

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

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU
TANILI HASTALARDA İDRAR 6-HİDROKSİ MELATONİN
SÜLFAT DÜZEYLERİ VE ETYOPATOGENEZDEKİ YERİ

UZMANLIK TEZİ
DR. AHMET BÜBER

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. BURCU ÇAKALUZ

DENİZLİ-2014

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

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU
TANILI HASTALARDA İDRAR 6-HİDROKSİ MELATONİN
SÜLFAT DÜZEYLERİ VE ETYOPATOGENEZDEKİ YERİ

UZMANLIK TEZİ
DR. AHMET BÜBER


TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. BURCU ÇAKALOZ

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin tarih ve sayılı toplantısında numaralı kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ-2014

Doç. Dr. Burcu ÇAKALOZ danışmanlığında **Dr. Ahmet BÜBER** tarafından yapılan “**Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanılı Hastalarda İdrar 6-Hidroksi Melatonin Sülfat Düzeyleri Ve Etyopatogenezdeki Yeri**” başlıklı tez çalışma jürimiz tarafından **Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Başkan : **Doç. Dr. Burcu ÇAKALOZ**



Üye : **Yrd. Doç. Dr. Gülşen ÜNLÜ**



Üye : **Yrd. Doç. Dr. Önder ÖZTÜRK**

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

/ /

Prof. Dr. Hasan HERKEN
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı



TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimi süresince eğitimime olan destek ve katkıları, sağladıkları çalışma ortamı ve koşullar ile mutlu ve verimli bir asistanlık süresi geçirmemi ve bana her açıdan sabırla katlandıkları için hocalarım Doç. Dr. Burcu ÇAKALOZ 'a, Yrd. Doç. Dr. Gülşen ÜNLÜ 'ye, Yrd. Doç. Dr. Önder ÖZTÜRK 'e;

Tez sürecindeki ilgisi, desteği, hoşgörüsü, sonsuz sabrı, yardımları ve katkıları nedeniyle tez danışmanım Doç. Dr. Burcu ÇAKALOZ 'a;

Rotasyon süresince birlikte çalıştığım ve eğitim sürecime katkılarından dolayı Psikiyatri AD 'nın değerli hocaları 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 ve Psikiyatri Anabilim Dalı 'nın tüm değerli çalışanlarına;

Çocuk Nörolojisi rotasyonu boyunca çalışma şansı bulduğum ve bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Prof. Dr. Semra Ayşe HIZ 'a, Doç. Dr. Uluç YIŞ 'e ve Uzm. Dr. Pakize KARAOĞLU 'na,

Birlikte çalışma şansı yakaladığım için onur duyduğum, benim için bir iş arkadaşından fazlası olan, dostum, kardeşim Dr. Yetiş IŞILDAR'a, asistanlık eğitimi süresi boyunca yardımlarını ve dostluklarını esirgemeyen abilerim Dr. Adil ZORLU 'ya, Dr. Deniz ŞİMŞEK 'e,

Tezimin Biyokimya alanındaki yardımlarında için Prof. Dr. Hülya AYBEK 'e ve tezimdeki örneklerin biyokimyasal analizinin tüm aşamalarında görev alan Arş. Gör. Eren BOSTANCI 'ya;

Çalışmaya gönüllü olarak katılan değerli çocuklar ve ailelerine;

Her aşamada sevgisini, desteğini ve anlayışını hissettiğim sevgili eşim İpek 'e ve yaşamımın her döneminde olduğu gibi tez dönemimde de desteklerini esirgemeyen aileme,

Sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER	Sayfa No
ONAY SAYFASI	I
TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
SİMGELER VE KISALTMALAR	VII
TABLolar DİZİNİ	X
ÖZET	XI
İNGİLİZCE ÖZET	XII
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU	3
Tanım	3
Tarihçe	3
Epidemiyoloji	4
Etiyoloji	5
<i>Genetik Nedenler</i>	5
<i>Yapısal Nedenler</i>	7
<i>Prefrontal Korteks</i>	7
<i>Serebellum</i>	8
<i>Paryetal Korteks</i>	9
<i>Temporal Korteks</i>	9
<i>Nörotransmitterler İle İlgili Değişiklikler</i>	9
<i>Diğer Nedenler</i>	10
Klinik Özellikler	10
Tanı Ölçütleri	12
<i>DSM IV-TR'ye göre Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanı Ölçütleri</i>	13
<i>Hiperkinetik Bozukluklar için ICD-10 Tanı Ölçütleri</i>	15
Değerlendirme	17
Ayırıcı Tanı	18
Eşlik Eden Bozukluklar	19

Tedavi	19
Gidiş	22
MELATONİN	23
Melatonin Genel Bilgiler	23
Melatonin İşlevleri	25
Melatonin Ve Ruhsal Bozukluklarla İlişkisi	27
GEREÇ VE YÖNTEM	28
ÖRNEKLEM	28
Vaka Grubu	28
Vaka Grubu İçin İşleme Kriterleri	28
Vaka Grubu İçin Dışlama Kriterleri	29
Kontrol Grubu	29
Kontrol Grubu İçin İşleme Kriterleri	29
Kontrol Grubu İçin Dışlama Kriterleri	30
YÖNTEM	30
İdrar Toplama	31
GEREÇLER	32
Sosyodemografik Veri Formu	32
Connors Anababa Derecelendirme Ölçeği Kısa Form (CADÖ-48)	32
Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi – Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu – Versiyon 1.0 (ÇDŞG – ŞY)	32
Biyokimyasal Değerlendirme	33
İdrar 6-OH MS Düzeylerinin Belirlenmesi	34
Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi	34
BULGULAR	36
ÇOCUKLARA İLİŞKİN DEMOGRAFİK VERİLER	36
Yaş	36
Cinsiyet	36
Eğitim Süresi ve Eğitim Düzeyi	37

Anne ve Babaların Eğitim Süresi ve Düzeyi	38
Anne ve Babaların İş Durumu	39
Aile Yapısı	40
ÖLÇEKLERDEN ELDE EDİLEN VERİLER	40
Conners Anne Baba Derecelendirme Ölçeği-Kısa Form (Cadö-48) İle Elde Edilen Veriler	40
VAKA GRUBUNUN KLİNİK ÖZELLİKLERİ	43
İDRAR VOLÜMÜ VE İDRAR KREATİN DÜZEYİNE İLİŞKİN VERİLER	43
Gündüz, Gece ve 24 Saat İdrar Volümleri	43
24 Saatlik İdrarda Kreatinin Değerleri	44
BOY, KİLO, VÜCUT KİTLE ENDEKSİ VE YAŞA GÖRE BOY, YAŞA GÖRE KİLO, YAŞA GÖRE VÜCUT KİTLE İNDEKSİ DEĞERLERİNE İLİŞKİN VERİLER	44
MELATONİN DÜZEYİNE İLİŞKİN VERİLER	46
Gündüz, Gece, 24 Saat İdrar 6-OH Melatonin Sülfat Düzeyleri	46
6-OH Melatonin Sülfat Düzeylerinin Cinsiyetlere Göre Karşılaştırılması	47
6-OH MELATONİN SÜLFAT DÜZEYLERİNİN YAŞ İLE OLAN İLİŞKİSİ	48
6-OH MELATONİN SÜLFAT DÜZEYLERİNİN VE BOY, YAŞA GÖRE BOY, KİLO, YAŞA GÖRE KİLO, VÜCUT KİTLE İNDEKSİ VE YAŞA GÖRE VÜCUT KİTLE İNDEKSİ İLE İLİŞKİSİ	48
VAKA GRUBUNDAKİ 6-OH MELATONİN SÜLFAT DÜZEYLERİNİN CONNERS ANNE BABA DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ-KISA FORM(CADÖ-48) ALT ÖLÇEKLERİYLE İLİŞKİSİ	49
TARTIŞMA	51
SONUÇLAR	64

KAYNAKLAR	66
EKLER	110
EK-1 Sosyodemografik Veri Formu	110
EK-2 Connors Anne Baba Derecelendirme Ölçeği-Kısa Form (CADÖ-48)	111
Ek-3 Pamukkale Üniversitesi Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Belgeleri	113

SİMGELER VE KISALTMALAR

6-OH MS	6-hidroksi melatonin sülfat
AACAP	Amerikan Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Akademisi
AFMK	N1-asetil-N2 formil 5-metoksikinuramin
AMK	N1 asetil 5 metoksikinuramin
APA	American Psychiatric Association
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
CADÖ-48	Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği Kısa Form
ÇDŞG-ŞY	Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi – Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu
DA	Dopamin
DAT	Dopamin Taşıyıcı
DB	Davranım Bozukluğu
DEB	Dikkat Eksikliği Bozukluğu
DEHB	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DEHB-B	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Bileşik Tip
DEHB-D	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Dikkatsizlik Önde Giden Tip
DEHB-H	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Hiperaktivite/İmpulsivite Önde Giden Tip
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DRD1	Dopamin Reseptör D1

DRD2	Dopamin Reseptör D2
DRD3	Dopamin Reseptör D3
DRD4	Dopamin Reseptör D4
DRD5	Dopamin Reseptör D5
DSM	Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders
DSM-II	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 2th ed.
DSM-III	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 3th ed.
DSM-III-R	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 3th ed., revision
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th ed.
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th ed., text revision
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders 5th ed.
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GABA	Gamma-aminobütirik asit
GİS	Gastarintestinal sistem
GSH-Px	Glutatyon Peroksidaz
ICD-10	Uluslararası Hastalık Sınıflaması 10.Gözden Geçirme
IQ	İntelligence Quotient
KOKGB	Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu
MAO	Mono Amin Oksidaz
MT1	Melatonin Reseptör 1
MT2	Melatonin Reseptör 2
MTA	DEHB'si Olan Çocukların Multimodal Tedavi Çalışması
mRNA	Mesajcı Ribonükleik Asit

MWU	Mann-Whitney U
NA	Noradrenalin
NET1	Norepinefrin Taşıyıcı Geni
Ng	nanogram
-OH	Hidroksil anyonu
ÖB	Öğrenme Bozukluğu
PER	Period Saat Geni
pg	Pikogram
PVN	Paraventricüler Nükleus
RIA	Radioimmunoassay Test
SCG	Superior Servikal Ganglia
SCN	Suprakiazmatik Nükleus
SD	Z Skoru Standart Değeri
SNAP-25	Synaptosomal-associated protein 25
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SSRI	Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
WISC-R	Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği Geliştirilmiş Formu

TABLÖLÄR DİZİNİ		Sayfa No
Tablo 1	Vaka ve kontrol grubundaki çocukların yaş verileri	36
Tablo 2	Vaka ve kontrol grubundaki çocukların cinsiyetleri	37
Tablo 3	Vaka ve kontrol grubundaki çocukların eğitim düzeyleri	37
Tablo 4	Vaka ve kontrol grubundaki çocukların eğitim süreleri	37
Tablo 5	Vaka ve kontrol grubundaki çocukların anne ve babalarının eğitim düzeyleri	38
Tablo 6	Vaka ve kontrol grubundaki çocukların anne ve babalarının eğitim süreleri	39
Tablo 7	Vaka ve kontrol grubundaki çocukların anne ve baba iş durumları ve aile yapıları	40
Tablo 8	Vaka ve kontrol gruplarının CADÖ-48 alt ölçeği puanları	42
Tablo 9	Vaka grubunun klinik özellikleri	43
Tablo 10	Vaka ve kontrol grubundaki çocukların gündüz, gece, 24 saatlik idrar volümleri ve 24 saatlik idrarda kreatinin değerleri	44
Tablo 11	Vaka ve kontrol grubundaki çocukların boyları, yaşa göre boyları, kiloları, yaşa göre kiloları, vücut kitle indeksleri, yaşa göre vücut kitle indeksleri	46
Tablo 12	Vaka ve kontrol grubundaki çocukların gündüz-gece-24 Saat 6-OH MS düzeyleri	47
Tablo 13	Cinsiyetlere göre gündüz, gece ve 24 Saat 6-OH MS düzeyleri	48
Tablo 14	6-OH MS gündüz, gece, 24 saat düzeylerinin yaş ile olan ilişkisi	48
Tablo 15	6-OH MS gündüz, gece, 24 saat düzeylerinin, boy, yaşa göre boy, kilo, yaşa göre kilo, VKİ ve yaşa göre VKİ ile ilişkisi	49
Tablo 16	Vaka grubundaki çocukların 6-OH MS gündüz, gece, 24 saat düzeylerinin CADÖ-48 alt ölçekleri ile ilişkisi	50

ÖZET

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanılı Hastalarda İdrar 6-Hidroksi Melatonin Sülfat Düzeyleri Ve Etyopatogenezdeki Yeri

Dr.Ahmet BÜBER

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu' nun (DEHB) etiyolojisi net olarak bilinmemekte olup, nörobiyolojik, genetik ve çevresel faktörlerin etyolojide birlikte yer aldığı düşünülmektedir. Bu çalışmada; uykuyu başlatma ve uyku etkinliğini sürdürmede rolü olan ve dopaminerjik sistemle de ilişkisi olduğu bilinen melatoninin etyopatogenezdeki rolünün araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya 6-16 yaş aralığında, başka herhangi bir fiziksel ya da psikiyatrik hastalık öyküsü olmayan ve son altı ay içinde psikotrop ilaç tedavisi almamış olan 27 DEHB tanılı hasta ve 28 sağlıklı gönüllü kontrol dahil edilmiştir. Melatoninin ana metaboliti olan 6-Hidroksi Melatonin Sülfat' ın (6-OH MS) üriner eksresyonunun gündüz, gece ve 24 saatlik süre boyunca değerlendirilmesi için ayrı ayrı gündüz ve gece idrarı 24 saat boyunca toplanmıştır. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile 6-OH MS gündüz, gece ve 24 saatlik düzeyleri belirlenmiştir. Çalışma sonucunda gündüz, gece ve 24 saatlik 6-OH MS düzeylerinin vaka grubunda anlamlı olarak daha yüksek düzeyde bulunduğu saptanmıştır. 6-OH MS düzeylerinin cinsiyetlere göre karşılaştırılmasında farklılık saptanmamıştır. Tüm grupta, yaş, boy, yaşa göre boy, kilo, yaşa göre kilo, vücut kitle indeksi ve yaşa göre vücut kitle indeksi ile 6-OH MS düzeyleri arasında ilişki olmadığı belirlenmiştir. DEHB grubunun 6-OH MS düzeyleri ile Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği Kısa Form alt ölçek puanları arasında da ilişki ortaya konamamıştır. Melatoninin DEHB etyopatogenezindeki yerinin anlaşılması için daha büyük örneklemlili, tedavi sonrası düzeylerinin değerlendirildiği ve genetik analiz çalışmalarının da eklendiği daha ileri çalışmaların gerekli olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Melatonin, 6-Hidroksi Melatonin Sülfat, Etiyoloji

SUMMARY

Urinary 6-OH Melatonin-Sulphate Levels of Attention Deficit Hyperactivity Disorder Diagnosed Patients and Its Role in Etiology

The etiology of Attention Deficiency Hyperactivity Disorder (ADHD) is incompletely known and neurobiological, genetic and environmental factors are thought to be involved in the etiology together. In the present study, it is aimed to assess the role of melatonin which promotes and maintains sleep and has relations with the dopaminergic system, in the etiopathogenesis of ADHD. 27 patients between 6 and 16 years-old who have been firstly ADHD diagnosed, without other physical and psychiatric disease history and haven't taken psychotropic pharmacotherapy for six months and 28 healthy volunteer controls were included in the study. Urine samples were collected whole 24 hours cycle, daytime and nighttime separately to assess the Daytime, nighttime and 24 hours excretion of the 6-Hydroxy Melatonin Sulphate (6-OH MS) which is the main metabolite of melatonin. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method is used for measuring daytime, nighttime and 24 hour urine 6-OH MS level. As a result of the study daytime, nighttime and 24 hour 6-OH MS levels were found significantly higher in patient group. In the comparison of 6-OH MS levels did not differ according to gender. There cannot be found a relationship between age, height, height for age, weight, weight for age, body mass index and body mass index for age and 6-OH MS levels in the whole group. There also cannot be found a relationship between 6-OH MS levels and Conners Parent Rating Scale short form subscale scores for ADHD group. To elucidate the role of melatonin in ADHD etiopathogenesis, studies with larger samples, assessment of the after treatment levels and studies with genetic analyzes included are needed.

Key Words: Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Melatonin, 6-Hydroxy Melatonin Sulphate, Etiology

GİRİŞ

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) kalıcı ve sürekli olan dikkat süresinin kısalığı, engellemeye yönelik denetim eksikliğine bağlı olarak davranışlarda ya da bilişte ortaya çıkan ataklık ve huzursuzlukla seyreden, bu belirtiler nedeni ile bilişsel, akademik, davranışsal, duygusal ve sosyal işlevsellik alanlarında bozulmaların görülebildiği nöropsikiyatrik bir rahatsızlıktır. DEHB gelişim düzeyiyle uygunsuz dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik ve ataklıkla karakterizedir (1). Belirtiler sıklıkla işlevsellikte bozulmaya, kazalara, kişiler arası ilişkilerde gerginliğe ve uygunsuz davranışlara neden olur (2).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu okul çağındaki çocuklarda ve ergenlerde %2.2-17.8, erişkinlikte ise % 1.2-7.3 oranında görülen yaygın bir rahatsızlıktır (3,4). DEHB erkeklerde kızlara göre daha sık olarak görülür (5).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun etiyolojisi henüz tam olarak belirlenememekle birlikte, nörobiyolojik, genetik ve çevresel faktörlerin etyolojide birlikte yer aldığı düşünülmektedir (6,7). Çalışmalar etiyolojiyi ortaya koymak için daha çok genetik ve görüntüleme üzerine odaklanırken, göreceli olarak daha az da bozukluğun biyokimyasal temeli, hücre patofizyolojisi, nörotransmitterler ve nöral sistemler üzerine odaklanmıştır (7).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu olan çocuklarda uyku bozuklukları ortaya çıkabilmektedir (8). Uykuyu başlatma ve devam ettirme sorunları, sabah uyanmada güçlük, gündüz uyku hali gibi sorunlar DEHB'li çocuklarda sağlıklı çocuklara göre daha sık görülmektedir (9).

Melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin), esas olarak pineal bezden salgılanmakla birlikte, retina, deri, trombositler, kemik iliği hücreleri gibi bazı hücrelerden de salınmaktadır (10). Sirkadiyen ritmin düzenlenmesi (11), üreme faaliyetlerinin mevsimsel zamanlamasının düzenlenmesi (12), uykuyu başlatma ve uyku etkinliğini artırma (13), immun düzenleme (14), kanser progresyonunu önleme (15) gibi birçok biyolojik ve fizyolojik düzenlemelerde görev alır. Tüm bu görevlerinin

yanı sıra serbest radikal tutucu ve antioksidan etkinlik göstermekte ve bu etkilerini de direk ve indirek mekanizmalar ile ortaya koymaktadır (16). Son olarak, melatoninin dopamin reseptörlerine ve tirozin hidroksilaz üstüne de etkileri bulunmaktadır (17).

Melatonine ait bu özellikler DEHB etiyojisi ile birlikte düşünöldüğünde, melatoninin DEHB etiyojisinde yer alabileceğini düşöndürmektedir. Bu çalışmada da son altı aydır veya daha önce ilaç tedavisi almamış olan DEHB tanılı hastalarda melatoninin idrardaki ana metaboliti olan 6-hidroksi melatonin sülfat (6-OH MS) düzeyinin belirlenmesi ve bunun sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU

Tanım

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu olumsuz akademik ve mesleki sonuçları olan, sosyal ilişkileri etkileyen, finansal maliyet ve yük oluşturan, ailelere stres veren, sık görülen, klinik olarak heterojen bir rahatsızlıktır. Dikkat eksikliği bileşeni gündüz düşleri görme, dikkatin kolay dağılması, uzun süre dikkatini toplamakta güçlük gibi özellikleri taşır. Hiperaktivite bileşeni ise kıpırdanma, bol konuşma ve hareketlilikle karakterizedir. DEHB belirtileri kazalara neden olabilir, ikili ilişkileri etkileyebilir, araya girme ve uygun olmayan davranışlar nedeniyle çevrede rahatsızlığa neden olabilir (18). Genellikle üç-dört yaş civarında bulgular başlamakla birlikte, tanı daha çok dikkat ve konsantrasyonun gelişmesinin beklendiği ilköğretim döneminde konmaktadır (19). DEHB çocuklarda yaklaşık % 5 erişkinlikte ise % 2.5 oranında görülen yaygın bir rahatsızlıktır (20).

Tarihçe

Güncel DEHB tanımı Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5.ed(DSM-V)'de yapılmıştır (20). Ancak aşırı hareketlilik, dikkatsizlik ve dürtüsellliği olan çocuklar on sekizinci yüzyıldan bu yana tanımlanmaktadır (21). 1798 yılında Sir Alexander Crichton yazdığı kitapta hiperaktivite ile ilgili olmasa da dikkatsizlikle ilgili tanımlamalarda bulunmuştur (22). Alman hekim Heinrich Hoffman tarafından 1846 yılında yazılan Kıpırdak Phillip'in ('Zappel-Philipp') hikayesinde dikkat eksikliği, hiperaktivite ve impulsivite belirtileri sergileyen bir çocuk ile ebeveynlerinin tipik tepkileri anlatılmaktadır (23).

Sir George Frederic Still'in 1902'de yayınlanan makalesinde, ahlaki kontrolde yetersizlik olarak, dikkati sürdürmede sorun, hiperaktivite, saldırganlık, karşı gelme, disipline direnç ve aşırı duygusallık gibi belirtiler tanımlamıştır (24). Still'in bu yayını DEHB ile ilgili ilk tıbbi yayın olarak görülmektedir (22, 24, 25). 1917-1928 arasında

olan ve yaklaşık 20 milyon kişinin etkilendiği ensefalit epidemisi sonrasında hayatta kalabilen çocuklarda önemli davranışsal ve bilişsel sekeller gözlenmiş, bu durum “postensefalitik davranış bozukluğu” olarak tanımlanmıştır (21). Sonraki yıllarda "Beyin Hasarlı Çocuklar” kavramı ileri sürülmüş, beyin hasarının kanıtı çoğunlukla olmadığından 1950 ve 1960’larda “Minimal Beyin Hasarı Sendromu” ve ardından “Minimal Beyin Disfonksiyonu” terimleri kullanılmıştır (24).

DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) sınıflaması içinde DEHB tanısına ilişkin ilk tanımlamalar 1968’deki DSM-II’ de yapılmış, “Çocukluktaki Hiperkinetik Reaksiyon” terimi kullanılmıştır (24). Bozukluk 1980’de yayımlanan DSM-III’te yeniden adlandırılmış ve tanı olarak “Dikkat Eksikliği Bozukluğu” belirlenmiştir. Dikkat Eksikliği Bozukluğu (DEB) hiperaktiviteli ve hiperaktivitesiz olarak tanımlanmış, temel belirtiler dikkatsizlik, ataklık ve huzursuzluk olarak belirtilmiştir. 1987’de DSM-III-R’de bozukluğun ismi “Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu” olarak düzenlenmiştir. Dikkatsizlik, dürtüsellik ve hiperaktivite 14 belirtili bir liste haline getirilmiş ve bunlardan en az 8 tanesinin olması koşulu aranmıştır (24). 1994 yılında yayımlanan DSM-IV ile DEHB’nin, dikkatsizliğin önde olduğu tip, hiperaktivite-impulsivitenin önde olduğu tip ve bileşik tip olmak üzere üç alt tipi tanımlanmıştır. 2000 yılında yayımlanan DSM-IV-TR’de bozukluğun adı ve tanı ölçütlerinde değişikliğe gidilmemiştir (21).

Epidemiyoloji

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu çocukluk çağında yaygın görülen bir psikiyatrik bozukluktur. DEHB sıklığına ilişkin birçok veri bulunmakta ve okul çağındaki çocuklarda ve ergenlerde %2.2 ile 17.8 arasında geniş bir aralık bildirilmektedir. Kültür ve coğrafi köken farklılıkları, tanı için alınan bilginin kaynağı, kullanılan tanı koyma ölçütleri DEHB prevalans farklılıklarının nedenleri olarak görülmektedir (3). Polanczyk ve arkadaşları tarafından, dünya genelindeki DEHB prevalansını belirlemek için yapılan derleme ve metaregresyon analizinde, DEHB’nin dünya genelindeki prevalans oranı %5.2 olarak bulunmuştur (26). Ülkemizde yapılmış prevalans çalışmalarında da DEHB yaygınlığı %5 ile 13.3 arasındadır (27-29). Zorlu

tarafından 2012 yılında Denizli’de ilköğretim çağı çocuklarında yapılan bir çalışmada DEHB prevalansının % 8 olduğu, bu oranının kızlarda %5.5, erkeklerde de % 10.9 olduğu belirtilmiştir (30).

Yapılan çalışmalar DEHB’ nin erkeklerde kızlara göre daha sık görüldüğünü göstermektedir (5,31). Erkeklerde kızlara göre hiperaktivite-impulsivitenin önde geldiği tipin 4 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir (32). Kız cinsiyette de dikkatsizliğin önde geldiği tipin diğer tiplerden daha yaygın olduğu bildirilmektedir (33).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun, geçmişte sadece çocukluk döneminde olan bir rahatsızlık olduğu düşünülmekteydi ancak artık biliniyor ki DEHB erişkinlik döneminde de devam eden bir rahatsızlıktır (34,35). Erişkinlikte tahmini DEHB prevalansı değişkenlik göstermekle birlikte, %2,5 ile 4,4 arasında olduğu bildirilmektedir (35,36).

Etiyoloji

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu henüz tek bir nedene bağlanamamıştır ve bulgular da multifaktöriyel bir hipotezi desteklemektedir (37). Etiyolojide prenatal ve perinatal risk faktörleri, genetik, nörobiyolojik, çevresel birçok olası etmenin üzerinde durulmaktadır (7,37,38).

Genetik Nedenler

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu etiyolojisinde genetik nedenlerin önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (7). Genetik geçişliliğin rolünü araştırmak için aile, ikiz, evlat edinme ve gen analizi çalışmaları yapılmıştır. Aile çalışmaları yüksek ailesel geçişin olduğunu gösterdiği, DEHB'li bireylerin aile üyelerinde DEHB prevalansının yüksek olduğu ve DEHB’li bireylerin ebeveynlerinde DEHB görülme olasılığının 2-8 kat fazla olduğu bildirilmektedir (39). İkiz çalışmalarında tahmini %60-91 arasında yüksek bir kalıtlılabirlik olduğu belirtilmektedir (40).

Hayvan ve nörogörüntüleme çalışmaları ve farmakolojik çalışmalar dopaminerjik alanda sorunlara işaret etmektedir (41). Buna bağlı olarak da

dopaminerjik sistemle ilgili çalışmalarda, dopamin taşıyıcısı-1 (DAT1), Dopamin Reseptör D4 (DRD4), Dopamin Reseptör D5 (DRD5) genleri başta yer almışlardır.

DAT1 dopamine yüksek düzeyde seçiciliği olan bir monoamin taşıyıcısıdır (42). Sinaptik aralıktan presinaptik nörona dopamin geri alımından sorumlu olan taşıyıcı proteini kodlar. Bu protein yoğun olarak striatumda ve nucleus accumbenste yer almaktadır (43). Dopamin taşıyıcı gen (DAT1, SLC6A3) kromozom 5p15.3 üzerinde yer almaktadır (44). DAT1'in DEHB'ye neden olabilecek olası genler içinde görülmesinin nedeni DEHB tedavisinde kullanılan metilfenidat, pemolin ve bupropion gibi dopamin taşınımını inhibe ettiği ve sinapslardaki dopamin seviyesini artırarak etki göstermesinden kaynaklanmaktadır (42). DAT1 geninin 9 tekrar alleli ve 10 tekrar alleli sık rastlanan ve sık çalışılan allellerdir (45). DAT1 geni 10 tekrar allelinin geri alım sürecinde anormal dopamin taşınımı ile ilişkili olabileceği, bu nedenle de bu gen ve DEHB arasında anlamlı ilişki olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (46,47). DAT1 geni 10 tekrar alleli bulunan DEHB olgularının metilfenidat tedavisine daha az yanıt verdiği belirtilmektedir (48).

Dopamin Reseptör D4, D2 benzeri reseptör ailesine ait olan ve adenilat siklazı inhibe etmede rol oynayan protein yapısıdır (49). DRD4 daha çok orbitofrontal korteks ve anterior singulat girus gibi frontal lob bölgelerinde bulunmaktadır ve bu beyin bölgelerinin DEHB etyolojisinde yer aldığı düşünülmektedir (50). DRD4 geni 11. kromozomda (11p15.5) yer almaktadır (51). DRD4 ile ilgili çalışmalarda DEHB ve DRD4 geni arasında ilişki olduğu (52) ve özellikle de 7 tekrarlı allelin, 4 tekrarlı allele göre daha çok ilişkili olduğu belirtilmektedir (53).

Dopamin D5 reseptörü D1 dopamin reseptörü gibi D1'e benzer dopamin reseptör grubundandır ve adenilat siklazı aktive eder (54). DRD5 geni 4p16.3 üzerinde yer almaktadır (41). DRD5 reseptörü hipokampus ve ilişkili dokularda daha yaygın bulunmaktadır (55). DRD5 geni ile ilgili çalışmalar incelendiğinde DRD5 geni ile DEHB arasında ilişki bulunamayan çalışmalar olduğu gibi (56,57) DRD5 ve DEHB ilişkisinin olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (52,58).

D2 dopamin reseptörü kortikostriatal döngü içerisinde bulunmakta ve mezolimbik ödül yollarında anahtar rol üstlenmektedir. Dopamin Reseptör D2 (DRD2) geni 11q23.1 üzerinde bulunmaktadır (59,60). DRD2'nin TaqIA1 alleli ile ilgili Comings ve arkadaşlarının (61) yaptıkları çalışmada DEHB ile ilişki bulmuş

olmalarına rağmen Rowe ve arkadaşlarının (62) yaptığı çalışmada ve Kirley ve arkadaşlarının (63) yaptıkları çalışmada DRD2 ve DEHB arasında böyle bir ilişki gösterilememiştir.

D3 dopamin reseptörünün ödüllü öğrenme ile ilişkili olduğu belirtilmektedir ve nukleus akkumbens, kaudat ve putamen gibi bölgelerde bulunmaktadır (64). Dopamin Reseptör D3 (DRD3) geni 3q13.3 üzerinde bulunmaktadır (65). DRD3'ün bileşik tip DEHB ile ilişkili olduğu bildirilmekle birlikte (66), DRD3 geninin DEHB ile ilişkisinin olmadığını gösteren çalışmalar (67,68) da bulunmaktadır.

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu etyolojisini ortaya koymak adına birçok genetik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda katekol-o-metil transferaz geni (69), dopamin beta hidroksilaz geni (70), tirozin hidroksilaz geni (63), dopa dekarboksilaz geni (71), norepinefrin taşıyıcı geni (NET1) (72), adrenerjik reseptör genleri (73,74), monoamin oksidaz A ve B geni (75), nikotinik asetilkolin reseptör geni (76), serotonin taşıyıcı geni (77), serotonin reseptör genleri (78), synaptosomal-associated protein 25 (SNAP 25) geni (57), gama amino butirik asit beta reseptör 1 geni (79), myelin oligodendrosit glikoprotein geni (80) gibi birçok gen ile ilgili araştırmalar yapılmıştır.

Yapısal Nedenler

Son birkaç dekatta yapılan fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları DEHB'nin nörobiyolojisinin anlaşılmasında önemli bir yol alınmasını sağlamıştır. Bugüne kadar yapılan görüntüleme, nöropsikolojik, genetik ve nörokimyasal çalışmalar, DEHB patofizyolojisinde temel olarak, lateral prefrontal korteks, dorsal anterior singulat korteks, kaudat, ve putameni içeren fronto-striatal devredeki disfonksiyona işaret etmektedir (81).

Prefrontal Korteks

Prefrontal korteksin dikkati sürdürme ve dikkati düzenleme, davranış ve duyguların düzenlenmesi, dürtü kontrolü, hedeflerin planlanması, düşünce ve davranışların düzenlenmesi gibi görevleri bulunmaktadır (82). Sağ inferior prefrontal korteks davranışsal yanıtların düzenlenmesinde özellikle önemlidir (83). Görüntüleme

çalışmalarında bu bölgenin sıklıkla daha az aktivite gösterdiği belirtilmektedir (84,85). Prefrontal korteksin, orbitalfrontal ve medial kısımları duyguların düzenlenmesi ve uygun sosyal davranış ortaya konmasını sağlamaktadır (82). Bu bölgelerin disfonksiyonu DEHB ile birlikte bulunan karşıt gelme belirtilerine neden olabilir (86).

Prefrontal korteksin volümünün incelendiği birçok çalışmada, en az bir bölümünün daha küçük olduğu bulunmuştur (87). DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde kortikal kalınlık büyüme yönergelerini inceleyen bir çalışmada, serebrumun büyük kısmında ve özellikle prefrontal bölgelerde daha belirgin bir kortikal olgunlaşma gecikmesi saptanmıştır (88). Castellanos ve arkadaşları tarafından, 5-18 yaş arasında, 139 çocukla yapılan kapsamlı bir araştırmada DEHB tanılı olguların tüm beyin bölgelerinde hacimsel ölçümlerin kontrol grubundan küçük olduğunu ve bu farkın önceden stimulan tedavisi almamış olgularda daha belirgin olduğu gösterilmiştir (89). Erişkinlerde yapılan bir çalışmada da prefrontal korteksle bağlantıları olan singulat korteks, prefrontal korteks ve gri madde volümlerinin anlamlı düzeyde daha düşük olduğu bulunmuştur (90).

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ile yapılan görüntüleme çalışmalarında task performansları sırasında frontal kortekste (91), anterior singulat kortekste (92,93) ve striatal bölgelerde (94) hipoaktivasyon olduğu ortaya konmuştur

Stimulan tedavisinden sonra fronto-striatal bölgede (95), atomoksetin tedavisinden sonra dorsolateral prefrontal kortekste (96), aktivite artışı olduğu bulunmuştur.

Serebellum

Serebellum geleneksel olarak motor kontrolün düzenlenmesiyle ilişkili olarak düşünülse de son zamanlarda yapılan çalışmalarla serebellumun birçok afektif ve kognitif işlemlerde etkisinin olduğu ortaya konmuştur (87). DEHB'li çocuklarda serebellumun incelendiği çalışmalarda; serebellar vermisin posterior inferior lobülünde küçülme (97,98), superior serebellar volüm azalması (99) ve sağ serebellar volüm azalması (100) olduğu bulunmuştur.

Dinlenme hali FMRI çalışmalarında serebellumda ve vermiste anormal spontan aktivite olduğu belirtilmiştir (101).

Paryetal Korteks

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun patofizyolojisinde yer aldığı düşünülen dikkatle ilgili bölgeleri içerdiği için paryetal kortekse karşı bir ilgi bulunmaktadır (87). DEHB tanılı olgularda paryetal volümün kontrollerden düşük olduğu bildirilmektedir (89). DEHB tanılı çocuklarda paryetal bölgede hipoaktivasyon olduğu gösterilmiştir (94).

Temporal Korteks

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tanılı çocuk ve ergenlerin temporal lob volümlerinde azalma olduğu bulunmuştur (89,102). Sağ orta temporal girusta hipoperfüzyon bildirilen çalışmalar da bulunmaktadır (103,104).

Nörotransmitter İle İlgili Değişiklikler

Noradrenalin (NA) ve dopamin (DA), beyin sapından tüm kortikal yapılara ve prefrontal kortekse uzanan uyanıklık sisteminin önemli parçalarıdır. Prefrontal korteksin uygun bir şekilde çalışabilmesi için NA ve DA'nın uygun düzeylerde olması gerekmektedir (105). NA ve DA düzeylerinin az ya da fazla olması düşünce ve davranışların düzenlenmesini belirgin olarak bozabilmektedir (106). DEHB'deki azalmış DA ve NA düzeyleri, bu nörotransmitterlerin taşıyıcı sistemlerinin işlevindeki bozulmadan ileri gelmektedir. DEHB'de stimulanların etkili olması da nörotransmitter düzeyindeki bu bozukluğun öncelikli olarak katekolaminerjik kaynaklı olduğunu düşündürmektedir (107). NA'nın prefrontal kortekste yararlı etkilerinden postsinaptik alfa 2A reseptörleri sorumludur. Prefrontal kortekste alfa 2A reseptör stimülasyonu prefrontal korteksin dikkati, davranışları ve duyguları düzenlemesine etki eder (105). DEHB tedavisinde kullanılan alfa 2A agonistleri de etkilerini prefrontal korteks kontrolünü güçlendirerek göstermektedirler (108).

Serotonin DEHB'de rolü olduğu ile ilgili zayıf bulgular mevcuttur (109). Bir çalışmada fluoksetin kullanan hastaların başlangıca göre DEHB belirtilerinde azalma olduğu belirtilmekte (110) ancak DEHB ile birlikte depresyonu olan hastaların

tedavisinde kullanılan Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörlerinin (SSRI) depresyon belirtilerini azaltmış olmasına rağmen DEHB belirtilerinde herhangi bir azalmaya neden olmadığı bulunmuştur (111).

Diğer Nedenler

Çeşitli çevresel faktörler DEHB’de risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Gebelik sırasında sıkıntılı bir olayla karşılaşma veya maternal sıkıntı (112), çevresel toksinler (113), intrauterin gelişme geriliği ve düşük doğum ağırlığı (114), prematurite (115) gibi gebelik ve doğumla ilişkili birçok faktör DEHB ile ilişkili olarak bulunmuştur. Erken postnatal çevresel faktörler; neonatal anoksi, beyin hasarı (116), kurşuna maruziyet (117) de DEHB ya da DEHB belirtilerine neden olabilirler.

Bazı çalışmalarda hamilelikte sigara kullanımı ile DEHB arasında ilişki saptanmıştır (118,119). Gebelik sırasında alkol alımı ve DEHB arasında ilişki olabileceği ancak bunun çeşitli çalışmalarla desteklenmesi gerektiği belirtilmektedir (120).

Gıda katkıları, rafine şeker, esansiyel yağ asitleri, demir ve çinko eksikliğinin araştırıldığı çalışmalarda bakılan faktörlerin genellikle anlamlı düzeyde davranışları etkilemediği ve DEHB vakalarının büyük çoğunluğunda saptanmadığı görülmüştür (121-123).

Psikososyal sıkıntı ve yüksek düzeyde aile içi çatışmanın DEHB ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (124,125). Tutarsız ebeveynlik (125), çocuğun aile içi çatışmaları olumsuz olarak değerlendirmesi ve evlilik sorunları gibi daha özgül aile içi sebepler (126) de DEHB ile ilişkilendirilmiştir. Altı ay ve daha uzun sürelerde erken yapısal yoksunluğa maruziyetin de yüksek düzeyde DEHB benzeri belirtilere neden olabileceği bulunmuştur (127).

Anemi, kardiyak hastalıklar, viral ensefalitler ve kafa travmalarının da hastalarda DEHB bulguları ortaya çıkabildiği belirtilmektedir (121).

Klinik Özellikler

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu çocukluk döneminde hiperaktivite, impulsivite ve/veya dikkatsizlik gibi belirtilerle kendini gösteren bir bozukluktur.

Belirtiler normal gelişimsel düzeyde veya yaşta beklenildiğinden fazla ya da uygunsuz derecede bulunur (128) ve bilişsel, akademik, davranışsal, duygusal ve sosyal işlevselliği etkiler (129).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu olan çocukta; gelişimsel olarak uygun olmayan aşırı hareketlilik, dürtü kontrolündeki yetersizlik, dikkat süresinin kısa olması, sosyal alanda başarısızlık gibi sorunlar görülmektedir. Bu çocukların birçoğu çeşitli ortamlarda yüksek seviyede motor aktivite gösterirler. Çocukların hareketli olmasını beklediğimiz park gibi ortamların dışında da örneğin sınıfta kıpırdama, yerinde oturamama, sınıfın içinde gezinme, izin almadan ortalıkta dolaşma gibi davranışlar gösterebilirler (130).

Talimatları beklemeden veya uygun ortam oluşmadan hızlı bir şekilde karar verip uygularlar. Üzerinde fazla düşünmeden aldıkları bu kararlar nedeniyle de riskli birtakım durumlarla karşı karşıya kalabilir, yaralanabilir ya da zarar görebilirler. Sıralarını beklemekte yaşadıkları güçlükler nedeniyle hemen her yaşta sıkıntı yaşayabilirler. Tamamlamaları gereken görev ya da işleri de “hızlı” bir şekilde ya da az bir eforla tamamlamak isteyebilirler. Genellikle başkalarının duygularını önemsemeyen ya da kendileri için ortaya çıkabilecek sonuçlara bakmaksızın boşboğaz bir şekilde söyleyebilirler. Soru tamamlanmadan cevabını vermeye çalışabilir, başkalarının konuşmasını kesebilirler (128).

Dikkat alanında yaşanan zorluklar özellikle akademik alanda sorunlara neden olur. Görev almada güçlük, alınan görevlere başlamada güçlük, verilen görevleri tamamlayamama gibi sorunlar yaşayabilirler. Motivasyon sorunları, talimatları izlemeyle ilgili güçlükler, performansta dalgalanma gibi durumlarla karşı karşıya kalabilirler. Öğretmenleri genellikle dersi dinlemeyip hayale dalmalarından, eşyalarını kaybetmelerinden, unutkan ve dağınık olmalarından yakınabilirler (131).

Okul öncesi dönemde hiperaktivite ve impulsivite daha baskın olarak görülür. Sessizce oynamakta güçlük yaşama, çok konuşma, sırasını beklemekte güçlük yaşama, aşırı hareketli olma ve bir motor tarafından idare ediliyormuş gibi davranma en sık görülen belirtilerdir (132).

Okul döneminde, sınıf içinde uygun olmayan davranışlar ortaya koyabilir, ders başarısı gösteremeyebilir, akran ilişkilerinde sorun yaşayabilirler. Öğretmenlerinden,

görevlerini yerine getirmeyeyle ilgili güçlük yaşadığı, sınıf içinde dolaştığı, arkadaşları ile konuştuğu, ödevlerini tamamlamadığı yönünde şikâyetler gelebilir (133).

Ergenlik döneminde, dikkat sorunları, organizasyon ve planlamada güçlükler, okul ödevlerini ve halletmesi gereken diğer işleri unutma gibi sorunlar ön plandadır (133). Bu dönemde çocuklar, DEHB'si olmayan çocuklara göre daha yüksek oranlarda antisosyal davranış gösterip, suça karışır ve madde kullanım problemleri yaşarlar (134).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu olan çocuklar genellikle akranları tarafından daha az sevilir, sosyal olarak daha az tercih edilir ve daha çok geri çevrilir (135). Akademik alanda bozulma bu çocuklarda sıklıkla ortaya çıkmakta (136) ve daha düşük okul başarısı, daha sık sınıf tekrarı ve okul bırakma görülmektedir (137). Genellikle çocuklar aileleri, öğretmenleri ve akranları tarafından kabul ve takdir gördüğünde benlik saygıları artar. Ancak DEHB'si olan çocuklar yaşantılarında birden fazla alanda zorluklar yaşadığından benlik saygıları daha düşüktür (138).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu olan çocukların aileleriyle ve kardeşleriyle olan iletişimleri normal çocuklara göre negatif olarak etkilenir. Daha çok kaza ya da sakatlanma geçirirler ve bu sakatlıklar için profesyonel bir sağlık çalışanı başvurusu yapma olasılıkları daha fazladır (139).

Tanı Ölçütleri

DEHB için tanı ölçütleri DSM-IV-TR ve Uluslararası Hastalık Sınıflaması 10.gözden geçirme (ICD-10) ile belirlenmiştir (1,140). DSM ile belirtiler dikkatsizlik ve hiperaktivite-impulsivite olmak üzere iki ana grup altında toplanmıştır. DEHB bileşik tip tanısı her iki belirti grubunun dokuz maddesinden en az altısının varlığını gerektirir. Sadece bir belirti kümesinden ölçüt karşılandığında DEHB-dikkatsizliğin önde geldiği tip veya DEHB-hiperaktivite-impulsivitenin önde geldiği tip düşünülür. Ek olarak belirtilerin en az altı aydır sürüyor olması, uyumsuzluk doğurması, en az iki ortamda işlevselliği bozması, gelişimsel düzeyle uyumlu olmaması ve diğer ruhsal bozukluklardan ayırt edilmesi gerekmektedir.

DSM IV-TR'ye göre Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanı Ölçütleri

(1)

A. Aşağıdakilerden I. ya da II. vardır.

I. Aşağıdaki dikkatsizlik belirtilerinden altısı (ya da daha fazlası) en az altı ay süreyle, uyumsuzluk doğuracak ve gelişim düzeyine uymayacak derecede sürmüştür:

Dikkatsizlik

(a) çoğu zaman dikkatini ayrıntılara veremez ya da okul ödevlerinde, işlerinde ya da diğer etkinliklerde dikkatsizce hata yapar.

(b) çoğu zaman üzerine aldığı görevlerde ya da oynadığı etkinliklerde dikkati dağılır.

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

(d) çoğu zaman yönergeleri izlemez ve okul ödevlerini, ufak tefek işleri ya da işyerindeki görevlerini tamamlayamaz (karşıt olma bozukluğuna ya da yönergeleri anlayamamaya bağlı değildir).

(e) çoğu zaman üzerine aldığı görevleri ve etkinlikleri düzenlemekte zorluk çeker.

(f) çoğu zaman sürekli mental çabayı gerektiren görevlerden kaçınır, bunları sevmez ya da bunlarda yer almaya karşı isteksizdir.

(g) çoğu zaman üzerine aldığı görevler ya da etkinlikler için gerekli olan şeyleri kaybeder (ör. oyuncaklar, okul ödevleri, kalemler, kitaplar ya da araç gereçler).

(h) çoğu zaman dikkati dış uyaranlarla kolaylıkla dağılır.

(i) günlük etkinliklerde çoğu zaman unutkanlıktır.

II. Aşağıdaki hiperaktivite-impulsivite belirtilerinden altısı (ya da daha fazlası) en az 6 ay süreyle uyumsuzluk doğuracak ve gelişim düzeyine uymayacak derecede sürmüştür:

Hiperaktivite

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

(b) çoğu zaman sınıfta ya da oturması beklenen diğer durumlarda oturduğu yerden kalkar.

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

(d) çoğu zaman sakin bir biçimde, boş zamanları geçirme etkinliklerine katılma ya da oyun oynama zorluğu vardır.

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

(f) çoğu zaman çok konuşur.

İmpulsivite (Dürtüsellik)

(g) çoğu zaman sorulan soru tamamlanmadan önce cevabını yapıştırır.

(h) çoğu zaman sırasını bekleme güçlüğü vardır.

(i) çoğu zaman başkalarının sözünü keser ya da yaptıklarının arasına girer (ör. başkalarının konuşmalarına ya da oyunlarına burnunu sokar).

B. Bozulmaya yol açmış olan bazı hiperaktivite - impulsivite belirtileri ya da dikkatsizlik belirtileri 7 yaşından önce de vardır.

C. İki ya da daha fazla ortamda belirtilerden kaynaklanan bir bozulma vardır (ör. Okulda (ya da işte) ve evde).

D. Toplumsal, okuldaki ya da mesleki işlevsellikte klinik açıdan belirgin bir bozulma olduğunun açık kanıtları bulunmalıdır.

E. Bu belirtiler sadece bir Yaygın Gelişimsel Bozukluk, Şizofreni ya da diğer bir psikotik Bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklanamaz (ör. Duygu Durum Bozukluğu, Anksiyete Bozukluğu, Dissosiyatif Bozukluk ya da Kişilik Bozukluğu).

Tipine göre kodlama:

- I. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Bileşik Tip: Son 6 ay boyunca hem A1, hem de A2 tanı ölçütü karşılanmışsa.
- II. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Dikkatsizliğin Önde Geldiği Tip: Son 6 ay boyunca A-I tanı ölçütü karşılanmış, ancak A-II tanı ölçütü karşılanmamışsa.
- III. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Hiperaktivite - impulsivitenin Önde Geldiği Tip: Son 6 ay boyunca A-II tanı ölçütü karşılanmış, ancak A-I tanı ölçütü karşılanmamışsa.

Kodlama Notu: O sırada artık tanı ölçütlerini tam karşılamayan bireyler (özellikle ergenler ve erişkinler) “ Kısmi Remisyonda” olarak belirtilmelidir.

Uluslararası hastalık sınıflamasında aynı belirtiler hiperkinetik bozukluklar başlığında tanımlanmaktadır. Dikkatsizlik, hiperaktivite ve impulsivitenin hepsinden yeterli sayıda maddenin karşılanması gerektiğinden, sadece bileşik tip DEHB tanımlanmaktadır. Ek olarak tüm belirtilerin birden fazla ortamda var olması, yaygın gelişimsel bozukluk, mani, depresif bozukluk veya anksiyete bozukluğunun olmamasına da gerek vardır.

Hiperkinetik Bozukluklar için ICD-10 Tanı Ölçütleri (F90) (140)

Hiperkinetik bozukluk için araştırma tanısı, birden fazla ortamda yaygın olarak ortaya çıkan ve zaman içinde süreklilik gösteren, otizm ya da affektif bozukluklar gibi başka bozukluklardan kaynaklanmayan, doğrudan gözlenen anormal düzeyde dikkatsizlik ve hareketliliğin kesin varlığını gerektirmektedir.

G1 Çocuğun yaş ve gelişim düzeyine göre evde dikkat, hareketlilik ve impulsivitede (1), (2) ve (3) maddelerde belirtilen gösterilebilir anormallik:

1. İzleyen dikkat sorunlarından en az üçü:

- a. Kendiliğinden etkinliklerin süresinin kısa olması;
- b. Sıklıkla oyun etkinliklerini tamamlamadan ayrılma;
- c. Bir etkinlikten diğerine sık geçiş;
- d. Yetişkinlerin düzenlediği görevlerde sürekliliğin olmaması;
- e. Ev ödevleri ya da okuma görevleri gibi çalışmalar sırasında yüksek düzeyde dikkatsizlik;

2. Ek olarak aşağıdaki hareketlilik sorunlarından en az üçü:

- a. Uygun olmayan durumlarda oldukça sık aşırı koşma ya da tırmanma; hareket etmeden duramıyor görünme;
- b. Kendiliğinden etkinlikler sırasında yerinde duramama, kıpır kıpır olma;
- c. Görece olarak hareketsiz olması beklenen ortamlarda belirgin aşırı etkinlik (ör. sofrada, yolculukta, misafirlikte).
- d. Sınıf içi ya da diğer oturması beklenen ortamlarda sıklıkla oturamama;
- e. Sessizce oyun oynamakta sıklıkla zorlanma.

3. Ek olarak aşağıdaki impulsivite sorunlarından en az biri:

- a. Oyunlar ya da grup etkinliklerinde sıranın kendine gelmesini beklemede sıklıkla güçlük çekme;

b. Sıklıkla diğerlerini bölme, araya girme (ör. diğerlerinin oyunlarını ya da konuşmalarını bölme);

c. Sıklıkla soru tamamlanmadan cevaplamaya çalışma.

G2 Çocuğun yaş ve gelişim düzeyine göre okulda ya da kreşte dikkat ve hareketlilikte (1) ve (2) maddelerde belirtilen gösterilebilir anormallik:

1. Aşağıdaki dikkat sorunlarından en az ikisi:

a. Görevleri tamamlayamama;

b. Yüksek oranda distraktibilite (örn. çok sık dış uyaranlara yönelme);

c. Seçime izin verildiğinde etkinlikler arasında sık değişimler;

d. Oyun etkinliklerinin çok kısa sürmesi;

2. Ve aşağıdaki hareketlilik sorunlarının en az üçü:

a. Serbest etkinliğe izin verilen durumlarda sürekli (ya da hemen hemen sürekli) ve aşırı hareketlilik (koşma zıplama gibi);

b. Yapılandırılmış durumlarda belirgin yerinde duramama, kıpır kıpır olma;

c. Görevler sırasında sıklıkla görevin kesintiye uğraması;

d. Oturması gerektiğinde sıklıkla oturamama;

e. Sakince oynamada sıklıkla zorlanma.

G3 Dikkat veya hareketlilikte doğrudan gözlemlenen anormallik. Bu durum çocuğun yaşı ve gelişim düzeyine göre aşırı olmalıdır. Kanıt aşağıdakilerden herhangi biri olabilir:

1. G1 ya da G2'deki ölçütlerin doğrudan gözlenmesi; sadece anne-baba veya öğretmen bildirimini yeterli değildir.

2. Ev ya da okul dışında bir ortamda (örn. klinik veya laboratuvarında) aşırı hareketlilik, işleri bitirmeden bırakma ya da etkinliklerde sürekliliğin olmamasının anormal düzeyde gözlenmesi.

3. Dikkate ilişkin psikometrik test performansında belirgin yetersizliğin olması.

G4 Yaygın Gelişimsel Bozukluklar (F84), mani (F30), depresif (F32), ya da anksiyete bozukluklarının (F41) tanı ölçütlerini karşılamaz.

G5 Başlangıç yedi yaştan öncedir.

G6 Süre en az altı aydır.

G7 Intelligence quotient (IQ) 50'nin üzerindedir.

Değerlendirme

Eksiksiz bir değerlendirme için çocukla ve ebeveynle klinik görüşme, çocuğun tıbbi durumunu değerlendirme ve anne-baba ile öğretmenlere değerlendirme ölçeklerinin uygulanması gereklidir. Eğitim ortamında doğrudan gözlem, bilişsel, nöropsikolojik, gelişimsel ve eğitsel beceri değerlendirmesi bazı olgularda gerekebilir.

Çocukla yapılan görüşmede temel amaç çocuğun bilişsel ve ruhsal durumuyla ilgili bilgi sahibi olmaktır. Bu görüşmenin yarı yapılandırılmış biçimde yapılması önerilir. Görüşme sırasında çocuğun genel bir ruhsal durum muayenesi yapılmalıdır. Çocukların genellikle kendilerindeki DEHB belirtilerini açık bir şekilde belirlemeleri güçtür ama derse kendilerini veremediklerini, dikkatlerinin kolay dağılabildiğini, çok enerjik hissettiklerini ya da aşırı hareketliliklerini belirtebilirler. Anlayabilecekleri şekilde yapılacak yaklaşımla belirtiler, yakınmalar ve yaşadıkları sorunların okulda, evde ve yaşantısında ne gibi sorunlara yol açtığı ve bunların ne düzeyde zorluk oluşturduğu ile ilgili bilgi alınabilir.

Ebeveynle yapılan görüşmede, çocukta var olan belirtilerin ne zamandır olduğu, nasıl ortaya çıktığı, geçmişte bu belirtiler için hekim başvurusu yapıp yapılmadığı veya bunun için bir tedavi alıp almadığı değerlendirilerek genel bir psikiyatrik değerlendirme yapılmalıdır. DEHB tanısının konulabilmesi için gerekli olan DSM-IV'deki 18 belirti ayrı ayrı sorgulanarak, bu belirtilerin kaç tanesinin çocukta olduğu, bunların ne düzeyde bir sorun oluşturduğu, ne zamandır olduğu ve hangi ortamlarda ortaya çıktığı sorgulanmalıdır. Ebeveynle yapılan görüşmede üstünde durulması gereken diğer bir önemli nokta da, aile öyküsünün ve aile işleyişinin detaylı bir şekilde değerlendirilmesi ve anne-babanın psikiyatrik durumunun ortaya konmasıdır. Çünkü DEHB yüksek oranda kalıtsaldır ve çocuğun ailesinde ya da kardeşlerinde de bulunabilir.

Çocuğun gelişim dönemleri detaylı bir şekilde ortaya konmalı ve eğer aldıysa tedavileri de bu görüşme sırasında öğrenilmelidir.

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu için değerlendirmeye alınan olguların, genel fiziksel değerlendirilmesi, boy ve kilosunun ölçülmesi, kan basıncı ve nabız kontrolü yapılmalıdır

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'na neden olabilen veya DEHB belirtilerini taklit edebilen ensefalit, kurşun maruziyeti, ciddi kafa travması, hipertiroidi ve epilepsi gibi durumlar gözden geçirilmeli, DEHB tedavisine engel oluşturabilecek, kalp hastalıkları, epilepsi, hipertansiyon gibi rahatsızlıkların olup olmadığı da ortaya konmalıdır.

Çocuk, ebeveyn ve öğretmen tarafından doldurulan form ve ölçekler, daha ayrıntılı bilgi alınması açısından ve DEHB'ye eş tanı olarak bulunabilecek diğer hastalıkların da ortaya konması açısından yararlı olur. Ölçekler aracılığıyla bilgi edinmenin yanı sıra öğretmenlerden çocuğun sosyal ve akademik işlevselliği ile ilgili daha detaylı bilgi de istenebilir.

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nda tanı koydurucu bir psikometrik tetkik bulunmamaktadır. Zekâ düzeyinin belirlenmesi, gelişimsel düzeye uygun terapi yönteminin belirlenmesi ve Öğrenme Bozukluğu'yla(ÖB) ayırıcı tanı yapılması bakımından yararlı olabilir. DEHB'ye eş tanı olarak bulunan hastalıkların da muayene sırasında değerlendirilmesi gerekir (141,142).

Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda; Yaygın Anksiyete Bozukluğu, Obsesif Kompulsif Bozukluk, Major Depresyon, Öğrenme Bozukluğu, Otizm Spektrum Bozukluğu, Psikotik Bozukluk, Bipolar Bozukluk, Davranım Bozukluğu(DB), Tik Bozukluğu/Tourette Sendromu, Karşıt olma Karşı Gelme Bozukluğu(KOKGB), Mental Retardasyon gibi psikiyatrik bozuklukların yanı sıra, kafa travması, işitme veya görme kaybı, tiroid fonksiyon bozuklukları, hipoglisemi, kurşun zehirlenmesi, Uyku Bozuklukları, Frajil X Sendromu, Fetal Alkol Spektrum Bozukluğu, Nörofibrmatozis, Fenilketonuri gibi DEHB'yi taklit edebilen tıbbi durumlar, duyu durum düzenleyiciler, dekonjestanlar ve beta agonistler gibi tedavilere bağlı durumlar ve son olarak Bağlanma Bozukluğu, çocuk istismarı ya da ihmali, yetersiz ebeveynlik gibi durumlar da DEHB ayırıcı tanısında değerlendirmeye alınmalıdır (143).

Eşlik Eden Bozukluklar

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nda eş tanı oldukça sık olarak görülmekte ve olguların %67'sinde en az bir eşlik eden ruhsal ya da nörogelişimsel bozukluk görülmektedir (144). DEHB ile Duygudurum Bozuklukları, Anksiyete Bozuklukları, Otizm Spektrum Bozukluğu, Psikotik Bozukluklar, KOKGB, DB, Epilepsi, Tik Bozukluğu, ÖB, Konuşma Bozukluğu, Borderline Kişilik Bozukluğu ve zeka gerilikleri birlikte görülebilir (143,145). Araştırmalar KOKGB'nin %30-60, DB'nin %7,3-20,6, ÖB'nin %25-46,1, Tik Bozukluklarının %7,3-14,7, Anksiyete Bozukluklarının %24,5-37,5, Duygudurum Bozukluklarının %1-7,4 oranında DEHB'ye eşlik ettiğini göstermektedir (32,142,144,146,147).

Eş tanı varlığı sosyal ve eğitim alanlarında daha kötü işlevsellikle ilişkilidir (138,148). Okul öncesi dönem ve okul çağında görülen eş tanı benzerlik gösterir. DEHB'ye en sık eşlik eden bozukluk her iki dönemde de KOKGB'dir (149).

Eş tanı DEHB alt tipleri arasında da farklılık gösterebilir. Depresif belirtiler, bileşik tip ve dikkat eksikliği baskın tipte eşit oranda görülürken, DB bileşik tipte daha yüksek oranda eşlik edebilir (150).

Tedavi

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tedavisinde en önemli basamak tanının doğru olarak konulmasıdır. Diğer bir basamak da anne babanın ve çocuğun hem hastalıkla ilgili hem de tedaviyle ilgili olarak bilgilendirilmesidir. DEHB tedavisinde farmakolojik tedavi, davranışçı yaklaşımlar, okul temelli girişimler, bakım veren eğitimi veya bu yaklaşımlar bileşik şekilde uygulanmaktadır (142).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tedavisinde dört tedavi seçeneğinin (sadece ilaç, sadece davranışçı tedavi, ilaç ve davranışçı tedavi, standart yerel tedavi) karşılaştırıldığı DEHB'si olan çocukların multimodal tedavi çalışmasında (MTA), ilaç tedavisi ve bileşik tedavi alan grupta düzelmenin diğer iki gruptan anlamlı olarak fazla olduğu, ilaç tedavisi ile bileşik tedavi arasında DEHB belirtilerindeki düzelme bakımından fark saptanmadığı ancak bileşik tedavi alan grubun, karşı gelme/agresif belirtilerde, içselleştirme belirtilerinde, öğretmenlerin puanladığı sosyal becerilerde, ebeveyn çocuk ilişkilerinde ve okuma başarılarında sadece davranışçı tedavi alan ve

standart yerel tedavi alan gruplara üstünlük sağladığı, sadece ilaç tedavisi alan grubun bu durumlarda diğer gruplara üstünlük sağlamadığı belirtilmiştir (146).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tedavisinde kullanılabilen ilaçlar;
(142)

- Psikostimülan ilaçlar
 - Dekstroamfetamin
 - Metamfetamin
 - Dekstroamfetamin/Amfetamin tuzları
 - Metilfenidat (MPH)
 - Metilfenidat transdermal sistem
 - Deksmetilfenidat
 - Lisdksamfetamin

- Özgün Noradrenalin Gerilim İnhibitörü
 - Atomoksetin (ATX)

- Alfa-2 Adrenerjik ajanlar
 - Guanfasin
 - Klonidin

- Antidepresanlar
 - Bupropion
 - Venlafaksin
 - Trisiklik antidepresanlar
 - İmipramin
 - Nortriptilin

- Dopaminerjik ajan
 - Modafinil

Psikostimulan ilaçların eşlik eden başka bir ruhsal bozukluğu olmayan DEHB'lilerde ilk seçenek ilaç olarak önerildiği kılavuzlar bulunmaktadır (151,152). Kanada DEHB kılavuzunda psikostimulan ilaçlarla birlikte atomoksetinin de ilk seçenek olarak tercih edilebileceği belirtilmektedir (153). Amerikan Çocuk ve Ergen

Psikiyatrisi Akademisi (AACAP) tarafından atomoksetinin DEHB'ye eşlik eden olarak anksiyete bozukluğu ve tik bozukluğu olan ve aktif olarak madde kullanım bozukluğu olan olgularda ilk seçenek olarak tercih edilebileceği belirtilmektedir (142). Psikostimulan kullanımına bağlı ortaya çıkan duygudurum değişikliği ve ciddi tik gibi durumlarda da atomoksetinin tercih edilebileceği bildirilmektedir (154).

Metilfenidat noradrenalin ve dopamin taşıyıcıları üzerinde gerilim engelleyicisi olarak etki gösterir ve buna bağlı olarak da hücre dışı DA ve NA yoğunluğunda artışa yol açar. Bunun dışında da NA ve DA metabolizmasında önemli bir rolü olan MonoAmin Oksidaz (MAO) enzimini inhibe edici etkisi de bulunmaktadır (155).

Atomoksetin güçlü bir NA geri alım inhibitörüdür. Serotonin ve DA geri alım bölgelerine düşük düzeyde afinite gösterir. Ancak prefrontal kortekste monoamin taşıyıcı proteinin NA ve DA tarafından ortak kullanılması nedeniyle, NA'ya benzer düzeyde DA artışı sağladığı da bildirilmiştir (156).

Bupropion, alfa agonistler ve trisiklik antidepresanların DEHB tedavisinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı bulunmamaktadır ancak bu ilaçlar da DEHB tedavisinde tercih edilmektedir (142). Bupropion NA ve DA geri alımını engelleyerek etki eder ve kimyasal yapısı psikostimulanlara benzemektedir (155). Çocuk ve ergenlerde DEHB tedavisinde faydalı olabileceği belirtilmektedir (157). Üçüncü seçenek tedavi olarak kullanılması önerilmektedir (153).

Guanfasin ve klonidin alfa-2 agonistik etki gösterirler ve her iki ilacın da ikinci seçenek olarak ya da güçlendirmede tercih edilebileceği veya tik bozukluğu eş tanısı varlığında verilebileceği belirtilmektedir (142) (153).

Temel olarak çocuğun olumlu sosyal davranışları için olumlu destek sağlayan ya da olumsuz davranışları için fiziksel olmayan birtakım ceza yöntemlerinin kullanıldığı davranışsal ebeveyn eğitimi DEHB'de etkili bir yaklaşım olarak bulunmuştur (158). Okulda olumlu davranış sonrası pozitif geribildirim vererek çocuğun bu davranışının sıklığının arttırılmasının hedeflendiği okula yönelik uygulamalar da DEHB de faydalı olarak bulunmuş bir diğer yaklaşımdır (159).

Okul öncesi dönemde davranışçı yaklaşımın ilk seçenek olarak denenmesi, davranışçı yaklaşımdan yeterli düzeyde fayda görmeyen veyahut DEHB belirtileri orta veya ciddi olan olgularda ilaç tedavisi önerilmektedir. DEHB belirtilerinin ciddiyeti de; en az dokuz aydır devam etmesi, davranışçı tedaviye yanıt vermemesi ve bozukluğun ev ve diğer alanlarda belirgin olması ile belirlenir (160). Bu dönemde metilfenidatın faydalı olabileceği ancak okul çağında göstermiş olduğu etkinlikten daha düşük bir etki gücünün olduğu belirtilmektedir (161). Bu yaş grubunda FDA onayı olan tek ilaç dekstroamfetamindir

Okul döneminde DEHB için onay almış ilaçlardan biri ile birlikte davranışçı yaklaşımların birlikte uygulanması önerilmektedir.

Ergenlik döneminde tedavi başlanması planlanan hastada madde kullanım bozukluğunun DEHB'ye eşlik edip etmediğinin bilinmesi tedavi seçiminde önemlidir. Hastanın kötüye kullanabileceği kısa etkili metilfenidat, amfetamin yerine (162), atomoksetin, uzamış salımlı guanfasin, uzamış salımlı klonidin, uzun salımlı metilfenidat veya lisdeksamfetamin gibi ilaçlar tercih edilebilir (160).

Gidiş

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu çocukluk çağında başlayan ve sıklıkla erişkinlikte de devam eden kronik bir rahatsızlıktır. Faraone ve arkadaşları, DEHB'deki izlem çalışmalarının meta-analizi sonucunda olguların %15'inin 25 yaşta DEHB tanı ölçütlerini karşılamaya devam ettiğini, kısmi remisyondaki DEHB vakaları dâhil edildiğinde ise oranın yaklaşık %65 olduğunu ifade etmişlerdir (163). Yüz on erkek çocuğun, yüz beş kontrol grubuyla karşılaştırıldığı, 10 yıllık bir takip çalışmasında, olguların %35'inin DEHB tanı kriterlerini karşıladığı, %22'sinin eşik altı belirtiler taşıdığı, %15'lik kısmının da işlevselliğinin bozuk olduğu tespit edilmiştir (164). Biederman ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada da ortalama 11 yaşında olan DEHB'li çocukların 11 yıllık takip sonrası %35'inin tamamen, %43'ünün de kısmi olarak DEHB'sinin devam ettiği bildirilmiştir (165). On yıllık takip sonrasında olguların %58'inde eşik altı ve tamamen DEHB'nin bulunduğu tespit edilmiştir (166).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu belirtilerinin kalıcılığının belirleyicileri; maternal psikopatolojiye maruz kalma, psikiyatrik eş tanının olması ve

işlevsellikte ciddi bozulma olarak belirlenmiştir (165). Düşük zekâ düzeyi, düşük sosyoekonomik durum, arkadaşlık alanında sorunlar ve annenin çocukluk çağındaki DEHB ve DB belirtileri DEHB’li çocuklardaki DB belirtilerinin ortaya çıkmasındaki belirleyiciler olarak gösterilmiştir (134). DEHB’li gençler sağlıklı bireylere göre daha yüksek oranda Duygudurum ve Anksiyete Bozuklukları gibi psikiyatrik sorunlarla karşılaşmaktadır (166). Uzun dönemde eşlik eden DB olmasa bile tek başına DEHB varlığı, ergenlik döneminde Antisosyal ve Madde Kullanım Bozukluğu gelişmesine ve dolayısıyla da ergenlik döneminde ve erişkinlikte artmış suç davranışı riski ile ilişkilidir (167).

Otuz üç yıl sonra yapılan değerlendirmede DEHB’li çocukların, okula devam süreleri ve mesleki başarı düzeyleri daha düşük, boşanma oranları daha yüksek olarak bulunmuştur (168).

Tedavi altında olan çocukların uzun dönemde bir başka ruhsal bozukluğun eşlik etme ve akademik başarısızlık riski azalır (169).

MELATONİN

Melatonin Genel Bilgiler

Melatonin ilk kez Lerner ve arkadaşları tarafından 1958 yılında, sığır epifiz bezi ekstresinde tanımlanmıştır (170). Melatonin; temel olarak epifiz bezinden (pineal gland) salgılanır (171). Ayrıca retina (172), Harderian Bezi (173), kemik iliği hücreleri (174), trombositler (175), deri (176), lenfositler (171) ve gastrointestinal sistem (GİS) (177) gibi vücut bölgelerinde de salgılanır.

Melatonin bir esansiyel aminoasit olan triptofandan sentezlenir. Pinealositlerde triptofan, triptofan hidroksilaz ile 5-Hidroksitriptofan’a hidroksillenir. Oluşan 5-hidroksitriptofan L-aminoasit dekarboksilaz enzimi ile 5-hidroksitriptamine (serotonin) dönüşür. 5-hidroksitriptamin Arilalkilamin N-asetil transferaz (AANAT) enzimi ile N-asetilserotonin’e o da Hidroksiindol O-Metil-Transferaz enzimi ile N-Asetil-5-Metoksitriptamin’e (melatonin) dönüşerek, melatonin sentezlenmesini sağlar (178). Melatonin sentezi için triptofan (179), pridoksin (180) ve folat (181) gibi maddelere ihtiyaç vardır.

Melatonin sentezinin temel olarak iki kontrol noktası vardır. Birincisi ortamdaki serotoninin oluşmasını sağlayan triptofan hidroksilaz enzimi (182) diğeri de AANAT enzimidir (183.) Melatonin salınım ritmi hipotalamustaki Suprakiazmatik Nükleus'ta (SCN) bulunan endojen bir saat tarafından düzenlenir. Bu düzenlemede aydınlık/karanlık döngüsü etkilidir (184). Ortamda ışığın olması melatonin salınımını negatif olarak etkileyen bir faktördür ve ışık miktarı arttıkça da melatonin salınımı baskılanır (185). Retinanın ganglion hücrelerinde bulunan ve melanopsin içeren bazı hücreler bir fotoreseptör görevi üstlenmekte ve almış oldukları fotik uyarıları RetinoHipotalamikYolak ile SCN'ye iletmektedir. SCN'ye gelen bu ileti Paraventricüler Nükleus'a (PVN) ilerler. PVN nöronları spinal kordun üst kısmına geçerek Süperior Servikal Ganglia'nın (SCG) preganglionik nöronları ile sinaptik bağlantılar yapar. Sonrasında SCG'de bulunan nöral hücreler pineal glanda projeksiyonlar gönderir. Geceleri SCN'den gelen uyarılar pineal glanda sonlanan postganglionik sinirlerden NE salınımına neden olur. Melatonin sentezi, beta1 adrenerjik reseptörlere noradrenalinin bağlanmasıyla aktive olan pineal adenilat siklazın Siklik Adenozin Monofosfat (cAMP) artışı yapması ve buna bağlı olarak da AANAT'ın yeniden sentezlenmesi ile olur (10,184).

Melatonin lipofilik bir madde olduğu için üretilen bu melatonin kana ve tüm vücut sıvılarına dağılır ve depolanmadığı için de plazma melatonin düzeyleri ve pineal bezde üretilen melatonin düzeyi arasında bir korelasyon bulunmaktadır (10).

Melatonin esas olarak karaciğerde metabolize edilmekle birlikte böbreklerde de metabolize olur. Öncelikle hidroksillenerek 6-hidroksi melatonine dönüşür, sonrasında da sülfat ve glukuronit ile konjugasyon olur (184). İnsanlarda idrarda bulunan ana metabolit 6-hidroksi melatonin sülfatıdır (186). İdrar 6-hidroksi melatonin sülfat atılımı, plazma melatonin profilini yakından yansıtır (187).

Beta adrenerjik antagonist ajanlar, non-steroidal anti inflamatuvar ajanlar, aspirin ve ibuprofen gece melatonin düzeyini baskımlarken, fluvoksamin ve desipramin de melatonin düzeylerinin artmasına neden olurlar (178).

Melatonin ile ilgili insan ve memelilerde G protein bağlı iki farklı reseptör bulunmaktadır ve bu reseptörler melatonin reseptör 1 (MT1) ve melatonin reseptör 2 (MT2) olarak isimlendirilmiştir (188). Melatonin bağlanma noktalarından biri olan ve melatonin reseptör 3 olarak adlandırılan reseptörün de kinon reduktaz ailesine ait bir

enzim olduğu anlaşılmıştır (189). G proteine bağlı melatonin reseptör ailesinde yer almamaktadır (188). MT1 ve MT2 reseptörleri adenilat siklaz inhibisyonuna neden olurlar (190). İnsanlarda MT1 reseptörleri serebellum, korteks, hipokampus, thalamus, substantia nigra ve nukleus akkumbens gibi santral sinir sisteminin farklı alanlarında bulunurlar (191,192). MT2 reseptörleri de hipokampus (193), serebellum (194) gibi beyin bölgelerinde yer alırlar. Ayrıca retina (195), koroner arterler (196), immun hücreler (197), GİS (198) gibi periferel dokularda da MT1 ve MT2 reseptörleri dağılım gösterirler.

Melatonin ve dopamin arasındaki ilişkiye bakacak olursak; melatoninin ketakolamin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan tirozin hidroksilaz enzim aktivitesini arttırdığı belirtilmektedir (199). D2 dopamin reseptörünün pozitif olduğu nukleus kaudatus, putamen ve nukleus akkumbensteki hücrelerde ve tirozin hidroksilaz aktivitesinin pozitif olduğu ventral tegmental alandaki hücrelerde MT1 Mesajcı Ribonükleik Asit (mRNA) ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. Melatonin serotonerjik reseptörlere de etki edebilmektedir. (191) 5-hidroksitriptamin (serotonin) reseptör 2C (5-HT2C) reseptörleri SCN'de yaygın şekilde bulunur (200). SCN'den mezokortikal ve mezolimbik dopaminerjik yolların çıkış noktası olan ventrotegmental nükleusa bir yolak bulunmaktadır (201). SCN'de bulunan 5-HT2C reseptörlerinin dopaminerjik ileti üzerine dolaylı etkilerine bu bağlantı aracılık ettiği düşünülmektedir (202).

Melatonin İşlevleri

Memeli sirkadiyen zamanlama sistemi fizyolojik süreçlerin ritmik düzenlenmesi yoluyla çevresel değişikliklere organizmanın uyumunu kolaylaştırır. Aydınlık ve karanlıkla ilgili sinyaller retina tarafından alınarak hipotalamusta bulunan SCN'ye iletilir. SCN davranışsal, metabolik ve fizyolojik ritimleri kontrol eden ana saattir. Pineal bezden melatonin sentezini ve salınımını ortamdaki ışık varlığına göre düzenler (11). Endojen melatoninin geri bildirim yaparak SCN'deki nöronal ateşleme hızını azaltır (203) ve çeşitli MT1 ve MT2 reseptörlerini aktive ederek nöronal aktiviteyi ve sirkadyen ritimleri düzenler (11).

Birçok memelinin üreme faaliyetlerinin mevsimsel zamanlamasında önemli bir role sahiptir (12). Bunu da hipotalamik gonadotropin salgılatıcı hormon ve adenohipofizyal gonadotropin hormonlarının salınımını etkileyerek yapar (204).

Melatonin insanlarda uykuyu başlatmayla ve uyku etkinliğini arttırmayla ilişkilidir (13). Melatoninin uyku üzerindeki bu etkisinin de hipotermik etkisi ve termoregulasyona bağlı olduğu düşünülmektedir (205). İmmun düzenlemede de melatoninin rolü gösterilmiştir. Bu etkileşim iki taraflı olarak bulunmaktadır. Melatonin birçok lenfoid dokuda reseptörleri bulunmaktadır ve salınımı sonrasında lenfoid hücre sayısını ve immün yanıtı arttırabilmektedir. Bunun yanında da çeşitli interlökinler ve sitokinler de melatonin düzeylerini arttırabilmektedir (14). Kanser gelişimini inhibe edici etkisi bulunmaktadır (15). Tümör gelişiminin sınırlanmasını; kanser hücrelerinin gelişimini engelleyerek (206) kanser hücrelerinde apoptozisi başlatıcı etki göstererek (207) kanser hücrelerinin invazyonunu ve metastatik etkilerini baskılayarak (208) gösterirler. Melatonin endojen olarak üretilen, diyetle alınabilen kuvvetli bir serbest radikal tutucu ve geniş spektrumlu bir antioksidandır (209). Melatonin doğrudan ve dolaylı olarak antioksidan etkinlik gösterir. Melatonin dolaylı olarak farklı şekillerde etki eder. Hücrede antioksidan etkinlik gösteren süperoksit dismutaz enziminin aktivitesini arttırıcı etki gösterir (210). Hücre içindeki bir başka antioksidan enzim olan glutatyon peroksidaz aktivitesini de arttırır (211). Bu enzimlerin aktivasyonundaki artış, antioksidan enzim mRNA sentezindeki artışa bağlıdır (212). Hücrelerde glutatyon üretimini arttırır (213). Glutatyon üretiminde hız sınırlayıcı enzim olan gama-glutamilsistein sentetaz enzimini stimüle eder (214). Glutatyonun okside formunu, redukte haline dönüştüren glutatyon reduktaz enziminin aktivitesini de arttırmada etkisi bulunmaktadır (215). Nitrik oksit oluşumunu sağlayan nitrik oksit sentaz enzim aktivitesini de baskılayıcı etki gösterir (216). Direk etkilerine bakacak olursak; melatonin lipid peroksidasyonunu (217,218), Deoksiribonükleik Asit (DNA) (219) ve protein hasarının (220) oluşmasını engeller. Özellikle DNA hasarının önlenmesinde melatoninin direk olarak serbest radikal tutucu etkisi ve DNA onarımını stimüle etmesinin payı vardır (221). Serbest radikaller içinde en reaktif olan ve bu sebeple de en çok hasarı veren hidroksil (-OH) radikalidir. Melatoninin birçok kez bu reaktifi tutucu etkinliğinin olduğu gösterilmiştir (222-224). Melatoninin tutucu etkinliği sadece hidroksil molekülü ile sınırlı değildir. Bunun dışında da singlet oksijen (225,226), superoksit anyon radikali (227), hidrojen peroksit (228), hipoklor asit (229), nitrik oksit (230) ve peroksinitrit anyonlarını (231) da farklı derecelerde etkisizleştirme özelliği bulunmaktadır. Melatoninin kendisi kadar metabolitleri olan;

siklik 3-OH melatonin(c3-OHM), N1-asetil-N2 formil 5-metoksikinuramin(AFMK) ve N1 asetil 5 metoksikinuramin(AMK)'in de antioksidan etkileri bulunmaktadır. Metabolitleri de melatonin gibi toksik reaktifleri etkisizleştirebilirler (232).

Melatoninin ampifilik özellikte olması da, morfo-fizyolojik sınırları (ör; kan-beyin bariyeri gibi) aşarak reaktif üretiminin olduğu hücrelere ulaşabilmesini kolaylaştırmaktadır (233).

Melatonin ve Ruhsal Bozukluklarla İlişkisi

Sirkadiyen sistemin kontrolünde merkezi bir rolü olan genlerin Duygudurum Bozuklukları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (234,235). Depresif Bozukluğu olan hastalarda melatonin seviyelerinde artma olduğu (236), azalma olduğu (237) ya da faz kaymasının olduğu (238) ve fark gözlenmediği (239) çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Bu farklılığın sebebi de yaş, cinsiyet, yılın hangi döneminde bu ölçümün yapıldığı ve ilaç tedavisi alıp almadığı olarak gösterilmektedir (240).

Bipolar Bozukluğu olan hastaların melatonin seviyelerinde değişme olduğu gösterilmiştir (241). Ötimik, manik ve depresif dönemdeki hastaların sağlıklı kontrollere göre daha düşük melatonin düzeylerinin olduğu bildirilmektedir (242). Ayrıca bipolar bozukluğu olan hastaların ışığa karşı artmış bir hassasiyetlerinin olduğu da belirtilmektedir (243).

Şizofreni tanılı hastalarda melatonin düzeylerinin incelendiği çalışmalarda sıklıkla gece melatonin düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük bulunduğu bildirilmektedir. Ancak bazı çalışmalarda da herhangi bir farklılık saptanamamıştır (244).

Otizm tanılı hastalarda yapılan çalışmada melatonin metaboliti olan 6-OH MS düzeyleri ölçülmüş ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır (245). Bir başka çalışmada da gündüz ve gece ayrı ayrı 6-OH MS düzeylerinin otizm tanılı hastalarda daha düşük olduğu tespit edilmiştir (246).

Obsesif Kompulsif Bozukluğu olan hastalarda 24 saat süresince melatonin düzeylerinin takip edildiği bir çalışmada hasta grubunun melatonin düzeyleri kontrol grubuna göre düşük olarak bulunmuştur (247).

GEREÇ VE YÖNTEM

ÖRNEKLEM

Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenen ve Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanan bu çalışma, Mart 2013 ve Aralık 2013 tarihleri arasında, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında yapılmıştır.

Vaka Grubu

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği' ne DEHB belirtileriyle başvuran hastaların araştırmacı tarafından ilk değerlendirilmesi yapılmıştır. Çalışmanın işleme kriterlerini karşılayanlara Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe Uyarlaması-ÇDŞG-ŞY(Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children, Present and Lifetime Version, K-SADS-PL) uygulanarak DSM IV-TR tanı ölçülerine göre yalnızca DEHB tanısını alanlar, tıbbi yönden sağlıklı, son 6 aydır herhangi bir psikiyatrik ilaç tedavisi almamış, aileleri ve kendileri tarafından onam alınmış 6-16 yaş arası her iki cinsiyetten 27 çocuk çalışmaya alınmıştır.

Vaka Grubu İçin İşleme Kriterleri

1. 6 ile 16 yaş arasında olması
2. Araştırmacının klinik değerlendirmesine göre hastanın DSM-IV-TR tanı kriterlerine göre sadece DEHB tanısını karşılıyor olması,
3. Son 6 aydır herhangi bir psikotrop ilaç tedavisi almamış olması
4. Son 1 hafta içinde enfeksiyon tablosu ve ilaç kullanım öyküsünün olmaması
5. Herhangi bir kronik bedensel rahatsızlığının olmaması
6. Hastaların ve ebeveynlerin araştırmacı ve merkez personeliyle yeterli biçimde iletişim kurabiliyor olması

7. Hastalar ve ebeveynler/yasal vasiler araştırıcı tarafından protokolün gerektirdiği klinik vizitler ve bütün test ve incelemeler için randevulara uyacakları konusunda güvenilir bulunması
8. Çalışmaya katılım öncesinde ebeveyn/velisinin ve hastanın kendisinin hastaya ait verileri kullanılmasına ilişkin yazılı olur vermiş olması

Vaka Grubu İçin Dışlama Kriterleri

1. DEHB dışında herhangi bir Eksen-1 tanısının ya da mental retardasyonun varlığı
2. Herhangi bir kronik bedensel rahatsızlığının olması
3. Son 1 hafta içinde enfeksiyon tablosu ve ilaç kullanım yksnnn olması
4. Son 6 aydır herhangi bir psikotrop ilaç tedavisi almış olması
5. Enürezis nokturna tanısının olması
6. Herhangi bir Uyku Bozukluğu tanısının olması

Kontrol Grubu

6-16 yaş arası genel tıbbi yönden sağlıklı, çDşG-şY sertifikalı bir ocuk ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanlık ğrencisi tarafından yapılan çDşG-şY uygulaması sonucunda herhangi bir psikiyatrik tanıyı karşılamayan Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi epidemiyolojik alanından seçilmiş 28 çocuktan oluşturulmuştur.

Kontrol Grubu İçin İşleme Kriterleri

- 1- 6 ile 16 yaş arasında olması
- 2- Araştırmacının klinik değerlendirmesine göre hastanın DSM-IV-TR tanı kriterlerine göre herhangi bir tanıyı karşılamaması
- 3- Son 6 aydır herhangi bir psikotrop ilaç tedavisi almamış olması
- 4- Son 1 hafta içinde enfeksiyon tablosu ve ilaç kullanım yksnnn olmaması
- 5- Herhangi bir kronik bedensel rahatsızlığının olmaması
- 6- Hastaların ve ebeveynlerin araştırıcı ve merkez personeliyle yeterli biçimde iletişim kurabiliyor olması

- 7- Hastalar ve ebeveynler/yasal vasiler araştırıcı tarafından protokolün gerektirdiği klinik vizitler ve bütün test ve incelemeler için randevulara uyacakları konusunda güvenilir bulunması
- 8- Çalışmaya katılım öncesinde ebeveyn/velisinin ve hastanın kendisinin hastaya ait verileri kullanılmasına ilişkin yazılı olur vermiş olması

Kontrol Grubu İçin Dışlama Kriterleri:

- 1- Herhangi bir Eksen-1 tanısının ya da mental retardasyonun varlığı
- 2- Herhangi bir kronik bedensel rahatsızlığının olması
- 3- Son 1 hafta içinde enfeksiyon tablosu ve ilaç kullanım yksnnn olması
- 4- Ek psikiyatrik eş tanısının olması
- 5- Son 6 aydır herhangi bir psikiyatrik ilaç tedavisi almış olması
- 6- Enürezis Nokturna tanısının olması
- 7- Herhangi bir Uyku Bozukluğu tanısının olması

YÖNTEM

Araştırma, Mart 2013 ve Aralık 2013 tarihleri arasında, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi ocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında yürütülmüştür.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi ocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne DEHB belirtileri ile başvuran hastalardan çalışmaya katılmayı kabul eden ocuk ve ergenlere ve Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi epidemiyolojik alanından seçilmiş ocuk ve ergenler ebeveynleriyle birlikte klinik görüşme için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi ocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na davet edilmiştir. Bu aşamada tüm klinik görüşmeler, çDşG-şY uygulaması konusunda eğitim almış olan görüşmeci tarafından sürdürülmüştür. Sosyodemografik veri formu yüz yüze görüşme tekniğiyle araştırmacı tarafından doldurulmuştur. Klinik görüşmede çDşG-şY'ye göre yarı yapılandırılmış görüşme ve çDşG-şY kapsamında yer almayan mental retardasyon ve öğrenme bozuklukları gibi bozukluklar için DSM-IV kriterleri kullanılarak tanılama yapılmıştır. Klinik olarak mental retardasyon şüphesi olan olgulara WISC-R uygulanmış ve mental retardasyon tanısı alan olgular (iki olgu)

çalışmadan çıkarılmıştır. ÇDŞG-ŞY uygulamasına ve DSM-IV'e dayalı klinik değerlendirmeye göre yalnızca DEHB tanısı alanlar vaka grubu olarak tanımlanmış, herhangi bir tanı almayanlar ise kontrol grubu olarak belirlenmiştir.

Toplanan form ve ölçekler Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda değerlendirmeye alınmıştır. Ebeveynler tarafından doldurulan Conners Anne Baba Derecelendirme Ölçeği-Kısa Form (CADÖ-48) ile belirtiler taranmış araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir.

Araştırmaya katılan tüm çocuk ve ergenler ile aileleri Helsinki deklarasyonuna uygun olacak şekilde çalışma hakkında bilgilendirilmiştir. Hem ebeveynlerden hem de çocuk ve ergenlerden yazılı onam alınmıştır. Araştırma öncesi Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 'ndan 25.12.2012 tarih ve 07 sayılı onam alınmış, Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

İdrar Toplama

Çalışma ve kontrol gurubundaki çocuk ve ergenlerden 24 saat boyunca ebeveynleri tarafından evde idrar toplanmıştır. İdrar toplama prosedürü ile ilgili aileye yazılı yönerge verilmiştir. İdrar örneklerinin iki ayrı kapta 08.00'dan 21.00'a kadar gündüz fazı olarak tanımlanacak şekilde, 21.00'dan 08.00'a kadar gece fazı olarak tanımlanacak şekilde toplanması sağlandı. Saat 20.45 ile 21.00 arasındaki idrarın gece fazına geçilmeden önce mesanenin boşaltılması istendi. Bütün çocuklara gece 21.00 ve 22.00 arasında tüm ışıklar kapalı olacak şekilde ve göz bantlarını takarak yatmaları ve ertesi sabah uyanacakları saat olan 7.00-7.45 civarına kadar ışığa maruz kalmamaları istendi. Toplama işleminin sona erdiği gün toplanan idrarlar ebeveynler tarafından tarafımıza ulaştırılmıştır. Toplama prosedürü sırasında sorun yaşanıp yaşanmadığı, gece yatak ıslatma olup olmadığı ve kaza ile idrar kaybı olup olmadığı ile ilgili bilgi alınmış ve bu bilgiler kaydedilmiştir.

GEREÇLER

Sosyodemografik Veri Formu

Olguların sosyodemografik verilerini belirlemek için tarafımızca düzenlenmiş olan bilgi formudur. Çalışmaya alınan bireylere, anne veya babalarına yüz yüze görüşme tekniğiyle uygulanmıştır. Form aracılığıyla çocuğa ait bilgiler (adı, soyadı doğum tarihi, okulu vb.) ile aileye ait bilgiler (ebeveynlerin yaşları, eğitim düzeyleri, meslekleri, vb.) öğrenilerek, sosyodemografik verilerin elde edilmesi amaçlanmıştır.

Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği Kısa Form (CADÖ-48) (*Conners' Parent Rating Scale*)

Toplam 48 maddeden oluşan bir ölçektir. Öğrenme Sorunu Faktörü altında 6, Hiperaktivite Faktörü altında 4, karşıt olma karşı gelme faktörünü tarayan 5, Davranım Sorunu Faktörünü tarayan 12, Kaygı Sorunu Faktörünü tarayan 8, Psikosomatik Sorun Faktörünü tarayan 5 madde bulunmaktadır. CADÖ-48 Türkçe uyarlama çalışması Dereboy ve arkadaşları (1998) tarafından yapılmıştır. Ölçekte sorular ana babalar tarafından 4'lü likert skalası üzerinde yanıtlanmaktadır. "Hiçbir zaman", "nadiren", "sıklıkla" ve "her zaman" seçenekleri sırasıyla; "0", "1", "2" ve "3" olarak puanlanmaktadır (248,249).

Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi – Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu – Versiyon 1.0 (ÇDŞG – ŞY) [*Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children – Kiddie-SADS-Present and Lifetime Version*]

Çocuk ve ergenlerin geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini saptama amacıyla Kaufman ve arkadaşları tarafından geliştirilen yarı yapılandırılmış bir tanı görüşmesidir ve Kaufman ve ark. geçerli ve güvenilir bir tanı ölçeği olduğunu bildirmişlerdir (250). Anne-baba ve çocuğun kendisiyle görüşme yoluyla uygulanır; ergenlerle çalışılıyorsa önce ergenin kendisiyle görüşülür ve en sonunda tüm kaynaklardan alınan bilgiler doğrultusunda değerlendirme yapılır. Kaynaklardan elde edilen bilgiler arasında uyumsuzluk varsa klinisyen kendi klinik yargısını kullanır.

Temel olarak DSM-III-R ve DSM-IV tanı ölçütlerine dayanmakta olup, uygulanırken şu bölümlerin tamamlanması gerekir:

1. Yapılandırılmamış Başlangıç Görüşmesi: Bu bölümde çocuğun sosyodemografik bilgileri, sağlık durumu, şu anki yakınması, geçmişte aldığı psikiyatrik tedavilere ilişkin bilgilerle birlikte, çocuğun okuldaki durumu, hobileri, arkadaş ve aile ilişkileri gibi bilgiler edinilir.

2. Tanı Amaçlı Tarama Görüşmesi: Bu kısımda ÇDŞG-ŞY’ de yer alan başlıca tanıların temel belirtileri taranmaktadır. Her bir belirtiyi değerlendirmek için belli tarayıcı sorular ve değerlendirme ölçütlerinin yanı sıra her bir tanı için o bozukluğun atlama (dışlama) ölçütleri bulunmaktadır. Eğer herhangi bir bozukluk dışlanamamışsa tarama görüşmesi tamamlandıktan sonra uygun ekler uygulanmalıdır.

3. Ek Tamamlayıcı Kontrol Listesi: Tamamlanması gereken eklerin, şimdiki ve geçmişteki olası atakların zamanlarıyla birlikte not edildiği bölümdür.

4. Tanı Ekleri: ÇDŞG-ŞY’de “Duygulanım Bozuklukları”, “Psikotik Bozukluklar”, “Anksiyete Bozuklukları”, “Davranış Bozuklukları”, “Madde Kötüye Kullanımı ve Diğer Bozukluklar” olmak üzere beş tanı eki yer almaktadır. Her bir tanı için DSM-III-R ve DSM-IV tanı ölçütleri verilmiştir.

5. Özet Yaşam Boyu Tanı Kontrol Listesi: Bu liste tüm kaynaklardan elde edilen verilerin sentezlenmesini amaçlar.

6. Çocuklar için Genel Değerlendirme Ölçeği: Bu bölümde çocuğun işlevselliği değerlendirilir.

ÇDŞG-ŞY Türkçe çeviri ve geri çevirisi, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Gökler ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (251).

Biyokimyasal Değerlendirme

Çalışma ve kontrol gurubundaki çocuklardan toplanan ve ebeveynler tarafından tarafımıza ulaştırılan idrar hızlı bir şekilde, beklenmeden laboratuvara ulaştırılmış, 24 saatlik idrar gece, gündüz ve toplam volümleri ölçülmüştür. Örnekler 1000 devir hızında 15 dakika santrifüje edildikten sonra eppendorf tüplere alınarak -20 °C de analiz gününe kadar saklanmıştır. 24 saatlik toplanan idrardan 24 saatlik idrarda kreatinin düzeyleri ölçülmüştür. Kreatinin, insan ve hayvan çalışmalarında idrar

toplama tekniğiyle ilgili teknik sorunların üstesinden gelmek için faydalı bir parametre (252) olduğundan çalışmamızda 24 saatlik idrar kreatinin düzeyleri ölçülmüştür.

İdrar 6-OH MS Düzeylerinin Belirlenmesi

6-OH melatonin sülfatın idrar konsantrasyonları IBL-Hamburg (Hamburg, Almanya) markalı ELISA kiti (no.RE54031) kullanılarak ölçülmüştür. Toplanan bütün örnekler oda sıcaklığına (18-26 °C) getirildikten sonra prospektüse uyularak çalışılmış ve Kayto RT-2100cc Microplate Reader kullanılarak 450 nanometre dalga boyunda absorbans değerleri ölçülmüş ardından konsantrasyonları hesaplanmıştır. (Analitik hassasiyet(Saptama limiti) 1 ng/ml, intra-assay aralık % 5.2-12.2, inter-assay aralık %5.1-14.9'dur. Yenilenebilirlik aralığı %91-122 arasındadır ve RIA teknikleri ile korelasyonu $r=0.96$ 'dır.)

İdrar 6-OH MS konsantrasyonu (ng/ml); mililitre cinsinden idrar hacmi ile çarpılmış ve 6-OH MS konsantrasyonu (ng) olarak gösterilmiştir.

Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

İstatistiksel değerlendirmeler "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0" 16.0 paket programında yapılmıştır. Elde edilen bütün verilerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov-Simirnov testi ile değerlendirilmiştir. Kategorik olan verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi (X^2) kullanılmış, sonuçlar sayı ve yüzde şeklinde verilmiştir. Gruplar arasında normal dağılım göstermeyen verilerde parametrik olmayan bir yöntem olan Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde ayrıca Spearman korelasyon testi de kullanılmıştır. Analizlerde %95 güven aralığında anlamlılık değer $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir. Vaka ve kontrollerin yaş, eğitim süreleri ve ebeveyn eğitim süreleri, CADÖ-48 alt ölçek puanları, 6-OH MS 24 saat, gündüz ve gece düzeyleri, idrar volümleri, kreatinin, boy, kilo, vücut kitle indeksi, yaşa göre boy, yaşa göre kilo, yaşa göre VKİ değerleri, 6-OH MS düzeylerinin cinsiyete göre grup içi ve gruplar arası Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Vaka ve kontrollerin cinsiyet dağılımı, eğitim düzeyleri, ebeveyn eğitim düzeyleri, ebeveynlerin çalışıp çalışmadığı ve aile

yapısı gibi sosyodemografik verilerin karşılaştırılması Pearson Ki-kare testi ile yapılmıştır. 6-OH MS 24 saat, gündüz, gece düzeyleri ve boy, kilo, vücut kitle indeksi, yaşa göre boy, yaşa göre kilo, yaşa göre VKİ değerleri, 6-OH MS 24 saat, gündüz, gece düzeyleri ve CADÖ-48 alt ölçek puanları ile, 6-OH MS 24 saat, gündüz, gece düzeyleri ve yaş arasındaki korelasyonlar Spearman korelasyon testi kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR

Bu çalışma, Mart 2013- Kasım 2013 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinde yapılmıştır. Pür DEHB tanılı hastalardan oluşan vaka grubu 27, sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu 28 çocuktan oluşmuştur.

ÇOCUKLARA İLİŞKİN DEMOGRAFİK VERİLER

Yaş

Çalışmaya alınan tüm çocukların yaş ortalaması 9.95 ± 2.74 (6-16) yıldır. Vaka grubunun yaş ortalaması 9.37 ± 2.69 (6-15) yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 10.50 ± 2.71 (7-16) yıl olarak bulunmuştur. Vaka grubu ile kontrol grubu arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.084$) (Tablo 1).

Tablo 1: Vaka ve kontrol grubundaki çocukların yaş verileri

	Vaka(n=27)	Kontrol(n=28)	Toplam(n=55)	z	MWU	p
	Ortanca (aralık)	Ortanca (aralık)	Ortanca (aralık)			
Yaş	9.0 (7.0-12.0)	10.0 (8.0-12.0)	9.0 (8.0-12.0)	-1.725	276.5	0.084

Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. $P<0.05$ 'in altı anlamlıdır.

Cinsiyet

Çalışmaya alınan tüm çocukların %20'si ($n=11$) kız ve %80'i ($n=44$) erkektir. Vaka grubunun %14.8'i ($n=4$) kız, %85.2'si ($n=23$) erkek, kontrol grubunun %25'i ($n=7$) kız, %75'i ($n=21$) erkektir. Vaka grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.345$) (Tablo 2).

Tablo 2: Vaka ve kontrol grubundaki çocukların cinsiyetleri

	Vaka		Kontrol		Toplam		P
	n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet							0.345
Erkek	23	85.2	21	75	44	80	
Kız	4	14.8	7	25	11	20	

Ki kare testi uygulanmıştır. $P < 0.05$ anlamlıdır.

Eğitim Düzeyi ve Eğitim Süresi

Çalışmadaki tüm çocukların %58.2'si (n=32) ilkokula, %32.7'si (n=18) ortaokula, %9.1'i (n=5) liseye gitmektedir. Vaka grubundaki çocukların %70.4'ü (n=19) ilkokul %22.2'si (n=6) ortaokul, %7.4'ü (n=2) de lise, kontrol grubundaki çocukların %46.4'ü (n=13) ilkokul, %42.9'u (n=12) ortaokul, %10.7'si (n=3) de lise öğrencisidir. Vaka ve kontrol gruplarının eğitim düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (p=0.191) (Tablo 3).

Çalışmadaki tüm çocukların eğitim süresi ortalaması 4.29 ± 2.74 (1-10) yıldır. Vaka grubunun eğitim süresi ortalaması 3.60 ± 2.66 (1-10) yıl, kontrol grubunun eğitim süresi ortalaması 4.96 ± 2.76 (1-10) yıldır. Vaka grubu ile kontrol grubu arasında eğitim süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0.047) (Tablo 4).

Tablo3: Vaka ve kontrol grubundaki çocukların eğitim düzeyleri

	Vaka		Kontrol		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
Çocuk Eğitim							0.191
İlkokul	19	70.4	13	46.4	32	58.2	
Ortaokul	6	22.2	12	42.9	18	32.7	
Lise	2	7.4	3	10.7	5	9.1	

Ki kare testi uygulanmıştır. $P < 0.05$ anlamlıdır.

Tablo 4: Vaka ve kontrol grubundaki çocukların eğitim süreleri

	Vaka(n=27)	Kontrol(n=28)	Toplam(n=55)	z	MWU	p
	Ortanca (aralık)	Ortanca (aralık)	Ortanca (aralık)			
Çocuk Eğitim Süresi	3.0 (2.0-6.0)	5.0 (2.25-7.0)	3.0 (2.0-6.0)	-1.984	261.5	0.047

Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. $P < 0.05$ 'in altı anlamlıdır.

Anne ve Babaların Eğitim Süresi ve Düzeyi

Çalışma grubundaki çocukların annelerinin %34.6'sı (n=19) ilkokul mezunu, %12.7'si (n=7) ortaokul mezunu, %20'si (n=11) lise mezunu, %32.7'si (n=18) üniversite mezunudur. Vaka grubundaki çocukların annelerinin %48.2'si (n=13) ilkokul mezunu, %7.4'ü (n=2) ortaokul mezunu, %22.2'si (n=6) lise mezunu, %22.2'si (n=6) üniversite mezunudur. Kontrol grubundaki çocukların annelerinin %21.4'ü (n=6) ilkokul mezunu, %17.85'i (n=5) ortaokul mezunu, %17.85'i (n=5) lise mezunu, %42.9'u (n=12) üniversite mezunudur. Vaka grubundaki çocuklarının annelerinin eğitim düzeyi ile kontrol grubundaki çocuklarının annelerinin eğitim düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.115) (Tablo 5).

Çalışma grubundaki çocukların babalarının %21.8'i (n=12) ilkokul mezunu, %12.7'si (n=7) ortaokul mezunu, %27.3'ü (n=15) lise mezunu, %38.2'si (n=21) üniversite mezunudur. Vaka grubundaki çocukların babalarının %25.93'ü (n=7) ilkokul mezunu, %18.51'i (n=5) ortaokul mezunu, %29.63'ü (n=8) lise mezunu, %25.93'ü (n=7) üniversite mezunudur. Kontrol grubundaki çocukların babalarının %17.85'i (n=5) ilkokul mezunu, %7.15'i (n=2) ortaokul mezunu, %25'i (n=7) lise mezunu, %50'si (n=14) üniversite mezunudur. Vaka grubundaki çocuklarının babalarının eğitim düzeyi ile kontrol grubundaki çocuklarının babalarının eğitim düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.261) (Tablo 5).

Tablo 5: Vaka ve kontrol grubundaki çocukların anne ve babalarının eğitim düzeyleri

	Vaka		Kontrol		Toplam		P
	n	%	n	%	n	%	
Anne Eğitimi							
İlkokul	13	48.2	6	21.4	19	34.6	0.115
Ortaokul	2	7.4	5	17.85	7	12.7	
Lise	6	22.2	5	17.85	11	20	
Üniversite	6	22.2	12	42.9	18	32.7	
Baba Eğitim							
İlkokul	7	25.93	5	17.85	12	21.8	0.261
Ortaokul	5	18.51	2	7.15	7	12.7	
Lise	8	29.63	7	25	15	27.3	
Üniversite	7	25.93	14	50	21	38.2	

Ki kare testi uygulanmıştır. P<0.05 anlamlıdır.

Çalışmaya dahil edilen tüm çocukların annelerinin eğitim süresi ortalaması 9.90 ± 4.28 (5-17 yıl) iken vaka grubunda 8.78 ± 4.15 (5-15 yıl) ve kontrol grubunda 10.96 ± 4.19 (5-17 yıl) olarak bulunmuştur. Vaka ile kontrol grubu arasında anne eğitim süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.049$) (Tablo 6).

Çalışmaya alınan tüm çocukların babalarının eğitim süresi ortalaması 10.87 ± 3.97 (5-17 yıl) iken vaka grubunda 10.00 ± 3.93 (5-17 yıl) ve kontrol grubunda 11.71 ± 3.89 (5-17 yıl) olarak bulunmuştur. Vaka ile kontrol grubu arasında baba eğitim süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.104$) (Tablo 6).

Tablo 6: Vaka ve kontrol grubundaki çocukların anne ve babalarının eğitim süreleri

	Vaka(n=27)	Kontrol(n=28)	Toplam(n=55)	z	MWU	p
	Ortanca (aralık)	Ortanca (aralık)	Ortanca (aralık)			
Anne Eğitim Süresi	8.0 (5.0-11.0)	11.0 (8.0-15.0)	11.0 (5.0-15.0)	-1.966	266.0	0.049
Baba Eğitim Süresi	11.0 (5.0-15.0)	13.0 (8.75-15.0)	11.0 (8.0-15.0)	-1.624	285.5	0.104

Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. $P < 0.05$ anlamlıdır.

Anne ve Babaların İş Durumu

Çalışmaya dahil edilen tüm çocukların annelerinin iş durumuna bakıldığında %56.4'ünün ($n=31$) çalıştığı, %43.6'sının ($n=24$) çalışmadığı bulunmuştur. Vaka grubundaki çocukların annelerinin %40.7'si ($n=11$) çalıştığı, %59.3'ünün ($n=16$) çalışmadığı, kontrol grubundaki çocukların annelerinin %71.4'ünün ($n=20$) çalıştığı, %28.6'sının ($n=8$) çalışmadığı bulunmuştur. Vaka grubu ile kontrol grubundaki çocukların annelerinin iş durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuştur ($p=0.022$). (Tablo 7).

Çalışmaya dahil edilen tüm çocukların babalarının iş durumuna bakıldığında %98.2'sinin ($n=54$) çalıştığı, %1.8'inin ($n=1$) çalışmadığı bulunmuştur. Vaka grubundaki çocukların babalarının %96.3'ünün ($n=26$) çalıştığı, %3.7'sinin ($n=1$) çalışmadığı, kontrol grubundaki çocukların babalarının tamamının çalıştığı ($n=28$)

bulunmuştur. Vaka grubu ile kontrol grubundaki çocukların babalarının iş durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.304). (Tablo 7).

Aile Yapısı

Tüm ebeveynlerin medeni durumu değerlendirildiğinde %96.4'ünün (n=53) evli olduğu, %3.6'sının (n=2) boşanmış ya da ayrılmış olduğu tespit edilmiştir. Vaka grubunda %3.7 (n=1) ebeveynin boşandığı/ayrı yaşadığı, %96.3'ünün (n=26) evli olduğu, kontrol grubunda ise %3.6 (n=1) ebeveynin boşandığı/ayrı yaşadığı, %96.4'ünün (n=27) evli olduğu bulunmuştur. Vaka grubu ile kontrol grubu arasında ebeveynlerinin medeni durumu açısından fark saptanmamıştır (p=0.979) (Tablo 7).

Tablo 7: Vaka ve kontrol grubundaki çocukların anne ve baba iş durumları ve aile yapıları

	VAKA		KONTROL		TOPLAM		P
	n	%	n	%	n	%	
Annenin İş Durumu							
Çalışıyor	11	40.7	20	71.4	31	56.4	0.022
Çalışmıyor	16	59.3	8	28.6	24	43.6	
Babanın İş Durumu							
Çalışıyor	26	96.3	28	100	54	98.2	0.304
Çalışmıyor	1	3.7	0	0	1	1.8	
Aile Yapısı							
Bütün	26	96.3	27	96.4	53	96.4	0.979
Parçalı	1	3.7	1	3.6	2	3.6	

Ki kare testi uygulanmıştır. P<0.05 anlamlıdır.

ÖLÇEKLERDEN ELDE EDİLEN VERİLER

Connors Anne Baba Derecelendirme Ölçeği-Kısa Form (CADÖ-48) ile Elde Edilen Veriler

Connors Anne Baba Derecelendirme Ölçeği-Kısa Form (CADÖ-48) ile elde edilen veriler Tablo 8'de özetlenmiştir.

Çalışmaya alınan tüm çocukların Connors Anne Baba Derecelendirme Ölçeği-Kısa Form (CADÖ-48) Davranım sorunu alt ölçeği puanları ortalaması 3.55±3.59 (0-

15) puan bulunmuştur. Vaka grubunun CADÖ-48 davranım sorunu alt ölçeği puanları ortalaması 5.56 ± 3.82 (1-15) puan, kontrol grubunun CADÖ-48 davranım sorunu alt ölçeği puanları ortalaması 1.61 ± 1.97 (0-6) puan olarak bulunmuştur. Vaka grubu ile kontrol grubunun CADÖ-48 davranım sorunu alt ölçeği puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p < 0.001$).

Çalışmaya alınan tüm çocukların Connors Anne Baba Derecelendirme Ölçeği-Kısa Form (CADÖ-48) Ataklık/Hiperaktivite alt ölçeği puanları ortalaması 4.67 ± 3.93 (0-12) puan bulunmuştur. Vaka grubunun CADÖ-48 Ataklık/Hiperaktivite alt ölçeği puanları ortalaması 7.74 ± 3.07 (0-12) puan, kontrol grubunun CADÖ-48 Ataklık/Hiperaktivite alt ölçeği puanları ortalaması 1.71 ± 1.8 (0-5) puan olarak bulunmuştur. Vaka grubu ile kontrol grubunun CADÖ-48 Ataklık/Hiperaktivite alt ölçeği puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p < 0.001$).

Çalışmaya alınan tüm çocukların Connors Anne Baba Derecelendirme Ölçeği-Kısa Form (CADÖ-48) Karşıt Gelme Bozukluğu alt ölçeği puanları ortalaması 1.46 ± 1.68 (0-6) puan bulunmuştur. Vaka grubunun CADÖ-48 Karşıt Gelme Bozukluğu alt ölçeği puanları ortalaması 2.19 ± 1.86 (0-6) puan, kontrol grubunun CADÖ-48 Karşıt Gelme Bozukluğu alt ölçeği puanları ortalaması 0.75 ± 1.11 (0-4) puan olarak bulunmuştur. Vaka grubu ile kontrol grubunun CADÖ-48 Karşıt Gelme Bozukluğu alt ölçeği puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p = 0.001$).

Çalışmaya alınan tüm çocukların Connors Anne Baba Derecelendirme Ölçeği-Kısa Form (CADÖ-48) Öğrenme Sorunu alt ölçeği puanları ortalaması 4.06 ± 2.86 (0-11) puan bulunmuştur. Vaka grubunun CADÖ-48 Öğrenme Sorunu alt ölçeği puanları ortalaması 6.48 ± 1.65 (4-11) puan, kontrol grubunun CADÖ-48 Öğrenme Sorunu alt ölçeği puanları ortalaması 1.71 ± 1.49 (0-5) puan olarak bulunmuştur. Vaka grubu ile kontrol grubunun CADÖ-48 Öğrenme Sorunu alt ölçeği puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p < 0.001$).

Çalışmaya alınan tüm çocukların Connors Anne Baba Derecelendirme Ölçeği-Kısa Form (CADÖ-48) Kaygı alt ölçeği puanları ortalaması 2.93 ± 1.63 (0-6) puan bulunmuştur. Vaka grubunun CADÖ-48 Kaygı alt ölçeği puanları ortalaması 2.81 ± 1.71 (0-6) puan, kontrol grubunun CADÖ-48 Kaygı alt ölçeği puanları

ortalaması 3.04 ± 1.57 (0-5) puan olarak bulunmuştur. Vaka grubu ile kontrol grubunun CADÖ-48 Kaygı alt ölçeği puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.561$).

Çalışmaya alınan tüm çocukların Connors Anne Baba Derecelendirme Ölçeği-Kısa Form (CADÖ-48) Psikosomatik alt ölçeği puanları ortalaması 0.86 ± 1.03 (0-3) puan bulunmuştur. Vaka grubunun CADÖ-48 Psikosomatik alt ölçeği puanları ortalaması 0.96 ± 1.13 (0-3) puan, kontrol grubunun CADÖ-48 Psikosomatik alt ölçeği puanları ortalaması 0.75 ± 0.93 (0-3) puan olarak bulunmuştur. Vaka grubu ile kontrol grubunun CADÖ-48 Psikosomatik alt ölçeği puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0.602$).

Tablo 8: Vaka ve kontrol gruplarının CADÖ-48 alt ölçeği puanları

	Vaka(n=27) Ort.(Aralık)	Kontrol(n=28) Ort.(Aralık)	Toplam(n=55) Ort.(Aralık)	Z	MWU	P
CADÖ-48 Ataklık/ Hiperaktivite	8.0 (6.0-10.0)	1.5 (0.0-3.0)	4.0 (1.0-8.0)	-5.552	51.0	<0.001
CADÖ-48 Öğrenme Sorunu	6.0 (5.0-7.0)	1.0 (0.25-3.0)	4.0 (1.0-6.0)	-6.243	9.5	<0.001
CADÖ-48 Karşıt Gelme Bozukluğu	1.0 (1.0-4.0)	0.0 (0.0-1.0)	1.0 (0.0-3.0)	-3.260	192.5	0.001
CADÖ-48 Davranım Sorunu	4.0 (3.0-9.0)	1.0 (0.0-2.75)	3.0 (1.0-6.0)	-4.498	114.0	<0.001
CADÖ-48 Psikosomatik	1.0 (0.0-1.0)	0.5 (0.0-1.0)	1.0 (0.0-1.0)	-0.582	346.0	0.561
CADÖ-48 Kaygı	3.0 (1.0-4.0)	3.5 (2.0-4.0)	3.0 (2.0-4.0)	-0.522	347.5	0.602

Mann whitney U testi kullanılmıştır. $P < 0.05$ anlamlıdır.

VAKA GRUBUNUN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Vaka grubunun tanı dağılımı %22.2'si (n=6) DEHB-Dikkatsizliğin Önde Geldiği Tip, %7.4'ü (n=2) DEHB-Hiperaktivite ve İmpulsivitenin Önde Geldiği Tip, %70.4'ü (n=19) DEHB-Bileşik Tip olarak bulunmuştur (Tablo 9).

Tablo 9. Vaka grubunun klinik özellikleri

	Vaka(n=27)	
	n	%
DEHB Dikkatsizliğin Önde Geldiği Tip	6	22.2
DEHB Hiperaktivite ve impulsivitenin Önde Geldiği Tip	2	7.4
DEHB Bileşik Tip	19	70.4

İDRAR VOLÜMÜ VE İDRAR KREATİN DÜZEYİNE İLİŞKİN VERİLER

Gündüz, Gece ve 24 Saat İdrar Volümleri

Çalışmaya alınan tüm çocukların gündüz idrar volüm ortalaması 463.09 ± 230.05 (160-1200) ml bulunmuştur. Vaka grubunun gündüz idrar volüm ortalaması 380.37 ± 165.76 (160-880) ml, kontrol grubunun gündüz idrar volüm ortalaması 542.86 ± 256.8 (180-1200) ml olarak bulunmuştur. Vaka grubu ile kontrol grubunun gündüz idrar volümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.004$) (Tablo 10).

Çalışmaya alınan tüm çocukların gece idrar volüm ortalaması 248.7 ± 135.99 (60-650) ml bulunmuştur. Vaka grubunun gece idrar volüm ortalaması 226.3 ± 121.28 (100-480) ml, kontrol grubunun gece idrar volüm ortalaması 270.36 ± 147.76 (60-650) ml olarak bulunmuştur. Vaka grubu ile kontrol grubunun gece idrar volümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.296$) (Tablo 10).

Çalışmaya alınan tüm çocukların 24 saat idrar volüm ortalaması 711.82 ± 258.93 (300-1400) ml bulunmuştur. Vaka grubunun 24 saat idrar volüm ortalaması 606.67 ± 210.62 (300-1080) ml, kontrol grubunun 24 saat idrar volüm ortalaması 813.2 ± 263.9 (350-1400) ml olarak bulunmuştur. Vaka grubu ile kontrol grubunun 24

saat idrar volümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0.004) (Tablo 10).

24 Saatlik İdrarda Kreatinin Değerleri

Çalışmaya alınan tüm çocukların 24 saatlik idrarda kreatinin değerleri ortalaması 15.11±3.3 (10-23) mg/kg olarak bulunmuştur. Vaka grubunun 24 saatlik idrarda kreatinin değerleri ortalaması 15.15±3.08 (10-22) mg/kg, kontrol grubunun 24 saatlik idrarda kreatinin değerleri ortalaması 15.07±3.58 (10-23) mg/kg olarak bulunmuştur. Vaka grubu ile kontrol grubunun 24 saatlik idrarda kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.690) (Tablo 10).

Tablo 10: Vaka ve kontrol grubundaki çocukların gündüz, gece, 24 saatlik idrar volümleri ve 24 saatlik idrarda kreatinin değerleri

	Vaka(n=27)	Kontrol(n=28)	Toplam(n=55)	z	MWU	p
	Ortanca (aralık)	Ortanca (aralık)	Ortanca (aralık)			
Gündüz İdrar Volümü(ml)	390 (275-410)	485 (360-675)	400 (300-500)	-2,848	209.0	0.004
Gece İdrar Volümü(ml)	190 (120-300)	230 (142.5-395)	200 (130-380)	-1.045	316.0	0.296
24 Saat İdrar Volümü(ml)	600 (405-760)	775 (640-907.5)	700 (500-830)	-2.889	206.5	0.004
24 Saatlik İdrarda Kreatinin(mg /kg)	16 (12-17)	15 (12-16)	15 (12-17)	-0.399	354.5	0.690

Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. P<0.05 anlamlıdır.

BOY, KİLO, VÜCUT KİTLE ENDEKSİ VE YAŞA GÖRE BOY, YAŞA GÖRE KİLO, YAŞA GÖRE VÜCUT KİTLE ENDEKSİ DEĞERLERİNE İLİŞKİN VERİLER

Boy, Kilo, Vücut Kitle Endeksi ve Yaşa Göre Boy, Yaşa Göre Kilo, Yaşa Göre Vücut Kitle Endeksi ile ilgili elde edilen veriler Tablo 11’de özetlenmiştir.

Çalışmaya alınan tüm çocukların boylarının ortalaması 142.38±15.76 (120-175) cm bulunmuştur. Vaka grubundaki çocukların boylarının ortalaması 138.41±13.9 (120-170) cm, kontrol grubundaki çocukların boylarının ortalaması 146.21±16.73

(121-175) cm olarak bulunmuştur. Vaka grubu ile kontrol grubundaki çocuklarının boyları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.057$).

Çalışmaya alınan tüm çocukların yaşlarına göre boylarının ortalaması 0.39 ± 1.18 (-1.94-3.68) sd olarak bulunmuştur. Vaka grubundaki çocukların yaşlarına göre boylarının ortalaması 0.35 ± 1.19 (-1.94-2.91) sd, kontrol grubundaki çocukların yaşlarına göre boylarının ortalaması 0.44 ± 1.19 (-1.93-3.68) sd olarak bulunmuştur. Vaka grubu ile kontrol grubundaki çocukların yaşlarına göre boyları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0.853$).

Çalışmaya alınan tüm çocukların kilolarının ortalaması 42.49 ± 16.67 (21-88) kg bulunmuştur. Vaka grubundaki çocukların kilolarının ortalaması 38.3 ± 13.35 (21-65) kg, kontrol grubundaki çocukların kilolarının ortalaması 46.54 ± 18.7 (24-88) kg olarak bulunmuştur. Vaka grubu ile kontrol grubundaki çocuklarının kilolar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.090$).

Çalışmaya alınan tüm çocukların yaşlarına göre kilolarının ortalaması 0.72 ± 1.37 (-2.53-3.98) sd olarak bulunmuştur. Vaka grubundaki çocukların yaşlarına göre kilolarının ortalaması 0.65 ± 1.56 (-2.53-3.98) sd, kontrol grubundaki çocukların yaşlarına göre kilolarının ortalaması 0.79 ± 1.18 (-1.00-3.51) sd olarak bulunmuştur. Vaka grubu ile kontrol grubundaki çocukların yaşlarına göre kiloları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0.668$).

Çalışmaya alınan tüm çocukların vücut kitle indekslerinin ortalaması 20.19 ± 4.36 (13-30) bulunmuştur. Vaka grubundaki çocukların vücut kitle indekslerinin ortalaması 19.44 ± 4.23 (13-28), kontrol grubundaki çocukların vücut kitle indekslerinin ortalaması 20.9 ± 4.43 (14-30) olarak bulunmuştur. Vaka grubu ile kontrol grubundaki çocukların vücut kitle indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.215$).

Çalışmaya alınan tüm çocukların yaşlarına göre vücut kitle indekslerinin ortalaması 0.68 ± 1.28 (-2.46-3.47) sd olarak bulunmuştur. Vaka grubundaki çocukların yaşlarına göre vücut kitle indekslerinin ortalaması 0.61 ± 1.5 (-2.46-3.47) sd, kontrol grubundaki çocukların yaşlarına göre vücut kitle indekslerinin ortalaması 0.74 ± 1.01 (-1.19-2.97) sd olarak bulunmuştur. Vaka grubu ile kontrol grubundaki çocukların yaşlarına göre vücut kitle indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0.833$).

Tablo 11: Vaka ve kontrol grubundaki çocukların boyları, yaşa göre boyları, kiloları, yaşa göre kiloları, vücut kitle indeksleri, yaşa göre vücut kitle indeksleri

	Vaka(n=27) Ort.(Aralık)	Kontrol(n=28) Ort.(Aralık)	Toplam(n=55) Ort.(Aralık)	Z	MWU	P
Boy(cm)	135.0 (129.0-150.0)	141.0 (135.25-163.0)	138.0 (130.0-154.0)	-1.904	265.0	0.057
Yaş Göre Boy	0.26 (-0.53-1.09)	0.50 (-0.38-1.07)	0.4 3(-0.39-1.09)	-0.185	367.0	0.853
Kilo(kg)	32.0 (27.0-48.0)	42.5 (30.5-61.5)	37.0 (28.0-55.0)	-1.693	277.5	0.090
Yaş Göre Kilo	0.99 (-0.95-1.69)	0.70 (-0.17-1.78)	0.98 (-0.32-1.73)	-0.429	352.5	0.668
VKİ	18.5 (16.5-21.5)	20.0 (17.5-23.0)	19.0 (17.0-23.0)	-1.239	304.5	0.215
Yaş Göre VKİ	0.95 (-0.80-1.86)	0.68 (0.015-1.64)	0.68 (-0.1-1.7)	-0.210	365.5	0.833

Mann Whitney U testi kullanılmıştır. P<0.05 anlamlıdır.

MELATONİN DÜZEYİNE İLİŞKİN VERİLER

Gündüz, Gece, 24 Saat İdrar 6-OH Melatonin Sülfat Düzeyleri

Tablo 12’de gündüz, gece ve 24 saat idrar 6-OH melatonin sülfat düzeyleri gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan tüm çocukların gündüz idrar 6-OH melatonin sülfat düzeyleri ortalaması 6045.15±6898.57 (0.0-42624.0) ng, gece idrar 6-OH melatonin sülfat düzeyleri ortalaması 21627.98±11134.41 (4737.6-55946.0) ng ve 24 saat idrar 6-OH melatonin sülfat düzeyleri ortalaması 29302.73±15367.01 (8182.5-74303.0) ng olarak bulunmuştur.

Vaka grubunun gündüz idrar 6-OH melatonin sülfat düzeyleri ortalaması 6779.59±5631.49 (1677.5-29942.0) ng, kontrol grubunun gündüz idrar 6-OH melatonin sülfat düzeyleri ortalaması ise 5336.95±7973.83 (0.0-42624.0) ng olarak bulunmuştur. Vaka grubunun gündüz idrar 6-OH melatonin sülfat düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0.018).

Vaka grubunun gece idrar 6-OH melatonin sülfat düzeyleri ortalaması 24277.3±10228.96 (10162.0-55946.0) ng, kontrol grubunun gece idrar 6-OH

melatonin sülfat düzeyleri ortalaması ise 19073.27±11550.18 (4737.6-54142.0) ng olarak bulunmuştur. Vaka grubunun gece idrar 6-OH melatonin sülfat düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir (p=0.045).

Vaka grubunun 24 saat idrar 6-OH melatonin sülfat düzeyleri ortalaması 533710.79±14955.3 (9813.7-74303.0) ng, kontrol grubunun 24 saat idrar 6-OH melatonin sülfat düzeyleri ortalaması ise 25052.1±14790.02 (8182.5-62906.0) ng olarak bulunmuştur. Vaka grubunun 24 saat idrar 6-OH melatonin sülfat düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0.018).

Tablo 12: Vaka ve kontrol grubundaki çocukların gündüz-gece-24 Saat 6-OH MS düzeyleri

	Vaka (n=27) Ortanca (aralık)	Kontrol (n=28) Ortanca (aralık)	Toplam (n=55) Ortanca (aralık)	Z	MWU	P
6-OH MS Gündüz (ng)	5462.1 (3920.0-7982.7)	3626.3 (1428.1-5991.5)	4566.9 (2005.5-6872.8)	-2.374	237.0	0.018
6-OH MS Gece (ng)	22204.8 (16996.9-27403.0)	17786.7 (8701.1-24857.4)	19882.8 (14952.0-25116.0)	-2.003	259.0	0.045
6-OH MS 24 saat (ng)	30255.6 (24230.0-42517.8)	20799.0 (14085.4-34950.4)	26048.0 (18238.5-38048.0)	-2.374	237.0	0.018

Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. P<0.05 anlamlıdır.

6-OH Melatonin Sülfat Düzeylerinin Cinsiyetlere Göre Karşılaştırılması

Çalışma grubundaki tüm çocukların 6-OH Melatonin Sülfat, Gündüz, Gece ve 24 saatlik düzeylerinin cinsiyetlere göre karşılaştırılmasında, erkek ve kız cinsiyetlerin ortalama 6-OH melatonin sülfat gündüz, 6-OH melatonin sülfat gece ve 24 saatlik düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 13).

Tablo 13: Cinsiyetlere göre gündüz, gece ve 24 saat 6-OH MS düzeyleri

	Erkek (n=44) Ort.(Aralık)	Kız (n=11) Ort.(Aralık)	z	MWU	p
6-OH MS Gündüz(ng)	4627.4 (2274.7-6868.3)	4040.4 (1302.4-8790.0)	-0.558	215.5	0.577
6-OH MS Gece(ng)	19821.3 (15021.7-24897.8)	22204.8 (8268.8-29778.1)	-0.484	219.0	0.628
6-OH MS 24 saat(ng)	25731.5 (18351.3-37596.3)	27782.4 (10161.0-45698.7)	-0.210	232.0	0.833

Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. P<0.05 anlamlıdır.

6-OH MELATONİN SÜLFAT DÜZEYLERİNİN YAŞ İLE OLAN İLİŞKİSİ:

Çalışma grubundaki tüm çocukların 6-OH Melatonin Sülfat, Gündüz, Gece ve 24 saatlik düzeyleri ile yaş arasında ilişki saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 14).

Tablo 14: 6-OH MS gündüz, gece, 24 saat düzeylerinin yaş ile olan ilişkisi

		6-OH MS Gündüz	6-OH MS Gece	6-OH MS 24 Saat
Yaş	r	-0.069	-0.136	-0.073
	p	0.619	0.321	0.598

Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. P<0.05 anlamlıdır.

6-OH MELATONİN SÜLFAT DÜZEYLERİNİN VE BOY, YAŞA GÖRE BOY, KİLO, YAŞA GÖRE KİLO, VÜCUT KİTLE İNDEKSİ VE YAŞA GÖRE VÜCUT KİTLE İNDEKSİ İLE İLİŞKİSİ

Çalışma grubundaki tüm çocukların 6-OH Melatonin Sülfat, Gündüz, Gece ve 24 saatlik düzeyleri ile Boy, Yaşa Göre Boy, Kilo, Yaşa Göre Kilo, VKİ ve Yaşa Göre VKİ Korelasyonu Tablo 15’de gösterilmiştir. Değişkenler arasında ilişki saptanmamıştır (p>0.05).

Tablo 15: 6-OH MS gündüz, gece, 24 saat düzeylerinin, boy, yaşa göre boy, kilo, yaşa göre kilo, VKİ ve yaşa göre VKİ ile ilişkisi

		6-OH MS Gündüz	6-OH MS Gece	6-OH MS 24 Saat
Boy	r	-0.046	-0.052	-0.023
	p	0.738	0.707	0.866
Yaşa Göre Boy	r	0.007	0.106	0.027
	p	0.962	0.439	0.844
Kilo	r	-0.037	-0.066	-0.043
	p	0.786	0.630	0.756
Yaşa Göre Kilo	r	-0.017	0.018	-0.024
	p	0.904	0.896	0.862
VKİ	r	-0.078	-0.100	-0.091
	p	0.572	0.466	0.508
Yaşa Göre VKİ	r	-0.014	-0.004	-0.033
	p	0.919	0.979	0.810

Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. $P < 0.05$ anlamlıdır.

VAKA GRUBUNDAKİ 6-OH MELATONİN SÜLFAT DÜZEYLERİNİN CONNERS ANNE BABA DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ-KISA FORM(CADÖ-48) ALT ÖLÇEKLERİYLE İLİŞKİSİ

Vaka grubundaki çocukların 6-OH Melatonin Sülfat, Gündüz, Gece ve 24 saatlik düzeyleri ile 6-OH Melatonin Sülfat, Gündüz, Gece ve 24 saatlik düzeyleri ile Connors Anne Baba Derecelendirme Ölçeği-Kısa Form (CADÖ-48) Ataklık Hiperaktivite, Öğrenim Sorunu, Karşıt Gelme Bozukluğu, Davranım Sorunu, Psikosomatik ve Kaygı alt ölçekleri puanlarının ilişkisi Tablo 16'da gösterilmiştir. Değişkenler arasında ilişki bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 16: Vaka grubundaki çocukların 6-OH MS gündüz, gece, 24 saat düzeylerinin CADÖ-48 alt ölçekleri ile ilişkisi

		6-OH MS Gündüz	6-OH MS Gece	6-OH MS 24 Saat
CADÖ-48 Ataklık Hiperaktivite	r	0.236	-0.056	0.069
	p	0.235	0.781	0.731
CADÖ-48 Öğrenme Sorunu	r	0.050	0.183	0.089
	p	0.806	0.360	0.660
CADÖ-48 Karşıt Gelme Bzk.	r	0.193	0.190	0.124
	p	0.335	0.342	0.538
CADÖ-48 Davranım Sorunu	r	0.148	0.160	0.064
	p	0.461	0.426	0.751
CADÖ-48 Psikosomatik	r	-0.041	0.141	0.029
	p	0.841	0.482	0.885
CADÖ-48 Kaygı	r	0.061	0.119	0.007
	p	0.761	0.554	0.973

Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. $P < 0.05$ anlamlıdır.

TARTIŞMA

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu çocukluk çağı başlangıçlı en sık görülen psikiyatrik bozukluklardan biridir. DEHB'nin dünya geneli prevalansı yüzde 8 ile 12 arasında değişmektedir (253). Semptomlar erişkinlik döneminde de devam edebilmekte ve sosyal, akademik, mesleki alanlarda soruna yol açabilmektedir (254). DEHB'nin etyolojisi henüz tam anlamıyla aydınlatılmamıştır (255).

Çalışmamızda Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı 'nda Mart 2013 ve Aralık 2013 tarihleri arasında başka herhangi bir tıbbi veya psikiyatrik tanıları olmayan, 6-16 yaş aralığında 27 DEHB tanılı ve tamamen sağlıklı 28 gönüllü bireyden oluşan gruplarda gündüz, gece ve 24 saatlik idrar 6-OH MS düzeylerinin karşılaştırılarak, 6-OH MS düzeylerinde farklılık olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamıza eş tanısı olan ve ilaç kullanımı olan çocuklar alınmamıştır. Melatonin düzeylerinin incelendiği çeşitli psikiyatrik bozukluklarda, melatonin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre farklı olabileceği bildirilmiştir. Örneğin otistik çocuklarla yapılan bir çalışmada bu çocukların gece ölçülen 6-OH MS düzeylerinin, kontrol grubuna göre daha düşük olduğu (245), bir başka çalışmada da hem gece hem de gündüz düzeylerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (246). OKB'li hastalarda yapılan bir başka çalışmada da hasta grubunun melatonin düzeyleri kontrol grubuna göre düşük olarak bulunmuştur (247). Depresyonu olan hastalarda yapılan çalışmaların sonuçları çelişkili olmakla birlikte bu grup hastalarda da sağlıklı kontrollere göre düzeyler farklı olarak bulunmuştur (236,237). Çalışmalarda bulunan bu sonuçlar nedeniyle, çalışma sonuçlarını etkilememesi açısından eş tanısı olmayan çocuklar çalışmamıza dâhil edilmiştir. Beta adrenerjik antagonist ilaçların 24 saatlik 6-OH MS düzeylerini etkilemesi (256), non-steroidal anti inflamatuvar ajanlar, aspirin ve ibuprofenin gece melatonin düzeyini baskılaması (257), fluvoksamin ve desipramin gibi ilaçların da melatonin düzeylerinin artmasına neden olması (258) gibi nedenlerden dolayı ilaçların 6-OH MS düzeylerine olası etkileri nedeniyle ilaç kullanımı olan hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Bu çalışmada vaka grubunun yaş ortalaması 9.37 ± 2.69 (6-15) yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 10.50 ± 2.71 (7-16) yıl olarak bulunmuştur. Çocuk ve

ergenlerde DEHB nedeniyle başvurular 4-17 yaş arasında değişmekle birlikte, en sık başvuru yaş aralığı 9-17 olarak bildirilmektedir (259). Çocuk ve ergen psikiyatrisi kliniğine başvuran hastaların dağılımının incelendiği başka bir çalışmada da, DEHB tanısının tüm yaş gruplarında en sık gözlenen tanı olduğu, DEHB tanılı çocukların yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında, en sık 7-11 yaş arasındaki çocuklarda saptandığı bulunmuştur (260). Çalışmamızdaki çocukların ortalama yaşları da diğer çalışmalarda bulunan ortalamalarla uyumlu olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda vaka grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Vaka grubunun %14.8'i (n=4) kız, %85.2'si (n=23) erkek, kontrol grubunun %25'i (n=7) kız, %75'i (n=21) erkektir. Vaka grubundaki kız erkek oranı yaklaşık 1:6'dır. Toplum örnekleminde kız:erkek oranı yaklaşık 1:3 iken bu oran klinik örnekleminde yaklaşık olarak 1:9 olarak belirtilmektedir (129). Barkley kız erkek oranının klinik temelli örneklemlerde sıklıkla ortalama 1:6 olarak atıf yapıldığını belirtmektedir (128). Çalışmamızda vaka grubunun kız erkek oranının çalışmalarda belirtilen kız erkek oranlarına uyumlu olduğu düşünülmektedir.

Vaka ve kontrol grubundaki çocukların %70.4'ü ilkökul, 22.2'si ortaokul, %7.4'ü de lise, kontrol grubundaki çocukların %46.4'ü ilkökul, 42.9'u ortaokul, %10.7'si de lise öğrencisidir. Vaka ve kontrol grupları arasında eğitim düzeyi açısından fark tespit edilmemiştir. Vaka grubunun eğitim süresi ortalaması 3.60 ± 2.66 (1-10) yıl, kontrol grubunun eğitim süresi ortalaması 4.96 ± 2.76 (1-10) yıldır. Kolombiya'da 4-17 yaşları arasındaki çocuklarda DEHB prevalansının araştırıldığı bir çalışmada DEHB'li çocukların en sık ilkökul yaş grubuna uygun olan 6-11 yaş grubu aralığında bulunduğu belirtilmiştir (261). Bizim çalışmamızda da katılımcıların en büyük kısmını ilkökul öğrencileri oluşturmaktadır. Eğitim süresi açısından fark ortaya çıkmıştır. Eğitim düzeyinde ortaya çıkmayan bu farkın, eğitim süresinde ortaya çıkmasında vaka ve kontrol grupları açısından yaş açısından istatistiksel olarak fark gözlenmemesine rağmen, kontrol grubundaki çocukların yaşlarının daha büyük olmasına bağlı ortaya çıkmış olabileceği düşünülmüştür.

Vaka grubunda anne eğitim süresi 8.78 ± 4.15 (5-15) yıl ve kontrol grubunda 10.96 ± 4.19 (5-17) yıl olarak bulunmuştur. Vaka grubundaki çocukların annelerinin %48.2'si ilkökul mezunu, %7.4'ü ortaokul mezunu, %22.2'si lise mezunu, %22.2'si

üniversite mezunu, kontrol grubundaki çocukların annelerinin % 21.4'ü ilköğretim mezunu, % 17.85'i ortaokul mezunu, %17.85'i lise mezunu, %42.9'u üniversite mezunu olarak bulunmuştur. Vaka grubundaki çocukların babalarının eğitim süresi 10.00 ± 3.93 (5-17 yıl) ve kontrol grubunda 11.71 ± 3.89 (5-17 yıl) olarak bulunmuştur. Vaka grubundaki çocukların babalarının %25.93'ü ilköğretim mezunu, %18.51'i ortaokul mezunu, %29.63'ü lise mezunu, %25.93'ü üniversite mezunu, kontrol grubundaki çocukların babalarının % 17.85'i ilköğretim mezunu, % 7.15'i ortaokul mezunu, %25'i lise mezunu, %50'si üniversite mezunu olarak bulunmuştur. Erdem ve Pak'ın DEHB'li çocukların sosyodemografik özelliklerini incelediği çalışmada DEHB'li çocukların ailelerinin %19'u ilköğretim, %11'i ortaöğretim, %29'u lise, %36'sı üniversite, % 5'i doktora mezunu olduğu belirtilmiştir (262). Yine Aktepe'nin 2011 yılında yaptığı çalışmada, DEHB'li çocukların sosyodemografik özellikleriyle ilgili olan araştırmasında, annelerin %56.2'si ilköğretim mezunu, %8.5'i üniversite mezunu, babaların %49'u ilköğretim mezunu, %10.5'i üniversite mezunu olduğu bildirilmiştir (263). Çalışmamızda bulunan anne ve baba eğitim süresi ve düzeyleri ile bu konuyla ilgili yayınlarda bulunan sonuçlarla benzerlik gösterdiği düşünülmüştür. Annelerin eğitim süresinde vaka ve kontrol grubu arasında ortaya çıkan istatistiksel farkın, vaka grubunun polikliniğe gelen hastalar arasından seçilmiş olması, ancak kontrol grubunun Pamukkale Üniversitesi epidemiyolojik alanından seçilmiş olmasının etkili olabileceği düşünülmüştür.

Vaka grubundaki çocukların annelerinin %40.7'si çalıştığı, %59.3'ünün çalışmadığı, kontrol grubundaki çocukların annelerinin %71.4'ünün çalıştığı, %28.6'sının çalışmadığı bulunmuştur. Vaka grubundaki çocukların babalarının %96.3'ünün çalıştığı, %3.7'sinin çalışmadığı, kontrol grubundaki çocukların babalarının tamamının çalıştığı bulunmuştur. Kontrol grubundaki çocukların vaka grubundaki çocukların annelerine göre daha yüksek oranda çalıştığı bulunmuş ancak vaka ve kontrol grubundaki çocukların babalarının çalışma oranları arasında fark olmadığı belirlenmiştir. Boyle ve Lipman'ın, Kanada'daki çocukların sosyoekonomik dezavantajlarını ve davranışsal problemlerini inceledikleri çalışmalarında düşük sosyoekonomik düzey ile hiperaktivite ve davranışsal sorunlar arasında ilişki olduğu saptanmıştır (264). Vaka grubundaki annelerin çalışma oranının daha düşük olmasının

düşük sosyoekonomik düzey ile ilişkisinin olabileceği ve vaka ve kontrol grubu arasında ortaya çıkan bu farkın bu durumla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Vaka ve kontrol grubunun aile yapıları arasında fark olmadığı belirlenmiştir. Olumsuz aile ve çevresel faktörlerin DEHB için risk faktörü olabileceği öne sürülmektedir (124). Wymbs ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da DEHB’li çocukların ailelerinin DEHB’li olmayan çocukların ailelerine göre daha yüksek boşanma oranına sahip olduğunu belirtmişlerdir (265). Çalışmamızda her iki grup arasında fark olmadığı için DEHB için bu risk faktörünün olası etkisi dışlanmıştır.

Conners Anne Baba Derecelendirme Ölçeği-Kısa Form ile elde edilen veriler göz önüne alındığında vaka grubunun Ataklık/Hiperaktivite, Öğrenme Sorunu, Karşıt Gelme Bozukluğu ve Davranım Sorunu puanları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmış ancak Psikosomatik ve Kaygı puanlarında fark bulunmamıştır.

Vaka grubunun CADÖ-48 Ataklık/Hiperaktivite alt ölçeği puanları ortalaması 7.74 ± 3.07 (0-12) puan, vaka grubunun CADÖ-48 Öğrenme Sorunu alt ölçeği puanları ortalaması 6.48 ± 1.65 (4-11) puan olarak bulunmuştur. Vaka grubunun Ataklık/Hiperaktivite, Öğrenme Sorunu puanlarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmış olması araştırma grubunda DEHB tanısını desteklemektedir.

Vaka grubunda Karşıt/Gelme ve Davranım Sorunu puanlarının kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmış olmasına rağmen, ÇDŞG-ŞY ile yapılan değerlendirmede bu bulgular herhangi bir eş tanı oluşturmamaktadır.

Vaka ve kontrol grupları arasında Psikosomatik ve Kaygı alt ölçeklerinde fark ortaya çıkmamıştır. Bunun nedeni de; tüm gruba ÇDŞG-ŞY uygulanarak DEHB dışındaki tüm tanıların dışlanmış olmasıdır.

Vaka grubunun tanı dağılımı %22.2’si DEHB-Dikkatsizliğin Önde Geldiği Tip, % 7.4’ü DEHB-Hiperaktivite ve İmpulsivitenin Önde Geldiği Tip, %70.4’ü DEHB-Bileşik Tip olarak bulunmuş olup en sık bulunan tip Bileşik Tip olarak bulunmuştur. Yazında en sık rastlanan tipin bileşik tip olduğu bildirilmektedir (266,267). Çalışmamızda bulunan bu sonucun yazınla uyumlu olduğu görülmüştür.

Melatonin düzeylerinin hesaplanmasında idrar volümü de kullanılmaktadır. Vaka grubunun gündüz ve 24 saat idrar volümleri, kontrol grubuna göre istatistiksel

olarak daha düşük olarak bulgulanmıştır. Yeme ve beslenme sorunları DEHB'li çocuklarda sıklıkla görülmektedir (268). Yine gündelik yaşantımızın düzenlenmesinde önemli rolü olan yürütücü işlevlerin DEHB'de düşük olması ve bu durumun yeme bozukluklarıyla ilişkili olabileceği belirtilmektedir (269). Bu bilgilerden yola çıkılarak DEHB'li çocukların gün içinde kontrol grubundaki çocuklara göre sıvı alımında da sorun olabileceği düşünülmüş olup, bu farkın bu şekilde ortaya çıkmış olabileceği düşünülmüştür.

24 saatlik idrar kreatinin değerleri, vaka ve kontrol grupları arasında farklı olarak bulunmamıştır. Kreatinin, insan ve hayvan çalışmalarında idrar miktarının bilinmediği ya da idrar toplama tekniğiyle ilgili teknik sorunların üstesinden gelmek için faydalı bir parametredir ve idrar volümü için de yeterli bir alternatiftir (252). Çalışmamızda idrar volümünün toplanması ile ilgili herhangi bir sorun olmadığından, idrar volümü için bir yedek olan kreatinine de ihtiyaç duyulmamıştır.

Çalışma grubundaki tüm çocukların 6-OH Melatonin Sülfat, Gündüz, Gece ve 24 saatlik düzeyleri ile yaş arasındaki ilişki incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Yazın incelendiğinde yaşın melatonin düzeylerini etkileyebileceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (270-272). Waldhauser ve arkadaşlarının, 3 gün ile 90 yaş arasındaki 367 katılımcı ile yaptıkları çalışmada gece serum melatonin düzeylerinin 3 aydan itibaren belirlenmeye başladığı ve 1-3 yaşlar arasında en yüksek seviyelerine ulaştığı, 15-20 yaşlardan itibaren de belirgin olarak azaldığı belirtilmiştir (270). Başka bir çalışmada da puberte sonrası gece serum melatonin düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (271). Cavallo ve arkadaşları tarafından, 99 puberte öncesi, 86 pubertede olan ve 29 erişkin katılımcının olduğu bir çalışmada 6-OH MS düzeyleri araştırılmış ve bu çalışmada melatonin salınımının orta çocukluk döneminde yüksek olduğu, geç çocukluk döneminde azaldığı ve pubertenin ikinci döneminden erişkinliğe kadar olan dönemde sabit kaldığı belirtilmiştir (272). Griefahn ve arkadaşları tarafından 46 erkek ve 38 kız çocuğun 3-18 yaşları arasında takip edildiği ve idrar 6-OH MS 24 saatlik düzeylerinin takip boyunca belli aralıklarla ölçüldüğü uzun süreli bir çalışmada, bireyler arasında geniş farklılıklar görülebilmesine rağmen, aynı bireyde melatonin üretiminin çocukluk ve ergenlik dönemi boyunca sabit olduğu ortaya konmuştur (273). Çalışmamızda kontrol grubunun oluşturulması sırasında

çocukların yaşı göz önüne alındığından, iki grup arasında yaş ortalamaları bakımından farklılık saptanmamış, çalışmalarda belirlenen melatonin düzeylerine yaşın olası etkisi dışlanmıştır.

Çalışma grubundaki tüm çocukların 6-OH Melatonin Sülfat, gündüz, gece ve 24 saatlik düzeylerinin cinsiyetlere göre karşılaştırılmasında, erkek ve kız cinsiyetlerin ortalama 6-OH MS gündüz, gece ve 24 saatlik düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

Cavallo ve ark.'nın 4-31 yaşlar arasında 6-OH SM düzeylerini araştırdıkları bir çalışmada; cinsiyetin melatonin düzeyi üzerine etkisinin bulunmadığı belirtilmiştir (272). Yine Griefahn ve arkadaşları tarafından 46 erkek ve 38 kız çocuğun 3-18 yaşları arasında takip edildiği ve idrar 6-OH MS 24 saatlik düzeylerinin takip boyunca belli aralıklarla ölçüldüğü uzun süreli bir çalışmada da cinsiyetin 6-OH MS düzeylerinin üstüne etkisinin olmadığı bildirilmiştir (273). Bizim çalışmamızın sonuçları da; yazındaki diğer çalışmalara benzer şekilde melatonin ile cinsiyetler arasında bir ilişki olmadığını ortaya koymaktadır.

Grupların boyları, yaşa göre boyları, kiloları, yaşa göre kiloları, vücut kitle indeksleri, yaşa göre vücut kitle indeksleri bakımından karşılaştırılmasında; ortalama 6-OH melatonin sülfat gündüz, 6-OH melatonin sülfat gece ve 24 saatlik düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

Melatonin düzeylerinin yaşa bağlı olarak azalmasının kilo, boy ve vücut yüzeyindeki artma ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (274). Bu sebeple; bu parametreler bakımından grupların eşlenmiş olması, 6-OH MS düzeylerine etkisi olabilecek olası etkilerin dışlanmasını sağlamıştır.

Vaka grubunun Gündüz, Gece ve 24 Saatlik İdrar 6-OH Melatonin Sülfat düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak bulunmuştur. Yazında; DEHB ile melatonin ilişkisini araştıran çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. DEHB'li çocuklarda metilfenidat tedavisinin serotonin ve melatonin düzeylerine olan etkisinin araştırıldığı, Molina-Carballo ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; 5-14 yaş arası 136 DEHB tanılı çocuktan oluşan vaka grubu ile 42 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubunun kan melatonin düzeyleri ve idrar 6-OH Melatonin Sülfat düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada; kan melatonin düzeylerinin belirlenmesi için saat 20:00 ve 09:00' da 2 kez kan alınmış ve idrar 6-OH Melatonin

Sülfat düzeylerinin belirlenmesi için de 21:00-09:00 saatleri arasında idrar toplanmıştır. Sonuçlar da bizim çalışmamıza benzer şekilde, gece idrar 6-OH Melatonin Sülfat düzeylerinin DEHB grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olarak belirlenmiştir (275). Bu çalışmada; vaka grubuna başlanan uzun salınımlı metilfenidat tedavisinden, ortalama 4.61 ± 2.3 ay sonra, aynı parametreler incelenmiştir. Tedavi sonrası; İdrar 6-OH Melatonin Sülfat düzeylerinin başlangıç seviyelerine göre anlamlı düzeyde azaldığı ve kontrol grubu ile arasında bulunan istatistiksel farklılığın ortadan kalktığı belirlenmiştir. Molina-Carballo ve arkadaşlarının yaptıkları bu çalışma; uzun salınımlı metilfenidat tedavisinin, idrarda melatonin atılımını azalttığı sonucunu ortaya koymaktadır. Bu sonuç, araştırmacılar tarafından melatoninin günlük dalgalanmasında ve konsantrasyonlarında kısmi değişikliklerin, DEHB' nin çekirdek klinik belirtileri üzerinde belirgin etkisi olabileceği şeklinde yorumlanmışlardır (275). Nováková ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; 6-12 yaş aralığında, ilaç tedavisi almayan 34 DEHB tanılı çocuk ile 43 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrollerin 2 saat ara ile 24 saat boyunca tükürük melatonin düzeylerini ölçmüşlerdir. Melatonin profili bakımından, gece melatoninin pik düzeyleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (276). Bu alandaki bir diğer çalışmada; dört yeni tanı konmuş, ilaç tedavisi almayan erişkin DEHB tanılı hastada; 22:00-07:00 saatleri arasında toplanan idrar örneğinde melatonin düzeyleri bakılmış ve tüm olgularda gece idrar melatonin düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Bu olgulara; verilen metilfenidat tedavisinden 2 hafta sonra, gece idrar melatonin düzeyleri tekrar değerlendirildiğinde, üç olguda gece idrar melatonin düzeylerinde azalma olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada; melatonin sekresyonu ile metilfenidat tedavisi arasında bir ilişki olabileceği ileri sürülmektedir (277).

DEHB'li çocuklarda uyku problemleri sıklıkla görülmektedir (9). DEHB'li çocukların ailelerinden alınan bilgilere göre de DEHB'li çocukların bozulmuş uykuya sahip oldukları ve nesnel uyku parametrelerinde de daha yüksek düzeyde bozulmanın olduğu belirtilmektedir. Sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında, öznel çalışmalarda, bu çocuklarda daha yüksek oranda, yatağa yatma direncinin, uykuyu başlatma zorluklarının ve gece uykudan uyanmalarının olduğu, sabah uyanmada güçlük yaşadıkları, solunumla ilişkili uyku bozukluklarının olduğu ve gün içinde uyku hali yaşadıkları belirtilmektedir. Nesnel parametrelere göre uykuyu başlatmada gecikme

(aktigrafide), daha yüksek apne/hipopne indeksi DEHB'li çocuklarda kontrol grubuna kıyasla görülmektedir. Ayrıca DEHB'li çocuklarda polisomnografide daha düşük uyku etkinliği, aktigrafide daha düşük gerçek uyku zamanı olduğu belirtilmektedir (8). Sağlıklı kontrollere kıyasla DEHB'li çocuklarda daha yüksek oranda gece motor aktivite olduğu bildirilmektedir (278). Uykuyu başlatma sorunu olan DEHB'li çocukların, olmayanlara göre melatonin sentezinin başlamasının 45 dakika geciktiği belirtilmektedir (279).

DEHB tedavisinde kullanılan metilfenidatın uzun salımlı formunun kullanıldığı, 6 haftalık, 24 çocuğun katıldığı açık uçlu, karşıt olma karşı gelme bozukluğu dışında, uyku bozukluğu ya da eş psikiyatrik tanısı olanların çalışmaya dahil edilmediği bir çalışmada, 6 haftalık uzun salımlı metilfenidat kullanımı sonrasında polisomnografi verilerine göre evre iki uyku yüzdesinin arttığı, uyanma sayısında azalma olduğu tespit edilmiştir. Başlangıca göre çocukların uyku alışkanlıkları ölçeğinin parasomni alt ölçeğinde azalma olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada uzun salımlı metilfenidatın uyku kalitesi dâhil uykunun bazı yönlerini geliştirebileceği belirtilmiştir (280). Erişkinlerde yapılan başka bir çalışmada da metilfenidat tedavisi öncesi ve sırasında katılımcıların polisomnografik olarak değerlendirmeleri yapılmış. Başlangıca göre uykuyu başlatma süresinde kısalma olduğu ve uyku etkinliğinde artış olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada da metilfenidatın uyku parametreleri üstüne faydalı etkileri olduğu bildirilmiştir (281).

Uyku, hızlı geri dönüşüm gösteren; azalmış yanıt verme, azalmış motor aktivite ve azalmış metabolizma durumları ile karakterizedir (282). Uyku ve uyanıklık sirkadiyen olarak SCN tarafından düzenlenir (283). SCN'den pineal beze doğru inhibitör etkili karmaşık bir yolak vardır. SCN'nin gündüz yüksek, geceleri ise düşük aktivite göstermesi nedeniyle melatonin sentezi gündüz düşük, geceleri ise yüksektir (284). Melatoninin uyku üzerine nasıl etki gösterdiği henüz tam olarak net olmamakla birlikte, çeşitli etkilerini ortaya koymasında MT1 ve MT2 reseptörleri rol oynamaktadır (285). Melatoninin MT1 reseptörleri üstünden SCN'deki nöronal aktiviteyi düşürerek uykuyu başlatıcı etki gösterebileceği bildirilmektedir (11). Melatoninin sirkadiyan ritm faz ilerletici etkisini de MT2 reseptörü üstünden yaptığı belirtilmektedir (286). Melatoninin SCN üstüne direk etki gösterdiği ve saat fonksiyonunu modüle ettiği ifade edilmektedir (287).

Melatoninin dopamin üzerine inhibitör etkilerinin olduğu ve bu etkinin beyin hipotalamus, hipokampus gibi bölgelerinde gözleendiği belirtilmektedir. Hipotalamustaki dopaminerjik sinir uçları temel olarak nigrostriatal ve tuberoinfundibular nöronlardan köken almaktadır. Nigrostriatal dopaminerjik nöronlar, striatumdaki uyarıcı ve inhibe edici yollara etki ederek, motor fonksiyonların düzenlenmesini sağlamaktadır. Melatoninin striatumdaki dopamin salınımını azaltıcı etkisini, nigrostriatal sistemle gösterebileceği öne sürülmektedir (288).

Motor disregulasyonu DEHB'nin özelliklerinden biridir ve nörogörüntüleme çalışmaları, striatum ya da striatumun kortikal düzenlemesindeki disfonksiyonun DEHB patofizyolojisinde yer aldığını belirtmektedir (289). DEHB'li çocuklar ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir FMRI çalışmasında, metilfenidat verilmesi sonrası DEHB'li çocuklarda striatal aktivitede artış gözlenirken, sağlıklı kontrollerde azalma olduğu belirlenmiştir (290). Metilfenidatın terapotik dozlarının da striatumda ekstrasellüler dopamin seviyelerini arttırdığı belirtilmektedir (291). Melatonin ve dopamin arasındaki ilişki, metilfenidatın uyku üzerine olan etkileri ve metilfenidatın dopamin üzerinden etkileri, striatumda sağlıklı kontroller ve DEHB'li çocuklarda farklı etki göstermesi birlikte düşünüldüğünde, çalışmamızda bulunan yüksek idrar melatonin 6-OH MS düzeylerinin, melatonin ve dopamin arasındaki karmaşık ilişki ile bağlantılar taşıyabileceği düşünülmüştür.

SCN pozitif ve negatif feedback etkileri olan bir dizi transkripsiyon ve translasyon ile sirkadyen ritmlerin düzenlenmesini sağlamaktadır. Bu ritmin düzenlenmesinde Clock, Bmal1, Period (Per1-3) ve Kriptokrom (Cry1-2) gibi saat genler görev alır (283). Saat genler pineal bez ve retina gibi periferel dokularda da eksprese olur (292). Per1, Per3, Cry2, Cry1 pineal bezde eksprese olur ve gece transkripsiyonları artar (293).

Striatal Per1 ekspresyonu için işlevsel bir pineal bez ve onun ürünü melatonin gerekmektedir. Diurnal striatal Per1 mRNA ve Per1 proteini ritmi normal farede gözlenirken, pinealektomize edilmiş farede gözlenmemiştir (294). Diğer taraftan farelerde yapılan bir başka çalışmada da Per1'in pineal bezden ritmik melatonin sentezinin düzenlenmesinde rolü olduğu, Per1'in melatonin sentezinde kilit bir enzim olan AANAT üzerinde inhibitör bir etkisinin olduğu, Per1 eksikliğinde noktural

AANAT transkripsiyonunda ve melatonin konsantrasyonunda artış olduğu belirtilmektedir (295).

Dopamin reseptör agonistinin striatal mPer1 ekspresyonunu düzenlediği, dopamin reseptörlerinin nöronal saat gen ekspresyonunu düzenlediği ve bunun da psikostimulan/dopamin sisteminin saat gen ekspresyonu üstündeki düzenleyici etkisinin altında yatan mekanizmalardan biri olabileceği belirtilmektedir (296).

Metilfenidat noradrenalin ve dopamin taşıyıcıları üzerinde gerilim engelleyicisi olarak etki gösterir ve buna bağlı olarak da hücre dışı dopamin ve noradrenalin yoğunluğunda artışa yol açar. Bunun dışında da noradrenalin ve dopamin metabolizmasında önemli bir rolü olan MonoAmin Oksidaz(MAO) enzimini inhibe edici etkisi de bulunmaktadır (155). Ayrıca; Metilfenidatın melatonin sekresyonunda azalmaya neden olduğu belirtilmektedir (277).

Yukarıda yazılan veriler ışığında düşünüldüğünde, metilfenidatın melatonin sekresyonunu azaltıcı etkilerinin bulunması, psikostimulanların melatonin sekresyonunu düzenleyen saat genler üzerinde etkilerinin olması; çalışmamızda ortaya çıkmış olan DEHB’li çocuklarda kontrollere göre daha yüksek gündüz, gece ve 24 saatlik idrarda 6-OH MS düzeylerinin olması ile birlikte düşünüldüğünde; bu yüksekliğin DEHB’li çocuklarda saat genlerin melatonin sekresyonu üzerine olan olası bir düzenlemesindeki bozulmadan ileri gelmiş olabileceği düşünülmüş olup, bu durumların daha geniş katılımlı, saat genlerin de göz önünde bulundurulacağı başka bir çalışmada araştırılması ve ortaya konması gerekmektedir.

Pineal melatonin üretiminin düzenlenmesi için, SCN nöronlarından köken alan aksonları gamma-aminobutirik asit (GABA) salınımına neden oldukları hipotalamustaki PVN’ye projekte olurlar. GABA’nın burada inhibitör bir etkisi vardır. PVN’deki sinir hücrelerinin aksonları beyin kökünden aşağı inerek preganglionik sempatik nöronlar olan, intermediolateral hücre kolonu ile sinaps yapar. Bu nöronların aksonları superior servikal ganglion ile ek bir sinaps yaptıktan sonra pinealositlerde sonlanırlar. Gece salınan norepinefrin melatonin sentezini ve salınımını uyarıcı etki gösterir. Melatonin kan dolaşım sistemine ve muhtemelen üçüncü ventrikülün serebrospinal sıvısına geçer. Hem kandaki hem de serebrospinal sıvıdaki melatoninin MT1 ve MT2 reseptörlerine etki ettiği SCN nöronlarına hızlı bir ulaşımı vardır. Bunun

da anlamı melatoninin SCN ateşleme hızını etkilediği buna bağlı olarak da melatonin sirkadiyen hızını ve uyku gibi sirkadiyen işlemlerin düzenlenmesi ayarlar (15).

SCN'nin projekte olan aksonlarından salınan ritmik GABA, sirkadiyen düzende melatonin salınımını kontrol eder. SCN sinir uçlarından salınan GABA iki farklı şekilde melatonin kontrol mekanizmasını sağlamaktadır. Gece ışığa maruziyete bağlı melatonin sentezine direk inhibitör etki ile düzenleme yapmasının yanı sıra, gündüz boyunca sirkadiyen inhibisyondan da sorumludur. Yapılan bir çalışmada, GABA antagonisti BIC uygulanmasının PVN nöronlarının gündüz dizinhibisyonuna neden olarak, pineal bezden melatonin sentezinde uyarıcı etkiye neden olduğu belirtilmiştir (297).

DEHB'li 13 çocuğun, yaş olarak eşlenmiş 19 sağlıklı kontrolle karşılaştırıldığı bir çalışmada, magnetik rezonans spektroskopi kullanılarak DEHB'nin GABAerjik komponenti araştırılmıştır. Bu çalışmada DEHB'li çocuklarda GABA düzeylerinin belirgin olarak düşük olduğu bulunmuştur (298).

Çalışmamızda vaka grubundaki gündüz, gece ve 24 saatlik idrar 6-OH MS düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Melatoninin DEHB'li çocuklarda yüksek olması, bu çocuklardaki melatonin ritminin bozulmuş olduğu anlamına gelebilir. Ritimdeki bu bozulmanın DEHB'li çocuklarda GABA düzeyleri ile ilişkisinin olabileceği ve DEHB'li çocukların uyku problemlerinin altında yatan nedenlerden biri olabileceği düşünülmüştür.

Ayrıca; çalışma grubumuzda 6-OH Melatonin Sülfat, Gündüz, Gece ve 24 saatlik düzeyleri ile yaş, boy, kilo, vücut kitle endeksi ve yaşa göre boy, yaşa göre kilo, yaşa göre vücut kitle endeksi arasındaki ilişki incelendiğinde, gruplar arasında farklılık saptanmamış olması, DEHB etiyopatogenezinde melatoninin rolünü değerlendirirken, melatonin düzeylerini etkileyebilecek olası diğer etmenlerin dışlanmış olduğunun göstergesidir.

Çalışmamızda kullandığımız Connors Anne Baba Derecelendirme Ölçeği, biyokimyasal parametrelerin DEHB' deki düzeylerini araştıran çeşitli çalışmalarda kullanılmış ve semptomların saptanan biyokimyasal düzeylerle ilişkisi bu ölçek üzerinden değerlendirilmiştir (299,300). Vaka grubundaki çocukların 6-OH Melatonin Sülfat, Gündüz, Gece ve 24 saatlik düzeyleri ile Connors Anne Baba Derecelendirme Ölçeği-Kısa Form (CADÖ-48) Ataklık Hiperaktivite, Öğrenim Sorunu, Karşıt Gelme

Bozukluğu, Davranım Sorunu, Psikosomatik ve Kaygı alt ölçekleri arasında ilişki saptanmamıştır. Alt ölçek puanları ve 6-OH MS arasında ilişki saptanmamış olması, idrar 6-OH MS düzeylerinin hastalığın şiddetinden çok varlığıyla ilişkili olduğunu düşündürmekle birlikte çalışmamızdaki katılımcı sayısının az olması nedeniyle, daha büyük örnekleme bu verinin doğrulanması gerekmektedir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarından biri katılımcı sayısının az olmasıdır. Çalışmaya dâhil edilme ölçütlerine uygun olup, çalışmaya katılmayı kabul eden bireyleri bulma güçlüğü, katılımcıların farklı kaplarda 24 saat boyunca idrar toplamasının zor olması nedeniyle daha yüksek olgu sayısına ulaşamamıştır. Katılımcı sayısının azlığı, sonuçların genellenebilirliğini azaltmaktadır.

Katılımcı sayısının az olması nedeniyle DEHB alt tiplerinde 6-OH MS düzeylerinde farklılık olup olmadığı değerlendirilememiş olması bu çalışmanın bir diğer kısıtlılığıdır.

Melatonin düzeyinin pubertal gelişim dönemine göre etkilenebileceği bildirilmektedir (301,302). Çalışmamızın kısıtlılıklarından bir diğeri de pubertal gelişmeye göre grupların oluşturulmamış olmasıdır.

Çalışmamıza eş ruhsal bozukluğu, kronik bedensel hastalığı, enfeksiyon tablosu ve ilaç kullanımı olan olguların dahil edilmemesi, tanıların yarı-yapılandırılmış klinik görüşme ile belirlenmiş olması araştırmamızın gücünü arttırmaktadır.

Araştırmamız, bilindiği kadarıyla, DEHB tanılı olgularda gündüz ve 24 saat 6-OH MS düzeylerinin araştırıldığı ilk çalışmadır. DEHB tanılı çocuk ve erişkinlerde Daha önceki çalışmalarda saptanan, yüksek gece 6-OH MS düzeyleri ile bizim çalışmamızın sonuçlarının uyumlu olduğu görülmektedir. Gelecekte yapılacak daha büyük örnekleme, çocuk ve ergenlerin dışında erişkin DEHB hastalarında da değerlendirileceği çalışmalarla bulgularımızın doğrulanması gerekli görünmektedir. Olguların tedavi öncesi ve sonrası 6-OH MS düzeylerinin değerlendirilmesi, hem tedavi sonrası düzeylerde azalma olup olmadığının belirlenmesi, hem de tedaviye yanıtla ilişkilerinin olup olmadığının saptanmasının; bu alandaki çalışmalara katkı sağlayabilecektir.

DEHB tanılı olguların PER1 saat geniyle olan ilişkisinin değerlendirilmesi, PER1 geninin bu hastalarda melatonin sentezini ne düzeyde etkilediğinin

aydınlatılması da gelecekte yapılacak çalışmalarda değerlendirilmeye ihtiyaç olan konulardan bir tanesi gibi görülmektedir. DEHB’li çocuklarda GABA ve melatonin ilişkisinin araştırılması da değerlendirmeye değer bir konudur. Son olarak çalışmamızda 6-OH MS düzeylerinin cinsiyet, yaş, boy, kilo, vücut kitle endeksi ve yaşa göre boy, yaşa göre kilo, yaşa göre vücut kitle endeksi gibi parametrelerle ilişkisinin gösterilmemesi ve gündüz, gece ve 24 saat yüksek olarak bulunması nedeniyle DEHB’li hastalarda bir belirleyici olarak kullanılıp kullanılmayacağı ile ilgili daha büyük bir örnekleme bu durumun değerlendirilmesi gerekmektedir.

SONUÇLAR

Bu çalışmada, DEHB tanılı çocuk ve ergenlerin gündüz, gece ve 24 saatlik idrarlarında 6-OH MS düzeylerinin araştırılması ve bunun etyopatogenezdeki yerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmada;

- 6-16 yaş arası, ÇDŞG-ŞY ile sadece DEHB tanısını karşılayan 27 çocuk ve 28 kontrol grubu çocuk çalışmaya katılmıştır.
- Vaka ve kontrol grubunun yaş ortalamaları ve cinsiyet arasında anlamlı fark bulunmamaktadır.
- Vaka ve kontrol gruplarının eğitim düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark belirlenmemiş ancak kontrol grubunun vaka grubuna göre eğitim süresinin daha fazla olduğu bulunmuştur.
- Vaka grubundaki annelerin eğitim süresi ve düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük olarak bulunmuştur. Vaka ve kontrol grubundaki çocukların babaların eğitim düzeyi ve süresi açısından farklılık saptanmamıştır.
- Vaka grubundaki çocukların annelerinin kontrol grubundaki çocuklara göre daha düşük oranda çalıştıkları bulunmuştur. Vaka grubundaki ve kontrol grubundaki çocukların babalarının çalışma oranları arasında fark bulunmamıştır.
- Vaka grubundaki ve kontrol grubundaki çocukların ailelerinin medeni durumları arasında fark tespit edilmemiştir.
- Vaka grubundaki çocukların Connors Anne Baba Derecelendirme Ölçeği-Kısa Form ölçeğinin karşılaştırmasında, davranım sorunu, ataklık/hiperaktivite, karşıt gelme bozukluğu, öğrenme sorunu alt ölçek puanlarının kontrol grubuna göre daha yüksek bulunduğu ancak kaygı ve psikosomatik alt ölçeklerinde fark olmadığı tespit edilmiştir.
- Vaka grubunun %22.2'si DEHB-dikkatsizliğin önde geldiği tip, % 7.4'ü(n=2) DEHB-hiperaktivite ve impulsivitenin önde geldiği tip, %70.4'ü(n=19) DEHB-bileşik tip olarak bulunmuştur.
- Vaka grubunun gündüz ve 24 saatlik idrar volümlerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ancak gece idrar volümleri arasında fark olmadığı bulunmuştur.

- Vaka ve kontrol grubunun 24 saatlik idrarda kreatinin düzeyleri arasında fark tespit edilmemiştir.
- Vaka ve kontrol grubunun boy, kilo, vücut kitle endeksi ve yaşa göre boy, yaşa göre kilo, yaşa göre vücut kitle endeksi değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.
- Vaka grubunun gündüz, gece ve 24 saatlik idrarda 6-OH MS düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.
- Gündüz, gece ve 24 saatlik idrar 6-OH MS düzeylerinin çalışma grubundaki tüm çocukların cinsiyetlerine göre karşılaştırılmasında herhangi bir fark bulunmamıştır.
- Gündüz, gece ve 24 saatlik idrar 6-OH MS düzeyleri ile yaş, boy, yaşa göre boy, kilo, yaşa göre kilo, vücut kitle endeksi ve yaşa göre vücut kitle endeksi arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir.
- Vaka Grubundaki 6-OH Melatonin Sülfat Düzeyleri ile Connors Anne Baba Derecelendirme Ölçeği-Kısa Form(CADÖ-48) Alt Ölçekleri arasında ilişki bulunmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Amerikan Psikiyatri Birliği. Ruhsal bozuklukların tanısai ve sayımsai el kitabı dördüncü baskı yeniden gözden geçirilmiş tam metin (DSM-IV-TR). Köroğlu E, çev. ed. Ankara: Hekimler Yayın Birliği 2007:116-30.
2. Şenol S. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, Çetin FÇ, Coşkun A, Pehlivantürk B, İŐeri E, Türkbay T, Miral S. ed. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı. 3.baskı. Ankara: Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derneği Yayınları 2008:293-312
3. Skounti M, Philalithis A, Galanakis E. Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. Eur J Pediatr 2007;166(2):117-23.
4. Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, Alonso J, Angermeyer M, Demyttenaere K, et al. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. Br J Psychiatry 2007;190:402-9.
5. Bauermeister JJ, ShROUT PE, Chávez L, Rubio-Stipec M, Ramirez R, Padilla L, et al. ADHD and gender: are risks and sequela of ADHD the same for boys and girls?. J Child Psychol Psychiatry 2007;48(8):831-9.
6. 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(1):39-59.

7. Tripp G, Wickens JR. Neurobiology of ADHD. *Neuropharmacology* 2009;57(7-8):579-89.
8. Cortese S, Faraone SV, Konofal E, Lecendreux M. Sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of subjective and objective studies. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48(9):894-908.
9. Konofal E, Lecendreux M, Cortese S. Sleep and ADHD. *Sleep Med* 2010;11(7):652-8.
10. Claustat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 2005;9(1):11-24.
11. Dubocovich ML, Markowska M. Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine* 2005;27(2):101-10.
12. Tamura H, Nakamura Y, Terron MP, Flores LJ, Manchester LC, Tan DX, et al. Melatonin and pregnancy in the human. *Reprod Toxicol* 2008;25(3):291-303.
13. Scheer FA, Czeisler CA. Melatonin, sleep, and circadian rhythms. *Sleep Med Rev* 2005;9(1):5-9.
14. Carrillo-Vico A, Lardone PJ, Alvarez-Sánchez N, Rodríguez-Rodríguez A, Guerrero JM. Melatonin: Buffering the Immune System. *Int J Mol Sci* 2013;14(4):8638-83.

15. Reiter RJ, Tan DX, Fuentes-Broto L. Melatonin: a multitasking molecule. *Prog Brain Res* 2010;181:127-51.
16. Bonnefont-Rousselot D, Collin F. Melatonin: action as antioxidant and potential applications in human disease and aging. *Toxicology* 2010;278(1):55-67.
17. Alexiuk NA, Vriend J. Melatonin: effects on dopaminergic and serotonergic neurons of the caudate nucleus of the striatum of male Syrian hamsters. *J Neural Transm* 2007;114(5):549-54.
18. Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biol Psychiatry* 2005;57(11):1215-20.
19. Öncü B, Şenol S. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Etiyolojisi: Bütüncül Yaklaşım. *Klinik Psikiyatri* 2002;5(2): 111-9.
20. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. In: American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fifth Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association 2013;59-65
21. Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord* 2010;2(4):241-55.
22. Palmer ED, Finger S. An early description of ADHD (inattentive subtype): Dr Alexander Crichton and 'Mental Restlessness'(1798). *Child Adolesc Ment Health* 2001;6(2): 66-73.

23. Thome J, Jacobsb KA. Attention deficit hyperactivity disorder in a 19th century children 's book. *Eur Psychiatry* 2004;19(5):303-6.
24. Barkley RA. History. In: Barkley RA ed. *A Handbook for Diagnosis and Treatment*. Third Edition. New York: Guilford Publications 2006:3-75
25. Rafalovich A. The conceptual history of attention deficit hyperactivity disorder: idiocy, imbecility, encephalitis and the child deviant, 1877-1929. *Deviant Behav* 2001;22(2), 93-115.
26. Polanczyk G, Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The Worldwide Prevalence Of Attention deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review And Metaregression Analyses. *Am J Psychiatry* 2007;164(6):942–8.
27. Mukaddes NM, Öztürk M, Zoroğlu S, Bilge S. Kentsel Kesimdeki Türk İlkokul Çocuklarında Yıkıcı Davranış Bozuklukları Sıklığının İncelenmesi. *Düşünen Adam* 1999;12(2):19-22.
28. Özcan ME, Eğri M, Kutlu NO, Yakıncı C, Karabiber H, Genç M. Okul Çağı Çocuklarında DEHB Yaygınlığı: Ön Çalışma. *İnonü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* 1998;5(2-3):138-42.
29. Ercan ES, Kandulu R, Uslu E, Ardic UA, Yazıcı KU, Basay BK, et al. Prevalence and diagnostic stability of ADHD and ODD in Turkish children: a 4-year longitudinal study. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2013;7(1):30

30. Zorlu A. Denizli Kent Merkezi 'nde İlköğretim Çağındaki Çocuklarda Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu 'nun Prevalansı (Tıpta uzmanlık tezi). Denizli: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD;2012.
31. Bener A, Qahtani RA, Abdelaal I. The prevalence of ADHD among primary school children in an Arabian society. *J Atten Disord* 2006;10(1):77-82.
32. Gül N, Tiryaki A, Kültür SEÇ, Topbaş M, Ak İ. Prevalence of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Comorbid Disruptive Behavior Disorders Among School Age Children in Trabzon. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2010;20(1):50-7.
33. Biederman J, Mick E, Faraone SV, Braaten E, Doyle A, Spencer T, et al. Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. *Am J Psychiatry* 2002;159(1):36-42.
34. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. *J Abnorm Psychol* 2002;111(2):279-89.
35. Simon V, Czobor P, Bálint S, Mészáros A, Bitter I. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2009;194(3):204-11.
36. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 2006; 163(4):716-23.

37. Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *Ambul Pediatr* 2007;7(1 Suppl):73-81.
38. Spencer TJ, Biederman J, Wilens TE, Faraone SV. Overview and neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63 Suppl 12:3-9.
39. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57(11):1313-23.
40. Kieling C, Goncalves RR, Tannock R, Castellanos FX. Neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2008;17(2):285-307.
41. Thapar A, O'Donovan M, Owen MJ. The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Hum Mol Genet* 2005;14 Spec No. 2:R275-82.
42. Ueno SI. Genetic polymorphisms of serotonin and dopamine transporters in mental disorders. *J Med Invest* 2003;50(1-2):25-31.
43. Ciliax BJ, Drash GW, Staley JK, Haber S, Mobley CJ, Miller GW, et al. Immunocytochemical localization of the dopamine transporter in human brain. *J Comp Neurol* 1999;409(1):38-56.

44. Vandenberg DJ, Persico AM, Hawkins AL, Griffin CA, Li X, Jabs EW, et al. Human dopamine transporter gene (DAT1) maps to chromosome 5p15.3 and displays a VNTR. *Genomics* 1992;14(4):1104-6.
45. Kang AM, Palmatier MA, Kidd KK. Global variation of a 40-bp VNTR in the 3'-untranslated region of the dopamine transporter gene (SLC6A3). *Biol Psychiatry* 1999;46(2):151-60.
46. VanNess SH, Owens MJ, Kilts CD. The variable number of tandem repeats element in DAT1 regulates in vitro dopamine transporter density. *BMC Genet* 2005;6:55.
47. Mill J, Asherson P, Browes C, D'Souza U, Craig I. Expression of the Dopamine Transporter Gene is Regulated by the 3' UTR VNTR: Evidence From Brain and Lymphocytes Using Quantitative RT-PCR. *Am J Med Genet* 2002;114(8):975-9.
48. Roman T, Szobot C, Martins S, Biederman J, Rohde LA, Hutz MH. Dopamine transporter gene and response to methylphenidate in attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Pharmacogenetics* 2002;12(6):497-9.
49. Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev* 1998;78(1):189-225.
50. Noaín D, Avale ME, Wedemeyer C, Calvo D, Peper M, Rubinstein M. Identification of brain neurons expressing the dopamine D4 receptor gene using BAC transgenic mice. *Eur J Neurosci* 2006;24(9):2429-38.

51. Kim B, Koo MS, Jun JY, Park IH, Oh DY, Cheon KA. Association between dopamine D4 receptor gene polymorphism and scores on a continuous performance test in Korean children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Investig* 2009;6(3):216-21.
52. Li D, Sham PC, Owen MJ, He L. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Hum Mol Genet* 2006;15(14):2276-84.
53. Kieling C, Roman T, Doyle AE, Hutz MH, Rohde LA. Association between DRD4 gene and performance of children with ADHD in a test of sustained attention. *Biol Psychiatry* 2006;60(10):1163-5.
54. Tahir E, Yazgan Y, Cirakoglu B, Ozbay F, Waldman I, Asherson PJ. Association and linkage of DRD4 and DRD5 with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a sample of Turkish children. *Mol Psychiatry* 2000;5(4):396-404.
55. Khan ZU, Gutiérrez A, Martín R, Peñafiel A, Rivera A, de la Calle A. Dopamine D5 receptors of rat and human brain. *Neuroscience* 2000;100(4):689-99.
56. Loo SK, Rich EC, Ishii J, McGough J, McCracken J, Nelson S, et al. Cognitive functioning in affected sibling pairs with ADHD: familial clustering and dopamine genes. *J Child Psychol Psychiatry* 2008;49(9):950-7.
57. Mill J, Xu X, Ronald A, Curran S, Price T, Knight, et al. Quantitative trait locus analysis of candidate gene alleles associated with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in five genes: DRD4, DAT1, DRD5, SNAP-25, and 5HT1B. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;133B(1):68-73.

58. Maher BS, Marazita ML, Ferrell RE, Vanyukov MM. Dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Psychiatr Genet* 2002;12(4):207-15.
59. Neville MJ, Johnstone EC, Walton RT. Identification and characterization of ANKK1: a novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1. *Hum Mutat* 2004;23(6):540-5.
60. Eubanks JH, Djabali M, Selleri L, Grandy DK, Civelli O, McElligott DL, et al. Structure and linkage of the D2 dopamine receptor and neural cell adhesion molecule genes on human chromosome 11q23. *Genomics* 1992;14(4):1010-8.
61. Comings DE, Comings BG, Muhleman D, Dietz G, Shahbahrani B, Tost D, et al. The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA* 1991;266(13):1793-800.
62. Rowe DC, Van den Oord EJ, Stever C, Giedinghagen LN, Gard JM, Cleveland HH, et al. The DRD2 TaqI polymorphism and symptoms of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1999;4(6):580-6.
63. Kirley A, Hawi Z, Daly G, McCarron M, Mullins C, Millar N, et al. Dopaminergic system genes in ADHD: Toward a biological hypothesis. *Neuropsychopharmacology* 2002;27(4):607-19.
64. Beninger RJ, Banasikowski TJ. Dopaminergic mechanism of reward-related incentive learning: focus on the dopamine D(3) receptor. *Neurotox Res* 2008;14(1):57-70.

65. Le Coniat M, Sokoloff P, Hillion J, Martres MP, Giros B, Pilon C, et al. Chromosomal localization of the human D3 dopamine receptor gene. *Hum Genet* 1991;87(5):618-20.
66. Guan L, Wang B, Chen Y, Yang L, Li J, Qian Q, et al. A high-density single-nucleotide polymorphism screen of 23 candidate genes in attention deficit hyperactivity disorder: suggesting multiple susceptibility genes among Chinese Han population. *Mol Psychiatry* 2009;14(5):546-54.
67. Muglia P, Jain U, Kennedy JL. A transmission disequilibrium test of the Ser9/Gly dopamine D3 receptor gene polymorphism in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Res* 2002;130(1-2):91-5.
68. Payton A, Holmes J, Barrett JH, Hever T, Fitzpatrick H, Trumper AL, et al. Examining for association between candidate gene polymorphisms in the dopamine pathway and attention-deficit hyperactivity disorder: a family-based study. *Am J Med Genet* 2001;105(5):464-70.
69. Eisenberg J, Mei-Tal G, Steinberg A, Tartakovsky E, Zohar A, Gritsenko I, et al. Haplotype relative risk study of catechol-O-methyltransferase (COMT) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): Association of the high-enzyme activity val allele with adhd impulsive-hyperactive phenotype. *Am J Med Genet* 1999;88(5):497-502.
70. Smith KM, Daly M, Fischer M, Yiannoutsos CT, Bauer L, Barkley R, et al. Association of the dopamine beta hydroxylase gene with attention deficit hyperactivity disorder: genetic analysis of the Milwaukee longitudinal study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;119B(1):77-85.

71. Hawi Z, Foley D, Kirley A, McCarron M, Fitzgerald M, Gill M. Dopa decarboxylase gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): no evidence for association in the Irish population. *Mol Psychiatry* 2001;6(4):420-4.
72. Barr CL, Kroft J, Feng Y, Wigg K, Roberts W, Malone M, et al. The norepinephrine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 2002;114(3):255-9.
73. Barr CL, Wigg K, Zai G, Roberts W, Malone M, Schachar R, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder and the adrenergic receptors alpha 1C and alpha 2C. *Mol Psychiatry* 2001;6(3):334-7.
74. Xu C1, Schachar R, Tannock R, Roberts W, Malone M, Kennedy JL, et al. Linkage study of the α 2A adrenergic receptor in attention-deficit hyperactivity disorder families. *Am J Med Genet* 2001;105(2):159-62.
75. 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(1):110-4.
76. Todd RD, Lobos EA, Sun LW, Neuman RJ. Mutational analysis of the nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit gene in attention deficit/hyperactivity disorder: evidence for association of an intronic polymorphism with attention problems. *Mol Psychiatry* 2003;8(1):103-8.

77. Kent L, Doerry U, Hardy E, Parmar R, Gingell K, Hawi Z, et al. Evidence that variation at the serotonin transporter gene influences susceptibility to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): analysis and pooled analysis. *Mol Psychiatry* 2002;7(8):908-12.
78. Ribasés M, Ramos-Quiroga JA, Hervás A, Bosch R, Bielsa A, Gastaminza X, et al. Exploration of 19 serotonergic candidate genes in adults and children with attention-deficit/hyperactivity disorder identifies association for 5HT2A, DDC and MAOB. *Mol Psychiatry* 2009;14(1):71-85.
79. Barr CL, Feng Y, Wigg K, Roberts W, Malone M, Schachar R, et al. Identification of polymorphisms in the GABA B receptor gene and linkage study of attention-deficit hyperactivity disorder. *Gene Funct Dis* 2000; 1(5-6), 194-201
80. Barr CL, Shulman R, Wigg K, Schachar R, Tannock R, Roberts W, et al. Linkage study of polymorphisms in the gene for myelin oligodendrocyte glycoprotein located on chromosome 6p and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 2001;105(3):250-4.
81. Bush G, Valera EM, Seidman LJ. Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions. *Biol Psychiatry* 2005;57(11):1273-84.
82. Arnsten AF. Toward a new understanding of attention-deficit hyperactivity disorder pathophysiology. *CNS Drugs* 2009;23 Suppl 1:33-41.

83. Rubia K, Smith AB, Brammer MJ, Taylor E. Right inferior prefrontal cortex mediates response inhibition while mesial prefrontal cortex is responsible for error detection. *Neuroimage* 2003;20(1):351-8.
84. Rubia K, Overmeyer S, Taylor E, Brammer M, Williams SC, Simmons A, et al. Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI. *Am J Psychiatry* 1999;156(6):891-6.
85. Dickstein SG, Bannon K, Castellanos FX, Milham MP. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 2006;47(10):1051-62.
86. Rubia K, Smith AB, Halari R, Matsukura F, Mohammad M, Taylor E, et al. Disorder-specific dissociation of orbitofrontal dysfunction in boys with pure conduct disorder during reward and ventrolateral prefrontal dysfunction in boys with pure ADHD during sustained attention. *Am J Psychiatry* 2009;166(1):83-94.
87. Seidman LJ, Valera EM, Makris N. Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57(11):1263-72.
88. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(49):19649-54.
89. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 2002;288(14):1740-8.

90. Seidman LJ, Valera EM, Makris N, Monuteaux MC, Boriel DL, Kelkar K, et al. Dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex volumetric abnormalities in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry* 2006;60(10):1071-80.
91. Cao Q, Zang Y, Zhu C, Cao X, Sun L, Zhou X, et al. Alerting deficits in children with attention deficit/hyperactivity disorder: event-related fMRI evidence. *Brain Res* 2008;1219:159-68.
92. Schulz KP, Fan J, Tang CY, Newcorn JH, Buchsbaum MS, Cheung AM, et al. Response inhibition in adolescents diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder during childhood: an event-related FMRI study. *Am J Psychiatry* 2004;161(9):1650-7.
93. Tamm L, Menon V, Ringel J, Reiss AL. Event-related FMRI evidence of frontotemporal involvement in aberrant response inhibition and task switching in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43(11):1430-40.
94. Vance A, Silk TJ, Casey M, Rinehart NJ, Bradshaw JL, Bellgrove MA, et al. Right parietal dysfunction in children with attention deficit hyperactivity disorder, combined type: a functional MRI study. *Mol Psychiatry* 2007;12(9):826-32, 793.
95. Epstein JN, Casey BJ, Tonev ST, Davidson MC, Reiss AL, Garrett A, et al. ADHD and medication related brain activation effects in concordantly affected parent child dyads with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry* 2007;48(9):899-913.

96. Bush G, Holmes J, Shin LM, Surman C, Makris N, Mick E, et al. Atomoxetine increases fronto-parietal functional MRI activation in attention-deficit/hyperactivity disorder: A pilot study. *Psychiatry Res* 2013;211(1):88-91.
97. Bussing R, Grudnik J, Mason D, Wasiak M, Leonard C. ADHD and conduct disorder: an MRI study in a community sample. *World J Biol Psychiatry* 2002;3(4):216-20.
98. Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2007;61(12):1361-9.
99. Mackie S, Shaw P, Lenroot R, Pierson R, Greenstein DK, Nugent TF 3rd, et al. Cerebellar development and clinical outcome in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2007;164(4):647-55.
100. Montes LG, Ricardo-Garcell J, De la Torre LB, Alcántara HP, García RB, Acosta DA, et al. Cerebellar gray matter density in females with ADHD combined type: a cross-sectional voxel-based morphometry study. *J Atten Disord* 2011;15(5):368-81.
101. Zang YF, He Y, Zhu CZ, Cao QJ, Sui MQ, Liang M, et al. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI. *Brain Dev* 2007;29(2):83-91.
102. Wang J, Jiang T, Cao Q, Wang Y. Characterizing anatomic differences in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder with the use of deformation-based morphometry. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28(3):543-7.

103. Kim BN, Lee JS, Shin MS, Cho SC, Lee DS. Regional cerebral perfusion abnormalities in attention deficit/hyperactivity disorder. Statistical parametric mapping analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002;252(5):219-25.
104. Lee JS, Kim BN, Kang E, Lee DS, Kim YK, Chung JK, et al. Regional cerebral blood flow in children with attention deficit hyperactivity disorder: comparison before and after methylphenidate treatment. *Hum Brain Mapp* 2005;24(3):157-64.
105. Arnsten AF. The Emerging Neurobiology of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: The Key Role of the Prefrontal Association Cortex. *J Pediatr* 2009;154(5):I-S43.
106. Arnsten AF. Catecholamine and second messenger influences on prefrontal cortical networks of "representational knowledge": a rational bridge between genetics and the symptoms of mental illness. *Cereb Cortex* 2007;17 Suppl 1:i6-15.
107. Prince J. Catecholamine dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder: an update. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(3 Suppl 2):S39-45.
108. Arnsten AF, Berridge CW, McCracken JT. The Neurobiological Basis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Prim psychiatry* 2009;16(7), 47-54
109. Hechtman L. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Sadock B, Sadock VA, Kaplan HI eds. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 8 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005:3183–3198

110. Barrickman L, Noyes R, Kuperman S, Schumacher E, Verda M. Treatment of ADHD with fluoxetine: a preliminary trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991;30(5):762-7.
111. Findling RL. Open-label treatment of comorbid depression and attentional disorders with co-administration of serotonin reuptake inhibitors and psychostimulants in children, adolescents, and adults: a case series. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1996;6(3):165-75.
112. Talge NM, Neal C, Glover V; Early Stress, Translational Research and Prevention Science Network: Fetal and Neonatal Experience on Child and Adolescent Mental Health. Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why?. *J Child Psychol Psychiatry* 2007;48(3-4):245-61.
113. Ribas-Fitó N, Torrent M, Carrizo D, Júlvez J, Grimalt JO, Sunyer J. Exposure to hexachlorobenzene during pregnancy and children's social behavior at 4 years of age. *Environ Health Perspect* 2007;115(3):447-50.
114. Strang-Karlsson S, Räikkönen K, Pesonen AK, Kajantie E, Paavonen EJ, Lahti J, et al. Very low birth weight and behavioral symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in young adulthood: the Helsinki study of very-low-birth-weight adults. *Am J Psychiatry* 2008;165(10):1345-53.
115. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJ. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288(6):728-37.

116. Pineda DA, Palacio LG, Puerta IC, Merchán V, Arango CP, Galvis AY, et al. Environmental influences that affect attention deficit/hyperactivity disorder: study of a genetic isolate. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007;16(5):337-46.
117. Nicolescu R, Petcu C, Cordeanu A, Fabritius K, Schlumpf M, Krebs R, et al. Environmental exposure to lead, but not other neurotoxic metals, relates to core elements of ADHD in Romanian children: performance and questionnaire data. *Environ Res* 2010;110(5):476-83.
118. Kotimaa AJ, Moilanen I, Taanila A, Ebeling H, Smalley SL, McGough JJ, et al. Maternal smoking and hyperactivity in 8-year-old children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42(7):826-33.
119. Thapar A, Fowler T, Rice F, Scourfield J, van den Bree M, Thomas H, et al. Maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in offspring. *Am J Psychiatry* 2003;160(11):1985-9.
120. Linnet KM, Dalsgaard S, Obel C, Wisborg K, Henriksen TB, Rodriguez A, et al. Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *Am J Psychiatry* 2003;160(6):1028-40.
121. Millichap JG. Etiologic classification of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2008;121(2):e358-65.
122. Banerjee TD, Middleton F, Faraone SV. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr* 2007;96(9):1269-74.

123. Barrett JR. Diet & nutrition: hyperactive ingredients?. *Environ Health Perspect* 2007;115(12):A578.
124. Biederman J, Milberger S, Faraone SV, Kiely K, Guite J, Mick E, et al. Family-environment risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. A test of Rutter's indicators of adversity. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52(6):464-70.
125. Ellis B, Nigg J. Parenting practices and attention-deficit/hyperactivity disorder: new findings suggest partial specificity of effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48(2):146-54.
126. Counts CA, Nigg JT, Stawicki JA, Rappley MD, von Eye A. Family adversity in DSM-IV ADHD combined and inattentive subtypes and associated disruptive behavior problems. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44(7):690-8.
127. Rutter M, Sonuga-Barke EJ. X. Conclusions: overview of findings from the era study, inferences, and research implications. *Monogr Soc Res Child Dev* 2010;75(1):212-29.
128. Barkley RA. Primary Symptoms, Diagnostic Criteria, Prevalence, and Gender Differences. In: Barkley RA ed. *A Handbook for Diagnosis and Treatment*. Third Edition. New York: Guilford Publications 2006:75-121
129. American Psychiatric Association. Attention-deficit and disruptive behavior disorders. In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition Text Revision*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association 2000: 85-93.

130. Dulcan MK, Martini DR, Lake M. Attention-deficit and disruptive behavior disorders. In: Hales RE ed. *Concise Guide to Child & Adolescent Psychiatry*. Third Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association 2003:23-41
131. Weiss M, Weiss G. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Lewis M, ed. *Child and Adolescent Psychiatry a Comprehensive Textbook*. 3rd edition. Philadelphia, Pa, USA: Lippincott Williams and Wilkins 2002:645–651.
132. Smidts DP, Oosterlaan J. How common are symptoms of ADHD in typically developing preschoolers? A study on prevalence rates and prenatal/demographic risk factors. *Cortex* 2007;43(6):710-7.
133. Denisco S, Tiago C, Kravitz C. Evaluation and treatment of pediatric ADHD. *Nurse Pract* 2005;30(8):14-17, 19-23; quiz 24-5.
134. Langley K, Fowler T, Ford T, Thapar AK, van den Bree M, Harold G, et al. Adolescent clinical outcomes for young people with attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry* 2010;196(3):235-40.
135. Hoza B, Mrug S, Gerdes AC, Hinshaw SP, Bukowski WM, Gold JA, et al. What aspects of peer relationships are impaired in children with attention-deficit/hyperactivity disorder?. *J Consult Clin Psychol* 2005;73(3):411-23.
136. Kuriyan AB, Pelham WE Jr, Molina BS, Waschbusch DA, Gnagy EM, Sibley MH, et al. Young adult educational and vocational outcomes of children diagnosed with ADHD. *J Abnorm Child Psychol* 2013;41(1):27-41.

137. Molina BS, Hinshaw SP, Swanson JM, Arnold LE, Vitiello B, Jensen PS, et al. The MTA at 8 years: prospective follow-up of children treated for combined type ADHD in a multisite study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48(5):484-500.
138. Klassen AF, Miller A, Fine S. Health-related quality of life in children and adolescents who have a diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2004;114(5):e541-7.
139. Coghill D, Soutullo C, d'Aubuisson C, Preuss U, Lindback T, Silverberg M, et al. Impact of attention-deficit/hyperactivity disorder on the patient and family: results from a European survey. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2008;2(1):31.
140. World Health Organization(WHO). The ICD – 10 classification of mental and behavioral disorders: clinical descriptions and diagnosis guidelines. Geneva: World Health Organization 1993;206-9
141. Ercan ES, Avcı A, Mukaddes NM, Semerci B, Şenol S, Yazgan Y. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Klinik Uygulama Kılavuzu. Türkiye: 2008
142. Pliszka S; AACAP Work Group on Quality Issues. Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescent with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(7):894-921.
143. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA). Differential Diagnosis and Comorbid Disorders. In: Canadian ADHD Practice Guidelines. Third Edition. Toronto: CADDRA 2011.

144. Larson K, Russ SA, Kahn RS, Halfon N. Patterns of comorbidity, functioning, and service use for US children with ADHD, 2007. *Pediatrics* 2011;127(3):462-70.
145. Biederman J, Newcorn J, Sprich S. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. *Am J Psychiatry* 1991;148(5):564-77.
146. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children With ADHD. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(12):1073–1086.
147. Kadesjö B, Gillberg C. The comorbidity of ADHD in the general population of Swedish school-age children. *J Child Psychol Psychiatry* 2001;42(4):487-92.
148. Hurtig T, Ebeling H, Taanila A, Miettunen J, Smalley S, McGough J, et al. ADHD and comorbid disorders in relation to family environment and symptom severity. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007;16(6):362-9.
149. Wilens TE, Biederman J, Brown S, Tanguay S, Monuteaux MC, Blake C, et al. Psychiatric comorbidity and functioning in clinically referred preschool children and school-age youths with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41(3):262-8.
150. Crystal DS, Ostrander R, Chen RS, August GJ. Multimethod assessment of psychopathology among DSM-IV subtypes of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: self-, parent, and teacher reports. *J Abnorm Child Psychol* 2001;29(3):189-205.

151. Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW, Corners CK, Emslie GJ, Jensen PS, et al. 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(6):642-57.
152. Kutcher S, Aman M, Brooks SJ, Buitelaar J, van Daalen E, Fegert J, et al. International consensus statement on attention-deficit/hyperactivity disorder ADHD and disruptive behaviour disorders DBDs: clinical implications and treatment practice suggestions. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14(1):11-28.
153. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA). Pharmacological Treatment Of ADHD. In: Canadian ADHD Practice Guidelines. Third Edition. Toronto: CADDRA 2011.
154. Biederman J, Spencer T, Wilens T. Evidence-based pharmacotherapy for attention-deficit hyperactivity disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004;7(1):77-97.
155. Pliszka SR. The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57(11):1385-90.
156. Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG, Heiligenstein JH, et al. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 2002;27(5):699-711.

157. Conners CK, Casat CD, Gualtieri CT, Weller E, Reader M, Reiss A, et al. Bupropion hydrochloride in attention deficit disorder with hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35(10):1314-21.
158. Lee PC, Niew WI, Yang HJ, Chen VC, Lin KC. A meta-analysis of behavioral parent training for children with attention deficit hyperactivity disorder. *Res Dev Disabil* 2012;33(6):2040-9.
159. Pelham WE Jr, Fabiano GA. Evidence-based psychosocial treatments for attention deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2008;37(1):184-214.
160. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; Steering Committee on Quality Improvement and Management, Wolraich M, Brown L, Brown RT, DuPaul G, et al. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics* 2011;128(5):1007-22.
161. Greenhill L, Kollins S, Abikoff H, McCracken J, Riddle M, Swanson J, et al. Efficacy and safety of immediate-release methylphenidate treatment for preschoolers with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45(11):1284-93.
162. Low KG, Gendaszek AE. Illicit use of psychostimulants among college students: a preliminary study. *Psychol Health Med* 2002;7(3):283–287
163. Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med* 2006;36(2):159-65.

164. Biederman J, Petty CR, Evans M, Small J, Faraone SV. How persistent is ADHD? A controlled 10-year follow-up study of boys with ADHD. *Psychiatry Res* 2010;177(3):299-304.
165. Biederman J, Petty CR, Clarke A, Lomedico A, Faraone SV. Predictors of persistent ADHD: An 11-year follow-up study. *J Psychiatr Res* 2011;45(2):150-5.
166. Biederman J, Monuteaux MC, Mick E, Spencer T, Wilens TE, Silva JM, et al. Young adult outcome of attention deficit hyperactivity disorder: a controlled 10-year follow-up study. *Psychol Med* 2006;36(2):167-79.
167. Mannuzza S, Klein RG, Moulton JL 3rd. Lifetime criminality among boys with attention deficit hyperactivity disorder: a prospective follow-up study into adulthood using official arrest records. *Psychiatry Res* 2008;160(3):237-46.
168. Klein RG, Mannuzza S, Olazagasti MA, Roizen E, Hutchison JA, Lashua EC, Castellanos FX. Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69(12):1295-303.
169. Biederman J, Monuteaux MC, Spencer T, Wilens TE, Faraone SV. Do stimulants protect against psychiatric disorders in youth with ADHD? A 10-year follow-up study. *Pediatrics* 2009;124(1):71-8
170. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori N. Isolation of melatonin, a pineal factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc* 1958;80 (10), 2587–2587

171. Carrillo-Vico A, Calvo JR, Abreu P, Lardone PJ, García-Mauriño S, Reiter RJ, et al. Evidence of melatonin synthesis by human lymphocytes and its physiological significance: possible role as intracrine, autocrine, and/or paracrine substance. *FASEB J* 2004;18(3):537-9.
172. Liu C, Fukuhara C, Wessel JH 3rd, Iuvone PM, Tosini G. Localization of Aanat mRNA in the rat retina by fluorescence in situ hybridization and laser capture microdissection. *Cell Tissue Res* 2004;315(2):197-201.
173. Pang SF, Brown GM, Grota LJ, Chambers JW, Rodman RL. Determination of N-acetylserotonin and melatonin activities in the pineal gland, retina, harderian gland, brain and serum of rats and chickens. *Neuroendocrinology* 1977;23(1):1-13.
174. Conti A, Conconi S, Hertens E, Skwarlo-Sonta K, Markowska M, Maestroni JM. Evidence for melatonin synthesis in mouse and human bone marrow cells. *J Pineal Res* 2000;28(4):193-202.
175. Champier J, Claustrat B, Besançon R, Eymin C, Killer C, Jouvet A, et al. Evidence for tryptophan hydroxylase and hydroxy-indol-O-methyl-transferase mRNAs in human blood platelets. *Life Sci* 1997;60(24):2191-7.
176. Slominski A, Pisarchik A, Semak I, Sweatman T, Wortsman J, Szczesniwski A, et al. Serotonergic and melatonergic systems are fully expressed in human skin. *FASEB J* 2002;16(8):896-8.

177. Raikhlin NT, Kvetnoy IM. Melatonin and enterochromaffine cells. *Acta Histochem* 1976;55(1):19-24.
178. Zawilska JB, Skene DJ, Arendt J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol Rep* 2009;61(3):383-410.
179. Zimmermann RC, McDougale CJ, Schumacher M, Olcese J, Mason JW, Heninger GR, et al. Effects of acute tryptophan depletion on nocturnal melatonin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76(5):1160-4.
180. Viswanathan M, Siow YL, Paulose CS, Dakshinamurti K. Pineal indoleamine metabolism in pyridoxine-deficient rats. *Brain Res* 1988;473(1):37-42.
181. Fournier I, Ploye F, Cottet-Emard JM, Brun J, Claustrat B. Folate deficiency alters melatonin secretion in rats. *J Nutr* 2002;132(9):2781-4.
182. Cahill GM, Besharse JC. Circadian regulation of melatonin in the retina of *Xenopus laevis*: limitation by serotonin availability. *J Neurochem* 1990;54(2):716-9.
183. Bernard M, Klein DC, Zatz M. Chick pineal clock regulates serotonin N-acetyltransferase mRNA rhythm in culture. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94(1):304-9.
184. Macchi MM, Bruce JN. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol* 2004;25(3-4):177-95.

185. Bojkowski CJ, Aldhous ME, English J, Franey C, Poulton AL, Skene DJ, et al. Suppression of nocturnal plasma melatonin and 6-sulphatoxymelatonin by bright and dim light in man. *Horm Metab Res* 1987;19(9):437-40.
186. Benloucif S, Burgess HJ, Klerman EB, Lewy AJ, Middleton B, Murphy PJ, et al. Measuring melatonin in humans. *J Clin Sleep Med* 2008;4(1):66-9.
187. Bojkowski CJ, Arendt J, Shih MC, Markey SP. Melatonin secretion in humans assessed by measuring its metabolite, 6-sulfatoxymelatonin. *Clin Chem* 1987;33(8):1343-8.
188. Dubocovich ML, Delagrange P, Olcese J. Melatonin receptors, introduction. IUPHAR database (IUPHAR-DB), Last modified on 08/05/2009.
<http://www.iuphardb.org/DATABASE/FamilyIntroductionForward?familyId=39>. 25 Mart 2014 tarihinde ulaşılmıştır.
189. Nosjean O, Ferro M, Coge F, Beauverger P, Henlin JM, Lefoulon F, et al. Identification of the melatonin-binding site MT3 as the quinone reductase 2. *J Biol Chem* 2000;275(40):31311-7.
190. von Gall C, Stehle JH, Weaver DR. Mammalian melatonin receptors: molecular biology and signal transduction. *Cell Tissue Res* 2002;309(1):151-62.
191. Uz T, Arslan AD, Kurtuncu M, Imbesi M, Akhisaroglu M, Dwivedi Y, et al. The regional and cellular expression profile of the melatonin receptor MT1 in the central dopaminergic system. *Brain Res Mol Brain Res* 2005;136(1-2):45-53.

192. Mazzucchelli C, Pannacci M, Nonno R, Lucini V, Fraschini F, Stankov BM. The melatonin receptor in the human brain: cloning experiments and distribution studies. *Brain Res Mol Brain Res* 1996;39(1-2):117-26.
193. Savaskan E, Ayoub MA, Ravid R, Angeloni D, Fraschini F, Meier F et al. Reduced hippocampal MT2 melatonin receptor expression in Alzheimer's disease. *J Pineal Res* 2005;38(1):10-6.
194. Al-Ghoul WM, Herman MD, Dubocovich ML. Melatonin receptor subtype expression in human cerebellum. *Neuroreport* 1998;9(18):4063-8.
195. Reppert SM, Godson C, Mahle CD, Weaver DR, Slaugenhaupt SA, Gusella JF. Molecular characterization of a second melatonin receptor expressed in human retina and brain: the Mel1b melatonin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92(19):8734-8.
196. Ekmekcioglu C, Haslmayer P, Philipp C, Mehrabi MR, Glogar HD, Grimm M, et al. Expression of the MT1 melatonin receptor subtype in human coronary arteries. *J Recept Signal Transduct Res* 2001;21(1):85-91.
197. Carrillo-Vico A, García-Mauriño S, Calvo JR, Guerrero JM. Melatonin counteracts the inhibitory effect of PGE2 on IL-2 production in human lymphocytes via its mt1 membrane receptor. *FASEB J* 2003;17(6):755-7.
198. Sjöblom M, Jedstedt G, Flemström G. Peripheral melatonin mediates neural stimulation of duodenal mucosal bicarbonate secretion. *J Clin Invest* 2001;108(4):625-33.

199. Alexiuk NA, Uddin M, Vriend J. Melatonin increases the in situ activity of tyrosine hydroxylase in the mediobasal hypothalamus of male syrian hamsters. *Life Sci* 1996;59(8):687-94.
200. Moyer RW, Kennaway DJ. Immunohistochemical localization of serotonin receptors in the rat suprachiasmatic nucleus. *Neurosci Lett* 1999;271(3):147-50.
201. Luo AH, Aston-Jones G. Circuit projection from suprachiasmatic nucleus to ventral tegmental area: a novel circadian output pathway. *Eur J Neurosci* 2009;29(4):748-60.
202. de Bodinat C, Guardiola-Lemaitre B, Mocaër E, Renard P, Muñoz C, Millan MJ. Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9(8):628-42.
203. Moore RY. Suprachiasmatic nucleus in sleep–wake regulation. *Sleep Med* 2007;8 Suppl 3:27-33.
204. Frungieri MB, Mayerhofer A, Zitta K, Pignataro OP, Calandra RS, Gonzalez-Calvar SI. Direct effect of melatonin on Syrian hamster testes: melatonin subtype 1a receptors, inhibition of androgen production, and interaction with the local corticotropin-releasing hormone system. *Endocrinology* 2005;146(3):1541-52.
205. Tsuzuki K, Okamoto-Miunu K, Mizuno K. Effects of humid heat exposure on sleep, thermoregulation, melatonin and microclimate. *J Therm Biol* 2004; 29(1):31-36.

206. Blask DE, Brainard GC, Dauchy RT, Hanifin JP, Davidson LK, Krause JA, et al. Melatonin-depleted blood from premenopausal women exposed to light at night stimulates growth of human breast cancer xenografts in nude rats. *Cancer Res* 2005;65(23):11174-84.
207. Sainz RM, Mayo JC, Rodriguez C, Tan DX, Lopez-Burillo S, Reiter RJ. Melatonin and cell death: differential actions on apoptosis in normal and cancer cells. *Cell Mol Life Sci* 2003;60(7):1407-26.
208. Hill SM, Frasch T, Xiang S, Yuan L, Duplessis T, Mao L. Molecular mechanisms of melatonin anticancer effects. *Integr Cancer Ther* 2009;8(4):337-46.
209. Tan DX, Reiter RJ, Manchester LC, Yan MT, El-Sawi M, Sainz RM, et al. Chemical and physical properties and potential mechanisms: melatonin as a broad spectrum antioxidant and free radical scavenger. *Curr Top Med Chem* 2002;2(2):181-97.
210. Ozturk G, Coşkun S, Erbaş D, Hasanoglu E. The effect of melatonin on liver superoxide dismutase activity, serum nitrate and thyroid hormone levels. *Jpn J Physiol* 2000;50(1):149-53.
211. Barlow-Walden LR, Reiter RJ, Abe M, Pablos M, Menendez-Pelaez A, Chen LD et al. Melatonin stimulates brain glutathione peroxidase activity. *Neurochem Int* 1995;26(5):497-502.

212. Tomás-Zapico C, Coto-Montes A. A proposed mechanism to explain the stimulatory effect of melatonin on antioxidative enzymes. *J Pineal Res* 2005;39(2):99-104.
213. Winiarska K, Fraczyk T, Malinska D, Drozak J, Bryla J. Melatonin attenuates diabetes-induced oxidative stress in rabbits. *J Pineal Res* 2006;40(2):168-76.
214. Urata Y, Honma S, Goto S, Todoroki S, Iida T, Cho S, et al. Melatonin induces gamma-glutamylcysteine synthetase mediated by activator protein-1 in human vascular endothelial cells. *Free Radic Biol Med* 1999;27(7-8):838-47.
215. Erat M, Ciftci M. Effect of melatonin on enzyme activities of glutathione reductase from human erythrocytes in vitro and from rat erythrocytes in vivo. *Eur J Pharmacol* 2006;537(1-3):59-63.
216. Bettahi I, Pozo D, Osuna C, Reiter RJ, Acuña-Castroviejo D, Guerrero JM. Melatonin reduces nitric oxide synthase activity in rat hypothalamus. *J Pineal Res* 1996;20(4):205-10.
217. Longoni B, Salgo MG, Pryor WA, Marchiafava PL. Effects of melatonin on lipid peroxidation induced by oxygen radicals. *Life Sci* 1998;62(10):853-9.
218. Milczarek R, Klimek J, Zelewski L. Melatonin inhibits NADPH-dependent lipid peroxidation in human placental mitochondria. *Horm Metab Res* 2000;32(2):84-5.

219. Vijayalaxmi, Reiter RJ, Herman TS, Meltz ML. Melatonin reduces gamma radiation-induced primary DNA damage in human blood lymphocytes. *Mutat Res* 1998;397(2):203-8.
220. Mayo JC, Tan DX, Sainz RM, Natarajan M, Lopez-Burillo S, Reiter RJ. Protection against oxidative protein damage induced by metal-catalyzed reaction or alkylperoxyl radicals: comparative effects of melatonin and other antioxidants. *Biochim Biophys Acta* 2003;1620(1-3):139-50.
221. Sliwinski T, Rozej W, Morawiec-Bajda A, Morawiec Z, Reiter R, Blasiak J. Protective action of melatonin against oxidative DNA damage: chemical inactivation versus base-excision repair. *Mutat Res* 2007;634(1-2):220-7.
222. Li XJ, Gu J, Lu SD, Sun FY. Melatonin attenuates MPTP-induced dopaminergic neuronal injury associated with scavenging hydroxyl radical. *J Pineal Res* 2002;32(1):47-52.
223. Matuszak Z, Reszka K, Chignell CF. Reaction of melatonin and related indoles with hydroxyl radicals: EPR and spin trapping investigations. *Free Radic Biol Med* 1997;23(3):367-72.
224. Ebelt H, Peschke D, Brömme HJ, Mörke W, Blume R, Peschke E. Influence of melatonin on free radical-induced changes in rat pancreatic beta-cells in vitro. *J Pineal Res* 2000;28(2):65-72.
225. Cagnoli CM, Atabay C, Kharlamova E, Manev H. Melatonin protects neurons from singlet oxygen-induced apoptosis. *J Pineal Res* 1995;18(4):222-6.

226. Matuszak Z, Bilaska MA, Reszka KJ, Chignell CF, Bilski P. Interaction of singlet molecular oxygen with melatonin and related indoles. *Photochem Photobiol* 2003;78(5):449-55.
227. Zang LY, Cosma G, Gardner H, Vallyathan V. Scavenging of reactive oxygen species by melatonin. *Biochim Biophys Acta* 1998;1425(3):469-77.
228. Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ, Plummer BF, Limson J, Weintraub ST, et al. Melatonin directly scavenges hydrogen peroxide: a potentially new metabolic pathway of melatonin biotransformation. *Free Radic Biol Med* 2000;29(11):1177-85.
229. Dellegar SM, Murphy SA, Bourne AE, DiCesare JC, Purser GH. Identification of the factors affecting the rate of deactivation of hypochlorous acid by melatonin. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257(2):431-9.
230. Noda Y, Mori A, Liburdy R, Packer L. Melatonin and its precursors scavenge nitric oxide. *J Pineal Res* 1999;27(3):159-63.
231. Gilad E, Cuzzocrea S, Zingarelli B, Salzman AL, Szabó C. Melatonin is a scavenger of peroxynitrite. *Life Sci* 1997;60(10):PL169-74.
232. Reiter RJ, Paredes SD, Manchester LC, Tan DX. Reducing oxidative/nitrosative stress: a newly-discovered genre for melatonin. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2009;44(4):175-200.

233. Reiter RJ, Tan DX, Gitto E, Sainz RM, Mayo JC, Leon J, et al. Pharmacological utility of melatonin in reducing oxidative cellular and molecular damage. *Pol J Pharmacol* 2004;56(2):159-70.
234. Benedetti F, Serretti A, Colombo C, Barbini B, Lorenzi C, Campori E, et al. Influence of CLOCK gene polymorphism on circadian mood fluctuation and illness recurrence in bipolar depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;123B(1):23-6.
235. Nievergelt CM, Kripke DF, Barrett TB, Burg E, Remick RA, Sadvnick AD, et al. Suggestive evidence for association of the circadian genes PERIOD3 and ARNTL with bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006;141B(3):234-41.
236. Rubin RT, Heist EK, McGeoy SS, Hanada K, Lesser IM. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression: XI. Serum melatonin measures in patients and matched control subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49(7):558-67.
237. Khaleghipour S, Masjedi M, Ahade H, Enayate M, Pasha G, Nadery F, et al. Morning and nocturnal serum melatonin rhythm levels in patients with major depressive disorder: an analytical cross-sectional study. *Sao Paulo Med J* 2012;130(3):167-72.
238. Crasson M, Kjiri S, Colin A, Kjiri K, L'Hermite-Baleriaux M, Anseau M, et al. Serum melatonin and urinary 6-sulfatoxymelatonin in major depression. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29(1):1-12.

239. Voderholzer U, Laakmann G, Becker U, Haag C, Baghai T, Riemann D, et al. Circadian profiles of melatonin in melancholic depressed patients and healthy subjects in relation to cortisol secretion and sleep. *Psychiatry Res* 1997;71(3):151-61.
240. Szymanska A, Rabe-Jablonska J, Karasek M. Diurnal profile of melatonin concentrations in patients with major depression: relationship to the clinical manifestation and antidepressant treatment. *Neuro Endocrinol Lett* 2001;22(3):192-8.
241. Dallspezia S, Benedetti F. Melatonin, circadian rhythms, and the clock genes in bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2009;11(6):488-93.
242. Kennedy SH, Kutcher SP, Ralevski E, Brown GM. Nocturnal melatonin and 24-hour 6-sulphatoxymelatonin levels in various phases of bipolar affective disorder. *Psychiatry Res* 1996;63(2-3):219-22.
243. Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Rosenthal NE. Manic-depressive patients may be supersensitive to light. *Lancet* 1981;1(8216):383-4.
244. Morera-Fumero AL, Abreu-Gonzalez P. Role of Melatonin in Schizophrenia. *Int J Mol Sci* 2013;14(5):9037-50.
245. Tordjman S, Anderson GM, Pichard N, Charbuy H, Touitou Y. Nocturnal excretion of 6-sulphatoxymelatonin in children and adolescents with autistic disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57(2):134-8.

246. Tordjman S, Anderson GM, Bellissant E, Botbol M, Charbuy H, Camus F, et al. Day and nighttime excretion of 6-sulphatoxymelatonin in adolescents and young adults with autistic disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2012;37(12):1990-7.
247. Catapano F, Monteleone P, Fuschino A, Maj M, Kemali D. Melatonin and cortisol secretion in patients with primary obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1992;44(3):217-25.
248. Dereboy Ç, Şenol S, Şener Ş, Dereboy F. Connors anababa derecelendirme ölçeği uyarlama çalışması. X. Ulusal Psikoloji Kongresi, Ankara 1998.
249. Dereboy Ç, Şenol S, Şener Ş, Dereboy F. Connors Kısa Form Öğretmen ve Ana Baba Derecelendirme Ölçeklerinin Geçerliği. *Türk Psikiyatri Derneği* 2007;18(1): 48-58.
250. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36(7):980-8.
251. Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, Kültür EÇ, Akdemir D, Taner Y. Okul çağı çocukları için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi-şimdi ve yaşam boyu şekli türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenilirliği. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 2004; 11(3): 109-116.
252. Klante G, Brinschwitz T, Secci K, Wollnik F, Steinlechner S. Creatinine is an appropriate reference for urinary sulphatoxymelatonin of laboratory animals and humans. *J Pineal Res* 1997;23(4):191-7.

253. Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J. The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition?. *World Psychiatry* 2003;2(2):104-13.
254. Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005;366(9481):237-48.
255. Cortese S. The neurobiology and genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): what every clinician should know. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16(5):422-33.
256. Arendt J, Bojkowski C, Franey C, Wright J, Marks V. Immunoassay of 6-hydroxymelatonin sulfate in human plasma and urine: abolition of the urinary 24-hour rhythm with atenolol. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60(6):1166-73.
257. Murphy PJ, Myers BL, Badia P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs alter body temperature and suppress melatonin in humans. *Physiol Behav* 1996;59(1):133-9.
258. Skene DJ, Bojkowski CJ, Arendt J. Comparison of the effects of acute fluvoxamine and desipramine administration on melatonin and cortisol production in humans. *Br J Clin Pharmacol* 1994;37(2):181-6.
259. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Mental health in the United States. Prevalence of diagnosis and medication treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder--United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;54(34):842-7.

260. Durukan İ, Karaman D, Kara K, Türker T, Tufan AE, Yalçın Ö, et al. Çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine başvuran hastalarda tanı dağılımı. *Düşünen Adam* 2011;24, 113-120
261. Pineda D, Ardila A, Rosselli M, Arias BE, Henao GC, Gomez LF, et al. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in 4-to 17-year-old children in the general population. *J Abnorm Child Psychol* 1999;27(6):455-62.
262. Erdem G, Pak MD. Çocuk Ve Ergenlerde Dikkat Eksikliği Ve Hiperaktivite Bozukluğunun Sosyo-Demografik Olarak İncelenmesi Üzerine Bir Çalışma: Ardahan Örneği. *Journal Of Society & Social Work* 2012; 23(2).
263. Aktepe E. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanısı Konan Çocuk ve Ergenlerde Eş Tanılar ve Sosyodemografik Özellikler. In *Yeni Symposium* 2011; 49(4)
264. Boyle MH, Lipman EL. Do places matter? Socioeconomic disadvantage and behavioral problems of children in Canada. *J Consult Clin Psychol* 2002;70(2):378-89.
265. Wymbs BT, Pelham WE Jr, Molina BS, Gnagy EM, Wilson TK, Greenhouse JB, et al. Rate and predictors of divorce among parents of youths with ADHD. *J Consult Clin Psychol* 2008;76(5):735-44.
266. Rowland AS, Skipper BJ, Umbach DM, Rabiner DL, Campbell RA, Naftel AJ, et al. The Prevalence of ADHD in a Population-Based Sample. *J Atten Disord* 2013.

267. Richa S, Rohayem J, Chammai R, Kazour F, Haddad R, Hleis S, et al. ADHD Prevalence in Lebanese School-Age Population. *J Atten Disord* 2014;18(3):242-6.
268. Råstam M, Täljemark J, Tajnia A, Lundström S, Gustafsson P, Lichtenstein P, et al. Eating Problems and Overlap with ADHD and Autism Spectrum Disorders in a Nationwide Twin Study of 9-and 12-Year-Old Children. *ScientificWorldJournal* 2013;2013:315429.
269. Dempsey A, Dyehouse J, Schafer J. The relationship between executive function, AD/HD, overeating, and obesity. *West J Nurs Res* 2011;33(5):609-29.
270. Waldhauser F, Weiszenbacher G, Tatzer E, Gisinger B, Waldhauser M, Schemper M, et al. Alterations in nocturnal serum melatonin levels in humans with growth and aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66(3):648-52.
271. Salti R, Galluzzi F, Bindi G, Perfetto F, Tarquini R, Halberg F, et al. Nocturnal melatonin patterns in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(6):2137-44.
272. Cavallo A, Dolan LM. 6-Hydroxymelatonin sulfate excretion in human puberty. *J Pineal Res* 1996;21(4):225-30.
273. Griefahn B, Bröde P, Blaszkewicz M, Remer T. Melatonin production during childhood and adolescence: a longitudinal study on the excretion of urinary 6-hydroxymelatonin sulfate. *J Pineal Res* 2003;34(1):26-31.

274. Young IM, Francis PL, Leone AM, Stovell P, Silman RE. Constant pineal output and increasing body mass account for declining melatonin levels during human growth and sexual maturation. *J Pineal Res* 1988;5(1):71-85.
275. Molina-Carballo A, Naranjo-Gómez A, Uberos J, Justicia-Martínez F, Ruiz-Ramos MJ, Cubero-Millán I, et al. Methylphenidate effects on blood serotonin and melatonin levels may help to synchronise biological rhythms in children with ADHD. *J Psychiatr Res* 2013;47(3):377-83.
276. Nováková M, Paclt I, Ptáček R, Kuželová H, Hájek I, Sumová A. Salivary melatonin rhythm as a marker of the circadian system in healthy children and those with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Chronobiol Int* 2011;28(7):630-7.
277. Lahti TA, Partonen T. CREM mutations and ADHD symptoms. *Med Hypotheses* 2009;72(5):544-5.
278. Konofal E, Lecendreux M, Bouvard MP, Mouren-Simeoni MC. High levels of nocturnal activity in children with attention-deficit hyperactivity disorder: A video analysis. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001;55(2):97-103.
279. Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJ, Gunning WB. Idiopathic chronic sleep onset insomnia in attention-deficit/hyperactivity disorder: a circadian rhythm sleep disorder. *Chronobiol Int* 2005;22(3):559-70.
280. Kim HW, Yoon IY, Cho SC, Kim BN, Chung S, Lee H, et al. The effect of OROS methylphenidate on the sleep of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2010;25(2):107-15.

281. Sobanski E, Schredl M, Kettler N, Alm B. Sleep in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) before and during treatment with methylphenidate: a controlled polysomnographic study. *Sleep* 2008;31(3):375-81.
282. Siegel JM. Sleep viewed as a state of adaptive inactivity. *Nat Rev Neurosci* 2009;10(10):747-53.
283. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 2002;418(6901):935-41.
284. Moore RY. Neural control of the pineal gland. *Behav Brain Res* 1996;73(1-2):125-30.
285. Slats D, Claassen JA, Verbeek MM, Overeem S. Reciprocal interactions between sleep, circadian rhythms and Alzheimer's disease: focus on the role of hypocretin and melatonin. *Ageing Res Rev* 2013;12(1):188-200.
286. Dubocovich ML. Melatonin receptors: role on sleep and circadian rhythm regulation. *Sleep Med* 2007;8 Suppl 3:34-42.
287. Challet E. Minireview: Entrainment of the suprachiasmatic clockwork in diurnal and nocturnal mammals. *Endocrinology* 2007;148(12):5648-55.
288. Zisapel N. Melatonin–dopamine interactions: from basic neurochemistry to a clinical setting. *Cell Mol Neurobiol* 2001;21(6):605-16.

289. Solanto MV. Dopamine dysfunction in AD/HD: integrating clinical and basic neuroscience research. *Behav Brain Res* 2002;130(1-2):65-71.
290. Vaidya CJ, Austin G, Kirkorian G, Ridlehuber HW, Desmond JE, Glover GH, et al. Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95(24):14494-9.
291. Volkow ND, Wang G, Fowler JS, Logan J, Gerasimov M, Maynard L, et al. Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain. *J Neurosci* 2001;21(2):RC121.
292. Iuvone PM, Tosini G, Pozdeyev N, Haque R, Klein DC, Chaurasia SS. Circadian clocks, clock networks, arylalkylamine N-acetyltransferase, and melatonin in the retina. *Prog Retin Eye Res* 2005;24(4):433-56.
293. Simonneaux V, Poirel VJ, Garidou ML, Nguyen D, Diaz-Rodriguez E, Pévet P. Daily rhythm and regulation of clock gene expression in the rat pineal gland. *Brain Res Mol Brain Res* 2004;120(2):164-72.
294. Uz T, Akhisaroglu M, Ahmed R, Manev H. The pineal gland is critical for circadian *Period1* expression in the striatum and for circadian cocaine sensitization in mice. *Neuropsychopharmacology* 2003;28(12):2117-23.
295. Christ E, Pfeffer M, Korf HW, von Gall C. Pineal melatonin synthesis is altered in *Period1* deficient mice. *Neuroscience* 2010;171(2):398-406.

296. Imbesi M, Yildiz S, Dirim Arslan A, Sharma R, Manev H, Uz T. Dopamine receptor-mediated regulation of neuronal “clock” gene expression. *Neuroscience* 2009;158(2):537-44.
297. Kalsbeek A, Garidou ML, Palm IF, Van Der Vliet J, Simonneaux V, Pévet P, et al. Melatonin sees the light: blocking GABA-ergic transmission in the paraventricular nucleus induces daytime secretion of melatonin. *Eur J Neurosci* 2000;12(9):3146-54.
298. Edden RA, Crocetti D, Zhu H, Gilbert DL, Mostofsky SH. Reduced GABA concentration in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69(7):750-3.
299. Abou-Khadra MK, Amin OR, Shaker OG, Rabah TM. Parent-reported sleep problems, symptom ratings, and serum ferritin levels in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a case control study. *BMC Pediatr* 2013;13:217.
300. Oner O, Alkar OY, Oner P. Relation of ferritin levels with symptom ratings and cognitive performance in children with attention deficit-hyperactivity disorder. *Pediatr Int* 2008;50(1):40-4.
301. Cavallo A, Ritschel WA. Pharmacokinetics of melatonin in human sexual maturation. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(5):1882-6.
302. Bubenik GA, Konturek SJ. Melatonin and aging: prospects for human treatment. *J Physiol Pharmacol* 2011;62(1):13-9.

EKLER

Ek-1

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Çocuğun

Adı Soyadı:

Okul/Eğitim süresi:

Cinsiyet:

Adres:

Doğum Tarihi:

Tel:

Boy/Kilo:

Özgeçmiş:

Soygeçmiş:

Tıbbi:

Tıbbi:

Ruhsal:

Ruhsal:

Annenin

Babanın

Adı Soyadı:

Adı Soyadı:

Eğitim durumu/süresi:

Eğitim durumu/süresi:

Meslek durumu:

Meslek durumu:

Ek-2**CONNERS' Anne-Baba Derecelendirme Ölçeği**

Adı Soyadı:

Doğum tarihi(çocuğun): / /

	Hiçbir zaman	Nadiren	Sıklıkla	Her zaman
1. Eli boş durmaz, sürekli bir şeylerle oynar (<i>Tırnak, parmak, giysi gibi</i>).	()	()	()	()
2. Büyüklere arsız ve küstah davranır.	()	()	()	()
3. Arkadaşlık kurmada ve sürdürmede zorlanır.	()	()	()	()
4. Çabuk heyecanlıdır, ataktır.	()	()	()	()
5. Her şeye karışır ve yönetmek ister	()	()	()	()
6. Bir şeyler çiğner veya emer (<i>Parmak, giysi, örtü gibi</i>).	()	()	()	()
7. Sık sık ve kolayca ağlar.	()	()	()	()
8. Her an sataşmaya hazırdır.	()	()	()	()
9. Hayallere dalar.	()	()	()	()
10. Zor öğrenir.	()	()	()	()
11. Kıpır kıpırdır, tez canlıdır.	()	()	()	()
12. Ürkektir (<i>Yeni durum, insan ve yerlerden</i>).	()	()	()	()
13. Yerinde duramaz, her an harekete hazırdır.	()	()	()	()
14. Zarar verir.	()	()	()	()
15. Yalan söyler, masallar uydurur.	()	()	()	()
16. Utangaçtır.	()	()	()	()
17. Yaşlılarından daha sık başını derde sokar.	()	()	()	()
18. Yaşlılarından farklı konuşur (<i>çocuksu konuşma, kekeleme, zor anlaşılma gibi</i>).	()	()	()	()
19. Hatalarını kabullenmez, başkalarını suçlar.	()	()	()	()
20. Kavgacıdır.	()	()	()	()
21. Somurtkan ve asık suratlıdır.	()	()	()	()
22. Çalma huyu vardır.	()	()	()	()
23. Söz dinlemez veya isteksiz ve zoraki dinler.	()	()	()	()

24. Başkalarına göre endişelidir (<i>yalnız kalma, hastalanma, ölüm konusunda</i>).	()	()	()	()
25. Başladığı işin sonunu getiremez.	()	()	()	()
26. Hassastır, kolay incinir.	()	()	()	()
27. Kabadayılık taslar, başkalarını rahatsız eder.	()	()	()	()
28. Tekrarlayıcı, durduramadığı hareketleri vardır.	()	()	()	()
29. Kaba ve acımasızdır.	()	()	()	()
30. Yaşına göre daha çocuksudur.	()	()	()	()
31. Dikkati kolay dağılır ya da uzun süre dikkatini toplayamaz.	()	()	()	()
32. Baş ağrıları olur.	()	()	()	()
33. Ruh halinde ani ve göze batan değişiklikler olur.	()	()	()	()
34. Kurallar ve kısıtlamalardan hoşlanmaz ve uymaz.	()	()	()	()
35. Sürekli kavga eder.	()	()	()	()
36. Kardeşleriyle iyi geçinemez.	()	()	()	()
37. Zora gelemez.	()	()	()	()
38. Diğer çocukları rahatsız eder.	()	()	()	()
39. Genelde hoşnutsuz bir çocuktur.	()	()	()	()
40. Yeme sorunları vardır (<i>iştahsızdır, yemek sırasında sofradan sık sık kalkar</i>).	()	()	()	()
41. Karın ağrıları olur.	()	()	()	()
42. Uyku sorunları vardır (<i>uykuya kolay dalamaz, geceleri kalkar, çok erken uyanır</i>).	()	()	()	()
43. Çeşitli ağrı ve sancıları olur.	()	()	()	()
44. Bulantı – kusmaları olur.	()	()	()	()
45. Aile içinde daha az kayırdığını düşünür.	()	()	()	()
46. Övünür, böbürlenir.	()	()	()	()
47. İtilip, kakılmaya müsaittir.	()	()	()	()
48. Dışkılama sorunları vardır (<i>sık ishaller, kabızlık ve düzensiz tuvalet alışkanlığı gibi</i>).	()	()	()	()

Ek-3

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ

(Çalışma grubu için)

“*Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanılı Hastalarda İdrar 6-OH Melatonin Sulfat düzeyleri ve Etyopatogenezdeki Yeri*” 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 *Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanılı Hastalarda İdrar 6-OH Melatonin Sulfat düzeyleri ve Etyopatogenezdeki Yerini* araştırmayı amaçladık.

- Ülkemizde daha önce melatoninin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu etiolojisindeki yeriyle ilgili bir çalışma yapılmamıştır.
- Araştırmada yer alması için öngörülen süre yaklaşık en az 30 dakika en fazla 90 dakikadır.
- Araştırmada 60 kişinin katılımı planlanmıştır. Araştırma Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Biyokimya Anabilim Dallarında yapılacaktır.

Bu çalışmaya katılmamalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar vererseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. Şu

anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahiptir.

Bu çalışmaya katılırsam beni neler bekliyor?

Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, 24 saatlik idrar, gece ve gündüz ayrı ayrı toplanmanız gerekmektedir. Bu örnekte 6-OH Melatonin Sulfat düzeyleri araştırılacaktır.

Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?

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

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir?

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

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz çalışma boyunca hekiminiz tarafından gizli tutulacaktır. Çalışmanın sonunda, bu bilgiler hakkında bilgi istemeye hakkınız vardır. Yazılı izniniz olmadan, sizinle ilgili tıbbi bilgiler başka kimse tarafından görülemez ve açıklanamaz. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde bilimsel yayınlarda kullanılabilir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?

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

ADI : Ahmet BÜBER
GÖREVİ : Araştırma görevlisi
TELEFON : 0258 4440728/5075

(Gönüllünün/Hastanın Beyanı)

PAÜTF Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim dalında, Dr. Ahmet BÜBER 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 girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim).***
- c. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı/hekim, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.**

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr.Ahmet BÜBER' i 4440728/5075, PAÜ Çocuk ve ergen Psikiyatri A.D. 'den arayabileceğimi biliyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı	Katılımcının velisi
Adı, soyadı:	Adı, soyadı:
Adres:	Adres:
Tel:	Tel:
İmza:	İmza:
Tarih:	Tarih:

Görüşme tanığı	Bilgilendiren Uzman Hekim*
Adı soyadı, unvanı:	Adı, soyadı: Doç. Dr. Burcu ÇAKALOZ
Adres:	Adres: PAÜ Çocuk ve Ergen RSH AD
Tel:	Tel: 02584440728/5015
İmza:	

***Sağlık Bakanlığı İlaç Eczacılık Genel Müdürlüğünün 28 Ocak 2010 tarih ve B.10.0.İEG.0.15.00.01/006441 sayılı yazısı gereği gönüllüyü bilgilendirmeye Araştırma konusuyla yakından ilgili uzman hekim.**

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ
(Sağlıklı kontrol grubu için)

Doç. Dr. Burcu ÇAKALOZ' un sorumlu araştırmacısı olduğu, “6-OH Melatonin Sulfat düzeyleri ve Etyopatogenezdeki Yeri” isimli bir araştırma yapılması planlanmaktadır.

Çalışmanın amacı Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nun etiyolosini daha iyi anlamaktır.

Bu çalışmanın bilimsel olarak yürütülebilmesi için, araştırmaya katılan hasta kişiler dışında, sağlıklı kişilerden 24 saatlik idrar, gece ve gündüz ayrı ayrı toplanması gerekmektedir. Bu sayede, hasta kişilerin verileri, siz sağlıklı kişiler ile karşılaştırılabilecektir.

Bu çalışmaya, “**sağlıklı kontrol grubu**” olarak katılmayı kabul ederseniz, sizden istenen tek şey, 24 saatlik idrar, gece ve gündüz ayrı ayrı toplamanızdır.

Vereceğiniz örnekte 6-OH Melatonin Sulfat düzeyleri araştırılacaktır. Çalışma doktorunuz sizden elde edilen sonuçları, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimliğiniz gizli tutulacaktır.

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirsiniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir.

(Katılımcının Beyanı)

PAÜTF Anabilim dalında, Dr..... tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu koşullarla “sağlıklı kontrol grubu” olarak, kez, işlemi kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı
Adı, soyadı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih:

Katılımcının velisi
Adı, soyadı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih:

Katılımcı ile görüşen araştırmacı:
Adı soyadı, unvanı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih: