, dopamin yüksek reaktif hidroksil radikalleri üreten monoamin oksidaz tarafından metabolize edilebilir (304). Hidroksil radikallerinin DNA hasarına neden olduğu bilinmektedir (305,306). Bu radikal belirli koşullarda DNA’da mutasyona sebep olabilir. Bu sonuçlar dopaminin oksidasyonu sırasında üretilen serbest radikallere bağlı olarak DNA’nın zarar görmüş olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızdaki dopaminerjik iletimde artışın diğer hastalıklar için etkileri de vardır. Şizofreni ve maninin hiper dopaminerjik durumlar olduğu belirtilmektedir, bu bozukluklarda ilerleyen beyin doku kaybı olması bu durumla ilişkili olabilir (307).

Andreazza ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre MPH tedavisi ile ratlarda comet analizi ile erken DNA hasarında artış olduğu ve bu hasarın kronik MPH tedavisinde daha fazla olduğu gösterilmiş ancak mikronükleus testi ile tespit edilen DNA hasarı saptanamamıştır. Bu çalışma MPH’in santral ve periferik erken DNA hasarına neden olabileceğini düşündürmüştü, ancak bu erken hasarın onarılabilmesi belirtilmiştir. Çalışmada mikronükleus testi tamir edilemez DNA hasarlarını ölçerken, comet analizi DNA hasarını DNA tamir mekanizmaları çalışmadan önce tespit ederek ölçer. Bu nedenle MPH’in geçici genotoksik etkileri olabildiği; ancak mutajenik olmadığı belirtilmiştir. Ayrıca, bu çalışmada periferik DNA hasarının striatal DNA hasarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (18). Bu bulgu periferik DNA hasarının merkezi sinir sisteminde meydana gelen hasarı yansıttığı olabileceğini öne sürmüştür. Buna karşı başka bir çalışmada MPH’in ratlarda mikronükleus testi ile kan retikülositlerinde ve comet analizi ile kan lökositlerinde, karaciğer hücrelerinde, beyin striatum, hipokampus ve frontal korteks bölgelerinde genotoksik olmadığı gösterilmiştir. Bu iki çalışma arasında MPH uygulamasında, comet değerlendirilmesinde, laboratuvar şartlarında, ratların yaşları arasında ve mikronükleus değerlendirme aşamasında farklılıklar mevcuttur (224). Bu durum sonuçların çelişkili olmasını açıklayabilir. Çalışmamız insanlar üzerinde tedavi edici dozlarda, tedavi öncesi ve 2 aylık tedavi sonrası periferik kan lökositlerinde comet parametrelerinin değerlendirilmesi nedeniyle farklılık arz etmektedir. Ek olarak MPH’in genotoksik bulunduğu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda hücreler

comet yazılımı ile değerlendirilmiştir ancak yine de Andrezza ve arkadaşlarının bulduğu sonuç olan MPH ile oluşan DNA hasarı ve genotoksik etkisi çalışmamızın sonuçları ile uyumludur.

Yapılan hayvan çalışmalarında MPH'in salmonella assay, mikronükleus testi, lenfosit Hprt mutant analizi, bacterial reverse mutation assay, L5178Y/TK+/- gene mutation assay ve pig-a mutant red blood cells yöntemleri ile genotoksik etkisinin olmadığı gösterilmiştir (8,221,224,309,310). Bu çalışmalarda çalışmamızdan farklı olarak hayvanlarda MPH'a maruziyet şeklinde olması ve dolayısıyla türler arası ilaç metabolizmasındaki farklılık bu çalışmaların sonuçlarını etkilemiş olabilir. İnsanlarda MPH'in primer metaboliti olan ritalinik asitle beraber de-esterefikasyona uğrayarak metabolize olduğu gösterilmiştir (%80 idrarda). Ratlarda ve köpeklerde ritalinik asitin oral alınımı ile gösterilen seviyenin insanlarda saptanan seviyeye göre düşük olduğu gözlenmiştir (12). Ek olarak çalışmamızın comet yöntemi ile yapılması ve insanlarda tedavi edici dozlarda 2 ay süre ile MPH verilmesi sonuçların farklı çıkmasına neden olmuş olabilir.

Yapılan insan çalışmalarında MPH'in genotoksik etkisine ait çelişkili sonuçlar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada çocuklarda MPH'in genotoksik etkisi kromozom aberasyon testi, kardeş kromatid değişim testi, mikronükleus testi yöntemleri ile gösterilmiştir (12). Bu çalışma dışında yapılan kromozom aberasyon testi, kardeş kromatid değişim testi, mikronükleus testi yöntemleri veya bunlardan biri ile yapılan çalışmalarda MPH'in çocuklarda genotoksik etkisi gösterilememiştir (313,316,317,318,222). Ek olarak erişkinlerde (n=7) yapılan tek çalışmada da kromozom aberasyon testi, kardeş kromatid değişim testi, mikronükleus testi yöntemleri ile MPH'in genotoksik etkisi gösterilememiştir. Çalışmamızda da bu çalışmalara benzer şekilde her hasta kendi kontrolü olmuş ancak tedavi süresi 2 ay ile sınırlandırılmıştır. Çalışmamızın sonuçları El-Zein ve arkadaşlarının (12) çalışmaları ile uyumludur, bu çalışmada 12 çocuk, 3 ay süreyle 20-54 mg/gün doz aralığında MPH tedavisi almıştır. Bu çalışmada MPH'in ortalama dozu belirtilmemiştir. Bu nedenle bu çalışmada doz ve genotoksisite ilişkisi hakkında yorum yapmak olanaklı değildir. Çalışmamız bu çalışmadan farklı olarak daha geniş bir örneklem ile erişkin hastalarda, comet yöntemi kullanılarak MPH tedavisinin genotoksisitesi araştırılmıştır. Witt ve arkadaşlarının (316), Tucker ve arkadaşlarının (317), Walitza

ve arkadaşlarının (313, 318) yaptığı çalışmaların çocuklar üzerinde olması, Ponsa ve arkadaşlarının (222) yaptığı çalışmada hem çocuklar hemde erişkinler değerlendirilmeye alınmasına rağmen sadece 7 erişkin hasta ile değerlendirme yapılması, polimorfizm farklılığı, bireysel genetik yatkınlık, yöntem farklılığı ve çevresel faktörlerin etkisi sonuçların bu çalışmalardan farklı çıkmasına neden olmuş olabilir.

Ek olarak yapılan çalışmaların doz ortalamalarına bakılacak olursa; Ponsa ve arkadaşlarının (222) yaptığı çalışmada erişkin 7 hasta için kullanılan MPH dozu ortalama 72 mg/gün miktarındaydı, Witt ve arkadaşlarının (316) 25 çocukta ortalama MPH dozu 31,8 mg/gündü, çalışmamızda ise 25 erişkin hasta için kullanılan ortalama MPH dozu 28,39 mg/gün miktarındaydı. Çalışmamızda MPH dozu arttıkça (28 mg/gün ve üzeri) genotoksisite azalmaktaydı, bu yönüyle çalışmamızın sonuçlarının Ponsa ve arkadaşlarının (222), Witt ve arkadaşlarının (316) sonuçları ile de kısmen uyumlu olduğunu söylemek mümkündür. Yine Walitza ve arkadaşlarının (318) 21 çocukta ortalama MPH dozu 0,8 mg/kg olarak hesaplanmış, çalışmamızda da 19 yetişkin hastanın ortalama MPH dozu 0,4 mg/kg dozundaydı. Çalışmamızda MPH dozu arttıkça (0,4mg/kg ve üzeri) genotoksisite parametreleri arasındaki anlamlılık azalmaktaydı (bkz. Tablo-13 ve Tablo-14) bu yönüyle çalışmamızın sonuçlarının Walitza ve arkadaşlarının (318) sonuçları ile de kısmen uyumlu olduğunu söylemek mümkündür.

Çalışmamızda subterapötik dozlarda MPH'in genotoksik etki gösterdiği bulunmuştur. Yetişkin hastalarda MPH'in düşük dozlarda bile striatal dopamin taşıyıcılık kapasitesini belirgin derecede azalttığı gösterilmiştir (319). Çalışmamızda MPH kullanan DEHB tanısı almış erişkinlerin ilaç dozu ile tedavi sonrası yapılan ASRS ölçeği puanı ve alt ölçeklerinden dikkat puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Bu nedenle MPH dozu arttıkça daha yüksek klinik cevaba neden olduğu düşünülebilir. Doz arttıkça MPH'in genotoksisitesinin azalması DEHB hastalarının yüksek dozlarda MPH'in daha belirgin klinik cevaba neden olarak hayat şartlarında olumlu değişiklikte bulunması ve bu nedenle çevresel genotoksik etkenlerden daha uzak bir yaşam sürmelerine bağlanabilir. Ek olarak vaka sayısındaki azlığında sonuçlara etkisi olabileceği düşünülebilir.

Genetik farklılık açısından yapılan bir çalışmada karboksilesteraz 1 (CES1) enziminin tanımlanmış iki varyantı olduğu, bu durumun MPH'a karşı hidrolitik aktivite kaybına neden olabileceği belirtilmektedir (311). Ayrıca birçok DNA tamir bozukluğundan (Xeroderma Pigmentosum, Ataxia Telenjektazi, Bloom sendromu, vb.) sorumlu olan genlerdeki çekinik mutasyonlar için heterozigosenin genotoksik ajanlara karşı artmış duyarlılığa neden olabileceği belirtilmiştir (312). Çalışmamızın sonuçlarındaki farklılık bu duruma da bağlı olabilir.

Çalışmamıza kıyasla diğer çalışma popülasyonlarının polimorf farklılıkları nedeniyle sonuçlar farklı olabilir. Dopamin, tirozin hidroksilaz ve dopa dekarboksilaz enzimleri aracılığı ile tirozinden oluşturulur. Bu yola ek olarak hepatik mikrozomlarda tiramin gibi az rastlanır aminlerden dopamin dahil katekolaminlerin oluşumu gösterilmiştir. CYP2D6 p-tiramini ve m-tiramini dopamine dönüştürmek için güçlü yeteneği olan tek izoformdur. Bu nedenle CYP2D6 polimorfizmi dopaminin beyindeki seviyesini etkilemiş olabilir. (320). Başka bir çalışmada MPH'ın farelerde total hepatik CYP450'i azalttığı, katalitik aktiviteyi değiştirdiği ve CYP1A, CYP2E1, CYP3A'nın polipeptid düzeylerini değiştirdiği bulunmuştur. Bu durumda, CYP450 polimorfizminin MPH etkisini değiştirebileceği düşünülebilir (314). Bu durum klinik açıdan MPH'ın yanıtını etkilemesi daha muhtemeldir, ancak bazı polimorfizmler mevcut ise MPH'ın genomik bütünlük üzerinde farklı bir etkiye sahip olması olasıdır. Polimorfizmlerin aydınlatılması ise sadece büyük gruplarda ve çoklu-merkezli çalışmalar ile sağlanabilir (318).

Başka bir çalışmada 10mM ve üzeri konsantrasyonlarda D-L-MPH'a maruz bırakılan insan periferik lenfosit kültürlerinde herhangi bir yapısal veya sayısal kromozom anomalisi gözlenmemiştir (13). Çalışmamızın in vitro olmaması, lenfosit kültürleri ile çalışılmamış olması, kısa süreli MPH maruziyeti şeklinde tedavinin düzenlenmemiş olması, kısaca yöntem ve dizayn farklılığı nedeniyle bu çalışmanın sonuçları ile bizim çalışmamızın sonuçlarının farklı çıkmasına neden olmuş olabilir.

Türkiye'de 2012 yılında yapılan bir tez çalışmasında DEHB tanısı konmuş ve en az 3 ay boyunca MPH tedavisi alan DEHB'li hastaların total comet skorları (TCS) kontrol grubu ile kıyaslandığında; istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p < 0.0001$). Ancak bu çalışmada genetik duyarlılığın elde edilen

sonuçları etkileyebileceği; polimorfizm faktörünün de göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmiştir (15). Çalışmanın özet bilgilerinde hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik bilgileri, kullanılan dozlar, çevresel etkenlere maruziyet ile ilgili bilgilerin olmaması, comet yönteminin değerlendirmesinin farklı olması, tedavi süresinin 3 ay olması, çalışmanın özet bilgilerinin yeterli derecede ayrıntılı olmaması ve dizayn farklılığı nedeniyle çalışmamızla karşılaştırmak mümkün görünmemekle beraber sonuçlar çalışmamızla uyumludur.

SSGİ psikiyatrik bozuklukların çeşitli formlarında tedavi için kullanılmaktadır. Preklinik hayvan laboratuvar çalışmalarında SSGİ'lerin genotoksik etkisi gösterilmemiştir (24), ancak insan hücre sistemi ile yapılmış yeterli in vitro çalışma bulunmamaktadır. SSGİ'lerin psikiyatrik bozukluklarında sıklıkla kullanılmasına rağmen genotoksik etkilerine ait bilgi azdır (25).

Çalışmamızda SSGİ grubu ilaçların insanlarda genotoksik etki gösterdiği bulunmuştur. İnsanlarla yapılan bir çalışmada sertralin tedavisi alan yaygın anksiyete bozukluğu ve MDB hastalarında sağlıklı kontrollere göre kardeş kromatid değişim sıklığında artış gösterilmiştir. Ancak bu bilginin sınırlı sayıda gözlenen hastaya dayalı olduğunu ve sonuçların psikojenik stres ile açıklanabileceğini belirtmişlerdir (25). İnsanlarla yapılan bir başka çalışmada uzun süre fluoksetin kullanan depresyondaki kadınlarda kontrol grubuna göre kardeş kromatid değişim sıklığının istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı bulunmuştur (275). İnsanlar üzerinde yapılan bu iki çalışmaya bakacak olursak; kısmen de olsa Bozkurt ve arkadaşlarının (25) yaptığı çalışmayla sonuçlarımızın uyumlu olduğunu söylemek mümkündür ancak çalışmamızda hastaların kendi kontrol grubunu oluşturması nedeniyle tedavi öncesinde psikojenik stresin daha fazla olması gerekmektedir. Buna bağlı tedavi öncesi DNA hasarında artma olması, tedavi öncesi ve sonrası comet değerleri arasında anlamlılıkta azalma olması beklenir. Bununla birlikte bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda sadece sertralin kullanımının olmadığı ve komorbiditenin dışlandığı da eklenmelidir. Dündaröz ve arkadaşlarının (275) yaptığı çalışma ile çalışmamızın farklılıklarına bakılırsa, bu çalışmada fluoksetinin etkisi uzun süre kullanım sonrası değerlendirilmiştir, DNA hasarı saptama yöntemleri farklıdır ve sigara içmeyen kadınlar mens dönemlerine dikkat edilerek kan alınmıştır. Çalışmamızda ise her iki cinsiyetten sigara içme durumu göz ardı edilerek ve 2 aylık

tedaviden önce ve sonra değerlendirme yapılması sonuçların farklı çıkmasına neden olmuş olabilir.

Yapılan bir hayvan çalışmasında sertralinin genotoksik etkisinin olmadığı gösterilmiş ve ratlarda karsinojenite testleri negatif bulunmuştur (24). Paroksetin üzerine yapılan bir çalışmada, paroksetinin bakteriyel mutasyon testi, fare lenfoma testi, DNA sentez testleri, fare kemik iliğinde kromozom aberasyon testi ve *in vitro* insan lenfositlerindeki testlerde gözlenebilir genotoksik etkisi olmadığı gösterilmiştir (284). Yapılan bir diğer çalışmada *Drosophila melanogaster* somatik mutasyon ve rekombinasyon testi kullanarak sertralinin genotoksik etki göstermediği, sitalopramın ise genotoksik etkinliğinin bulunduğu bildirilmiştir (290). Başka bir çalışmada fluoksetinin ve paroksetinin balık hepatoma hücresi PLHC-1 üzerine sitotoksik etkisi gösterilmiştir (280). Başka bir çalışmada rat C6 glioma hücre kültüründe comet analizi kullanılarak 24 saat akut fluoksetin muamelesinin DNA hasarını belli derecede arttırdığı gözlenmiştir (276). Bir diğer çalışmada *in vivo* deneylerde fluoksetinin tek dozda makrofajlarda sitotoksik etkisi gösterilmiştir (278). Sonuç olarak yapılan genotoksisite ve kanserojenite araştırmalarını derleyen çalışmalarda; sertralin, fluoksetin ve paroksetinin bakteriyel mutasyon, *in vivo* ve *in vitro* sitogenotoksisite testlerinde negatif sonuç verdiğini, paroksetinin ve sertralinin sıçanlarda yapılan kanserogenez testi sonucunun pozitif olduğunu, sitalopramın ise genotoksisite ve karsinogenite analizlerinde pozitif sonuçlar verdiğini, sitalopramın genotoksisite sonuçları çelişkili olsa da genotoksik karsinojen sınıfında olabileceği belirtilmiştir (282, 113). Çalışmamızın sonuçları da fluoksetin ile ilgili olarak bu derlemeler ile uyumludur. Genel olarak bakıldığında çalışmamızda kullandığımız SSGİ grubu ilaçların genotoksisite araştırmalarının sonuçları çelişkilidir. Çalışmamız insanlarda, Depresyon hastalarında, SSGİ grubu ilaçlar için ve comet analizi yöntemi ile tedavi öncesi ve tedaviden 2 ay sonra kan lökositlerinde genotoksisite değerlendirilmesi yapılması nedeniyle bu çalışmalardan farklılık arz etmektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Olgu sayısının azlığı bu kısıtlılıklardan biri olup, sonuçların genellenebilirliğini azaltmaktadır. Yine olgu sayısının azlığı nedeniyle DEHB+Depresyon tanılı ilaç kullanan hastalarda sigara kullanımının ve cinsiyet farklılığının comet parametreleri üzerine etkisi değerlendirilememiştir, vaka sayısındaki yetersizlik nedeniyle DEHB alt tiplerine

göre gruplandırma yapılamamıştır. Yine çalışmamızın dizaynı gereği az sayıda vakada kullanılan farklı sınıftan ilaçlar değerlendirme dışında kalmıştır, benzer şekilde MPH ve SSGİ kombinasyonu dışındaki ilaç kombinasyonları istatistiksel değerlendirmesinin yapılamaması nedeniyle değerlendirme dışı kalmıştır. Olgu sayısında yetersizlik nedeniyle SSGİ grubu ilaçlar ayrı ayrı ele alınamamıştır. Tek başına antipsikotik kullanan hastaların bulunmaması nedeniyle bu ilaç grubu yeterince değerlendirilememiştir. Çalışmanın başında tüm hastaların kilogram bilgilerinin alınmaması, sigara kullanımının dışlanmaması, genotoksik değişkenlere yönelik bir formun düzenlenmemiş olması, tedavi süresinin 2 ay olarak sınırlandırılması, sağlıklı kontrol grubunun olmaması, genetik hasarı saptayacak farklı bir ek yöntem kullanılmaması, oksidan ve antioksidan parametrelerin değerlendirilmemiş olması, ilaç uyumunu değerlendiren ölçeğin olmaması da araştırmamızın kısıtlılıklarındandır. Öte yandan komorbid ruhsal bozukluğu, kronik bedensel hastalığı ve ilaç kullanımı olan olguların araştırmaya dahil edilmemesi, tanılarının yarı-yapılandırılmış klinik görüşme ile belirlenmiş olması, ölçekler ile tedaviye yanıtın değerlendirilmiş olması araştırmamızın gücünü arttırmaktadır.

Sonuç olarak bu çalışmada MPH'ın insanlarda genotoksik etki gösterdiği bulunmuştur. Literatürde erişkin yaş grubunda yapılan çalışmanın sonucuna göre MPH'ın genotoksik etkisinin olmadığı bulunmuştur (222). Çalışmamızda subterapötik dozlarda kullanılan MPH ile daha belirgin genotoksisite gözlenirken terapötik dozlarda bu etkinin kaybolduğu gözlenmiştir. Çalışmamız erişkinlerde MPH dozlarına göre genotoksisite değerlendirmesinin yapıldığı en geniş katımlı çalışmadır. Buradan hareketle sıklıkla kullanılan MPH'ın daha dikkatli kullanılması gerekmekte olduğu sonucu çıkmaktadır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre SSGİ'lerin insanda genotoksik etki gösterdiği bulunmuştur. Literatürde SSGİ genotoksisitesi ile ilgili yapılan hayvan ve insan çalışmalarının bir bölümü pozitif (275,276,278,280,285,290) bir bölümünde negatif (24,25,284) sonuç vermiştir. Yapılan derleme çalışmalarında çelişkili sonuçlar bulunmuştur (282,113). Biz de çalışmamızda SSGİ'lerin insanda genotoksik etki gösterdiğini bulmamıza rağmen fluoksetinin genotoksik etkisini gözlemlemedik. Buradan hareketle sıklıkla kullanılan SSGİ'lerin daha dikkatli kullanılması gerekmekte olduğu sonucu çıkmaktadır.

Araştırmamız, bilindiği kadarıyla, erişkin DEHB, Depresyon ve DEHB+Depresyon tanılı olgularda MPH ve/veya SSGİ kullanımına bağlı genetik hasarı comet analizi ile değerlendiren ilk çalışmadır. DEHB tanılı erişkinlerde MPH'ın genotoksik etkisini araştıran çalışmaların sayısı çok azdır, çocuklarda yapılan çalışmalar ve hayvan deneyi çalışmalarının sonuçları ise çelişkilidir. Bununla beraber Depresyon tanılı erişkinlerde yapılan SSGİ grubu ilaçların genotoksik etkisini araştıran çalışmaların sonuçları da çelişkilidir, DEHB+Depresyon tanılı hastaların MPH+SSGİ kullanımına bağlı genotoksitesinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda MPH+SSGİ kullanımına bağlı genotoksik etki gözlenmiştir.

Gelecekte yapılacak araştırmalar ile DNA hasarına etki eden endojen ve ekzojen etkenlerin dikkate alındığı daha büyük örnekleme sahip erişkin DEHB, DEHB+Depresyon ve Depresyon hastalarında MPH ve/veya SSGİ dozuna bağlı genotoksitenin değerlendirileceği çalışmalarla bulgularımızın doğrulanması gerekli görünmektedir. DEHB, DEHB+Depresyon ve Depresyon tanılı olgularda ve sağlıklı akrabalarında comet parametre değerlerinin değerlendirilmesi ve DNA onarım enzimlerinin ekspresyonu ve aktivitesini ölçmek, varsa polimorfizmlerin aydınlatılması önemlidir.

SONUÇ

Bu çalışmada, yeni Depresyon ve/veya DEHB tanısı almış erişkinlerde, psikotrop ilaçların (psikostimulan, antipsikotik, antidepresan ilaçların) periferik lökositlerde erken DNA hasarına etkisinin comet analizi kullanılarak incelenmesi ve tedavi yanıtı ile ilişkisini değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmada;

- ❖ Hasta grupları arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı, DEHB grubunda erkek cinsiyetinin Depresyon grubunda ise kadın cinsiyetinin daha fazla olduğu;
- ❖ Hasta grupları arasında mesleki bilgileri açısından hasta gruplarının büyük kısmını öğrencilerin oluşturduğu;
- ❖ Depresyon ve DEHB+Depresyon grubunda öyküde psikiyatrik hastalık oranlarının daha yüksek olduğu, Depresyon grubunda öyküde psikiyatrik ilaç kullanım oranlarının daha yüksek olduğu;
- ❖ Hasta grupları arasında sigara kullanımı ve sigara kullananlarda günlük sigara âdeti bakımından anlamlı fark olmadığı;
- ❖ Depresyon hastaları için Hamilton Depresyon Değerlendirme ölçeği giriş ve çıkış puanları ve Hamilton Anksiyete Değerlendirme ölçeği giriş ve çıkış puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu;
- ❖ DEHB hastaları için ASRS ölçeği tedavi öncesi ve tedavi sonrası puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu;
- ❖ DEHB+Depresyon hastaları için Hamilton Depresyon Değerlendirme ölçeği giriş ve çıkış puanları, Hamilton Anksiyete Değerlendirme ölçeği giriş ve çıkış puanları ve ASRS ölçeği toplam giriş ve çıkış puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu;
- ❖ DEHB ve DEHB+Depresyon grupları arasında Wender Utah Derecelendirme ölçeği puanları ve Barrat Dürtüsellik ölçeği puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı;
- ❖ Tek başına MPH kullanan DEHB hastalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilen altı comet parametresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu;

❖ Tek başına 28mg/gün'den az MPH kullanan DEHB hastalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilen altı comet parametresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu;

❖ Tek başına 28mg/gün'den fazla MPH kullanan DEHB hastalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilen altı comet parametresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı;

❖ Tek başına 0,4mg/kg'dan az MPH kullanan DEHB hastalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilen altı comet parametresi arasından Baş Uzunluğu, Kuyruk Uzunluğu, Kuyruk Momenti, Kuyruk Migrasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ancak Baş Yoğunluğu ve Kuyruk Yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı;

❖ Tek başına 0,4mg/kg'dan fazla MPH kullanan DEHB hastalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilen altı comet parametresi arasından Kuyruk Uzunluğu, Kuyruk Momenti, Kuyruk Migrasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu ancak Baş Uzunluğu, Baş Yoğunluğu, Kuyruk Yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı;

❖ Tek başına SSGİ kullanan Depresyon hastalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilen altı comet parametresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu;

❖ Tek başına fluoksetin kullanan Depresyon hastalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilen altı comet parametresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı;

❖ Çalışmaya katılan MPH+SSGİ kullanan DEHB+Depresyon hastalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilen altı comet parametresi arasından Baş Uzunluğu, Baş Yoğunluğu, Kuyruk Yoğunluğu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ancak Kuyruk Uzunluğu, Kuyruk Momenti, Kuyruk Migrasyonu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı;

❖ Herhangi bir nedenle antipsikotik ilaç kullanan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilen altı comet parametresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı;

❖ Sigara içen ve sadece MPH kullanan DEHB hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilen altı comet parametresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunduğu;

❖ Sigara içmeyen ve MPH kullanan DEHB hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilen altı comet parametresi arasından Kuyruk Uzunluğu ve Kuyruk Migrasyonu parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu;

❖ Sigara içen ve sadece bir SSGİ kullanan Depresyon hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilen altı comet parametresi arasından Baş Uzunluğu ve Kuyruk Momenti parametreleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu;

❖ Sigara içmeyen ve sadece bir SSGİ kullanan Depresyon hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilen altı comet parametresi arasından Kuyruk Uzunluğu ve Kuyruk Migrasyonu parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu;

❖ Sadece MPH kullanan Erkek DEHB hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilen altı comet parametresi arasından Kuyruk Uzunluğu ve Kuyruk Migrasyonu parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu;

❖ Sadece MPH kullanan Kadın DEHB hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilen altı comet parametresi arasından Baş Uzunluğu, Kuyruk Uzunluğu ve Kuyruk Migrasyonu parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu;

❖ Sadece bir SSGİ kullanan Erkek Depresyon hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilen altı comet parametresi arasından sadece Baş Uzunluğu parametresi arasında anlamlı bir ilişki olduğu;

❖ Sadece bir SSGİ kullanan Kadın Depresyon hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilen altı comet parametresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı;

❖ Tek başına MPH kullanan hastaların ilaç dozu ile tedavi sonrası yapılan ASRS ölçeği puanı ve alt ölçeklerinden dikkat puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunduğu;

❖ Çalışmada ölçülen altı comet parametresinin tedavi öncesi değerleri arasında ve tedavi sonrası değerleri arasında ayrı ayrı istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association Diagnostic and statistical manual of mental disorder (Fourth Edition). Washington.D.C., American Psychiatric Association 1994.
2. Wender PH. Attention-deficit hyperactivity disorder in adults. *Psychiatric Clinical of North America*. 1998; 21: 761-74.
3. Wender PH. *Attention Deficit Disorder in Adults*, Oxford University Press 1995.
4. Biederman J, Faraone SV, Milberger S, Curtis S, Chen L, Marris A, Ouellette C, Moore P, Spencer T. Predictors of persistence and remission of ADHD: results from a four year prospective follow-up study of ADHD children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996; 35: 343-351.
5. Öncü B, Ölmez Ş. DEHB olan erişkinlerde nöropsikolojik bulgular. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2004; 15: 41-46.
6. Ratey JJ, Greenberg MS, Bemporad JR, Lindem KJ. Unrecognized ADHD in adults Presenting for Psychotherapy. *Journal Of Child Adolescent Psychopharmacology*. 1992; 2: 267-275.
7. Kimko HC, Cross JT, Abernethy DR. Pharmacokinetics and clinical effectiveness of methylphenidate. *Clin Pharmacokinet*. 1999; 37: 457-70.
8. Teo SK, San RH, Wagner VO, Gudi R, Stirling DI, Thomas SD, Khetani VD. D-Methylphenidate is non-genotoxic in in vitro and in vivo assays. *Mutat Res*. 2003; 537: 67-79.
9. Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, Bernet W, Arnold V, Beitchman J, et al. summary of the practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001; 40: 1352-5.
10. Klein-Schwartz W. Abuse and toxicity of methylphenidate. *Curr Opin Pediatr*. 2002; 14: 219-23.
11. Klein-Schwartz W. Pediatric methylphenidate exposures: 7-year experience of poison centers in the United States. *Clin Pediatr (Phila)*. 2003; 42: 159-64.

12. El-Zein RA, Abdel-Rahman SZ, Hay MJ, Lopez MS, Bondy ML, Morris DL, Legator MS. Cytogenetic effects in children treated with methylphenidate. *Cancer Lett.* 2005; 230: 284–91.
13. Suter W, Martus HJ, Elhajouji A. Methylphenidate is not clastogenic in cultured human lymphocytes and in the mouse bone-marrow micronucleus test. *Mutat Res.* 2006; 607: 153–9.
14. Biederman J, Spencer TJ, Wilens TE, Prince JB, Faraone SV. Treatment of ADHD with stimulant medications: response to Nissen perspective in the New England Journal of Medicine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006; 45: 1147–1150.
15. Tekneci B. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite tanısı konmuş bireylerde metilfenidat kullanımına bağlı genotoksisite riskinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Toksikoloji AD. 2012.
16. National Toxicology Program. NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Methylphenidate Hydrochloride (CAS No. 298-59-9) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser.* 1995; 439: 1–299.
17. Mortelmans Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B, Zeiger E. Salmonella mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ Mutagen.* 1986; 8 Suppl 7: 1–119.
18. Andrezza AC, Frey BN, Valvassori SS, Zanotto C, Gomes KM, Comim CM, Cassini C, Stertz L, Ribeiro LC, Quevedo J, Kapczinski F, Berk M, Gonçalves CA. DNA damage in rats after treatment with methylphenidate. *Prog Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry.* 2007; 31: 1282–1288.
19. Hunziker ME, Suehs BT, Bettinger TL, Crismon ML. Duloxetine hydrochloride: a new dual-acting medication for the treatment of major depressive disorder. *Clin Ther.* 2005; 27: 1126–41.
20. Gupta S, Nihalani N, Masand P. Duloxetine: review of its pharmacology, and therapeutic use in depression and other psychiatric disorders. *Ann Clin Psychiatry.* 2007; 19: 125–32.
21. Rénéric JP, Lucki I. Antidepressant behavioral effects by dual inhibition of monoamine reuptake in the rat forced swimming test. *Psychopharmacology (Berl).* 1998; 136: 190–7.

22. Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad L, Threlkeld PG, Shaw JL, Thompson L, Nelson DL, et al. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacology*. 2001; 25: 871–80.
23. Pereira P, Giancesini J, da Silva Barbosa C, Cassol GF, Von Borowski RG, Kahl VF, Cappelari SE, Picada JN. Neurobehavioral and genotoxic parameters of duloxetine in mice using the inhibitory avoidance task and comet assay as experimental models. *Pharmacol Res*. 2009; 59: 57-61.
24. Davies TS, Klowe WM. Preclinical toxicological evaluation of Sertraline hydrochloride, *Drug. Chem. Toxicol*. 1998; 21: 163-79.
25. Bozkurt G, Abay E, Ates I, Karabogaz G, Ture M, Savran FO, Palanduz S, Temocin K, Algunes C. Clastogenicity of selective serotonin-reuptake inhibitors. *Mutat Res*. 2004; 558: 137-44.
26. Togar B, Turkez H, Tatar A, Kirkpınar I, Hacimuftuoglu A, Geyikoglu F, Keles MS, Dirican E. The genotoxic potentials of some atypical antipsychotic drugs on human lymphocytes. *Toxicol Ind Health*. 2012; 28: 327-33.
27. Biederman J, Faraone SV, Spencer TJ, Taylor A, Blier HK. Patterns of psychiatric comorbidity, cognition and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 1993; 150: 1792–1798.
28. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O. 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.
29. Öncü B, Karakaş S (Editör). Yetişkinlerde Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. *Kognitif Nörobilimler, MN Medikal ve Nobel Tıp Kitabevi*. 2008; 417–436.
30. Karapidaki I, Ekonomopoulou MT, Akritopoulou K, Anestakis D, Iakovidou-Kritsi Z. Cytogenetic effects of valproic acid and ziprasidone in human lymphocyte cultures. *Neuropsychobiology*. 2011; 64: 219-23.

31. Togar B, Turkez H, Tatar A, Kirkpinar I, Hacimuftuoglu A, Geyikoglu F, Keles MS, Dirican E. The genotoxic potentials of some atypical antipsychotic drugs on human lymphocytes. *Toxicol Ind Health*. 2012; 28: 327-33.
32. Schachar RJ. Hyperkinetic Syndrome: historical development of the concept. In: Taylor EA (ed). *The Overactive Child*. Spastics International Medical Publications. 1986: 19-41.
33. Thorley G. Hyperkinetic syndrome of childhood: clinical characteristics. *Br J Psychiatry*. 1984; 144: 16-24.
34. Still GF. Some abnormal physical conditions in children. *Lancet* 1902; 1: 1008-1012, 1077-1082, 1163-68.
35. Mekkades NM. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tarihçesi ve epidemiyolojik incelemeler. *Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları*. 1998; 3: 393-9.
36. Barkley RA, Murphy KR, Fischer M. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adults. What the Science Says*. 1st Ed. New York, The Guilford Press; 2008.
37. Weis M, Weis G. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook*, Lewis M. Lippincott Williams & Wilkins, Third ed. Philadelphia 2002.
38. Özdemiroğlu FA, Yargıç İ, Oflaz S. Genel psikiyatri polikliniğinde erişkinlerde dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu sıklığı ve dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğua eşlik eden diğer psikiyatrik bozukluklar. *Nöropsikiyatri arşivi dergisi*. 2011; 48: 119-24.
39. Hartocollis P. The syndrome of minimal brain dysfunction in young adult patients. *Bull Menninger Clin*. 1968; 32: 102-14.
40. Şimşek D. Denizli kent merkezinde erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun yaygınlığı. *Uzmanlık Tezi (yayımlanmamış)*. Denizli, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD. 2011.
41. Wood DR, Reimherr FW, Wender PH, Johnson GE. Diagnosis and treatment of minimal dysfunction in adults: a preliminary report. *Arch Gen Psychiatry*. 1976; 33: 1453-60.

42. Laurence L, Greenhill M. Attention-deficit hyperactivity disorder in children. In: Garfinkel B D, Carlson G A, Weller EB, Eds. *Psychiatric Disorders in Children and Adolescent*, Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1990: 183-193.
43. Şenol S. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. Koroğlu E, Güleç C, eds. *Psikiyatri Temel Kitabı*. Ankara: HYB Basın Yayın 2007: 823-837.
44. Amerikan Psikiyatri Birliği: Psikiyatride hastalıkların tanımlanması ve sınıflandırılması el kitabı (DSM-IV-TR). Çeviren: Koroğlu E, 4. Baskı, Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2001: 55-58.
45. World Health Organization website. New York: ICD-10. Available from: URL <http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online>.
46. Fayyad J, DeGraaf R, Kessler R, Alonso J, Angermeyer M, Demyttenaere K. et al. Cross-National Prevalence And Correlates Of Adult Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *British Journal of Psychiatry*. 2007; 190: 402-9.
47. 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.
48. Diagnosis and Treatment of ADHD NIH Consensus Development Conference Statement; Maryland, USA. 1998: 1-37.
49. Ercan ES. Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. İstanbul: Dönence Yayınevi, 2010.
50. Arnold LE, Jensen PS. Attention-deficit disorder. In: HI Kaplan, BJ Sadock, editors. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 6nd ed. Baltimore, Williams and Wilkins. 1995; 2295-310.
51. Faraone SV, Doyle AE. The nature and heritability of attention deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am*. 2001; 10: 299- 316.
52. Biederman JF, Faraone SV. Current concepts on the neurobiology of ADHD. *J.Atten. Dis*. 2002; 6: 7.
53. Hechtman L. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Saddock BJ, Saddock VA (eds.) *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. USA: Lippincott Williams and Wilkins, 2005; 2679-2692.

54. Faraone SV. Genetics of childhood disorders: ADHD is genetically heterogenous? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000; 39: 1455-7.
55. Sharp WS, Gottesman RF, Greenstein DK, Ebens CL, Rapoport JL, Castellanos FX. Monozygotic twins discordant for attention deficit/hyperactivity disorder: ascertainment and clinical characteristics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003; 42: 93-7.
56. Zoroğlu SS, Erdal ME, Alaşehirli B, Erdal N, Sivaslı E, Tutkun H, Savaş HA, Herken H. Significance of serotonin transporter gene 5-HTTLPR and variable number of tandem repeat polymorphism in attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology*. 2002; 45: 176-81.
57. Quist JF, Barr CL, Schachar R, Roberts W, Malone M, Tannock R, Basile VS, Beitchman J, Kennedy JL. The serotonin 5-HT1B receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 2003; 8: 98-102.
58. Chen C, Chen S, Mill J, Huang Y, Lin S, Curran S. The dopamine transporter gene is associated with attention-deficit hyperactivity disorder in a Taiwanese sample. *Molecular Psychiatry*. 2003; 8: 393–396.
59. Langley K, Marshall L, Van den Bree M, Thomas H, Owen M, O'Donovan M. Association of the dopamine d4 receptor gene 7-repeat allele with neuropsychological test performance of children with ADHD. *American Journal of Psychiatry*. 2004; 161: 133–138.
60. Lowe N, Kirley A, Hawi Z, Sham P, Wickham H. Joint analysis of the DRD5 marker concludes association with attention-deficit/hyperactivity disorder confined to the predominantly inattentive and combined subtypes. *Am J Hum Genet*. 2004; 74: 348-56.
61. 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.
62. Herken H, Erdal ME, Kenar AN, Unal GA, Cakaloz B, Ay ME, Yücel E, Edgünlü T, Sengül C. Association of SNAP-25 Gene Ddel and MnlI Polymorphisms with Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Psychiatry Investig*. 2014; 11: 476-80.

63. Nigg J, Nikolas M, Burt SA. Measured gene-by-environment interaction in relation to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2010; 49: 863-873.
64. Biederman J, Faraone SV, Spencer T, Mick E, Lapey KA. Gender differences in a sample of adult with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res*. 1994; 53: 13–29.
65. Faraone SV, Biederman J. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am*. 1994; 3: 285-99.
66. Sayal K, Taylor E, Beecham J, Byrne P. Pathways to care in children at risk of attention-deficit hyperactivity disorder. *Br. J. Psychiatry*. 2002; 181: 43-48.
67. Keown L J, Woodward L J. Early parent-child relations and family functioning of preschool boys with pervasive hyperactivity. *Journal Abnormal Child psychol*. 2002; 30: 541-53.
68. Woodward L, Taylor E, Dowdney L. The Parenting and Family Functioning of Children with Hyperactivity. *J Child Psychol Psychiatry*. 1998; 39: 161-169.
69. Millichap JG. Etiologic classification of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2008; 121: 358-365.
70. Knopik VS, Heath AC, Jacob T, Slutske WS, Bucholz KK, Madden PAF. et al. Maternal alcohol use disorder and offspring ADHD. Disentangling genetic and environmental effects using a children-of-twins design. *Psychol Med*. 2006; 36: 1461–1471.
71. Mesulam M-M. A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Ann Neurol*. 1981; 10: 309-325.
72. Mattes JA. The role of frontal lobe dysfunction in childhood hyperkinesis. *Compr Psychiatry*. 1980; 21: 358-69.
73. Zametkin AJ, Nordahl TE, Gross M, King AC, Semple WE, Rumsey J, Hamburger S, Cohen RM. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N Engl J Med*. 1990; 323: 1361-6.
74. Mega MS, Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994; 6: 358-70.

75. Godefroy O, Rousseaux M, Binary choice in patients with prefrontal or posterior brain damage. A relative judgement theory analysis. *Neuropsychologia*. 1996; 34: 1029-38.
76. Goldman-Rakic PS. Memory: recording experience in cells and circuits: diversity in memory research. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996; 93: 13435-7.
77. Knight RT, Staines WR, Swick D, Chao LL Prefrontal cortex regulates inhibition and excitation in distributed neural networks *Acta Psychol(Amst)*. 1999; 101: 159-78.
78. Castellanos FX. Neuroimaging of attention deficit hyperactivity disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. 1997; 6: 383- 411.
79. Türkbay T, Söhmen T. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. *Psikiyatridünyası*. 2000; 4: 57-63.
80. 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.
81. Seidman LJ, Valera EM, Makris N. Structural brain imaging of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry*. 2005; 57: 1263-72.
82. Erdoğan M. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda frontal ve parietal bölge disfonksiyonları. *Klinik Psikiyatri*. 2002; 5: 145-50.
83. 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.
84. 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.
85. Saigal S, Pinelli J, Hoult L, Kim MM, Boyle M. Psychopathology and social competencies of adolescent who were extremely low birth weight. *Peditrics*. 2003; 111: 969-75.

86. Hack M, Youngstrom EA, Cartar L, Schluchter M, Taylor HG, Flannery D, et al. Behavioral outcomes and evidence of psychopathology among very low birth weight infants at age 20 years. *Pediatrics*. 2004; 114: 932-40.
87. Faraone SV, Biederman J. Neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 1998; 44: 951-8.
88. 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.
89. Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren MC. Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004; 158: 1113–1115.
90. 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- 99.
91. Çetin FÇ, Coşkun A, Pehlivan Türk B, İşeri E, Türkbay T, Miral S. Eds. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derneği Yayınları: 3.baskı, 2008: 293-312.
92. Needleman HL, Schell A, Bellinger D, Leviton A, Allred EN. The longterm effects of exposure to low doses of lead in childhood. An 11-year followup report. *N Engl J Medicine*. 1990; 322: 83–88.
93. Bekaroğlu M, Aslan Y, Gedik Y, Değer O, Mocan H. Relationships between serum free fatty acids and zinc and attention deficit hyperactivity disorder: A research note. *J. Child Psychol. Psychiatry*. 1996; 37: 225-227.
94. Kozielec T, Starobrat HB, Kotkowiak L. Deficiency of certain trace elements in children with hiperactivity. *Psychiatry pol*. 1994; 28: 345-353.
95. Boris M, Mandel FS. Foods and additives are common causes of the attention deficit hyperactive disorder in children. *Ann Allergy*. 1994; 72: 462-8.
96. 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.
97. Yüksel N. Temel Psikofarmakoloji. Ankara: Tuna Matbaacılık 2010: 41-88.

98. Ercan ES, Aydın C. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Özellikleri, Tedavisi, Çocuklarda ve Erişkinlerdeki Belirtileri, İstanbul, Gendas A.S. 2005: 25-63.
99. Yeo RA, Hill DE, Campbell RA, Vigil J, Petropoulos H, Hart B et al. Proton magnetic resonance spectroscopy investigation of the right frontal lobe in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2003; 42: 303-310.
100. Servan-Schreiber D, Carter CS, Bruno RM, Cohen JD Dopamine and the mechanisms of cognition: Part II. D-amphetamine effects in human subjects performing a selective attention task. *Biol Psychiatry.* 1998; 4: 723-9.
101. Nieoullon A. Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Prog. Neurobiology.* 2002; 67: 53-88.
102. Stahl SM. Temel Psikofarmakoloji. Çev eds.: Taneli B, Taneli Y. 2.baskı., Ankara, Yelkovan Yayıncılık. 2003; 59-467.
103. Cabral P. Attention deficit disorders: Are we barking up the wrong tree? *Eur J Paediatr Neurol.* 2006; 10: 66–77.
104. Mick E, Biederman J, Faraone S V, Sayer J, Kleinman S. Case-control study of attention deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use and drug use during pregnancy. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* 2002; 41: 378-385.
105. Pliszka SR, McCracken JT, Maas JW. Catecholamines in attention deficit/hyperactivity disorders: current perspectives. *Arch Gen Psychiatry.* 1996; 35: 264-272.
106. 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.
107. Perlov E, Philipsen A, Hesslinger B, Buechert M, Ahrendts J, Feige B, Bubl E, Hennig J, Ebert D, Tebartz van Elst L. Reduced cingulate glutamate/glutamine-to-creatine ratios in adult patients with attention deficit/hyperactivity disorder- A magnet resonance spectroscopy study. *J Psychiatr Res.* 2007; 41: 934-941.

108. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Revised. Washington, D.C. American Psychiatric Press, 2000.
109. Adler L, Cohen J. Diagnosis and evaluation of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2004; 27: 187-201.
110. Wasserstein J. Diagnostic issues for adolescents and adults with ADHD. *JCLP.* 2005; 61: 535-547.
111. Weis M, Murray C. Assessment and management of attention-deficit hyperactivity disorder in adults. *CMAJ.* 2003; 168: 715-22.
112. Kessler RC, Lane M, Stang PE, van Brunt DL. The prevalence and workplace costs of adult attention deficit hyperactivity disorder in a large manufacturing firm. *Psychol Med.* 2008; 21: 1-11.
113. Brambilla G, Mattioli F, Martelli A. Genotoxic and carcinogenic effects of antipsychotics and antidepressants. *Toxicology.* 2009; 261: 77-88.
114. 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 Psych.* 1993; 50: 885-890.
115. Adler L, Cohen J. Diagnosis and evaluation of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2004; 27: 187-201.
116. Wasserstein J. Diagnostic issues for adolescents and adults with ADHD. *JCLP.* 2005; 61: 535-547.
117. Tuğlu C, Şahin ÖÖ. Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu: Nörobiyoloji, tanı sorunları ve Klinik Özellikler. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar.* 2010; 2: 75-116.
118. Elliott H. Attention deficit hyperactivity disorder in adults: a guide for the primary care physician. *South Med J.* 2002; 95: 736-742.
119. Rickel AU, Brown RT. Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adults. 1st Ed., Germany, Hogrefe Huber Publishers. 2007: 1-57.

120. Weiss M, Hetchman LT, Weis G. ADHD in Adults. A Guide to Current Theory, Diagnosis and Treatment. 1st Ed. Maryland, John Hopkins University Pres. 1999: 1-345.
121. Torun NY, Özşahin A, Sütçigil L. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Yetişkinlikteki Yansımaları. Klinik Psikiyatri. 2009; 12: 43-50.
122. Yapıcıoğlu B, Kavakcı Ö, Güler As, Semiz M, Doğan O. Sivas il merkezinde erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun yaygınlığı ve eşlik eden eksen-I, eksen-II tanıları. Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2011; 12: 177-184.
123. Hechtman L, McGough JJ. Dikkat Eksikliği Bozuklukları. In: Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (Çev: Öner Ö, Aysev A.). Aydın H, Bozkurt A. (Editörler). 8.baskı. Ankara, Güneş Tıp Kitabevi. 2007; 3183-3205.
124. Adler LA, Spencer TJ, Stein MA, Newcorn JH. Best practices in adult ADHD: Epidemiology, impairments, and differential diagnosis. CNS Spectr. 2008; 13: 2-19.
125. Weiss M, Hetchman LT, Weis G. ADHD in Adults. A Guide to Current Theory, Diagnosis and Treatment. 1st Ed. Maryland, John Hopkins University Pres. 1999: 1-345.
126. Sobanski E. Psychiatric comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2006; 256: 26–31.
127. McGough JJ, Smalley SL, McCracken JT. Psychiatric comorbidity in adult attention deficit hyperactivity disorder: Findings from multiplex families. Am J Psychiatry. 2005; 162: 1621–1627.
128. Weiss M, Hetchman LT, Weis G. ADHD in Adults. A Guide to Current Theory, Diagnosis and Treatment. 1st Ed. Maryland, John Hopkins University Pres. 1999: 1-345.
129. Philipsen A, Heblinger B, van Elst LT. Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adulthood Diagnosis, Etiology and Therapy. Dtsch. Arztebl. Int. 2008; 105: 311-317.
130. Sobanski E, Brüggemann D, Alm B. Psychiatric comorbidity and functional impairment in a clinically referred sample of adults with attentiondeficit/hyperactivity disorder (ADHD). Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2007; 11: 712-718.

131. Shur S, Gau F. Parental and family factors for attention-deficit hyperactivity disorder in Taiwanese children. *Aust NZ J Psychiatry*. 2007; 41: 688-696.
132. Minde K, Eakin L, Hechtman L. The psychosocial functioning of children and spouses of adults with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry*. 2003; 44: 637–646.
133. Fischer AG, Bau CHD, Grevet EH. The role of comorbid major depressive disorder in the clinical presentation of adult ADHD. *J Psychiatr Res*. 2007; 41: 991–996.
134. Hatzinge RM. Neuropeptides and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) system: Review of recent research strategies in depression. *World J Biol Psychiatry*. 2000; 1: 105-11.
135. Poginsky B, Westendorf J, Prosenc N, Kuppe M, Marquardt H. St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.). Genotoxicity induced by quercetin content. *Deut. Apotheker. Zeitung*. 1988; 128: 13464 –13466.
136. Okpanyi SN, Lidzba H, Scholl BC, Miltenburger HG. 1990. The genotoxicity of a standardized *Hypericum* extract. *Arzneim. Forsch*. 40: 851– 855.
137. 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.
138. Öncü B. Yetişkinlerde Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. Editör: Karakaş S. *Kognitif Nörobilimler*. İstanbul: MN Medikal ve Nobel Tıp Kitabevi 2008: 417-36.
139. Zhou J. Norepinephrine transporter inhibitors and their therapeutic potential. *Drugs Future*. 2004; 29: 1235-44.
140. 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.
141. Andrews G. Should depression be managed as a chronic disease? *British Medical Journal*. 2001; 322: 419- 421.

142. Judd LL. The clinical course of unipolar major depressive disorders. Archives of General Psychiatry. 1997; 54: 989-991.
143. Georgotas A. Evolution of the concepts of depression and mania. In: Georgotas A, Cancro R, editors. Depression and mania. New York: Elsevier Science Publishing Co, Inc; 1988; 3-12.
144. Berrios GA. Depressive and Manic States During the Nineteenth Century. In: Georgotas A, Cancro R, editors. Depression and mania. New York: Elsevier Science Publishing Co, Inc; 1988.
145. Cowen P, Harrison P, Burns T. Shorter Oxford Textbook of Psychiatry (6th ed). Oxford University Press, Oxford. 2012; 214.
146. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry - Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry (10th ed) Lippincott Williams & Wilkins Company-Wolters Kluwer Business, Philadelphia (PA) 2007; 527-578.
147. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (4th ed). APA, Washington DC; Koroğlu E. (Çeviri editörü). Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. Hekimler Yayın Birliği, Ankara: 1994.
148. Kılıç C. Türkiye Ruh Sağlığı Profili: Erişkin nüfusta ruhsal hastalıkların yaygınlığı, ilişkili faktörler, yeti yitimi ve ruh sağlığı hizmeti kullanımı sonuçları: Ankara T.C. Sağlık Bakanlığı, 1998.
149. Isık E. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık, 2003.
150. Pedro L, Delgado MD, Francisco A. Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı. İstanbul: Sigma Publishing. 2007; 101-116.
151. Sadock B, Sadock VA. Kaplan&Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. Aydın H, Bozkurt A. (Editörler). Ankara, Güneş Tıp Kitabevi Türkçe 8. Baskı 2007; Cilt 1: 60-71.
152. Golinkoff M, Sweeney A. Cognitive impairments in depression. J. Affect. Disord. 1989; 105-112.
153. Drevets WC. Functional Neuroimaging Studies Of Depression: The Anatomy of Melancholia. AnnuRevMed. 1998; 49: 341-361.

154. Özpoyraz N. Depresyonda Nöroanatomik Bağlantılar. Klinik psikiyatri. 2002; Ek 4: 68-72.
155. Kendler KS, Kessler RC, Walters EE, MacLean C, Neale MC, Heath AC, et al. Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. *Am J Psychiatry*. 1995; 152: 833-42.
156. Ünal S, Küey L, Güleç C, Bekaroğlu M,;. Depresif bozukluklarda risk etmenleri. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2002; 8: 5-15.
157. Sadock B, Sadock VA. Klinik Psikiyatri. 9th ed: Lippincott Williams& Wilkins Companies; 2005.
158. Sadock B, Sadock VA. Sadock MD. Klinik Psikiyatri. 2 ed. Ankara: Güneş Kitapevi; 2005.
159. Shea MT, Widiger TA, Klein MH. Comorbidity of personality disorder and depression: Implications for treatment. *J Consult Clin Psychol*. 1992; 60: 857-68.
160. Newton-Howes G, Tyrer P, Johnson T. Personality disorder and the outcome of depression: meta-analysis of published studies. *Br J Psychiatry*. 2006; 188: 13-20.
161. Crane GE. The psychiatric side-effects of iproniazid. *Am J Psychiatry*. 1956; 112: 494– 501.
162. Zeller EA. Amine oxidases: inhibition of monoamine oxidase by 1 isonicotinyl-2- thiumispropyl hydrazine. *J Biol Chem*. 1955; 214: 267–274.
163. Lieberman JA. History of the use of antidepressants in primary care. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry*. 2003; 5[suppl 7]: 6–10.
164. Fuller RW, Perry KW, Molloy BB. Effect of an uptake inhibitor on serotonin metabolism in rat brain: studies with 3 (p-trifluoromethylphenoxy)- N-methyl-3-phenylpropylamine (Lilly 110140). *Life Sci*. 1974; 15: 1161–1171.
165. Stahl SM, Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications, Third edition. Cambridge University Press,Cambridge; New York, 2008.

166. Cetin M. Psikofarmakoterapinin genel ilkeleri, İcinde: Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Cilt I: Şizofreni. Editorler Ceylan ME, Cetin M. 4. Baskı, İstanbul, Kure. 2009, 849-861.
167. Bauer M, Monz BU, Angel L ve ark. Prescribing patterns of antidepressants in Europe: results from the Factors Influencing Depression endpoints Research (FINDER) study. *Eur Psychiatry*. 2008; 23: 66-73.
168. Berman RM, Marcus RN, Swanink R, McQuade RD, Carson WH, Corey-Lisle PK, Khan A: The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68: 843-853.
169. Berman RM, Fava M, Thase ME, Trivedi MH, Swanink R, McQuade RD, Carson WH, Adson D, Taylor L, Hazel J, MarcusRN: Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: a double-blind, placebo controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *CNS Spectr*. 2009; 14: 197-206.
170. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, Cilt: 20, Ek Sayı 1, 2010 / Bulletin of Clinical Psychopharmacology, Vol: 20, Supplement 1, 2010.
171. Papakostas GI, Shelton RC, Smith J, Fava M. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68: 826-831.
172. Kent C. Mutagens, Teratogens and Carcinogens, in “Basics of Toxicology”,1998.
173. Kulaksız G, Sancar A. Nükleotid Eksizyon Onarımı ve Kanser. *Türk Biyokimya Dergisi*. 2007; 32; 104-11.
174. Jackson AL, Loeb LA. The contribution of endogenous sources of DNA damage to the multiple mutations in cancer. *Mutat. Res*. 2001; 477: 7-21.
175. Friedberg EC. DNA Repair, s:1-2. Freeman WH and Company, New York, 1984.
176. Zhang Y, Rohde LH, Wu H. Involvement of Nucleotide Excision and Mismatch Repair Mechanisms Current Genomics. 2009; 10: 250-258
177. Bohr VA. DNA repair fine structure and its relations to geno-mic instability. *Carcinogenesis*. 1995; 16: 2885-92.

178. Norbury CJ, Hickson ID. Cellular responses to DNA damage. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2001; 41: 367-401.
179. Kelly JP, Rosenberg L, Palmer JR, Rao RS, Strom BL, Stolley PD, Zauber AG. Risk of Breast Cancer According to Use of Antidepressants, Phenothiazines, and Antihistamines. *Am. J Epidemiol.* 1999; 150: 861-868.
180. Kramer PJ. Genetic Toxicology. *J Pharm. Pharmacol.* 1998; 50: 395-405.
181. Klaassen CD, Amdur MO, Doull J. Casarett And Doull's Toxicology, The Basic Science For Poisons, Fifth Edition, McGrawhill, 1996.
182. Lu FC, Kacew S. Lu's Basic Toxicology. Fourth Edition, Taylor & Francis, London, 2002.
183. Brusick D. Principles Of Genetic Toxicology, Second Edition, Plenum Pres, New York, London, 1987.
184. Jacobson-Kram D, Albertini RJ, Branda RF, Falta MT, Iype PT, Kolodner K, Liou SH, Mediarmaid MA, Morris M, Nicklas JA, O'neil JP, Poirier MC, Putman D, Strickland PT, Williams JR, Xiao O. Measurement Of Chromosomal Aberrations, Sister Chromatid Exchange, Hprt Mutations, And Dna Adducts In Peripheral Lymphocytes Of Human Populations At Increased Risk For Cancer. *Environ. Health Perspect.* 1993; 101 Suppl 3: 121-5.
185. Douglas GR, Blakey DH, Clayson DB. International Commission for Protection against Environmental Mutagens and Carcinogens. ICPENMC working paper No. 5. Genotoxicity tests as predictors of carcinogens: an analysis. *Mutat Res.* 1988; 196: 83-93.
186. Jena GB, Kaul CL, Ramaro P. Genotoxicity testing a regulatory requirement for drug discover and development: impact of ich guidelines. *Indian Journal of Pharmacology.* 2002; 34: 86-89.
187. Kurtulmuş S, Aydın AK. Dental Döküm Alaşımlarının Genotoksisite, Mutajenisite ve Karsinogenisitesi. Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi. 2007; 16: 73-78.
188. Gichner T, Znidar I, Wagner ED, Plewa MJ. The use of higher plants in the comet assay. In: *The Comet Assay in Toxicology* Edited by Alok Dhawan and Diana Anderson. Royal Society of Chemistry. 2009; 98- 119.

189. The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to the classification 1988-1989. World Health Organisation, Geneva.
190. Ecobichon DJ. Toxic effects of pesticides. In: Klaassen CD(ed.) Casarett and Doull's toxicology. The basic science of poisons. McGraw-Hill, New York. 2001; 763-810.
191. Tice RR, Agurell E, Anderson D, Burlinson B, Hartmann A, Kobayashi H. The single cell gel/comet assay: guidelines for in vitro and in vivo genetic toxicology testing. *Environmental Molecular Mutagenesis*. 2000; 35: 206-21.
192. Gichner T, Znidar I, Wagner ED, Plewa MJ. The use of higher plants in the comet assay. In: *The Comet Assay in Toxicology* Edited by Alok Dhawan and Diana Anderson. Royal Society of Chemistry. 2009; 98-119.
193. Kocyigit A, Keles H, Selek S, Guzel S, Celik H, Erel O. Increased DNA damage and oxidative stress in patients with Cutaneous leishmaniasis. *Mutation Research*. 2005; 585: 71-78.
194. Lin A, Zhang X, Chen M, Cao Q. Oxidative stress and DNA damages induced by cadmium accumulation. *Journal of Environmental Science*. 2007; 19: 596-602.
195. Gichner T, Znidar I. ve Szakova J. Evaluation of DNA damage and mutagenicity induced by lead in tobacco plants. *Mutation Research*. 2008; 652: 186-190.
196. Singh NP, McCoy MT, Tice RR, Schneider EL. A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells. *Experimental Cell Research*. 1988; 175: 184-91.
197. Dikilitaş M, Koçyiğit A. Canlılarda “tek hücre jel elektroforez” yöntemi ile DNA hasar analizi (teknik not): comet analiz yöntemi. *HR.Ü.Z.F. Dergisi*.2010; 14: 77- 89.
198. Green MH, Lowe JE, Delaney CA, Green IC. Comet assay to detect nitric oxide-dependent DNA damage in mammalian cells. *Methods Enzymol*. 1996; 269: 243-66.
199. Collins AR. The comet assay for DNA damage and repair: principles, applications, and limitations. *Mol Biotechnol*. 2004; 26: 249-61.

200. McKelvey-Martin VJ, Green MH, Schmezer P, Pool-Zobel BL, De M  o MP, Collins A. The single cell gel electrophoresis assay (comet assay): a European review. *Mutat Res.* 1993; 288: 47-63.
201. Alapetite C, Benoit A, Moustacchi E, Sarasin A. The comet assay as a repair test for prenatal diagnosis of Xeroderma pigmentosum and trichothiodystrophy. *J Invest Dermatol.* 1997; 108: 154-9.
202. Rajeswari N, Ahuja YR, Malini U, Chandrashekar S, Balakrishna N, Rao KV, Khar A. Risk assessment in first degree female relatives of breast cancer patients using the alkaline Comet assay. *Carcinogenesis.* 2000; 21: 557-61.
203. Jałoszyński P, Kujawski M, Czub-Swierczek M, Markowska J, Szyfter K. Bleomycin-induced DNA damage and its removal in lymphocytes of breast cancer patients studied by comet assay. *Mutat Res.* 1997; 385: 223-33.
204. Brozovic G, Orsollic N, Knezevic F, Horvat Knezevic A, Benkovic V, Sakic K, Hrgovic Z, Bendelja K, Fassbender WJ. Genotoxicity and cytotoxicity of cisplatin treatment combined with anaesthetics on EAT cells in vivo. *Onkologie.* 2009; 32: 337-43.
205. Dinçer Y, Akçay T, Alademir Z, Ilkova H. Assessment of DNA base oxidation and glutathione level in patients with type 2 diabetes. *Mutat Res.* 2002; 505: 75-81.
206. Collins AR, Raslová K, Somorovská M, Petrovská H, Ondrusová A, Vohnout B, Fábry R, Dusinská M. DNA damage in diabetes: correlation with a clinical marker. *Free Radic Biol Med.* 1998; 25: 373-7.
207. Dinçer Y, Akçay T, Ilkova H, Alademir Z, Ozbay G. DNA damage and antioxidant defense in peripheral leukocytes of patients with Type I diabetes mellitus. *Mutat Res.* 2003; 527: 49-55.
208. Kleiman NJ, Spector A. DNA single strand breaks in human lens epithelial cells from patients with cataract. *Curr Eye Res.* 1993; 12: 423-31.
209. McCurdy D, Tai LQ, Frias S, Wang Z. Delayed repair of DNA damage by ionizing radiation in cells from patients with juvenile systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Radiat Res.* 1997; 147: 48-54.
210. Altindag O, Karakoc M, Kocyigit A, Celik H, Soran N. Increased DNA damage and oxidative stress in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Biochem.* 2007; 40: 167-71.

211. Dinger Y, Akcay T, Erdem T, Ilker Saygili E, Gundogdu S. DNA damage, DNA susceptibility to oxidation and glutathione level in women with polycystic ovary syndrome. *Scand J Clin Lab Invest.* 2005; 65: 721-8.
212. Kruman II, Kumaravel TS, Lohani A, Pedersen WA, Cutler RG, Kruman Y, et al. Folic acid deficiency and homocysteine impair DNA repair in hippocampal neurons and sensitize them to amyloid toxicity in experimental models of Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2002; 22: 1752-62.
213. Migliore L, Fontana I, Trippi F, Colognato R, Coppedè F, Tognoni G, et al. Oxidative DNA damage in peripheral leukocytes of mild cognitive impairment and AD patients. *Neurobiol Aging.* 2005; 26: 567-73.
214. Ozcagli E, Sardas S, Biri A. Assessment of DNA damage in postmenopausal women under hormone replacement therapy. *Maturitas.* 2005; 51: 280-5.
215. Betti C, Davini T, Giannessi L, Loprieno N, Barale R. Microgel electrophoresis assay (comet test) and SCE analysis in human lymphocytes from 100 normal subjects. *Mutat Res.* 1994; 307: 323-33.
216. Lewis SE, Agbaje IM. Using the alkaline comet assay in prognostic tests for male infertility and assisted reproductive technology outcomes. *Mutagenesis.* 2008; 23: 163-70.
217. Fraga DB, Deroza PF, Ghedim FV, Steckert AV, De Luca RD, Silverio A, Cipriano AL, Leffa DD, Borges GD, Quevedo J, Pinho RA, Andrade VM, Dal-Pizzol F, Zugno AI. Prenatal exposure to cigarette smoke causes persistent changes in the oxidative balance and _____ in DNA structural integrity in rats submitted to the animal model of schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2011; 45: 1497-503.
218. Diehl LA, Alvares LO, Noschang C, Engelke D, Andreazza AC, Goncalves CAS, Quillfeldt JA, Dalmaz C, Long-Lasting Effects of Maternal Separation on an Animal Model of Post-Traumatic Stress Disorder: Effects on Memory and Hippocampal Oxidative Stress *Neurochem Res.* 2012; 37: 700–707.
219. Andreazza AC, Frey BN, Erdtmann B, Salvador M, Goncalves CA, Kapczinski F. DNA damage in bipolar disorder, *Psychiatry Res.* 2007; 153: 27-32.
220. Psimadas D, Messini-Nikolaki N, Zafiropoulou M, Fortos A, Tsilimigaki S, Piperakis SM. DNA damage and repair efficiency in lymphocytes from schizophrenic patients. *Cancer Letters.* 2004; 204: 33-40.

221. Dunnick JK, Hailey JR. Experimental studies on the long-term effects of methylphenidate hydrochloride Toxicology. 1995; 103: 77-84.
222. Ponsa I, Ramos-Quiroga JA, Ribasés M, Bosch R, Bielsa A, Ordeig MT, Morell M, Miró R, de Cid R, Estivill X, Casas M, Bayés M, Cormand B, Hervás A. Absence of cytogenetic effects in children and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with methylphenidate. *Mutat Res.* 2009; 666: 44-9.
223. Andreazza AC, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Stertz L, Zanotto C, Ribeiro L, Giasson K, Valvassori SS, Réus GZ, Salvador M, Quevedo J, Gonçalves CA, Kapczinski F. Effects of mood stabilizers on DNA damage in an animal model of mania. *J Psychiatry Neurosci.* 2008; 33: 516-24.
224. Witt KL, Malarkey DE, Hobbs CA, Davis JP, Kissling GE, Caspary W, Travlos G, Recio L. No increases in biomarkers of genetic damage or pathological changes in heart and brain tissues in male rats administered methylphenidate hydrochloride (Ritalin) for 28 days. *Environ Mol Mutagen.* 2010; 51: 80-8.
225. Picada JN, Dos Santos Bde J, Celso F, Monteiro JD, Da Rosa KM, Camacho LR, Vieira LR, Freitas TM, Da Silva TG, Pontes VM, Pereira P. Neurobehavioral and genotoxic parameters of antipsychotic agent aripiprazole in mice. *Acta Pharmacol Sin.* 2011; 32: 1225-32.
226. Saxena R, Ahuja YR. Genotoxicity evaluation of the tricyclic antidepressants amitriptyline and imipramine using human lymphocyte cultures. *Environmental and Molecular Mutagenesis.* 1988; 12: 421-430.
227. Frötschl R, Weickardt S, Staszewski S, Kaufmann G, Kasper P. Effects of chlorpromazine with and without UV irradiation on gene expression of HepG2 cells. *Mutat Res.* 2005; 575: 47-60.
228. Gasiorowski K, Brokos B. DNA repair of hydrogen peroxide-induced damage in human lymphocytes in the presence of four antimutagens. A study with alkaline single cell gel electrophoresis (comet assay). *Cellular & Molecular Biology Letters.* 2001; 6: 897-911.
229. Wayhs CA, Manfredini V, Sitta A, Deon M, Ribas GS, Vanzin CS, Biancini GB, Nin MS, Barros HM, Vargas CR. Effects of insulin and clonazepam on DNA damage in diabetic rats submitted to the forced swimming test. *Mutat Res.* 2010; 703: 187-90.

230. Kim CH, Hahn MK, Joung Y, Anderson SL, Steele AH, Mazei-Robinson MS, et al. A polymorphism in the norepinephrine transporter gene alters promoter activity and is associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006; 103: 19164-9.
231. Segman RH, Meltzer A, Gross-Tsur V, Kosov A, Frisch A, Inbar E. Preferential transmission of interleukin-1 receptor antagonist alleles in attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 2002; 7: 72-4.
232. Beck- Friis J, Ljunggren JG, Thoren M. Melatonin, cortisol and ACTH in patients with major depressive disorder and healthy human with special reference to the outcome of dexamethasone suppression test. *Psychoneuroendocrinology*. 1985; 10: 173-86.
233. Berlin I, Payan C, Corruble E. Serum thyroid-stimulating hormone concentration as an index of severity of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 1999; 2: 105-10.
234. Balcıoğlu İ. Endokrinoloji ve Psikoloji İlişkisi. 1st ed: Yüce Yayın; 2006.
235. Campbell S, MacQueen G. An update on regional brain volume differences associated with mood disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2006; 19: 25-33.
236. Cho SC, Kim JW, Kim BN, Hwang JW, Park M, Kim SA, et al. Possible association of the alpha-2A-adrenergic receptor gene with response time variability in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B: 957-63.
237. Baxter LR, Phelps MC, Mazziotta JC. Cerebral metabolic rates for glucose in mood disorders studied with positron emission tomography (PET) and (F-18)-fluoro-2- deoxy-glucose (FDG). *Arch Gen Psychiatry*. 1985; 42: 441-7.
238. Aşkın R. Depresyonun genetiği. *Depresyon El Kitabı*. 2nd ed. Konya; 1999; 71.
239. Levinson DF. The genetics of depression: a review. *Biol Psychiatry*. 2006; 60: 84-92.
240. Yazıcı O, Oral ET, Vahip S. Depresyon Sağaltım Kılavuzu Kaynak Kitabı. *Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları*. 2008; 79-99

241. Turgay A. DSM-IV'e dayalı erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanı ve değerlendirme envanteri (yayınlanmamış ölçek) İntegratif Terapi Enstitüsü, Kanada, 1995.
242. 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.
243. 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.
244. Öncü B, Ölmez Ş, Şentürk V. Wender-Utah Derecelendirme Ölçeği Türkçe formunun erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu'nda geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2005; 16: 252-59.
245. Güleç H, Tamam L, Güleç MY, Turhan M, Karakuş G, Zengin M, Stanford MS. Psychometric Properties of the Turkish Version of the Barratt Impulsiveness Scale-11. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2008; 18: 251-258.
246. Kessler RC, Ustun TB. The World Mental Health (WMH) Survey Initiative Version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (CIDI). *Int J Methods Psychiatr Res*. 2004; 13: 93-121.
247. Doğan S, Öncü B, Varol-Saraçoğlu G, Küçükgöncü S. Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği (ASRS-v1.1): Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2009; 10: 77-87.
248. Kessler RC, Adler LA, Gruber MJ, Sarawate CA, Spencer T, van Brunt DL. Validity of the World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) Screener in a representative sample of health plan members. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2007; 16: 52-65.
249. Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N, Karaağaoğlu E, Yolaç P. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, Değerlendiriciler Arası Güvenirlik ve Geçerlik Çalışması. 1998; 9: 114-117.
250. Akdemir A, Örsel SD, Dağ İ. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nin geçerliliği-güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *3P Dergisi*, 1996; 4: 251-259.

251. 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.
252. 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.
253. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association. 2013.
254. De Bont R, Van Larebeke N. Endogenous DNA damage in humans: a review of quantitative data. *Mutagenesis*. 2004; 19: 169–185.
255. Onur E, Tuğrul B, Bozyiğit F. DNA Damage and Repair Mechanisms *Türk Klinik Biyokimya Derg.* 2009; 7: 61-70.
256. Rideout WM, Coetzee GA, Olumi AF, Jones PA. 5-Methylcytosine as an endogenous mutagen in the human LDL receptor and p53 genes. *Science (Wash.)*. 1990; 249: 1288- 1290.
257. Lindahl T. Instability and decay of the primary structure of DNA. *Nature*. 1993; 362: 709-15.
258. Weissbach A. A chronicle of DNA methylation (1948-1975). *EXS*. 1993;64:1-10.
259. Friedberg EC. How nucleotide excision repair protects against cancer. *Nat Rev Cancer*. 2001; 1: 22-33.
260. Dizdaroğlu M. Oxidative damage to DNA in mammalian chromatin. *Mutat Res*. 1992; 275: 331-42.
261. Halliwell B, Gutteridge JMC. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymol*. 1990; 186: 1-85.
262. Kohen R, Nyska A. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicologic Pathology*. 2002; 30: 620-650.

263. Balajee AS, Bohr VA. Genomic heterogeneity of nucleotide excision repair. *Gene* 2000; 250: 15-30.
264. Modrich P. Mismatch repair, genetic stability, and cancer. *Science*. 1994; 266: 1959-60.
265. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J. Natl Cancer Inst.* 1981; 66: 1191–1308.
266. Wogan GN, Hecht SS, Felton JS, Conney AH, Loeb LA. Environmental and chemical carcinogenesis. *Semin. Cancer Biol.* 2004; 14: 473–486.
267. Ames BN, Profet M, Gold LS. Nature's chemicals and synthetic chemicals: comparative toxicology. *Proc. Natl Acad. Sci. US.* 1990; 87: 7782–7786.
268. Sutherland BM, Bennett PV, Sidorkina O, Laval J. Clustered damages and total lesions induced in DNA by ionizing radiation: oxidized bases and strand breaks. *Biochemistry.* 2000; 39: 8026-8031.
269. Moorman PG, Grubber JM, Millikan RC, Newman B. Antidepressant Medications and Their Association with Invasive Breast Cancer and Carcinoma in situ of the Breast. *Epidemiology.* 2003; 14: 307-314.
270. Fulton-Kehoe D, Rossing MA, Rutter C, Mandelson MT, Weiss NS. Use of antidepressant medications in relation to the incidence of breast cancer. *British Journal of Cancer.* 2006; 94: 1071-1078.
271. Bendele RA, Adams ER, Hoffman WP, Gries CL, Morton DM. Carcinogenicity Studies of Fluoxetine Hydrochloride in Rats and Mice. *Cancer Res.* 1992; 52: 6931-6935.
272. Abdul M, Logothetis CJ, Hoosein NM. Growth-Inhibitory Effects of Serotonin Uptake Inhibitors on Human Prostate Carcinoma Cell Lines. *J Urol.* 1995; 154: 247-250.
273. Steingart AB, Cotterchio M. Do antidepressants cause promote, or inhibit cancers? *J Clin. Epidemiol.* 1995; 48: 1407 1412.
274. Spanová A, Kovárů H, Lisá V, Lukášová E, Rittich, B. Estimation of apoptosis in C6 glioma cells treated with antidepressants. *Physiol. Res.* 1997; 46: 161-164.

275. Dündaröz R, Çalışkaner AZ, Türkbay T, Gök F, Dılbaz N, Baltacı V. Sister-Chromatid Exchange Analysis in Women Treated With Fluoxetine for Depression. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 1999; 6: 15-19.
276. Slamon ND, Ward TH, Butler J, Pentreath VW. Assessment of DNA damage in C6 glioma cells after antidepressant treatment using an alkaline comet assay. *Arch. Toxicol.* 2001; 75: 243-250.
277. Lawlor DA, Jüni P, Ebrahim S, Egger M. Systematic review of the epidemiologic and trial evidence of an association between antidepressant use and breast cancer. *J Clin. Epidemiol.* 2003; 56: 155–163.
278. Belowski D, Kowalski J, Madej A, Herman ZS. Influence of antidepressant drugs on macrophage cytotoxic activity in rats. *Pol. J Pharmacol.* 2004; 56: 837-842.
279. Arimochi H, Morita K. Characterization of cytotoxic actions of tricyclic antidepressants on human HT29 colon carcinoma cells. *European Journal of Pharmacology*. 2006; 541: 17-23.
280. Thibaut R, Porte C. Effects of fibrates, anti-inflammatory drugs and antidepressants in the fish hepatoma cell line PLHC-1: cytotoxicity and interactions with cytochrome P450 1A. *Toxicol In Vitro*. 2008; 22: 1128-1135.
281. De Castro-Prado J, Franco CC, De Sant'Anna JR, Miyamoto CT, De Castro-Prado MA. Recombinogenic activity of fluoxetine in *Aspergillus nidulans*. *Drug Chem. Toxicol.* 2009; 32: 338-343.
282. Brambilla G, Martelli A. Update on genotoxicity and carcinogenicity testing of 472 marketed pharmaceuticals. *Mutat. Res.* 2009; 681: 209-229.
283. Cotterchio M, Kreiger N, Darlington G, Steingart A. Antidepressant Medication Use and Breast Cancer Risk. *Am. J Epidemiol.* 2000; 151: 951-957.
284. Green B. Focus on Paroxetine. *Curr. Med. Res. Opin.* 2003; 19: 13-21.
285. Rosetti M, Frasnelli M, Tesei A, Zoli W, Conti M. Cytotoxicity of different selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) against cancer cells. *J Exp. Ther. Oncol.* 2006; 6: 23-29.
286. Chou CT, Chen WC, Huang CC, Huang CJ, Chien JM, Lin KL, Lu YC, Chen IS, Liu SI, Hsu SS, Chang HT, Jan CR. Mechanism of paroxetine-induced cell death in renal tubular cells. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2008; 103: 407-413.

287. Tutton PJ, Barkla DM. Influence of inhibitors of serotonin uptake on intestinal epithelium and colorectal carcinomas. *Brit. J Cancer*. 1982; 46: 260.
288. Xia Z, Bergstrand A, Depierre JW, Nässberger L. The antidepressants imipramine, clomipramine, and citalopram induce apoptosis in human acute myeloid leukemia HL-60 cells via caspase-3 activation. *J Clin. Epidemiol*. 1999; 48: 1407-1412.
289. Møller P, Knudsen LE, Loft S, Wallin H. The comet assay as a rapid test in biomonitoring occupational exposure to DNA-damaging agents and effect of confounding factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000; 9: 1005-15.
290. Gürbüz M, Oral E, Kizilet H, Halici Z, Gulec M. Genotoxic evaluation of selective serotonin-reuptake inhibitors by use of the somatic mutation and recombination test in *Drosophila melanogaster*. *Mutation Research*. 2012; 748: 17-20
291. Herkese Sağlık Türkiye'nin Hedef ve Stratejileri. TC Sağlık Bakanlığı. Ankara, 2001.
292. İlhan F, Aksakal N, İlhan M N, Aygün R. Gazi Üniversitesi Öğrencilerinde Sigara İçme Durumu. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni*. 2005; 4: 188-198.
293. Yorgancıoğlu A, Esen A. Sigara Bağımlılığı ve Hekimler, *Toraks Dergisi*. 2000; 1: 90-95.
294. Pryor WA, Stone K, Zang LY, Bermúdez E. Fractionation of aqueous cigarettetar extracts: fractions that contain the tar radical cause DNA damage. *Chem Res Toxicol*. 1998; 11: 441-8.
295. Stein MA, Sarampote CS, Waldman ID, Robb AS, Conlon C, Pearl PL, Black DO, Seymour KE, Newcorn JH. A dose-response study of OROS methylphenidate in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2003; 112: e404.
296. Denney C, Rapport MD. Predicting methylphenidate response in children with ADHD: theoretical, empirical, and conceptual models. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999; 38: 391-401.
297. Domschke K, Sheehan K, Lowe N, Kirley A, Mullins C, O'sullivan R, et al. Association analysis of the monoamine oxidase A and B genes with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in an Irish sample: preferential transmission of the

MAO-A 941G allele to affected children. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 134B: 110-4.

298. Berman SB, Hastings TG. Dopamine oxidation alters mitochondrial respiration and induces permeability transition in brain mitochondria: implications for Parkinson's disease. *J Neurochem.* 1999; 73: 1127-37.

299. Burrows KB, Gudelsky G, Yamamoto BK. Rapid and transient inhibition of mitochondrial function following methamphetamine or 3,4-methylenedioxymethamphetamine administration. *Eur J Pharmacol.* 2000; 398: 11-8.

300. Sonsalla PK, Nicklas WJ, Heikkila RE. Role for excitatory amino acids in methamphetamine-induced nigrostriatal dopaminergic toxicity. *Science.* 1989; 243: 398-400.

301. Wagner GC, Preston K, Ricaurte GA, Schuster CR, Seiden LS. Neurochemical similarities between d,l-cathinone and d-amphetamine. *Drug Alcohol Depend.* 1982; 9: 279-84.

302. Armstrong V, Reichel CM, Doti JF, Crawford CA, McDougall SA. Repeated amphetamine treatment causes a persistent elevation of glial fibrillary acidic protein in the caudate-putamen. *Eur J Pharmacol.* 2004; 488: 111-5.

303. Baez S, Segura-Aguilar J, Widersten M, Johansson AS, Mannervik B. Glutathione transferases catalyse the detoxication of oxidized metabolites (O-quinones) of catecholamines and may serve as an antioxidant system preventing degenerative cellular processes. *Biochem J.* 1997; 324: 25-8.

304. Obata T. Dopamine efflux by MPTP and hydroxyl radical generation. *J Neural Transm.* 2002; 109: 1159-80.

305. Cooke MS, Evans MD, Dove R, Rozalski R, Gackowski D, Siomek A, et al. DNA repair is responsible for the presence of oxidatively damaged DNA lesions in urine. *Mutat Res.* 2005; 574: 58-66.

306. Culmsee C, Mattson MP. p53 in neuronal apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005; 331: 761-77

307. Velakoulis D, Wood SJ, Wong MT, McGorry PD, Yung A, Phillips L, et al. Hippocampal and amygdala volumes according to psychosis stage and diagnosis: a magnetic resonance imaging study of chronic schizophrenia, first-episode psychosis, and ultra-high-risk individuals. *Arch Gen Psychiatry.* 2006; 63: 139-49.

308. Selman C, McLaren JS, Collins AR, Duthie GG, Speakman JR. Antioxidant enzyme activities, lipid peroxidation, and DNA oxidative damage: the effects of short-term voluntary wheel running. *Arch Biochem Biophys.* 2002; 401: 255–61.
309. Manjanatha MG, Shelton SD, Dobrovolsky VN, Shaddock JG, McGarrity LG, Doerge DR, Twaddle NW, Lin CJ, Chen JJ, Mattison DR, Morris SM. Pharmacokinetics, dose-range, and mutagenicity studies of methylphenidate hydrochloride in B6C3F1 mice. *Environ Mol Mutagen.* 2008; 49: 585-93.
310. Dobrovolsky VN, Boctor SY, Twaddle NC, Doerge DR, Bishop ME, Manjanatha MG, Kimoto T, Miura D, Heflich RH, Ferguson SA. Flow cytometric detection of Pig-A mutant red blood cells using an erythroid-specific antibody: application of the method for evaluating the in vivo genotoxicity of methylphenidate in adolescent rats. *Environ Mol Mutagen.* 2010; 51: 138-45.
311. Zhu HJ, Patrick KS, Yuan HJ, Wang JS, Donovan JL, DeVane CL, Malcolm R, Johnson JA, Youngblood GL, Sweet DH, Langae TY, Markowitz JS. Two CES1 gene mutations lead to dysfunctional carboxylesterase 1 activity in man: clinical significance and molecular basis, *Am. J. Hum. Genet.* 2008; 82: 1241-8.
312. Carrano AV, Natarajan AT. International Commission for Protection Against Environmental Mutagens and Carcinogens. ICPEMC publication no. 14. Considerations for population monitoring using cytogenetic techniques, *Mutat. Res.* 1988; 204: 379-406.
313. Walitza S, Werner B, Romanos M, Warnke A, Gerlach M, Stopper H. Does methylphenidate cause a cytogenetic effect in children with attention deficit hyperactivity disorder? *Environ Health Perspect.* 2007; 115: 936-40.
314. Le Nedelec MJ, Rosengren RJ. Methylphenidate inhibits cytochrome P450 in the Swiss Webster mouse. *Hum Exp Toxicol.* 2002; 21: 273–280.
315. Rösler M, Fischer R, Ammer R, Ose C, Retz W. A randomised, placebo-controlled, 24-week, study of low-dose extended-release methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009; 259: 120-9.
316. Witt KL, Shelby MD, Itchon-Ramos N, Faircloth M, Kissling GE, Chrisman AK, Ravi H, Murlu H, Mattison DR, Kollins SH. Methylphenidate and amphetamine do not induce cytogenetic damage in lymphocytes of children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2008; 47: 1375-83.

317. Tucker JD, Suter W, Petibone DM, Thomas RA, Bailey NL, Zhou Y, Zhao Y, Muniz R, Kumar V. Cytogenetic assessment of methylphenidate treatment in pediatric patients treated for attention deficit hyperactivity disorder. *Mutat Res.* 2009; 677: 53-8.
318. Walitza S, Kämpf K, Artamonov N, Romanos M, Gnana Oli R, Wirth S, Warnke A, Gerlach M, Stopper H. No elevated genomic damage in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder after methylphenidate therapy. *Toxicol Lett.* 2009; 184: 38-43.
319. Krause KH, Dresel SH, Krause J, Kung HF, Tatsch K. Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. *Neurosci Lett.* 2000; 285: 107-10.
320. Hiroi T, Imaoka S, Funae Y. Dopamine formation from tyramine by CYP2D6. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998; 249: 838-43.
321. Hawi Z, Millar N, Daly G, Fitzgerald M, Gill M. No association between catechol-O-methyltransferase (COMT) gene polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in an Irish sample. *Am J Med Genet* 2000; 96: 282-4.

EKLER

Ek-1

Sosyodemografik Veri 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-Nodeni

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:

Ek-2

DSM-IV'E Dayalı Erişkin DEB/DEHB Tam ve Değerlendirme Envanteri
(TURGAY 1995)

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 işyerinde 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

2. BÖLÜM

a) Aşırı hareketlilik

Sorun	Sorunun şiddeti ve sıklığı			
	Hemen hiç	Biraz ya da bazen	Sıklıkla	Çok sık
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

3. BÖLÜM

DEB/DEHB ile ilişkili özellikler

Sorun	Sorunun şiddeti ve sıklığı			
	Hemen hiç	Biraz ya da bazen	Sıklıkla	Çok sık
1. Hedeflerine ulaşamama ve başarısızlık hissi	0	1	2	3
2. Başlanan bir işi bitirememeye ya da işe başlama güçlüğü	0	1	2	3
3. Aynı anda pek çok işle/projeyle uğraşma; bu işleri taktipte 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. Herkes tarafından izlenen yolları ve kuralları uygulamamak	0	1	2	3
8. Sabırsızlık; engellenme eşliğinin düşük olması	0	1	2	3
9. Dürtüsellik (düşünmeden hareket etme)	0	1	2	3
10. Kendini güvensiz hissetme	0	1	2	3
11. Duygudurumda sık görülen oynamalar	0	1	2	3
12. Aniden parlamaya, tepki gösterme	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, dayanamama	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
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 süredir devam eden mutsuzluk hissi	0	1	2	3
30. Kapasiteyle uyumlu bir düzeye ulaşamama	0	1	2	3

Ek-3

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, sıkıntılıydım.					
3. Asabi ve kıpır kıpırdım.					
4. Dikkatsizdim, hayallere dalarım.					
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 olurudum.					
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.					
BEN ÇOCUKKEN OKULDA;					
23. Genel olarak başarısızdım, yavaş öğrenirdim.					
24. Matematikle ve sayılarla aram iyi değildi.					
25. Potansiyelime ulaşamadım.					

Ek-4

Barrat Dürtüsellik Ölçeği-11

	Nadiren/ Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman/ Her zaman
1. İşlerimi dikkatle planlarım	-	-	-	-
2. Düşünmeden iş yaparım	-	-	-	-
3. Hızla karar veririm	-	-	-	-
4. Hiç bir şeyi dert etmem	-	-	-	-
5. Dikkat etmem	-	-	-	-
6. Uçuşan düşüncelerim var	-	-	-	-
7. Seyahatlerimi çok önceden planlarım	-	-	-	-
8. Kendimi kontrol edebilirim.	-	-	-	-
9. Kolayca konsantre olurum	-	-	-	-
10. Düzenli para biriktirim	-	-	-	-
11. Derslerde veya oyunlarda yarımda duramam	-	-	-	-
12. Dikkatli düşünen birisiyim	-	-	-	-
13. İş güvenliğine dikkat ederim	-	-	-	-
14. Düşünmeden bir şeyler söylerim	-	-	-	-
15. Karmaşık problemler üzerine düşünmeyi severim.	-	-	-	-
16. Sık sık iş değiştiririm	-	-	-	-
17. Düşünmeden hareket ederim	-	-	-	-
18. Zor problemler çözmem gerektiğinde kolayca sıklarım.	-	-	-	-
19. Aldıma estediği gibi hareket ederim	-	-	-	-
20. Düşünerek hareket ederim	-	-	-	-
21. Sıklıkla evimi değiştiririm	-	-	-	-
22. Düşünmeden alışveriş yaparım	-	-	-	-
23. Aynı anda sadece bir tek şey düşünebilirim.	-	-	-	-
24. Hobilerimi değiştiririm	-	-	-	-
25. Kazandığımdan daha fazla harcarım.	-	-	-	-
26. Düşünürken sıklıkla zihnimde konuyla ilgili düşünceler oluşur.	-	-	-	-
27. Şu an ile gelecekte daha fazla ilgilenerim.	-	-	-	-
28. Derslerde veya sinemada rahat oturamam.	-	-	-	-
29. Yap-boz/puzzle çözmeyi severim	-	-	-	-
30. Geleceğimi düşünen birisiyim	-	-	-	-

Ek-5

Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

0. Yok
1. Hafif (düzensiz ve kısa sürelerle ortaya çıkar)
2. Orta (daha sürekli ve daha uzun süreli olarak ortaya çıkar, hastanın bunlarla başa çıkması önemli çabaları gerektirir)
3. Şiddetli (sürekli, hastanın yaşamına egemen)
4. Çok şiddetli (işiyi inkapasite durumuna getirtir)

Birini İşaretleyin

1. ANKSİYETELİ MIZAÇ: Endişeler, kötü bir şey olacağı beklentisi, korkulu bekleyiş, irritabilite.	0	1	2	3	4
2. GERİLİM: Gerilim duyguları, bitkinlik, irkilme tepkileri, kolayca ağlamaya başlama, ürperme, yertnde duramama, gevşeyememe.	0	1	2	3	4
3. KORKULAR: Karanlıktan, yabancılardan, yalnız bırakılmaktan, hayvanlardan, trafik ve kalabalıktan.	0	1	2	3	4
4. UYKUSUZLUK: Uykuya dalmada güçlük, bölünmüş uyku, doyurucu olmayan uyku, uyanıldığında bitkinlik, düşler, karabasanlar, gece korkuları.	0	1	2	3	4
5. ENTELLEKTÜEL (kognitif): Konsantrasyon güçlüğü, bellek zayıflaması.	0	1	2	3	4
6. DEPRESİF MIZAÇ: İlgı yitimi, hobilere zevk alamama, depresyon, erken uyanma, gün içinde dalgalanmalar.	0	1	2	3	4
7. BEDENSEL: (Musküler): Ağrılar, seyirmeler, kas gerginliği, miyoklonik sıçramalar, diş gıcırdatma, titrek konuşma, artmış kas tonusu.	0	1	2	3	4
8. SOMATİK: (Duyusal): Kulak çınlaması, görme bulanıklığı, sıcak ve soğuk basmaları, güçsüzlük duyguları, karıncalanma duyumu.	0	1	2	3	4
9. KARDİYOVASKÜLER SEMPTOMLAR: Taşikardi, çarpıntı, göğüste ağrılar, damarların titreşmesi, baygınlık duygusu, ekstrasistoller.	0	1	2	3	4
10. SOLUNUM SEMPTOMLARI: Göğüste baskı veya sıkışma, bogulma duygusu, iç çekme, dispne.	0	1	2	3	4
11. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR: Yutma güçlüğü, bağırsaklarda gaz, karın ağrısı, yanma duyuları, karında dolgunluk, bulantı, kusma, gurultu, ishal, kilo kaybı, konstipasyon.	0	1	2	3	4
12. GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR: Sık işeme, amenore, menoraji, fibrjidite gelişimi, erken boşalma, libido kaybı, empotans.	0	1	2	3	4
13. OTONOMİK SEMPTOMLAR: Ağız kuruluğu, yüz kızarması, solgunluk, terleme eğilimi, baş dönmesi, gerilim baş ağrısı, saçların diken diken olması.	0	1	2	3	4
14. GÖRÜŞME SİRASINDAKİ DAVRANIŞ: Yertnde duramama, huzursuzluk veya gezinme, ellerde titremeler, alında kıvrışma, gergin yüz, iç çekme veya hızlı soluma, yüz solgunluğu, yutkunma, geçirme, canlı tendon sıçramaları, dilate pupil, egzoftalmus.	0	1	2	3	4

TOPLAM:

PSİŞİK:
(1,2,3,5,6)

SOMATİK
(4,7,8,9,10,11,12,13)

Değerlendiren Dr:

Ek-6

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

1- Depresif ruh hali (keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

0. Yok

1. Yalnızca soruları cevaplariken anlaşılıyor.
2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor
3. Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.
4. Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, konuşma sırasında sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor.

2- Suçluluk duyguları

0. Yok

1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
2. Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.
3. Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.
4. Kendisinden ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve / veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor.

3- İntihar

0. Yok

1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
2. Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzer düşünceler besliyor.
3. İntiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor.
4. İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir).

4- Uykuya dalamamak

0. Bu konuda zorluk çekmiyor

1. Bazen gece yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikayetçi.
2. Gece boyu bile gözünü kırpmadığından şikayet ediyor.

5- Geceyarısı uyanmak

0. Herhangi bir sorunu yok.

1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi.
2. Gece yarısı uyanıyor. Yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir (herhangi bir neden olmaksızın).

6- Sabah erken uyanmak.

0. Herhangi bir sorunu yok.

1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.
2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

7- Çalışma ve aktiviteler

0. Herhangi bir sorunu yok

1. Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
2. Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlardaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, müterettid olduğunu belirtiyor (işinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor).
3. Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.

4. Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yardımsız yapmayanlara 4 puan verilir.

8- Retardasyon (düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)

0. Düşünceleri ve konuşması normal
1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.
2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.
3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor
4. Tam stuporda

9- Ajitasyon

0. Yok
1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.
2. Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.

10- Psşik anksiyete

0. Herhangi bir sorun yok.
1. Subjektif gerilim ve irritabilite.
2. Küçük şeylere üzüyor.
3. Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.
4. Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

11- Somatik anksiyete

0. Yok
1. Hafif.
2. İlimli.
3. Şiddetli.
4. Çok şiddetli

Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik sorunlar:

Gastrointestinal: Ağız kuruması, yellenme, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme

Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı

Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme sık idrara çıkma, terleme

12-Somatik semptomlar: Gastrointestinal

0. Yok
1. İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor.
2. Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

13- Somatik semptomlar: Genel

0. Yok
1. Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.
2. Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir.

14- Genital semptomlar (libido kaybı, adet bozuklukları vb).

0. Yok
1. Hafif.
2. Şiddetli.
3. Anlaşılamadı.

15- Hipokondriyaklık

0. Yok.
1. Kuruntulu
2. Aklını sağlık konularına takmış durumda.
3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.
4. Hipokondriyaklık delüzyonları.

16- Zayıflama (A ya da B'yi doldurunuz)

A. Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)

0. Kilo kaybı yok
1. Önceki hastalığına bağlı zayıflama.
2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

B. Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan, hastanın tartıldığı kontrollerde

0. Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama
1. Haftada 0.5kg'dan daha fazla zayıflama

17- Durumu hakkında görüşü

0. Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde.
1. Hasta olduğunu biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor.
2. Hasta olduğunu kabul etmiyor.

EK-7

Erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği (ASRS)

Sayfanın sağında gösterilen açıklamalara göre, kendinizi değerlendirip aşağıdaki soruları yanıtlayınız. Soruları yanıtarken son 6 ay içinde nasıl hissettiğinizi ve nasıl davrandığınızı konusunda sizi en iyi tanımlayan kutuya (X) işareti koyunuz.

İsim:

Tarih:

	Azla	Nadiren	Bazen	Sık	Çok sık
1. Üzerinde çalıştığınız bir işin/projenin son ayrıntılarını toparlayıp projeyi tamamlamakta sorun yapar mısınız?					
2. Organizasyon gerektiren bir iş yapmanız zorunlu olduğunda işlerinizi sıraya koymakta ne sıklıkla zorluk yaparsınız?					
3. Yürümlülüklerinizi ve randevularınızı hatırlamakta ne sıklıkla sorun yaparsınız?					
4. Çok fazla düşünmeyi ve konsantrasyonu gerektiren bir iş yapmanız gerekiyorsa ne sıklıkla başlamaktan kaçınır ya da geciktirirsiniz?					
5. Uzun bir süre oturmanız gerektiğinde, ne sıklıkla huzursuzlaşıp, kipedanlar ya da el ve ayaklarınızı kipedatarsınız?					
6. Ne sıklıkla kendinizi aşırı aktif ve sanki motor takılmış gibi bir şeyler yapmak konusunda hissedersiniz?					
A BÖLÜMÜ					
7. Sıkıcı veya zor bir proje üzerinde çalışmanız gerektiğinde, ne sıklıkla dikteatibce hatalar yaparsınız?					
8. Monoton veya tekrarlaıcı bir iş yaparken ne sıklıkla dikkatinizi sürdürmekte güçlük çekersiniz?					
9. Doğrudan sizinle konuşuyor bile olsalar, insanların sizin söylediklerinize yoğunlaşmakta ve dinlemekte ne sıklıkla güçlük yaparsınız?					
10. Eşya veya işe eşyalari bulmakta ya da nereye koyduğunuzu hatırlamakta ne sıklıkla güçlük yaparsınız?					
11. Etrafınızdaki hareketlilik ve gürültü ne sıklıkla dikkatinizi dağıtır?					
12. Orada oturmanız beklendiğinde, bir toplantı veya benzer durumda ne sıklıkla yerinizden kalkarsınız?					

13.	Ne zikilde kendinizi hissedersiniz, kapir kapir hissedersiniz?					
14.	Kendinizi alti boq zamaniniz olduqunda ne zikilde geyşermekte ve rahatlamakta güçlük çekeriniz?					
15.	Sosyal ortamlarda bulunduqunuzda, ne zikilde kendinizi çok konuşurken yakalarsınız?					
16.	Bir sohbet ya da görüşmede, ne zikilde karşısındaki kişi cümlesini bitirmeden onun cümlesini bitirdiğinizde fark ederiniz?					
17.	Sinaya gitmek gerektiğinde, ne zikilde arancın gelmesini beklemekte güçlük çekeriniz?					
18.	Başka bir işle meşgul olduklarında diğer insanların araya girip engeller misiniz?					
B BÖLÜMÜ						

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ

(Çalışma grubu için)

“Yeni Depresyon ve/veya Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Tanısı Almış Erişkinlerde Psikotrop İlaçların (psikostimülan, antipsikotik, antidepresan ilaçların) Periferik Lökositlerde Erken DNA Hasarına Etkisinin Comet Analizi Kullanılarak İncelenmesi” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve sorularınıza açık yanıtlar isteyin. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

• **Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?**

Bu çalışmada “Yeni Depresyon ve/veya Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Tanısı Almış Erişkinlerde Psikotrop İlaçların (psikostimülan, antipsikotik, antidepresan ilaçların) Periferik Lökositlerde Erken DNA Hasarına Etkisinin Comet Analizi Kullanılarak İncelenmesi”ni araştırmayı amaçladık.

• Ülkemizde daha önce Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tedavisinde kullanılan metilfenidatin genotoksitesisi ile ilgili bir çalışma yapılmamıştır.

• Araştırmada yer alması için öngörülen süre yaklaşık en az 30 dakika en fazla 90 dakikadır.

• Araştırmada 300 kişinin katılımı planlanmıştır. Araştırma Ruh Sağlığı ve Fizyoloji Anabilim Dallarında yapılacaktır.

• **Bu çalışmaya katılmalı mıyım?**

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından

size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahiptir.

- **Bu çalışmaya katılırsam beni neler bekliyor?**

Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, izniniz doğrultusunda kolunuzdan tedavi öncesi 1 tüp 5 ml kan alınacak ve 2 ay tedavi sonrası 1 tüp 5 ml kan alınacaktır. Bu örnekte COMET yöntemi ile periferik kan lökositlerinde genotoksisite araştırılacaktır.

- **Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?**

Çalışmamız daha çok araştırma amaçlıdır. Ancak bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar, hastalığın tedavisinin etkilerini daha iyi anlamamıza yarayacak, dolayısıyla başka hastaların yararına kullanılabilir.

- **Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir?**

Çalışmaya katılmakla herhangi bir parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

- **Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?**

Araştırmamız kişisel bilgilerinizi; araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ve kimlik bilgileriniz çalışma boyunca araştırmamız tarafından gizli tutulacaktır. Çalışmanın sonunda, araştırma sonucu ile ilgili olarak bilgi istemeye hakkınız vardır. Yazılı izniniz olmadan, sizinle ilgili bilgiler başka kimse tarafından görülemez ve açıklanamaz. Çalışma sonuçları çalışma tamamlandığında bilimsel yayınlarda kullanılabilir, ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

- **Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?**

Çalışma ile ilgili bir sorunuz ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Hüseyin Çağdaş ATKAYA

GÖREVİ : Araştırma görevlisi

TELEFON : 0258 4440728/6047

(Gönüllünün/Hastanın Beyanı)

Psikiyatri Anabilim Dalında / Kliniğinde, Prof. Dr. Hasan HERKEN tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili **yukarıdaki bilgiler** bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

- a. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi. Bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.
- b. Sorumlu araştırmacı/hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmeyeceğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim).*
- c. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı/hekim, çalışma programının gereklerini yerine getirme konusundaki ihmali nedeniyle tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.
- d. Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.
- e. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili olarak herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.
- f. Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.**

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Bilgilendiren Uzman Hekim*

Adı, soyadı:

Prof. Dr. Hasan HERKEN

Adres: PAÜ Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD

Tel: 02584440728/5021