

**T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU VE EŞLİK EDEN YIKICI
DAVRANIŞ BOZUKLUKLARINDA KİNÜRENİN YOLAĞININ ROLÜ**

DR. EBRU SAĞLAM BASKIN

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2019



**T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU VE EŞLİK EDEN YIKICI
DAVRANIŞ BOZUKLUKLARINDA KİNÜRENİN YOLAĞININ ROLÜ**

DR. EBRU SAĞLAM BASKIN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. AYHAN BİLGİÇ

KONYA, 2019

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının planlanmasında ve yazımına büyük katkı sağlayan, bilgi ve tecrübesi ile desteğini esirgemeyen, mesleki disiplin ve iş ahlakını örnek alacağım tez danışmanım sayın Prof. Dr. Ayhan Bilgiç'e;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Doç. Dr. Ömer Faruk Akça'ya ve Öğr. Üyesi Dr. Semih Erden'e;

Erişkin psikiyatri rotasyonum sırasında desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen başta birlikte birebir çalışma imkanı bulduğum Prof. Dr. Rahim Kucur ve Prof. Dr. Adem Aydın olmak üzere erişkin psikiyatrisi kliniğinde görev yapan tüm hocalarıma, Çocuk Nöroloji rotasyonum sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Prof. Dr. Hüseyin Çaksen'e;

Tezimin biyokimya aşamalarında yardımcı olan Doç. Dr. Sedat Abuşoğlu, Prof. Dr. Ali Ünlü ve Doç. Dr. Abdullah Sivrikaya'ya;

Uzmanlık eğitimim boyunca dostluğunu hep yanımda hissettiğim başta Dr. Betül Akbaş İleri olmak üzere birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, tüm psikologlarımıza, hemşirelerimize, sekreterlerimize ve personelimize;

Tez çalışmama katılan bütün çocuklara ve ailelerine;

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan, yaşamımın her alanında her zaman yanımda olan kıymetli annem Cevriye Sağlam, babam Mustafa Sağlam'a, kardeşlerim Erhan ve Ülkü' ye;

Herşeyden önce beni sonsuz sevgi ve özveriyle destekleyen sevgili eşim Veysel'e;

Tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

ÖZET

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU VE EŞLİK EDEN YIKICI DAVRANIŞ BOZUKLUKLARINDA KİNÜRENİN YOLAĞININ ROLÜ

EBRU SAĞLAM BASKIN, UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2019

Amaç: Bu çalışmada sadece dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tanısı alan, DEHB ile birlikte karşıt olma karşı gelme bozukluğu (KOKGB) ek tanısı alan (DEHB+KOKGB) ve DEHB ile birlikte davranım bozukluğu (DB) ek tanısı alan (DEHB+DB) çocuk ve ergenlerde ve sağlıklı kontrol grubunda periferik dolaşımdaki kinürenin yolağı metabolit düzeylerinin, kinürenin yolağındaki enzim aktivitelerinin ve nöroprotektif aktivite düzeyini yansıttığı düşünölen kinürenik asit/3-hidroksikinürenin oranının incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca kinürenin yolağı metabolit düzeyleri, enzim aktiviteleri ve nöroprotektif aktivite düzeyi ile DEHB, KOKGB ve DB belirti şiddetleri ve reaktif, proaktif ve toplam agresyon düzeyleri arasındaki ilişkinin değeriendirilmesi hedeflenmiştir.

Yöntem:Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Faköltesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğı'ne başvuran, 8-18 yaş arası, 46 DEHB, 43 DEHB+KOKGB ve 33 DEHB+DB tanılı olgu ile herhangi bir psikiyatrik bozukluğu bulunmayan 50 sağlıklı çocuk ve ergen dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan tüm katılımcılara psikiyatrik bozuklukların belirlenebilmesi için yarı yapılandırılmış bir psikiyatrik görüşme ölçeğı olan Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe Uyarlaması uygulanmıştır. Katılımcıların anksiyete ve depresyon belirti şiddeti ve reaktif, proaktif ve toplam agresyon düzeyinin belirlenebilmesi için kendilerinin dolduracağı öz bildirim ölçekleri olan Çocukluk Çağı Anksiyete Tarama Ölçeğı, Çocuklar İçin Depresyon Ölçeğı ve Reaktif Proaktif Agresyon Ölçeğı verilmiştir. Ebeveynlere ve öğretmenlere çocuğun DEHB ve eşlik eden yıkıcı davranım bozukluklarının şiddetini belirlemeyi sağlayan bir ölçek olan Turgay DSM-IV'e Dayalı Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin Tarama ve Derecelendirme Ölçeğı verilmiştir. Katılımcılardan 8 saatlik açlık sonrası sabah 8:00-10:00 saatleri arasında antekubital venden yaklaşık 5 ml venöz kan alınmış ve serum örnekleri -80 °C'de saklanmıştır. Kinürenin yolağı metabolitlerinin düzeyi sıvı

kromatografi-kütle spektrometresi/kütle spektrometresi (LC-MS/MS) sistemi ile belirlenmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda DEHB grubunda serum kinürenin düzeyi sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, serum 3-hidroksikinürenin düzeyi ise DEHB ve DEHB+KOKGB gruplarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük bulundu. Öte yandan, serum kinürenik asit düzeyleri DEHB+KOKGB grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlılığa yakın düzeyde düşük olarak saptandı. Enzim aktiviteleri açısından kinürenin aminotransferaz enziminin aktivitesini yansıtan kinürenik asit/kinürenin oranı DEHB, DEHB+KOKGB ve DEHB+DB gruplarında kontrol grubuna göre, kinürenin 3-monooksijenaz enziminin aktivitesini yansıtan 3-hidroksikinürenin/kinürenin oranı ise DEHB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulundu. Nöroprotektif aktiviteyi yansıtan kinürenik asit/3-hidroksikinürenin oranı ise DEHB grubunda kontrol grubuna göre anlamlılığa yakın düzeyde yüksek bulundu.

Sonuç: Periferik dolaşımdaki yüksek kinürenin ve düşük 3-hidroksikinürenin düzeyleri ile düşük 3-hidroksikinürenin/kinürenin ve kinürenik asit/kinürenin oranları DEHB için biyobelirteç olabilir. Buna karşın, bulgularımız kinürenin yolağı metabolitleri ile DEHB'ye eşlik eden yıkıcı davranım bozuklukları arasında bir ilişkiye işaret etmemektedir.

Anahtar Kelimeler: triptofan, kinürenin, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, karşıt olma karşı gelme bozukluğu, davranım bozukluğu, agresyon

ABSTRACT

THE ROLE OF THE KYNURENINE PATHWAY IN ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER AND COMORBID DISRUPTIVE BEHAVIOR DISORDERS

EBRU SAĞLAM BASKIN, THESIS, KONYA, 2019

Objective: The present study aimed to investigate serum kynurenine pathway metabolite levels, kynurenine pathway enzyme activities and 3- hydroxykynurenine/kynurenine ratio which regarded to reflect neuroprotective activity in children and adolescents diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), those diagnosed with ADHD and comorbid oppositional defiant disorder (ODD), those diagnosed with ADHD and comorbid conduct disorder (CD) and healthy control group. In addition, it was aimed to evaluate the relationship between serum levels of kynurenine pathway metabolites, kynurenine pathway enzyme activities and 3- hydroxykynurenine/kynurenine ratio, and the severity of ADHD, ODD and CD symptoms and reactive, proactive and total aggression levels.

Materials and Methods: The study group were recruited from the Outpatient Clinic for Child and Adolescent Psychiatry at the Meram Faculty of Medicine, Necmettin Erbakan University and consisted of a total of 46 treatment-free children with ADHD, 43 children with ADHD+ODD, 33 children with ADHD+CD and a control group. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children, Present and Lifetime Version was applied by the researcher. In order to determine children's depression, anxiety, and aggression levels, participants completed self-report scales including the Screen for Child Anxiety-Related Emotional Disorders, Child Depression Inventory and Reactive-Proactive Aggression Questionnaire. Parents and teachers of the children completed the Turgay Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV)-Based Child and Adolescent Behavior Disorders Screening and Rating Scale for the assessment of ADHD and disruptive behavior disorders level of the children. Blood samples were drawn from an antecubital vein between 8:00 and 10:00 a.m. after a 8-h overnight fast and serum samples were stored at -80° C. The levels of kynurenine pathway

metabolites was determined by liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry (LC-MS/MS) system.

Results: In our study, we found that serum kynurenine levels were significantly higher in ADHD group compared to healthy controls, and serum 3-hydroxykynurenine levels were significantly lower in ADHD and ADHD+ODD groups compared to healthy controls. Additionally, serum kynurenic acid levels were prone to being lower in ADHD+ODD group compared to healthy controls. When the enzyme activities and neuroprotective activity levels were compared, the ratio of kynurenic acid/kynurenine which reflects kynurenine aminotransferase activity was higher in the ADHD, ADHD+ODD and ADHD+CD groups compared to the control group, and the ratio of 3-hydroxykynurenine/kynurenine ratio which reflects kynurenine 3 monooxygenase activity was significantly lower in ADHD group compared to control group. The ratio of 3-hydroxykynurenine/kynurenine ratio which reflects neuroprotective activity was prone to being higher in ADHD group compared to control group.

Conclusion: The high levels of kynurenine and the low levels of 3-hydroxykynurenine in the peripheral circulation and the low ratios of 3-hydroxykynurenine/kynurenine and kynurenic acid / kynurenine may be biomarkers for ADHD. However, our findings do not indicate a relationship between kynurenine pathway metabolites and disruptive behavior disorders coexisting with ADHD.

Keywords: tryptophan, kynurenine, attention deficit hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, conduct disorder, aggression.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
TABLolar VE ŞEKİLLER.....	xii
KISALTMA VE SİMGELER.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu.....	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	5
2.1.3. Etiyoloji.....	7
2.1.4. Tanı ve Klinik Görünüm.....	12
2.1.5. Ayırıcı Tanı ve Eştanılar	17
2.1.6. DEHB ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları.....	18
2.1.7. DEHB ve Agresyon.....	18
2.2. Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu	20
2.2.1. Tanım ve Tarihçe.....	20
2.2.2. Epidemiyoloji.....	22
2.2.3. Etiyoloji.....	22
2.2.4. Tanı ve Klinik Görünüm	26
2.2.5. Ayırıcı Tanı ve Ek Tanı	28
2.3. Davranım Bozukluğu.....	30
2.3.1. Tanım ve Tarihçe.....	30
2.3.2. Epidemiyoloji	31

2.3.3. Etiyoloji.....	32
2.3.4. Tanı ve Klinik Görünüm	37
2.3.5. Ayırıcı Tanı ve Ek Tanı	40
2.4. DEHB ve Eşlik Eden Yıkıcı Davranış Bozuklukları ile Kinürenin Yolağı İlişkisi.....	41
2.4.1. Triptofan Metabolizması.....	41
2.4.2. İndolamin 2,3 dioksijenaz ve Triptofan 2,3 dioksijenaz.....	44
2.4.3. Kinürenin Yolağı ve Nöroaktif Kinürenin Metabolitleri.....	44
2.4.4. Kinürenin Yolağı ve DEHB İlişkisi.....	50
2.4.5. Kinürenin Yolağı ve KOKGB, DB, Agresyon İlişkisi.....	53
3. YÖNTEM VE ARAÇLAR.....	55
3.1. Örneklem.....	55
3.2. Yöntem.....	57
3.3. Veri Toplama Araçları.....	57
3.3.1. Sosyodemografik veri formu.....	57
3.3.2. CDŞG-ŞY-T	58
3.3.3. Çocukluk Çağı Anksiyete Tarama Ölçeği	58
3.3.4. Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği	58
3.3.5. Reaktif Proaktif Agresyon Ölçeği.....	59
3.3.6. T- DSM- IV-Ö.....	59
3.3.7. Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği-R	59
3.4. Uygulama.....	59
3.5. Biyokimyasal Analizler ve Hesaplamalar.....	60
3.6. Etik.....	61
3.7. Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi.....	61
4. BULGULAR.....	62
5. TARTIŞMA.....	73
6. SONUÇ.....	82



TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo-1: DSM-5 Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanı Ölçütleri

Tablo-2: DSM - 5'e Göre Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu Tanı Ölçütleri

Tablo-3: DSM - 5'e Göre Davranım Bozukluğu Tanı Ölçütleri

Tablo-4: DEHB, DEHB+KOKGB ve DEHB+DB tanılı olgular ile sağlıklı kontrollerin demografik ve klinik özellikleri

Tablo-5: Hasta grubu (DEHB, DEHB+KOKGB ve DEHB+DB tanılı olgular) ile sağlıklı kontrollerin serum Trp, KYN, KYNA, 3-HK, 3-HAA serum düzeyleri ve KYN/Trp, KYNA/KYN , 3-HK/KYN, KYNA/3-HK oranları

Tablo-6: DEHB,DEHB+KOKGB ve DEHB+DB tanılı olgular ile sağlıklı kontrollerin serum Trp, KYN, KYNA, 3-HK, 3-HAA serum düzeyleri ve KYN/Trp, KYNA/KYN , 3-HK/KYN, KYNA/3-HK oranları

Şekil-1: Triptofan- kinürenin yolağı

Şekil-2: DEHB,DEHB+KOKGB ve DEHB+DB tanılı olgular ile sağlıklı kontrollerin serum Trp, KYN, KYNA, 3-HK, 3-HAA serum düzeyleri ve KYN/Trp, KYNA/KYN , 3-HK/KYN, KYNA/3-HK oranları

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

DEHB	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
KOKGB	Karşıt Olma Karşıt Gelme Bozukluğu
DB	Davranım Bozukluğu
PFK	Prefrontal Korteks
DA	Dopamin
NA	Noradrenalin
Trp	Triptofan
5-HT	Serotonin
KYN	Kinürenin
3-HK	3-Hidroksikinürenin
KYNA	Kinürenik asit
3-HAA	3-Hidroksiantranilik asit
AA	Antranilik asit
XA	Ksantürenik asit
QUIN	Kinolinik asit
PIC	Pikolinik asit
TDO	Triptofan 2,3-dioksijenaz
IDO1	İndolamin 2,3-dioksijenaz 1
IDO2	İndolamin 2,3-dioksijenaz 2
KMO	Kinürenin 3-monooksijenaz
KAT	Kinürenin aminotransferaz
KYNU	Kinüreninaz
NEÜ	Necmettin Erbakan Üniversitesi
ÇATÖ	Çocukluk Çağı Anksiyete Tarama Ölçeği
ÇDÖ	Çocuklar için Depresyon Ölçeği
RPAQ	Reaktif Proaktif Agresyon Ölçeği

WISC-R	Weschler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği
T- DSM- IV-Ö	Turgay-DSM-IV'e Dayalı Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin Tarama ve Derecelendirme Ölçeği
CDŞG-ŞY-T	Okul Çağı Çocuklar İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu - Türkçe Uyarlaması



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), çocukluk çağının en sık görülen psikiyatrik bozukluklarından birisi olup prevalansının kullanılan tanı kriterleri, bilgi alınan kaynaklar, ölçüm gereçlerinin farklılık göstermesi gibi nedenlere bağlı olarak değişkenlik gösterdiği düşünülmektedir (Polanczyk ve Jensen, 2008). Çocuk ve ergenlerde DEHB'nin dünya genelindeki prevalansının son yıllarda yapılan iki meta-analiz çalışmasında %5,29 ve %5,9-7,1 olarak bildirilmektedir (Polanczyk ve ark., 2007; Willcutt, 2012).

DEHB tanısı klinik olarak konulmaktadır ve tanıyı kesinleştirmek için kullanılan herhangi bir test ya da laboratuvar tetkiki bulunmamaktadır. Çocuk ve aileden ayrıntılı anamnez alınması, detaylı ruhsal durum muayenesi, medikal durumun değerlendirilmesi, öğretmen ve ebeveyn ölçekleri ve bilişsel testler tanının netleşmesinde klinisyene yardımcı olmaktadır (Lara ve ark., 2009).

DEHB'si olan olgularda diğer psikiyatrik bozukluklar da sık görülmekte olup %40- 80 gibi yüksek oranlarda ek bir psikiyatrik tanı eşlik etmektedir (Wilens ve ark., 2002; Elia ve ark., 2008; Larson ve ark., 2011; Yoshimasu ve ark., 2012). DEHB'li çocuklarda en sık görülen psikiyatrik bozukluklar, diğer yıkıcı davranış bozuklukları olan “Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu (KOKGB)” ve “Davranım Bozukluğu (DB)” ‘dur. Diğer sık eşlik eden durumlar ise duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları, özgül öğrenme bozukluğu, dil bozuklukları, tik bozuklukları, otizm spektrum bozukluğu ve madde kullanım bozukluklarıdır (Jensen ve ark., 2015).

DEHB'nin etiolojisi net olarak aydınlatılamamış olup; yapılan çalışmalarda en önemli rolün genetik faktörlere ait olduğu ve bunun yanı sıra prenatal dönemde sigara, alkol ve madde maruziyeti, gebelikte geçirilen rahatsızlıklar, doğum komplikasyonları, prematürite, düşük doğum ağırlığı, genç ve ileri anne yaşı gibi çevresel faktörlerin de rol aldığı bildirilmektedir (Klaus ve ark., 2010; Barkley, 2006). DEHB'nin etiolojisinde yer alan biyolojik mekanizmaları aydınlatmaya yönelik periferik ve genetik belirteçlerin tanımlaması, monoaminlerin, hormonların (örn. kortizol ve oksitosin), nörotrofik faktörlerin plazma düzeylerinin ölçümleri gibi çeşitli çalışmalar yapılmıştır (Bonvicini ve ark., 2017; Sasaki ve ark., 2015). DEHB'nin etiolojisinde yer aldığı bilinen çevresel risk faktörlerinden preeklampsi, postnatal enfeksiyon ve malnutrisyonun anormal Trp katabolizması ile ilişkili olması (Nilsen ve ark., 2012; Halmoy ve ark., 2012), Trp

metabolitlerinin dopaminerjik nörotransmisyon dahil olmak üzere birçok nörotransmitterin regülasyonu üzerine etkileri (Myint ve Kim, 2014), Trp'nin DEHB etyolojisinde yer alan serotonin (5-HT) sentezinde öncü metabolit olması (Hényková ve ark., 2016) ve Trp metabolizmasının %80-90'ından sorumlu olan kinürenin yolağı metabolitlerin bir kısmının nöroaktif bileşikler olmasından yola çıkılarak Trp metabolizması ve kinürenin yolağı metabolitlerinin DEHB'nin etiyolojisinde yer alabileceği düşünülerek çeşitli çalışmalar yapılmıştır (Oades, 2002; Oades, 2008; Aarsland ve ark., 2015; Oades ve ark., 2010a).

DEHB'si olan çocuklarda kinürenin yolağı metabolit düzeylerinin incelendiği çalışmalardan birinde, DEHB'si olan çocuklarda sağlıklı kontrollere göre yüksek Trp düzeyleri ve düşük 3-hidroksikinürenin (3-HK) seviyeleri olduğu (Oades ve ark., 2010), bir diğerinde ise DEHB olan çocuklarda serum Trp ve kinürenin (KYN) düzeylerinde artış, kinürenik asit (KYNA), antranilik asit (AA) ve ksantürenik asit (XA) düzeylerinde ise azalma olduğu, her iki grup arasında 3-hidroksiantranilik asit (3-HAA) ve kinolinik asit (QUIN) düzeylerinin farklılık göstermediği saptanmıştır (Evangelisti ve ark., 2017). DEHB'li yetişkin bireylerde KYN yolağı metabolit düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada ise düşük serum Trp, KYNA, XA ve 3-HAA konsantrasyonları bulunmuştur (Aarsland ve ark., 2015). Ancak daha önce pediatrik yaş grubunda yapılan çalışmalarda yetişkin yaş grubundan farklı olarak DEHB olan bireylerde sağlıklı kontrollere göre Trp düzeylerinin daha yüksek (Oades ve ark., 2010a) ve 3-HK seviyelerinin daha düşük (Oades ve ark., 2010a; Oades ve ark., 2010b; Oades, 2011) olduğu bildirilmektedir. Çocuk ve yetişkin DEHB'li bireyler arasında görülen Trp ve KYN metabolit düzeylerindeki farklılıkların yaş, komorbid durumlar veya kullanılan ilaçlar ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Evangelisti ve ark., 2017). DEHB'nin etiyolojisinde yer alan ve önemli olduğu düşünülen Trp metabolizması ve KYN yolağı metabolitlerine ilişkin çalışmaların sayısı sınırlı olup, bizim bilgilerimize göre literatürde DEHB'ye sıklıkla eşlik eden diğer yıkıcı davranış bozuklukları olan KOKGB ve DB olan bireylerde sık görülen bir semptom olan agresyon ile Trp metabolizması ve KYN yolağı ilişkisini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada DEHB, DEHB+KOKGB ve DEHB+DB tanılı 8-18 yaş arası çocuk ve ergenler ile kontrol grubunun serum Trp, KYN, KYNA, 3-HK, AA, 3-HAA, XA, PIC ve QUIN düzeylerinin ve bu metabolitlerin birbirlerine olan oranları ile değerlendirilen KYN yolağındaki enzim aktiviteleri ve nöroprotektif aktivite düzeyinin karşılaştırılması ve bu KYN yolağı metabolit düzeyleri, enzim aktiviteleri ve nöroprotektif aktivite düzeyi ile

linik belirtiler, proaktif, reaktif ve toplam agresyon düzeyi arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), yaş ve gelişimsel düzey ile uyumlu olmayan dikkat süresi ve/veya aşırı hareketlilik ve impulsivite ile karakterize, 12 yaş öncesi belirtileri başlayan, en az 6 ay devam eden, işlevselliği (toplum, okul ya da iş) olumsuz etkileyebilen ve yaşam boyu devam edebilen nörogelişimsel bir bozukluktur (American Psychiatric Association, 2013).

DEHB, tarihsel süreçte literatürde farklı isimlerle tanımlanmıştır. İlk veriler 1844 yılında Dr. Henrich Hoffman'ın yazdığı "Struwelpeter" adlı çocuk kitabında yer alan "Fidgety/kıvrık kıvrık Phil" adlı öyküsüne dayanmakla birlikte (Martinez-Badía J ve Martinez-Raga J, 2015) klinik bir durum olarak ilk kez 1902 yılında Sir George Frederich Still tarafından hiperaktivite, dikkatsizlik, dürtüsellik, davranışsal problemler ve öğrenme güçlüklerini kapsayan "Defects in Moral Control" (Moral Kontrol Defekti/Ahlaki Kontrolün Yetersizliği) adı ile tıp literatüründe yer almıştır (Lange ve ark., 2010).

1917-1928 yılları arasında yaklaşık 20 milyon kişiyi etkileyen influenza pandemisi ve epidemik "ensefalitis letarjika" sonrası (Connors, 2000; Rafalovich, 2001) çocuklarda hiperaktivite, dürtüsellik, agresyon, öğrenme güçlükleri ve koordinasyon zorluğu görülmüş ve bu DEHB belirtiler "postensefalitik davranışsal sendrom" olarak adlandırılmıştır (Barkley, 2006; Rothenberger ve Neumaier, 2005). Bunun üzerine bozukluğun organik beyin hasarından kaynaklandığı düşünülmüştür ve 1947 yılında Strauss ve arkadaşları tarafından "Minimal Beyin Hasarı Sendromu" olarak adlandırılmıştır. 1960'lı yıllarda, vakaların çoğunda organik bir beyin hasarı olmaksızın da hiperaktif davranışların ortaya çıkabildiği anlaşılınca "Minimal Beyin Disfonksiyonu" tanımı kullanılmaya başlanmıştır (Weis ve Weis, 2002).

Bilimsel sınıflandırma çalışmaları ilk kez 1965 yılında International Classification of Diseases-9 (ICD-9) ve 1968 yılında Diagnostic and Statistical Manual

of Mental Disorders-II (DSM-II) ile başlamış olup, “Hiperkinetik Sendrom” ya da “Çocukluk Çağının Hiperkinetik Sendromu” olarak adlandırılmıştır. DSM-II’de hiperaktivite sendromun temel belirtisi olarak vurgulanmıştır ve dikkat kısalığı ve kolay uyarılabilirlik özellikleri ile birlikte tanı kriterlerini oluşturmuştur (World Health Organization, 2007; American Psychiatric Association 1968).

DSM-III’te (1980) “Dikkat Eksikliği Bozukluğu” olarak adlandırılmıştır ve tanı kriterlerinde değişiklik yapılarak ana belirtiler; dikkat eksikliği, dürtüsellik ve hiperaktivite olarak belirlenmiştir. Ayrıca “Hiperaktivitenin Eşlik Ettiği Dikkat eksikliği” ve “Hiperaktivitenin Eşlik Etmediği Dikkat Eksikliği” olarak iki alt gruba ayrılmıştır (American Psychiatric Association, 1980).

DSM III-R’de (1987) “hiperaktivite” terimi, tekrar eklenerek günümüzde de kullanılan “Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu” adını almıştır. Alt tipler kaldırılmıştır ve tanı ölçütlerinde 5’i dikkatsizlik, 5’i dürtüsellik ve 4’ü hiperaktiviteden oluşan 14 belirti yer almıştır. DEHB tanısı için 14 belirtiden 8’inin olması yeterli bulunmuştur ve belirtilerin en az 6 aydır devam etmesi, 7 yaşından önce başlamış olması gerekmektedir (American Psychiatric Association,1987).

DSM-IV ve DSM-IV-TR’de ise bozukluğun DSM-III’te olduğu gibi “Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu” olarak adlandırılmasına devam edilmiştir ancak bozukluk “Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları” başlığı altında yer almıştır. Bu başlık altında DEHB ile sık birlikteliği olan Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu (KOKGB) ve Davranım Bozukluğu (DB) da yer almıştır. Belirti sayısı 14’ten 18’e çıkarılmış ve her grupta 9’ar maddenin yer aldığı dikkatsizlik ve hiperaktivite/dürtüsellik olarak iki gruba ayrılmıştır. DEHB tanısı için her iki gruptan en az birinde 9 belirtiden 6 tanesinin bulunması, en az 6 aydır devam etmesi, en az iki ortamda görülmesi, 7 yaş öncesinde başlamış olması ve bireyin işlevselliğini bozması gerekmektedir. Ayrıca DEHB üç alt tipe ayrılmıştır; dikkat eksikliğinin baskın olduğu tip (DEHB-DE), hiperaktivite-dürtüsellik baskın olduğu tip (DEHB-HD) ve her iki gruptan belirtinin olduğu birleşik tip (DEHB-B) (American Psychiatric Association, 2000).

2013’te yayımlanan DSM-5’te DEHB’ye “Nörogelişimsel Bozukluklar” başlığı altında yer verilmektedir. Tablo 1’de DSM-V’e göre olan tanı kriterleri gösterilmektedir. DEHB belirti sayısı ve “dikkat eksikliği” ile “hiperaktivite-dürtüsellik”belirti

kümeleri korunurken bazı tanı kriterlerinde revizyona gidilmiştir. DSM-IV'te yer alan "alt tip" kavramı "görünüm" olarak ve belirtilerin 7 yaş öncesi başlama kriteri ise 12 yaş öncesi olarak değiştirilmiştir. Çocuk ve ergenlerde tanı koyulabilmesi için gerekli belirti sayısı DSM-IV-TR'de olduğu gibi her grupta en az 6 iken, 17 yaş ve üzeri bireylerde tanı koyulabilmesi için eşik belirti sayısı 6'dan 5'e düşürülmüştür. DSM-IV-TR'de otizm spektrum bozukluğu varlığında DEHB ek tanı olarak yer alamazken DSM-5'te DEHB tanısı konulabilmektedir (American Psychiatric Association, 2013).

DEHB, ICD-10'da hiperaktiviteye vurgu yapılarak "Hiperkinetik Bozukluklar" olarak tanımlanır. DSM'den farklı olarak, belirtilerin 5 yaşından önce başlaması gerektiği, dil ve motor gelişimde gecikme olduğu belirtilmiştir (World Health Organization, 1992). ICD-11'de ise ilk defa "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu" olarak tanımlanarak nörogelişimsel bozukluklar altında yer verilmiştir. DSM-5'te olduğu gibi belirtilerin başlama kriteri 12 yaş öncesi olarak değiştirilmiştir ve DSM-5'te yer alan üç görünümün dahil olduğu beş alt kategoride tanımlanmıştır (World Health Organization, 2018)

2.1.2. Epidemiyoloji

DEHB, çocukluk döneminin en sık görülen psikiyatrik bozukluklarından birisi olup epidemiyolojisine yönelik tüm dünyada çok sayıda çalışma yapılmıştır ve kullanılan tanı kriterlerinin, bilgi alınan kaynağın ve ölçüm gereçlerinin farklılık göstermesi gibi nedenlerle DEHB prevalansının değişken olduğu görülmektedir. Dünya genelinde çocuk ve ergenlerdeki DEHB prevalansı %7,2 olarak bildirilmekle (Thomas, 2015) beraber farklı epidemiyolojik çalışmalarda DEHB prevalansı %0,2 ile %27 arasında değişen oranlarda belirtilmektedir (Polanczyk ve Jensen, 2008).

Dünya genelindeki DEHB prevalansı, 2007 yılında yapılan kapsamlı bir meta-analiz çalışmasında %5,29, 2012 yapılan bir meta-analiz çalışmasında ise %5,9-7,1 olarak belirtilmektedir (Polanczyk ve ark., 2007; Willcutt, 2012). Bu iki meta-analiz çalışmasında; diğer çalışmalarda yer alan DEHB prevalansındaki farklılıkların kullanılan tanı ölçütleri ve değerlendirme yöntemleri gibi metodolojik farklılıklardan kaynaklandığı, DEHB'nin ülkeler ve ırklar arasında benzer prevalansta görüldüğü ve erkek cinsiyetin baskın olduğu bildirilmektedir (Thomas ve ark., 2015). Polanczyk ve ark. tarafından 2015 yılında yapılan, 27 ülkeden toplam 41 çalışmanın yer aldığı çocuk ve ergenlerde

psikiyatrik bozuklukların prevalansının araştırıldığı meta-analiz çalışmasında ise ortalama DEHB prevalansı %3,4 bulunmuştur (Polanczyk ve ark., 2015).

Ülkemizde DEHB prevalansı ile ilgili sınırlı sayıda araştırma mevcuttur ancak son yıllarda bu alandaki çalışmalar artış göstermektedir.

Yaklaşık 20 yıl önce İstanbul'da yapılan ve 7-9 yaş aralığında 620 ilkokul çocuğunun yer aldığı bir çalışmada DEHB prevalansı ebeveyn ile klinik görüşme ile %5, ebeveynin boyutsal yaklaşımı ile %6,2, öğretmenlerin DSM-III-R kriterlerine göre değerlendirmeleri ile %10,6 olarak tespit edilmiştir (Mukaddes, 1993; Mukaddes ve ark., 1998).

Sivas ilinde 6-15 yaş grubunda 1425 olgunun yer aldığı, tanının aile ya da öğretmen ölçeklerine göre konulduğu bir çalışmada DEHB prevalansı %8,1 olarak (Erşan ve ark., 2004), Trabzon ilinde 6-12 yaş arası 1226 ilkokul öğrencisini içeren aile ya da öğretmen ölçekleriyle değerlendirilen bir başka araştırmada ise %8,6 olarak bulunmuş ve erkek/kız oranı 3,5/1 olarak bildirilmiştir (Gül ve ark., 2010).

2014 yılında İstanbul'da yapılan, 7-14 yaş grubunda 3110 ilköğretim öğrencisinin yer aldığı bir çalışmada ise DEHB sıklığı, öğretmen ölçeklerine göre %2-%10,1 ve aile ölçeklerine göre %2,7-%9,6 olarak bildirilmiştir (Güler ve ark., 2014).

Ülkemizde DEHB prevalansına yönelik en kapsamlı çalışma 2013 yılında Ercan ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada ilkokul öğrencileri 4 yıl takip edilmiştir ve DSM-IV tanı kriterleri ve yarı yapılandırılmış tanı görüşmesi (K-SADS) kullanılarak, çocuklardan, ailelerden ve öğretmenlerden alınan bilgiler değerlendirilerek yapılan, 4 yıl boyunca vakaların takip edildiği bu çalışmada DEHB sıklığı ortalama %12,7 (birinci yıl için %13,4, ikinci yıl için %12,5, üçüncü yıl için %12,2, dördüncü yıl için %12,6) olarak bulunmuştur (Ercan ve ark., 2013).

DEHB, toplum ve klinik örneklemin her ikisinde de erkeklerde daha yüksek oranda bildirilmektedir. 2007 yılında yapılan bir meta-analiz çalışmasında, DEHB prevalansının erkek/kız oranı 2,4/1 olarak saptanmıştır. Bu oran klinik örnekleme 9/1, epidemiyolojik örnekleme ise 3/1 olarak bildirilmiştir (Polanczyk ve ark., 2007). Ülkemizde yapılan çalışmalarda da DEHB'nin erkeklerde daha yüksek oranda görüldüğü, erkek/kız oranının Şenol ve ark. (Şenol, 1997) yaptığı çalışmada 6/1, Özcan ve ark. (Özcan ve ark., 1998) yaptığı çalışmada 2,75/1, Taşkın ve ark. (Taşkın, 2006) yaptığı çalışmada 2,2/1, Gül ve

ark. (Gül ve ark., 2010) yaptığı çalışmada 3,5/1, Zorlu ve ark. (Zorlu, 2012) yaptığı çalışmada ise 1,67/1 olduğu tespit edilmiştir.

Bu farklılığın, DEHB olan kız çocuklarında dikkat eksikliği belirtilerinin baskın olması, daha az hareketlilik ve eşlik eden davranışsal semptomların olması gibi nedenlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (Polanczyk ve ark., 2007).

2.1.3.Etiyoloji

DEHB, çocukluk döneminin en sık karşılaşılan psikiyatrik bozukluklardan birisi olmasına rağmen etiyojisi henüz net olarak aydınlatılamamıştır. DEHB, genetik, fiziksel ve sosyal faktörlerin rol aldığı kompleks bir bozukluktur (Thapar ve ark., 2013).

Genetik Faktörler:

Genetik etkenler, DEHB'nin etiyojisinde en önemli rolü oynamaktadır ve kalıtılabilirliği %60-90 olarak tahmin edilmektedir (Chen ve ark., 2017). DEHB'de genetik faktörlerin rolünü araştırmak için ilk çalışma Cantwell ve Morrison tarafından yapılmış olup (Cantwell, 1972; Morrison ve Stewart, 1974); Coghill ve Banaschewski, bu alanda yapılan çalışmaları davranışsal genetik çalışmalar ve moleküler genetik çalışmalar olarak iki gruba ayırmıştır. Davranışsal genetik çalışmalar, "ikiz çalışmaları", "evlat edinme çalışmaları" ve "aile çalışmaları" olarak değerlendirilirken, moleküler genetik çalışmalar ise "genom çapı çalışmaları öncesi aday gen çalışmaları" ve "genom çapı çalışmaları (bağlantı çalışmaları ve genom çapı ilişkilendirme çalışmaları/GWAS)" olarak değerlendirilir (Coghill ve Banaschewski, 2009).

Yapılan birçok aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları sonucunda DEHB'nin ailesel geçiş oranının yüksek olduğu (Cortese, 2012; Zhang ve ark., 2012), DEHB riskinin DEHB'li çocuklarının ebeveynlerinde ve kardeşlerinde 2-8 kat (Faraone ve ark., 2005), DEHB'li hastaların birinci derece akrabalarında genel popülasyona göre 5-9 kat arttığı bulunmuştur (Chen ve ark., 2008; Faraone ve ark., 2000). Tek ebeveynde DEHB varlığında hastalanma oranı %20-54 iken (Faraone ve Biederman, 2000), her iki ebeveynde DEHB varlığında ise bu oran %57 olarak saptanmıştır (Castellanos ve Tannock, 2002). Evlat edinme çalışmaları ise DEHB'deki ailesel geçişin, ortak çevresel faktörlerden çok genetik faktörlere atfedilebileceğini, biyolojik ebeveynlerinde DEHB oranının yaklaşık 3 kat daha yüksek olduğunu göstermektedir (Sprich ve ark., 2000). İkiz çalışmalarında DEHB'nin kalıtılabilirliği %70-80 oranlarında bildirilirken (Chang ve ark.,2013; Faraone

ve ark., 2005), eş hastalanma oranı monozigot ikizlerde %59-92, dizigot ikizlerde ise %29-42 olarak bildirilmiştir (Hectmann, 2005). DEHB’de belirti grubunun kalıtılabilirlik oranında farklı olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur ancak grubun kalıtılabilirlik oranı ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. 288 erkek ikizin dahil edildiği bir çalışmada, hiperaktivite/dürtüsellik belirtilerinin %69, dikkat eksikliği belirtilerinin ise %39 oranında kalıtıldığı saptanmıştır (Sherman ve ark., 1997). Bir başka aile çalışmasında ise dikkat eksikliği belirtilerinin daha yüksek oranda kalıtılabildiği belirtilmiştir (Asherson ve Consortium, 2004). Tüm bu bulgular, DEHB’yi yüksek kalıtılabilirlik oranına sahip psikiyatrik bozukluklardan birisi yapmaktadır (Faraone ve Mick, 2010).

Aday gen çalışmaları, dopaminerjik (DAT1/SLC6A3, DRD2, DRD3, DRD4, DRD5, COMT, MAO-A, MAO-B ve tirozin hidroksilaz genleri), adrenerjik (ADRA2A, NET1/SLC6A2,ADRA2C), serotonerjik (5HTT/SLC6A4, HTR1B, HTR2A, HTR2C, TPH1, TPH2, DDC), kolinerjik (CHNRNA4), glutaminerjik sistem (GRIN2A, GRM7) ve nöronal plastisite (SNAP25 ve BDNF) genlerinin DEHB etyolojisi ile ilişkili olduğunu belirtmektedir (Li ve ark., 2014). Gizer ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde ise 5HTT, DAT1, DRD4, DRD5, HTR1B ve SNAP 25 genlerinin DEHB ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olduğu gösterilmektedir. DEHB ile en fazla ilişkilendirilen genler ise DR4 ve DAT1 olarak belirtilmiştir. Bu çalışmalar sonucunda kompleks bir fenotipe sahip olan DEHB’nin poligenik bir özellik gösterdiği ve etyolojisinde genlerle çevresel faktörlerin etkileşiminin de yer aldığı düşünülmektedir (Gizer ve ark., 2009).

Bağlantı çalışmaları, DEHB gibi multifaktöriyel etyolojiye sahip ve poligenik aktarılan hastalıklarda yeterince etkin olmamakla birlikte 16p13, 17p11, 15q15, 7p13, 5p13, 4q13.1, 6q12, 4q13.2, 5q33.3, 8q11.23, 11q22 gibi gen bölgeleri DEHB ile ilişkilendirilmiştir (Li ve ark., 2014). Günümüze kadar yapılan DEHB ile ilgili genom çapı ilişkilendirme çalışmalarının sonuçları örtüşmemektedir (Franke ve ark., 2009) ancak 2017 yılında Demontis ve ark. tarafından 12 GWAS meta-analizinde; 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 12, 15 ve 16. kromozomlarda toplam 12 lokusta yer alan indeks varyantlar ile DEHB arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Demontis ve ark., 2017).

Çevresel ve Psikososyal Faktörler:

DEHB’de genetik faktörlerin yanı sıra prenatal dönemde sigara, alkol ve madde maruziyeti, gebelikte geçirilen rahatsızlıklar, doğum komplikasyonları, prematürite, düşük doğum ağırlığı, genç ve ileri anne yaşı gibi etkenler de DEHB için risk faktörü olarak bildirilmektedir (Mick ve ark., 2002; Latimer ve ark., 2012; Gurevitz ve ark., 2014). Çevresel toksinlerden kurşun, organofosfat ve pestisit maruziyetinin DEHB semptomları ile ilişkili olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (Yu ve ark., 2016; Nigg ve ark., 2010; Bouchard ve ark., 2010). Bunlara ek olarak bazı antikonvülzanların ve tiroid fonksiyonlarındaki problemlerin de DEHB belirtilerine neden olduğu düşünülmektedir (Barkley, 2006). Koruyucular ve boyalar gibi besin katkı maddelerinin DEHB’ye neden olabileceği ileri sürülmekle birlikte yeterli kanıt yoktur (Cantwell, 1996).

Psikososyal faktörler, DEHB gelişimi için temel bir etkiden çok ortaya çıkmasına yardımcı ve hızlandırıcı bir role sahiptir. Bakımevinde yetiştirilen çocuklarda DEHB sıklığının topluma göre daha yüksek oranda olması, ebeveyn yoksunluğu ve ihmalin kortikal kalınlıkta azalma sonucu dikkat ile ilgili merkezlerde fonksiyonel bozukluklara neden olabileceği düşüncesini desteklemektedir (Rutter ve ark., 2007; McLaughlin ve ark., 2014). Ayrıca düşük sosyoekonomik düzey, ebeveyn stresi, ebeveynlik tarzı, anne eğitim düzeyinin yetersiz olması, evlat edinme, parçalanmış aile, anne depresyonu, ebeveynin antisosyal davranışları ,malnutrisyon, eser element ve poliansature yağ asitlerinin eksiklikleri de DEHB ile bağlantılı bulunan risk faktörleridir (Pheula ve ark., 2011; Galéra ve ark., 2011; Latimer ve ark., 2012).

Nöroanatomik Faktörler:

DEHB’de nörogörüntüleme yöntemleri, bozukluğun nörobiyolojisinin anlaşılmasına yardımcı olmakla birlikte kesin bir tanı koydurma özelliğine sahip değildir (Hoogman ve ark., 2017). DEHB’li olgular sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, DEHB olan çocuk ve yetişkinlerde toplam beyin ve gri cevher hacminin %3-5 daha az olduğu (Castellanos ve ark., 2002; Galéra ve ark., 2015), bu azalmanın frontal lobta daha belirgin olmak üzere serebral lobların tümünü non-spesifik olarak etkilediği görülmüştür (Castellanos ve ark., 2002). Bu hacimsel kaybın sadece kortikal alanlarda olmayıp, korpus kallozum (Onnink ve ark., 2014), serebellum (Montes ve ark., 2011) ve striatal yapıların (Frodl ve Skokauskas, 2012) daha daha küçük olduğu tespit edilmiştir. DEHB’de en tutarlı olarak bildirilen nöroanatomik bulgular prefrontal korteks (PFK), bilateral kaudat nukleus,

sağ putamen ve sağ globus pallidus içeren gri cevher hacminde azalma ile serebellum ve bazal gangliyon hacminde azalmadır (Hoogman ve ark., 2017). Stimulan tedavisi alanlar, almayan grupla karşılaştırıldığında hacim küçüklüğünün tedavi almayan grupta daha belirgin olduğu ve stimulanların beyin gelişimi üzerinde olumlu etkisi olabileceği bildirilmiştir (Castellanos ve ark.,1996). Boylamsal çalışmalarda ise yaş ile birlikte gri cevher hacmindeki düşüklüğün özellikle striatumda olmak üzere azalma gösterdiği ve yetişkinlik döneminde kaybolma eğiliminde olduğu saptanmıştır (Castellanos ve ark., 2002; Shaw ve ark., 2007).

Diffüzyon Tensör Görüntüleme (DTG) çalışmalarında, DEHB'li kişilerde beyaz cevherin mikroyapısal bütünlüğünün bozulduğu ve bu durumun izole bir beyin bölgesinde olmadığı, fronto-striatal, fronto-serebellar ve fronto-paryetal döngü başta olmak üzere beyin tümünde yaygın olduğu tespit edilmiştir (Aoki ve ark., 2018). Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRI) çalışmalarının bir meta-analizinde DEHB'li olgularda bilateral ventral dikkat alanları (inferior frontal korteks, bazal ganglion) ve sağ hemisferde dominant olmak üzere fronto-temporo-paryetal bölgelerde (dorsolateral prefrontal korteks, bazal gangliyon, talamus, anterior singulat korteks ve suplementer motor alan) hipoaktivasyon olduğu saptanmıştır (Cortese ve ark., 2012). SPECT (Single photon emission computed tomography) çalışmalarında striatum, prefrontal ve temporal kortekste hipoperfüzyon ve metabolik hızda azalma olduğu görülmüştür (Kim ve ark., 2001). Bununla birlikte, diğer çalışmalar metilfenidat tedavisi ile metabolik hız ve perfüzyonda artış olduğunu göstermiştir (Akay ve ark., 2006; Schweitzer ve ark., 2003).

Nörofizyolojik Faktörler:

DEHB tanısı için rutin EEG kullanımı önerilmemekle birlikte yapılan nörofizyolojik çalışmalarda EEG paternleri değerlendirilmiş ve DEHB'li çocukların % 5-7'sinde epileptiform deşarjların görüldüğü bildirilmiştir. Bu epileptiform aktivitenin nöronal gelişim ve işlevselliği bozabileceği, geçici veya kalıcı bilişsel ve davranışsal problemlere neden olabileceği ileri sürülmüştür (Dunn, 2006). EEG dalgalarının değerlendirildiği bir meta-analizde DEHB'li çocuklarda teta dalga aktivitesinin hakim olduğu, sağlıklı kontrollerde ise beta dalga aktivitesinin hakim olduğu gösterilmiştir (Konrad ve Eickhoff, 2010).

Nöropsikolojik Faktörler:

DEHB'li olgularda yürütücü işlevler olarak tanımlanan planlama, inhibisyon kontrolü, çalışma belleği, dikkat düzenlenmesi, çeldiricilere karşı koyabilme, düşünce ve davranışta esneklik gibi fonksiyonlarda bozukluk olduğu gösterilmiştir (Castellanos ve Tannock, 2002).

Nöroplastisite Kuramı ve Nörotrofik Faktörler:

Beyindeki nöronlar ve bu nöronlar tarafından oluşturulan sinapsların iç ve dış uyaranlar sonucu gösterdikleri yapısal ve işlevsel değişiklikler nöroplastisite olarak tanımlanabilir. Nörogelişimsel bir bozukluk olan DEHB'nin etyolojisinde yer alabileceği düşünülmektedir (Shaw ve ark., 2007; Ribasés ve ark., 2008). Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) nöronal gelişim ve sinaptik plastisitede önemli bir fonksiyona sahip olup, azalmış ortabeyin BDNF aktivitesinin dopaminerjik disfonksiyona yol açarak DEHB patogenezinde rol aldığı gösterilmiştir (Tsai, 2007).

Nörokimyasal Faktörler:

DEHB'nin nörokimyasal etyolojisine yönelik yapılan çalışmalarda dopaminerjik ve noradrenerjik sistemdeki işlev bozukluğunun hastalığın oluşumunda rol aldığı gösterilmesine rağmen, DEHB nörobiyolojisi tamamen anlaşılabilmiş değildir.

Dopamin (DA) DEHB ile en çok ilişkilendirilen nörotransmitter olup kortikostriato-talamik bölgeler, dopamin konsantrasyonunun beyinde yüksek olduğu bölgelerdir. PFK'de dopamin D1, D4 ve D5 reseptörleri aracılığı ile yürütücü işlevler üzerindeki etkilerini gerçekleştirmektedir (Spence ve ark., 2007). Dopamin seviyesindeki bozulmalar sonucu hiperaktivite, dikkat ile ilgili problemler, diskinezi, tik ve kendine zarar verme davranışları ortaya çıkmaktadır. Dopaminden sentezlenen noradrenalin (NA) ise uyanık kalma ve uyarılma ilişkili bir nörotransmitter olup PFK işlevlerini postsinaptik α 2A reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirmektedir (Arnsten Amy, 2003). PFK'de dopamin ve noradrenalin seviyesinin optimal olması, yürütücü işlevler için gereklidir (Pliszka, 2005). Ayrıca DEHB tedavisinde kullanılan bütün ilaçlar, dopamin salınımını ve indirekt olarak locus coeruleus noradrenerjik inhibisyonunu artırma özelliğine sahiptir (Arnsten Amy, 2003).

DEHB etyolojisinde DA ve NA dışında birçok nörotransmitterin de yer aldığı düşünülmektedir. DEHB'li hastalarda yapılan proton manyetik rezonans spektroskopisi (PMRS) çalışmalarında PFK, striatum ve anterior singulat kortekste sağlıklı bireylere kıyasla artmış glutamat düzeyleri olduğu ve stimulan ilaçların uygulanması ile glutamat seviyesinde azalma olduğu görülmüştür (Jin ve ark., 2001; Moore ve ark., 2006).

DEHB'de davranışsal inhibisyon ile ilgili bir defisit olduğu göz önüne alındığında (Barkley, 1997), davranışsal inhibisyon üzerine etkisi olan serotoninin de DEHB etyolojisinde yer alabileceği ileri sürülmüştür ve yapılan çalışmalarda DEHB'si olan çocuklarda serotonin düzeyleri daha düşük saptanmıştır (Crockett ve ark., 2009; Coleman, 1971; Spivak ve ark., 1999). Ayrıca serotonerjik aktivitede azalmanın impulsivite, agresif davranışlar, olumsuz duygu durumu, sigara ve alkol kullanımında artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Halperin ve ark., 1997).

Serotonin, dopaminerjik sistem üzerine olan etkileri ile dolaylı yollardan DEHB semptomları ve diğer impulsif davranışların ortaya çıkmasına yol açabilir. Serotonerjik nöronlar, orta beyindeki dopaminerjik nöronlar üzerine inhibitör etkiliyken; PFK, striatum ve nukleus akumbensteki dopamin nöronları üzerine hem inhibitör hem de eksitatör etkilidir (O'Neill ve ark., 1999).

2.1.4.Tanı ve Klinik Görünüm

DEHB, gelişim düzeyi ile uyumlu olmayan dikkat süresi, aşırı hareketlilik ve impulsivite ile karakterize, belirtilerin 12 yaş öncesinde başladığı ve en az 2 ortamda (örn. evde, okulda ya da işte) görüldüğü bir bozukluk olup (American Psychiatric Association, 2013), tanı klinik olarak konulmaktadır ve tanıyı kesinleştirmek için kullanılan spesifik bir test ya da herhangi bir laboratuvar tetkiki bulunmamaktadır. Aile ve çocukla yapılan görüşmeler, psikiyatrik ve nörolojik muayene, klinik gözlem, medikal durumun değerlendirilmesi, ebeveyn ve öğretmen ölçekleri, davranış değerlendirme ölçekleri ve bilişsel testler tanının netleşmesinde klinisyene yardımcı olmaktadır (Lara ve ark., 2009). Belirtiler, DSM-5 tanı sistemine göre dikkatsizlik ve hiperaktivite-dürtüsellik olmak üzere 2 alt grupta yer almaktadır ve DEHB için DSM-5 tanı kriterleri Tablo 1'de gösterilmektedir (American Psychiatric Association, 2013).

Dikkat; organize etme, önem sırasına göre öncelikleri belirleme, bir durum üzerine odaklanma, uyanıklığı düzenleme, kısa süreli hafıza, kendinin ve davranışlarının

kontrolünü sağlama, engellenme ile baş etme gibi bileşenleri içeren zihinsel bir süreçtir (Brown, 2006). DEHB'li bireylerde odaklanmakta ve dikkati sürdürmede güçlük, dikkatin dış uyaranlarla kolay dağılması, unutkanlık, eşya ve oyuncaklarını kaybetme, dağınıklık, dinlemekte ve yönergeleri izlemekte güçlük, uzun süreli zihinsel aktivite gerektiren görevlerden kaçınma ve ayrıntıları atlama gibi belirtiler dikkat problemlerinin göstergeleridir (Rey, 2015). Hiperaktivite, devamlı hareket halinde olma veya oturulması gereken durumlarda içsel huzursuzluk (özellikle ergenlerde ve yetişkinlerde) olarak tanımlanmaktadır. Bunun normal hareketlilikten ayrımı bireyin akranlarına göre daha hareketli olması ve hareketliliğin işlevsellikte bozulmaya yol açması ile yapılmaktadır. İmpulsivite ise düşünmeden eyleme geçme olarak tanımlanmaktadır. Bu kişilerde isteklerini erteleyememe, sık sık söz kesme, acelecilik ve düşünmeden konuşma gibi belirtiler görülmektedir (Mukaddes, 2015).

DEHB olan çocuklar genellikle okul döneminde kliniğe başvurmaktadır ancak DEHB'nin klinik seyri yaşam boyu farklılık göstermektedir. Okul öncesi dönemde huzursuzluk, gerginlik, engellenmeye karşı intolerans, etkinliklere odaklanamama, aşırı hareketlilik, dürtüsellik, sık oyun değiştirme, kazalara yatkınlık, uyku problemleri ve öfke patlamaları gibi belirtiler mevcuttur. Okul çağında ise dikkatsizlik, ödev yapmakta güçlük, çok konuşma, dersi dinlemekte ve öğrenmekte zorluk, unutkanlık, sık eşya kaybetme, aşırı hareketlilik, kurallara uymama, kaza ve yaralanmalara yatkınlık, davranışsal sorunlar sebebiyle arkadaşlık ilişkilerinde problemler ile başvurumaktadırlar. Ergenlik döneminde de DEHB semptomlarının çoğu devam etmekle birlikte bazı belirtilerde değişimler olmakta ve bazı yeni problemler eklenmektedir. Bu dönemde aşırı hareketlilik azalmakta ve yerini içsel huzursuzluğa bırakmaktadır. Ayrıca akademik başarısızlık, günlük hayatını ve zamanı planlamada güçlükler, riskli araba kullanımı, erken yaşta ve riskli cinsel ilişkiler, alkol ve madde kullanımı, sosyal ilişkilerde zorluklar, depresif yakınmalar, kaygı belirtileri ve antisosyal davranışlar eşlik edebilir. Yetişkinlik döneminde ise temel DEHB semptomları ile birlikte iş ve ailevi sorumlulukları yürütmekte zorluklar, emosyonel labilite, öfke patlamaları, duygudurum bozuklukları ve kaygı bozukluklarının sıklıkla eşlik ettiği belirtilmektedir (Mukaddes, 2015).

Çocukluk döneminde DEHB tanısı alan kişilerin erişkin dönemde DEHB belirtilerinin devam etme sıklığı %5 ila %79 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (Moffitt ve ark., 2015; Caye ve ark., 2016). DEHB, yaşam boyu devam edebilen, kronik

seyirli bir bozukluk olması nedeniyle erken teşhis edilmesi ve komorbid durumların belirlenip tedaviye başlanması gidişat açısından oldukça önemlidir.

Tablo 1. DSM-5 Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanı Ölçütleri

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

Dikkatsizlik: Gelişimsel düzeye göre uygun olmayan ve toplumsal ve okulla/işle ilgili etkinlikleri doğrudan olumsuz etkileyen, aşağıdaki altı (ya da daha çok) belirti en az altı aydır sürmektedir:

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

1. Çoğu kez, ayrıntılara özen göstermez ya da okul çalışmalarında (derslerde), işte ya da etkinlikler sırasında dikkatsizce yanlışlar yapar (örn. ayrıntıları gözden geçirir ya da atlar, yaptığı iş yanlışır).

2. Çoğu kez, iş yaparken ya da oyun oynarken dikkatini sürdürmekte güçlük çeker (örn. ders dinlerken, konuşmalar ya da uzun bir okuma sırasında odaklanmakta güçlük çeker).

3. Çoğu kez, doğrudan kendisine doğru konuşulurken, dinlemiyor gibi görünür (örn. dikkatini dağıtacak açık bir dış uyaran olmasa bile, aklı başka yerde gibi görünür).

4. Çoğu kez, verilen yönergeleri izlemez ve okulda verilen görevleri, sıradan günlük işleri ya da işyeri sorumluluklarını tamamlayamaz (örn. işe başlar ancak hızlı bir biçimde odağını yitirir ve dikkati dağılır).

5. Çoğu kez, işleri ve etkinlikleri düzenlemekte güçlük çeker (örn. ardışık işleri yönetmekte güçlük çeker; kullandığı gereçleri ve kişisel eşyalarını düzenli tutmakta güçlük çeker; dağınık ve düzensiz çalışır; zaman yönetimi kötüdür; zaman sınırlamalarına uyamaz).

6. Çoğu kez, sürekli bir zihinsel çaba gerektiren işlerden kaçınır, bu tür işleri sevmez ya da bu tür işlere girmek istemez (örn. Okulda verilen görevler ya da ödevler; yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, rapor hazırlamak, form

doldurmak,uzun yazıları gözden geçirmek).

7. Çoğu kez, işi ya da etkinlikleri için gerekli nesnelere kaybeder (örn. okul gereçleri, kalemler, kitaplar, gündelik araçlar, cüzdanlar, anahtarlar, yazılar, gözlükler, cep telefonları).
8. Çoğu kez, dış uyaranlarla dikkati kolaylıkla dağılır (yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, ilgisiz düşünceleri kapsayabilir).
9. Çoğu kez, günlük etkinliklerinde unutkanır (örn. sıradan günlük işleri yaparken, getir götür işlerini yaparken; yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, telefonla aramalara geri dönmede, faturaları ödemede, randevularına uymakta).

Aşırı hareketlilik ve dürtüsellik: Gelişimsel düzeye göre uygun olmayan ve toplumsal ve okulla/işle ilgili etkinlikleri doğrudan olumsuz etkileyen, aşağıdaki altı (ya da daha çok) belirti en az altı aydır sürmektedir:

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

1. Çoğu kez, kıpırdanır ya da ellerini ya da ayaklarını vurur ya da oturduğu yerde kıvrınır.
2. Çoğu kez, oturmasının beklendiği durumlarda oturduğu yerden kalkar (örn. sınıfta, ofiste ya da işyerinde ya da yerinde durması gereken diğer durumlarda yerinden kalkar).
3. Çoğu kez, uygunsuz ortamlarda, ortalıkta koşuturur durur ya da bir yerlere tırmanır. (Not: Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, kendini huzursuz hissetmekle sınırlı olabilir.)
4. Çoğu kez, boş zaman etkinliklerine sessiz bir biçimde katılamaz ya da sessiz bir biçimde oyun oynayamaz.
5. Çoğu kez, “her an hareket halinde”dir, “kıçına bir motor takılmış” gibi davranır (örn. restoranlar, toplantılar gibi yerlerde uzun bir süre sessiz-sakin duramaz ya da böyle durmaktan rahatsız olur; başkalarının, yerinde duramayan ya da izlemekte güçlük çekilen kişiler olarak görülürler).
6. Çoğu kez aşırı konuşur.
7. Çoğu kez, sorulan soru tamamlanmadan yanıtını yapıştırır (örn. İnsanların

cümlelerini tamamlar; konuşma sırasında sırasını bekleyemez).

8. Çoğu kez sırasını bekleyemez (örn. kuyrukta beklerken).

9. Çoğu kez, başkalarının sözünü keser ya da araya girer (örn. konuşmaların, oyunların ya da etkinliklerin arasına girer; sormadan ya da izin almadan başka insanların eşyalarını kullanmaya başlayabilir; yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, başkalarının yaptığının arasına girer ya da başkalarının yaptığını birden kendi yapmaya başlar).

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

C. Birkaç dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellik belirtisi iki ya da daha çok ortamda vardır (örn. ev, okul ya da işyeri; arkadaşları ya da akrabalarıyla; diğer etkinlikler sırasında).

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

E. Bu belirtiler, yalnızca, şizofreni ya da psikozla giden başka bir bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz (örn. duygudurum bozukluğu, kaygı bozukluğu, dissosiyatif bozukluk, kişilik bozukluğu, madde eksikliği ya da yoksunluğu).

Mevcut duruma göre görünümü belirtiniz:

Bileşik görünüm: Son altı ay içinde, hem A1 (dikkatsizlik), hem de A2 (aşırı hareketlilik/dürtüsellik) tanı ölçütleri karşılanmıştır.

Dikkatsizliğin baskın olduğ görünüm: Son altı ay içinde, A1 (dikkatsizlik) tanı ölçütü karşılanmıştır, ancak A2 (aşırı hareketlilik/ dürtüsellik) tanı ölçütü karşılanmamıştır.

Aşırı hareketliliğin/dürtüsellüğün baskın olduğ görünüm: Son altı ay içinde, A2 (aşırı hareketlilik/dürtüsellik) tanı ölçütü karşılanmıştır, ancak A1 (dikkatsizlik) tanı ölçütü karşılanmamıştır.

Varsa belirtiniz:

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

O sıradaki ağırlığını belirtiniz:

Ağır olmayan: Tanı koymak için gerekli belirtilerden, varsa bile, biraz daha çoğu vardır ve belirtiler toplumsal ya da işle ilgili işlevselliği çok az bozmaktan öteye gitmemiştir.

Orta derecede: Belirtiler ya da işlevsellikte bozulma 'ağır olmayan'la 'ağır' arasında orta bir yerdedir.

Ağır: Tanı koymak için gerekli belirtilerden çok daha çoğu ya da birkaç, özellikle ağır belirti vardır ya da belirtiler toplumsal ya da işle ilgili işlevselliği ileri derecede bozmuştur.

2.1.5. Ayırıcı Tanı ve Eştanılar

DEHB'nin ayırıcı tanısında hem psikiyatrik hastalıklar hem de işitme ve görme problemleri, tiroid fonksiyon bozuklukları, epilepsi, madde kullanımı, genetik anormallikler ve frontal lob patolojileri gibi medikal durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. DEHB'si olan bireylerde diğer psikiyatrik bozukluklar sık görülmektedir ve olguların sadece %13-32,3 gibi düşük oranlarında ek tanı bulunmamaktadır (Jensen ve ark., 2015).

DEHB'li çocukların % 4-60'ında diğer yıkıcı davranış bozuklukları olan "Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu (KOKGB)" ve "Davranım Bozukluğu (DB)" görülmektedir ve bu bozukluklar DEHB'ye en sık eşlik eden klinik durumlardır. Yapılan çeşitli çalışmalarda, anksiyete bozukluklarının %10-35, duygudurum bozukluklarının % 10-75, öğrenme bozukluklarının %10-92, zihinsel engelliliğin %4-13, otizm spektrum bozukluğunun % 5-52, dil bozukluklarının % 11,8, tik bozukluklarının %6-30 ve madde kullanım bozukluklarının %25-50 gibi değişen oranlarda DEHB'ye eşlik ettiği saptanmıştır (Jensen ve ark., 2015).

Çocukluk döneminde tanı almamış DEHB'li kişiler, ergenlik döneminde çoğunlukla eşlik eden diğer psikiyatrik yakınmalarla başvurumaktadırlar (Çuhadaroğlu Çetin ve ark., 2007). DEHB'ye komorbid bozuklukların varlığı, DEHB semptom şiddetinde artış, klinik görünüm, tedavi yanıtında farklılıklar, işlevsellik kaybında artış ve

tanısal güçlükler gibi durumlara neden olabilmektedir (Brown, 2009; Taurines ve ark., 2010).

2.1.6. DEHB ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları

DSM-IV-TR’de KOKGB ve DB, DEHB ile birlikte ‘‘Dikkat eksikliği ve Yıkıcı Davranış bozuklukları’’ başlığı altında yer alırken, DSM-5’te ise DEHB nörogelişimsel bozukluklara dahil edilmiştir, KOKGB ve DB ise ‘‘Yıkıcı Bozukluklar, Dürtü Denetimi ve Davranım Bozuklukları’’ başlığı adı altında yer almaya başlamıştır (American Psychiatric Association, 2013).

KOKGB, DEHB’ye hem epidemiyolojik hem de klinik örnekleme en sık eşlik eden komorbid durum olup, DEHB’li çocukların %60’ında mevcuttur (Burke ve ark., 2002; Loeber, 2000; Connor ve Doerfler, 2008). Sadece DEHB olan bireylerle DEHB+KOKGB olan bireyler karşılaştırıldığında, DEHB+KOKGB birlikteliği olanlarda semptomların başlangıç yaşının daha erken olduğu, daha fazla fiziksel agresyon gösterdikleri, daha yüksek suç işleme oranları, daha düşük çalışma belleği ve duygu tanıma becerileri ve daha kötü prognoza sahip oldukları görülmüştür (Loeber, 2000; Anderson ve Kiehl KA, 2012; Biederman ve ark., 2008). ‘‘Tedavi edilmeyen DEHB bileşik tip, DEHB+KOKGB için ve tedavi edilmeyen DEHB+KOKGB ise DEHB+DB için çok önemli bir risk faktörüdür.’’ hipotezi son yıllarda kabul görmektedir ve tedavi edilmeyen DEHB olgularının daha fazla problemlerle karşılaşabileceğini ifade etmektedir (Barkley, 2006; Connor ve Doerfler, 2008). Ayrıca KOKGB olan olguların semptomlarının erken başlangıçlı olması, ailesinde madde kullanım bozukluğu ve antisosyal kişilik bozukluğu varlığı, DB için risk faktörü oluşturmaktadır (Ercan, 2008).

2.1.7. DEHB ve Agresyon

Agresyon (saldırganlık), ‘‘bir canlıya, onun kendisine uygulanmasından kaçınacağı, bedensel ve ruhsal olarak zarar verebilecek herhangi bir yıkıcı davranışı sergileme’’ olarak tanımlanmaktadır (Baron ve Richardson, 1994). Agresyon diğerine zarar verme amaçlı bir davranış olup kurbanın bu zarardan kaçınma güdülenmesini içermeli ve iki farklı kişinin etkileşimi sonucu ortaya çıkmalıdır (Green, 2001).

Agresyonun farklı sınıflandırmaları olmakla birlikte Panksepp’in (1998) memelilerdeki saldırganlığın yırtıcı (predatory), eril bireyler arası (inter-male), tepkisel (reactive) olarak sınıflandırılmasından yola çıkılarak insanlardaki agresyon, reaktif

(tepkisel) ve proaktif (amaçlı, manüplatif) olarak tanımlanmıştır (Panksepp, 1998; Mathias ve ark., 2007).

Reaktif ve proaktif agresyon, işlevleri, kişinin uyarılma ve davranışlarını kontrol edebilme düzeyleri, eşlik eden duygulanımın yoğunluğu, davranışın sonuçlarını değerlendirebilme ve güdülenmeleri açısından farklılık göstermektedir (Mathias ve ark., 2007). Reaktif agresyon, bireyin algıladığı tehdit ve/veya tahriklere karşı düşmanca/öfkeyle verdiği, intikam almanın da dahil olduğu yanıtları tanımlar ve öfke, dürtüsellik, engellenme eşiğinde azalma, afektif labilite ile karakterizedir. Proaktif agresyon ise bireyin doğrudan kışkırtma/tahrik ile karşılaşmadığı, arzuladığı sonuca ulaşabilmek için sergilediği amaçlı davranışlardır (Nelson ve Trainor, 2007).

Agresyon, kortikolimbik sistem ile ilişkili bir disregülasyon olarak tanımlanmakta ve özellikle PFK aracılığıyla amigdalanın regülasyonu ile ilişkili bir durum olduğu düşünülmektedir (Coccaro ve ark., 2011). PFK-amigdala sisteminin afektif kontrol üzerine etkileri olduğu (Lederbogen ve ark., 2011), impulsiviteyi engellediği (Bufkin ve ark., 2005) yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ve emosyon regülasyonunun merkezi olduğu düşünülmektedir (Ermer ve ark., 2012). Agresyon, nörotransmitter düzeyinde ise genellikle serotonerjik aktivite ile ilişkilendirilmektedir (Duke ve ark., 2013).

DEHB'si olan çocuklarda sağlıklı kontrollere göre PFK hacminde azalma olduğu (Hoogman ve ark., 2017) ve serotonin düzeylerinin daha düşük olduğu (Crockett ve ark., 2009; Coleman, 1971; Spivak ve ark., 1999) bilinmektedir. DEHB'li çocuklarda emosyonel self-regülasyonla ilgili defisitlerin olduğu yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmektedir. Emosyonel self-regülasyonla ilişkili bu defisitler, engellenme eşiğinde azalma, sabırsızlık, kolay öfkelenme ve olaylara yoğun emosyonel reaksiyon ile karakterizedir (Barkley, 2010; Reimherr ve ark., 2010). Ayrıca DEHB'li çocuklar kendilerini daha olumlu algılama ve diğer kişilerin davranışlarını aşırı yorumlama eğiliminde olup daha fazla saldırgan davranışlar sergilemektedirler (Owens ve ark., 2007; King ve Waschbusch, 2010).

DEHB'nin temel özelliklerinden olan impulsivitenin emosyonel self regülasyonda yetersizlik ile ilişkili olduğu ve dolayısıyla DEHB'de reaktif agresyonun proaktif agresyona göre daha fazla görüldüğü, duygusal tepkilerde küntleşmenin olduğu proaktif agresyonun ise DEHB ile ilişkisinin daha zayıf olduğu ve daha çok DB ilişkili olduğu gösterilmiştir (Becker ve ark., 2012; Fite ve ark., 2009; Connor ve ark., 2010).

DEHB olan çocuklarda agresyon komorbid KOKGB, DB olmaksızın da ergenlik döneminde sosyal ilişkilerde güçlük, antisosyal davranış sergileme, yetişkinlik döneminde ise suç davranışı için risk faktörü olarak bildirilmekte ve hem hastaların hem de ailelerinin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (Klassen ve ark., 2004).

DEHB'nin hiperaktivite/dürtüsellik alt tipine sahip olan çocukların emosyonel yüz ifadelerini tanımda sağlıklı kontrol grubuna göre daha çok hata yaptıkları ve daha düşük empati düzeylerine sahip oldukları bildirilmektedir. Bu nedenle DEHB'li çocuklar sosyal ipuçlarını yorumlama ve sosyal durumlara empatik yanıt vermede güçlükler nedeniyle daha yoğun agresyon ve öfke patlamaları gösterebilmektedirler (Pingault ve ark., 2013; Weiss ve Hechtman, 1993). Dikkat eksikliği baskın tip DEHB'li çocuklarda bileşik tip ve hiperaktivite/impulsivite alt tipine göre agresif davranışlar, KOKGB ve DB daha az eşlik etmektedir (Willcutt ve ark., 1999).

2.2.KARŞIT OLMA KARŞI GELME BOZUKLUĞU

2.2.1. Tanım ve Tarihçe

Karşit olma karşı gelme bozukluğu (KOKGB), tekrarlanan olumsuz, karşı gelen, kurallara uymayan ve düşmanca davranışların en az altı aydır varlığıyla karakterize çocukluk çağının sık görülen psikiyatrik bozukluklarından biridir. Bu davranışlar bazı gelişim dönemlerinde veya özel durumlarda normal karşılanabilmesine rağmen bu bozuklukta beklenilenden daha fazla sıklıkta ve şiddette ortaya çıkarak akademik, sosyal ve mesleki alanda işlevsellik kaybına yol açar. En sık görülen semptomlar arasında kolay öfkelenme, tartışmaya eğilim, kurallara uymak istememe, kasıtlı olarak başkalarını rahatsız edici davranışlarda bulunma, olumsuz davranış ve hatalarından dolayı başkalarını suçlama yer almaktadır. Bu davranışlar genellikle otorite figürlerine karşı gösterilmektedir. Çoğu zaman günlük yaşamı olumsuz etkilemekle birlikte davranım bozukluğunda olduğu gibi başkalarının haklarını ihlal etme görülmemektedir (American Psychiatric Association, 2000).

KOKGB'nin tanısal geçerliliğine ilişkin tartışmalar sonucu bu konu ile ilgili çalışmaların sayısı artmaktadır. Bu tartışmaların en önemli nedenleri arasında KOKGB'nin sıklıkla DEHB ile birlikte görülmesidir. KOKGB olan çocukların %40-60'ında DEHB, DEHB olan çocukların ise %40-70'inde KOKGB görülebilmektedir (Loeber ve ark., 2000). Bir diğer önemli neden de KOKGB ve DB'nin genellikle yıkıcı davranış bozukluğu

olarak tek bir grup olarak tanımlanmasıdır (Gadow ve Nolan, 2002). Bir başka nedeni ise okul öncesi dönemde ve ergenlik döneminde normal gelişim gösteren çocuklarda da KOKGB belirtilerinin görülebilmemesidir (Wakschlag ve ark., 2007).

16 farklı ülkede yapılmış olan 25 epidemiyolojik çalışmanın sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada KOKGB'nin farklı kültürlerde tanınabilirliğinin olduğu gösterilmiştir (Canino ve ark., 2010). DSM-IV-TR'ye dayalı öğretmen bilgi formundaki semptomlara göre yapılan bir çalışmada, KOKGB'nin DEHB'den bağımsız bir tanı olduğu ve semptom kümelerinin farklılaşma gösterdiği bildirilmiştir (Ise ve ark., 2014).

Çocuklarda ve ergenlerde yıkıcı davranış bozuklukları kavramı ilk olarak DSM-II'de üç farklı çevresel faktörden kaynaklanan, "kontrol edilemeyen reaksiyon, sosyal durumla uyumsuz agresif reaksiyon ve grup olarak suç işleme reaksiyonu" olarak belirtilen üç ayrı tanı suçlu erkeklerin analizine dayanarak tanımlanmıştır. Birkaç tane tanımlayıcı özellik yer almaktadır. Tanı ölçütlerinin olmaması nedeniyle bu tanılarının geçerliliği ve güvenilirliği gösterilememiştir (American Psychiatric Association, 1972; Jenkins ve Boyer, 1968; Quay, 1964).

İlk olarak DSM III'te "karşı olma bozukluğu" şeklinde yer almıştır. Kural ihlali, öfke nöbetleri, tartışmalar, kışkırtıcı davranışlar ve inatçılıktan oluşan 5 semptomdan en az 2'sinin varlığı tanı konulabilmesi için gerekmektedir (American Psychiatric Association, 1980). DSM III-R'de semptom sayısı 9'a, tanı için yeterli semptom sayısı ise 5'e çıkarılmıştır. Başlığa ise "karşı gelme" kavramı eklenerek, yıkıcı davranış bozuklukları altında tanımlanmıştır (American Psychiatric Association, 1987).

DSM IV'te ise "Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları" başlığı adı altında yer almaktadır ve "küfürlü konuşma" ölçütü çıkarılarak semptom sayısı 8'e, tanı için gerekli semptom sayısı ise 4'e düşürülmüştür (American Psychiatric Association, 1994). DSM-IV-R'de ise herhangi bir değişiklik yapılmamıştır (American Psychiatric Association, 2000).

DSM-5'te KOKGB "Yıkıcı bozukluklar, dürtü denetimi ve davranım bozuklukları" başlığı altında sınıflandırılmaktadır. Tanı ölçütlerinde yer alan 8 semptom, öfkeli/kolay kızan duygudurum, tartışmacı/karşı gelen davranış ve kin besleme şeklinde 3 gruba ayrılmıştır. Kin besleme ya da düşmanlık gütmeye kriteri için DSM-IV-R'de yer alan "sıklıkla" terimi kaldırılarak gerekli görülme sıklığı "son 6 ay içinde en az iki kez" olarak

belirlenmiştir. Ayrıca daha önceki DSM'lerde yer almayan hafif, orta ve ağır şeklinde şiddet ölçütü tanımlanmıştır. DB varlığında tanı konulamaz maddesi de kaldırılmıştır (Shaffer ve ark., 2011). ICD 10'da ise KOKGB, davranım bozukluğunun daha hafif formu olarak yer almaktadır (World Health Organization, 1992).

2.2.2. Epidemiyoloji

KOKGB prevalansı %2 ile %16 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (Canino ve ark., 2010). Birbirinden farklı bu sonuçların çalışma metodu, kullanılan ölçeklerin kesme noktası değerleri, örneklemin yaş aralığı, bilgi alınan kişiler ve bozulma kriterinin dahil edilip edilmemesi gibi metodolojik farklılıklara bağlı olabileceği öne sürülmüştür. Dünya genelinde ortalama prevalansın %3,3 olduğu ve erkeklerde kızlara göre daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (American Psychiatric Association, 2013). Ülkemizde yapılan bir boylamsal çalışmada da dünya prevalansı ile benzer şekilde dört yılın ortalaması %3,84 olarak bulunmuştur (Ercan ve ark., 2013). Yine ülkemizde yapılan epidemiyolojik bir çalışmada ise bozulma kriteri göz önüne alınmadan KOKGB prevalansı %2,4, öğretmen ve ebeveyn bildirimlerine göre bozulma kriteri göz önüne alındığında ise %1,2 olarak saptanmıştır (Ercan ve ark., 2016). Ergenlik öncesi dönemde erkeklerde kızlara göre daha fazla görülmesine rağmen ergenlik sonrasında her iki cinsiyette benzer oranlarda görülmektedir (Canino ve ark., 2010).

2.2.3. Etiyoloji

KOKGB'nin etyolojisinde biyolojik, gelişimsel, psikolojik ve sosyal etkenlerin rol aldığı multifaktöriyel bir bozukluktur (Bornovalova ve ark., 2014). KOKGB geçmişte gerçek bir psikiyatrik bozukluk olarak kabul edilmeyip sadece davranışsal bir problem olarak tanımlandığı için etyolojisinde çevresel faktörler ön planda iken günümüzde çevresel faktörler ile biyolojik faktörlerin birlikte etkili olduğu gösterilmiştir (Gottesman ve Gould, 2003).

Genetik Faktörler:

Yapılan bir çalışmaya göre KOKGB'nin kalıtılabilirlik oranı %61'dir (Polderman ve ark., 2015). Bu oranın yüksek olmasına rağmen diğer psikopatolojilerden bağımsız bir genetik etken söz konusu değildir ve KOKGB'nin etyolojisinde yer alan genlerin %50'si DB'nin genleri ile ortaktır (Krueger ve ark., 2002).

DEHB ile eşlik eden komorbid durumlara yönelik yapılan aile temelli bir bağlantı çalışmasında DEHB ve KOKGB, DEHB ve DB, KOKGB ve DB arasındaki ilişkinin kuvvetli olduğu saptanmıştır. KOKGB komorbiditesi olan çocuklarda 8q24 geni ile olan bağlantı güçlü, 2p21–22.3, 6q23.3, 14q21.1, 17p12, 17q25.1 ve 19p13.2 genleri ile bağlantının muhtemel olduğu bildirilmiştir (Coolidge ve ark., 2000).

Çevresel ve Psikososyal Faktörler:

Ailesel psikopatoloji, hatalı disiplin uygulamaları, ihmal, istismar, prenatal risk faktörleri, tek ebeveyn olma, düşük sosyoekonomik sınıf, kaotik aile ortamı ile yıkıcı davranışların önemli ölçüde ilişkili olduğu bilinmektedir. Aile dışı olası risk faktörleri ise akran reddi, olumsuz akran grupları ve komşu çevresi ve yaşam stresörleridir. İyi ebeveynlik uygulamaları, okula uyum, güvenilir bir yetişkinle yakın ve güvenilir bir ilişki yıkıcı davranışlara karşı koruyucu faktörlerdir (Boivin ve ark., 2013; Pardini ve Frick, 2013). Son araştırmalar ise daha çok gen-çevre etkileşimlerine odaklanmıştır (Ghosh ve ark., 2017).

Gen-çevre etkileşimi ve epigenetik:

Gen-çevre etkileşimi çalışmaları, yıkıcı davranışlarla ilişkili semptomların daha olumsuz koşullarda daha fazla genetik varyansa sahip olduğunu veya daha fazla ortaya çıktığını göstermektedir (Anney ve ark., 2008). Ayrıca genler ve çevrenin birbiriyle anlamlı korelasyona sahip olduğunu, yıkıcı davranışları olan çocukların prososyal akranları tarafından daha fazla reddedildiğini ve daha fazla yıkıcı davranışlar sergilediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Yani bireylerin bazı kalıtsal özellikleri belirli bir çevresel tepkiyi ortaya çıkarabilir ya da genetik yatkınlığı olan çocuk kendine uygun olumsuz akran grubuna dahil olmak isteyebilir (Salvatore ve Dick, 2016).

Çocukluk döneminde istismara maruz kalan ve MAO-A geninin düşük ekspresyonuna yol açan polimorfizmi olan olgularda davranım bozukluğu gelişimi daha fazla görülmektedir (Caspi ve Moffitt, 2006).

Epigenetik bazlı çalışmalar, daha çok OXTR (oksitosin reseptör geni) ve sitokin genlerinin metilasyon üzerine odaklanmıştır (Anney ve ark., 2008). Maternal psikopatoloji ve madde bağımlılığı olan annelerin çocuklarında gebelik dönemi boyunca OXTR geninde metilasyonun arttığı ve bunun ergenlik döneminde katı-duygusuz özelliklere yatkınlık ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (Cecil ve ark., 2014).

Nöroanatomik Etkenler:

KOKGB/DB'nin etiyojisini açıklamaya yönelik modeller çoğunlukla yürütücü işlevlere (executive functions/EF) odaklanır. EF, "soğuk (cool)" ve "sıcak (hot)" olarak 2 alt grupta sınıflandırılmaktadır ve dışavurum bozukluklarının etyopatolojisine yönelik araştırmalarda önemli bir yere sahiptir (Noordermeer ve ark., 2016). Sıcak EF, duygusal, emosyonel ve motivasyonel bilişsel işlevler ile ilgiliyken (Blair ve Lee, 2013), soğuk EF emosyonel yüklülüğün olmadığı inhibisyon, planlama, çalışma belleği ve bilişsel esneklik ile ilgilidir (Diamond, 2013).

Sıcak EF'nin işleyişinde emosyonel süreçlerle ilişkili olan amigdala, anterior singulat korteks, insula ve orbitofrontal korteks sorumludur. Soğuk EF ise dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC), serebellum, talamus ve bazal gangliyonlar tarafından oluşturulur (Rubia, 2011). Prekuneus ise her ikisi ile ilişkilidir. fMRI çalışmalarında KOKGB/DB olan çocuklarda sıcak EF'ye yönelik görevler esnasında tutarlı bir şekilde amigdala ve insula aktivasyonunda anormallikler olduğu görülmüştür. KOKGB/DB olan çocuklarda soğuk EF'ye yönelik fonksiyonel çalışmalar daha az sayıda mevcuttur ve sadece prekuneusta aktivasyon anormallikleri olduğunu bildirmektedir. KOKGB ile en çok ilişkili olan bölgelerin sıcak EF işlevlerinde yer alan amigdala ve striatum olduğu gösterilmiştir (Noordermeer ve ark., 2016). DEHB ile KOKGB ile yüksek oranda birlikte olmasına rağmen fMRI çalışmalarına göre ikisi arasında fonksiyonel farklılıklar mevcut olup KOKGB'de sıcak EF, DEHB'de ise soğuk EF işlevlerinde bozukluk daha fazla bildirilmiştir (Scott, 2015).

Voksel temelli morfometri ile korteks hacimlerinin değerlendirildiği çalışmaların meta-analizlerinde, DB/KOKGB olanlarda sol amigdala, insula ve frontal girusta hacim azalması olduğu gösterilmiştir (Noordermeer ve ark., 2016; Ashburner ve Friston, 2000; Mechelli ve ark., 2005; Whitwell, 2009). Amigdala, anterior insula, medial prefrontal korteks ve anterior singulat kortekste de hacim azalması olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Puzzo ve ark., 2016). Ayrıca KOKGB/DB olan çocuklarda tüm beyin kortikal kalınlığında %10-13 azalma olduğu bildirilmiştir (Fahim ve ark., 2011).

Nörofizyolojik ve Nöroendokrin Etkenler:

Agresyonu olan ergenlerde bazal kalp atım hızı ve elektrodermal aktivitenin azaldığı ve bunun da otonomik fonksiyon bozukluğu ile ilgili olabileceği gösterilmiştir (Lorber, 2004). Hipotalamo-pituiter aks (HPA) aktivitesini gösteren bazal kortizol değerleri antisosyal davranışları olan çocuklarda azalmıştır (van Goozen ve ark., 2008).

KOKGB belirtileri ağır olan çocukların da düşük bazal kalp atım hızına ve düşük kortizol seviyesine sahip oldukları bilinmektedir ancak gruplar arasında değişkenliğin çok yüksek olduğu görülmüştür. Bu parametreler, kişinin strese duyarlılığını göstermektedir ve anksiyete ise bu değişkenliğin olası bir nedeni olarak belirtilmiştir (van Goozen ve ark., 1998). Yapılan bir çalışmada KOKGB/DB ve komorbid anksiyete bozukluğu olanlarla sağlıklı kontrol grubu ile komorbid anksiyete bozukluğu olmayan KOKGB/DB olanların strese karşı kortizol yanıtı karşılaştırılmıştır. Strese kortizol yanıtı bazal (stres öncesi), reaktivite (stres esnasında) ve bazal düzeye dönme (stres sonrası) olarak üç aşamada değerlendirilmiştir. Komorbid anksiyete bozukluğu olmayan KOKGB/DB olanların diğer iki gruba göre düşük bazal ve düşük reaktivite fazı kortizol düzeylerine sahip olduğu, KOKGB/DB ve komorbid anksiyete bozukluğu olan grupta ise bazal düzeye dönüş fazında bozulma olduğu yani stresör durduktan sonra kortizolün bazal seviyeye düşmesinin daha uzun zaman aldığı görülmüştür (Schoorl ve ark., 2017).

Çocuklarda düşük serotonin seviyelerinin uzun zamandır agresyonla ilişkili olduğu ve antisosyal kişilik bozukluğu ile de ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Stadler ve ark., 2004; Zepf ve ark., 2011; Arias ve ark., 2011). Bir başka çalışmada ise şiddet davranışı gösteren erkeklerde tam kan 5-HT düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur (Moffitt ve ark., 1998). Agresyon ile beyin omurilik sıvısı (BOS) 5-hidroksiindoleasetik asit (5-HIAA) seviyelerinin ters orantılı olduğu bilinmekte olup (Coccaro, 1992) benzer ilişki yıkıcı davranış bozukluğu olan çocuklarda agresyon şiddeti ile BOS 5-HIAA düzeyleri arasında da gösterilmiştir (Virkkunen ve ark., 1994).

Nöropsikolojik Etkenler:

Kavramsal olarak bakıldığında yıkıcı davranış bozukluğu olan çocuklarda bir davranışın sonucunu (ödül/ceza) işleme, problem çözme ve bilişsel kontrolde yetersizlik söz konusudur (Matthys ve ark., 2012). Bununla birlikte KOKGB grubunda yapılan nöropsikolojik çalışmaların sonuçları farklılıklar göstermiştir.

Bunun bir nedeni DEHB ve DB komorbiditesi olan çocuklarının dahil edilmesi , bir diğer nedeni ise KOKGB'yi tek bir durum olarak değerlendirmek ve nöropsikolojik problemlerin farklı boyutlarda olabileceğinin göz önünde bulundurulmaması olabilir (Griffith ve ark., 2017).

DSM-5'te KOKGB, “öfkeli/kolay kızan duygudurum”, “tartışmacı/karşı gelen davranış”ve “kin besleme” olarak üç boyutta veya semptom kümesinde değerlendirilmiştir. Son çalışmalarda KOKGB'de bu farklılıkların nedenini belirlemeye odaklanılmıştır ve iki veya üç faktörlü açıklamalar öne sürülmüştür (Stringaris ve Goodman, 2009; Aebi ve ark., 2013). Yakın tarihli bir çalışmada KOKGB olan çocuklarda farklı nöropsikolojik durumlar saptanmıştır. Çalışma belleği ve sürdürülebilir dikkatin, KOKGB'nin olumsuz afektif semptomları ile negatif ilişkili olduğu ancak ilginç bir şekilde daha iyi yanıt inhibisyonu varlığında daha fazla afektif semptom olabileceği gösterilmiştir (Griffith ve ark., 2017).

2.2.4. Tanı ve Klinik Görünüm

KOKGB tanısı, DSM-5 tanı kriterleri göz önünde bulundurularak yapılan klinik değerlendirme, ebeveyn ve öğretmenlerden alınan bilgilere konulmaktadır. Bu çocuklar, akranları tarafından kolay kızdırılan, kendi hataları nedeniyle başkalarını suçlama eğiliminde olan, büyükleriyle tartışmaya giren, öfkesini kontrol etmekte zorlanan ancak bu öfkenin saldırganlık boyutuna gelmediği çocuklardır. Problem davranışlar evde, okulda, aile bireyleri veya yaşlılarıyla iletişim esnasında görülebilir ve genellikle otorite figürleri ile olan etkileşimde meydana gelmektedir. Öfke nöbetleri ve öfke patlamaları çoğunlukla çocuğun isteklerinin kabul edilmediği durumlarda olmaktadır.

DSM-5'e göre KOKGB'nin tanı ölçütlerinde kolay öfkelenme ve çoğunlukla gücenik olma, kurallara uymama, sık sık tartışmaya girme, büyüklere karşı gelme ve kendi yanlışlarından ötürü sıklıkla başkalarını suçlama gibi yıkıcı davranışlar yer almaktadır. Bu davranışlar DB'de görülen suç işleme, kasıtlı olarak insanlara, eşyalara ve hayvanlara zarar verme, başkalarının haklarını ihlal etme boyutuna varmamaktadır (American Psychiatric Association, 2013).

KOKGB'de irritabilite, öfke nöbetleri ve alınganlık afektif semptomlar arasında yer alırken, başkalarını suçlama ve tartışma ise karşı gelme gibi davranışsal sorunlarla ilişkilidir. KOKGB'de emosyonel problemler görülmesine rağmen daha çok davranış

bozuklukları başlığı altında değerlendirilmektedir. Ancak yapılan son çalışmalarda KOKGB semptomlarına çok boyutlu yaklaşım vurgulanmaktadır (Vincent ve ark., 2003). Yapılan 2 boyutlu çalışmada KOKGB'ye iki boyutlu yaklaşımın önemi gösterilmiştir. Bu çalışmaların ilkinde 6-11 yaşları arasında 177 çocuğun yer aldığı klinik örneklem 3 yıl boyunca takip edilmiştir ve öfkeli/kolay kızan alt boyutta yer alanların tedavi sonrası içe atım bozuklukları ile ilişkili olduğu, tartışmacı/karşı gelen davranışın ise DB semptomları ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Kolko ve Pardini, 2010). Bu sonuç, daha büyük bir örneklemin daha uzun takip edildiği bir başka çalışma ile de desteklenmektedir (Rowe ve ark., 2010). Yapılan bir başka çalışmada ise tartışmacı/karşı gelen alt boyutun madde kullanım bozukluğunu öngördüğü belirtilmiştir (Mikolajewski ve ark., 2017). Toplum temelli kesitsel bir çalışmada ise KOKGB üç alt boyutta değerlendirilmiştir. Diğer iki boyuta ek olarak ağır/zarar veren alt boyutu tanımlanmıştır ve DB'nin katı-duygusuz özellikleri ve agresyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Stringaris ve Goodman, 2009).

DSM-5'te de öfkeli/kolay kızan duygudurum, tartışmacı/karşı gelen davranış ve kin besleme olarak üç boyut yer almaktadır ve KOKGB için DSM-5 tanı kriterleri Tablo 2'de gösterilmektedir (American Psychiatric Association, 2013).

Tablo 2. DSM - 5'e Göre Karşı Olma Karşı Gelme Bozukluğu Tanı Ölçütleri:

A. Aşağıdaki kategorilerin herhangi birinden olmak üzere, en az dört belirtinin bulunması ile belirli, en az altı ay süren, öfkeli/kolay kızan bir duygudurum, tartışmacı/karşı gelen davranış ya da kin besleme örüntüsü, kardeşi olmayan en az bir kişi ile etkileşimi sırasında kendini göstermiştir.

Öfkeli/Kolay Kızan Duygudurum

1. Sık sık tepesi atar.
2. Sık sık alınganlık gösterir ya da kolaylıkla kızar.
3. Sık sık öfkeli, kırgın, içerenmiş ve güceniktir.

Tartışmacı/Karşı Gelen Davranış

4. Buyurma, yaptırma ya da yasak etme gücü olan kişilerle sık sık tartışmaya girer;

çocuklar ve gençler, büyükleriyle tartışmaya girerler.

5. Buyurma, yaptırma ya da yasak etme gücü olan kişilerin isteklerine ve kurallara sıklıkla uymaz ya da bunlara etkin bir biçimde karşı gelir ya da karşı koyar.

6. Sık sık, bile bile başkalarını kızdırır.

7. Kendi yanlışlarından ya da yanlış davranışlarından ötürü sıklıkla başkalarını suçlar.

Kin Besleme

8. Son altı ay içinde en az iki kez düşmanlık gütmüş ya da kin beslemiştir.

B. Bu davranış bozukluğu, kişide ya da yakın çevresindeki başkalarında (örn. Ailesi, yaşlıları, iş arkadaşları) sıkıntı yaratır ya da toplumsal, okulla ilgili, işle ilgili işlevsellik alanları ya da önemli diğer işlevsellik alanları üzerinde olumsuz etki gösterir.

C. Bu davranışlar, yalnızca, psikozla giden bir bozukluk, madde kullanım bozukluğu, depresyon ya da ikiüçlü bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır. Yıkıcı duygudurumu düzenleyememe bozukluğu için tanı ölçütlerini de karşılamamaktadır.

O sıradaki ağırlığını belirtiniz:

Ağır olmayan: Belirtiler yalnızca bir ortamla sınırlıdır (örn. Evde, okulda, işte, yaşlılarıyla)

Orta derecede: Kimi belirtiler en az iki ortamda görülür.

Ağır: Kimi belirtiler üç ya da daha çok ortamda görülür.

2.2.5. Ayırıcı Tanı ve Ek Tanı

Çocuk ve ergenlerde irritabilite, KOKGB dışında başka psikiyatrik bozukluklarda da görülmektedir ve KOKGB çok sık olarak başka bozukluklara eşlik etmektedir. Tüm psikiyatrik bozukluklarda olduğu gibi KOKGB tanısı konulurken komorbid durumlar dikkatli bir şekilde gözden geçirilmeli ve ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Öncelikle bu durumu bazı gelişim dönemlerinde (özellikle 2-4 yaş arası ve ergenlik dönemi) görülebilen normal karşıt davranışlardan ayırt etmek gerekmektedir. Gelişimsel olarak görülebilen bu karşıt davranışlar KOKGB’de olduğu gibi süreklilik göstermezler.

DSM-5'te DSM-IV'ten farklı olarak bu bozukluğun olağan sınırlardaki davranışlardan ayrımı için semptomların en az 6 aylık bir süre boyunca devam etmesi ölçütüne ek olarak davranışın sıklığı, "5 yaşın altındaki çocuklarda, bu davranış en az 6 ay süreyle, çoğu gün, ≥ 5 yaş çocuklar için ise en az 6 ay süreyle, en az haftada bir kez ortaya çıkmalıdır (kin besleme davranışı hariç)" ifadesi ile vurgulanmaktadır (American Psychiatric Association, 2013).

KOKGB ve DEHB %60 gibi çok yüksek oranda birlikte görülmektedir (Loeber ve ark., 2000) ve her iki durum bazı ortak davranışsal semptomlara sahiptir. Bununla birlikte, DEHB'nin temel semptomları olan hiperaktivite ve dikkat eksikliği, KOKGB'nin irritabilite ve karşı gelme semptomlarından belirgin şekilde farklılık göstermektedir. Bu iki bozukluğun yüksek oranda birbirlerine komorbid olmasını açıklamaya yönelik iki model öne sürülmüştür. Bunlardan ilki, her iki bozukluğun ortak risk faktörlerine sahip olduğunu belirten ilişkili risk faktörleri modeli, diğeri ise DEHB semptomlarının KOKGB'ye yol açtığını belirten gelişimsel öncü modeldir. 3-6 yaş arasındaki çocukların yer aldığı bir çalışmada, KOKGB'nin öfkeli/kolay kızan alt boyutunun ilişkili risk faktörleri modeli, tartışmacı/karşı gelen alt boyutunun ise gelişimsel öncül modeli ile açıklanabileceği gösterilmiştir (Harvey ve ark., 2016).

KOKGB ve diğeri bir yıkıcı davranış bozukluğu olan DB komorbiditesi yüksek oranda görülmektedir ve KOKGB olan çocukların bir bölümü ilerleyen dönemde DB tanısı almaktadır. Bu nedenle bazı çalışmalarda KOKGB, DB'nin öncüsü veya hafif formu olarak değerlendirilmekte ve bu iki bozukluk tek bir kategoride tanımlanmaktadır (Maughan ve ark., 2004; Rowe ve ark., 2002). Bu durumu netleştirmeye yönelik her iki cinsiyetten 9-21 yaş aralığını kapsayan örneklem ile boylamsal bir çalışma yapılmıştır. KOKGB olanların sonraki dönemde DB tanısı alma oranının beklenenden çok daha az olduğu ve DB tanısı alan çocukların yaklaşık yarısının öncesinde KOKGB tanısı almadığı görülmüştür. Bununla birlikte KOKGB, DB gelişimi için risk faktörü olarak bulunmuştur ve eşik altı DB semptomları kontrol edildiğinde dahi bu risk faktörü olarak devam etmiştir (Rowe ve ark., 2010). Bir başka çalışmada ise ergenlik dönemi başlangıçlı DB olanların önemli bir bölümünün çocukluk döneminde KOKGB tanısı almadığı gösterilmiştir. Bu çalışmalar, DB ve KOKGB'nin iki ayrı bozukluk olduğunu göstermektedir. Tüm bunlar göz önüne alınarak DSM-5'te DB varlığında KOKGB tanısı konulamaz maddesi kaldırılmıştır (Shaffer ve ark., 2011).

KOKGB ile bir duygudurum bozukluğu olan yıkıcı duygudurumu düzenleyememe bozukluğu (YDDDB) irritabilite ve öfke patlamaları gibi ortak bazı semptomlara sahiptir ve ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Bu iki klinik durumun çocuk ve ergenlerle yapılan hem kesitsel hem de boylamsal çalışmalarda birlikteliğinin sık olduğu (Shaffer ve ark., 2011; Dougherty ve ark., 2016) ve 6-18 yaş arası çocuk ve ergenlerden oluşan klinik örneklem üzerinde yapılan bir araştırmada ise YDDDB’li ergenlere KOKGB, DEHB ve DB’nin yüksek oranda eşlik ettiği görülmüştür (Freeman ve ark., 2016).

2.3. DAVRANIM BOZUKLUĞU

2.3.1. Tanım ve Tarihçe

Davranım bozukluğunun (DB) temel özelliği, kişinin yaşa uygun toplumsal ve ahlaki kuralları sürekli ve tekrarlayıcı bir şekilde ihlal ederek başkalarının temel haklarını saldırıya uğratmasıdır. DB semptomları arasında insanlara veya hayvanlara karşı saldırgan davranışlar, eşyalara zarar verme, ciddi biçimde kural ihlalleri, yalan söyleme, dolandırıcılık ya da hırsızlık yer almaktadır. Bu davranış problemleri birçok ortamda görülebilir ve toplumsal, okuldaki ve mesleki işlevsellikte klinik olarak belirgin düşmeye neden olur. İrritabilite, öfke atakları ve düşük engellenme eşiği mevcuttur. Tanı konulabilmesi için en az 12 ay süresince sayısı, şiddeti ve ısrarcılığı tanımlanan bir dizi davranışın bulunması gerekmektedir (American Psychiatric Association, 2000; American Psychiatric Association, 2013).

DB terimi olarak ifade edilmemekle birlikte yıkıcı ve antisosyal davranışlar ilk kez DSM-II’de (1968) çocuk ve gençlerin davranış bozukluğu başlığı adı altında “Çocukluk Çağı Sosyalize Olmayan Agresif Reaksiyonu” olarak tanımlanmıştır. “Davranım Bozukluğu” teriminin ilk kez bir teşhis etiketi olarak kullanılması DSM-III (1980) ile birlikte olmuştur ve DB’nin sosyalize olmayan agresif, sosyalize olmayan nonagresif, sosyalize agresif, sosyalize nonagresif olarak 4 alt tipi tanımlanmıştır. DSM-III-R’de (1987) ise spesifik bir antisosyal davranışlar listesi geliştirilerek, tanının karşılanması için en az 6 ay boyunca üçünün varlığı şart olan 13 tanı kriteri belirlenmiştir ve DB “Yıkıcı Davranış Bozuklukları” altında 3 alt tipe (bireysel agresif, grup ve ayrışmamış) ayrılarak tanımlanmıştır. DSM-IV’te (1994) tanı kriterlerinin sayısı 15’e çıkartılarak, tanı için en az bir tanı kriterinin son 6 aydır bulunması ve tanı kriterlerinden en az üçünün son 12 aydır bulunması gerektiği belirtilmiştir. DB DSM-IV’te “Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları” genel başlığı altında tanımlanmıştır. DSM-IV ile birlikte bozukluğun

başlangıç yaşına göre iki alt tip belirlenmiştir. DB semptomları, 10 yaşından önce başlarsa çocuklukta başlayan tip, 10 yaşından sonra başlarsa ergenlikte başlayan tip olarak tanımlanır. DSM-IV-TR’de ise bu iki alt tipe başlangıç yaşı belirsiz alt tipi eklenmiştir. DSM-5’te alt tipler ve tanı kriterleri değişmemekle birlikte, bozukluğa yeni bir grup olan “Yıkıcı, Dürtü Kontrol ve Davranım bozuklukları” ana başlığı altında yer verilmiştir (American Psychiatric Association, 2013).

DB’nin bir tanı olarak ICD’de ilk yer alışı 1977’de 9. gözden geçirme ile birlikte olmuştur. ICD-10’da (WHO 1992) ise çeşitli alt tipleri olan 23 davranışın tanımlandığı ortak bir liste ile KOKGB ve DB tanıları birleştirilmiştir. DB alt tipleri için DSM-IV’ de olduğu gibi ciddi belirtilerden en az üçünün bulunması zorunlu olup, farklı olarak sadece bunlardan birisinin son 6 ay içinde olması gerekmektedir (World Health Organization, 1992).

2.3.2. Epidemiyoloji

Davranım bozukluğu, çocukluk ve ergenlik döneminin oldukça sık görülen, olumsuz etkileri yetişkinlik döneminde de sıklıkla devam eden bozukluklarından biridir ve prevalansı kullanılan tanı sistemlerine, örneklemin özelliklerine ve sayısına göre farklılık göstermektedir (Maughan ve ark., 2004).

Yapılan çalışmalarda DB prevalansı %2-16 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (Loeber ve ark., 2000; Boylan ve ark., 2007). DB prevalansının değişen oranlarda bildirilmesinin araştırma yapılan toplum örneklemi ve kullanılan tanı kriterleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Boyle ve ark., 1996; Lewinson ve ark., 1993). İsviçre’de yapılan bir çalışmada çocuk ve ergen psikiyatrisine başvuranların %28’inin DB kriterlerini karşıladığı saptanmıştır. Bu oran erkek başvurularında %41 iken, kızlarda %18’dir (Ramklint ve ark., 2002). KOKGB ve DB prevalansına yönelik 1987-2008 yılları arasında yapılan 25 araştırmanın değerlendirildiği bir meta-regresyon analiz çalışmasında, dünya geneli DB prevalansı %3,2 olarak bildirilmiştir. Prevalansta görülen farklılıkların kullanılan tanı sistemi ve bozulma kriterinin dahil edilip edilmemesine bağlı olduğu belirtilmiştir. Coğrafik bölge ile DB prevalansı arasında ilişki olmadığı bulunmuştur. Ancak bu 25 çalışmanın 21’i Avrupa ve Amerika’da yapılan çalışmalar olması nedeniyle bu sonuca ulaşılmış olabileceği belirtilmiştir (Canino ve ark., 2010). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise DB prevalansı bozulma ölçütü dahil edilmeden %2,1, ebeveyn ve öğretmene göre bozulma ölçütü dahil edildiğinde ise %1,7 olarak bulunmuştur (Ercan ve ark., 2016).

Yapılan çalışmalarda DB'nin erkeklerde kızlara oranla 3 ila 5 kat daha fazla görüldüğü saptanmıştır (Loeber ve ark., 2000). Başlangıç yaşı kızlara göre erkeklerde daha erkendir ve erkek çocuklar 10-12 yaşlarında tanı kriterlerini karşılarken, kızlar 14-16 yaşlarında karşılamaktadır (Moffitt, 2001).

2.3.3. Etiyoloji

DB'nin etiolojisinde tek bir özgül etmenin yer alması söz konusu değildir ve diğer psikiyatrik bozukluklarda olduğu gibi DB'nin kalıtılan biyolojik yatkınlığın birçok çevresel faktör ile etkileşimi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu nedenle bozukluk için olası risk faktörleri ve koruyucu faktörleri tanımlamak önemlidir.

Etiyolojide yer alan faktörler; genetik ve biyolojik faktörler, psikolojik faktörler, sosyolojik ve çevresel faktörler olarak sınıflandırılmaktadır (McCracken, 2000).

Genetik ve Biyolojik Faktörler:

Birçok psikiyatrik bozuklukta olduğu gibi DB etiolojisinde de genetik bir yatkınlık ile çevresel faktörlerin etkileşimi söz konusudur ve son 50 yılda yapılan ikiz çalışmalarının gözden geçirildiği bir meta-analizde kalıtılabilirliği yaklaşık %50 oranında bildirilmektedir (Polderman ve ark., 2015). Ancak ikiz ve evlat edinme çalışmaları, genetik etkenlerin önemli oranda çevresel faktörlerle etkileşerek bozukluğun oluşumuna neden olduğunu göstermektedir (Bornovalova ve ark., 2014; Lahey ve Waldman, 2012). Ayrıca genetik faktörlerin DB etiolojisinde cinsiyete özgü farklılıklar gösterebileceği, erkeklerde kızlara göre daha fazla rol oynadığı bildirilmektedir (Kerekes ve ark., 2014).

Bu alanda yapılan çalışmalarda daha çok 5-HT, DA ve NA ile ilişkili genler araştırılmıştır. MAO-A geni, DB patofizyolojisinde rol aldığı öne sürülen 5-HT, DA ve NA yıkımından sorumlu olan MAO-A enzimini kodlamaktadır ve bu gende enzimatik aktiviteyi etkileyen polimorfizmler mevcuttur (Sabol ve ark., 1998). Yapılan bir çalışmada MAO-A genindeki polimorfizmlerin strese karşı verilen yanıtta etkisi olabileceği gösterilmiştir. 442 erkek çocuğun katıldığı bu çalışmada, çocukluk döneminde kötü muameleye maruz kalan ve MAO-A gen aktivitesi düşük olanlarda yüksek olanlara göre saldırganlık ve davranım bozukluğu geliştirme riski daha fazla bulunmuştur (Caspi ve ark., 2002). Ancak yapılan bir başka çalışmada MAO-A gen aktivitesi yüksek olan ve çocukluk çağında kötü muameleye maruz kalan kadınlarda DB riskinin daha fazla olduğu

bildirilmiştir (Prom-Wormley ve ark., 2009). Bu çalışmalar, gen ve çevre etkileşiminin cinsiyete göre farklılıklar gösterebileceğini ortaya koymaktadır (Holz ve ark., 2018).

Serotonin transporter (5-hydroxytryptamine transporter, 5-HTT, SERT) geni için iki polimorfizm tanımlanmıştır. Bu polimorfizmlerden transkripsiyonel kontrol bölgesinde (5-HTT gene-linked polymorphic region 5-HTTLPR) S ve L alellerinin oluşturduğu polimorfizmin bazı psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi olabileceği belirtilmektedir (Heils ve ark., 1996; Collier ve ark., 1996). Kısa varyant olan S aleli, 5-HTT geninin transkripsiyonel aktivitesinin azalmasıyla ilişkilidir, uzun varyantı olan L aleli ise tam tersi bir aktivite göstermektedir (Nakamura ve ark., 2000). Çocuk ve ergenlerde yapılan 14 çalışmadan, dördünde bir risk aleli tanımlanamazken, dördü L alelini ve altısı S alelini risk aleli olarak tanımlamıştır (Holz ve ark., 2018). Bir başka çalışmada ise, erkeklerde risk faktörü olarak L aleli ve kadınlarda S aleli tanımlanmıştır (Aslund ve ark., 2013). Bununla birlikte S aleli kötü muameleye maruz kalmanın olmadığı durumlarda risk aleli olarak tanımlanmamıştır (Cicchetti ve ark., 2012). Bir başka çalışmada ise kronik strese maruziyet sonrası S aleli olanlarda L aleli olanlara göre saldırgan davranışlarda artışın daha fazla olduğu görülmüştür (Conway ve ark., 2012).

Dopamin D4 reseptörü (DRD4) geninde görülen polimorfizmler davranışsal etkileri nedeniyle sık araştırma konusu olmuştur (Munaföve ark., 2008). DRD4 geninde araştırılan temel polimorfizm ekson 3 bölgesinde yer alan 48 baz çiftlik (bç) “değişken sayıda ardışık tekrarlar” (variable number of tandem repeats: VNTR) polimorfizmidir. VNTR polimorfizminin tekrar sayısı 2 ile 11 arasında değişebilir ve en sık 2, 4 ya da 7 tekrar allelleri ise en yaygın varyantlar olarak tanımlanmıştır (Faraone ve Mick 2010). DRD4 7 tekrar allelinin ise dopamine azalmış yanıtla ilişkili olduğu gösterilmiş (Van Tol ve ark., 1992) ve DEHB’ye eşlik eden DB ve KOKGB tanılarının varlığı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Li ve ark., 2006). Dopamin D2 reseptörü (DRD2) geninin A1 ve A2 alelleri olup, A1 alelinin uygun olmayan ebeveynlik tarzı ve kaotik aile ortamı varlığında ergenlik döneminde suç işleme riskini arttırdığı belirtilmiştir (Chhangur ve ark., 2015).

Nöronal dopamin transporter (DAT), presinaptik yerleşimli dopaminin geri alımından sorumlu bir proteindir ve DAT1 (SLC6A3 gen lokusu) tarafından kodlanır. DAT1, sayıları 3-11 arasında değişken sayıda ardışık tekrar polimorfizmleri gösterir. En sık 9 ve 10 tekrar polimorfizmi görülür (VanNess ve ark., 2005). Düşük DAT ekspresyonu ve düşük dopamin seviyeleri, bazı çalışmalarda 9 tekrar aleli bazı çalışmalarda ise 10

tekrar aleli ile ilişkili bulunmuştur (van Dyck ve ark., 2005; Heinz ve ark., 2000). Bu iki DAT alelinin olumsuz aile ve çevre koşulları varlığında davranışsal sorunların görülme riskini artıracakı bildirilmektedir (Boardman ve ark., 2014; Sonuga-Barke ve ark., 2009).

Katekol-o-metiltransferaz (COMT) enzimi, katekolaminlerin dopamin ve noradrenaline indirgenmesinde yer alır ve COMT geninde meydana gelen mutasyonlar enzim aktivitesini etkilemektedir. COMT geni 22. kromozomda yer alır ve Val 158 Met polimorfizmi (rs4680) en sık görülen polimorfizm olup enzim aktivitesini değiştirmektedir. Valin/Valin (Val/Val) aleli taşıyanlar, Metionin/Metionin (Met/Met) aleli taşıyanlara göre 4 kat daha fazla COMT enzim aktivitesi gösterir (Chen ve ark., 2004). Ergenlerde DB ile COMT polimorfizmi arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir. Val/Val genotipi olan çocuklarda düşük doğum ağırlığı ve maternal sigara maruziyeti varlığında DB ve agresyonun daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (Thapar ve ark., 2005; Brennan ve ark., 2011). Met/Met genotipi olan çocuklarda ise prenatal stres faktörleri ve ebeveyn boşanması varlığında davranışsal problemlerin daha sık görüldüğü saptanmıştır (Thompson ve ark., 2012; Nederhof ve ark., 2012).

Yapılan diğer çalışmalarda ise nörobiyolojik faktörlere odaklanılmıştır. DB erkeklerde daha fazla görüldüğünden testosteron ile agresyon arasında ilişki olabileceği düşünülmüş ancak bu ilişkinin varlığı ortaya konulamamıştır (Rowe ve ark., 2004). Bununla birlikte DB olan kızlarda yapılan bir çalışmada yüksek testosteron düzeyleri agresyonla ilişkili bulunmuştur (Pajer ve ark., 2006). DB ile kortizol ilişkisini araştıran çalışmaların bazılarında ilişki bulunamazken (Işık ve ark., 2018), bir çalışmada DB olanlarda strese kortizol yanıtında azalma olduğu görülmüştür (Fairchild ve ark., 2008). Bir başka çalışmada ise DB olan kızlarda plazma kortizol düzeyi sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (Pajer ve ark., 2001).

Nörogörüntüleme çalışmalarında ise DB olan erkek ergenlerin amigdala, insula ve orbitofrontal kortekslerinde yapısal farklılıklar olduğu (Huebner ve ark., 2008; Fairchild ve ark., 2011), yüzden duygu tanıma esnasında amigdala aktivasyonunun azaldığı görülmüştür (Passamonti ve ark., 2010). DB olan kızlarda yapılan bir çalışmada ise sağ striatum ve bilateral anterior insula gri cevher hacminde azalma olduğu saptanmıştır (Fairchild ve ark., 2013).

Psikolojik Faktörler:

DB, düşük sözel IQ (Lynam ve ark., 1993; Pajer ve ark., 2008) düşük empati düzeyi (Sebastian ve ark., 2012) ve duygusal yüz ifadelerini tanıma becerisi (Schwenck ve ark., 2014), sıcak ve soğuk yürütücü işlevlerde bozulma (Hobson ve ark., 2011) ve ödüllendirilmiş ödül temelli öğrenme (Matthys ve ark., 2013) dahil olmak üzere çeşitli nöropsikolojik bozukluklarla ilişkilidir. Bununla birlikte DB'deki nörokognitif fonksiyonların cinsiyetler arası farklılıklarına yönelik bilgiler sınırlıdır. Düşük sözel IQ DB olan kızlarda gözlenmekle birlikte (Pajer ve ark., 2008) sadece DB olan erkeklerde ilerleyen dönemde suç işleme davranışını ve ceza almayı öngörmektedir (Manninen ve ark., 2013).

Empati ve zihin teorisi kazanımının prososyal davranışlarla pozitif ilişkili olduğu, agresyonla ise negatif ilişkili olduğu bilinmektedir (Decety ve ark., 2016). Birçok çalışmada, DB ile empatinin afektif (başkalarının duygularını paylaşma) ve bilişsel (başkalarının duygularını anlama) bileşenlerini ayrı ayrı olarak değerlendirmiştir (Schwenck ve ark., 2012). DB olan gençlerde düşük afektif empatinin, daha şiddetli DB semptomları ve zorbalık davranışı ile ilişkili olduğu, düşük bilişsel empatinin ise daha kayıtsız davranışlar sergileme ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Munoz ve ark., 2011; Steffen ve ark., 2011).

Ödül temelli öğrenme ve karar verme süreçleriyle ilgili bir gözden geçirme çalışmasında antisosyal bireylerin ödülü erteleyememe, artmış ödül arayışı ve cezaya karşı duyarsızlık gibi davranışlar sergilediği gösterilmiştir (Byrd ve ark., 2014). DB olan ergenlerin ödülle ilgili karar verme süreçlerinde cinsiyetler arasında farklılıklar olduğu, erkeklerin, sağlıklı erkek kontrollere göre anlamlı derecede daha riskli seçimler yaptıkları, kızların risk alma davranışının sağlıklı kız kontrollerden farklılık göstermediği saptanmıştır (Sidlauskaitė ve ark., 2017).

Sosyolojik ve Çevresel Faktörler:

DB ile çevresel faktörlerin ilişkisini araştıran çalışmalarda paylaşılan çevrenin çocukluk çağında %10-20, ergenlik döneminde %10-17 ve yetişkinlikte %14 oranında katkısı olduğu gösterilmiştir (Burt, 2009; Ferguson, 2010; Rhee ve Waldman, 2002; Polderman ve ark., 2015). DB etiolojisinde ailesel faktörlerden olumsuz ebeveynlik stilleri, düşük sosyoekonomik düzey, boşanmış aile çocuğu olma, ebeveynlerde alkol-

madde bağımlılığı, antisosyal kişilik bozukluğu, suç işleme davranışı olması, çocuk bakım ve eğitiminde tutarsızlıklar, ebeveyn reddi ve ihmali gibi durumlar yer almaktadır (Cecil ve ark., 2012; Boden ve ark., 2010; Afifi ve ark., 2009). Ailesel faktörler dışında stresli yaşam olayları, fiziksel ya da cinsel kötüye kullanıma, riskli arkadaş grupları da DB riskini artırmaktadır (Kim ve ark., 2013; Hill ve Maugham, 2001).

Psikososyal faktörlere ek olarak prenatal olumsuz durumlar da DB riskini artırmaktadır. Bunlardan en önemlisi maternal sigara içiciliğidir (D'Onofrio ve ark., 2012). Ayrıca prenatal maternal stres, depresyon ve anksiyete bozukluğu bulunan annelerin çocuklarında genetik ve postnatal faktörlerden bağımsız olarak agresyon ve antisosyal davranışlar daha fazla görülmektedir (Glover, 2011; Rice ve ark., 2010). Bunların dışında, obstetrik komplikasyonlar sonucu oluşabilecek nöropsikolojik eksikliklerin DB için potansiyel bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (Lukkari ve ark., 2012; Raine, 2002). Çalışma sonuçları çelişkili olmakla birlikte perinatal komplikasyonlar, minör fiziksel anomaliler ve düşük doğum ağırlığı ile DB arasında ilişki olduğu bulunmuştur (Brennan ve ark., 2003).

Düşük sosyoekonomik durum, suç işleme davranışı, madde bağımlılığı ve şiddetin olduğu dezavantajlı çevrede yaşama birçok çalışmada agresyon ve DB gelişimi için risk faktörü olarak bildirilmiştir (Costello ve ark., 2003).

Koruyucu Faktörler:

DB için risk faktörleri olan tüm çocuklarda DB gelişmemesi sonucu koruyucu faktörlerin de olabileceği ileri sürülmüştür ve bu faktörleri belirlemeye yönelik çalışmalar yapılmıştır. Psikopatolojilere direnç gelişimi bireyin, ailenin ve çevrenin özellikleri ile ilişkilidir (Masten ve Garmezy, 1985). Kişilik özellikleri (dürtü kontrolü ve emosyon regülasyonunun gelişmiş olması), benlik saygısının yüksek olması ve değişikliklere kolay adapte olabilme gibi faktörler kötü muamele gibi durumlara karşı direnç gelişiminde önemlidir. Agresyon için ise bu faktörlerle birlikte hem çocuğun hem de ebeveynlerin prososyal becerilere sahip olması koruyucu faktörlerdir (Holmes ve ark., 2015). Diğer koruyucu faktörler ise kadın cinsiyet, yüksek zeka seviyesi, akademik becerilerin iyi olması, ebeveynlerden biri ya da bir yetişkinle olumlu ilişkinin olmasıdır (Hoge ve ark., 1996).

Bu koruyucu faktörlerin altında yatan biyolojik mekanizmalara ilişkin çalışmalar daha az sayıda bulunmaktadır. Sabah kortizol düzeyleri ile olumsuz yaşam koşullarına direnç arasında ilişkili olabileceği öne sürülmüştür ve kötü muamele görmeyen çocuklarda yüksek sabah kortizol seviyeleri daha düşük direnç ile ilişkili bulunmuştur. İstismara uğrayan çocuklarda ise yüksek sabah kortizol düzeyi olanların, düşük sabah kortizol düzeyi olanlarla karşılaştırıldığında daha dirençli oldukları görülmüştür (Cicchetti ve Rogosch 2007). Anterior singulat korteks hacmi daha fazla olan olgularda gelişmiş başa çıkma stratejileri, kendini motive etme, davranış kontrolü ve psikopatoloji riskinde azalma olduğu görülmüştür (Holz ve ark, 2015).

2.3.4. Tanı ve Klinik Görünüm

DB'nin en önemli özellikleri tekrarlayıcı ve kalıcı bir şekilde başkalarının temel haklarının ve yaşına uygun toplumsal kuralların ihlal edilmesidir (American Psychiatric Association, 2000). DSM-IV-TR'de olduğu gibi, DSM-V'te de son 12 ay içinde 15 tanı kriterinden en az üçünün olması ve en az birinin sol altı ay içinde bulunması gerekmektedir. Bu tanı kriterleri, insanlara ve hayvanlara karşı saldırganlık, eşyalara zarar verilmesi, dolandırıcılık/hırsızlık ve kuralları büyük ölçüde çiğneme olarak tanımlanan 4 alt grupta yer almaktadır. Semptomlar, 10 yaşından önce başlarsa “çocuklukta başlayan tür”, 10 yaşından sonra başlarsa “ergenlikte başlayan tür”, belirtilerin başlama yaşı ile ilgili net veri yoksa “başlangıcı belirlenmemiş tür” olarak üçe ayrılır (American Psychiatric Association, 2013).

DB kronik seyirli bir bozukluk olup, yapılan çalışmalarda çocuklukta başlayan tür ile ergenlikte başlayan türün farklı özelliklere sahip olduğu saptanmıştır. Çocukluk başlangıçlı olanlarda kronik olma eğilimi daha fazladır ve bu çocukların yetişkinlikte anti-sosyal kişilik bozukluğu geliştirdikleri, erken dönemde aile işlevlerinin bozuk olduğu, kognitif ve mizaçla ilgili problemleri olduğu ve genetik yatkınlıklarının daha fazla olduğu bildirilmektedir. Ergenlik başlangıçlı olanlarda ise ailesel faktörler, mizaç ve kognitif problemler ile ilişki daha zayıftır ve genetik risk daha düşüktür. Bu grupta davranışsal problemler daha çok ergenlik döneminin özellikleri ile ilişkili olup akran grubundaki olumsuz sosyal öğrenme biçimlerinden kaynaklanmaktadır (Frick, 2006).

DSM-5'te “duygusuzluk–eş duyum yoksunluğu (callous–unemotional/CU)” olarak tanımlanan bir alt grup tanımlanmıştır ve karakteristik özellikleri suçluluk hissetmeme ve empati yoksunluğudur. Bu alt grupta tanımlanması için en az 12 ay boyunca pişmanlık ya

da suçluluk duymama, duygusuzluk–eş duyum yoksunluğu, yapabilirlik kaygısı taşımama, sığ ya da yetersiz duygulanım olarak tanımlanan dört CU semptomundan en az ikisinin birden fazla ilişki ve ortamda kalıcı olarak olması gerekir Ayrıca DB ağırlık şiddetine göre ağır olmayan, orta derecede ve ağır olarak derecelendirilir. Ağır olmayan derecede; tanı koymak için gereken kriterlerden biraz daha çoğu vardır ve başkalarına oldukça az zarar verir. (Örneğin yalan söyleme, bir takım kuralları çiğneme, okuldan kaçma, izinsiz dışarıda kalma) Orta derecede; davranım sorunlarının sayısı ve zarar verme derecesi hafifle ağır arasındadır. (Örneğin acımasızca davranma, kişinin gözünün önünde çalma) Ağır derecede; tanı için gerekli davranım sorunlarının çoğu mevcuttur ya da başkalarına verilen zarar fazladır. (Örneğin acımasızca davranışların bulunması, cinsel ilişkiye zorlama, görünmeden çalma, kırarak içeri girme) (American Psychiatric Association, 2013).

Diğer tüm psikiyatrik bozukluklarda olduğu gibi davranım bozukluğunun klinik değerlendirilmesi sistematik ve kapsamlı olmalıdır. Hastanın kendisi, ebeveynler ve öğretmenler gibi birçok kişiden anamnez alınması, psikiyatrik görüşme ve dikkatli bir gözlem tanı konulmasında önemlidir. DB semptomlarının bazıları daha nadiren görülmesi veya daha az ifade edilmesi gibi nedenlerle klinisyen tarafından farkedilemeyebilir. Bu nedenler hem hasta hem de ebeveynlerden anamnez alınırken DSM-5 semptomlarının her birinin varlığı sorgulanmalıdır. Tanı konulmasını azaltabilecek diğer nedenler ise klinisyenin stigmatizasyon ve kötü prognozlu bir tanı koyma ile ilgili endişeleri olabilir ve DB tanısının yerine KOKGB tanısının konulması tercih edebilirler. Tanısal değerlendirmede çeşitli ölçekler, yapılandırılmış ve yarı yapılandırılmış görüşme teknikleri kullanılabilir. DB kriterlerinin kapsamlı olması, davranışsal sorunların başka psikiyatrik bozuklukların seyrinde de olabilmesi nedeniyle değerlendirmede bu araçların kullanılması klinisyene yardımcı olacaktır (Frick ve White, 2008). DB için DSM-5 tanı kriterleri Tablo 3'te gösterilmektedir (American Psychiatric Association, 2013).

Tablo 3. DSM - 5'e Göre Davranım Bozukluğu Tanı Ölçütleri:

<p>A. En azından bir tanı ölçütünün son 6 aydır bulunması koşuluyla aşağıdaki tanı ölçütlerinden üçünün (ya da daha fazlasının) son 12 aydır bulunuyor olması ile kendini gösteren, başkalarının temel haklarına saldırıldığı ya da yaşa uygun başlıca toplumsal değerlerin ya da kuralların hiçe sayıldığı, yineleyici bir biçimde ya da sürekli olarak görülen bir davranış örüntüsü.</p>
--

İnsanlara ve hayvanlara karşı gösterilen saldırganlık:

1. Çoğu zaman başkalarına kabadayılık eder, gözdağı verir ya da gözünü korkutur.
2. Çoğu zaman kavga dövüş başlatır.
3. Başkalarının ciddi biçimde fiziksel olarak yaralanmasına neden olacak bir silah kullanmıştır. (örn: değnek, taş, kırık şişe, bıçak, tabanca)
4. İnsanlara karşı fiziksel olarak acımasız davranmıştır.
5. Hayvanlara karşı fiziksel olarak acımasız davranmıştır.
6. Başkasının gözü önünde çalmıştır. (örn: saldırıp soyma, çanta kapıp kaçma, göz korkutarak alma, silahlı soygun)
7. Birisini cinsel etkinlikte bulunması için zorlamıştır.

Eşyaya zarar verme:

8. Ciddi hasar vermek amacıyla isteyerek yangın çıkarmıştır.
9. İsteyerek başkalarının malına, mülküne zarar vermiştir. (yangın çıkarma dışında)

Dolandırıcılık ya da hırsızlık:

10. Bir başkasının evine, binasına ya da arabasına zorla girmiştir.
11. Bir şey elde etmek, bir çıkar sağlamak ya da yükümlülüklerinden kaçınmak için çoğu zaman yalan söyler. (yani başkalarını ‘’atlatır’’)
12. Hiç kimse görmeden değerli şeyler çalmıştır. (örn: kırmadan ve içeri girmeden mağazalardan mal çalma, sahtekarlık)

Kuralları ciddi biçimde bozma (hiçe sayma):

13. 13 yaşından önce başlayarak ailenin yasaklarına karşın çoğu zaman geceyi dışarıda geçirmektedir.
14. Anne babasının ya da onların yerini tutan kişilerin evinde yaşarken en az iki kez geceleyin evden kaçmıştır. (ya da uzun bir süre geri dönmemişse bir kez)
15. 13 yaşında önce başlayarak çoğu zaman okuldan kaçmıştır.

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

C. Kişi, 18 yaşında ya da daha ileri bir yaşta ise antisosyal kişilik bozukluğunun tam ölçütlerini karşılamamaktadır.

Olup olmadığını belirtiniz:

Çocuklukta başlayan tür: Davranım Bozukluğunun en az bir tanı kriteri 10 yaşından önce başlamıştır.

Ergenlikte başlayan tür: Davranım Bozukluğunun en az bir tanı kriteri 10 yaşından

önce başlamamıştır.

Başlangıcı belirlenmemiş tür: İlk belirtinin 10 yaşından önce başlayıp başlamadığı bilinmemektedir.

O sıradaki ağırlığını belirtiniz:

Ağır olmayan: Tanı koymak için en az gerekli olan davranım sorunlarından vardır ve davranım sorunları başkalarına çok az zarar vermektedir (örn: yalan söyleme, okuldan kaçma, hava karardıktan sonra izinsiz dışarıda kalma, bir takım kurallara uymama).

Orta derecede: Davranım sorunlarının sayısı ve başkalarının üzerine etkisi ‘‘ağır olmayan’’ ve ‘‘ağır’’ arasındadır (örn: kişinin gözü ününde çalma, acımasızca davranma).

Ağır: Tanı koymak için gerekli olandan çok daha fazla sayıda davranım sorunu vardır ya da davranım sorunu başlarına oldukça fazla zarara neden olmaktadır (örn: cinsel ilişkiye zorlama, acımasız davranışlarda bulunma, görünmeden çalma, kırarak içeriye girme).

2.3.5. Ayırıcı Tanı ve Ek Tanı

DB tanısının konulabilmesi için antisosyal davranışların yineleyici bir şekilde süreklilik göstermesi ve toplumsal, meslek ve akademik işlevselliğin önemli ölçüde bozulması gerekmektedir.

Yıkıcı davranışların ilk ortaya çıktığı ve şiddetinin düşük durumlar normatif risk alma davranışı ya da izole antisosyal davranışlar olabilir. Ancak yıkıcı davranışlar DB dışında birçok psikiyatrik bozukluğa da eşlik edebilir. DEHB ve KOKGB’de yıkıcı davranışlar mevcuttur ancak bunlar DB kriterlerini karşılamamaktadır. Bipolar bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde irritabilite ve davranışsal problemler sık görülür. Bunların davranım bozukluğundan ayrımı epizodik olması ve manik epizoda özgü diğer semptomların bulunması ile yapılır. Psikotik bozuklukların seyrinde görülebilen fiziksel agresyon ve diğer antisosyal davranışlar davranım bozukluğunu taklit edebilir.

DB’de komorbidite, özellikle klinik örnekleme istisna bir durum olmayıp neredeyse bir kuraldır (Ilomaki ve ark., 2012). DB’nin diğer yıkıcı davranış bozuklukları olan DEHB ve KOKGB ile birlikteliği sık görülmektedir. DB olan çocukların %96’sı eş zamanlı olarak KOKGB tanı ölçütlerini karşılamaktadır (Frick ve ark., 1991). KOKGB’de antisosyal davranışlar bulunmamaktadır ve DB tanı kriterlerini karşılamayacak düzeydedir. Ancak bu tarz davranışların görülmesi ilerleyen dönemde DB gelişmesini öngörebilir.

Yapılan bir meta-analizde DB olan hastalarda %13.9 ila %100 oranında DEHB'nin eşlik ettiği saptanmıştır (Barbarese ve ark., 2007). DEHB olan kişilerde olmayanlara göre KOKGB, DB ve antisosyal kişilik bozukluğu daha fazla görülmektedir. Ayrıca DEHB'ye davranım bozukluğunun eşlik ettiği durumlarda antisosyal davranışların başlangıcının daha erken ve semptom şiddetinin daha fazla olduğu bildirilmektedir (Biederman ve ark., 2004).

DB olan çocuklar özellikle sözel IQ göz önüne alınarak değerlendirildiğinde zeka kapasiteleri ortalamasının altında saptanmıştır ve bu durum öğrenme güçlüğü ek tanısı ile ilişkili olabilir (Frick ve ark., 1991). Duygudurum ve anksiyete bozukluğu ile DB arasında önemli bir etkileşim mevcuttur. Davranışsal problemleri olmayan ve kaygı bozukluğu olan çocuklarda ergenlik döneminde DB görülme riski düşükken, DB olan çocuk ve ergenlerin anksiyete bozukluğu geliştirme riski daha yüksektir. Ergenlerde depresyonun seyrinde antisosyal davranışlar sık eşlik etmektedir ve depresif semptomların azalmasıyla antisosyal davranışların da azaldığı görülmüştür. Bu da her ikisinin birlikte ortaya çıktığı durumlarda karşılıklı etkileşim içerisinde olduklarını göstermektedir (Marmorstein ve Iacono, 2004). Birçok çalışma madde kullanım bozukluğu ile DB arasında güçlü bir ilişki olduğunu ve DB'nin madde kullanımının öncesinde veya aynı dönemde başladığını bildirmektedir (Sung ve ark., 2004).

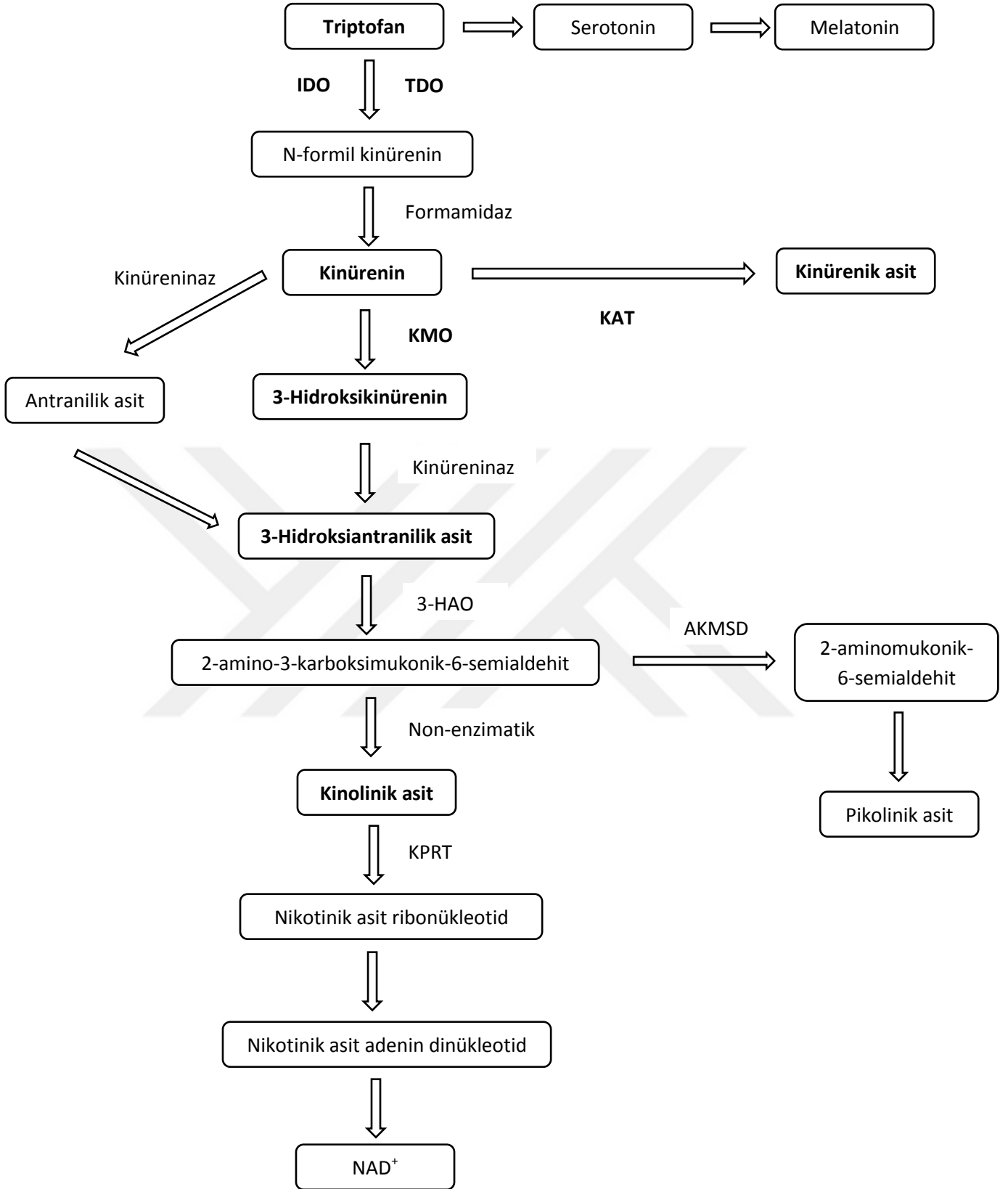
2.4. DEHB VE EŞLİK EDEN YIKICI DAVRANIŞ BOZUKLUKLARI İLE KİNÜRENİN YOLAĞI İLİŞKİSİ

2.4.1. Triptofan Metabolizması

Triptofan, insanlar için esansiyel aminoasitlerden birisidir ve diyetle alınan Trp'nin %1'inden daha azı protein sentezi için kullanılır. Diyetle alınan Trp'nin yaklaşık %80-90'ı, KYN yolağında metabolize olurken, geri kalanı ise nörotransmitterlerden serotonin (5-hidroksitriptamin/5-HT), nörohormonlardan melatonin ve vücutta önemli birçok biyokimyasal reaksiyonda yer alan niasin gibi önemli bileşenlerin sentezine öncülük etmektedir (Hényková ve ark., 2016). Trp'nin absorpsiyonu sonrası %90'ı periferel dolaşımda albümine bağlı veya serbest olarak bulunmaktadır. Serbest formu, kompetitif non-spesifik L-amino asit taşıyıcılarla kan-beyin bariyerinden geçmektedir. KYN yolağı, hem santral sinir sisteminde hem de periferde Trp metabolizması için ana yoldur (Chen ve Guillemin, 2009).

Diyetsel Trp'nin yaklaşık %3'ü vücutta, %1'i ise beyinde serotoninin sentezinde yer alan hidroksilasyon yolağında metabolize olmaktadır (Richard ve ark., 2009). Trp'den 5-HT sentezinde ilk basamakta Trp, triptofan 5-hidroksilaz enzimi ile 5-OH triptofan'a hidroksillenir, sonrasında L-amino asit dekarboksilaz enzimi ile dekarboksilasyona uğrayarak serotonin sentezi gerçekleşir (Richard ve ark., 2009; Kema ve ark., 2000). 5-HT hem nörotransmitter hem de nöromodülatör fonksiyonlarıyla fizyolojik süreçlerde görevli biyojenik bir amindir (Richard ve ark., 2009).

KYN yolağı (Şekil 1), Trp'nin oksidasyon yolağı olup Trp metabolizmasının %90'undan sorumludur. Trp bu yolda yer aldığı hücre, doku ve substrat spesifiteleri açısından farklılıklar gösteren triptofan 2,3-dioksijenaz (TDO), indolamin 2,3-dioksijenaz 1 (IDO1) veya indolamin 2,3-dioksijenaz 2 (IDO2) adlı enzimler tarafından N-formil kinürenine dönüştürülmektedir. TDO esas olarak karaciğerde yer alırken, IDO akciğer, böbrek, dalak, plasenta ve periferik kanda yer almaktadır. Beyinde ise Trp'nin KYN'ye katabolizması, astrositler ve mikroglialarda bulunan TDO ve IDO tarafından gerçekleşir. Bu basamak, KYN yolağının ilk ve hız kısıtlayıcı basamağıdır. TDO aktivitesi, Trp konsantrasyonuna bağlı olmakla birlikte yüksek kortizol düzeyleri tarafından uyarılmaktadır. IDO aktivitesi ise esas olarak interferon- γ gibi pro-enflamatuar sitokinler tarafından artırılırken, anti-inflamatuar sitokin olan interlökin-4 tarafından azaltılmaktadır. Bu basamak sonrasında, katabolik yolda yer alan diğer enzimler aracılığıyla fizyolojik ve patofizyolojik etkileri olan 3-HAA, AA, KYNA ve QUIN gibi nöroaktif metabolitler oluşmaktadır (Chen ve Guillemin, 2009).



Şekil 1: Triptofan- kinurenin yolağı (IDO: İndolamin 2,3 dioksijenaz, TDO: Triptofan dioksijenaz, KAT: Kinurenin amino transferaz, KMO: Kinurenin 3-monoksijenaz, 3-HAO: 3-hidroksiantranilat-3,4-diooksijenaz, AKMSD: Amino karboksimumkonat-semialdehit dekarboksilaz, KPRT: Kinolinat fosforiboziltransferaz, NAD: Nikotinamid adenin dinükleotid)

Trp yıkımında yer alan TDO, IDO1 ve IDO2 enzimleri, KYN yolağının ilk ve hız kısıtlayıcı basamağında yer alan flavin bağımlı oksidoredüktazlardır. Bu basamak ile Trp, N-formilkinürenine dönüşmektedir (Chen ve Guillemin, 2009).

Bu enzimlerin yer aldığı dokular farklılık göstermektedir. TDO ya da diğer adıyla triptofan pirolaz, en çok karaciğerde bulunmaktadır ve aynı zamanda astrositler başta olmak üzere beyinde de en fazla bulunan formdur. TDO enzim aktivitesi substrat düzeyi ve kortikosteroid hormonlar aracılığıyla düzenlenmektedir. IDO1 (IDO olarak da adlandırılmaktadır), akciğer, böbrek, dalak, plasenta gibi periferik dokularda, immün sistem hücrelerinde ve beyinde mikroglialarda bulunan formdur. IDO1 ekspresyonu ise başta interferonlar (özellikle de IFN- γ) olmak üzere inflamatuvar uyarılar ile indüklenmektedir (Taylor ve Feng, 1991). IDO2 enziminin ekspresyonu ve işlevleri fare modellerinde daha fazla araştırılmış olup, insan doku hücrelerinde ekspresyonu ve fonksiyonları hakkında yeterli bilgi mevcut değildir (Murakami ve ark., 2013). KYN/Trp oranı IDO enzimatik aktivitesinin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (Chen ve Guillemin, 2009).

IDO1 ve TDO enzimlerinin düzeyleri beyinde periferik oranla çok daha azdır (Dang ve ark., 2000). Bu nedenle beyindeki KYN yolağı metabolizmasının %60'ı periferde sentezlenen ve kan beyin bariyerini geçebilen KYN tarafından başlatılmaktadır (Gál ve Sherman, 1980).

2.4.3. Kinürenin Yolağı ve Nöroaktif Kinürenin Metabolitleri

KYN yolağının tüm enzimleri hepatositlerde yer alırken, beyinde ise KYN yolağı enzimleri astrositler ve mikroglialarda bulunmaktadır. Ancak periferik ve merkezi sinir sistemi Trp metabolitleri arasında etkileşim mevcuttur (Van der Goot ve Nollen, 2013). KYN, KYN yolağında 3 farklı enzim tarafından metabolize edilebilir. KYN kinürenin 3-monooksijenaz (KMO) enzimi ile 3-HK'ye, kinürenin aminotransferaz (KAT) I, II, III, IV ile KYNA'ya, kinüreninaz (KYNU) ile AA'ya metabolize olur (Lugo-Huitrón ve ark., 2013).

KMO enzimi tarafından başlatılan ve KYN'den 3-HK sentezlenmesine aracılık eden yolak, KYN yolağının ana metabolik yolu olarak kabul edilmiştir. Bunun nedeni ise KMO'nun diğer enzimlere göre KYN için en yüksek afiniteye sahip olmasıdır (Lugo-Huitrón ve ark., 2013). KMO yolağının devamında 3-HK, KYNU tarafından 3-

hidroksiantranilik aside (3-HAA) metabolize edilir. 3- hidroksiantranilat 3,4-dioksijenaz (3-HAO) enzimi 3-HAA'nın unstabil bir ara ürün olan 2-amino-3-karboksimumonik semialdehite, sonrasında non-enzimatik reaksiyon ile kinolinik aside (QUIN) dönüştürülür (Foster ve ark., 1986). QUIN daha sonra kinolinik asit fosforibozil transferaz (QPRT) enzimi ile NAD⁺ (Nikotinamid adenin dinükleotid)'a katabolize edilir (Hényková ve ark., 2016).

Alternatif yolla KYN, KAT enzimi ile KYNA'ya dönüştürülür. Memeli merkezi sinir sisteminde dört KAT izoziminin (KAT I, II, III ve IV), KYNA sentezinde görevli olduğu düşünülmektedir (Han ve ark., 2010). Ancak beyinde KYNA sentezinde en fazla KAT II rol almaktadır (Kozak ve ark., 2014). Alternatif olan bir diğeryolakta ise KYN, KYNU tarafından AA'ya metabolize edilmektedir (Baran ve Schwarcz, 1990). Ayrıca AA'dan non-spesifik oksidazlarla 3-HAA sentezi, KMO yolağında QUIN sentezine katkıda bulunabilir. KYN'nin KYNU'ya olan afinitesinin çok düşük olması nedeniyle KYNU yolağı yalnızca KYN konsantrasyonları yükseldiğinde kayda değer oranda aktive olur (Parrott ve O'Connor, 2015).

Ksantürenik asit ve sinnabaririk asit, sırasıyla 3-HK ve 3-HAA'den sentezlenen KYN yolağının yan ürünleridir (Schwarcz ve ark., 2012). 3-HK ve daha sonra oluşan diğeryolaktaki metabolitlerin sentezi mikrogliada gerçekleşirken, KYNA sentezi astrositlerde olmaktadır. Kan-beyin bariyerini Trp, KYN, 3-HK ve AA geçebilmektedir ve bunların kan düzeylerindeki değişiklikler beyindeki KYN yolağının aktivitesini etkileyebilir. KYNA, 3-HAA ve QUIN ise kan-beyin bariyerinden daha düşük oranlarda geçebilmektedir (Van der Goot ve Nollen, 2013).

KYN yolağında KYN, KYNA, 3-HK ve QUIN major nöroaktif metabolitler olarak tanımlanmaktadır (Schwarcz ve ark., 2012).

Kinürenin (KYN):

KYN, KYN yolağının merkezi bir metabolitidir. Nöroaktif özellikleri ile birlikte kanda ve MSS'de artmış bir KYN konsantrasyonu, KYN yolağında artmış Trp metabolizmasını yansıttığı için çeşitli nöropsikiyatrik hastalıklar için bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. İnflamasyonla ilişkili çeşitli hastalıklarda serum ve/veya BOS'ta KYN konsantrasyonunda artış, inflamasyonun KYN yolağı enzimlerini indüklediğini göstermektedir. Ayrıca, çeşitli KYN yolağı metabolitlerinin konsantrasyon oranları, KYN

yolağı enzimlerinin aktivitesini göstermek için kullanılmaktadır. Örneğin, KYN/Trp oranı IDO1/TDO aktivitesini, KYNA/KYN oranı KAT aktivitesini ve 3-HK/KYN, QUIN/KYN oranları da KMO aktivitesini yansıtmaktadır. KYN'nin, MSS'de pro- ve antioksidan etkileri dahil olmak üzere fizyolojik fonksiyonları olduğu bildirilmiştir (Song ve ark., 2011; Reyes Ocampo ve ark., 2014)

Bununla birlikte, MSS'deki in vivo aktivitesi tam olarak bilinmemektedir. Ancak yakın bir zamanda KYN'nin tümör immnolojisinde fizyolojik rolü olduğu, antitümör immünolojik yanıtları inhibe ettiği, tümör hücrelerinin sağkalımını ve hareketliliğini artırdığı saptanmıştır (Opitz ve ark., 2011).

Kinürenik asit (KYNA):

KYNA, KYN yolağında KYN'den KAT ile sentezlenen son ürünüdür (şekil 1). KYNA'nın N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörünün antagonisti olmasından dolayı nöroprotektif bir etkisi mevcuttur. Yapılan alışmalarda KYNA'nın bu etki ile NMDA reseptör agonisti olan QUIN'in neden olduğu nöronal hasara karşı koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır. KYNA ayrıca alfa-7-nikotinik asetilkolin reseptörünün ($\alpha7nAChR$) de antagonistidir (Reynolds ve ark., 1989). KYNA, glutamat eksitoksisitesini engelleyen endojen bir ajan olmasına karşın, MSS'de KYNA'nın fizyolojik miktarlardan daha fazla bulunması glutamaterjik hipofonksiyona yol açarak bilişsel işlevlerde bozulmaya neden olabilir (Olney ve ark., 1991).

KYNA'nın yüksek miktarlarda birikmesi, $\alpha7nAChR$ antagonisti etki ile işitsel duyuusal süzme/kapılama yetersizliğine neden olabilir (Shepardve ark., 2003). Duyusal uyarıların kapılanmasında yetersizlik olduğu ve bunun bilginin işlenmesi ile ilgili süreçlerde bozulmaya neden olduğu şizofreni hastalarında gözlenmiştir. Ayrıca bu hastaların beyin dokusu veya BOS'unda KYNA konsantrasyonunda artış olduğu bildirilmektedir (Linderholm ve ark., 2015). şizofreni semptomlarının etiyolojisine yönelik yapılan hayvan çalışmalarında, artmış KYNA seviyelerinin uzamsal ve çalışma belleğinde bozulma, azalmış dopaminerjik ve glutamaterjik nörotransmisyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Chess ve ark., 2007; Amori ve ark., 2009).

Son yıllarda, G-proteini kenetli reseptörler olan GPR35 ve AhR'nin KYNA ile etkileřiminin inflamasyonla iliřkili olabileceđi bildirilmektedir (Berlinguer-Palmini ve ark., 2013; Małaczewska ve ark., 2014). Beyindeki bu etkileřimlerin nasıl olduđu henüz

net olmamakla birlikte, KYNA'nın inflamasyonla ilişkili nörolojik ve davranışsal bozuklukların patogeneğinde yeni tanımlanmış bir role sahip olduğu düşünülmektedir. KYNA ayrıca potansiyel bir endojen antioksidan olarak kabul edilmektedir. NMDA ve nikotinik reseptörler üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak, hidroksil radikalleri, süperoksit anyonu ve peroksinitrit detoksifikasyonuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Lugo-Huitrón ve ark., 2011).

3-Hidroksikinürenin (3-HK):

3-HK, KYN yolağında KMO enzimi tarafından sentezlenen bir başka nöroaktif metabolittir (Şekil 1). 3-HK, oksidatif hasara ve hücre ölümüne neden olabilen toksik bir metabolit olarak tanımlanmaktadır (Morita ve ark., 2001; Okuda ve ark., 1996). 3-HK'nin neden olduğu nöronal hasar, glutamat reseptörlerinden bağımsız olarak üretilen serbest radikaller aracılığı ile gerçekleşmektedir (Okuda ve ark., 1996; Eastman ve Guilarte, 1990). Bununla birlikte, yapılan yeni çalışmalarda, 3- HK toksisitesinin, reaktif oksijen türlerinin (ROS) sentezi dışında hücresel enerji metabolizmasının bozulması ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (Reyes-Ocampo ve ark., 2015). Bunların yanı sıra 3-HK'in hem antioksidan hem de pro-oksidan etkileri olduğu bildirilmektedir (Colín-González ve ark., 2013).

Kinolinik asit (QUIN):

QUIN, 3-HAA'den sentezlenen 2-amino-3-karboksimukonik-6-semialdehit (ACMS) öncü metabolitinden 2-amino-3-karboksimukonik-6-semialdehit dekarboksilaz (ACMSD) yokluğunda nonenzimatik yolla sentezlenmektedir. ACMSD enzimi varlığında ise ACMS'den pikolinik asit (PIC) oluşabilir. Ancak enzim doymuşsa, etkin değilse veya ortamda bulunmuyorsa QUIN üretilmektedir. QUIN, NMDA reseptörlerini aktive eden, nöronal aktiviteyi arttıran ve hücre içi kalsiyum konsantrasyonlarını yükselten bir nörotoksik KYN yolağı metabolitidir. QUIN'in, bazı inflamatuvar beyin hastalıkları ile ilişkili nörotoksitenin nedeni olduğuna dair bazı kanıtlar bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada, anestezi altındaki kemirgenlerin beynine QUIN enjeksiyonu sonrası korteksteki nöronların uyarıldığı, QUIN'in eksitotoksik olduğu ve bu etkinin selektif NMDA reseptör antagonistlerinin uygulanmasıyla engellendiği bildirilmektedir (Stone ve Perkins, 1981). QUIN'in selektif nöronal lezyonlara neden olabileceği , striatuma fokal enjeksiyonu sonrası oluşan nörokimyasal, davranışsal ve patolojik değişiklikler ile gösterilmiştir (Schwarcz ve ark., 1983).

QUIN eksitotoksitesi, öncelikli olarak hipokampus ve striatumda oluşmaktadır. Bunun nedeni ise QUIN'in selektif NMDA reseptörleri üzerine etkili olması ve daha spesifik olarak NR2A ve NR2B alt birimlerini içeren NMDA reseptörü alt tipleri ile etkileşime girmesidir (Schwarcz ve ark., 1983; Pittaluga ve ark., 2001). QUIN, nörotoksositeye nöronal glutamat salınımını stimüle ederek, glutamatın astrositler tarafından alımını ve glutamat ve amonyaktan glutamin üretiminde görevli astroglial glutamin sentetazını inhibe ederek yol açmaktadır (Ting ve ark., 2009; Tavares ve ark., 2002). Ayrıca serbest radikal üretimi ve oksidatif stres, QUIN'in NMDA reseptörleri üzerindeki etkisinden bağımsız olarak nörotoksitede rol oynayabilir (Jamwal ve ark., 2015). Son zamanlarda QUIN kaynaklı nörotoksositeye astrosit apoptozisi, astroglial fonksiyonların düzensizliği, gliotoksitenin tetiklenmesi (Guillemin, 2012), nitrik oksit sentezinde artış (Braidı ve ark., 2009), hücrel yapı proteinleri ve tau proteinlerinin fosforilasyonunun artması (Pierozan ve ark., 2010) gibi faktörlerin de katkıda bulunduğu gösterilmiştir.

QUIN bu nedenlerden dolayı genellikle nörotoksik bir metabolit olarak kabul edilmektedir. Ancak endojen QUIN konsantrasyonlarının nörotoksositeye neden olup olmadığı ve in vivo koşullarda direkt olarak nöropatolojik değişikliklere neden olup olmadığı hala belirsizliğini korumaktadır. Lokalize QUIN sentezi patolojik değişikliklere neden olmak için yetersiz olabileceği ve QUIN'in nörotoksik etkilerinin yalnızca ekzojen uygulanması durumunda ortaya çıkabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte her iki durumda da QUIN düzeyi, inflamatuvar nörolojik hastalıklarda KYN yolağının aktivasyonu ile ilişkili önemli bir biyobelirteçtir (Fujigaki ve ark., 2016).

Pikolinik Asit (PIC):

QUIN üretimi ile ilgili bölümde belirtildiği gibi, PIC, ACMSD enzimi tarafından gerçekleştirilen bir enzimatik reaksiyonla, kararsız bir öncül metabolit olan ACMS'den sentezlenmektedir. PIC'in fizyolojik koşullar altında periferden MSS'ye geçip geçemediği henüz net değildir ancak bazı çalışmalarda insan BOS numunelerinde PIC'in saptandığı bildirilmektedir (Coggan ve ark., 2009; Wang ve ark., 2013). Yapılan bir başka çalışmada, korteks ve hipokampustaki nöronal ve bazı glial hücrelerin ACMSD eksprese ettiği, insan fetal beyin nöronal kültürlerinde PIC sentezlendiği gösterilmiştir (Guillemin ve ark., 2007). PIC'in en net bilinen fizyolojik fonksiyonu demir, bakır ve diğer metalleri şelatlamasıdır (Grant ve ark., 2009).

Ayrıca hem hücre kültüründe hem de hayvan modellerinde QUIN nörotoksitesini, endojen çinko şelasyonunun yer aldığı düşünülen ancak net olarak bilinmeyen bir mekanizma ile antagonize etmektedir (Chen ve ark., 2011). İntihar girişiminde bulunan kişilerle yapılan çalışmalarda kontrollere göre PIC seviyeleri daha düşük bulunmuştur. Bunun azalmış ACMSD enzim fonksiyonundan kaynaklandığı, QUIN sentezinde artış ve nöroinflamasyona neden olduğu öne sürülmektedir. Atipik depresyonu ve distimik bozukluğu hastalarda kromium pikolinatın antidepresan etkileri olduğu bildirilmektedir (Docherty ve ark., 2005; McLeod ve ark., 1999).

3-Hidroksiantranilik Asit (3-HAA):

3-HAA, kinüreninaz ile periferde 3-HK'den sentezlenirken, beyinde antranilik asitten sentezlenmektedir (Baran ve Schwarcz, 1990). 3-HAA yüksek oranda reaktif bir bileşik olup bulunduğu ortama göre pro-oksidan veya antioksidan olabilir (Darlington ve ark., 2010). Yakın tarihli bir çalışmada, intihar girişimi olan 20, intihar girişimi olmayan 30 ergen depresyon olgusu ve 22 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubunun plazma 3-HAA düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (Bradley ve ark., 2015).

Adölesan dönem depresyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda, sadece melankolik özellikli depresyonu olanlarda plazma 3-HAA/KYN ile depresyon şiddeti arasında pozitif bir korelasyon olduğu, melankolik özellikli olmayan depresyon ve sağlıklı kontrol grubunda bu korelasyonun olmadığı bildirilmiştir (Gabbay ve ark., 2010).

Antranilik Asit (AA):

AA, 3-HK ve KYNA'nın yanı sıra, KYN'den KYNU tarafından sentezlenmektedir ve genellikle biyolojik olarak inaktif olduğu kabul edilmektedir. Ancak anti-inflamatuar kompleks oluşturmak için bakır ile etkileşime girebilir ve bu kompleks, inflamasyonun olduğu bölgelerde zarar verebilecek hidroksil radikallerini etkisiz hale getirebilecek bir ligand görevini üstlenebilir (Gaubert ve ark., 2000). AA'nın bu özelliği nedeniyle, sentetik türevi olan 3 metoksiantranilat anti-inflamatuar bir ilaç olarak tanımlanmaktadır (Halova-Lajoie ve ark., 2006).

Bununla birlikte, organotipik sıçan hipokampal kesit kültürleri ile yapılan in vitro bir çalışmada AA'nın nörodejenerasyona neden olabileceği gösterilmiştir (Whetsell ve Shapira, 1993). Nörodejenerasyonun mekanizması henüz net değildir ancak bazı dejeneratif

hastalıklarda AA metabolit seviyesindeki değişikliklerin olduğu bildirilmektedir (Guidetti ve ark., 1994). Bu karşıt etkiler, AA'in serbest radikal oluşumuna neden olabilen 3-HAA metabolitinin sentezinde substrat olması ile açıklanabilir (Baran ve Schwarcz,1990).

Ksantürenik Asit (XA):

XA, 3-HK'den transaminasyonuyla sentezlenen KYN yolağında yer alan bir metabolit olup yapısal olarak KYNA ile benzerdir. KYNA'dan farklı biyolojik rollere sahip olduğu bilinmekle birlikte XA'nın biyolojik işlevleri henüz netleşmemiştir.

XA'nın ratlarda nörotransmisyon/nöromodülasyonda (Gobaille ve ark., 2008), Plasmodium türlerinde gametogenezin aktivasyonunda (Garcia ve ark., 1998) bir rolü olabileceği bildirilmiştir. Son yıllarda ise memelilerde antioksidan (Lima ve ark., 2012) ve vazodilatatör (Fazio ve ark., 2017a) özellikleri olduğu, tetrahidrobiyopterin biosentezi (Haruki ve ark., 2016) ve glukoz homeostazında (Favennec ve ark., 2016) görevli olduğu saptanmıştır. Ayrıca XA, tip 2 ve 3 metabotropik glutamat reseptörlerini (mGlu2 ve mGlu3) aktive etmektedir. Bununla birlikte, XA'nın öncelikle veziküler glutamat taşıyıcılarını inhibe ederek veziküler olmayan glutamatın sinir uçlarından salınmasını arttırdığı düşünölmektedir (Neale ve ark., 2014).

Sinnabarınik Asit (CA):

CA, 3-HAA'dan oto-oksidasyon/oksidatif dimerizasyon yoluyla sentezlenen KYN yolağı metabolitidir. Ayrıca tip 4 metabotropik glutamat reseptörü (mGlu 4) ve aril hidrokarbon reseptörü (AHR) için bir ligandır. CA, bağışıklık sistemi ve MSS arasında bağlantıyı sağlayan nöroinflamasyonda önemli bir role sahiptir (Fazio ve ark., 2017b).

2.4.4. Kinürenin Yolağı ve DEHB İlişkisi

DEHB, etiyojisi henüz net olarak açıklanamayan ancak prefrontal korteksin gelişimini etkileyen kalıtsal ve çevresel faktörlerin rol aldığı bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır (Thapar ve ark., 2013). DEHB'nin etiyojisinde yer alan biyolojik mekanizmaları aydınlatmak ve olası periferik ve genetik belirteçleri tanımlamak amacıyla genomik ve metabolomik çalışmalarla birlikte monoaminlerin, hormonların (örn. kortizol ve oksitosin), nörotrofik faktörlerin plazma düzeylerinin ölçümleri gibi çeşitli çalışmalar yapılmıştır (Bonvicini ve ark., 2017; Sasaki ve ark., 2015).

DEHB ve düşük doğum ağırlığı ilişkisi üzerine yapılan bir çalışmada, KYN yolağındaki genetik varyasyonların DEHB semptom şiddetini etkileyebileceği öne sürülmektedir (Smith ve ark., 2014). DEHB için bilinen çevresel risk faktörleri olan preeklampsi, postnatal enfeksiyon ve malnutrisyonun anormal Trp katabolizması ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Nilsen ve ark., 2012; Halmoy ve ark., 2012). DEHB’de sıklıkla bulunan yürütücü işlevlerle ilgili defisit hipofonksiyonel dopaminerjik sistem ile ilişkili olduğu düşünülmekte (Spencer ve ark., 2007) ve Trp metabolitlerinin dopaminerjik nörotransmisyon dahil olmak üzere birçok nörotransmitter sisteminin regülasyonunda yer aldığı (Myint ve Kim, 2014) bilinmektedir. Ayrıca Trp’nin DEHB dahil olmak üzere çeşitli nöropsikiyatrik bozukluklarda önemli bir nörotransmitter olan 5-HT sentezine de öncülük ettiği bilinmektedir (Hényková ve ark., 2016). Trp metabolizmasının %80-90’ından sorumlu olan KYN yolağında yer alan metabolitlerin bir kısmı MSS’de bulunan nörotransmitter reseptörleri ile etkileşime girebilen nöroaktif bileşiklerdir. KYN yolağı metabolitleri sadece MSS’ de üretilmemekte, karaciğer ve diğer periferik organlarda da sentezlenebilmektedir. Ancak periferik KYN, 3-HK ve XA’nın kan beyin bariyerini geçtiği gösterilmiştir (Schwarcz ve ark., 2012). Bir başka çalışmada ise periferik KYN yolağı metabolit düzeylerinin QUIN dışında MSS seviyelerini yansıttığı bildirilmektedir (Braidı ve ark., 2009).

Tüm bunlar nedeniyle Trp metabolizmasının DEHB’nin etiolojisinde önemli olduğu düşünülmekte olup DEHB olan bireylerde 5-HT aktivitesi ve seviyelerinin, Trp ve KYN yolağı metabolit düzeylerinin farklılık gösterdiğine ilişkin sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (Irwin ve ark.,1981; Oades, 2002; Oades, 2008; Aarsland ve ark., 2015; Oades, 2010a).

Oades ve ark.’nın 2010 yılında DEHB’si olan çocuk hastalarda KYN yolağı metabolit düzeylerini incelediği çalışmada; DEHB’si olan çocuklarda sağlıklı kontrollere göre yüksek Trp düzeyleri ve düşük 3-HK seviyeleri olduğu saptanmıştır. Düşük 3-HK seviyesi ise DEHB’ye özgü gecikmiş beyin matürasyonu ile ilişkili olarak yorumlanmıştır (Oades, 2010a).

DEHB’li yetişkin bireylerde KYN yolağı metabolit düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada; düşük serum Trp, KYNA, XA ve 3-HAA konsantrasyonları saptanmıştır (Aarsland ve ark., 2015). Ancak daha önce pediatrik yaş grubunda yapılan çalışmalarda yetişkin yaş grubundan farklı olarak DEHB olan bireylerde sağlıklı kontrollere göre Trp

düzeylerinin daha yüksek (Oades, 2010a) ve 3-HK seviyelerinin daha düşük (Oades, 2010a; Oades, 2010b; Oades, 2011) olduğu bildirilmektedir.

Evangelisti ve ark.'nın 2016 yılında DEHB'si olan çocuklarda KYN yolağı metabolit düzeylerini incelediği çalışmada ise sağlıklı kontrol grubuna göre DEHB olan çocuklarda serum Trp ve KYN düzeylerinde artış, KYNA, AA ve XA düzeylerinde ise azalma olduğu, her iki grup arasında 3-HAA ve QUIN düzeylerinin farklılık göstermediği saptanmıştır. Bu veriler, KYNA, XA ve 3-HAA düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre düşük olduğu, AA düzeylerinin ise sağlıklı kontrollere göre farklılık göstermediği yetişkin DEHB çalışmaları ile tutarlıdır. Çocuk ve yetişkin DEHB'li bireyler arasında görülen Trp ve KYN metabolit düzeylerindeki farklılıkların yaş, komorbid durumlar veya kullanılan ilaçlarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Evangelisti ve ark., 2017).

Trp sadece KYN yolağı metabolitlerinin öncüsü olmayıp DEHB etiolojisinde yer alan 5-HT'nin de prekürsürüdür. DEHB'si olan çocuklarda serotonin düzeylerinin daha düşük olduğu (Crockett ve ark., 2009; Coleman, 1971; Spivak ve ark., 1999) ve serotonerjik aktivitede azalmanın impulsivite, agresif davranışlar, olumsuz duygusal durum, sigara ve alkol kullanımında artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Halperin ve ark., 1997). Ayrıca DEHB'li kişilerde serotonin taşıyıcısının (SERT, 5-HTT) bağlama kapasitesinde %25 azalma olduğu bildirilmektedir (Oades, 2008).

DEHB tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılan metilfenidat ve amfetaminin temel etkileri dopamin ve noradrenalin aracılığı ile gerçekleşmektedir ve 5-HT üzerine doğrudan etkileri bulunmamaktadır. DEHB vakalarının yaklaşık %30'unun bu ilk seçenek tedavilere yanıt vermediği gözlenmiştir. Pre-adölesan erkek ratlarda fluoksetinin davranış bozukluklarında düzelmeye sağladığı, yetişkinlik dönemi öncesinde metilfenidat kullanan ve yetişkinlikte davranışsal problemleri olanların antidepresanlara yanıt verdiği (Bolaños ve ark., 2008) ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri ve trisiklik antidepresanların 5-HT üzerinden DEHB'li bireylerin semptomlarında azalmaya yol açtığı bildirilmektedir. Tüm bunlar 5-HT düzeyindeki kronik eksikliğin DEHB semptomlarına katkıda bulunabileceğini göstermektedir (Quist ve Kennedy, 2001).

2.4.5. Kinürenin Yolağı ve KOKGB, DB, Agresyon İlişkisi

Yıkıcı davranış bozuklukları olan KOKGB ve DB, DEHB'ye en sık eşlik eden komorbid durumlar olup; DEHB, KOKGB ve DB gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul edilmekte ve etiyolojilerinde ortak faktörler yer almaktadır (Barkley, 2006; Connor ve Doerfler, 2008). DEHB'nin etiyolojisinde yer alan ve önemli olduğu düşünülen Trp metabolizması ve KYN yolağı metabolitleri KOKGB ve DB'nin etiyolojisinde de yer alabilir. DEHB olan çocuk ve ergenlerde Trp metabolizması ve KYN yolağına ilişkin çalışmalar bulunmakla birlikte (Oades, 2002; Oades, 2008; Aarsland ve ark., 2015; Oades, 2010a) KOKGB ve DB'de Trp metabolizması ve KYN yolağı metabolitleri ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Ancak DEHB, KOKGB ve DB olan bireylerde sık görülen bir semptom olan agresyon ile Trp metabolizması ve KYN yolağı ilişkisini araştıran çalışmalar literatürde yer almaktadır (Coccaro ve ark., 2016; Comai ve ark., 2016).

Agresyonun nörobiyolojisinde en çok araştırılan ve tedavisinde kullanılan ilaçların hedeflerinden biri olan 5-HT Trp'den sentezlenmektedir ve 5-HT dışında Trp metabolizması ile ilişkili olan KYN yolağı metabolitlerinin agresyonun patofizyolojisinde yer alabileceği düşünülmektedir (Comai ve ark., 2016; Coccaro, 1992; Comai ve ark., 2012). Düşük 5-HT aktivitesinin genellikle impulsif agresyon ile ilişkili olduğu (Coccaro, 1992; Linnoila ve Virkkunen, 1992) ve 5-HT'nin öncüsü Trp'nin seviyesinin agresyonu olan bireylerde farklılık gösterebileceği bildirilmektedir. Birçok çalışmada Trp düzeyindeki azalmanın agresyonla ilişkili olduğu belirtilirken (Cleare ve Bond, 1995; LeMarquand ve ark., 1999), Trp'nin plazma seviyelerini araştıran bazı çalışmalarda ise antisosyal davranışlar ve agresyonun Trp düzeyindeki artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Tiihonen ve ark., 2001; Virkkunen ve ark., 2003).

İnflamasyonun agresyonun nörobiyolojisinde yer aldığı birçok çalışmada belirtilmektedir ve sitokinlerin bunu MSS üzerine olan doğrudan etkileri aracılığıyla ve/veya 5-HT sentezi üzerine olan dolaylı etkileri aracılığıyla gerçekleştirebileceği düşünülmektedir (Coccaro ve ark., 2016). Proinflamatuvar sitokinlerin KYN yolağının ilk ve hız kısıtlayıcı basamağında yer alanIDO enzim aktivitesini arttırarak (Fujigaki ve ark., 2016), Trp'den 5-HT sentezini dolaylı olarak azaltabileceği ileri sürülmektedir (Comai ve ark., 2016).

Agresyon ve 5-HT ilişkisini araştırmaya yönelik yapılan bir çalışmada şiddet davranışı olan erkeklerin tam kan 5-HT düzeylerinin daha yüksek olduğu, kadınlarda ise

bu farklılığın gözlenmediği bildirilmiştir (Moffitt ve ark., 1998). Yine bu ilişkiyi araştıran BOS 5-HIAA düzeylerinin değerlendirildiği bazı çalışmalarda BOS 5-HIAA düzeylerindeki azalma impulsif agresyon (Coccaro, 1992) ve suisidalite (Linnoila ve Virkkunen, 1992) ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmalarda MSS'de 5-HT aktivitesinde azalmanın impulsivite ve disinhibisyonu artırarak agresif davranışlara yol açabileceği öne sürülmektedir (Coccaro, 1992; Linnoila ve Virkkunen, 1992; Brown ve ark., 1982; Brown ve ark., 1967).

Periferal Trp düzeyini arttıran Trp takviyesinin şizofreni tanılı hastalarda görülen agresif davranışları azaltmada etkili olduğu (Morand ve ark., 1983) ve agresif davranışlara yönelik antipsikotik ajanları kullanan psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda bu ilaçlara olan ihtiyacı azalttığı (Volavka ve ark., 1990) bildirilmektedir. Bazı araştırmalarda ise şiddet içeren davranışları olan bireylerin plazma Trp düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır ve bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları çelişkili bulgular vermektedir. Bu durumun ise metodolojik farklılıklar ve agresyon türleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Tiihonen ve ark., 2001; Virkkunen ve ark., 2003).

Bu farklı sonuçlara rağmen periferal 5-HT yolağı ile ilgili dolaylı olarak bilgi veren yüksek serum KYN/Trp oranı, agresif davranışların önemli prediktörü olarak tanımlanmaktadır ve agresyonda Trp'den 5-HT sentezinde yer alan yolağın önemini vurgulamaktadır. Periferal Trp düzeylerinin düşük olması KYN yolağında metabolize olacak Trp'nin azalmasına neden olmaktadır ve bu agresyonu olan mahkumların serum KYN düzeylerinin daha düşük saptandığı bir çalışma ile gösterilmiştir. TDO/IDO enzim aktivitelerinin dolaylı bir göstergesi olarak kullanılan KYN/Trp oranı (Comai ve ark., 2011), agresyonu olan ve olmayan mahkumlar arasında farklılık göstermese de agresyonu olan mahkumlarda şiddetli agresif davranışların sayısının KYN/Trp oranıyla pozitif ilişkili olduğu ve bu agresyon şiddeti daha ağır olan mahkumlarda Trp'nin KYN'ye daha fazla metabolize olduğu bildirilmektedir. Ayrıca bu çalışmada Trp'den 5-HT ve KYN sentezi üzerine yapılacak müdahalelerin agresyon ile ilişkili psikiyatrik bozuklukların tedavisinde olası bir terapötik hedef olabileceği ve özellikle IDO inhibitörlerinin agresyonu olan bireylerde Trp'nin KYN'ye metabolize olmasını inhibe ederek periferal Trp seviyelerini ve dolayısıyla beyindeki 5-HT sentezi için amino asidin mevcudiyetini arttırabileceği öne sürülmektedir (Comai ve ark., 2016).

3. YÖNTEM VE ARAÇLAR

3.1. Örneklem

Araştırma örneklemine; Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ) Meram Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, araştırmacı tarafından Okul Çağı Çocuklar İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu - Türkçe Uyarlaması (CDŞG-ŞY-T) uygulanarak DEHB, DEHB ve KOGB, DEHB ve DB tanıları konulan, son üç ay içinde psikofarmakolojik tedavi almamış 8-18 yaş aralığındaki hastalar dahil edilmiştir.

Sağlıklı kontrol grubuna ise çalışmaya katılmaya gönüllü olup ÇDŞG-ŞY-T uygulanarak herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı almayan yaş ve cinsiyet olarak hasta grubu ile dengelenmiş olan yerel nüfustan olgular dahil edilmiştir.

Hasta Grubu için Araştırmaya Dahil Edilme Ölçütleri:

1. 8 -18 yaş aralığında olmak,
2. Okuma ve yazma becerisinin kazanılmış olması,
3. CDŞG-ŞY-T ve DSM-V tanı kriterlerine göre DEHB, DEHB+KOKGB ya da DEHB+DB tanılarını almış olmak,
4. Fiziksel olarak sağlıklı olmak,
5. Ebeveyni ve kendisi tarafından çalışmaya katılım için sözlü ve yazılı onam verilmiş olması,
6. Çalışmaya katılan ebeveynler en az ilkokul mezunu ve ölçekleri doldurabilecek entelektüel seviyede olmalı.

Hasta Grubu için Araştırmadan Dışlama Ölçütleri:

1. Mental retardasyon, özgül öğrenme bozukluğu, otizm spektrum bozukluğu, bipolar bozukluk, şizofreni, gibi psikiyatrik bozuklukların varlığı,
2. Major fiziksel (diabetes mellitus, kanser gibi), alerjik, romatolojik veya nörolojik (epilepsi, serebral palsi ve nörodejeneratif hastalıklar gibi) hastalık varlığı,

3. Son 3 ay içerisinde herhangi bir psikotrop ilaç kullanmış olması.

Kontrol Grubu için Araştırmaya Dahil Edilme Ölçütleri:

1. 8 -18 yaş aralığında olmak,

2. Okuma ve yazma becerisinin kazanılmış olması,

3. CDŞG-ŞY-T ve DSM-V tanı kriterlerine göre DEHB, KOKGB, DB, depresyon, özgül fobi dışındaki anksiyete bozuklukları, travma sonrası stres bozukluğu ve obsesif kompulsif bozukluk gibi psikiyatrik bozuklukların olmaması,

4. Fiziksel olarak sağlıklı olmak,

5. Ebeveyni ve kendisi tarafından çalışmaya katılım için sözlü ve yazılı onam verilmiş olması,

6. Çalışmaya katılan ebeveynler en az ilkokul mezunu ve ölçekleri doldurabilecek entelektüel seviyede olmalı.

Kontrol Grubu için Araştırmadan Dışlama Ölçütleri:

1. Mental retardasyon, özgül öğrenme bozukluğu, otizm spektrum bozukluğu, bipolar bozukluk, şizofreni, gibi psikiyatrik bozuklukların varlığı,

2. Major fiziksel (diabetes mellitus, kanser gibi), alerjik, romatolojik veya nörolojik (epilepsi, serebral palsy ve nörodejeneratif hastalıklar gibi) hastalık varlığı,

3. Son 3 ay içerisinde herhangi bir psikotrop ilaç kullanmış olması.

3.2.Yöntem

Araştırma örneklemini Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, yarı yapılandırılmış bir görüşme olan CDŞG-ŞY-T uygulanan ve sadece DEHB, DEHB ile birlikte KOKGB ek tanısı alan (DEHB+KOKGB), DEHB ile birlikte DB ek tanısı alan (DEHB+DB) 8-18 yaş aralığında olan hasta grubu ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Polikliniği'ne danışmanlık almak için başvurmuş olup psikiyatrik bozukluk tanısı olmayan yaş ve cinsiyet olarak hasta grubu ile eşleştirilmiş sağlıklı gönüllüler oluşturmaktadır. Çalışma için dahil edilme ve dışlama ölçütlerini karşılayan olgulara ve ailelerine çalışmanın amacı, içeriği, süresi, uygulanacak

ölçekler ve testler ile ilgili bilgi verilmiş ve gönüllü olan olgulardan ve/veya ailelerinden çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair imzalı onam formu alınarak, hasta grubunu oluşturan çocuklardan psikometrik değerlendirmenin yapılacağı gün 8 saatlik açlık sonrasında sabah 8:00-10:00 saatleri arasında, kontrol grubunu oluşturan çocuklardan ise 8 saatlik açlık durumunun sağlandığı farklı bir günde sabah 8:00-10:00 saatleri arasında serum Trp, KYN, KYNA, 3-HK, AA, 3-HAA, XA, PIC ve QUIN düzeylerinin çalışılması amacıyla yaklaşık 5 ml venöz kan numuneleri sarı kapaklı vakumlu plastik jelli tüpler içerisine alınmıştır. Katılımcılara kendi dolduracağı öz bildirim ölçeği olan Çocukluk Çağı Anksiyete Tarama Ölçeği (ÇATÖ), Çocuklar için Depresyon Ölçeği (ÇDÖ) ve Reaktif Proaktif Agresyon Ölçeği (RPAÖ) uygulanmıştır. Ebeveynler ve öğretmenler çocuğun DEHB ve eşlik eden yıkıcı davranım bozukluklarının şiddetini belirlemeyi sağlayan bir ölçek olan Turgay-DSM-IV'e Dayalı Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin Tarama ve Derecelendirme Ölçeği'ni (T-DSM-IV-Ö) doldurmuşlardır. Ayrıca hasta grubunda yer alan çocuklara Weschsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği (WISC-R) uygulanmış ve tüm katılımcıların sosyodemografik ve klinik özellikleri araştırmacılar tarafından hazırlanmış olan bir veri formuna klinisyen tarafından kaydedilmiştir.

3.3. Veri Toplama Araçları

3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri formu

Çalışmada yer alan çocukların sosyodemografik ve klinik özelliklerini saptamaya yönelik araştırmacılar tarafından hazırlanan bir bilgi formudur. Formda çocuğa ait yaş, cinsiyet, boy, kilo, eğitim durumu, kardeş sayısı, ek fiziksel hastalık ve psikiyatrik bozukluk öyküsü, anne ve baba yaşı, anne ve baba eğitim düzeyi, aile yapısı ile ilgili bilgiler yer almaktadır. Ayrıca katılımcıların 3 ay öncesine kadar herhangi bir psikofarmakolojik tedavi alıp almadığı sorgulanmıştır.

3.3.2. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe Uyarlaması (CDŞG-ŞY-T):

CDŞG-ŞY çocuk ve ergenlerin geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini saptamak amacıyla Kaufman ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur (Kaufman ve ark., 1997). CDŞG-ŞY, ebeveyn ve çocuğun kendisiyle görüşme yoluyla uygulanır ve en sonunda tüm kaynaklardan (anne-baba, çocuk, okul)

alınan bilgiler doğrultusunda değerlendirme yapılır. Eğer farklı kaynaklardan elde edilen bilgiler arasında uyumsuzluk varsa klinisyen kendi klinik yargısını kullanır. Görüşme çizelgesinin Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Gökler ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Gökler ve ark., 2004).

3.3.3. Çocukluk Çağı Anksiyete Tarama Ölçeği (ÇATÖ)

Çocukluk çağı kaygı bozukluklarını taramak amacıyla Birmaher ve arkadaşları tarafından geliştirilen ÇATÖ'nün Türkçe geçerlilik güvenilirliği Çakmakçı tarafından yapılmıştır. Bu ölçek çalışmamıza katılan gençlerin kaygı düzeyini belirlemek amacıyla kullanılmıştır (Birmaher ve ark., 1999; Çakmakçı, 2004).

3.3.4. Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği (ÇDÖ)

Bu ölçek çocuklarda depresyon düzeyini ölçmek için kullanılır. Kendini değerlendirme ölçeği olup, 6-17 yaş arası çocuk ve ergenlerde kullanılabilir. Ölçek toplam 27 maddeden oluşmaktadır. Kovacks tarafından geliştirilmiştir (Kovacks, 1985). Her madde çocuğun son iki haftasını değerlendirerek, aralarında seçim yapacağı üç cümle bulunmaktadır. Verilen cevaplara 0 ile 2 arasında cevaplar verilir. Bu puanların toplamı ile depresyon puanları elde edilir. Ölçekten alınabilecek en yüksek puan 54'dür. Toplam puanın yüksekliği, depresyon düzeyinin şiddetini gösterir. Kesim noktası 19'dur. Bu ölçeğin ülkemizde uyarlanması Öy tarafından yapılmıştır (Öy, 1991).

3.3.5. Reaktif Proaktif Agresyon Ölçeği (RPAÖ)

Reaktif proaktif agresyon ölçeği kişinin kendini değerlendirme ölçeği olup, reaktif ve proaktif agresyonu ayırt etmek için kullanılmaktadır. Yirmi üç soru ve iki alt ölçekten oluşmaktadır. On bir soru reaktif agresyonu ve on iki soru proaktif agresyonu sorgulamaktadır. Sorular üçlü cevaplar şeklinde değerlendirilmektedir (0 asla, 1 bazen 2 sıklıkla). Her alt test ve toplam test için yüksek skorlar yüksek derecede agresyonu belirtmektedir. Bu ölçeğin ülkemizde uyarlanması Aslı Uz Baş tarafından yapılmıştır (Baş, 2012).

3.3.6. Turgay-DSM-IV'e Dayalı Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin Tarama ve Derecelendirme Ölçeği (T-DSM-IV-Ö)

DSM-IV ölçütlerine göre geliştirilen bu ölçek, dikkat eksikliğini sorgulayan 9, aşırı hareketliliği sorgulayan 6, dürtüselliği sorgulayan 3, karşıt olma karşıt gelme bozukluğunu

sorgulayan 8 ve davranım bozukluğunu sorgulayan 15 olmak üzere toplam 41 maddeden oluşmaktadır (Turgay, 1995). Bu ölçeğin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ercan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Ercan, 2001).

3.3.7. Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği-R (WISC-R)

Bu test, sözel ve performans testi olup, 6-16 yaş arası çocuklara bireysel olarak uygulanır. Sözel ve performans becerileri içeren 12 alt testten oluşur. Sözel test; “genel bilgi”, “benzerlikler”, “aritmetik”, “sözcük dağarcığı”, “yargılama”, “sayı dizisi” olarak 6 alt testten oluşur. Performans testi ; “resim tamamlama”, “resim düzenleme”, “küplerle desen”, “parça birleştirme”, “şifre”, “labirentler” olarak üzere 6 alt testten oluşmaktadır. Wechsler tarafından geliştirilmiş olan bu ölçeğin, Türkçe’ ye uyarlaması Savaşır ve Şahin tarafından gerçekleştirilmiştir (Wechsler, 1974; Savaşır, 1994).

3.4. Uygulama

NEÜ Meram Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği’ne başvuran, çalışma için dahil edilme ve dışlama ölçütlerini karşılayan olgulara ve ailelerine çalışma ile ilgili bilgi verilmiş ve gönüllü olan olgulardan ve/veya ailelerinden imzalı onam formu alınarak, katılımcılara kendilerinin dolduracağı öz bildirim ölçeği olan ÇATÖ, ÇDÖ ve RPAÖ verilmiştir. Ebeveynlere ve öğretmenlere çocuğun DEHB ve eşlik eden yıkıcı davranım bozukluklarının şiddetini belirlemeyi sağlayan bir ölçek olan T- DSM- IV-Ö formu verilmiş ve doldurmaları istenmiştir.

Hasta grubunu oluşturan çocuklardan psikometrik değerlendirmenin yapılacağı gün 8 saatlik açlık sonrasında sabah saat 8:00-10:00 arasında, kontrol grubunu oluşturan çocuklardan ise 8 saatlik açlık durumunun sağlandığı farklı bir günde sabah saat 8:00-10:00 arasında fiziksel egzersiz ve stresten uzak durarak, dinlenmiş bir şekilde ayaktan tedavi birimine başvurmaları ve kan vermeleri istenmiştir. Başvuran olgulardan antekubital venden yaklaşık 5 ml venöz kan alınmış, alınan numune sarı kapaklı vakumlu plastik jelli tüpler içerisine konulmuştur. Alınan kan örnekleri 20 dk oda sıcaklığında bekletilmiştir ve pıhtılaşma tamamlandıktan sonra Hettich Rotina 46R (Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Almanya) marka soğutmalı santrifüj cihazında 4 °C, 4000 rpm’de 5 dk santrifüj edilmiştir ve ayrıştırılan serum örnekleri eppendorflara alınmıştır. Trp, KYN, ,KYNA, 3-HK, 3-HAA, XA, PIC ve QUIN düzeylerinin çalışılacağı güne kadar serum örnekleri -80 °C’de

New Brunswick U570 (New Brunswick Scientific, New Jersey, USA) buzdolabında saklanmıştır.

Tüm örnekler toplandıktan sonra sıvı kromatografi-kütle spektrometresi/kütle spektrometresi (LC-MS/MS) sistemi ile Trp, KYN, KYNA, 3-HK VE 3-HAA düzeyleri Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda belirlenmiştir. AA, XA, PIC ve QUIN düzeyleri LC-MS/MS sistemi ile serum numunelerinde saptanamamasından dolayı değerlendirilememiştir.

3.5.Biyokimyasal Analizler ve Hesaplamalar

Trp, KYN, KYNA, 3-HK, 3-HAA serum düzeyleri LC-MS/MS sistemi ile değerlendirilmiştir. LC-MS/MS, sıvı kromatografisinin (HPLC) kütle spektrometrisinin (MS) kütle analizi yetenekleri ile fiziksel ayırma yeteneklerini birleştiren bir analitik kimya tekniğidir.

Çalışma prosedürü Tong ve arkadaşlarının belirttiği yöntem modifiye edilerek oluşturulmuştur (Tong ve ark., 2017). Kısaca; 300 µl numune üzerine 100 µl internal standart (L-Kynurenine-d4), çöktürücü ajan olarak 1000 µl asetonitril (%1 formik asit ihtiva eden) eklenerek 30 sn vortekslenildi, daha sonra 12000 rpm'de 10 dk santrifüj edilerek 1000 µl süpernatandan temiz cam tüplere alınarak azot düzeneği altında uçuruldu. Tüplerdeki kalıntılar 200 µl %0,1 formik asit içeren asetonitril:su (25:75) karışımında çözülerek cihaza 40 µl enjeksiyon yapıldı.

Kromatografik ayırım Phenomenex Luna C18 (50x4.6mm,5µm; part no: 00B-4041-E0) kolonu kullanılarak Shimadzu HPLC sistemi vasıtasıyla gerçekleştirildi. Mobil faz bileşeni ise mobil faz A:%0,1 formik asit içeren HPLC grade su, mobil faz B: %0,1 formik asit içeren asetonitril olacak şekilde gradient elüsyonla uygulandı. Dedektör olarak ise elektrosprey iyonizasyon ara yüzü ile donatılmış API 3200 triple quadrapol kütle spektrometresi kullanılmıştır (Applied Biosystems/MDS Sciex).

KYN/Trp, KYNA/KYN, 3-HK/KYN, KYNA/3-HK oranları ise serum Trp, KYN, KYNA, 3-HK, 3-HAA düzeyleri ile hesaplanmıştır.

3.6. Etik

Araştırma uygulanmasına başlanmadan önce Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihazı Dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafından

15.12.2017 tarih ve 2017/1122 numaralı karar ile onay almıştır. Araştırmanın örnekleme alınan bireylere ve ebeveynlerine, değerlendirme ölçekleri uygulanmadan önce araştırmanın amacı sözlü ve yazılı olarak anlatılmış, ardından yazılı onamları alınmıştır. Çalışmada kullanılan C18 Kolon (4,6X150 mm, 5µm), C18 koruyucu kolon, pentaflorofenil kromatografi kolonu, asetonitril, d6-kinürenin izotopu, triptofan standart, kinürenin standart, kinürenik asit standart, 3-hidroksikinürenin standart, antranilik asit standart, kinolinik asit standart, pikolinik asit standart, ksanturenik asit standart ve 3-hidroksiantranilik asit standart için maddi destek Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırmaları Projeleri Birimi tarafından 181518011 nolu proje kapsamında sağlanmıştır.

3.7. Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 21 (Statistical Package for the Social Sciences) paket programı kullanılarak incelenmiştir. Veriler ortalama, standart sapma ve yüzde olarak verilmiştir. Gruplar (DEHB, DEHB+KOKGB, DEHB+DB ve kontrol) arasındaki cinsiyet farklılıkları ki-kare testi analizi kullanılarak test edildi. Bütün değişkenler, dağılımın normal olup olmadığının tespiti için Kolmogorov-Smirnov ile değerlendirildi. Grupların demografik ve klinik verileri ANOVA testi ile karşılaştırıldı.

Normal dağılım göstermeyen KYN, KYNA, 3-HK, 3-HAA düzeyleri, KYN/Trp, KYNA/KYN, 3-HK/KYN ve KYNA/3-HK oranları parametrik analiz için logaritmik transforme edildi. Çok sayıda değişkenin karşılaştırılmasına bağlı olarak ortaya çıkabilecek Tip-2 hatadan kaçınmak için çok değişkenli analizlerin yapılması planlandı. Cinsiyet, yaş, BMI persentil değerleri, ÇDÖ ve ÇATÖ toplam skorları kovaryant olarak alınarak grupların serum Trp, KYN, KYNA, 3-HK, 3-HAA serum düzeyleri ve KYN/Trp, KYNA/KYN, 3-HK/KYN, KYNA/3-HK oranları MANCOVA testi ile karşılaştırıldı. MANCOVA testi ile gruplar arasında anlamlı farklılık saptanması sonrasında sonuç değişkenleri üzerine ayrı ayrı ANCOVA testi yapıldı. Ayrıca tüm hasta grupları tek bir DEHB grubu olarak kabul edilerek bu grubun biyokimyasal parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması grupların dağılım özelliklerine göre Student-t testi ya da Mann Whitney-U testi ile yapıldı. Çalışmamızda yer alan DEHB, DEHB+KOKGB ve DEHB+DB gruplarının serum Trp, KYN, KYNA, 3-HK, 3-HAA serum düzeyleri ve KYN/Trp, KYNA/KYN, 3-HK/KYN, KYNA/3-HK oranları ile klinik değişkenler (T-DSM-IV-Ö ebeveyn ve öğretmen alt ölçek puanları, RPAÖ alt ölçek ve toplam puanları, ÇDÖ ve ÇATÖ toplam puanları) arasındaki korelasyon değerlendirildi. Parametrik

değerler için Pearson korelasyon, parametrik olmayan veriler için Spearman korelasyon testi yapıldı. Analizlerde %95 güven aralığında anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 46 DEHB (34 erkek, 12 kız), 43 DEHB+KOKGB (31 erkek, 12 kız) , 33 DEHB+DB (29 erkek, 4 kız) tanılı olgu ve 50 kontrol (35 erkek, 15 kız) dahil edilmiştir. Tablo 4'te grupların demografik ve klinik özellikleri verilmiş olup gruplar arasında cinsiyet, yaş, BMI persentil bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($X^2 = 3,809$, $p = 0,283$; $F = 1,991$, $p = 0,117$; $F = 2,048$, $p = 0,109$)

DEHB, DEHB+KOKGB, DEHB+DB ve kontrol grupları T-DSM-IV-Ö öğretmen DE, HA-D, KOKG ve DB alt ölçek puanları ($F = 10,461$, $p < 0,001$, $F = 11,447$, $p < 0,001$, $F = 23,504$, $p < 0,001$, $F = 36,050$, $p < 0,001$) ve T-DSM-IV-Ö ebeveyn DE, HA-D, KOKG ve DB alt ölçek puanları ($F = 32,798$, $p < 0,001$, $F = 26,626$, $p < 0,001$, $F = 30,167$, $p < 0,001$, $F = 66,170$, $p < 0,001$) açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. T-DSM-IV-Ö öğretmen DE alt ölçek puanları, hem DEHB+KOKGB hem de DEHB+DB grubunda kontrol grubuna göre ($p < 0,001$; $p < 0,001$), DEHB+DB grubunda DEHB grubuna göre ($p = 0,010$) istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ancak DEHB ile kontrol ve DEHB+KOKGB grupları, DEHB+KOKGB ile DEHB+DB grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. T-DSM-IV-Ö öğretmen HA-D alt ölçek puanları, hem DEHB + KOKGB grubunda hem de DEHB+DB grubunda kontrol grubuna ($p = 0,003$; $p < 0,001$) ve DEHB grubuna göre ($p < 0,001$; $p < 0,001$) istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ancak DEHB ile kontrol grupları, DEHB + KOKGB ile DEHB+DB grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. T-DSM-IV-Ö öğretmen KOKG alt ölçek puanları, hem DEHB + KOKGB grubunda hem de DEHB+DB grubunda kontrol grubuna ($p = 0,002$; $p < 0,001$) ve DEHB grubuna göre ($p < 0,001$; $p < 0,001$) istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ancak DEHB ile kontrol grupları, DEHB + KOKGB ile DEHB+DB grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. T-DSM-IV-Ö öğretmen DB alt ölçek puanları, DEHB+DB grubunda kontrol, DEHB ve DEHB+KOKGB gruplarına ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$) ve hem kontrol hem de DEHB+KOKGB gruplarında DEHB grubuna göre ($p = 0,006$; $p < 0,001$) istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ancak DEHB+KOKGB ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. T-DSM-IV-Ö ebeveyn DE alt ölçek puanları,

hem DEHB hem de DEHB+KOKGB grubunda kontrol grubuna ($p < 0,001$; $p < 0,001$), DEHB+DB grubunda kontrol ve DEHB gruplarına ($p < 0,001$; $p = 0,027$) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ancak DEHB ile DEHB+KOKGB, DEHB+KOKGB ile DEHB+DB grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. T-DSM-IV-Ö öğretmen HA-D alt ölçek puanları, hem DEHB hem de DEHB+KOKGB grubunda kontrol grubuna ($p < 0,001$; $p < 0,001$), DEHB+DB grubunda kontrol ve DEHB gruplarına ($p < 0,001$; $p = 0,037$) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ancak DEHB ile DEHB+KOKGB, DEHB+KOKGB ile DEHB+DB grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. T-DSM-IV-Ö öğretmen KOKG alt ölçek puanları, DEHB, DEHB+KOKGB ve DEHB+DB gruplarında kontrol grubuna ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$), DEHB+KOKGB ve DEHB+DB gruplarında DEHB grubuna ($p = 0,005$; $p < 0,001$) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ancak DEHB+KOKGB ile DEHB+DB grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. T-DSM-IV-Ö öğretmen DB alt ölçek puanları, DEHB, DEHB+KOKGB ve DEHB+DB gruplarında kontrol grubuna ($p = 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$), DEHB+KOKGB ve DEHB+DB gruplarında DEHB grubuna ($p = 0,002$; $p < 0,001$) DEHB+DB grubunda DEHB+KOKGB grubuna ($p < 0,001$) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksektir.

DEHB, DEHB+KOKGB, DEHB+DB ve kontrol grupları reaktif agresyon alt ölçek puanları ($p = 0,001$), proaktif agresyon alt ölçek puanları ($p < 0,001$), toplam agresyon alt ölçek puanları ($p < 0,001$) açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Reaktif agresyon alt ölçek puanları, DEHB+DB grubunda kontrol ve DEHB gruplarına ($p < 0,001$; $p = 0,023$) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ancak kontrol grubu ile DEHB ve DEHB+KOKGB grupları arasında, DEHB+KOKGB grubu ile DEHB ve DEHB+DB grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. Proaktif agresyon alt ölçek puanları, DEHB+KOKGB ve DEHB+DB gruplarında kontrol grubuna ($p < 0,001$; $p < 0,001$), DEHB+DB grubunda DEHB grubuna ($p = 0,001$) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ancak DEHB ile DEHB + KOKGB ve kontrol grupları arasında, DEHB+KOKGB ile DEHB+DB grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. Toplam agresyon alt ölçek puanları, DEHB+KOKGB ve DEHB+DB gruplarında kontrol grubuna ($p = 0,007$; $p < 0,001$), DEHB+DB grubunda DEHB grubuna ($p = 0,002$) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ancak DEHB ve DEHB+KOKGB grupları ile kontrol grubu arasında, DEHB+KOKGB ile DEHB+DB grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

DEHB, DEHB+KOKGB, DEHB+DB ve kontrol grupları ÇDÖ toplam puanları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p < 0,001$). DEHB+KOKGB ve DEHB+DB gruplarında kontrol grubuna ($p = 0,001$; $p < 0,001$), DEHB+DB grubunda DEHB grubuna ($p < 0,001$) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ancak DEHB ve DEHB+KOKGB grupları ile kontrol grubu arasında, DEHB+KOKGB ile DEHB+DB grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

DEHB, DEHB+KOKGB, DEHB+DB ve kontrol grupları ÇATÖ toplam puanları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p = 0,067$). (Tablo 4)

Tablo 4. DEHB, DEHB+KOKGB ve DEHB+DB tanılı olgular ile sağlıklı kontrollerin demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	DEHB (N:46) (Grup 1)		DEHB+ KOKGB (N:43) (Grup 2)		DEHB+ DB (N:33) (Grup 3)		Kontrol (N:50) (Grup 4)		İstatistiksel Analiz			Post Hoc İkili Karşılaştırmalar ^a
	N	%	N	%	N	%	N	%	X ²	df	p	
Erkek/Kız	34/12	74/26	31/12	72/28	29/4	88/12	35/15	70/30	3,809	3	0,283	-
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	F	df	p	
Yaş (Yıl)	10,93	2,54	10,79	2,57	11,70	2,51	11,34	2,70	1,991	3,168	0,117	-
BMI Persentil	55,83	36,19	56,04	28,71	65,45	28,71	61,31	32,29	2,048	3,168	0,109	-
T-DSM-IV- Ö Öğretmen												
DE	10,02	5,39	14,98	6,79	16,60	5,51	3,90	4,75	10,461	3,168	<0,001	2>4, 3>4, 3>1
HA/D	6,67	6,43	12,74	7,18	14,23	7,65	2,25	2,69	11,447	3,168	<0,001	2>4, 3>4, 2>1, 3>1
KOKG	4,86	3,73	10,83	5,29	14,73	5,03	3,60	3,65	23,504	3,168	<0,001	2>4, 3>4, 2>1, 3>1
DB	0,95	1,93	3,67	3,32	8,93	4,91	0,30	0,66	36,050	3,168	<0,001	3>2>1>4

T-DSM-IV- Ö Ebeveyn												
DE	12,78	6,23	14,91	5,53	16,33	5,55	5,90	4,25	32,798	3,168	<0,001	2>4, 3>1>4
HA/D	11,09	6,10	13,40	6,28	15,48	5,72	5,42	3,89	26,626	3,168	<0,001	2>4, 3>1>4
KOKG	9,13	4,77	13,33	4,22	15,18	4,86	6,06	4,73	30,167	3,168	<0,001	2>1>4, 3>1>4
DB	1,50	1,43	3,30	3,21	8,82	5,66	0,56	1,20	66,170	3,168	<0,001	3>2>1>4
RPAÖ												
Reaktif Agresyon	5,96	3,78	6,65	4,03	9,30	5,13	4,68	2,85	5,838	3,168	0,001	3>1, 3>4
Proaktif Agresyon	4,48	3,27	5,70	3,07	7,82	4,67	3,42	3,28	12,564	3,168	<0,001	2>4, 3>1, 3>4
Toplam Agresyon	10,43	6,63	12,35	6,54	17,12	9,15	8,10	5,79	11,781	3,168	<0,001	2>4, 3>1, 3>4
ÇDÖ Toplam	13,04	5,04	16,42	6,29	20,33	7,62	11,94	6,30	12,858	3,168	<0,001	2>4,3>1, 3>4
ÇATÖ Toplam	24,13	12,70	27,70	13,23	31,15	16,30	24,28	11,41	2,428	3,168	0,067	-

BMI Vücut Kitle İndeksi, *DE* Dikkat Eksikliği, *HA/D* HiperaktiviteDürtüsellik, *KOKG* Karşıt olma karşıt gelme, *DB* Davranım Bozukluğu, *RPAÖ* Reaktif proaktifagresyon ölçeği *ÇDÖ* Çocuklar için depresyon ölçeği, *ÇATÖ* Çocukluk çağı anksiyete tarama ölçeği

Yaş, BMI persentil, T-DSM-IV-Ö öğretmen DE, HA-D, KOKG ve DB alt ölçek puanları, T-DSM-IV-Ö ebeveyn HA-D, KOKG ve DB alt ölçek puanları, reaktif agresyon alt ölçek puanları, proaktif agresyon alt ölçek puanları, toplam agresyon alt ölçek puanları, *ÇDÖ* toplam puanları değerleri analiz öncesi log-tranforme edilmiştir.

^aBonferroni, p <0.05

Tüm DEHB olguları tek bir hasta grubu olarak ele alındığında; Trp, KYN, KYNA, 3-HK, 3-HAA serum düzeyleri ve KYN/Trp, KYNA/KYN, 3-HK/KYN değerleri hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında hasta grubunda kontrol grubuna göre KYN düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu ($z = -2,698$, $p = 0,007$), 3-HK düzeylerinin, KYNA/KYN, 3-HK/KYN ve KYNA/3-HK ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu ($z = -3,902$, $p < 0,001$; $z = -3,797$, $p < 0,001$; $z = -4,460$, $p < 0,001$, $z = -2,334$, $p = 0,020$, sırasıyla) belirlenmiştir. Ancak Trp, KYNA, 3-HAA düzeyleri ve KYN/Trp değerleri karşılaştırıldığında hasta grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($t = -1,571$, $p = 0,118$; $z = -1,947$, $p = 0,051$; $z = -0,162$, $p = 0,871$; $z = -0,839$, $p = 0,401$). Hasta grubu ile sağlıklı kontrollerin Trp, KYN,

KYNA, 3-HK, 3-HAA serum düzeyleri ve KYN/Trp, KYNA/KYN, 3-HK/KYN, KYNA/3-HK değerleri Tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 5. Hasta grubu(DEHB,DEHB+KOKGB ve DEHB+DB tanılı olgular) ile sağlıklı kontrollerin serum Trp, KYN, KYNA, 3-HK, 3-HAA düzeyleri ve KYN/Trp, KYNA/KYN, 3-HK/KYN, KYNA/3-HK oranları

	Hasta Grubu (N:122)	Kontrol (N:50)	t/z	p
Trp (ng/mL)	61991,89 ± 24899,66	55343,2 ± 25925,56	-1,571 ^a	0,118 ^a
KYN (ng/mL)	632,75 ± 300,67	560,06 ± 426,55	-2,698 ^b	0,007 ^b
KYNA (ng/mL)	54,67±45,93	88,80 ± 133,25	-1,947 ^b	0.051 ^b
3-HK (ng/mL)	49,71 ± 95,26	88,80 ± 133,25	- 3,902 ^b	< 0.001 ^b
3-HAA (ng/mL)	26,09 ± 9,11	27,78 ± 12,48	- 0,162 ^b	0,871 ^b
KYN/Trp	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,01	- 0,839 ^b	0.401 ^b
KYNA/KYN	0,09 ± 0,07	0,18 ± 0,17	-3,797 ^b	< 0.001 ^b
3-HK/KYN	0,08 ± 0,17	0,21 ± 0,25	- 4,460 ^b	< 0.001 ^b
KYNA/3-HK	2,40±2,82	1,60±1,88	- 2,334 ^b	0.020 ^b

^aBağımsız Örneklem T Test, ^bMann-Whitney U Test

Grupların Trp, KYN, KYNA, 3-HK, 3-HAA serum düzeyleri ve KYN/Trp, KYNA/KYN, 3-HK/KYN, KYNA/3-HK oranları ANOVA kullanılarak karşılaştırıldığında KYNA düzeyleri, KYNA/ KYN, 3-HK/KYN ve KYNA/ 3-HK değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (F = 2,931, p = 0,035; F = 7,407, p = 0,000; F = 5,355, p = 0,002; F = 4,983, p = 0,002). 3-HK düzeyleri karşılaştırıldığında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılığa yakın düzeyde bir farklılık bulunmuştur (F = 2,161, p=0,094). Ancak Trp, KYN, 3-HAA serum düzeyleri ve KYN/Trp oranları

karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($F = 1,505$, $p = 0,215$; $F = 1,278$, $p = 0,284$; $F = 0,810$, $p = 0,490$; $F = 1,009$, $p = 0,390$). Grupların Trp, KYN, KYNA, 3-HK, 3-HAA serum düzeylerinin ve KYN/Trp, KYNA/KYN, 3-HK/KYN oranlarının ortalamaları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Çok sayıda analiz yapılmasına bağlı oluşabilecek tip 2 hatadan kaçınmak için Trp, KYN, KYNA, 3-HK, 3-HAA serum düzeyleri ÇDÖ, ÇATÖ toplam skorları, cinsiyet, yaş ve BMI persentil değerleri kovaryant olarak alınarak MANCOVA analizi ile tekrar karşılaştırıldı. Analiz öncesinde KYN, KYNA, 3-HK, 3-HAA değerleri normal dağılım göstermediği için bu değişkenlere logaritmik dönüşüm uygulandı. MANCOVA testi sonucunda gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu saptandı (Pillai'strace $V = 0,238$, $F(15,483) = 2,779$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0.079$).

Gruplar arasındaki farklılığın hangi değişkenlerden kaynaklandığını saptamak üzere yapılan ANCOVA analizi sonucunda serum log-KYN ($F(3,163) = 2,945$, $p = 0.035$, $\eta^2 = 0.051$), serum log-3-HK ($F(3,163) = 6,347$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0.105$) düzeyleri açısından çalışma grupları arasında anlamlı farklılık saptandı. Serum log-KYNA ($F(3,163) = 2,536$, $p = 0.059$, $\eta^2 = 0.045$) düzeyi açısından çalışma grupları arasında anlamlılığa yakın farklılık bulundu. Ancak serum Trp ($F(3,163) = 1,826$, $p = 0,145$, $\eta^2 = 0.033$) ve log-3-HAA ($F(3,163) = 1,003$, $p = 0,393$, $\eta^2 = 0.018$) açısından çalışma grupları arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Serum log-KYN, log-3-HK ve log-KYNA düzeyleri gruplar arasında post hoc ikili karşılaştırıldı. Serum log-KYN düzeyinin DEHB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu ($p = 0,030$) görüldü ve diğer ikili karşılaştırmalarda anlamlı farklılık saptanmadı. Serum log-3-HK düzeyinin DEHB grubunda ($p < 0,001$) ve DEHB + KOKGB grubunda ($p = 0,019$) kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü ve diğer ikili karşılaştırmalarda anlamlı farklılık bulunmadı. Serum log-KYNA düzeyi DEHB+KOKGB grubunda ($p = 0,064$) kontrol grubuna göre anlamlılığa yakın düzeyde düşük olduğu görüldü ve diğer ikili karşılaştırmalarda anlamlı farklılık saptanmadı. Post hoc değişkenli analizler ve çift yönlü karşılaştırmalar Tablo 6'da verilmiştir.

Çok sayıda analiz yapılmasına bağlı oluşabilecek tip 2 hatadan kaçınmak için KYN/Trp, KYNA/KYN ve 3-HK/KYN oranları, ÇDÖ, ÇATÖ toplam skorları, cinsiyet, yaş ve BMI persentil değerleri kovaryant olarak alınarak MANCOVA analizi ile tekrar karşılaştırıldı. Analiz öncesinde KYN/Trp, KYNA/KYN ve 3-HK/KYN oranları normal

dağılım göstermediği için bu değişkenlere logaritmik dönüşüm uygulandı. MANCOVA testi sonucunda gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı (Pillai'strace $V= 0.188$, $F(9,489) = 3,633$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0.063$).

Gruplar arasındaki farklılığın hangi değişkenlerden kaynaklandığını saptamak üzere yapılan ANCOVA analizi sonucunda log- KYNA/ KYN ($F(3,163) = 7,324$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0.119$), log-3-HK/KYN ($F(3,163) = 6,181$, $p = 0.001$, $\eta^2 = 0.102$) değerleri açısından çalışma grupları arasında anlamlı farklılık saptandı. Ancak log-KYN/Trp değerleri ($F(3,163) = 1,161$, $p = 0.326$, $\eta^2 = 0.021$) açısından çalışma grupları arasında anlamlı farklılık bulunmadı. log- KYNA/KYN ve log-3-HK/KYN değerleri gruplar arasında post hoc ikili karşılaştırıldı. log- KYNA/KYN değerinin DEHB grubunda ($p < 0,001$), DEHB+KOKGB grubunda ($p = 0,001$) ve DEHB+DB grubunda ($p = 0,030$) kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü ve diğer ikili karşılaştırmalarda anlamlı farklılık saptanmadı. log-3-HK/KYN değerinin DEHB grubunda ($p < 0,001$) kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü ve diğer ikili karşılaştırmalarda anlamlı farklılık bulunmadı.

Analiz öncesinde KYNA/3-HK oranları normal dağılım göstermediği için bu değişkenlere logaritmik dönüşüm uygulandı. log- KYNA/3-HK değerleri gruplar arasında post hoc ikili karşılaştırıldığında; log- KYNA/3-HK değerinin DEHB grubunda ($p = 0,057$) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılığa oldukça yakın düzeyde yüksek olduğu, DEHB+KOKGB ve DEHB+DB grupları ($p = 0,380$; $p = 1,000$) ile kontrol grubu arasında ve DEHB, DEHB+KOKGB, DEHB+DB gruplarının ikili karşılaştırmalarında anlamlı bir farklılık bulunmadığı saptandı. Post hoc değişkenli analizler ve çift yönlü karşılaştırmalar Tablo 6'da verilmiş, Şekil 2'de gösterilmiştir.

Tablo 6. DEHB,DEHB+KOKGB ve DEHB+DB tanılı olgular ile sağlıklı kontrollerin serum Trp, KYN, KYNA, 3-HK, 3-HAA düzeyleri ve KYN/Trp, KYNA/KYN, 3-HK/KYN, KYNA/3-HK oranları

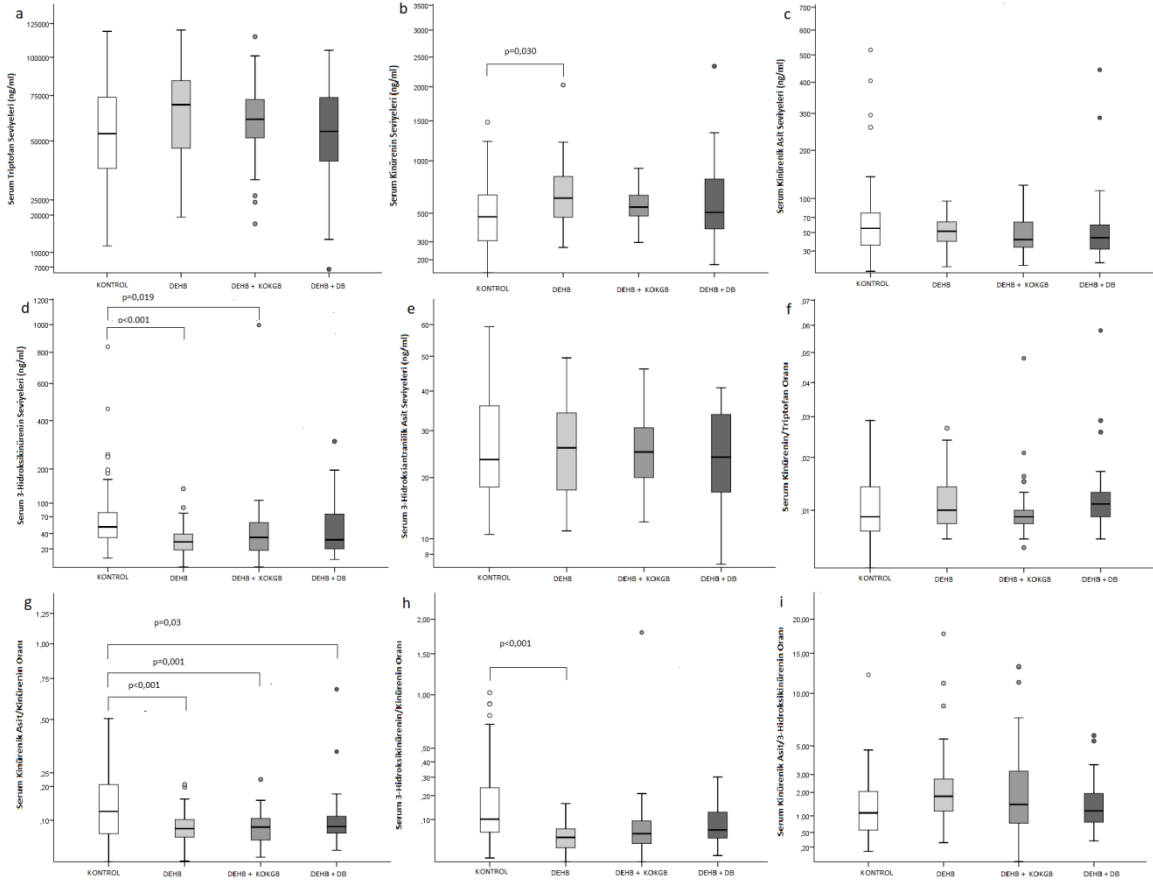
Ölçümler	DEHB (N:46) (Grup 1)		DEHB+ KOKGB (N:43) (Grup 2)		DEHB+ DB (N:33) (Grup 3)		Kontrol (N:50) (Grup 4)		ANOVA		ANCOVA (düzeltilmiş)			Post hoc ikili karşılaştırmalar
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	F (3,168)	p	F (3,163)	p	η_p^2	
Trp (ng/mL)	64823,91	26090,31	62948,84	20130,31	56797,27	28542,22	55343,2	25925,56	1,505	0,215	1,826	0,145	0,033	-
KYN (ng/mL)	683,67	305,67	575,65	142,32	636,15	419,20	560,06	426,55	1,278	0,284	2,945	0,035	0,051	1>4
KYNA (ng/mL)	51,04	16,70	49,46	22,35	66,5	81,98	83,62	94,9	2,931	0,035	2,536	0,059	0,045	-
3-HK (ng/mL)	32,99	24,28	61,61	148,79	57,50	61,40	88,80	133,25	2,161	0,094	6,347	<0,001	0,105	-
3-HAA (ng/mL)	27,10	9,46	26,37	8,49	24,33	9,42	27,78	12,48	0,810	0,490	1,003	0,393	0,018	-
KYN / Trp	0,01	0,00	0,01	0,01	0,01	0,01	0,0	10,01	1,009	0,390	1,161	0,326	0,021	-
KYNA/KYN	0,09	0,04	0,09	0,04	0,11	0,12	0,18	0,17	7,407	<0,001	7,324	<0,001	0,119	1<4, 2<4 ,3<4
3-HK/KYN	0,05	0,04	0,11	0,27	0,10	0,08	0,21	0,25	5,355	0,002	6,181	0,001	0,102	1<4
KYNA/3-HK	0,48	0,23	0,45	0,30	0,38	0,18	0,35	0,21	4,983	0,002	3,132	0,057	0,055	-

KYN, KYNA, 3-HK, 3-HAA, KYN / Trp, KYNA/KYN, 3-HK/KYN ve KYNA / 3-HK oranları analiz öncesi log-tranforme edilmiştir.

Bonferroni post hoc testi kullanılmıştır.

Düzeltilmiş analizlerde kovaryant olarak cinsiyet, yaş, BMI persentil değerleri, ÇDÖ ve ÇATÖ toplam skorları kullanılmıştır.

Şekil-2: DEHB,DEHB+KOKGB ve DEHB+DB tanıli olgular ile sağlıklı kontrollerin serum Trp, KYN, KYNA, 3-HK, 3-HAA düzeyleri ve KYN/Trp, KYNA/KYN, 3-HK/KYN, KYNA/3-HK oranları



Çalışmamızda yer alan DEHB, DEHB+KOKGB ve DEHB+DB olgularının tümünün ortalama Trp, KYN, KYNA, 3-HK, 3-HAA serum düzeyleri ve KYN/Trp, KYNA/KYN, 3-HK/KYN, KYNA/3-HK oranlarının T-DSM-IV-Ö ebeveyn ve öğretmen alt ölçek puanları, RPAÖ alt ölçek ve toplam puanları, ÇDÖ ve ÇATÖ toplam puanları ile arasında korelasyon olup olmadığını değerlendirmek için Spearman Korelasyon Analizi ve Pearson Korelasyon Analizi uygulanmıştır. Pearson korelasyon analizinde KYNA ile ÇATÖ toplam puanları arasında ($p = 0,016$) pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Ancak diğer değişkenler arasında herhangi bir anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir ($p > 0,005$).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada 8-18 yaş arası DEHB, DEHB+KOKGB, DEHB+DB tanısı alan olgular ve sağlıklı çocuklardan oluşan bir kontrol grubu yer almaktadır. Çalışmamızda öncelikle DEHB, DEHB+KOKGB ve DEHB+DB grupları tek bir hasta grubu olarak kabul edilip serum Trp, KYN, KYNA, 3-HK, 3-HAA serum düzeyleri ve kinürenin yolağının hız kısıtlayıcı enzimi olan IDO/TDO aktivitesini gösteren KYN/Trp oranı, KAT aktivitesini gösteren KYNA/KYN oranı, KMO aktivitesini gösteren 3-HK/KYN oranı ve nöroprotektif aktiviteyi yansıtan KYNA/3-HK oranı açısından kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Daha sonra katılımcıların anksiyete ve depresyon skorları kontrol edilerek DEHB, DEHB+KOKGB, DEHB+DB ve kontrol grupları aynı biyokimyasal parametreler açısından birbirleri ile karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda tüm DEHB olguları tek bir hasta grubu olarak ele alındığında hasta grubunda kontrol grubuna göre serum KYN düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu, serum 3-HK düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edilmiştir. Hasta grupları ayrı ayrı ele alınarak değerlendirildiğinde ve dört grup karşılaştırıldığında ise serum KYN düzeylerinin DEHB olan grupta sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu, serum 3-HK düzeylerinin DEHB ve DEHB+KOKGB gruplarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük olduğu ve serum KYNA düzeylerinin DEHB+KOKGB grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlılığa yakın düzeyde düşük olduğu bulundu. Çalışmada tüm DEHB olguları tek bir hasta grubu olarak ele alındığında hasta grubu ile kontrol grubu arasında Trp, KYNA, 3-HAA düzeyleri açısından, hasta grupları ayrı ayrı ele alınarak değerlendirildiğinde ve dört grup karşılaştırıldığında ise gruplar arasında serum Trp ve 3-HAA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Çalışmamız kinürenin yolağı metabolitlerinin DEHB ile ilişkili olduğunu ancak DEHB'ye eşlik eden yıkıcı davranışbozuklukları ile ilişkili olmadığını düşündürmüştür.

Bizim çalışmamızda tüm DEHB olguları tek bir hasta grubu olarak ele alındığında hasta grubunda kontrol grubuna göre ve hasta grupları ayrı ayrı ele alınarak değerlendirildiğinde ve dört grup karşılaştırıldığında ise DEHB olan grupta sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek serum KYN düzeyleri tespit edilmiştir. Ancak DEHB+KOKGB ve DEHB+DB grupları ile sağlıklı kontroller arasında ve grupların diğer ikili karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Evangelisti

ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, ortalama yaşı $9,3 \pm 2,7$ olan, fiziksel ve nörolojik bir hastalığı, ilaç kullanımı olmayan ancak 53'ünde çeşitli psikiyatrik bozuklukların olduğu 102 DEHB tanılı çocuk, ortalama yaşı $9,6 \pm 1,74$ olan ve 62 sağlıklı kontrol yer almaktadır ve açlık sonrası sabah saat 10:00-12:00 arasında alınan serum numunelerinde hasta ve kontrol grubunun KYN yolağı metabolit düzeyleri değerlendirilmiştir. DEHB olan çocuklarda sağlıklı kontrollere göre serum KYN düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. DEHB'ye ek tanılarının eşlik ettiği ve etmediği çocukların serum KYN metabolit düzeyleri karşılaştırıldığında ise anlamlı bir fark bulunmadığı ve komorbidite varlığında dahi yüksek serum KYN düzeylerinin DEHB'ye spesifik olabileceğine dair ön kanıt sağlayabileceği belirtilmiştir. Serum KYN düzeylerinin DEHB'li çocuklarda daha yüksek olması ile bu çalışmanın bir diğer bulgusu olan DEHB olan çocuklarda yüksek KYN/Trp oranının birlikte bulunmasının DEHB'de KYN yolağında artmış Trp metabolizmasını yansıttığı öne sürülmüştür. Ayrıca DEHB olan çocuklarda sağlıklı kontrollere göre yüksek serum KYN düzeyleri ile düşük serum KYNA ve AA düzeyleri birlikte değerlendirildiğinde DEHB'de KAT ve KYNU enzimlerinin defektif olabileceği ve serum KYN düzeylerinin bu nedenle yüksek olabileceği belirtilmiştir. KYN'den KYNU enzimi aracılığıyla sentezlenen AA nöroaktif KYN yolağı metaboliti olarak değerlendirilmediği için KYNU enzim aktivitesine ilişkin bu bulgunun ne derece önemli olduğu bilinmemekle birlikte, düşük serum AA ve yüksek serum KYN düzeylerinin DEHB için olası bir periferik biyolojik belirteç olarak araştırılması önerilmiştir (Evangelisti ve ark., 2017). 18-40 yaş arası 113 DEHB'li yetişkin bireyin yer aldığı ve numunelerin açlık şartı aranmaksızın günün herhangi bir saatinde alındığı bir çalışmada ise DEHB olan bireyler ile sağlıklı kontroller arasında farklılık göstermeyen serum KYN düzeyleri saptanmıştır (Aarsland ve ark., 2015). Çocuk ve yetişkin DEHB'li bireyler arasında görülen bu farklılığın yaş, komorbid durumlar veya kullanılan ilaçlarla ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (Evangelisti ve ark., 2017). KYN yolağında yer alan KYN major nöroaktif metabolitlerden olup (Schwarcz ve ark., 2012); hem kan hem de BOS KYN düzeylerindeki artış, KYN yolağında artan Trp metabolizmasını yansıtmaktadır ve bazı nöropsikiyatrik hastalıklar için bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır (Song ve ark., 2011). KYN yolağında artan Trp metabolizması, KYN yolağı ile 5-HT yolağı arasındaki dengenin KYN yolağına kayacağını ve bunun 5-HT sentezinde azalmaya neden olabileceğini düşündürmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda DEHB'li çocuklarda 5-HT düzeylerinin daha düşük saptanması (Crockett ve ark., 2009; Coleman, 1971; Spivak ve ark., 1999) bu durumu desteklemektedir. Çalışmamızda KYN düzeylerinin DEHB olan grupta sağlıklı kontrollere göre anlamlı

düzeyde yüksek bulunması daha önce Evangelisti ve ark.'nın yaptığı çalışmanın DEHB olan çocuklarda saptanan yüksek KYN düzeyleri bulgusu ile uyumlu olmakla birlikte KYN'nin KOKGB ve DB'nin eşlik etmediği DEHB olguları için bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda tüm DEHB olguları tek bir hasta grubu olarak ele alındığında hasta grubunda kontrol grubuna göre ve hasta grupları ayrı ayrı ele alınarak değerlendirildiğinde ve dört grup karşılaştırıldığında ise DEHB ve DEHB+KOKGB grubunda sağlıklı kontrollere göre düşük serum 3-HK düzeyleri saptanmıştır ancak grupların diğer ikili karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. 3-HK bir diğer nöroaktif KYN yolağı metaboliti olup, oksidatif hasar ve hücre ölümü ile ilişkili toksik bir metabolit olarak tanımlanmaktadır (Morita ve ark., 2001; Okuda ve ark., 1996). Oades ve ark. 3-HK'nin normal gelişim gösteren çocuklarda kortikal matürasyon için gerekli nöronal budanmaya katkı sağlayabileceğini ve DEHB olan çocuklarda kontrollere göre daha düşük saptanan serum 3-HK düzeylerinin DEHB olan çocuklarda kortikal matürasyon gecikmesi ile ilişkili olabileceğini öne sürmektedir. Ayrıca düşük serum 3-HK düzeylerinin KYN yolağının son ürünü olan ve enerji metabolizmasında yer alan NAD^+ düzeyinin düşük olmasına neden olabileceğini ve bunun da DEHB etiopatogenezine katkıda bulunabileceği belirtilmektedir (Oades ve ark., 2011). Çalışmamızda serum 3-HK düzeylerinin DEHB grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük saptanması, DEHB grubunda olası kortikal matürasyon gecikmesi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak DEHB+KOKGB grubunda serum 3-HK düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük saptanması, DEHB+DB grubunda bu bulgunun saptanmaması 3-HK ile DEHB ve DEHB+KOKGB arasında ilişki olabileceğini göstermekte olup, semptom şiddeti diğer yıkıcı davranış bozuklukları olan DEHB ve KOKGB'den daha ağır olan DB'nin etiolojisinde farklı faktörlerin yer alabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda tüm DEHB olguları tek bir hasta grubu olarak ele alındığında hasta grubu ile kontrol grubu arasında ve hasta grupları ayrı ayrı ele alınarak dört grup karşılaştırıldığında ise DEHB ve DEHB+DB grupları ile kontrol grubu arasında serum KYNA düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır. Ancak DEHB+KOKGB grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılığa oldukça yakın düzeyde düşük olduğu tespit edilmiştir. KYNA, NMDA reseptör ve $\alpha 7nAChR$ antagonisti olan nöroprotektif bir metabolit olup glutamat eksitoksisitesini engellemektedir (Reynolds ve ark., 1989; Olney ve ark., 1991). DEHB'de glutamaterjik

nörotransmisyonadaki anormalliklerin gelişim esnasında sinaptik budanma üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (Duerden ve ark., 2012) ve yapılan bir çalışmada DEHB'li hastalarda PFK, striatum ve anterior singulat kortekste glutamat düzeylerinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek saptanması ve stimulan tedavi sonrası glutamat seviyesinde azalma olduğunun görülmesi (Jin ve ark., 2001; Moore ve ark., 2006) DEHB'de anormal glutamaterjik nörotransmisyon hipotezini desteklemektedir. KYNA düzeyinin düşük olduğu durumlarda ise NMDA reseptörlerinin endojen inhibisyonu azalmaktadır ve bu durum NMDA reseptörlerinin glutamat aracılığıyla uyarılmasında artış ile sonuçlanmaktadır (Chang ve ark., 2014). Evangelisti ve ark.'nın DEHB olan çocuklarda yaptığı çalışmada; DEHB'li bireylerde kontrollere göre daha düşük serum KYNA düzeylerinin olduğu saptanmıştır ve KYNA'nın NMDA reseptörlerinin glisin bölgesine bağlanarak kompetitif antagonist etkiyle NMDA reseptör aktivitesini inhibe ettiği (Moroni ve ark., 2012) belirtilmiştir. Bu mekanizma aracılığıyla nöroprotektif ve antikonvülzan etkileri olduğu (Carpenedo ve ark., 2001), düşük KYNA düzeylerinin ise DEHB'de NMDA reseptörlerinin endojen inhibisyonunu azaltabileceği ve endojen glutamat aracılığıyla NMDA reseptörlerinin aktivasyonunu artırabileceği bildirilmektedir. Ayrıca PFK'de NMDA reseptörlerinin GABAerjik internöronlarda yer aldığı bilinmektedir ve KYNA düzeylerindeki azalmanın NMDA aracılı GABAerjik internöronların uyarılmasını artırması beklenmektedir (Homayoun ve Moghaddam, 2007; Jackson ve ark., 2004). Böylece PFK'de yer alan piramidal nöronların aktivitesini azaltarak DEHB etiyojisine katkıda bulunabileceği bildirilmektedir (Evangelisti ve ark., 2017). Aarsland ve ark.'nın DEHB'li yetişkinlerde yaptığı çalışmada ise DEHB olan bireylerde kontrollere göre daha düşük serum KYNA düzeyleri saptanmıştır ve çalışmanın diğer bulguları olan düşük serum Trp düzeyleri, B2 ve B6 vitaminlerinin eksikliği ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Aarsland ve ark., 2015). Ancak bu çalışmalarda DEHB+KOKGB ve DEHB+DB grubu yer almamakta olup, DEHB ile ikili karşılaştırmaları yapılmamıştır. Bizim bilgilerimize göre bu çalışma DEHB+KOKGB ve DEHB+DB ile KYNA düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışma olup, DEHB ve eşlik eden KOKGB ve DB ile KYNA ilişkisini araştırmaya yönelik daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda tüm DEHB olguları tek bir hasta grubu olarak ele alındığında hasta grubu ile kontrol grubu arasında, hasta grupları ayrı ayrı ele alınarak değerlendirildiğinde ve dört grup karşılaştırıldığında ise gruplar arasında serum Trp ve 3-HAA düzeyleri açısından farklılık tespit edilmemiştir. Bizim bilgilerimize göre bu çalışma

DEHB+KOKGB ve DEHB+DB ile Trp ve 3-HAA düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran ve DEHB grubunun serum Trp ve 3-HAA düzeyleri ile diğer grupların ikili karşılaştırmalarının yapıldığı ilk çalışmadır.

DEHB olan çocuklarda yapılan çalışmalarda serum Trp düzeyleri, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunurken (Evangelisti ve ark., 2017; Oades ve ark., 2011); DEHB olan yetişkinlerde serum Trp düzeyleri kontrollere göre daha düşük saptanmıştır (Aarsland ve ark., 2015). Aarsland ve ark.'nın yaptığı çalışmada DEHB olan yetişkinlerde kontrollere göre düşük serum Trp düzeylerinin düşük B2 ve B6 vitamini düzeyleri ile birlikte görülmesi, DEHB'li bireylerde görülebilen yetersiz beslenme ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca eşlik eden ek tanılar, beslenme alışkanlıkları, sigara kullanımının da serum Trp düzeylerini etkileyebileceği belirtilmiştir (Aarsland ve ark., 2015). Çocuk ve yetişkin DEHB olan bireyler arasındaki bu farklılığın yaş, komorbid durumlar veya kullanılan ilaçlar ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Evangelisti ve ark., 2017). Yukarıda bahsedilen çocuk DEHB olan olgularla yapılan çalışmalarda ve bizim çalışmamızda Trp düzeylerinin değerlendirilmesi için gerekli kan örneği açlık sonrası alınmıştır, ancak hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun diyet içeriği, beslenme alışkanlıkları ve beslenmenin Trp düzeyleri üzerine olan etkisi ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. Hem diğer çalışmalarda DEHB ile serum Trp düzeyleri arasındaki ilişkinin, hem de bizim çalışmamızda DEHB, DEHB+KOKGB ve DEHB+DB ile serum Trp düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi bu nedenle güç olmaktadır. Bu bilgiler göz önüne alındığında diyet içeriği ve beslenme alışkanlıkları ile ilgili bilgi varlığında DEHB, DEHB+KOKGB ve DEHB+DB ile Trp ilişkisi değerlendirmeye yönelik araştırmaların yapılması gerekmektedir. Aarsland ve ark.'nın DEHB'li yetişkin bireylerde yaptığı çalışmada ise serum 3-HAA düzeylerinin DEHB olanlarda kontrol grubuna göre düşük olduğu saptanmıştır. Düşük serum 3-HAA düzeylerinin ise KYN'den 3-HAA sentezinde yer alan basamaklarda görevli KMO ve KYNU enzimlerinin sırasıyla koenzimleri olan B2 ve B6 vitamini düzeylerinin DEHB olanlarda kontrol grubuna göre düşük olması ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Aarsland ve ark., 2015). Evangelisti ve ark.'nın çocuklarda yaptığı çalışmada ise DEHB ve kontrol grubu arasında serum 3-HAA düzeyleri açısından farklılık olmadığı ve DEHB ile ilgili nörokimyasal değişimlerin yaşa ve kullanılan ilaçlara bağlı olarak farklılık gösterebileceği belirtilmiştir (Evangelisti ve ark., 2017). Bizim çalışmamızda DEHB ve kontrol grubu arasında 3-HAA düzeyleri açısından farklılık bulunmaması Evangelisti ve ark.'nın çocuklarda yaptığı çalışmanın

sonuçları ile uyum göstermekte olup, serum 3-HAA düzeylerinin DEHB'li çocuk ve ergenlerden ziyade DEHB'li yetişkinler için biyolojik bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Yine çalışmamızda 3-HAA düzeyleri açısından diğer gruplar arasında da farklılığın olmaması benzer ilişkinin DEHB+KOKGB ve DEHB+DB arasında da olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular değerlendirildiğinde DEHB+KOKGB ve DEHB+DB ile 3-HAA ilişkisini değerlendirmeye yönelik çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda tüm DEHB olguları tek bir hasta grubu olarak ele alındığında hasta grubunda kontrol grubuna göre KYNA/KYN, 3-HK/KYN ve KYNA/3-HK oranlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük, hasta grupları ayrı ayrı ele alınarak değerlendirildiğinde ve dört grup karşılaştırıldığında ise KYNA/KYN oranının DEHB, DEHB+KOKGB ve DEHB+DB gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük, 3-HK/KYN oranı DEHB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük ve KYNA/3-HK oranı DEHB grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlılığa yakın düzeyde yüksek saptanmıştır. Çalışmada tüm DEHB olguları tek bir hasta grubu olarak ele alındığında hasta grubu ile kontrol grubu arasında, hasta grupları ayrı ayrı ele alınarak değerlendirildiğinde ve dört grup karşılaştırıldığında ise gruplar arasında KYN/Trp oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda hasta grupları ayrı ayrı ele alınarak değerlendirildiğinde ve dört grup karşılaştırıldığında; KYNA/KYN oranı, DEHB, DEHB+KOKGB ve DEHB+DB gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. KYNA/KYN oranı, KAT enzimin aktivitesini göstermektedir ve astrositlerde eksprese edilen KAT enzimi aracılığıyla KYN'den KYNA sentezlenmektedir. Ayrıca KYNA/KYN oranı, KYNA'nın nöroprotektif etkilerinden dolayı KYN yolağında yer alan nöroprotektif yolağın aktivitesini de yansıtmaktadır (Song ve ark., 2011; Reyes Ocampo ve ark., 2014). Bizim bilgilerimize göre bu çalışma DEHB, DEHB+KOKGB ve DEHB+DB ile KYNA/KYN oranı arasındaki ilişkiyi araştıran ve grupların ikili karşılaştırmalarının yapıldığı ilk çalışmadır. DEHB grubuna ek olarak DEHB+KOKGB ve DEHB+DB gruplarında da KYNA/KYN oranının düşük olması KYN yolağında yer alan nöroprotektif yolağın aktivitesinde azalma olabileceğini, KYN yolağında yer alan nörotoksik ve nöroprotektif yolak arasındaki dengenin nörotoksik yolağa kayabileceğini ve bunun DEHB etiyojisine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda hasta grupları ayrı ayrı ele alınarak değerlendirildiğinde ve dört grup karşılaştırıldığında; 3-HK/KYN oranı, DEHB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ancak diğer ikili karşılaştırmalarda anlamlı farklılık saptanmamıştır. 3-HK/KYN oranı, KYN'den 3-HK sentezlenmesine aracılık eden yolda yer alan mikrogliyalarda eksprese edilen KMO enzim aktivitesini yansıtmaktadır ve bu yolla KYN yolağının ana metabolik basamağı olarak kabul edilmektedir (Lugo-Huitrón ve ark., 2013). Bu oran aynı zamanda 3-HK'nin nörotoksik etkilerinden dolayı KYN yolağında yer alan nörotoksik alt yolağın aktivitesini de göstermektedir (Song ve ark., 2011; Reyes Ocampo ve ark., 2014). Bizim bilgilerimize göre çalışmamız, DEHB, DEHB+KOKGB ve DEHB+DB ile 3-HK/KYN oranı arasındaki ilişkiyi araştıran ve grupların ikili karşılaştırmalarının yapıldığı ilk çalışmadır. Çalışmamızda 3-HK/KYN oranının DEHB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olması KYN yolağında yer alan nörotoksik alt yolağın aktivitesinde azalma olduğunu göstermektedir. Bu bulgu, bizim çalışmamızın bulgularından olan DEHB grubunda sağlıklı kontrollere göre serum 3-HK düzeylerinin anlamlı düzeyde düşük saptanması ile uyumludur. 3-HK/KYN oranının DEHB grubunda kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük saptanması, düşük serum 3-HK düzeylerinin DEHB olan çocuklarda kortikal matürasyon gecikmesi ile ilişkili olabileceğinin öne sürüldüğü çalışma (Oades ve ark., 2011) ile benzer olarak DEHB etiolojisinde yer alan kortikal matürasyon gecikmesi hipotezi ile ilişkili olabilir. Sadece DEHB grubunda 3-HK/KYN oranının düşük tespit edilmesi ve DEHB+KOKGB ve DEHB+DB gruplarında bu bulgunun saptanmaması, düşük 3-HK/KYN oranının KOKGB ve DB'nin eşlik etmediği DEHB olgularına özgü olabileceğini düşündürmektedir ancak DEHB ve eşlik eden KOKGB ve DB ile 3-HK/KYN oranı ilişkisini araştırmaya yönelik daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızdahasta grupları ayrı ayrı ele alınarak değerlendirildiğinde ve dört grup karşılaştırıldığında; KYNA/3-HK oranının DEHB grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlılığa yakın düzeyde yüksek saptanmıştır. Oades ve ark.'nın DEHB olan çocuklarda yaptığı bir çalışmada; daha önce yapılan bir araştırmada nöroprotektif indeks olarak tanımlanan (Myint ve ark., 2007) KYNA/3-HK oranı, DEHB'li çocuklarda sağlıklı kontrollere göre düşük bulunmuştur (Oades ve ark., 2010). KYNA'nın nöroprotektif etkileri (Song ve ark., 2011; Reyes Ocampo ve ark., 2014) ve 3-HK'nin nörotoksik etkilerinin (Morita ve ark., 2001; Okuda ve ark., 1996) olması, bu oranın düşük saptanması DEHB'de KYN yolağında yer alan nörotoksik yol aktivitesinde artış olduğunu

düşündürmektedir. Ayrıca şizofreni hastalarında yapılan bir çalışmada beyin dokusu veya BOS'ta KYNA konsantrasyonunda artış olduğu saptanmıştır ve KYNA'nın $\alpha 7nAChR$ antagonisti etki ile şizofreni hastalarında duyu kapılamasında bozulma ile ilgili olabileceği belirtilmektedir (Shepard ve ark., 2003). DEHB'de de duyuusal kapılama ile ilgili bozuklukların olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (Schulz-Juergensen ve ark., 2014; Baeyens ve ark., 2006) ve bizim çalışmamızda da KYNA/3-HK oranının DEHB grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlılığa yakın düzeyde yüksek saptanması, bu oranın nöroprotektif indeks dışında DEHB'de duyuusal kapılama ile ilişkili bozukluğu öngörebileceği düşündürmektedir. Bizim bilgilerimize göre bu çalışma DEHB+KOKGB ve DEHB+DB ile KYNA/3-HK oranı arasındaki ilişkiyi araştıran ve grupların ikili karşılaştırmalarının yapıldığı ilk çalışma olup, DEHB ve eşlik eden KOKGB ve DB ile KYNA/3-HK ilişkisini araştırmaya yönelik daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda hasta grupları ayrı ayrı ele alınarak değerlendirildiğinde ve dört grup karşılaştırıldığında; gruplar arasında KYN/Trp oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Literatüre baktığımızda ise KYN/Trp oranı ile DEHB ilişkisini araştıran çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir. Evangelisti ve ark.'nın DEHB olan çocuklarda yaptığı bir çalışmada Trp yıkım indeksi yani IDO/TDO aktivitesini gösteren KYN/Trp oranı, DEHB olan çocuklarda kontrollere göre daha yüksek saptanmıştır (Evangelisti ve ark., 2017). Bu bulgu DEHB'de KYN yolağında artan Trp metabolizması, KYN yolağı ile 5-HT yolağı arasındaki dengenin KYN yolağına kayacağı ve bunun 5-HT sentezinde azalmaya neden olabileceği hipotezini desteklemektedir. Ancak Oades ve ark.'nın DEHB olan çocuklarda yaptığı bir çalışmada DEHB olan çocuklarda kontrollere göre düşük KYN/Trp oranı (Oades ve ark., 2011), Aarsland ve ark.'nın DEHB'li yetişkin bireylerde yaptığı çalışmada ise DEHB olan yetişkinler ile kontrol grubu arasında farklılık göstermeyen KYN/Trp oranı bulunmuştur (Aarsland ve ark.,2015). TDO aktivitesi, kortizol ile indüklenirken; IDO aktivitesi başta interferonlar (özellikle de IFN- γ) olmak üzere çeşitli inflamatuvar uyarılar ile indüklenmektedir. Bu nedenle IDO/TDO aktivitesini gösteren KYN/Trp oranı, inflamasyon ile ilişkili uyarılara bağlı olarak farklılık göstermektedir. Artan inflamatuvar sitokinler ve kortizol, KYN/Trp oranını yani Trp'den KYN sentezini artırmaktadır ve bu bulgu DEHB'nin etiopatolojisinde yer alan artmış inflamasyon hipotezi ile de uyumludur (Oades ve ark., 2010). Bu bilgiler ışığında DEHB'de ve DEHB'nin eşlik ettiği KOKGB ve DB'de sağlıklı kontrollere göre artmış

KYN/Trp oranı beklenmektedir. Literatürde çelişkili bulguların olması ve çalışmamızda gruplar arasında farklılığın bulunmaması, çalışmalarda yer alan örneklemin inflamatuvar değişkenlerinin düzeyleri ile ilişkili olabilir. DEHB ve eşlik eden KOKGB ve DB ile KYN/Trp oranı ilişkisini araştırmaya yönelik daha ileri çalışmaların inflamatuvar yanıt düzeyleri ile birlikte değerlendirilerek yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda yer alan DEHB, DEHB+KOKGB ve DEHB+DB olgularının tümünün ortalama serum Trp, KYN, KYNA, 3-HK, 3-HAA düzeyleri ve KYN/Trp, KYNA/ KYN, 3-HK/KYN, KYNA/3-HK oranları ile T-DSM-IV-Ö ebeveyn ve öğretmen alt ölçek puanları arasında anksiyete ve depresyon skorları kontrol edildiğinde herhangi bir korelasyon bulunmamıştır. Oades ve ark.'nın yaptığı çalışmada Connors Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği ve Connors Öğretmen Derecelendirme Ölçeği ile değerlendirilen DEHB semptom alt ölçek puanları ile Trp, KYN, KYNA, 3-HK düzeyleri ve KYN/Trp oranı arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır (Oades ve ark., 2010). Evangelisti ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise ebeveynler tarafından doldurulan DEHB Derecelendirme Ölçeği ile değerlendirilen DEHB semptom alt ölçek ve toplam puanları ile Trp, KYN, KYNA, 3-HAA, XA, AA, QA düzeyleri ve KYN/Trp oranı arasındaki korelasyon değerlendirilmiştir. DEHB Derecelendirme Ölçeği-hiperaktivite skoru ile toplam skoru ile KYNA düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu, DEHB Derecelendirme Ölçeği-dikkat eksikliği skoru ile KYN düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır. Diğer KYN yolağı metabolitleri ve KYN/Trp oranı ile DEHB Derecelendirme Ölçeği alt ölçek ve toplam puanları arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır (Evangelisti ve ark., 2017). Aarsland ve ark.'nın yetişkinlerde yaptığı çalışmada ise Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği alt ölçek, toplam puanları ve Wender-Utah Derecelendirme Ölçeği ile Trp, KYN, KYNA, 3-HAA, XA, AA, QA düzeyleri ve KYN/Trp oranı arasındaki korelasyon değerlendirilmiştir. Düşük Trp düzeyi ile yüksek Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği- dikkat eksikliği puanı ile toplam puanı ve Wender-Utah Derecelendirme Ölçeği puanı arasında korelasyon olduğu bulunmuştur (Aarsland ve ark., 2015). Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, KYNA/KYN, 3-HK/KYN, KYNA/3-HK değerleri ile DEHB semptom alt ölçek puanları arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır.

Çalışmamızda yer alan DEHB, DEHB+KOKGB ve DEHB+DB olgularının tümünün ortalama serum KYNA düzeyleri ile anksiyete toplam skorları arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Ancak DEHB, DEHB+KOKGB ve DEHB+DB olgularının

tümünün ortalama serum Trp, KYN, 3-HK, 3-HAA düzeyleri ve KYN/Trp, KYNA/KYN, 3-HK/KYN, KYNA/3-HK oranları ile anksiyete toplam skorları arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır. Oades ve ark.'nın 2010 yılında yaptığı çalışmada Connors Ebeveyn Dereceleme Ölçeği ve Connors Öğretmen Dereceleme Ölçeği ile değerlendirilen anksiyete skorları ile Trp, KYN, KYNA, 3-HK düzeyleri ve KYN/Trp oranı arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır (Oades ve ark., 2010). Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, anksiyete skorlarının öz bildirim ölçeği olan ÇATÖ ile değerlendirildiği ilk çalışmadır. Bu korelasyonun desteklenebilmesi için daha fazla çalışmanın yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda ÇDÖ toplam skorları ile serum Trp, KYN, KYNA, 3-HK, 3-HAA düzeyleri ve KYN/Trp, KYNA/KYN, 3-HK/KYN, KYNA/3-HK oranları arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır. Bildiğimiz kadarıyla, literatürde DEHB ve eşlik eden yıkıcı davranış bozukluklarında bu ilişkiyi değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır ve bizim çalışmamız bu alanda ilk çalışmadır.

Çalışmamızda yer alan DEHB, DEHB+KOKGB ve DEHB+DB olgularının tümünün ortalama serum Trp, KYN, KYNA, 3-HK, 3-HAA düzeyleri ve KYN/Trp, KYNA/ KYN, 3-HK/KYN, KYNA/3-HK oranları ile RPAÖ alt ölçek ve toplam puanları arasında grupların anksiyete ve depresyon skorları kontrol edildiğinde herhangi bir korelasyon bulunmamıştır. Literatüre baktığımızda ise agresyon ile Trp metabolizması ve KYN yolağına ilişkin çalışmaların daha çok yetişkin yaş grubunda yapıldığı görülmektedir (Tiihonen ve ark., 2001; Virkkunen ve ark., 2003; Comai ve ark., 2011) ve DEHB ve eşlik eden KOKGB ve DB ile KYN yolağı metabolitleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Trp düzeyi ile agresyon ilişkisini araştıran Trp depleksiyon çalışmalarında ise Trp düzeylerindeki azalmanın şiddet davranışını ve impulsiviteyi arttırdığı (Cleare ve Bond, 1995; LeMarquand ve ark., 1999) saptanmıştır ve bu bulgu Comai ve ark.'nın yetişkin mahkumlarda yaptığı bir çalışmada agresyon düzeyi daha yüksek olan mahkumların serum Trp düzeylerinin daha düşük tespit edilmesi ile desteklenmektedir (Comai ve ark., 2016). Ayrıca periferik Trp düzeyini artıran Trp takviyesinin şizofreni hastalarında agresif davranışları azalttığı (Morand ve ark., 1983), psikiyatri servisinde yatan ajitasyonu ve agresyonu olan hastaların tedavisinde kullanılan antipsikotik ve sedatif ajanlara duyulan ihtiyacı azalttığı belirtilmektedir (Volavka ve ark., 1990). Coccaro ve ark.'nın aralıklı patlayıcı bozukluğu olan yetişkinlerde agresyon ile plazma Trp, KYN, KYNA, QUIN, PIC değerleri ve KYN/TRP, KYN/KYNA,

QUIN/KYNA oranları arasındaki ilişkiyi araştırdığı çalışmada; Aggression Scale from Life History of Aggression ölçeğinin yüksek skorları, düşük plazma QUIN, PIC değerleri ile ilişkili bulunurken plazma Trp, KYN, KYNA değerleri ve KYN/TRP, KYN/KYNA, QUIN/KYNA oranları ile agresyon skorları arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır (Coccaro ve ark., 2016). Comai ve ark.'nın yetişkin mahkumlarda agresyon ile serum 5-HT, 5-Hidroksitriptofan, KYN değerleri ve 5-HT/ Trp*1000 ve KYN/Trp*1000 oranları arasındaki ilişkiyi araştırdığı bir çalışmada agresyonun değerlendirildiği MacArthur Community Violence Instrument skorları ile KYN/Trp*1000 arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (Comai ve ark., 2016). Yukarıda bahsedilen çalışmalarda eşlik eden tanılar arasında DEHB'nin yer almaması ve çalışmamızın bulgularından DEHB olgularında kontrol grubuna göre serum KYN düzeylerinin yüksek, serum 3-HK düzeylerinin, 3-HK/KYN ve KYNA/KYN oranlarının düşük saptanması göz önüne alındığında KYN yolağı metabolitlerinin agresyondan daha çok DEHB etiolojisinde önemli olabileceğini düşündürmektedir. Bildiğimiz kadarıyla bizim çalışmamız DEHB, DEHB+KOKGB ve DEHB+DB olan çocuk ve ergenlerde Trp, KYN, KYNA, 3-HK, 3-HAA serum düzeyleri ve KYN/Trp, KYNA/KYN, 3-HK/KYN, KYNA/3-HK oranları ile RPAÖ alt ölçek ve toplam puanları arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır.

Çalışmaya dahil edilen olguların KYN yolağı metabolit düzeylerinin sadece serumda incelenmesi, Trp düzeylerini etkileyebileceği düşünülen diyet içeriği, beslenme alışkanlıklarının, KYN yolağı metabolit düzeylerini etkileyebilecek inflamatuvar parametrelerin, B2, B6 vitamin ve kortizol düzeylerinin değerlendirilmemesi, KYN yolağında yer alan AA, XA, PIC ve QUIN düzeylerinin yönetsel nedenlerden dolayı değerlendirilememesi, kesitsel bir çalışma olması, örneklemin sadece üniversite hastanesine başvuran olgulardan oluşturulmuş olması çalışmanın kısıtlılıkları olarak yer almaktadır. Ayrıca KYN yolağında yer alan IDO/TDO, KAT ve KMO enzim aktivitelerini yansıtan değerlerin hesaplanmasında kullanılan kinürenin yolağı metabolit düzeylerinin serumda çalışılması nedeniyle bu enzimlerin santral sinir sistemindeki aktivitelerini ne kadar yansıttığı bilinmemektedir.

Çalışmamızın sınırlılıklarının yanı sıra güçlü yönleri de bulunmaktadır. Çalışmamıza DEHB, DEHB+KOKGB, DEHB+DB ve kontrol grubu olmak üzere dört grup dahil edilmiştir ve grupların serum Trp, KYN, KYNA, 3-HK, 3-HAA serum düzeyleri ve KYN/Trp, KYNA/KYN, 3-HK/KYN, KYNA/3-HK oranları

karşılaştırılmıştır. Çocuk ve ergenlerde DEHB ile kinürenin yolağı metabolit düzeylerinin ve KYN/Trp, KYNA/3-HK oranlarının ilişkisini araştıran çalışmalar bulunmakla birlikte DEHB ile KYNA/KYN ve 3-HK/KYN oranları arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Daha önce DEHB+KOKGB ve DEHB+DB gruplarında düzeyi değerlendirilmeyen Trp, KYN, KYNA, 3-HK, 3-HAA serum düzeylerinin ölçümü ve KYN/Trp, KYNA/KYN, 3-HK/KYN, KYNA/3-HK oranlarının değerlendirilmesi ve grupların ikili karşılaştırmalarının yapılması çalışmanın güçlü yönlerinden biridir. Ayrıca çalışmamızda DEHB, DEHB+KOKGB ve DEHB+DB ve kontrol gruplarının serum Trp, KYN, KYNA, 3-HK, 3-HAA serum düzeyleri, KYN/Trp, KYNA/KYN, 3-HK/KYN, KYNA/3-HK oranları ile klinik belirtiler, reaktif, proaktif ve toplam agresyon düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir ve grupların ikili karşılaştırılmaları yapılmıştır. Bildiğimiz kadarıyla bizim çalışmamız bu ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır. Bu amaçla olguların klinik belirti şiddetleri ebeveynlerden ve öğretmenlerden gelen verilerle güçlendirilmiştir ve diğer çalışmalarda yer alan kısıtlılıklardan olan ve Trp, KYN, KYNA, 3-HK, 3-HAA serum düzeylerini etkileyebilecek olan anksiyete ve depresyon gibi klinik değişkenler, çocuğun doldurduğu öz bildirim ölçekleri ile değerlendirilmiş, istatistiksel analizde anksiyete ve depresyon düzeyleri kontrol edilerek sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca Trp, KYN, KYNA, 3-HK, 3-HAA serum düzeylerini etkileme ihtimali olması nedeniyle numuneler 8 saatlik açlık sonrasında sabah saat 8:00-10:00 arasında alınmıştır ve eşlik eden psikiyatrik ve medikal hastalıklar ile son 3 ayda psikofarmakolojik ajan kullanılması dışlanmıştır.

6. SONUÇ

Bulgularımız KYN yolağının DEHB etiyopatogenezinde rol oynuyor olabileceğini, buna karşın DEHB'ye eşlik eden KOKGB ve DB gibi yıkıcı davranış bozuklukları ve agresyon şiddeti ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Trp metabolizması ve KYN yolağı metabolitlerinin DEHB etiyopatogenezindeki olası rollerinin daha iyi anlaşılması için daha büyük örneklem gruplarında araştırmalar yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Aarsland TI, Landaas ET, Hegvik TA, Ulvik A, Halmøy A, Ueland PM, et al. (2015). Serum concentrations of kynurenines in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a case-control study. *Behav Brain Funct.* 11(1):36
- Aebi M, Plattner B, Metzke CW, Bessler C, Steinhausen HC. (2013). Parent and self-reported dimensions of oppositionality in youth: construct validity, concurrent validity, and the prediction of criminal outcomes in adulthood. *J Child Psychol Psychiatry.* 54(9):941–949.
- Afifi TO, Boman J, Fleisher W, Sareen J. (2009). The relationship between child abuse, parental divorce, and lifetime mental disorders and suicidality in a nationally representative adult sample. *Child Abuse Negl.* 33, 139–147.
- Akay AP, Kaya GC, Emiroğlu NI, Aydin A, Monkul ES, Taşçi C, et al. (2006). Effects of long-term methylphenidate treatment: a pilot follow-up clinical and SPECT study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 30(7): 1219-24.
- American Psychiatric Association. (1968). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, (2nd ed). Washington DC: APA Press.
- American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, (DSM-III). Washington DC: APA Press.
- American Psychiatric Association. (1987). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Revised (DSM-III-R)*. Washington DC: APA Press.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th Edition (DSM-IV). Washington, DC.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th Edition, Text Revision (DSM-IV-TR). Washington, D.C.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM-5. Washington, D.C.
- American Psychiatric Association. (1972). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 2nd ed. Arlington, VA: APA.

- Amori L, Wu HQ, Marinozzi M, Pellicciari R, Guidetti P, Schwarcz R.(2009).Specific inhibition of kynurenate synthesis enhances extracellular dopamine levels in the rodent striatum. *Neuroscience*. 159, 196-203.
- Anderson NE, Kiehl KA. (2012). The psychopath magnetized: insights from brain imaging. *Trends Cogn Sci*. 16:52–60.
- Angold A, Costello EJ, Erkanli A. (1999). Comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry*. 40:57-87.
- Anney RJ, Lasky-Su J, O’Dúshláine C, Kenny E, Neale BM, Mulligan A, et al. (2008). Conduct disorder and ADHD: evaluation of conduct problems as a categorical and quantitative trait in the international multicentre ADHD genetics study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 147B(8):1369–1378.
- Aoki Y, Cortese S, Castellanos FX. (2018). Research Review: Diffusion tensor imaging studies of attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analyses and reflections on head motion. *J Child Psychol Psychiatry*. 59(3):193-202.
- Arias JM, Acosta CA, Valencia JG, Montoya GJ, Arango Viana JC, Nieto OC,et al. (2011). Exploring epistasis in candidate genes for antisocial personality disorder. *Psychiatr Genet*. 21(3):115–124
- Arnsten Amy FT. (2003). ‘Neurobiology of Attention Regulation and its Disorder’ *Pediatric Psychopharmacology* Ed: Martin A, Scahill L, Charney D, Leckman J., Oxford University Pres.
- Ashburner J, Friston KJ. (2000). Voxel-based morphometry: the methods. *Neuroimage*. 11(6 Pt
- Asherson P, Consortium I .(2004). Attention–deficit hyperactivity disorder in the post–genomic era. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 13:i50-i70.
- Aslund C, Comasco E, Nordquist N, Leppert J, Orelund L, Nilsson KW, et al.(2013).Self-reported family socioeconomic status, the 5-HTTLPR genotype, anddelinquent behavior in a community-based adolescent population. *Aggress. Behav*. 39, 52–63.

- Baeyens D, Roeyers H, Hoebeke P, Antrop P, Maue, R, Walle JV. (2006). The impact of attention deficit hyperactivity disorders on brainstem dysfunction in nocturnal enuresis. *Journal of Urology*. 176:744-748.
- Bakermans-Kranenburg MJ, van Ijzendoorn MH. (2011). Differential susceptibility to rearing environment depending on dopamine-related genes: new evidence and a meta-analysis. *Dev. Psychopathol.* 23, 39–52
- Baran H, Schwarcz, R. (1990). Presence of 3-hydroxyanthranilic acid in rat tissues and evidence for its production from anthranilic acid in the brain. *J. Neurochem.* 55, 738-744.
- Barbarese WJ, Katusic SK, Colligan RC, Weaver AL, Jacobsen SJ. (2007). Long-term school outcomes for children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A population-based perspective. *J Dev Behav Pediatr.* 28:265-73.
- Barkley RA. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol. Bull.* 121, 65–94.
- Barkley RA. (2006). Attention-deficit hyperactivity disorder. *A Handbook for Diagnosis and Treatment*, Guilford, New York
- Barkley RA. (2010). Deficient emotional self-regulation: a core component of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J ADHD Relat Disord.* 1:5–37.
- Baron RA, Richardson DR. (1994). *Human aggression* (2nd ed.). New York: Plenum Press.
- Baş A. (2012). Factor Structure of the Reactive-Proactive Aggression Questionnaire in Turkish Children and Gender, Grade-Level, and Socioeconomic Status Differences in Reactive and Proactive Aggression. *Journal of Psychoeducational Assessment*.
- Becker SP, Luebke AM, Stoppelbein L, Greening L, Fite PJ. (2012). Aggression among children with ADHD, anxiety, or cooccurring symptoms: competing exacerbation and attenuation hypotheses. *J Abnorm Child Psychol.* 40:527–542
- Berlinguer-Palmini R, Masi A, Narducci R, Cavone L, Maratea D, Cozzi A, et al. (2013). GPR35 activation reduces Ca²⁺ transients and contributes to the kynurenic

acid-dependent reduction of synaptic activity at CA3-CA1 synapses. *PLoS One*. 8, e82180

Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC, Bober M, Cadogan E. (2004). Gender effects on attention-deficit/hyperactivity disorder in adults, revisited. *biological psychiatry*. 55(7):692-700

Biederman J, Mick E, Faraone SV, Braaten E, Doyle A, Spencer T, et al. (2002). Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. *The American Journal of Psychiatry*. 159(1):36–42.

Biederman J, Petty CR, Monuteaux MC, Mick E, Parcell T, Westerberg D, et al. (2008): The longitudinal course of comorbid oppositional defiant disorder in girls with attention deficit/hyperactivity disorder: Findings from a controlled 5-year prospective longitudinal follow-up study. *J Dev Behav Pediatr*. 29:501–507.

Birmaher B, Brent DA, Chiappetta L, Bridge J, Monga S, Baugher M.(1999). Psychometric properties of the screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): A replication study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 38:1230-1236.

Blair RJ, Lee TM.(2013). The social cognitive neuroscience of aggression, violence, and psychopathy. *Soc Neurosci*. 8(2):108–111.

Boardman JD, Menard S, Roettger ME, Knight KE, Boutwell BB, Smolen A. (2014).Genes in the dopaminergic system and delinquent behaviors across the life course: the role of social controls and risks. *Crim. Justice Behav*. 41,713–731.

Boden JM, Fergusson DM, Horwood LJ. (2010). Risk factors for conduct disorder and oppositional/defiant disorder: evidence from a New Zealand birth cohort.*J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* .49, 1125–1133.

Boivin M, Brendgen M, Vitaro F, Forget-Dubois N, Feng B, Tremblay RE, et al.(2013).Evidence of gene-environment correlation for peer difficulties: disruptive behaviors predict early peer relation difficulties in school through genetic effects. *Dev Psychopathol*. 25(1):79–92.

- Bolaños CA, Willey MD, Maffeo ML, Powers KD, Kinka DW, Grausam KB, et al.(2008). Antidepressant treatment can normalize adult behavioral deficits induced by early-life exposure to methylphenidate. *Biol Psychiatry*. 63(3), 309-16.
- Bonvicini C, Faraone SV, Scassellati C. (2017). Common and specific genes and peripheral biomarkers in children and adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *World J Biol Psychiatry*.18:1–52.
- Bornovalova MA, Cummings JR, Hunt E, Blazei R, Malone S, Iacono WG. (2014). Understanding the relative contributions of direct environmental effects and passive genotype-environment correlations in the association between familial risk factors and child disruptive behavior disorders. *Psychol Med*. 44(4):831-844.
- Bouchard MF, Bellinger DC, Wright RO, Weisskopf MG. (2010.) Attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides. *Pediatrics*. 125:1270-1277.
- Boylan K, Vaillancourt T, Boyle, M, Szatmari P. (2007). Comorbidity of internalizing disorders in children with oppositional defiant disorder. *European Child and Adolescent Psychiatry*. 16(8), 484–494.
- Boyle M, Offord D, Racine Y, Szatmari P, Fleming J, Sanford M. (1996). Identifying thresholds for classifying childhood psychiatric disorder: Issues and prospects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 35:/1440-8.
- Bradley KA, Case JA, Khan O, Ricart T, Hanna A, Alonso CM, et al.(2015). The role of the kynurenine pathway in suicidality in adolescent major depressive disorder. *Psychiatry research*. 227:206–212
- Braidy N, Grant R, Adams S, Brew BJ, Guillemin GJ.(2009).Mechanism for quinolinic acid cytotoxicity in human astrocytes and neurons. *Neurotox. Res*. 16, 77-86.
- Brennan PA, Grekin ER, Mednick SA. (2003).Prenatal and perinatal influences on conduct disorder and serious delinquency. *Causes of conduct disorder and juvenile delinquency*. 319-44.

- Brennan PA, Hammen C, Sylvers P, Bor W, Najman J, Lind P.(2011).Interactions between the COMT Val108/158Met polymorphism and maternal prenatal smoking predict aggressive behavior outcomes. *Biol. Psychol.* 87, 99–105.
- Brown GL, Ebert MH, Goyer PF, Jimerson DC, Klein WJ, Bunney WE, et al.(1982).Aggression, suicide, and serotonin: relationships to CSF amine metabolites. *Am. J. Psychiatry.* 139:741-746.
- Brown GL, Goodwin FK, Ballenger JC, Goyer PF, Major LF. (1979). Aggression in humans correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites. *Psychiatry Res.* 1:131-139.
- Brown TE. (2006). *Attention deficit disorder: The unfocused mind in children and adults.* Yale University Press.
- Brown TE. (2009). ed. *ADHD Comorbidities: Handbook for ADHD Complications in Children and Adults.* Arlington, VA: APA.
- Bufkin J L, Luttrell V R. (2005). Neuroimaging studies of aggressive and violent behavior: current findings and implications for criminology and criminal justice. *Trauma Violence Abuse.* 6, 176–191.
- Burke JD, Loeber R, Birmaher B. (2002). Oppositional defiant disorder and conduct disorder: A review of the past 10 years, part II. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 41:1275–1293.
- Burke JD, Waldman I, Lahey BB. (2010).Predictive validity of childhood oppositional defiant disorder and conduct disorder: implications for the DSM-V. *J Abnorm Psychol.* 119(4):739–751
- Burt SA. (2009). Rethinking environmental contributions to child and adolescent psychopathology: a meta-analysis of shared environmental influences. *Psychol Bull.* 135(4):608–637.
- Byrd AL, Loeber R, Pardini DA. (2014). Antisocial behavior, psychopathic features and abnormalities in reward and punishment processing in youth. *Clin Child Fam Psychol Rev.* 17:125–156

- Canino G, Polanczyk G, Bauermeister JJ, Rohde LA, Frick PJ. (2010) Does the prevalence of CD and ODD vary across cultures? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 45(7): 695-704.
- Cantwell DP. (1972) . Psychiatric illness in the families of hyperactive children. *Arch Gen Psychiatry.* 27:414-417.
- Cantwell DP. (1996). Attention deficit disorder: a review of the past 10 years. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.*35(8):978-87.
- Carpeneo R, Pittaluga A, Cozzi A, Attucci S, Galli A, Raiteri M. (2001). Presynaptic kynurenate-sensitive receptors inhibit glutamate release. *Eur J Neurosci* 13(11):2141–2147
- Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, et al.(2002). Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science.* 297, 851–854.
- Caspi A, Moffitt TE.(2006). Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. *Nat Rev Neurosci.* 7(7):583–590.
- Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Vaituzis AC, Dickstein DP, et al. (1996). Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of general psychiatry.* 53(7):607-16.
- Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. (2002). “Developmental Trajectories of Brain Volume Abnormalities in Children and Adolescents with Attention-Deficit/hyperactivity Disorder.” *JAMA Psychiatry.* 288 (14): 1740–48.
- Castellanos FX, Tannock R. (2002). Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nature Rev Neurosci.* 3:617-628
- Castellanos FX, Tannock R. (2002). Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci.* 3: 617-628.
- Caye A, Spadini AV, Karam RG, Grevet EH, Rovaris DL, Bau CH, et al.(2016). Predictors of persistence of ADHD into adulthood: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2016 Nov;25(11):1151-1159.

- Cecil CA, Barker ED, Jaffee SR, Viding E. (2012). Association between maladaptive parenting and child self-control over time: cross-lagged study using a monozygotic twin difference design. *Br. J. Psychiatry.* 201, 291–297.
- Cecil CA, Lysenko LJ, Jaffee SR, Pingault JB, Smith RG, Relton CL, et al. (2014). Environmental risk, oxytocin receptor gene (OXTR) methylation and youth callous-unemotional traits: a 13-year longitudinal study. *Mol Psychiatry.* 19(10):1071–1077
- Chang JP, Lane HY, Tsai GE. (2014). Attention deficit hyperactivity disorder and N-methyl-d-aspartate (NMDA) dysregulation. *Curr Pharm Des.* 20(32):5180–5185.
- Chang Z, Lichtenstein P, Asherson PJ, Larsson H. (2013). Developmental twin study of attention problems: High heritabilities throughout development. *JAMA Psychiatry.* 70, 311–318
- Chen J, Lipska BK, Halim N, Ma QD, Matsumoto M, Melhem S, et al. (2004). Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am. J. Hum. Genet.* 75, 807–821.
- Chen Q, Brikell I, Lichtenstein P, Serlachius E, Kuja-Halkola R, Sandin S, et al. (2017). Familial aggregation of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Psychol Psychiatry.* 58:231–239
- Chen W, Zhou K, Sham P, Franke B, Kuntsi J, Campbell D, et al. (2008). DSM-IV combined type ADHD shows familial association with sibling trait scores: A sampling strategy for QTL linkage. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics.* 147B, 1450–1460.
- Chen Y, Brew BJ, Guillemin GJ. (2011). Characterization of the kynurenine pathway in NSC-34 cell line: implications for amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of neurochemistry.* 118:816–825.
- Chen Y, Guillemin GJ. (2009). Kynurenine pathway metabolites in humans: disease and healthy states. *International Journal of Tryptophan Research.* 2: IJTR. S2097.

- Chess AC, Simoni MK, Alling TE, Bucci DJ. (2007). Elevations of endogenous kynurenic acid produce spatial working memory deficits. *Schizophr. Bull.* 33, 797-804.
- Chhangur RR, Overbeek G, Verhagen M, Weeland J, Matthys W, Engels RC. (2015). DRD4 and DRD2 genes, parenting, and adolescent delinquency: longitudinal evidence for a gene by environment interaction. *J. Abnorm. Psychol.* 124, 791–802
- Cicchetti D, Rogosch FA, Thibodeau EL. (2012). The effects of child maltreatment on early signs of antisocial behavior: genetic moderation by tryptophan hydroxylase, serotonin transporter, and monoamine oxidase A genes. *Dev. Psychopathol.* 24, 907–928.
- Cicchetti D, Rogosch FA. (2007). Personality, adrenal steroid hormones, and resilience in maltreated children: a multilevel perspective. *Dev. Psychopathol.* 19, 787–809.
- Cleare AJ, Bond AJ. (1995). The effect of tryptophan depletion and enhancement on subjective and behavioural aggression in normal male subjects. *Psychopharmacology.* 118:72
- Coccaro EF, Lee R, Fanning JR, Fuchs D, Gojny M, Erhardt S, et al. (2016). Tryptophan, kynurenine, and kynurenine metabolites: relationship to lifetime aggression and inflammatory markers in human subjects. *Psychoneuroendocrinol.* 71:189–196.
- Coccaro EF, Sripada CS, Yanowitch RN, Phan KL. (2011). Corticolimbic function in impulsive aggressive behavior. *Biol. Psychiatry.* 69, 1153–1159.
- Coccaro EF. (1992). Impulsive aggression and central serotonergic system function in humans: an example of a dimensional brain-behavior relationship. *Int. Clin. Psychopharmacol.*
- Coggan SE, Smythe GA, Bilgin A, Grant RS. (2009). Age and circadian influences on picolinic acid concentrations in human cerebrospinal fluid. *Journal of neurochemistry.* 108:1220–1225.
- Coghill D, Banaschewski T. (2009). The genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics.* 9(10):1547-65.

- Coleman M. (1971). Serotonin concentrations in whole blood of hyperactive children. *J. Pediatr.* 78, 985–990.
- Colín-González AL, Maldonado PD, Santamaría A. (2013). 3-Hydroxykynurenine: an intriguing molecule exerting dual actions in the central nervous system. *Neurotoxicology* 34, 189-204.
- Collier DA, Stöber G, Li T, Heils A, Catalano M, Di Bella D. (1996). A novel functional polymorphism within the promotor of the serotonin transporter gene : possible role in susceptibility to affective disorders. *Mol Psychiatry.* 1:453-460.
- Comai S, Bertazzo, A, Daigle, M .(2016). Tryptophan via serotonin/kynurenine pathways abnormalities in a large cohort of aggressive inmates: markers for aggression. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 70:8–16.
- Comai S, Cavalletto L, Chemello L, Bernardinello E, Ragazzi E, Costa CV. (2011). Effects of PEG-interferon alpha plus ribavirin on tryptophan metabolism in patients with chronic hepatitis C. *Pharmacol. Res.* 63:85-92.
- Comai S, Tau M, Pavlovic Z, Gobbi G. (2012). The psychopharmacology of aggressive behavior: a translational approach: part 2: clinical studies using atypical antipsychotics, anticonvulsants, and lithium. *J. Clin. Psychopharmacol.* 32:237-260.
- Conners CK. (2000). Attention-deficit/hyperactivity disorder: historical development and overview. *J Atten Disord* 3:173–191
- Connor DF, Chartier KG, Preen EC, Kaplan RF. (2010). Impulsive aggression in attention-deficit/hyperactivity disorder: symptom severity, co-morbidity, and attention-deficit/hyperactivity disorder subtype. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 20:119–126
- Connor DF, Doerfler LA. (2008). ADHD with comorbid oppositional defiant disorder or conduct disorder: Discrete or nondistinct disruptive behavior disorders? *J Atten Disord.* 12:126–134.

- Conway CC, Keenan-Miller D, Hammen C, Lind PA, Najman JM, Brennan PA.(2012). Coaction of stress and serotonin transporter genotype in predicting aggression at the transition to adulthood. *J. Clin. Child Adolesc. Psychol.* 41,53–63.
- Coolidge FL, Thede LL, Young SE. (2000). Heritability and the comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with behavioral disorders and executive function deficits: a preliminary investigation. *DevNeuropsychol.* 17(3):273–287.
- Cortese S, Kelly C, Chabernaud C, Proal E, Di Martino A, Milham MP, Castellanos FX. (2012). Toward systems neuroscience of ADHD: A meta-analysis of 55 fMRI studies. *American Journal of Psychiatry.* 169(10), 1038–1055
- Cortese S. (2012). “The Neurobiology and Genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): What Every Clinician Should Know.” *European Journal of Paediatric Neurology.* 16 (5): 422–33.
- Costello EJ, Compton SN, Keeler G, Angold A.(2003).Relationships betweenpoverty and psychopathology: a natural experiment. *JAMA* 290. 2023–2029
- Crockett MJ, Clark L, Robbins TW. (2009). Reconciling the role of serotonin in behavioral inhibition and aversion: acute tryptophan depletion abolishes punishment-induced inhibition in humans. *J. Neurosci.* 29 (38), 11993– 11999
- Çakmakçı FK. (2004). Çocuklarda anksiyete bozukluklarını tarama ölçeği geçerlilik ve güvenirlik çalışması. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi.* 11(2)
- Çuhadaroğlu Çetin F, Ulay T, Dinç G, Tüzün Z, Evinç G, Taşgın E. (2007). Çocuklukta dikkat eksikliği hiperaktivite rahatsızlığı (DEHR) tanısı almış olan ergenlerde psikiyatrik komorbidite. HÜTF Bilimsel araştırmalar birimi destekli tamamlanmış proje, Proje no : 0501101008, Ankara.
- Dang Y, Dale WE, Brown OR. (2000). Comparative effects of oxygen on indoleamine 2,3-dioxygenase and tryptophan 2,3-dioxygenase of the kynurenine pathway. *Free Radic Biol Med.* 28(4):615-24.
- Darlington LG, Forrest CM, Mackay GM, Smith RA, Smith AJ, Stoy N, et al.(2010).On the Biological Importance of the 3-hydroxyanthranilic Acid: Anthranilic Acid Ratio. *International journal of tryptophan research : IJTR.* 3:51–59.

- Decety J, Bartal IB, Uzefovsky F, Knafo-Noam A. (2016). Empathy as a driver of prosocial behaviour: highly conserved neurobehavioural mechanisms across species. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 371:20150077
- Demontis D, Walters RK, Martin J, Mattheisen M, Als TD, Agerbo E, et al.(2017). Discovery of the first genome-wide significant risk loci for ADHD. Submitted for publication, bioRxiv. 14558:1–43
- Diamond A.(2013). Executive functions. *Annu Rev Psychol.* 64:135–168.
- Docherty JP, Sack DA, Roffman M, Finch M, Komorowski JR. (2005). A double-blind, placebo-controlled, exploratory trial of chromium picolinate in atypical depression: effect on carbohydrate craving. *Journal of psychiatric practice.* 11:302–314.
- D'Onofrio BM, Van Hulle CA, Goodnight JA, Rathouz PJ, Lahey BB. (2012). Is maternal smoking during pregnancy a causal environmental risk factor for adolescent antisocial behavior? Testing etiological theories and assumptions. *Psychol. Med.* 42, 1535–1545.
- dopamine D4 receptor variants in the human population. *Nature.* 358:149-152.
- Dougherty LR, Smith VC, Bufferd SJ, Carlson GA, Stringaris A, Leibenluft E, et al. (2014). DSM-5 disruptive mood dysregulation disorder: correlates and predictors in young children. *Psychol Med.* 44(11):2339–2350
- Dougherty LR, Smith VC, Bufferd SJ, Kessel EM, Carlson GA, Klein DN. (2016). Disruptive mood dysregulation disorder at the age of 6 years and clinical and functional outcomes 3 years later. *Psychol Med.* 46(05):1103–1114.
- Duerden EG, Tannock R, Dockstader C. (2012). Altered cortical morphology in sensorimotor processing regions in adolescents and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain Res.* 1445:82–91
- Duke AA, Bègue L, Bell R, Eisenlohr-Moul T. (2013). Revisiting the serotonin-aggression relation in humans: a meta-analysis. *Psychol Bull.* 139(5):1148-72.
- Dunn DW.(2006). 'Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Attention Problems and Epilepsy' *Psychiatric Issues in Epilepsy: A Practical Guide to Diagnosis and*

Treatment Ed: Ettinger AE, Kanner AM. Lippincott Williams & Wilkins; 2 edition.

Eastman CL, Guilarte TR.(1990).The role of hydrogen peroxide in the in vitro cytotoxicity of 3-hydroxykynurenine. *Neurochem. Res.* 15, 1101-1107.

Elia J, Ambrosini P, Berrettini W. (2008). ADHD characteristics: I. Concurrent comorbidity patterns in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 2:15

Ercan ES, Amado S, Somer O, Çıkoğlu S.(2001).Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve yıkıcı davranım bozuklukları için bir test bataryası geliştirme çabası. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi.*8:132-144.

Ercan ES, Bilac O, Uysal Ozaslan T, Akyol Ardic U. (2016). Prevalence of psychiatric disorders among Turkish children: the effects of impairment and sociodemographic correlates. *Child Psychiat. Hum. Dev.* 47 (1), 35–42.

Ercan ES, Kandulu R, Uslu E, Ardic UA, Yazici KU, Basay BK, et al. (2013). Prevalence and diagnostic stability of ADHD and ODD in Turkish children: a 4-year longitudinal study. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.*7 (1): 30

Ercan ES. (2008). Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu. FÇ Çetin, B Pehlivanürk, F Ünal, R Uslu, E İşeri, T Türkbay, A Coşkun, S Miral, N Motavallı, (Eds.), *Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı*, Ankara, Hekimler Yayın Birliği. 316-323

Ermer E, Cope LM, Nyalakanti PK, Calhoun VD, Kiehl KA. (2012). Aberrant paralimbic gray matter in criminal psychopathy. *J. Abnorm. Psychol.* 121, 649–658

Erşan EE, Doğan O, Doğan S, Sümer H. (2004). The distribution of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder in school age children in Turkey. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 13:354-361.

Evangelisti M, De Rossi P, Rabasco J, Donfrancesco R, Lionetto L, Capi M, et al. (2017). Changes in serum levels of kynurenine metabolites in paediatric patients affected by ADHD. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry.* 26, 1433–1441.

Fahim C, He Y, Yoon U, Chen J, Evans A, Pérusse D. (2011). Neuroanatomy of childhood disruptive behavior disorders. *Aggress Behav.* 37(4):326–337.

- Fairchild G, Hagan CC, Walsh ND, Passamonti L, Calder AJ, Goodyer IM. (2013). Brain structure abnormalities in adolescent girls with conduct disorder. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines.* 54(1):86-95
- Fairchild G, Passamonti L, Hurford G, Hagan CC, von dem Hagen EA, van Goozen SH, et al. (2011). Brain structure abnormalities in early-onset and adolescent-onset conduct disorder. *The American journal of psychiatry.* 168(6):624-33.
- Fairchild G, van Goozen SH, Stollery SJ, Brown J, Gardiner J, Herbert J, et al. (2008). Cortisol diurnal rhythm and stress reactivity in male adolescents with early-onset or adolescence-onset conduct disorder. *Biol Psychiatry.* 64: 599–606.
- Faraone SV, Biederman J, Monuteaux MC. (2000). Toward guidelines for pedigree selection in genetic studies of attention deficit hyperactivity disorder. *Genetic Epidemiology.* 18, 1–164
- Faraone SV, Biederman J. (2000). Nature, nurture, and attention deficit hyperactivity disorder. *Dev Rev.* 20:568-581
- Faraone SV, Mick E. (2010). Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 33:159-180
- Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. (2005). Molecular genetics of attention deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 57:1313-23.
- Favennec M, Hennart B, Verbanck M, Pigeure M, Caiazzo R, Raverdy V, et al. (2016). Post-bariatric surgery changes in quinolinic and xanthurenic acid concentrations are associated with glucose homeostasis. *PloS one.* 11:e0158051.
- Fazio F, Carrizzo A, Lionetto L, Damato A, Capocci L, Ambrosio M, et al. (2017a). Vasorelaxing action of the kynurenine metabolite, xanthurenic acid: The missing link in endotoxin-induced hypotension? *Frontiers in pharmacology.* 8:214.
- Fazio F, Lionetto L, Curto M, Iacovelli L, Copeland CS, Neale SA, et al. (2017b). Cinnabarinic acid and xanthurenic acid: Two kynurenine metabolites that interact with metabotropic glutamate receptors. *Neuropharmacology.* 112(Pt B):365-372.

- Ferguson CJ. (2010). Genetic contributions to antisocial personality and behavior: a meta-analytic review from an evolutionary perspective. *J Soc Psychol.* 150(2):160–180.
- Fernstrom JD, Wurtman R. (1971). Brain serotonin content: physiological dependence on plasma tryptophan levels. *Science.* 1971;173:149-152.
- Fite PJ, Stoppelbein L, Greening L. (2009). Proactive and reactive aggression in a child psychiatric inpatient population. *J Clin Child Adolesc Psychol.* 38:199–205
- Foster AC, White, RJ, Schwarcz R. (1986). Synthesis of quinolinic acid by 3-hydroxyanthranilic acid oxygenase in rat brain tissue in vitro. *J. Neurochem.* 47, 23-30
- Franke B, Neale BM, Faraone SV. (2009). Genome-wide association studies in ADHD. *Hum Genet,* 126:13-50.
- Freeman AJ, Youngstrom EA, Youngstrom JK, Findling RL. (2016). Disruptive mood dysregulation disorder in a community mental health clinic: prevalence, comorbidity and correlates. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 26(2):123–130
- Frick PJ, Kamphaus RW, Lahey BB, Loeber R, Christ MAG, Hart EL, et al.(1991).Academic underachievement and the disruptive behavior disorders. *Journal of consulting and clinical psychology.* 59(2):289.
- Frick PJ, White SF. (2008). Research review: the importance of callous-unemotional traits for developmental models of aggressive and antisocial behavior. *J Child Psychol Psychiatry.* 49(4):359–375
- Frick PJ. (2006). Developmental pathways to conduct disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clinics North Am.* 15(2):311–331
- Frodl T, Skokauskas N. (2012). Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attentiondeficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatr Scand.* 125(2):114–26.
- Fujigaki H, Yamamoto Y, Saito K. (2016). L-tryptophan-kynurenine pathway enzymes are therapeutic target for neuropsychiatric diseases: focus on cell type differences. *Neuropharmacology.*

- Gabbay V, Klein RG, Katz Y, Mendoza S, Guttman LE, Alonso CM, et al. (2010). The possible role of the kynurenine pathway in adolescent depression with melancholic features. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 51:935–943
- Gadow KD, Nolan EE. (2002) Differences between preschool children with ODD, ADHD, and ODD+ADHD symptoms. *J.Child Psychol. Psychiatry*. 43:191-201.
- Gál EM, Sherman AD. (1980). L-kynurenine: its synthesis and possible regulatory function in brain. *Neurochem Res*.5(3):223-39.
- Galéra C, Côté SM, Bouvard MP, Pingault JB, Melchior M, Michel G, et al. (2011). Early risk factors for hyperactivity-impulsivity and inattention trajectories from age 17 months to 8 years. *Arch Gen Psychiatry*. 68(12):1267-75.
- Garcia GE, Wirtz RA, Barr JR, Woolfitt A, Rosenberg R. (1998).Xanthurenic acid induces gametogenesis in Plasmodium, the malaria parasite. *J Biol Chem*. 273:12003-12005.
- Gaubert S, Bouchaut M, Brumas V, Berthon G. (2000).Copperligand interactions and physiological free radical processes. Part 3. Influence of histidine, salicylic acid and anthranilic acid on copper-driven Fenton chemistry in vitro. *Free Radical Research*, vol. 32, no. 5, pp. 451–461.
- Ghosh A, Ray A, Basu A. (2017). Oppositional defiant disorder: current insight. *Psychol Res Behav Manag*. 10:353–67.
- Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. (2009). Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet*. 126:51–90
- Glover V. (2011). Annual Research Review: prenatal stress and the origins of psychopathology: an evolutionary perspective. *J. Child Psychol. Psychiatry* 52,356–36
- Gobaille S, Kemmel V, Brumaru D, Dugave C, Aunis D, Maitre M. (2008).Xanthurenic acid distribution, transport, accumulation and release in the rat brain.*Journal of Neurochemistry*.vol. 105, no. 3, pp. 982–993.

- Gottesman II, Gould TD. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and
- Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, Kültür EC, Akdemir D, Taner Y. (2004). 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 11:109-116.
- Grant RS, Coggan SE, Smythe GA. (2009). The physiological action of picolinic Acid in the human brain. International journal of tryptophan research : IJTR. 2:71–79.
- Green S. (2001). In S.J. Lurie & J.W. Zylke (Eds). Systemic vs individualistic approaches to bullying. Journal of American Medical Association; 286(7):787-788.
- Greven CU, Bralten J, Mennes M, O'Dwyer L, van Hulzen KJ, Rommelse N, et al. (2015) Developmentally stable whole-brain volume reductions and developmentally sensitive caudate and putamen volume alterations in those with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. JAMA Psychiatry. 72(5):490-9.
- Griffith SF, Arnold DH, Rolon-Arroyo B, Harvey EA. (2017). Neuropsychological predictors of ODD symptom dimensions in young children. J Clin Child Adolesc Psychol. Epub Jan 12.
- Guidetti P, Walsh JL, Schwarcz R. (1994). A fluorimetric assay for the determination of anthranilic acid in biological materials. Analytical Biochemistry. vol. 220, no. 1, pp. 181–184.
- Guillemin GJ, Cullen KM, Lim CK, Smythe GA, Garner B, Kapoor V, et al. (2007). Characterization of the kynurenine pathway in human neurons. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 27:12884–12892
- Guillemin GJ. (2012). Quinolinic acid, the inescapable neurotoxin. FEBS J. 279, 1356-1365.

- Gul N, Tiryaki A, Kültür SEÇ, Topbaş M, Ak İ. (2010). Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder and comorbid disruptive behavior disorders among school age children in Trabzon. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. 20(1):50-7.
- Gurevitz M, Geva R, Varon M, Leitner Y. (2014). “Early Markers in Infants and Toddlers for Development of ADHD.” *Journal of Attention Disorders*. 18 (1): 14–22.
- Güler AS, Scahill L, Jeon S, Taşkın B, Dedeoğlu C, Ünal S, et al. (2014). Use of Multiple Informants to Identify Children at High Risk for ADHD in Turkish School-Age Children. *J Atten Disord*.
- Halmoy A, Klungsoyr K, Skjaerven R, Haavik J. (2012). Pre- and perinatal risk factors in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 71(5):474–81.
- Halova-Lajoie B, Brumas V, Fiallo MM, Berthon G. (2006). Copper(II) interactions with non-steroidal anti-inflammatory agents. III—3-methoxyanthranilic acid as a potential · OH inactivating ligand: a quantitative investigation of its copper handling role in vivo. *Journal of Inorganic Biochemistry*. vol. 100, no. 3, pp. 362–373.
- Halperin JM, Newcorn JH, Schwartz ST, Sharma V, Siever LJ, Koda VH. (1997). Age related changes in the association between serotonin function and aggression in boys with ADHD. *Biol Psychiatry*. 41:682-689.
- Han Q, Cai T, Tagle, DA, Li J. (2010). Structure, expression, and function of kynurenine aminotransferases in human and rodent brains. *Cell. Mol. Life Sci*. 67, 353-368.
- Haruki H, Hovius R, Pedersen MG, Johnsson K. (2016). Tetrahydrobiopterin biosynthesis as a potential target of the kynurenine pathway metabolite xanthurenic acid. *J Biol Chem*. 291:652–657.
- Harvey EA, Breaux RP, Lugo-Candelas CI. (2016). Early development of comorbidity between symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and oppositional defiant disorder (ODD). *J Abnorm Psychol*. 125(2):154–167.
- Hectmann L. (2005) Attention deficit hyperactivity disorder. In: Saddock Bj, Saddock Va (eds). *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. USA: Lippincott Williams & Wilkins. 2679-2692

- Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, et al. (1996). Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J. Neurochem.* 66, 2621–2624.
- Heinz A, Goldman D, Jones DW, Palmour R, Hommer D, Gorey JG, et al. (2000). Genotype influences in vivo dopaminetransporter availability in human striatum. *Neuropsychopharmacology.* 22, 133–139.
- Hényková E, Vránová HP, Amakorová P, Pospíšil T, Žukauskaitė A, Vlčková M, et al. (2016). Stable isotope dilution ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry quantitative profiling of tryptophan-related neuroactive substances in human serum and cerebrospinal fluid. *J. Chromatogr. A.* 1437, 145–157.
- Hill J, Maughan B. (2001). *Conduct disorders in childhood and adolescence.* Cambridge UK, Cambridge University Press.
- Hobson CW, Scott S, Rubia K. (2011). Investigation of cool and hot executive function in ODD/CD independently of ADHD. *J Child Psychol Psychiatry.* 52:1035–1043
- Hoge R, Andrews D, Leschied A. (1996). A investigation of risk and protective factors in a sample of youthful offenders. *J Child Psychol Psychiatry.* 37:419
- Holmes MR, Yoon S, Voith LA, Kobulsky JM, Steigerwald S. (2015). Resilience in physically abused children: protective factors for aggression. *Behav. Sci. (Basel)* 5, 176–189
- Holz NE, Buchmann AF, Boecker R, Blomeyer D, Baumeister S, Wolf I. (2015). Role of FKBP5 in emotion processing: results on amygdala activity, connectivity and volume. *Brain Struct. Funct.* 220, 1355–1368
- Holz NE, Zohsel K, Laucht M, Banaschewski T, Hohmann S, Brandeis D. (2018) Gene x environment interactions in conduct disorder: Implications for future treatments. *Neurosci Biobehav Rev.* Aug;91:239-258.
- Homayoun H, Moghaddam B. (2007) NMDA receptor hypofunction produces opposite effects on prefrontal cortex interneurons and pyramidal neurons. *J Neurosci* 27(43):11496–11500

- Hoogman M, Bralten J, Hibar DP, Mennes M, Zwiers MP, Schweren LSJ, et al.(2017). Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *Lancet Psychiatry*. 4(4):310-319.
- Huebner T, Vloet TD, Marx I, Konrad K, Fink GR, Herpertz SC, et al. (2008).Morphometric brain abnormalities in boys with conduct disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 47(5):540-7.
- Ilomaki E, Hakko H, Ilomaki R, Rasanen P. (2012). Gender differences in comorbidity of conduct disorder among adolescents in Northern Finland. *Int J Circumpolar Health*. 71:17393
- Irwin M, Belendiuk K, McCloskey K, Freedman DX. (1981). Tryptophan metabolism in children with attentional deficit disorder. *Am J P Psychiatry*. 138(8):1082–5.
- Ise E, Görtz-Dorten A, Döpfner M. (2014). Reliability and validity of teacherrated symptoms of oppositional defiant disorder and conduct disorder in a clinical sample. *Psychopathology*. 47(5): 312-318.
- Işık Ü, Bilgiç A, Toker A, Kılınç I. (2018).Serum levels of cortisol, dehydroepiandrosterone, and oxytocin in children with attention-deficit/hyperactivity disorder combined presentation with and without comorbid conduct disorder. *Psychiatry Res*. Mar;261:212-219.
- Jackson ME, Homayoun H, Moghaddam B. (2004) NMDA receptor hypofunction produces concomitant firing rate potentiation and burst activity reduction in the prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:8467–8472
- Jamwal S, Singh S, Kaur N, Kumar P. (2015).Protective effect of spermidine against excitotoxic neuronal death induced by quinolinic acid in rats: possible neurotransmitters and neuroinflammatory mechanism. *Neurotox. Res*. 28, 171-184.
- Jenkins RL, Boyer A.(1968).Types of delinquent behavior and background factors. *Int J Soc Psychiatry*. 14(1):65–76.

- Jensen CM, Steinhausen HC. (2015). Comorbid mental disorders in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder in a large nationwide study. *Atten Defic Hyperact Disord.* 7(1):27-3
- Jin Z, Zang YF, Zeng YW, Zhang L, Wang YF. (2001). Striatal neuronal loss or dysfunction and choline rise in children with attention-deficit hyperactivity disorder: A 1H-magnetic resonance spectroscopy study. *Neurosci Lett.* 315: 45-48.
- Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. (1997). 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.* 36:980-988.
- Kema IP, de Vries EG, Muskiet FA. (2000). Clinical chemistry of serotonin and metabolites. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications.* 747(1-2): 33-48
- Kerekes N, Lundström S, Chang Z, Tajnia A, Jern P, Lichtenstein P, et al. (2014). Oppositional defiant- and conduct disorder-like problems: neurodevelopmental predictors and genetic background in boys and girls, in a nationwide twin study. *PeerJ.* Apr 22;2:e359.
- Kim BN, Lee JS, Cho SC, Lee DS. (2001). Methylphenidate increased regional cerebral blood flow in subjects with attention deficit hyperactivity disorder. *Yonsei Med J.* 42: 19-29.
- Kim P, Evans GW, Angstadt M, Ho SS, Sripada CS, Swain JE, et al. (2013). Effects of childhood poverty and chronic stress on emotion regulatory brain function in adulthood. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 110,18442–18447
- King S, Waschbusch D A. (2010). Aggression in children with attention-deficit / hyperactivity disorder. 1581–1594.
- Klassen AF, Miller A, Fine S. (2004). Health-related quality of life in children and adolescents who have a diagnosis of attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Pediatrics.* 114:e541.

- Kolko DJ, Pardini DA. (2010). ODD dimensions, ADHD, and callous-unemotional traits as predictors of treatment response in children with disruptive behavior disorders. *J Abnorm Psychol.* 119(4): 713–725
- Konrad K, Eickhoff SB. (2010). Is the ADHD brain wired differently. A review on structural and functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder. *Hum Brain Mapp.* 31(6):904-16.
- Kovacs M. (1985). The Children's Depression Inventory. *Psychopharmacology Bulletin.* 21, 995-998.
- Kozak R, Campbell BM, Strick CA, Horner W, Hoffmann WE, Kiss T, et al. (2014). Reduction of brain kynurenic acid improves cognitive function. *J. Neurosci.* 34, 10592-10602.
- Krueger RF, Hicks BM, Patrick CJ, Carlson SR, Iacono WG, McGue M. (2002). Etiologic connections among substance dependence, antisocial behavior and personality: modeling the externalizing spectrum. *J Abnorm Psychol.* 111(3):411–424.
- Lahey BB, Waldman ID. (2012). Annual research review: phenotypic and causal structure of conduct disorder in the broader context of prevalent forms of psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry.* 53(5), 536–557.
- Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. (2010). The history of attention deficit hyperactivity disorder. *ADHD Atten Def Hyp Disord.* 2(4): 241–255.
- Lara C, Fayyad J, de Graaf R, Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Angermeyer M, et al. (2009). "Childhood Predictors of Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Results from the World Health Organization World Mental Health Survey Initiative." *Biological Psychiatry.* 65 (1): 46–54.
- Larson K, Russ SA, Kahn RS, Halfon N. (2011). Patterns of Comorbidity, Functioning, and Service Use for US children with ADHD, 2007. *Pediatrics* 127(3):462–470.
- Latimer K, Wilson P, Kemp J, Thompson L, Sim F, Gillberg C, Puckering C, Minnis H. (2012). "Disruptive Behaviour Disorders: A Systematic Review of Environmental Antenatal and Early Years Risk Factors." *Child: Care, Health and Development.* 38 (5): 611–28

- Lederbogen F, Kirsch P, Haddad L, Streit F, Tost H, Schuch P, et al. (2011). City living and urban upbringing affect neural social stress processing in humans. *Nature*. 474, 498–501.
- LeMarquand DG, Benkelfat C, Pihl RO, Palmour RM, Young SN. (1999). Behavioral disinhibition induced by tryptophan depletion in nonalcoholic young men with multigenerational family histories of paternal alcoholism. *Am. J. Psychiatry*. 156:1771-1779.
- LeMarquand DG, Pihl RO, Young SN, Tremblay RE, Séguin JR, Palmour RM, et al. (1998). Tryptophan depletion, executive functions, and disinhibition in aggressive, adolescent males. *Neuropsychopharmacology*. 19:333-341.
- Lewinsohn P, Hops H, Roberts R, Seely J, Andrews J. (1993). Adolescent psychopathology: I. Prevalence and incidence of depression and other DSM-III-R disorders in high school students. *J Abnorm Psychol*. 102:135-44
- Li D, Sham PC, Owen MJ, He L. (2006). Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Human Molecular Genetics*. 15:2276-2284
- Li Z, Chang SH, Zhang LY, Gao L, Wang J. (2014). Molecular genetic studies of ADHD and its candidate genes: a review. *Psychiatry Res*. 219(1):10-24.
- Lima VL, Dias F, Nunes RD, Pereira LO, Santos TS, Chiarini LB, et al. (2012). The antioxidant role of xanthurenic acid in the *Aedes aegypti* midgut during digestion of a blood meal. *PloS one*. 7:e38349.
- Linderholm KR, Alm MT, Larsson MK, Olsson SK, Gojny M, Hajos M, et al. (2015). Inhibition of kynurenine aminotransferase II reduces activity of midbrain dopamine neurons. *Neuropharmacology*. 102, 42-47.
- Linnoila VM, Virkkunen M. (1992). Aggression, suicidality, and serotonin. *J. Clin. Psychiatry*. 53 Suppl:46-51.
- Loeber R, Burke JD, Lahey BB, Winters A, Zera M. (2000). Oppositional defiant and conduct disorder: a review of the past 10 years, part I. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 39:1468–1484.

- Lorber MF.(2004). Psychophysiology of aggression, psychopathy, and conduct problems: a meta-analysis. *Psychol Bull.* 130(4):531–552.
- Lugo-Huitrón R, Blanco-Ayala T, Ugalde-Muñiz P, Carrillo-Mora P, Pedraza-Chaverri J, Silva-Adaya D, et al.(2011).On the antioxidant properties of kynurenic acid: free radical scavenging activity and inhibition of oxidative stress. *Neurotoxicol. Teratol.* 33, 538-547
- Lugo-Huitrón R, Ugalde Muñiz P, Pineda B, Pedraza-Chaverri J, Ríos C, Pérez-de la Cruz V. (2013).Quinolinic acid: an endogenous neurotoxin with multiple targets. *Oxid. Med. Cell. Longev.*104024.
- Lukkari S, Hakko H, Herva A, Pouta A, Riala K, Räsänen P. (2012).Exposure toobstetric complications in relation to subsequent psychiatric disorders ofadolescent inpatients: specific focus on gender differences. *Psychopathology.* 45, 317–326.
- Lynam D, Moffitt T, Stouthamer-Loeber M. (1993). Explaining the relation between IQ and delinquency: class, race, test motivation, school failure, or self-control? *J Abnorm Psychol.* 102:187–196
- Maes M, Verkerk R, Vandoolaeghe E, Van Hunsel F, Neels H, Wauters A, et al. (1997). Serotonin-immune interactions in major depression: lower serum tryptophan as a marker of an immune-inflammatory response. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 247(3):154–61.
- Małaczewska J, Siwicki AK, Wójcik RM, Kaczorek E, Turski WA.(2014).Effect of oral administration of kynurenic acid on the activity of the peripheral blood leukocytes in mice. *Cent. Eur. J. Immunol.* 39, 6-13.
- Manninen M, Lindgren M, Huttunen M, Ebeling H, Moilanen I, Kalska H,et al. (2013). Low verbal ability predicts later violence in adolescent boys with serious conduct problems. *Nord J Psychiatry.* 67:289–297
- Marmorstein NR, Iacono WG. (2004).Major depression and conduct disorder in youth: associations with parental psychopathology and parent-child conflict. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines.* 45(2):377-86.

- Martinez-Badía J, Martinez-Raga J. (2015). Who says this is a modern disorder? The early history of attention deficit hyperactivity disorder. *World J Psychiatry*. 5(4): 379–386.
- Masten AS, Garmezy N. (1985). Risk, vulnerability, and protective factors in developmental psychopathology. In: Lahey, B., Kazdin, A. (Eds.), *Advances in Clinical Child Psychology*. Plenum Press, New York, pp. 1–52.
- Mathias CW, Stanford MS, Marsh DM, Frick PJ, Moeller FG, Swann AC, Dougherty DM. (2007). Characterizing aggressive behavior with the Impulsive/Premeditated Aggression Scale among adolescents with conduct disorder. *Psychiatry Res*. 151(3):231-42.
- Matthys W, Vanderschuren LJ, Schutter DJ, Lochman JE. (2012). Impaired neurocognitive functions affect social learning processes in oppositional defiant disorder and conduct disorder: implications for interventions. *Clin Child Fam Psychol Rev*. 15(3):234–246.
- Matthys W, Vanderschuren LJ, Schutter DJ. (2013.) The neurobiology of oppositional defiant disorder and conduct disorder: altered functioning in three mental domains. *Dev Psychopathol*. 25:193–207
- Maughan B, Rowe R, Messer J, Goodman R, Meltzer H. (2004). Conduct disorder and oppositional defiant disorder in a national sample: developmental epidemiology. *J Child Psychol Psychiatry*. 45: 609-621.
- McCracken JT. (2000). Attention Deficit Disorder. In: Sadock B SV, editor. *Kaplan&Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- McLaughlin KA, Sheridan MA, Winter W, Fox NA, Zeanah CH, Nelson CA. (2014). “Widespread Reductions in Cortical Thickness Following Severe Early-Life Deprivation: A Neurodevelopmental Pathway to Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.” *Biological Psychiatry* .76 (8): 629–38.
- McLeod MN, Gaynes BN, Golden RN. (1999). Chromium potentiation of antidepressant pharmacotherapy for dysthymic disorder in 5 patients. *The Journal of clinical psychiatry*. 60:237–240

- Mechelli A, Price CJ, Friston KJ, Ashburner J. (2005).Voxel-based morphometry of the human brain: methods and applications. *Curr Med Imaging Rev.*1(2):105–113.
- Mick E, Biederman J, Faraone SV, Sayer J, Kleinman S. (2002). Case-control study of attention deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use and drug use during pregnancy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 41(4):378-385.
- Mikolajewski AJ, Taylor J, Iacono WG. (2017). Oppositional defiant disorder dimensions: genetic influences and risk for later psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry.* 58(6):702–710
- Moffitt TE, Brammer GL, Caspi A, Fawcett JP, Raleigh M, Yuwiler A, et al.(1998).Whole blood serotonin relates to violence in an epidemiological study. *Biol. Psychiatry.* 43:446-457.
- Moffitt TE, Houts R, Asherson P, Belsky DW, Corcoran DL, Hammerle M et al. (2015). Is Adult ADHD a Childhood-Onset Neurodevelopmental Disorder? Evidence From a Four-Decade Longitudinal Cohort Study. *Am J Psychiatry.* 2015 Oct;172(10):967-77.
- Moffitt TE. (2001). Sex differences in antisocial behaviour: Conduct disorder, delinquency, and violence in the Dunedin Longitudinal Study: Cambridge University Press.
- Montes LG, Ricardo-Garcell J, De la Torre LB, Alcántara HP, García RB, Acosta DA, et al. (2011). Cerebellar gray matter density in females with ADHD combined type: a cross-sectional voxel-based morphometry study. *J Atten Disord.* 15(5):368-81
- Moore CM, Biederman J, Wozniak J, Mick E, Aleardi M, Wardrop M, et al. (2006). Differences in brain chemistry in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder with and without comorbid bipolar disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Am J Psychiatry.* 163(2):316-8.
- Morand C, Young SN, Ervin FR. (1983).Clinical response of aggressive schizophrenics to oral tryptophan. *Biol. Psychiatry.*
- Morita T1, Saito K, Takemura M, Maekawa N, Fujigaki S, Fujii H, et al.(2001).3 Hydroxyanthranilic acid, an L-tryptophan metabolite, induces apoptosis in

- monocyte-derived cells stimulated by interferon-gamma. *Ann. Clin. Biochem.* 38, 242-251.
- Moroni F, Cozzi A, Sili M, Mannaioni G. (2012) Kynurenic acid: a metabolite with multiple actions and multiple targets in brain and periphery. *J Neural Transm (Vienna)* 119(2):133–139
- Morrison JR, Stewart MA. (1974). Bilateral inheritance as evidence for polygenicity in the hyperactive child syndrome. *J Nerv Ment Dis.* 158:226-228.
- Mukaddes NM, Zoroğlu S, Kora M, Aydoğmuş K. (1998) Sypmtoms and factor analysis results of attention deficit/hyperactivity disorder in Turkish children determined by teacher ratings. *Nöropsikiyatri Arşivi.*35: 171-6.
- Mukaddes NM. (1993). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu: Tanı ölçütleri, yapısı, sınıflandırma sistemindeki yeri. *Nöropsikiyatri Arşivi.*30(1): 226-31.
- Mukaddes NM. (2015). Yaşam Boyu Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu ve Eşlik Eden Durumlar. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri. s21-35
- Munafò MR, Yalcin B, Willis-Owen SA, Flint J. (2008). Association of the dopamine D4 receptor (DRD4) gene and approach-related. *Biol Psychiatry.* 63(2): 197-206.
- Munoz LC, Qualter P, Padgett G. (2011). Empathy and bullying: exploring the infuence of callous–unemotional traits. *Child Psychiatry Hum Dev.* 42:183–196
- Murakami Y, Hoshi M, Imamura Y, Arioka Y, Yamamoto Y, Saito K. (2013).Remarkable role of indoleamine 2, 3-dioxygenase and tryptophan metabolites in infectious diseases: potential role in macrophage-mediated inflammatory diseases. *Mediators of inflammation.* 2013.
- Myint AM, Kim YK, Verkerk R, Scharpe S, Steinbusch HWM, Leonard BE. (2007). Kynurenine pathway in major depression: Evidence of impaired neuroprotection. *J Affect Disord.* 98:143-151.
- Myint AM, Kim YK. (2014). Network beyond IDO in psychiatric disorders: revisiting neurodegeneration hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 48:304–13.

- Nakamura M, Ueno S, Sano A, Tanabe H. (2000). The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants. *Mol. Psychiatry*. 5, 32–38.
- Neale SA, Copeland CS, Salt TE. (2014). Effect of VGLUT inhibitors on glutamatergic synaptic transmission in the rodent hippocampus and prefrontal cortex. *Neurochem Int*.73:159–165.
- Nederhof E, Belsky J, Ormel J, Oldehinkel AJ. (2012). Effects of divorce on Dutch boys' and girls' externalizing behavior in Gene x Environment perspective: diathesis stress or differential susceptibility in the Dutch Tracking Adolescents' Individual Lives Survey study? *Dev. Psychopathol* 24, 929–939.
- Nelson RJ, Trainor BC. (2007). Neural mechanisms of aggression. *Nat Rev Neurosci*. 8(7):536-46.
- Nigg JT, Nikolas M, Mark Knottnerus G, Cavanagh K, Friderici K. (2010). Confirmation and extension of association of blood lead with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and ADHD symptom domains at population typical exposure levels. *J Child Psychol Psychiatry*. 51:58-65.
- Nilsen RM, BJORKE-MONSEN AL, MIDTTUN O, NYGARD O, PEDERSEN ER, ULVIK A, et al. (2012). Maternal tryptophan and kynurenine pathway metabolites and risk of preeclampsia. *Obstet Gynecol*.119(6):1243–50.
- Noordermeer SD, Luman M, Oosterlaan J. (2016). A systematic review and meta-analysis of neuroimaging in oppositional defiant disorder (ODD) and conduct disorder (CD) taking attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) into account. *Neuropsychol Rev*. 26(1):44–72
- O'Neill MF, Heron-Maxwell CL, Shaw G. (1999). 5-HT₂ receptor antagonism reduces hyperactivity induced by amphetamine, cocaine and Mk-801 but not D1 agonist CAPB. *Pharmacol Biochem Behav*. 63:237-243.
- Oades RD, Dauvermann MR, Schimmelmann BG, Schwarz MJ, Myint AM. (2010a) Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: S100B, cytokines and kynurenine metabolism—effects of medication. *Behav Brain Funct*. 6:29

- Oades RD, Myint AM, Dauvermann MR, Schimmelmann BG, Schwarz MJ. (2010b). Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: an exploration of associations of cytokines and kynurenine metabolites with symptoms and attention. *Behav Brain Funct* BBF.6:32.
- Oades RD. (2002). Dopamine may be 'hyper' with respect to noradrenaline metabolism, but 'hypo' with respect to serotonin metabolism in children with ADHD. *Behav Brain Res*.130:97-101.
- Oades RD. (2008). Dopamine-serotonin interactions in attention-deficit/ hyperactivity disorder (ADHD). *Prog Brain Res*. 172:543-565.
- Oades RD. (2011). An exploration of the associations of pregnancy and perinatal features with cytokines and tryptophan/kynurenine metabolism in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Attent Deficit Hyperact Disord*. 3(4):301–18
- Okuda S, Nishiyama N, Saito H, Katsuki H. (1996). Hydrogen peroxide-mediated neuronal cell death induced by an endogenous neurotoxin, 3- hydroxykynurenine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 93, 12553-12558.
- Olney JW1, Labruyere J, Wang G, Wozniak DF, Price MT, Sesma MA. (1991). NMDA antagonist neurotoxicity: mechanism and prevention. *Science*. 254(5037):1515-8
- Onnink AMH, Zwiers MP, Hoogman M, Mostert JC, Kan CC, Buitelaar J, et al. (2014). Brain alterations in adult ADHD: Effects of gender, treatment and comorbid depression. *European Neuropsychopharmacology*. 24(3):397–409
- Opitz CA, Litzenger UM, Sahm F, Ott M, Tritschler I, Trump S, et al. (2011). An endogenous tumour-promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor. *Nature* 478, 197-203
- Owens JS, Goldfine ME, Evangelista NM, Hoza B, Kaiser NM. (2007). A critical review of self-perceptions and the positive illusory bias in children with ADHD. *Clinical Child and Family Psychology Review*. 10, 335–351.
- Öy B. (1991). Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği: Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2, 132-136.

- Özcan ME, Eğri M, Kutlu NO, Yakıncı C, Karabiber H, Genç M. (1998). Okul çağı çocuklarında DEHB yaygınlığı: ön çalışma. İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi. 5(2):138-42.
- Pajer K, Chung J, Leininger L, Wang W, Gardner W, Yeates K. (2008). Neuropsychological function in adolescent girls with conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 47:416–425
- Pajer K, Gardner W, Rubin RT, Perel J, Neal S. (2001). Decreased cortisol levels in adolescent girls with conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 58: 297–302.
- Pajer K, Tabbah R, Gardner W, Rubin RT, Czambel RK, Wang Y. (2006). Adrenal androgen and gonadal hormone levels in adolescent girls with conduct disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 31(10), 1245–1256.
- Panksepp, J. (1998). *Affective neuroscience: The foundations of human and animal emotions*. Oxford University Press, New York.
- Pardini D, Frick PJ.(2013). Multiple developmental pathways to conduct disorder: current conceptualizations and clinical implications. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 22(1):20–25.
- Parrott JM, O'Connor JC. (2015). Kynurenine 3-monooxygenase: an influential mediator of neuropathology. *Front. Psychiatry* 6, 116.
- Passamonti L, Fairchild G, Goodyer IM, Hurford G, Hagan CC, Rowe JB, et al. (2010). Neural abnormalities in early-onset and adolescence-onset conduct disorder. *Archives of general psychiatry*.67(7):729-38.
- Pheula GF, Rohde LA and Schmitz M. (2011). Are family variables associated with ADHD, inattentive type? A case–control study in schools. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 20:137-145.
- Pierozan P, Zamoner A, Soska AK, Silvestrin RB, Loureiro SO, Heimfarth L, et al. (2010). Acute intrastriatal administration of quinolinic acid provokes hyperphosphorylation of cytoskeletal intermediate filament proteins in astrocytes and neurons of rats. *Exp. Neurol*. 224, 188-196.

- Pingault JB, Côté SM, Lacourse E, Galéra C, Vitaro F, Tremblay RE. (2013). Childhood hyperactivity, physical aggression and criminality: a 19-year prospective population-based study. *PLoS ONE*. 8(5):e62594.
- Pittaluga A, Pattarini R, Feligioni M, Raiteri M. (2001). N-methyl-D-aspartate receptors mediating hippocampal noradrenaline and striatal dopamine release display differential sensitivity to quinolinic acid, the HIV-1 envelope protein gp120, external pH and protein kinase C inhibition. *J. Neurochem*. 76, 139-148.
- Pliszka SR. (2005). The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*. 57(11):1385-90.
- Polanczyk G, De Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. (2007). The Worldwide Prevalence Of ADHD: A Systematic Review And Metaregression Analysis. *Am J Psychiatry*. 164(6): 942-948.
- Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. (2007). The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *The American journal of psychiatry*. 164(6):9428.
- Polanczyk G, Jensen PS. (2008). Epidemiologic considerations in inattention deficit hyperactivity disorder: A review and update. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 17(2): 245-60.
- Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. (2015) Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 56(3):345-65
- Polderman TJ, Benyamin B, de Leeuw CA, Sullivan PF, van Bochoven A, Visscher PM, et al. (2015). Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nat Genet*. 47(7):702–709
- Polderman TJ, Benyamin B, de Leeuw CA, Sullivan PF, van Bochoven A, Visscher PM, et al. (2015). Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nat. Genet*. 47, 702–709.

- Polderman TJ, Benyamin B, de Leeuw CA, Sullivan PF, van Bochoven A, Visscher PM, et al. (2015). Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nat Genet.*
- Prom-Wormley EC, Eaves LJ, Foley DL, Gardner CO, Archer KJ, Wormley BK, et al. (2009). Monoamine oxidase A and childhood adversity as risk factors for conduct disorder in females. *Psychol Med.* 39:579–590
- Puzzo I, Smaragdi A, Gonzalez K, Martin-Key N, Fairchild G. (2016). Neurobiological, neuroimaging, and neuropsychological studies of children and adolescents with disruptive behavior disorders: neurobiology of child disruptive behaviors. *Fam Relat.* 65(1):134–150
- Quay HC. (1964). Dimensions of personality in delinquent boys as inferred from the factor analysis of case history data. *Child Dev.* 35(2):479–484
- Quist JF, Kennedy JL. (2001). Genetics of Childhood disorders: XXIII. ADHD, Part 7: The serotonin system. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 40, 253-257.
- Rafalovich A. (2001). The conceptual history of attention deficit hyperactivity disorder: idiocy, imbecility, encephalitis and the child deviant, 1877–1929. *Deviant Behav* 22:93–115
- Raine A. (2002). Biosocial studies of antisocial and violent behavior in children and adults: a review. *J. Abnorm. Child Psychol.* 30, 311–326
- Ramklint M, von Knorring AL, von Knorring L, Ekselius L. (2002). Personality disorders in former child psychiatric patients. *European child & adolescent psychiatry.* 11(6):289-95.
- Reimherr FW, Marchant BK, Olsen JL, Halls C, Kondo D G, Williams E D, et al. (2010). Emotional dysregulation as a core feature of adult ADHD: its relationship with clinical variables and treatment response in two methylphenidate trials. *J ADHD Relat Disord.* 1:53– 64.
- Rey J. (2015). *Textbook of Child and Adolescent Mental Health. Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professionals.* Retrieved from <http://iacapap.org/iacapap-textbook-of-child-and-adolescent-mental-health>.

- Reyes Ocampo J, Lugo Huitrón R, González-Esquivel D, Ugalde-Muñiz P, Jiménez-Anguiano A, Pineda B, et al. (2014). Kynurenines with neuroactive and redox properties: relevance to aging and brain diseases. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 646909.
- Reyes-Ocampo J, Ramírez-Ortega D, Cervantes GI, Pineda B, Balderas PM, González-Esquivel D, et al. (2015). Mitochondrial dysfunction related to cell damage induced by 3-hydroxykynurenine and 3-hydroxyanthranilic acid: non-dependent-effect of early reactive oxygen species production. *Neurotoxicology.* 50, 81-91.
- Reynolds IJ, Harris KM, Miller RJ. (1989). NMDA receptor antagonists that bind to the strychnine-insensitive glycine site and inhibit NMDA-induced Ca²⁺ fluxes and [3H]GABA release. *Eur. J. Pharmacol.* 172, 9-17.
- Rhee SH, Waldman ID. (2002). Genetic and environmental influences on antisocial behavior: a meta-analysis of twin and adoption studies. *Psychol Bull.* 128(3):490–529.
- Ribasés M, Hervás A, Ramos-Quiroga JA, Bosch R, Bielsa A, Gastaminza X, et al. (2008). Association Study of 10 Genes Encoding Neurotrophic Factors and Their Receptors in Adult and Child Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry.* 63:935–945.
- Rice F, Harold GT, Boivin J, van den Bree M, Hay DF, Thapar A. (2010). The links between prenatal stress and offspring development and psychopathology: disentangling environmental and inherited influences. *Psychol. Med.* 40, 335–345.
- Richard DM, Dawes MA, Mathias CW, Acheson A, Hill-Kapturczak N, Dougherty DM. (2009). L-tryptophan: basic metabolic functions, behavioral research and therapeutic indications. *International Journal of Tryptophan Research.* 2: IJTR. S2129.
- Rothenberger A, Neumaier KJ. (2005). *Wissenschaftsgeschichte der ADHS. Kramer-Pollnow im Spiegel der Zeit, Steinkopff, Darmstadt*
- Rowe R, Costello EJ, Angold A, Copeland WE, Maughan B. (2010). Developmental pathways in oppositional defiant disorder and conduct disorder. *J Abnorm Psychol.* 119(4):726–738.

- Rowe R, Costello EJ, Angold A, Copeland WE, Maughan B. Developmental pathways in oppositional defiant disorder and conduct disorder. (2010). *J Abnorm Psychol.* 119(4):726–738.
- Rowe R, Maughan B, Pickles A, Costello EJ, Angold A. (2002). The relationship between DSM-IV oppositional defiant disorder and conduct disorder: findings from the Great Smoky Mountains Study. *J Child Psychol Psychiatry.* 43: 365-373.
- Rowe R, Maughan B, Worthman CM, Costello EJ, Angold A. (2004). Testosterone, antisocial behavior, and social dominance in boys: pubertal development and biosocial interaction. *Biol Psychiatry.* Mar 1;55(5):546-52.
- Rubia K. (2011). “Cool” inferior frontostriatal dysfunction in attention deficit/hyperactivity disorder versus “hot” ventromedial orbitofrontal limbic dysfunction in conduct disorder: a review. *Biol Psychiatry.* 69(12):e69–e87
- Rutter M, Kreppner J, Croft C, Murin M, Colvert E, Beckett C et al. (2007) Early adolescent outcomes of institutionally deprived and non-deprived adoptees. *J Child Psychol Psychiatry.* 48:1200-1207.
- Sabol SZ, Hu S, Hamer D. (1998). A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Hum. Genet.* 103, 273–279.
- Salvatore JE, Dick DM. (2016). Genetic influences on conduct disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* Epub.
- Sasaki T, Hashimoto K, Oda Y, Ishima T, Kurata T, Takahashi J, et al. (2015). Decreased levels of serum oxytocin in pediatric patients with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Psychiatry Res.* 228(3):746–751
- Savaşır İ, Şahin N. (1994). Wechsler çocuklar için zeka ölçeği. Türk Psikologlar Derneği yayını, Ankara.
- Schoorl J, van Rijn S, de Wied M, van Goozen SH, Swaab H. (2017). Neurobiological stress responses predict aggression in boys with oppositional defiant disorder/conduct disorder: a 1-year follow-up intervention study. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 26(7):805–813

- Schoots O, Van Tol HH. (2003). The human dopamine D4 receptor repeat sequences modulate expression. *Pharmacogenomics J.* 3, 343–348.
- Schulz-Juergensen S, Thiemann A, Gebhardt J, Baumgarten-Walczak A, Eggert P. (2014). Prepulse inhibition of acoustic startle and the influence of methylphenidate in children with ADHD. *Journal of Attention Disorders.* 8(2):117-122.
- Schwarcz R, Bruno JP, Muchowski PJ, Wu HQ. (2012). Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology. *Nat Rev Neurosci* 13(7):465–477
- Schwarcz R, Rassoulpour A, Wu HQ, Medoff D, Tamminga CA, Roberts RC. (2001). Increased cortical kynurenate content in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 50(7):521–30.
- Schwarcz R, Whetsell WO Jr, Mangano RM. (1983). Quinolinic acid: an endogenous metabolite that produces axon-sparing lesions in rat brain. *Science.* 219, 316-318
- Schweitzer JB, Lee DO, Hanford RB, Tagamets MA, Hoffman JM, Grafton ST, et al. (2003). A positron emission tomography study of methylphenidate in adults with ADHD: alterations in resting blood flow and predicting treatment response. *Neuropsychopharmacology.* 28(5): 967-973.
- Schwenck C, Gensthaler A, Romanos M, Freitag CM, Schneider W, Taurines R. (2014). Emotion recognition in girls with conduct problems. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 23:13–22
- Schwenck C, Mergenthaler J, Keller K, Zech J, Salehi S, Taurines R, et al. (2012). Empathy in children with autism and conduct disorder: group-specific profiles and developmental aspects. *J Child Psychol Psychiatry.* 53:651–659
- Scott S. (2015). Oppositional and conduct disorders. In: Thapar A, Pine DS, Leckman JF, Scott S, Snowling MJ, Taylor EA. *Rutter's Child and Adolescent Psychiatry.* 6th ed. New Jersey, USA: Wiley-Blackwell. 913–930.
- Sebastian CL, McCrory EJ, Cecil CA, Lockwood PL, De Brito SA, Fontaine NM, et al. (2012) Neural responses to affective and cognitive theory of mind in children with conduct problems and varying levels of callous–unemotional traits. *Arch Gen Psychiatry.* 69:814–822

- Shaffer D, Castellanos FX, Canino G, Frick PJ, Moffitt T, Nigg JT, et al. (2011). The ADHD and Disruptive Behavior Disorders Work Group, DSM-5 Development, American Psychiatric Association.
- Shaffer D, Castellanos FX, Canino G, Frick PJ, Moffitt T, Nigg JT, et al. (2011). The ADHD and Disruptive Behavior Disorders Work Group, DSM-5 Development, American Psychiatric Association.
- Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, et al. (2007) Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 104:19649-54
- Shepard PD, Joy B, Clerkin L, Schwarcz R. (2003). Micromolar brain levels of kynurenic acid are associated with a disruption of auditory sensory gating in the rat. *Neuropsychopharmacology*. 28, 1454-1462.
- Sherman DK, Iacono WG, McGUE MK. (1997). Attention-deficit hyperactivity disorder dimensions: a twin study of inattention and impulsivity-hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 36:745-75
- Sidlauskaite J, Gonzalez-Madruga K, Smaragdi A, Riccelli R, Puzzo I, Batchelor M, et al. (2017). Sex differences in risk-based decision making in adolescents with conduct disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*.
- Smith TF, Anastopoulos AD, Garrett ME, Arias-Vasquez A, Franke B, Oades RD, et al. (2014). Angiogenic, neurotrophic, and inflammatory system SNPs moderate the association between birth weight and ADHD symptom severity. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet*. 165B(8):691–704.
- Song H, Park H, Kim YS, Kim KD, Lee HK, Cho DH, et al. (2011). L-kynurenine-induced apoptosis in human NK cells is mediated by reactive oxygen species. *Int. Immunopharmacol*. 11, 932-938.
- Sonuga-Barke EJ, Oades RD, Psychogiou L, Chen W, Franke B, Buitelaar J, et al. (2009). Dopamine and serotonin transporter genotypes moderate sensitivity to maternal expressed emotion: the case of conduct and emotional problems in attention deficit/hyperactivity disorder. *J. Child Psychol. Psychiatry*. 50, 1052–1063.

- Spencer TJ, Biederman J, Mick E. (2007). 'Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology.' *J Pediatr Psychol.* 32(6):631-6
- Spivak B, Vered Y, Yoran-Hegesh R, Averbuch E, Mester R, Graf, E, et al.(1999). Circulatory levels of catecholamines, serotonin and lipids in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 99, 300–304.
- Sprich S, Biederman J, Crawford MH, Mundy E, Faraone SV. (2000). Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 39:1432–7
- Stadler C, Schmeck K, Nowraty I, Müller WE, Poustka F. (2004). Platelet 5-HT uptake in boys with conduct disorder. *Neuropsychobiology.* 50(3):244–251.
- Stefgen G, König A, Pfetsch J, Melzer A. (2011). Are cyberbullies less empathic? Adolescents' cyberbullying behavior and empathic responsiveness. *Cyberpsychol Behav Soc Netw.* 14:643–648
- Stone TW, Perkins MN. (1981). Quinolinic acid: a potent endogenous excitant at amino acid receptors in CNS. *Eur. J. Pharmacol.* 72, 411-412.
- Stone TW. (2007). Kynurenic acid blocks nicotinic synaptic transmission to hippocampal interneurons in young rats. *Eur. J. Neurosci.* 25, 2656-2665.
- Stringaris A, Goodman R. (2009). Three dimensions of oppositionality in youth. *J Child Psychol Psychiatry.* 50(3):216–223.
- Sung M, Erkanli A, Angold A, Costello EJ. (2004). Effects of age at first substance use and psychiatric comorbidity on the development of substance use disorders. *Drug and Alcohol Dependence.* 75(3):287-299.
- Şenol S. (1997). Dikkat Eksikliği, Yıkıcı Davranış Bozukluklarının Klinik Özellikleri, Aynı Grup ve Diğer DSM-IV Tanıları İle Birliktelikleri, Risklerin ve Tedavi Eğiliminin Belirlenmesi. Ankara: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı.
- Taşkın B. (2006). Dikkat Eksikliğinde Hiperaktivite Bozukluğu Alt Tipleri İle Cinsiyet ve Davranışsal Özellikler Arasındaki İlişkinin Klinik Dışı Bir Grupta

Değerlendirilmesi. İstanbul: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı.

- Taurines R, Schmitt J, Renner T, Conner AC, Warnke A, Romanos M. (2010). Developmental comorbidity in attention deficit hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord.* 2:267-289.
- Tavares RG, Tasca CI, Santos CE, Alves LB, Porciúncula LO, Emanuelli T, et al. (2002). Quinolinic acid stimulates synaptosomal glutamate release and inhibits glutamate uptake into astrocytes. *Neurochem. Int.* 40, 621-627.
- Taylor MW, Feng G. (1991). Relationship between interferon-gamma, indoleamine 2, 3-dioxygenase, and tryptophan catabolism. *The FASEB Journal.* 5(11): 2516-22.
- Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K. (2013). What have we learnt about the causes of ADHD? *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines.* 54(1):3-16.
- Thapar A, Langley K, Fowler T, Rice F, Turic D, Whittinger N, et al. (2005). Catechol O-methyltransferase gene variant and birth weight predict early-onset antisocial behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch. Gen. Psychiatry.* 62, 1275–1278.
- Thomas R, Sanders S, Doust J, Beller E, Glasziou P. (2015). Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 135:e994–e1001
- Thompson JM, Sonuga-Barke EJ, Morgan AR, Cornforth CM, Turic D, Ferguson LR, et al. (2012). The catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met polymorphism moderates the effect of antenatal stress on childhood behavioural problems: longitudinal evidence across multiple ages. *Dev. Med. Child Neurol.* 54, 148–154.
- Tiihonen J, Virkkunen M, Räsänen P, Pennanen S, Sainio EL, Callaway J, et al. (2001). Free L-tryptophan plasma levels in antisocial violent offenders. *Psychopharmacology.* 157:395-400.

- Ting KK, Brew BJ, Guillemin GJ. (2009).Effect of quinolinic acid on human astrocytes morphology and functions: implications in Alzheimer's disease. *J. Neuroinflammation*. 6, 36.
- Tong Q, Song J, Yang G, Fan L, Xiong W, Fang J. (2017).Simultaneous determination of tryptophan, kynurenine, kynurenic acid, xanthurenic acid and 5-hydroxytryptamine in human plasma by LC-MS/MS and its application to acute myocardial infarction monitoring.*Biomedical Chromatography*.
- Tsai SJ. (2007). Attention-deficit hyperactivity disorder may be associated with decreased central brain-derived neurotrophic factor activity: clinical and therapeutic implications. *Med Hypotheses*. 68:896–9.
- Turgay A. (1995). The DSM-IV Based child and adolescent behavior rating scale. Ontario, Integrative Therapy Institute, Canada.(Unpublished form).
- Van der Goot AT, Nollen EA. (2013). Tryptophan metabolism: entering the field of aging and age-related pathologies. *Trends in molecular medicine*. 19(6): 336-44.
- van Dyck CH, Malison RT, Jacobsen LK, Seibyl JP, Staley JK, Laruelle M, et al. (2005). Increased dopamine transporter availability associated with the 9-repeat allele of the SLC6A3 gene. *J. Nucl. Med*. 46, 745–751.
- van Goozen SH, Fairchild G, Harold GT. (2008).The role of neurobiological deficits in childhood antisocial behavior. *Curr Dir Psychol Sci*. 17(3):224–228
- van Goozen SH, Matthys W, Cohen-Kettenis PT, Gispen-de Wied C, Wiegant VM, van Engeland H. (1998). Salivary cortisol and cardiovascular activity during stress in oppositional-defiant disorder boys and normal controls. *Biol Psychiatry*. 43(7):531–539
- Van Tol HH, Wu CM, Guan HC, Ohara K, Bunzow JR, Civelli O et al.(1992). Multiple
- VanNess SH, Owens MJ, Kilts CD. (2005). The variable number of tandem repeats element in DAT1 regulates in vitro dopamine transporter density. *BMC Genet*. 6, 55.
- Vincent GM, Vitacco MJ, Grisso T, Corrado RR. Subtypes of adolescent offenders: Affective traits and antisocial behavior patterns. (2003). *Behav Sci Law*.21:695-712.

- Virkkunen M, Ebeling H, Moilanen I, Tani P, Pennanen S, Liesivuori J, et al. (2003). Total plasma l-tryptophan, free l-tryptophan and competing amino acid levels in a homicidal male adolescent with conduct disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 108:244-246.
- Virkkunen M, Narvanen S. (1987). Plasma insulin, tryptophan and serotonin levels during the glucose tolerance test among habitually violent and impulsive offenders. *Neuropsychobiology.* 17:19-23.
- Virkkunen M, Rawlings R, Tokola R, Poland RE, Guidotti A, Nemeroff C, et al. (1994) CSF biochemistries, glucose metabolism, diurnal activity rhythms in alcoholic, violent offenders, fire setters, and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry,* 51:20-27.
- Volavka J, Crowner M, Brizer D, Convit A, Van Praag H, Suckow RF. (1990). Tryptophan treatment of aggressive psychiatric inpatients. *Biol. Psychiatry.* 28:728-732.
- Wakschlag LS, Briggs-Gowan M J, Carter AS, Hill C, Danis B, Keenan K, et al. (2007). A developmental framework for distinguishing disruptive behaviour from normative misbehaviour in preschool children. *J. Child Psychol. Psychiatry.* 48:976-987.
- Wang X, Davis I, Liu A, Miller A, Shamsi SA. (2013). Improved separation and detection of picolinic acid and quinolinic acid by capillary electrophoresis-mass spectrometry: application to analysis of human cerebrospinal fluid. *Journal of chromatography. A.* 1316:147–153.
- Wechsler D. (1974). *WISC-R Manual: Wechsler intelligence scale for children revised.* The psychological Corp, New York.
- Weis, M., Weis, G. (2002). *Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook,* Lewis M (third ed.) Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 645-670.
- Weiss G, Hechtman LT. (1993). *Hyperactive Children Grown Up,* 2nd ed. New York, Guilford Press.

- Whetsell WO Jr, Shapira NA. (1993). Neuroexcitation, excitotoxicity and human neurological disease. *Laboratory Investigation*. vol. 68, no. 4, pp. 372–387.
- Whitwell JL. (2009). Voxel-based morphometry: an automated technique for assessing structural changes in the brain. *J Neurosci*. 29(31):9661–9664
- Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ.(2002). Attention deficit hyperactivity disorder across the lifespan. *Annu Rev Med*.53:113–131.
- Willcutt EG, Pennington BF, Chhabildas NA, Friedman MC, Alexander J.(1999). Psychiatric comorbidity associated with DSM-IV ADHD in a nonreferred sample of twins. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. 38(11): 1355–1362
- Willcutt EG. (2012). The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics*. 9 (3): 490-9.
- Windhorst DA, Mileva-Seitz VR, Linting M, Hofman A, Jaddoe VW, Verhulst FC, et al. (2015). Differential susceptibility in a developmental perspective: DRD4 and maternal sensitivity predicting externalizing behavior. *Dev. Psychobiol*. 57, 35–49.
- World Health Organization.(1978). *Mental disorders glossary and guide to their classification in accordance with the ninth revision of the international classification of diseases*. Geneva: World Health Organization. (Aktaran: Aysev A, Taner YI. *Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları*.İstanbul:Golden Print;2007. s.397-419)
- World Health Organization. (1992). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines*.
- World Health Organization.(2018). *ICD-11 for mortality and morbidity statistics (ICD-11 MMS)*.
- Yoshimasu K, Barbaresi WJ, Colligan RC, Voigt RG, Killian JM, Weaver AL, et al.(2012). Childhood ADHD is strongly associated with a broad range of psychiatric disorders during adolescence: a population-based birth cohort study. *J Child Psychol Psychiatry*. 53(10):1036–104.

- Yu CJ, Du JC, Chiou HC, Chung MY, Yang W, Chen YS et al. (2016). Increased risk of attention deficit/hyperactivity disorder associated with exposure to organophosphate pesticide in Taiwanese children. *Andrology*. 4:695-705.
- Zepf FD, Gaber TJ, Bubenzer S, Baurmann D, Helmbold K, Timo Vloet T, et al. (2011). Reduced central nervous 5-HT neurotransmission in youth with ADHD influences ratings of a virtual opponents' extraversion: effects of trait-aggression. *J Pediatr Sci*. 3(2):e73.
- Zhang Liuyan, Suhua Chang, Zhao Li, Kunlin Zhang, Yang Du, Jurg Ott, et al. (2012). "ADHDgene: A Genetic Database for Attention Deficit Hyperactivity Disorder." *Nucleic Acids Research* 40 (Database issue). Oxford University Press: D1003-9.
- Zorlu A. (2012). Denizli Kent Merkezinde İlköğretim Çağındaki Çocuklarda Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Prevalansı (tez). Denizli: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı.