



T.C

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TANILI
OLGULARDA TRANSKRANİYAL DOĞRU AKIM UYARIMI
UYGULAMASININ BİLİŞSEL İŞLEVLER ÜZERİNE
ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Huzeyfe BARHAM

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Işın Baral Kulaksızoğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

2019



İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TANILI
OLGULARDA TRANSKRANİYAL DOĞRU AKIM UYARIMI
UYGULAMASININ BİLİŞSEL İŞLEVLER ÜZERİNE
ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Huzeyfe BARHAM

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Işın Baral Kulaksızoğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

2019

TEŞEKKÜR

Özgün hekimlik tarzıyla bizlere model oluşturan, tezimin planlama ve yürütme sürecinde güvenini ve desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Işın Baral Kulaksızoğlu'na,

Dünya görüşümü geliştiren, ufkumu genişleten ve içinde her türlü düşünce ve bakış açısını barındıran İTF Ruh sağlığı ve Hastalıkları bölümünün bana bir harf değil bin harf öğreten hocaları; Prof. Dr. Başak Yücel, Prof. Dr. Bilgin Saydam, Prof. Dr. Doğan Şahin, Prof. Dr. Mine Özkan, Prof. Dr. Sedat Özkan ve Prof. Dr. Sibel Çakır'a,

Kliniğimizin kaliteli eğitiminden ödün vermeyerek klinik ve akademik çalışmalarını yürüten Prof. Dr. Alp Üçok'a ve Prof. Dr. Raşit Tükel'e,

Arkadaşlığından gururlandığım, bilgisinden sürekli yararlandığım sevgili ağabeyim Doç. Dr. Erhan Ertekin'e

Eğitimime katkısı olan İTF Nöroloji ve Çocuk ve Ergen Psikiyatri Anabilim Dalı'nın hocalarına, Hastaları iyileştirmek için özveri ile çalışan tüm hemşire ve sağlık personllerimize, psikologlarımıza, sekreterlerimize ve güvenlik görevlilerimize,

Kendileri ile ilgili bilgileri benimle paylaşarak hem eğitimime hem de araştırmalarımına katkı sağlayan tüm hastalarım,

Sayelerinde unutulamaz, hatırlarla dolu güzel yıllar geçirdiğim mesai arkadaşlarıma,

Tez jürimde yer alan ve BDT eğitimime katkı sağlayan Prof. Dr. İsmet KIRPINAR'a,

Tezimin planlama, uygulama ve değerlendirme aşamasında sundukları tarifsiz katkılarından dolayı Uzm. Dr. Ahmet Zihni Soyata ve Araş. Gör. Serkan Aksu'ya

Nöropsikolojik testlerin seçiminde katkı sağlayan ve uygulanmasını yapan Uzm. Psk. Deniz Büyükgök'e ve Psk. Gamze Bulut'a

Bütün zorluklara rağmen eğitimime her türlü imkânı sağlayan, özverileri ile teşekkür sözcüklerimi aciz bırakan güzel ruhlu annem, ilk öğretmenim ve son kahramanım babam, gurur duyduğum abim başta olmak üzere, kaderin birbirinden özel insanları seçip bir yuvada buluşturduğu aileme,

Uzmanlık sürecinde desteğini ve fedakâr tavrını esirgemeyen sevgili eşim Merve'ye, her gün işe giderken uğurlayıp dönüşte kapıda beni karşılayan kızım Esmenur'a ve oğlum Yahya'ya

Gurbetin yükünü hafifleten ve yalnızlığın duvarlarını yıkan Dr. Mohammed Alodeh, Dr. Bara Elhaj, Dr. Ahmed Zayed ve Dr. Ala Alkhatib'e sonsuz teşekkürlerimle

İçinde yaşamadığım fakat içimde yaşattığım, uzak olduğum kadar toprağına yakın hissettiğim, çocukluğumun en güzel hatırlarıyla özdeşleştirdiğim, ufuklarında ilk hayallerimi izlediğim, ilk duygularımı yaşadığım ve duygularımı ilk sakladığım cennet vatanım Filistin'e

İlim denizinde olabildiğince daldığım, irfan çeşmesinden doyamadan içtiğim, alimlerin ve yiğitlerin diyarı, ilim ve irfan pınarı, alemlerin baharı ikinci vatanım Türkiye'ye armağan ediyorum

Huzeyfe Barham 2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	I
KISALTMALAR	I
TABLolar VE GRAFİKLER DİZİNİ.....	II
TABLOLAR	II
GRAFİKLER	II
EKLER DİZİNİ	III
I. ÖZET	1
II. ABSTRACT	1
III. GİRİŞ VE AMAÇLAR.....	1
IV. GENEL BİLGİLER.....	1
A. DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU	1
1) TANIM VE TARİHÇE	1
2) DSM’DE ‘HİPERKINETİK REAKSİYON’DAN DEHB’YE.....	2
3) TANI	3
4) EPİDEMİYOLOJİ	4
5) ETİYOLOJİ	6
a) Genetik Etkenler.....	6
b) Çevresel Etkenler.....	8
c) Diyet Etkenleri.....	9
d) Psikososyal Etkenler	10
e) Çevre ve Gen etkileşimi	11
6) GİDİŞİ VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ	12
7) EŞTANI.....	13
8) TEDAVİ	14
a) Farmakolojik tedaviler	14
b) Psikoterapötik müdahaleler.....	15

c) Nöromodülasyon Temelli Tedaviler	16
9) DEHB'DE YAPISAL BEYİN DEĞİŞİKLİKLERİ.....	17
a. DEHB'DE NÖROPSİKOLOJİK PERFORMANS VE İLİŞKİLİ FONKSİYONEL BEYİN DEĞİŞİKLİKLERİ	18
ii. Nöropsikolojik Performansla İlişkili Fonksiyonel Beyin Görüntüleme Çalışmaları (fMRG)	19
iii. Dehb'de Geniş Ölçekli Nöronal Ağlar	21
B. TRANSKRANİYAL DOĞRU AKIM UYARIMI UYGULAMASI	24
1) TARIHÇE.....	24
2) FİZYOLOJISI VE ETKİ MEKANİZMASI	25
3) YAN ETKİ PROFİLİ.....	26
4) KLİNİK ARAŞTIRMALAR	26
C. DEHB'DE TDAU'UNUN ETKİSİNİ DEĞERLENDİREN ÇALIŞMALAR	27
V. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
A. ÇALIŞMA ÖRNEKLEMİ	32
B. ARAŞTIRMA TASARIMI	32
a) İşleme Ölçütleri.....	32
b) Dışlama Ölçütleri.....	32
C. ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	33
D. ÖLÇÜMLER VE UYGULAMALAR	34
1. Transkraniyal Doğru Akım Uyarımı (tDAU) uygulaması:.....	34
2. Sosyodemografik veri formu	35
3. Edinburgh El Tercih Anketi.....	35
4. Yetişkin DEHB Hastaları İçin Tanısal Görüşme - DIVA 2.0 (Diagnostic Interview for ADHD in adult)	35
5. DSM-IV Eksen 1 Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-1 Klinik Versiyon) rehberliğinde klinik görüşme.....	36
6. Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği (ASRS)	36
7. Beck Depresyon Envanteri (BDE).....	36
8. Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ)	37
9. Nöropsikolojik Batarya.....	37
E. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	40
F. ETİK KURUL ONAY VE TARİH NUMARASI	41
G. T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU TIBBİ CİHAZ ETİK KURULU ONAY VE TARİH NUMARASI	41

VI.	BULGULAR	42
1.	SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER.....	42
1.	TDau UYGULAMASININ GÜVENİLİRLİĞİ.....	46
2.	BAŞLANGIÇTA VE UYGULAMALARDAN SONRAKİ BİLİŞSEL TESTLERİN SKOR DEĞİŞİMLERİ.....	46
a)	<i>İler Sayı Menzili Testi Skor Değişimleri</i>	47
b)	<i>Geri Sayı Menzili Testi Skor Değişimleri</i>	47
c)	<i>Stroop Testi Skor Değişimleri</i>	48
d)	<i>Londra Kulesi Testi Performansları</i>	50
e)	<i>İz Sürme Testi Performansları</i>	55
f)	<i>Gözlerden Zihin Okuma Testi Performansları</i>	58
g)	<i>Sürekli Performans Testi (SPT) Skor Değişimi</i>	59
VII.	TARTIŞMA.....	61
A.	SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ:	61
B.	STROOP TESTİ SKOR DEĞİŞİMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	63
C.	İLERİ - GERİ SAYI MENZİLİ TESTİ PERFORMANS DEĞİŞİMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	64
D.	LONDRA KULESİ TESTİ (LKT) SKOR DEĞİŞİMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	65
E.	SPT VE İST SKOR DEĞİŞİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	66
F.	GÖZLERDEN ZİHİN OKUMA TESTİ PERFORMANSLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ.	66
G.	ARAŞTIRMANIN ÖNEMİ VE KISITLILIKLARI.....	67
VIII.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	68
IX.	KAYNAKLAR	70
X.	EKLER.....	96
XI.	ÖZ GEÇMİŞ.....	108

KISALTMALAR

AMPFK: ANTERIOMEDIAL PREFRONTAL KORTEKS

APFK: ANTERION PREFRONTAL KORTEKS

ASK: ANTERIOR SINGULAT KORTEKS

BDE: BECK DEPRESYON ENVANTERİ

DEHB: DIKKAT EKSİKLİĞİ HIPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU

DLPFK: DORSOLATERAL PREFRONTAL KORTEKS

DMN: DEFAULT MOD AĞI

DMPFK: DORSOMEDIAL PREFRONTAL KORTEKS

FMRG: FONKSİYONEL MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

İFK: INFERIOR FRONTAL GİRUS

İST: İZ SÜRME TEST

İTF: İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

LKDX: LONDRA KULESİ TESTİ DREXEL VERSİYONU

LTD: UZUN VADELİ DEPRESYON

LTP: UZUN VADELİ POTANSİYALİZASYON

NMDA: N-METİL-D-ASPARTAT

PCB: POLİKLORİNAT BİFENİL

PET: POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFI

PFK: PREFRONTAL KORTEKS

RFMRG: İSTİRAHAT HALİ FONKSİYONEL MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME

SPT: SÜREKLİ PERFORMANS TESTİ

TDAU: TRANSKRANIYAL DOĞRU AKIM UYARIMI

TMU: TRANSKRANIYAL MANYETİK UYARIM

TABLÖLAR VE GRAFİKLER DİZİNİ

Tablolar

Table 1: DEHB İle İlgili Yapılan TDAU Çalışmalarının Özeti	Hata!	Yer	işareti
tanımlanmamış.			
Table 2: Aktif Grup, Sahte Akım Grubu ve Tüm Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri			42
Table 3: Aktif Grup, Sahte Akım Grubu ve Tüm Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri			43
Table 4: Aktif Grup, Sahte Akım Grubu ve Tüm Olguların Uygulamalardan Sonraki Bilişsel Test Puanları			44

Grafikler

Grafik 1: Başlangıçta ve Uygulamalardan Sonraki Geri Sayı Menzili.....	48
Grafik 2: Başlangıçta ve Uygulamalardan Sonraki Stroop Hata Sayıları.....	49
Grafik 3: Başlangıçta ve Uygulamalardan Sonraki Londra Kulesi Testi Toplam Doğru Sayıları	51
Grafik 4: Başlangıçta ve Uygulamalardan Sonraki Londra Kulesi Testi Toplam Hamle Sayıları	52
Grafik 5: Başlangıçta ve Uygulamalardan Sonraki Londra Kulesi Testi Başlama Süreleri	53
Grafik 6: Başlangıçta ve Uygulamalardan Sonraki Londra Kulesi Testi Uygulama Süreleri	54
Grafik 7: Başlangıçta ve Uygulamalardan Sonraki Londra Kulesi Testi Toplam Süreler ...	55

Grafik 8: Başlangıçta ve Uygulamalardan Sonraki İz Sürme A Testi Uygulama Süreleri...	56
Grafik 9: Başlangıçta ve Uygulamalardan Sonraki İz Sürme B Testi Uygulama Süreleri...	57
Grafik 10: Başlangıçta ve Uygulamalardan Sonraki İz Sürme A ve B Testi Uygulama Süreleri Farkı	58
Grafik 11: Başlangıçta ve Uygulamalardan Sonraki Gözlerden Zihin Okuma Testi Puanları	59
Grafik 12: Başlangıçta ve Uygulamalardan Sonraki Sürekli Performans Testi Yanlış Pozitif Yanıt Sayıları	60

EKLER DİZİNİ

Ek- 1. Sosyodemografik veri formu	96
Ek- 2: ASRS.....	97
Ek- 3: BECK DEPRESYON ENVANTERİ	98
Ek- 4: Beck Anksiyete Envanteri.....	99
Ek- 5: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	100
Ek- 6: İTF Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	103
Ek- 7: Sağlık Bakanlığı Tıbbi Cihaz Etik Kurulu Onayı	104
Ek- 8: Neuroconn DC-Stimulator Kullanım Amacına İlişkin Belge.....	105
Ek- 9: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Ulusal Bilgi Bankası Kaydı	106

I. ÖZET

Amaç: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) çocukluk döneminde yaygın görülen (prevalans~%5) ve erişkinlik döneminde devam edebilen (prevalansı~%2,5) nörogelişimsel bir bozukluktur. DEHB'nin belirtilerini açıklayan nöropsikolojik modellerin en popüler olanı yürütücü işlev bozukluklarıyla bu belirtileri ilişkilendiren modellerdir. Araştırma sonuçları bu modelleri onaylar mahiyettedir. Bu sonuçlara göre DEHB'de yürütücü işlevlerden özellikle inhibisyon, çalışma belleği, set değiştirme ve planlama işlevlerinin bozulduğu gösterilmiştir ve bu işlevlerle ilişkili olan prefrontal korteks (PFK)'in yapısal ve fonksiyonel zafiyeti gösterilmiştir. Yakın zamanda yürütücü işlevlerin üzerine transkraniyal Doğru Akım Uyarımı (tDAU) uygulamasının olumlu etkisi olabileceğine dair öncül kanıtlar elde edilmiştir.

Bu araştırmada sağ PFK'e anodal ve kontralateral katodal tDAU uygulamasının PFK ile ilişkili olan planlama, dikkati sürdürme, çalışma belleği ve uygunsuz uyaran inhibisyonu gibi farklı yürütücü işlevler üzerine etkisi incelenmiştir.

Yöntem: Araştırma randomize çift-kör sham -kontrollü olarak yapılmıştır. DEHB tanılı 22 katılımcıya uyarım öncesi nöropsikolojik batarya uygulanmış ve katılımcılar aktif ya da sham akımı olarak iki gruba alınmıştır. Aktif akım grubunda olanlara 20 dakika 2 miliAmper sağ PFK anodal sol PFK katodal tDAU uygulaması yapılmış ve sham akım grubunda olanlara sahte akım uygulanmıştır. Uyarımdan sonra nöropsikolojik batarya yeniden uygulanmıştır.

Bulgular: Aktif akım grubunda planlama ile ilişkili olan Londra Kulesi Tesi-toplam hamle skorları belirgin şekilde azaldı ve başlangıç zamanında artmaya yönelik anlamlılık eğilimi saptandı. İnhibisyon ile ilişkili Stroop Testi-hata sayısında azalmaya yönelik anlamlılık eğilimi saptandı. Çalışma belleği ile ilişkili Geri Sayı Menzili Testi- toplam rakam sayısında anlamlı artış saptandı. Diğer testlerde anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Bu araştırmada elde edilen bulgular transkraniyal Doğru Akım Uyarımı Uygulaması'nın DEHB'nin nörobiyolojisinde önemli rolü olan yürütücü işlevlerden planlama, çalışma belleği ve inhibisyon üzerine olumlu etkisi olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: DEHB, PFK, yürütücü işlevler, tDAU, çalışma belleği, uygunsuz uyaran inhibisyonu, planlama.

İletişim Adresi: Huthayfa.barham@gmail.com

II. ABSTRACT

Aim: Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a common neurodevelopmental disorder in children (prevalance~%5) which may persist in adulthood (~%2.5). The most popular neuropsychological models explaining symptoms of ADHD are the models which relate these symptoms to executive dysfunctions. Results of many studies have supported these models. It was reported that ADHD associated with distruption in all exective functions generally and in response inhibition, vigilance, working memory and planning functions especially. Neuroimaging studies have revealed that ADHD had been associated with dysfunction and structural abnormalities of the prefrontal cortex (especially in the right hemisphere) which is linked to executive functions. Recently transcranial Direct current stimulation (tDCS) has been shown to have enhancing effects on executive functions.

In this study we investigated the effects of anodal tDCS over the right dorsolateral prefrontal cortex coupled with contralateral cathodal stimulation on many executive functions associated with the PFC such as planning, interference inhibition and working memory in individuals with ADHD.

Method: The study was designed as a randomised sham-controlled double-blind study. 22 participants with ADHD were included and a neuropsychological battery was administered before stimulation. Individuals in the active group were administered 30-minute 2 miliAmper anodal transcranial Direct Current Stimulation over the right dorsolateral prefrontal cortex coupled with contralateral cathodal stimulation whereas individuals in sham group were administered sham stimulation. Finally, the neuropsychological battery was readministered.

Results: In the active group, the number of total moves in The Tower of London test which mainly assesses planning ability decreased significantly and a trend towards increasement in the initial time was observed. The number of non-corrected errors in Stroop test which assesses interference inhibition showed a decreasing tendency. The maximum number of digits in Digit Span Backward test which assesses the working memory increased significantly. There were no significant differences in other cognitive test scores.

Conclusion: The present study has shown the potential positive effect of tDCS on working memory, response inhibition and planning functions which have been considered to play a critical role in ADHD.

Keywords: ADHD, PFC, executive functions, tDCS, working memory, interference inhibition, planning.

Contact: Huthayfa.barham@gmail.com



III. GİRİŞ VE AMAÇLAR

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) çocukluk döneminde başlayan ve erişkinlikte devam edebilen gelişimsel bir bozukluktur. Yaygın bir bozukluk olan DEHB için önerilen ilk seçenek tedavilerin hastaların %70'inde yarar sağladığını ve tüm belirtileri düzeltmediği bildirilmektedir (1). Birçok araştırmada tedavi edilmeyen DEHB tanılı erişkinlerde ilişki problemleri, işsizlik, riskli ve dikkatsiz kullanımdan kaynaklanan araba kazaları, artmış depresyon, anksiyete ve intihar oranları ile bağımlılığa yatkınlık, tedavi edilen DEHB tanılı erişkinlere göre daha yüksek oranda saptanmıştır.

Bu nedenle alternatif veya ek terapötik müdahaleler halen araştırılmaktadır. Bazı çalışmalarda hem sağlıklı bireylerde (2), hem de nöropsikiyatrik bozukluklarda transkraniyal Doğru Akım Uyarımı'nın (tDAU) bilişsel işlevler üzerine olumlu etkileri saptanmıştır (3). Hayvan deneylerinde hem kısa hem de uzun süreli bellek üzerinde olumlu yönde etkili olduğu saptanan tDAU DEHB tanılı bireylerde yeterince araştırılmamıştır (4,5).

DEHB ile ilgili en önemli nöropsikolojik teoriler, belirtilerin temelde yürütücü işlevlerde bozukluktan kaynaklandığını öne sürmektedir (6). Seksen üç araştırmanın dahil edildiği bir meta-analizde (3734 DEHB tanılı birey ve 2969 sağlıklı kontrol) inhibisyon, çalışma belleği, kurulumu değiştirme ve planlama gibi yürütücü işlevlerin bozukluğunun DEHB'de önemli role sahip olduğu sonucuna varılmıştır (7).

Girişimsel olmayan beyin uyarım yöntemlerinden olan tDAU'nun, farklı nöropsikiyatrik hastalıklarda ve sağlıklı gönüllülerde yapılan araştırmalara göre, çalışma belleği (8), inhibisyon (9) ve diğer yürütücü işlevlerle ilgili test performanslarını iyileştirdiği gözlenmiştir (2).

Bu araştırmanın hedefi erişkin DEHB'de bilişsel işlevler üzerine tDAU uygulamasının etkisini incelemektir. Bu araştırmada sağ Dorsolateral Prefrontal Korteks (DLPFK) üzerine anodal ve sol DLPFK üzerine katodal tDAU uygulamasının bilişsel işlevler üzerine olumlu etki sağlayacağı hipotez edilmiştir. Araştırma sonucunda elde edilen bulgular ile DEHB'de bozulan farklı bilişsel alanları iyileştirmeyi, mevcut tedavileri güçlendirmeyi ve var olan terapötik müdahalelerden yeterince yararlanmayanlara alternatif bir seçenek sunmayı hedeflemekteyiz.

IV. GENEL BİLGİLER

A. DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU

1) TANIM VE TARİHÇE

Tıp literatüründe Dikkat Eksikliği bozukluğunu tanımlayan ilk yazı Alman hekim Melchior Adam Weikard'ın tıp kitabında yer almaktadır. Weikard, DSM-V'in DEHB dikkat eksikliği kriterleri ile örtüşen dikkat eksikliği ve distraktibilite semptomlarını (Mangel der Aufmerksamkeit, Attentio Volubilis) tanımlamıştır. Uzak olmayan bir tarihe kadar DEHB çocukluk dönemiyle sınırlı bir bozukluk olarak görülmüş ve erişkin DEHB tanısı konusunda birtakım anlaşmazlıklar yaşanmıştır. Buna rağmen, Alman hekimin klinik örnekleri erişkinleri de kapsamaktadır (10,11).

1798 yılında Alexander Crichton'ın kitabının ("An inquiry into the nature and origin of mental derangement...") 'Dikkat ve Dikkat Bozukluğu ile İlgili' bölümünde dikkatin, kişilerler arasında (inter-individual) hatta farklı zamanlarda aynı kişi içinde (intra-individual) değişkenlik gösterdiği vurgulanmıştır. Bununla birlikte bazı kişilerin normal olmayan derecede dikkatsizlik ve distraktibilite nedeniyle objelere gerekli derecede dikkati sürdürmelerinin mümkün olmadığına işaret edilmiştir. Ayrıca dikkat sorununun genelde dürtüsellik, içsel huzursuzluk hissi ve duygusal tepkisellik ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (12).

Benjamin Rush 1812 yılında 'Ahlaki yetilerin tamamen bozulması' ile ilgili 3 vaka tartışmasını yapmıştır. DEHB'nin ana belirtilerinden olan "dikkati yönlendirememe" sorununu bu tartışmaya dahil etmiştir (13).

On dokuzuncu yüzyılın ortalarında (1865) Alman pediatrist klinik gözlemlerine dayanarak, çocukların psikolojik sorunlarıyla ilgili bir şiir kitabı yayımlamıştır. Kitabında "Kıvrır kıvrır Phil" tiplmesi ile ön planda tipik hiperaktivite ve dürtüsellik belirtileri olan bir çocuğu tarif ederken, dikkatsizlik ve dalgınlık belirtileri nedeniyle 'Johnny Head-in-Air' diye isim verdiği bir çocuğu tasvir etmiştir (14).

1902 yılında İngiliz pediatrist George Still, klinik pratiğinde bazı çocukların aşırı hareketli, agresif ve aşırı duygusal olduklarını ayrıca dikkat çekici bir şekilde disipline karşı koyduklarını gözlemlemiştir. Still bu çocuklarda 'ahlaki kontrol bozukluğu' olduğunu ileri

sürmüştür. Aynı zamanda ahlaki kontrol bozukluğunu, genel bilişsel bozukluğun eşlik edip etmemesi durumuna göre iki tipe ayırmıştır. Genel bilişsel bozukluğun eşlik etmediği tipi, fiziksel hastalığa bağlı olan (epilepsi, kafa travması, menenjit vs) ve fiziksel hastalığa bağlı olmayan diye iki alt tipe ayırmaktaydı. Still bu çocukların davranışlarının ana nedeninin kendilerini anında hoşnut etmeye odaklı (hazzı erteleyememe) olduğunu ve bu çocukların bir kısmının cezalara karşı duyarsız olduğunu ileri sürmekteydi. Still ahlaki kontrolün, kişinin kendi iradeli aktivitesini, toplumun genel yararı açısından değerlendirme ve yönlendirme işlemi olan ahlaki farkındalıktan kaynaklandığını önermekteydi (15).

Birinci Dünya Savaşı sonrası influenza ensefaliti epidemisi nedeniyle ‘encephalitis Letarjica’ geçirip hayatta kalabilen çocuklarda Still’in tariflediği belirtilere benzer belirtiler gözlenmiştir. Bu nedenle bu hiperaktivite belirtilerinin beyin hasarı ile ilişki olduğu düşünülmüş ve “Minimal Beyin Hasarı Sendromu” terimi kullanılmaya başlanmıştır (18). 1947 yılında Strauss ve Lehtren düşük engellenme eşiği, hiperaktivite ve dürtüselliğin beyin hasarı sonucunda oluşan belirtiler olabileceğini ileri sürmüşlerdir ve belirti tablosu “Strauss Sendromu” olarak adlandırılmıştır (16). Laufer ve arkadaşları 1957 yılında beyin hasarına uğrama hikayesi olmayan bir grup çocukta hiperkinetik impuls bozukluğu tespit edip, bozukluğun diensefalonda disfonksiyona bağla olduğunu önermişlerdir (15). Bunun üzerine Oxford Çocuk Nörolojisi Uluslararası Çalışma Grubu, sırf hiperkinetik belirtilerin varlığına dayanarak beyin hasarının varlığını iddia etmenin doğru olmadığını vurgulayarak, ‘Minimal Beyin Hasarı’ terimi yerine ‘Minimal Beyin Disfonksiyonu’ terimini kullanmayı önermiştir (17).

2) DSM’de ‘Hiperkinetik Reaksiyon’dan DEHB’ye

Bu hastalık Amerikan Psikiyatri Birliği’nin DSM-II sınıflandırmasında ‘Çocukluk Çağının Hiperkinetik Reaksiyonu’ olarak adlandırılmıştır ve isminden anlaşılabileceği üzere o sırada hiperaktivite bu hastalığın ana boyutu olarak kabul edilmekteydi (18). Fakat ondan sonra dikkat üzerindeki yapılan çalışmaların bir sonucu olarak DSM-III sınıflamasında “Dikkat Eksikliği Bozukluğu” olarak tanımlanmış ve “hiperaktivitenin eşlik ettiği tip”, “hiperaktivitenin eşlik etmediği tip” olarak 2 alt gruba ayrılmıştır. Böylece Dikkat eksikliği, bu bozukluğun ana boyutu haline gelmiştir (19). DSM-III-R’de ise “Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu” olarak tanımlanmış ve böylece hastalığın iki boyutu isminde yer almıştır (20). DSM-IV’te hastalık, Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu-Dikkatsizliğin ön planda olduğu tip ve Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu-Hiperaktivite ve dürtüselliğin ön planda olduğu tip şeklinde

temel alt gruplara ayrılmaktadır (21). DSM-5'te ise DSM-IV'ten farklı olarak, alt tiplendirme yerine “baskın görünüm” ifadesi tercih edilmiştir. Böylece “Dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm”, “Hiperaktivite/dürtüsellliğin baskın olduğu görünüm” ve “Bileşik görünüm” şeklinde 3 kategori tanımlanmıştır (22).

3) TANI

DSM-5'te dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik ile ilgili 18 tanı ölçütü belirlenmiştir. Erişkin DEHB tanısı için çocuk DEHB'den farklı olarak A.1. ölçütlerinden (dikkatsizlik) ve/veya A.2. ölçütlerinden (Hiperaktivite/dürtüsellik) işlevsellikte bozulmaya neden olan ve iki farklı ortamda gözlemlenen (ev, okul, iş vs) en az 5 ölçütün karşılanması yeterli iken, 17 yaş altındakiler için ise en az 6 ölçütün karşılanma şartı aranmaktadır. Ayrıca tanı için DSM-IV ten farklı olarak, 7 yaş yerine 12 yaş öncesinde birkaç dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik/ dürtüsellik belirtisinin olması gerektiği belirtilmiştir (21,22).

A ölçütü:

1. Dikkatsizlik: Gelişimsel düzeye göre uygun olmayan ve toplumsal ve okulla/işle ilgili etkinlikleri doğrudan olumsuz etkileyen, aşağıdaki 6 ya da daha çok belirti, en az 6 aydır sürmektedir.

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

b. Çoğu kez, iş yaparken ya da oyun oynarken dikkatini sürdürmekte güçlük çeker.

c. Çoğu kez, kendisiyle doğrudan konuşulurken, dinlemiyor gibi görünür.

d. Çoğu kez, verilen yönergeleri izlemez ve okulda verilen görevleri, sıradan günlük işleri ya da işyeri sorumluluklarını tamamlayamaz.

e. Çoğu kez, işleri ve etkinlikleri düzenlemekte güçlük çeker

f. Çoğu kez, sürekli bir zihinsel çaba gerektiren işlerden kaçınır, bu tür işleri sevmez ya da bu tür işlere girmek istemez.

g. Çoğu kez, işi ya da etkinlikleri için gerekli nesneleri kaybeder.

h. Çoğu kez, dış uyaranlarla dikkati kolaylıkla dağılır (yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde ilgisiz düşünceleri kapsayabilir).

i. Çoğu kez, günlük etkinliklerde unuttandır.

2. Aşırı hareketlilik ve dürtüsellik: Gelişimsel düzeye göre uygun olmayan ve toplumsal ve okulla/işle ilgili etkinlikleri doğrudan olumsuz etkileyen, aşağıdaki 6 ya da daha çok belirti, en az 6 aydır sürmektedir:

- a. Çoğu kez, kıpırdanır ya da ellerini ya da ayaklarını vurur ya da oturduğu yerde kıvranır.
- b. Çoğu kez, oturmasının beklendiği durumlarda oturduğu yerden kalkar.
- c. Çoğu kez, uygunsuz ortamlarda, ortalıkta koşturur durur ya da bir yerlere tırmanır (yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde kendini huzursuz hissetmekle sınırlı olabilir).
- d. Çoğu kez, boş zaman etkinliklerine sessiz bir biçimde katılamaz ya da sessiz bir biçimde oyun oynayamaz.
- e. Çoğu kez, her an hareket halindedir.
- f. Çoğu kez, aşırı konuşur.
- g. Çoğu kez, sorulan soru tamamlanmadan yanıtı yapıştırır.
- h. Çoğu kez sırasını bekleyemez.
- i. Çoğu kez, başkalarının sözünü keser ya da araya girer.

Bu tanı ölçütlerine dayanılarak: ‘bileşik görünüm’, ‘dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm’ ve ‘Hiperaktivite/dürtüsellliğin baskın olduğu görünüm’ hastalığın üç alt tipi belirlenmiştir. Daha önce bütün tanı ölçütlerini karşılayanların son 6 ay tanı kriterlerinin sadece bir kısmını karşılaması ve işlevsellikte bozulmanın devam etmesi durumunda ‘DEHB, tam olmayan yatışma gösteren’ DEHB tanısı konabilmektedir. Ayrıca DSM-IV’te otizm spektrum bozukluğu (OSB) varlığında DEHB tanısı konmazken, DSM-V’te OSB, DEHB’de eştanı olarak kabul edilmektedir (22).

4) EPİDEMİYOLOJİ

DEHB’nin yaygınlığı kullanılan tanı ölçütlerine, araştırmanın tasarımına, değerlendirme yaşına ve hangi kaynaklardan bilgi alındığına göre farklılık gösterebilmektedir. Genel görüş

çocukluk çağında en sık tanı konulan psikiyatrik bozukluk olduğu yönündedir ve okul çağındaki çocuklarda ortalama %5-8 oranında saptandığı bildirilmektedir. Ayrıca çocuklukta saptanan DEHB belirtilerinin yaklaşık %80'i ergenlikte, %60'ı erişkinlikte devam etmektedir (23).

Polanczyk ve arkadaşlarının 27 yıl içinde yayımlanan yayınları derledikleri ve meta-regresyon analizi yaptıkları meta-analizde 171.756 kişiyi kapsayan 102 araştırma gözden geçirilmiştir. DEHB/HB (Hiperkinetik Bozukluk) birleştirilmiş sıklığı %5.29 olarak bulunmuştur. Meta-regresyon analizinde, metodolojik farklılıklar ortadan kaldırıldıktan sonra Kuzey Amerika ile Avrupa, Güney Amerika, Asya ve Okyanusya arasında anlamlı farklılıklar olmadığı izlenmiştir ve kültürler arası fark olmadığı sonucuna varılmıştır (24). Ramtekkar ve ark. tarafından 2010 yılında yapılan bir çalışmada DEHB sıklığı çocuklarda %11.7, ergenlerde %9.7, erişkinlerde ise %6.4 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca çocukların dikkat, hiperaktivite ve dürtüsellik puanlarının genel olarak erişkinlerin aynı alandaki puanlarından daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada DEHB belirtilerinin ve sıklığının yaşla azaldığının altı çizilmiştir (25). Bir meta-analizde ise DEHB tanı alan çocukların 25 yaşına geldiklerinde %15'inin DSM-IV DEHB tanı kriterlerini karşıladığı, %65'inin ise subklinik olarak belirtilerden etkilendiği saptanmıştır (26). Benzer şekilde, diğer çalışmalarda da subklinik belirtilerin devam etme oranları %60 civarında bildirilmektedir (27,28).

DEHB, erkek çocuklarda kız çocuklarına oranla 2-9 kat daha sık görülmektedir (23). Bu durumun olası bir nedeninin kızların kliniğe daha az başvurma eğilimi gösterdiklerinden kaynaklanması olabileceği öne sürülmüştür. Bunun sebebinin erkeklerin kızlara göre daha fazla agresif ve antisosyal davranış göstermeleri ve bu davranışlar nedeniyle çocuğun çevresindeki erişkinlerin daha çok psikiyatrik yardım aramaları olduğu düşünülmektedir (24). DEHB'li kızların DEHB'li erkeklere göre dikkatsizlik belirtilerinden daha çok şikayet ettiği, boş zamanlarında ve okulda daha az sorun yaşadığı, daha az öğrenme bozuklukları gösterdiği, komorbid davranım bozukluğu ve karşıt olma-karşıt gelme bozukluğundan daha az yakındığı saptanmıştır. Bu nedenle tedaviye başvurularının erkeklerden daha az olduğu tahmin edilmektedir (29). Bunun aksine psikiyatri polikliniklerine başvuranlar arasında erkeklere göre kadınlarda erişkin DEHB tanısının daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır ve bu durumun kadınları daha fazla tıbbi desteğe başvurmalarını teşvik eden anksiyete ve duygudurum bozuklukları gibi komorbid durumların sıklığı kadınlarda daha fazla olması ile ilgili olabileceği düşünülmüştür (30). Ayrıca 2015 yılında erişkin DEHB'deki cinsiyetler arası farklarla ilgili

verilerin olduğu toplam 24 araştırmanın değerlendirildiği bir gözden geçirme çalışması yayımlanmıştır. Bu çalışmada çocuklarda klinik örnekleme 10:1, toplum tabanlı örnekleme 3:1 olan erkek/kız oranının aksine erişkin DEHB’de örnekleme bakılmaksızın bu oranın yaklaşık olarak 1:1 ile 2:1 arasında değiştiği belirtilmiştir (31).

Türkiye’de erişkin DEHB epidemiyolojik çalışmaları kısıtlıdır. 19-24 yaş arası üniversite öğrencileri arasında yapılan çalışmalarda DEHB prevalansının %4.1-15.55 arasında değiştiği izlenmektedir. Bu çalışmalarda DEHB yaygınlığının erkeklerde daha fazla olduğu görülmüştür. Cezaevlerinde yapılan çalışmalarda erişkin DEHB prevalansının %4,1 ile 50 gibi çok yüksek oranlarda çıkması da dikkat çekicidir ve DEHB’yi tanıma, yönetme ve tedavi etmenin önemini vurgulayan önemli bir bulgudur (32).

Özdemiroğlu ve arkadaşlarının, üniversite öğrencilerinde DEHB sıklığını araştırdıkları çalışmada DEHB sıklığı %8 olarak saptanmıştır. Çalışmada tespit edilen olguların %48’inde dikkatsizliğin, %30’unda hiperaktivite/dürtüsellüğün, %22’sinde ise bileşik görünüm tipi erişkin DEHB saptanmıştır (33). Bir diğer prevalans çalışmasında ise Duran ve arkadaşları psikiyatri polikliniğine ayaktan başvuran 246 hastayı değerlendirdiklerinde erişkin DEHB sıklığını %15.9 olarak saptamışlardır. Çalışmada DEHB tanısı alanların %64,1’inin kadın %35.9’unun erkek olduğu belirtilmiştir (34). Alyanak ve arkadaşları ise İstanbul Tıp Fakültesi genel psikiyatri polikliniğine başvuran 508 olguyu değerlendirdikleri çalışmada erişkin DEHB sıklığını %1.6 olarak saptamışlardır (35).

5) ETİYOLOJİ

DEHB etiyojisinde birçok etken rol oynamaktadır. Fakat araştırmalardan elde edilen kanıtlar, genetik etkenler ve bu etkenlerin çevrenin özellikle biyolojik etkili öğeleriyle (toksinler, enfeksiyonlar vs) etkileşiminin bu bozukluğun oluşmasında kritik rol oynadığına işaret etmektedir (36).

a) Genetik Etkenler

DEHB psikiyatrik bozukluklar arasında kalıtım rolünün en fazla görüldüğü bozukluklardan biridir (37). Bu kanaat hastalıkların veya bozuklukların kalıtım yükünü tespit etmek üzere yapılan ikiz, evlat edinme ve aile çalışmaları ile ortaya konmuştur (36). Faraone ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada genetik etkenlerin etyolojide en temel rolü oynadığı ve DEHB’nin oluşumunda genetik etkenlerin yükünün 0.79 olduğu gösterilmiştir (38).

İkiz çalışmalarından elde edilen bilgilere göre genetik yapının yarısına sahip dizigotik ikizlerde DEHB konkordansı %30-40 dolaylarında iken aynı genetik yapıya sahip monozigotik ikizlerde ise DEHB konkordansı %45-85 dolaylarında bulunmuştur (39). Aynı genetik yapıya sahip olanların DEHB konkordans oranının yüksek olması genetik yükün fazlalığını gösterirken, %100 olmaması diğer faktörlerin önemini göstermektedir (40).

DEHB'nin hiperaktivite bozukluğu ve dikkat eksikliği boyutlarının kalıtılabilirliğini ayrı ayrı araştıran çalışmaları değerlendiren bir meta-analizde, hiperaktivitenin kalıtılabilirliği 0.73 olarak saptanırken dikkat eksikliğinin heritabilitesi 0.71 olarak saptanmıştır. Aynı meta-analizde kalıtım şekli değerlendirildiğinde dikkat eksikliğinin kalıtılmasında genetik etkenlerin baskın rolü saptanırken, hiperaktivitenin kalıtılmasında diğer etkenlerin rolü daha baskın olarak bulunmuştur (41).

Genetik etkenlerin rolünü araştıran diğer çalışma türü ise aile çalışmalarıdır. Aile çalışmalarından elde edilen bilgilere göre DEHB'li çocukların hem ebeveynlerinde hem de kardeşlerinde DEHB riskinin kontrol grubuna göre 2-8 kat arttığı gösterilmiştir (38).

Aile çalışmaları artmış riskin genetik etkenlere mi çevresel etkenlere mi bağlı olduğunu ayırt etmez, bu nedenle bu riskin genetik yönünü saflaştırmak için, evlat edinme çalışmaları yapılmış olup genetik etkilere bağlı olduğu gösterilmiştir. Literatürle uyumlu bir çalışmada evlat edinilmiş DEHB'li çocukların biyolojik babalarında DEHB bulunma oranı %18 iken evlat edinen babalarında ise %6 olduğu saptanmıştır (42).

DEHB ile ilgili moleküler genetik çalışmalarının, iki aşamadan geçtiği anlaşılmaktadır (43). İlk aşamada araştırmacılar dopamin agonistlerinden elde edilen olumlu tedavi sonuçlarından yola çıkarak dopamin düzenleyici genleri araştırmaya yoğunlaşmıştır. İkinci aşamada ise genomda DEHB belirti kümeleri ile ilgili olabilecek genetik varyantları belirlemek Genom tarama metodu kullanılmıştır (44).

Birçok çalışmadan elden edilen bilgiler gözden geçirildiğinde DEHB ile geçerli ilişkisi olan aralarında serotonin taşıyıcı gen (5-HTT), dopamin taşıyıcısı (DAT1), D4 dopamin reseptör geni (DRD4), D5 dopamin reseptör geni (DRD5), serotonin 1B reseptör geni (HTR1B), ve sinaptotomla ilişkili protein SNAP25 diye bilinen sinaptik aralığı düzenleyen bir proteini kodlayan bir gen bulunan en az sekiz gen varyantı belirlenmiş (36).

Genetik etkiler ayrıca belirtilerin erişkinlikte devam etmesi ile ilgilidir. (27) Erkek orta-

adolesan DEHB'li bir grup üzerinde yapılan 4 yıllık prospektif bir takip çalışmasında belirtileri devam eden DEHB'li katılımcıların ebeveynlerinde DEHB prevalansı, belirtileri düzelen katılımcılarından daha yüksek bulunmuştur (45). Bu sonuç, kalıtımın DEHB'nin oluşmasında rol oynadığı gibi erişkinlikte belirtilerinin devam etmesinde de rol oynadığı şeklinde yorumlanmıştır.

Bir aile çalışmasında DEHB'li erişkinlerin ebeveynlerinde DEHB riskinin arttığı (% 57) tespit edilmiştir. Ayrıca DEHB'li erişkinlerin kardeşlerinde DEHB riski % 41 olarak bulunmuştur. DEHB'li çocuklarının kardeşlerinde DEHB riski ise %15 olarak bulunmuştur. Bu bulgular genetik etkenlerin erişkin DEHB'deki rolünün çocuk DEHB'deki rolünden daha fazla olduğunu gösterir (46).

Erken bağlantı (linkage) ve ilişkilendirme (association) çalışmaları, DEHB gelişiminin Mendeliyan katılım veya büyük etki hacmine sahip yaygın gene varyantlarla (common gene variants) açıklanamadığını, aksine diğer nöropsikiyatrik bozukluklar gibi genellikle multi faktoriyel olduğunu ortaya koymuştur (43).

DEHB ile ilgili yapılan moleküler genetik çalışmaları incelendiğinde, DEHB'nin genetik yapısının yüksek poligenik olduğu, bu yapıda, her bir tanesi küçük etki hacmine sahip (tipik odds ratio, 1,1) binlerce yaygın gen variantı (47) ve daha büyük etki hacmine sahip çok ender muatsyonların bulunduğu (örn., kromozom 16p13.11 duplikasyonu, odds ratio=13.88) ortaya konmuştur (48).

Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında DEHB, şizofreni, bipolar bozukluğu, anksiyete bozuklukları ve major depresyon gibi birçok nöropsikiyatrik bozukluk ile pozitif genetik korelasyon gösterdiği, anoreksiya nervoza ile negatif genetik korelasyon gösterdiği gözlenmiştir. Dahası DEHB genetiği akciğer kanseri, insomni, migren, beden kitle indeksi gibi bazı fiziksel hastalıkların ve özelliklerin, eğitim durumu ve sigara içme davranışı gibi bazı sosyal ve çevresel fenotiplerin genetiği ile örtüştüğü saptanmıştır (47).

b) Çevresel Etkenler

(i) Pre ve perinatal etkenler:

Gebelikte annenin sigara içmesi, en çok tespit edilen etkenlerden biri olup DEHB için güçlü bir risk (odd ratio: 2.36) olarak bulunmuştur (49). Ayrıca alkol ve madde kullanımı ile ilgili yapılan çalışmaların hepsinde olmasa da, bazılarında annenin ılımlı alkol kullanımı ve yasa dışı

maddelere maruziyetinin artmış DEHB'nin riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (50).

Gebelik esnasında maternal stresin çocukta DEHB gelişme riski ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Fakat strese yatkınlık yapan genlerin de DEHB genetiğiyle örtüşebileceği (pleiotropic effect) göz önünde bulundurulursa maternal stresin etken olabildiği gibi DEHB'de rol oynayan maternal genetiğin bir sonucu olabileceği şeklinde değerlendirilmiştir (51).

Bir meta-analizde, DEHB (özellikle dikkat eksikliği baskın olan tipi) düşük doğum ağırlığı ve prematürite ile belirgin bir ilişki bulunmuştur (odd ratio:2.6) (52). Fakat düşük doğum ağırlığının diğer obstetrik sorunlar gibi fetüsle ilgili problemleri yansıtır olabileceği düşünülmektedir (53).

Pre-perinatal etkenlerin DEHB ile istatistiksel olarak ilişkili bulunsu da, bu ilişki kısmen de olsa diğer genetik ve ev düzeyindeki etkenlere dayanır. (54,55).

(ii) *Çevresel toksiner*

Çevresel toksinlere maruziyetin hem prenatal hem postnatal dönemde DEHB riskini arttırdığı kabul edilmektedir. Özellikle organik kirleticiler ve kurşun, DEHB ile ilişkili sinirsel sistemleri tahrip edebilmektedir (56).

Hem insan hem hayvan çalışmaları, üretilen toksik organoklorin türevleri olan ve eskiden bir çok amaçla büyük miktarlarda üretilen poliklorinat bifenil'in (PCB), çalışan bellek, yanıt inhibisyonu ve bilişsel esneklik üzerinde olumsuz etkileri olduğunu göstermiştir (57). Ayrıca DEHB tipi davranışlarla düşük doz prenatal PCB maruziyeti arasında doz-yanıt ilişkisi bulunmuştur (58).

Organofosfat pestisidlerin yerini aldığı halde çevrede hala varlığını sürdüren organoklorin pestisidlerin DEHB ile ilişkisini araştıran bir çalışmada yüksek organoklorin heksaklorobenzen kord serum düzeyinin, 4 yaşındaki çocukların DSM-IV semptom tarama listesini kullanarak öğretmen tarafından değerlendirilen DEHB davranışları ile ilişkili bulunmuştur (59).

c) *Diyet Etkenleri*

Beslenme yetersizliklerinin etiyolojik etken olarak çalışılması, diyetlere takviye edici gıdalar eklemek veya bazı bileşenleri diyetlerden çıkartmak suretiyle belirtileri iyileştirmeyi hedefleyen bazı müdahalelerin temelini oluşturmuştur (60).

DEHB ve beslenme yetersizlikleri kapsamında çinko, magnezyum ve çoklu doymamış yağ asitleri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır fakat yeterince güçlü ve diğer çevresel toksinler gibi doğrudan bir ilişkiden söz edilememektedir (51). Ciddi beslenme yetersizliklerinin nöral gelişimi açık bir şekilde olumsuz etkilediği tespit edilirken hafif beslenme yetersizlikleri için aynı durum geçerli değildir (61).

Yıllar boyunca DEHB için sayısız “alternatif” tedaviler önerilmiştir. Bu tedaviler içinde tek besin takviyesi (62), çoklu besin takviyesi (63), omega yağ asitleri takviyesi (61,64–66) yer almaktadır. Fakat takviye edici diyetlerden çok, renklendirici ve koruyucu maddeleri çıkaran eleme veya restriktif diyetler diye adlandırılan müdahaleler daha kalıcı etki bırakmıştır. Restriktif diyetlerle ilgili yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde büyük bir etki büyüklüğüne sahip olmasa da (etki büyüklüğü=0.3) DEHB etiolojisinde etkili olduğu tespit edilmiştir (67).

d) Psikososyal Etkenler

Biederman ve arkadaşları aile içindeki sorunlarla DEHB arasında ilişki tespit etmişlerdir. Çalışmalarında süregelen çatışma, azalmış aile bağlılığı ve ebeveyn psikopatolojisine maruziyet oranı DEHB ailelerinde kontrol ailelere göre daha yüksek bulunmuştur (68). Başka bir araştırmada ise bebeklik döneminde (0-2 yaş) ciddi fiziksel, bilişsel ve sosyal yoksunluk yaşayan çocukların aşırı aktivite ve dikkatsizlik belirtileri gösterdikleri ileri sürülmüştür (69). Ayrıca okulöncesi dönemdeki ebeveyn eğitimi, DEHB belirtilerini azaltabilmektedir (70). Fakat psikososyal etkenlerin daha çok altta yatan biyolojik yatkınlığı arttırarak bozukluğun kalıcılığını, komorbid bozuklukların gelişimini ve hastalık seyrini etkilediği düşünülmektedir (71).

DEHB’li gruplarda, anne baba arasında ciddi sorunlar, kaotik aile yapısı ve ebeveynlerden birinde yada her ikisinde psikiyatrik bozukluk öyküsü sağlıklı kontrollere göre daha fazla görülmektedir. Yetiştirme yurtlarında kalan çocukların dikkat sürelerinin kısa olduğu ve aşırı hareketli oldukları, evlat edinilme sonucu belirtilerde iyileşmeler olduğu gözlemlenmiştir bu nedenle belirtilerin şiddeti duygusal yoksunlukla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Sosyoekonomik düzey ise DEHB gelişmesinde önemli bir etken değildir (72).

Yapılan çalışmaların diğer önemli bir sonucuna göre; ebeveynlerden birinin suçlu olması, anne babada ruhsal bozukluk olması, düşük sosyoekonomik düzey, koruyucu aile ve çocuk istismarı gibi psikososyal risk etkenlerinin çocukluk dönemindeki belirtilerin erişkinlik çağında

da devam etme olasılığını arttırmakta (73), yüksek zeka ve çocuğa tutarlı davranmak ie riski azaltmaktadır (74).

e) Çevre ve Gen etkileşimi

Özellikle evlat edinme çalışmalarından elde edilen bilgilere dayanarak, genetik faktörlerin etkisinin çevresel faktörlere göre istatistiksel olarak belirgin bir biçimde daha yüksek olduğundan bahsedilmiştir. Fakat tasarım itibarıyla evlat edinme çalışmaları, prenatal risk faktörlerinin katkısını ekarte edememektedir. Aynı zamanda genetik çalışmalar tek başına bu yüksek riski açıklama konusunda başarı elde edememiştir. Dolayısıyla DEHB'nin etiyolojisi ile ilgili çalışmaları gözden geçiren yazarlar, 'gen/biyoloji ye karşı çevre' modeli yerine 'gen ve çevre etkileşimi' modelini önermektedirler (51).

Genetik etkenler çevresel etkenlerin etkisine duyarlılığı artırarak DEHB'nin gelişimine zemin hazırlayabildiği gibi (örn. sigara içme davranışıyla ilgili annenin genetik yapısı) çevresel etkenlerin ortaya çıkmasında (örn. çocuğun prenatal dönemde sigaraya maruz kalma riski) da rol oynayabilmektedir (75). Dahası, çevresel etkenlerin de çocuğun genetik yapısı ile etkileşerek farklı bireylerde farklı sonuçlar ortaya çıkarmaktadır. Prenatal dönemde sigaraya maruz kalma, DAT polimorfizmi olan çocuklarda hiperaktivite, dürtüsellik ve karşıt olma belirtileri ile ilişkili bulunurken, DAT polimorfizmi olmayan çocuklarda DEHB belirtileri ile ilişkili bulunmamıştır (76).

Gen - çevre etkileşiminin araştırıldığı bir başka çalışmada, prenatal alkol kullanımının, risk haplotipi ile etkileşerek DEHB riskini arttırdığı saptanmıştır (77). Laucht ve arkadaşları, anne baba geçimsizliği, parçalanmış aile yapısı ve ebeveynlerde ruhsal hastalık olması gibi psikososyal etkenlerin '40-bp'lik bir bölgenin 10 defa tekrar etmesine bağlı' VNTR Polimorfizmi olan ikizlerde aynı polimorfizme sahip olmayan veya daha az psikososyal sıkıntıyla karşılaşan ikizlerle karşılaştırmışlardır ve ilk grupta diğer gruplara göre dikkat eksikliği ve hiperaktivite/dürtüsellik belirtilerinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır (belirgin etkileşim, $P = .013-.017$) (78).

6) GİDİŞİ VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

DEHB, yakın zamana kadar çocukluğa özgü olarak değerlendirilmiş (35) ve erişkinlik dönemindeki etkileri göz ardı edilmiştir (79). Fakat çalışmalarda DEHB tanılı çocukların üçte biri ila üçte iki arasında yer alan bir kesiminde erişkinlik döneminde DEHB belirtilerinin devam ettiği saptanmıştır (80,81).

DEHB tanı kriterleri çocuk ve erişkin yaş grubu için aynı olsa da, iki grubun klinik özelliklerinde farklılıklar mevcuttur. Bu farklılıklar dikkate alınmadığında, erişkinlerde DEHB tanısı atlanmakta ve gereken tedaviye ulaşmaları engellenmektedir (82). Bazı çalışmalar erişkin DEHB'lilerin en az %80'inin tanı almadığını ve psikiyatristler tarafından tedavi edilmediğini göstermektedir (83–85).

Ayrıca çocukluk veya ergenlik çağında tedavi edilemeyen vakaların erişkin dönemde birçok alanda hastalığın olumsuz etkileriyle karşılaşmaktadırlar. Hastaların sıklıkla iş, aile ve sosyal hayatında sorunlar yaşadıkları (86,87), bu sorunlarla ilişkili olarak daha düşük sosyoekonomik düzey ve eğitim seviyesine sahip oldukları ve bunun sonucunda işlerini kaybetme ve işsiz kalma risklerinin toplumun geneline göre daha yüksek olduğu saptanmaktadır (83).

Dikkatsizlik; erişkin DEHB'lilerde verilen görevleri yaparken veya ders çalışırken dikkatin kolay dağılması, dikkatin sürdürülememesi, akademik hayatta ve iş yaşamında unutkanlıkla kendisini gösterir. Ayrıca dikkatsizliği olan bireyler yönergeleri takip etme, ayrıntıları fark edip ve akılda tutma işleri ve düzenleme konusunda sorun yaşar, başlanan görevleri bitirmekte zorluk çekerler (88).

Hiperaktivite ve dürtüsellik, genel olarak yaşla birlikte azalma eğilimindedir (89) ancak bazen şekil değiştirebilir. Çocukluktaki amaçsız hareketlilik, yaş ilerledikçe yerini amaca yönelik hareketli davranışlara bırakabilir. Bu yüzden erişkinlerde hiperaktivite çoğu zaman sürekli hareket halinde olmayı gerektiren işlerde çalışmayı, aynı anda birden fazla işle uğraşmayı veya sürekli yeni ve değişik görevler sunan işlerde çalışmayı tercih etmekle kendini gösterebilir (90). Bazen içsel huzursuzluğa dönüşüp anksiyete bozukluğu ile karıştırılabilir (85).

Erişkin DEHB'de dürtüsellik sık iş değiştirme, evlilik sorunları, olumsuz sosyal ilişkiler gibi sonuçlara yol açabilir, dikkat sorunları olanlarda kaza ve yaralanma riskini artırabilir (88).

Ayrıca dürtüsellik hem maddeyi deneme hem de kullanmayı sürdürmekle ilgili önemli rol oynayabilir. DEHB’li bireylerde dürtüsellikle ilişkili olarak “*delay discounting*” olarak adlandırılan, ödüle yönelik davranışlarda hemen gelecek olan ödülü tercih etme eğilimi bulunmaktadır. Ödülün davranış üzerindeki etkisi değerinden gelme zamanıyla ilgilidir. Bu nedenle dürtüsel DEHB’liler çoğu zaman kısa vadedeki küçük kazançlar için uzun vadedeki büyük kazançlardan vazgeçmektedirler (91).

İstanbul Tıp Fakültesinde yapılan bir çalışmada, 40 DEHB’li hasta grubunda bir kere dahi olsa madde kullanım öyküsü olan 9 kişinin (%22.5) 7’sinde (%77.8) madde kullanım bozukluğu saptanmıştır (35).

DEHB’li bireylerde yürütücü işlevlerde belirgin sorunlar saptanmıştır (92). Klinik olarak, dürtü kontrol yetersizliğine bağlı riskli veya zararlı davranışlarda bulunma, planlayamama, öncelikleri belirleyememe ve sorumlulukları yerine getirememe şikayetleri şeklinde kendini belli etmekte (7) ve bireylerin akademik ve iş başarılarını anlamlı derecede olumsuz etkilemektedir. (93).

7) EŞTANI

Erişkinlerde çeşitli çalışmalardan edinilen verilere göre DEHB’de eştani görülme oranı %65-90 arasındadır (94–96). Amerikan Ulusal Eştani Araştırması’nda erişkin DEHB vakalarında depresyon sıklığı %18.6, distimi sıklığı %12.8, bipolar bozukluk %19.4, herhangi bir duygudurum bozukluğu 38.3, yaygın anksiyete bozukluğu %8, PTSD %11.9, panik bozukluğu %8.9, agorofobi %4, spesifik fobi 22.7, Sosyal fobi 29.3, OKB %2.7, Alkol kötüye kullanımı %5.9, Alkol bağımlılığı %5.8, madde kullanımı %2.4, madde bağımlılığı %4.4 herhangi bir madde kullanım bozukluğu 15.2 , aralıklı patlayıcı bozukluk % 19.6 olarak bulunmuştur (97).

Cinsiyetin erişkin DEHB üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada, DEHB tanılı kadın ve erkeklerde sırasıyla yaşam boyu major depresyon %23 ve %21, panik bozukluğu %15 ve %6, sosyal fobi %23 ve %11, yaygın anksiyete bozukluğu %34 ve %28, obsesif kompulsif bozukluk (OKB) %7 ve %3 olup, kadınlarda DEHB’ye daha sık eşlik ederken, alkol kötüye kullanımı %13 ve %24, , madde kötüye kullanımı %26 ve %44 madde bağımlılığı %12 ve %27, alkol bağımlılığı %24 ve %39 erkeklerde daha sık saptanmıştır. Ayrıca agorofobi %9 ve %9, bipolar bozukluk tip I veya II %10 ve %10 kadın ve erkek DEHB’lilerde eşit olarak saptanmıştır (98)

Erişkin DEHB olgularında kişilik bozuklukları toplum ortalamasından daha yaygındır. Erkeklerde antisosyal davranışlara, kadınlarda ise nörotik davranışlar, yenilik arayışı ve ödül bağımlılığına daha sık rastlandığı ifade edilmiştir (99). Hiperaktivite/dürtüsellik alt tipi, dikkat eksikliği alt tipine göre kişilik bozukluğu ile daha yüksek birliktelik göstermektedir (100,101). Bazı çalışmalar kişilik bozukluklarına ek olarak erişkin DEHB’li olgularda kişilik özellikleri ile DEHB semptomları arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Ayrıca kişiliğin beş boyut modelindeki deneyime açıklık, sorumluluk, uyumluluk, dışadönüklük ve nevrozizm boyutlarının her birinin ayrı olarak DEHB’nin Dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik boyutları ile ilişkisi farklı çalışmada incelenmiştir (4,6,7). Yapılan çalışmalarda dikkatsizlik şiddeti, artmış nevrozizm ve azalmış sorumluluk ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca dürtüsellik azalmış uyumluluk ile ilişkili bulunurken, hiperaktivite artmış dışadönüklük ile ilişki bulunmuştur (103).

8) TEDAVİ

a) Farmakolojik tedaviler

Erişkin DEHB tedavisinde ilk tercih psikostimülanlardır. Fakat ilaç tedavisine DEHB’ye özgü psikoterapi eklenmesi yararlıdır (104).

Charles Bradley 1937 yılında ilk kez DEHB’nin psikostimulan olan amfetaminlerle tedavi edilebileceği göstermiştir (105). En sık kullanılan psikostimülan olan metilfenidat ise ilk kez 1944 yılında sentezlenmiş ve 1954 yılında terapötikler arasında yer almıştır. 1960’lı yılların başında ise çocuklarda DEHB tedavisi için kullanılmaya başlamıştır (105).

Stimulan olarak metilfenidat (MPH), deksroamfetamin ve deksedrin ve non-stimulan olarak ise atomoksetin ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından DEHB tedavisi için onaylanmıştır. (105). Türkiye’de bu ilaçlardan yalnızca metilfenidat ve atomoksetin bulunmaktadır. Bu sebeple bu iki ilaçla ilgili kısa bilgi verilecektir.

Metilfenidatın DEHB’de nörofizyolojik etkileri heterojendir ve prefrontal korteks, duyuusal korteks, motor korteks, anterior singulat korteks (ASK), pariyetal korteks, striatum ve talamusu etkiler. MPH'nin DEHB’de özgül olarak striatal aktivasyonu düzelterek etki ettiği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda MPH sonrası bilateral prefrontal, kaudat ve talamik

alanlarda aktivasyon artışı saptanmıştır. DEHB'nin patofizyolojisiyle ilişkilendirilen fronto-striato-talamik devre işlevlerini etkilediği belirtilmektedir. MPH'nin, neokortekste dopamin ve serotonin sistemi aracılığıyla dikkati arttırdığı belirtilmektedir(106). Optimal şartlarda bilişsel görevler esnasında Default Mode Network (DMN) deaktive olurken senkronize bir şekilde taskla ilgili ağlarda aktivasyon artışı olur. Fakat DEHB'de senkronizasyon sağlanamadığı için görev performansı etkilenir. Araştırmalarda MPH sonrası DMN ve Task Positive Network (TPN) senkronizasyonunun düzeldiği yönünde bulgular saptanmıştır (107).

Atomoksetin (ATX), FDA tarafından erişkin DEHB tedavi için onaylanmış tek stimulan olmayan ilaçtır. Atomoksetin seçici norepinefrin geri alım inhibitörü (NRI) olarak etki etmektedir. Prefrontal kortekste dopamin norepinefrin taşıyıcısı (NET) tarafından inaktif hale getirilmektedir; dolayısıyla ATX'in yaptığı NET inhibisyonu ile prefrontal kortekste hem dopamin hem de norepinefrin miktarı artmaktadır (108,109). Ayrıca nukleus akkumbenste çok az sayıda norepinefrin nöronları ve NET olduğundan norepinefrin ve dopamin artışına sebep olmadığı için kötüye kullanım riski oluşturmaz (110).

Yapılan klinik çalışmalarda, bupropion, moklobemid, klonidin ve guanfasin de DEHB'nin özellikle davranışsal belirtilerinin tedavisinde etkin bulunmuştur. DEHB'ye antisosyal davranışların eşlik etmesi durumunda, tedaviye atipik antipsikotikler, lityum, valproik asit gibi ilaçların eklenmesi önerilmektedir (111).

b) Psikoterapötik müdahaleler

Erişkinlerde ilaç tedavisi dışında nonfarmakolojik müdahaleler de kullanılmaktadır. Bunlar arasında en sık araştırılan bireysel veya grup formatında önerilen bilişsel davranışçı terapidir (BDT) (112).

En güçlü deneysel kanıtlar BDT'nin etkinliği ile ilgilidir. Randomize çalışmalar, zaman yönetimi, öncelikleri belirleme, organizasyon, problem çözme, motivasyon ve emosyon regulasyonu kapsayan bilişsel ve davranışsal müdahalelerin ilaçlardan bağımsız olarak DEHB belirtilerini azalttığı ve işlevselliklerini arttırdığını göstermiştir (113,114). 'European Network Adult ADHD' konsensus bildirisinde DEHB tedavisi için psikoeğitim, farmakoterapi, koçluk hizmeti, BDT ve aile terapisi içeren multimodal bir tedavi yaklaşımı önerilmektedir. Bildiriye göre ideal tedavi planı, DEHB ve komorbid durumlardan kaynaklanan işlevsel ve psikososyal

sorunları ele almalı ve gerektiğinde hastanın partnerini, ailesi veya yakın ilişkilerini kapsamalıdır (115).

c) Nöromodülasyon Temelli Tedaviler

Tıp dünyasında hızla gelişen alanlardan biri olan nöromodülasyon, santral, periferik veya otonom sinir sisteminin aktivitesinin inhibisyonunu, uyarımını, modifikasyonunu, regülasyonunu veya terapötik değişimini elektriksel veya kimyasal yollarla gerçekleştirme işlemidir (116).

Beyin uyarımı yöntemleri olan transkraniyal manyetik uyarım (TMU) ve tDAU nöromodülasyon temelli tedavilerdir. Bu yöntemler beyinde hastalıkların patogeneğinde yer alan ve patolojik ya da yetersiz çalışan bölgelerin manyetik olarak ya da doğru akım yolu ile uyarılmasını sağlamaktadır. Son yıllarda hızla büyüyen bir araştırma alanı olan nöromodülasyon yöntemleri ile pek çok nörolojik ve nöropsikiyatrik hastalığın tedavisinde olduğu gibi DEHB'nin tedavisinde de umut vadeci sonuçlar bildirilmiştir.

DEHB'de geniş ölçekli ağların rolü çalışmalarda doğrulanmıştır. Örneğin impuls kontrol bozukluğu fronto-striatal devrelerle ve özellikle ventrolateral PFK, DLPFK ve ASK hipoaktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir (117). Bu nedenle nöromodülasyon temelli tedavilerle bu devrelerin modülasyonu DEHB belirtileri üzerinde etkili olacağı tahmin edilmiştir (118).

Girişimsel olmayan bir beyin uyarımı yöntemi olan TMU, kişinin kafası üzerine yerleştirilen coil ile manyetik indüksiyon yoluyla hedeflenen beynin bölgesinde elektrik alan oluşturmaktadır. Genellikle yüksek frekanslı TMU (>5 Hz) kortikal eksitabilitiyi artırırken, düşük frekanslı TMU (<1 Hz) kortikal eksitabilitiyi azaltmaktadır (119). DEHB'li bireyler üzerinde 3 çift-kör kontrollü randomize ve bir açık etiketli TMU çalışması yayımlanmıştır. Bloch ve arkadaşları tarafından yapılan pilot çalışmada sağ DLPFK üzerine uyarım yapılmıştır ve dikkat skorlarını arttırıcı etkisi bulunmuştur. Gomez ve arkadaşları tarafından yürütülen açık etiketli çalışmada derin TMU uygulamasının güvenilirliğinin test edilmesi hedeflense de dikkat ve hiperaktivite ölçeklerinde düzelme saptandığı belirtilmiştir (120). Derin TMU kullanan diğer iki çalışmada hem bilateral hem de sağ dorsolateral aktif uyarım ile sham uygulaması arasında fark saptanmamıştır (121,122).

Transkraniyal doğru akım uyarımı ile ilgili bilgiler ve yürütülen çalışmaların sonuçları detaylı olarak ayrı bir bölümde açıklanmıştır.

9) DEHB'DE YAPISAL BEYİN DEĞİŞİKLİKLERİ

DEHB'li olguları sağlıklı olgularla karşılaştıran ve beyin anatomik bölgelerini inceleyen Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) çalışmalarının ilk odağı, beyin yapılarının hacim ve morfolojik değişiklikleri olmuştur. Yapılan meta-analizlerde DEHB'li olgularda beyin global hacminin ve gri cevher hacminin normal popülasyona göre daha az olduğu gösterilmiştir (123,124). Bazı çalışmalarda DEHB'li olgularda beyaz cevher hacminin normal popülasyondan daha az olduğunu gösterirken (123), bazı çalışmalarda anlamlı fark bulunamamıştır (125). Kontrol gruplarına göre DEHB tanılı bireylerde subkortikal yapıları araştıran birçok çalışmada ise bazal gangliyonlarda hacim azalması gösterilmiştir (126,127).

Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde, DEHB gruplarında nukleus akkumbens ve amigdala daha belirgin olmak üzere kaudat, hipokampus ve putamen'in hacmi kontrol grubuna nazaran daha küçük olarak bulunmuştur (128).

Yüzey temelli gri madde ölçümlerinde, Total kortikal hacmi ölçmek amacıyla korteksin yüzey alanına ve kalınlığına bakılmaktadır. Kortikal kalınlığı hedefleyen birçok çalışmada çocuk ve erişkin DEHB gruplarında kontrollere göre frontal, prefrontal, parietal, temporoparietal ve oksipital bölgelerde kortikal incelme gösterilmiştir (129,130). Korteksin yüzey alanını araştıran çalışmalarda ise DEHB gruplarında kontrollere göre beyin tamamında kortikal yüzey alanının küçüklüğü gösterilmiş olup, gruplar arasındaki farklılıklar en çok prefrontal, parietal, temporal ve sol oksipital loblarda bulunmuştur (130–133). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada DEHB'de kortikal hacim azalmasının, kortikal kalınlıktan çok kortikal yüzey alanı ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür (131).

Beyaz cevher bağlantılarını inceleyen diffüzyon tensor görüntüleme çalışmalarının sonuçlarını derleyen bir meta-analizde beyaz cevher yolaklarında değişmiş (bazılarında artmış bazılarında azalmış) fraksiyonel anizotropi saptanmıştır. Analiz edilen çalışmaların en yaygın bulgusu, DEHB'li olgularda hemisferlerleri birbirine bağlayan korpus kallosumun atipik interhemisferik bağlantısıdır (134). Yakın zamanda yapılan bir traktografi analizinde, normal popülasyona kıyaslandığında DEHB'li çocuklarda değişmiş prefrontal ve striatal bağlantılar saptanmıştır (135). Bir başka çok değişkenli analizde ise azalmış frontal akkumbal beyaz cevher bağlantısalılığı saptanmıştır (136).

a. DEHB'DE NÖROPSIKOLOJİK PERFORMANS VE İLİŞKİLİ FONKSİYONEL BEYİN DEĞİŞİKLİKLERİ

i. DEHB'de Nöropsikolojik Test Performansları

DEHB, erken çocukluk döneminde başlayan ve temel belirtilerinin yüksek oranda erişkin dönemde de devam edebildiği saptanan nörogelişimsel bir bozukluktur. Prefrontal korteks lezyonlarında görülen hiperaktivite, distraktibilite ve dürtüsellik belirtilerinin yürütücü işlev bozukluğu ile birlikteliği saptayan çalışmalar, prefrontal korteksin bazal ganglia ve talamusla bağlantılar kurarak aracılık ettiği yürütücü işlev bozukluğunun DEHB'nin temelinde olduğunu düşündürmüştür. Bu bağlamda DEHB'yi yürütücü işlev bozukluğu ile ilişkilendiren farklı modeller ortaya atılmıştır (137). Yürütücü işlev bozukluğu katekolaminlerin salınımı ile modüle edilen prefronto-striatal devrelerin anormalliklerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Barkley'nin ve Brown'ın yürütücü işlevler modelleri, DEHB'de yürütücü işlevlerin bozukluğunu açıklayan iki önemli görüştür (138). Barkley DEHB belirtilerinin beyin davranışsal inhibisyon bozukluğu ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir. Modeline göre davranışsal inhibisyon ile ilgili yürütücü işlevler çalışma belleği, motivasyon, afekt ve genel uyarılmışlık düzeyinin düzenlenmesi, dilin içselleştirilmesi, davranışın analizi ve sentezidir. Bu modele göre inhibitör kontrol eksikliğinin olması DEHB'li bireylerin davranışlarını daha iyi hale getirmek için diğer yürütücü kontrol stratejilerini kullanmasını engeller (139). Brown ise DEHB'de yürütücü işlev yetersizliğine ilişkin altı kümeden oluşan bir model önermektedir. Aktivasyon kümesi planlamayı, öncelik belirlemeyi ve göreve başlayabilmeyi içermektedir. Odak kümesi göreve odaklanmayı, dikkati sürdürmeyi ve görevler arası dikkati kaydırmayı kapsamaktadır. Çaba kümesi ise uyanıklığın düzenlenmesini, çabanın sürdürülmesini ve işleme hızını içerir. Emosyon kümesi engellenmeyle başa çıkabilmeyi ve emosyonların düzenlenmesini; bellek kümesi çalışma belleğinden faydalanmayı ve geri çağırmayı; eylem kümesi ise davranışların gözetimi ve düzenlenmesini kapsamaktadır (140).

DEHB'nin oluşumu çalışma belleği ve yanıt inhibisyonu gibi spesifik alanlarla ilişkilendiren bu modellerin yanı sıra bazı çalışmalarda genel bir yürütücü işlevler zayıflığı ile ilişkilendirilmiştir. (6,138,141,142).

Willcutt ve arkadaşları DEHB’de yürütücü işlevleri araştıran 83 çalışma derledikleri meta-analizde DEHB gruplarının kontrol gruplarına göre bütün yürütücü işlev tasklarında daha düşük performans gösterdiklerini saptamışlardır. Yürütücü işlevler arasında DEHB ile ilişkisi en kuvvetli olan yürütücü işlevlerin yanıt inhibisyonu, vijilans, çalışma belleği ve planlama olduğunu önermişlerdir (7). Bu işlevle ilgili verilen task esnasında yapılan fonksiyonel görüntüleme çalışmaları bir sonraki bölümde incelenmiştir.

ii. Nöropsikolojik Performansla İlişkili Fonksiyonel Beyin Görüntüleme Çalışmaları (fMRG)

DEHB etiyojisinin aydınlatılmasında beyin görüntüleme çalışmalarına oldukça büyük bir önem verilmektedir. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG), günümüzde beyin haritalaması ve bilişsel araştırmalarda yaygın olarak kullanılan, beyindeki nöronal aktiviteyi saptamaya dayalı bir yöntemdir. Beyin aktivitelerini saptama özelliği kan oksijen seviyesi bağımlı (BOLD kontrastı) adı verilen ve nöronal aktivasyon sırasında bölgesel kan akımındaki artışın oksijen kullanımındaki artıştan daha fazla olması prensibine dayanmaktadır (143).

Son 20 yılda, DEHB’li olgular üzerinde çok sayıda fMRG çalışması yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğunluğu task kullanarak DEHB’de farklı bilişsel işlevleri araştırırken (144), bir kısmı dinlenim durumunda iken DEHB’de fonksiyonel ağları araştırmayı hedeflemiştir (145).

Task temelli fMRG yönteminde görüntüleme esnasında katılımcıların belli bilişsel işlevleri tetikleyen tasklar esnasında aktive olan beynin bölgeleri tespit edilmektedir. Hem taskın hangi beyin bölgeleri ile ilişkili olduğu araştırılmakta hem de ilişkili bölgelerdeki aktivasyon seviyesi incelenerek sağlıklı gruba göre değişiklikler tespit edilmektedir (146).

Hart ve arkadaşları, yedisi erişkinlerde yapılan yirmi bir çalışmayı derledikleri meta-analizde DEHB sağlıklı kontrollere göre motor yanıt inhibisyonunda kilit rol oynayan sağ inferior frontal korteks (İFK), anterior insula, yardımcı supplemter motor alan (SMA), anterior singulat kortekste (ASK), sol striatum ve sağ talamusta kararlı bir hipoaktivasyon tespit etmişlerdir. (147)

İnhibisyon ile ilgili tasklar, motor yanıt inhibisyonu ve uygunsuz uyaran inhibisyonu diye ikiye ayrıldığında ise, DEHB’li olgularda motor yanıt inhibisyonu tasklarında aktivasyon azlığı

belirgin bir şekilde sağ hemisferde ve SMA’da saptanırken, uygunsuz uyaran inhibisyonu tasklarında ise sol ASK disfonksiyonu saptanmıştır (148). Bu sonuç SMA’nın motor inhibisyonadaki önemli rolü ve uygunsuz uyaran inhibisyonundaki ASK’nın önemli rolü ile açıklanmaktadır (148,149)

Dikkat ile ilgili birçok taskı (rn. seçici, bölünmüş ve sürekli dikkat taskları) kullanan ve çoğu pediatrik popülasyonda yapılan 13 fMRG çalışmasını inceleyen bir meta-analizde DEHB gruplarında kontrol gruplarına göre sağ hemisferde, sağ DLPFK, sağ inferior parietal korteks, talamik pulvinar, kaudatin kuyruğu bölgelerini içeren fronto-basal ganglia-thalamo-parietal ağında hipoaktivasyon bulunmuştur. Bu bölgeler görsel mekânsal dikkat ağının bir kısmını oluşturmaktadır. Posterior pariyetal, prekuneus ve talamik pulvinar bölgeleri spasyal konumların reprezentasyona ve ona yönelmeye aracılık eder, anterior DLPFK hedef tespiti, seçici dikkat, dikkati yönlendirme ve uyanıklıktan sorumludur (150).

Zamanlama fonksiyonları ile ilgili olan zaman ayırımı, zaman tahmini, motor zamanlama ve zamansal indirim (dl ne kadar uzaksa değeri o kadar az) ile ilgili taskları içeren 11 fMRG çalışmasını derleyen bir metaanalizde sol inferior frontal korteks, sol inferior parietal lob ve sağ lateral serebellumda kararlı bir hipoaktivasyon saptanmıştır (151). İlginç bir şekilde fonksiyonel bozukluklar zamanlama ile ilgili tasklarda sol hemisferde daha belirgin saptanırken, dikkat ve inhibisyon ile ilgili tasklarda sağ hemisferde daha belirgin olarak saptanmıştır. Bu bulgu dikkat ve inhibisyon fonksiyonlarının daha çok sağ hemisferle ilişkili olduğunu saptayan çalışmalarla uymaktadır (152,153). Zamansal fonksiyonlar ise bilateral frontal, insular ve striatal bölgeler ile ilişkilidir (151).

Çalışma belleği ile ilgili olan N-geri taskı kullanan fMRG çalışmalarının bir meta-analizinde kontrol grubuna göre DEHB grubunda bilateral olarak orta ve superior PFK’te ve sol Medial Frontal Korteks ve ASK’te hipoaktivasyon saptanmıştır (154). Başka bir çalışmada DEHB’li ocuk ve erişkinlerde, vizyospasial çalışma belleği taskında çalışma belleği yüküne göre iki farklı bulgu saptanmıştır. Yüksek alışma belleği yükü altında İFK pars operkulariste aktivasyon artışı saptanırken, düşük çalışma belleği yükü altında İFK’nin triangular bölgesinde hipoaktivasyon saptanmıştır. (155)

iii. Dehb'de Geniş Ölçekli Nöronal Ağlar

Sokunbi ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada task temelli DEHB fMRG çalışmaları sonuçlarının tutarsız çıkabildiğini belirtilmiştir. Bu tutarsızlığın farklı tasklar, ek hastalıklara sahip olma ve farklı yaşlarda hasta alınmasından dolayı olabileceği gibi, çok benzer task kullanıldığı çalışmalarda bile farklı sonuçlar elde edilebilmiştir. Bu nedenle, DEHB'de güvenilir sonuçlar elde etmek için task temelli çalışmalar yanında istirahat halinde çekilen fMRG (rsfMRG) çalışmaları alternatif olarak önererek verilerinin beyin ağları arasındaki fonksiyonel bağlantıları araştırmak için güvenilir bir yöntem olabileceği belirtmişlerdir (145). Yeo ve arkadaşlarının 1000 sağlıklı gönüllü üzerinde yaptığı rsfMRG çalışmasında beyinde belirgin olarak farklı kişilerde replike olan 7 kortikal konnektivite paterni farketmişlerdir. Bu konneksiyon profilleri geniş ölçekli nöronal ağlar olarak adlandırılmıştır. Geniş ölçekli nöronal ağlar; frontoparietal ağ, dorsal ve ventral dikkat ağları, görsel ağ, limbik ağ, sensorimotor ağ ve default ağdan oluşur (156).

Task temelli fMRG çalışmaları beyin devrelerinin gerekli elemanlarını ortaya çıkarmıştır. Fakat her bir çalışma taskın dar bir açısı ile beynin yapısını göstermiştir. Bu dar açılar ve gösterdiği yapılar metaanalizlerde birleştirildiğinde geniş ölçekli sinir ağları belirmiştir (157). Bu ağları araştırma konusunda task temelli rsfMRG yönteminden çok dinlenim durumunda çekilen rsfMRG yöntemi daha etkilidir. Yapılan rsfMRG çalışmaları Fronto-parietal ağ (yürütücü kontrol sistemleri), Default ağ, dorsal ve ventral dikkat ağları, somatomotor ağ ve görsel ağ hem laboratuvarlarda hem de geniş klinik popülasyonlarda tanımlamıştır (158,159).

a) Fronto-Paryetal Ağ

Yürütücü kontrol devresi olarak da bilinen fronto-paryetal ağ, lateral frontal pol, ASK, DLPFK, aPFK, lateral serebellum, anterior insula, kaudat ve inferior parietal lobu içermekte. Mekansal ve kavramsal olarak default ağ ve dorsal dikkat ağı arasında ara sistem olarak konumlandırılmaktadır (160). Anlaşıldığı gibi task temelli fonksiyonel görüntülemelerin önerdiği fronto-striatal-serebeller modeldeki hemen hemen bütün yapılar bu ağa dahildir.

Bu ağ genelde çaba gerektiren ve akılda tutulması gereken kurallar isteyen kognitif tasklar esnasında aktive olmakta ve hedefe yönelik davranışları desteklemekte, özellikle karar verme ve sorun çözmede rol oynamaktadır. Ağın farklı alanları farklı işlev görmektedir. Frontoparietal devrede mental reprezentasyonlar online tutulur, bazal ganglia girişimleri bu fikirlerin

manipulasyonunun ve güncellemesine izin verir. Serebellum ise kortikal çalışma belleğinin içeriğini yeni yanıtlar uyarlamayı ve otomatize etmeyi kolaylaştırmak için kaydediyor gibi görünmektedir (161–163). Daha önce bahsettiğimiz bölgelerde task esnasında hipoaktivasyon saptanırken, dinlenim durumunda çekilen rsfMRG çalışmalarında da frontoparietal ağın hipoaktivasyonu DEHB’deki rolünü onaylamaktadır (164–166).

b) Dorsal ve Ventral dikkat ağları

Dorsal ve Ventral dikkat ağları beynin dikkat düzenleme sisteminin kilit unsurlarıdır. Ventral dikkat ağı, salyans (salience, dikkat çekicilik) ağı ile yakından ilişkilidir (167). Temporoparietal bileşke, supramarjinal girus, frontal operkulum ve anterior insula içermektedir. Ventral bilgi işlem akışı, kişinin ‘ne’ gördüğünü kaydeder ve genelde ‘ne’ yolağı veya obje tanıma yolağı olarak adlandırılır (168). Dorsal dikkat ağı ise intraparietal sulkus ve frontal göz alanını içermektedir. Bu ağ değişen çevre koşullarına uyum sağlamak amacıyla dikkat odağını değiştirmek ve mekansal dikkati kontrol etmek ile ilgili yapıları içermektedir (152). Dorsal/paryetal bilgi işlem akışına genelde obje konumu veya ‘nerede’ yolağı adı verilir ve diğer bölgelerle de bağlantı kurarak ‘nasıl’ a (örn. nesnenin nasıl tutulacağı) karar verilir (169,170). Litreatürde ventral dikkat ağının DEHB’de rolü ile ilgili açık kanıtlar bulunmazken, dorsal dikkat ağı ile ilgili presantral ve paryetal bölgelerdeki anormallikle DEHB’de saptanmaktadır (171–173).

c) Görsel Ağ

Görsel ağ, oksipital lob, lateral temporal bölge ve superior parietal lobülü içermektedir. Bu ağ, hem dorsal ve ventral dikkat ağlarını desteklemekte hem de bu ağlarla etkileşim halindedir. Böylece dikkatin sürüdüldüğünü desteklemekte (174) ve dışsal ve alakasız uyarılara dikkatin yönelmesini engellemektedir (175).

d) Somatomotor Ağ

Primer motor korteks, primer ve sekonder duysal kortiksler, suplemler motor korteks, ventral pre motorkorteks, putamen, talamus ve serebellum’dan oluşmaktadır. DEHB’li olgulardaki motor beceri kusurları ve hiperaktivite ile ilişkili olabilir. Fakat sistematik bir şekilde araştırılmamıştır. Ayrıca DEHB’lilerde motor bozuklukların varlığı, psikostimulanlardan olumlu yanıt alınmasını öngörür (176). Erişkin DEHB olguları üzerinde yapılan bir çalışmada sensorimotor ve zamanlama becerileri ile ilgili olan paced ve unpaced tapping taskı esnasında

motor ve premotor korteks yanında zamanlama ile ilgili bölgede hipoaktivasyon saptanmıştır (177).

e) Default Ağ (dinlenim durumu)

Dinlenim Durumu Ağı, anterior medial prefrontal korteks (aMPFK) ve Posterior singulat korteksten (PSK) ve iki alt sistem olan dorsomedial prefrontal korteks (dMPFK) ve Medial Temporal Lobdan (MTL) oluşmaktadır. Andrews, Hanna ve arkadaşları kendilikle ilgili şimdiki zamana ait kognitif işlemlerle dMPFK alt sisteminin aktive edildiğini, kendiliğin geleceği ile ilgili kognitif işlemler esnasında ise MTL alt sisteminin aktive edildiğini ileri sürmüştür (178). Default ağ'ın kişilerin gelişiminde ve bütün psikiyatrik hastalıklardaki rolü dikkat çekicidir (167).

Dinlenim durumu ile özdeşleşen default ağ dinlenim durumunu eşlik eden dalıp gitmeler (daydreaming) ve dış uyaranlardan bağımsız düşünceler gibi durumlarla ilişkilendirilmektedir. Ayrıca insanın geçmişi veya geleceği ile ilgili spontan düşünceleri default ağın fonksiyonları ile ilgilidirler (179). Tahmin edileceği üzere, spontan düşünceleri nedeniyle sürekli dikkati dağılan ve rüya aleminde olma hali (daydreaming) olan DEHB olgularında default ağ'ın bazı bölgelerinde hiperaktivasyon saptanmakta ve aktivasyon artışı tasklar esnasında devam etmektedir. Yapılan çalışmalarda taskla ilişkili bölgelerde hipoaktivasyon dışında task esnasında deaktive olması gereken default ağ'ın bazı bölgelerinde hiperaktivasyon saptanmıştır. DEHB'li gruplarda kontrollere uygunsuz uyaran inhibisyonu tasklarında default ağ'ın rostromedial prefrontal korteksi bölgesinde aktivasyon artışı gösterilirken (147), dikkat zamanlama ve motor inhibisyon tasklarında default ağın posterior singulat ve prekuneus bölgesinde de aktivasyon artışı gösterilmiştir (147,180). Ayrıca kognitif kontrol, duygu işleme ve ödül tasklarında oksipital bölgelerinde hiperaktivasyon saptanmıştır (181). Bu sonuçlar, kognitif tasklarda default ağın deaktivasyon yetersizliğinin DEHB'de tipik bir özellik olduğu, distraktibilite ve task performans düşüklüğü ile ilgili olabileceğine dair kanıtları desteklemektedir (182,183). Bu yüzden DEHB olgularında sağlıklı bireyler gibi çalışma belleği veya dikkat yükü arttıkça anterior ve/veya posterior "default mod" bölgelerini deaktive edememektedirler(183,184). Dahası default ağın deaktivasyonu ne kadar yetersiz olursa task performansı o kadar kötü olur (183). Aynı zamanda deaktivasyon yetersizliğinin DEHB'li olguların içsel uyaranları kontrol etme zorlukları ve dolayısıyla dışsal uyaranlara karşı dikkatsiz olmaları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (185).

Özetle, dinlenme ağı bilişsel kaynakları kendiliğe ve içsel uyaranları işlemeye yönlendirmek için diğer ağlarla rekabet içindedir (186). DEHB’de diğer ağlar dinlenme ağını bastırmakta yetersiz kalır ve dolayısıyla kişinin dikkati sürekli içsel uyaranlara yönelir (187). Bu nedenle farklı zamanlarda dinlenme ağının farklı derecelerde baskılanma yetersizliği dikkatin birey içi değişkenliği (intraindividual variability) açıklayabilir (188). Tahmin edileceği üzere dinlenme ağı ve Fronto-parietal kontrol ağları arasında negatif korelasyon ne kadar fazla olursa, davranışsal performans o kadar iyi olur (186). DEHB’deki dinlenme ağının önemli rolünü ileri boyuta taşıyan bazı araştırmacılar DEHB’nin bir “default network bozukluğu” olduğunu ileri sürmüştür (189). Ayrıca çalışmalarda metilfenidat tedavisi ve yüksek motivasyonun dinlenme ağını bastırmayı kolaylaştırdığı tespit edilmiştir (190,191).

Yakın zamanda fMRG çalışmalarının, Yeo ve ark. tarafından tanımlanan geniş ölçekli ağlara göre incelendiği bir metaanalizde, Çocuklarda DEHB’ye bağlı hipoaktivasyon belirgin olarak Ventral dikkat ve frontoparietal ağlarda saptanırken, dinlenme (%37), ventral dikkat (%23) ve somatomotor ağlarda (%22) hiperaktivasyon saptanmıştır. Erişkinlerde ise, hipoaktivasyon belirgin olarak frontoparietal ağda (%97) saptanırken, görsel (%41), dorsal dikkat (%33) ve dinlenme(26%) ağlarında hiperaktivasyon saptanmıştır. Hiperaktif görsel ve dorsal dikkat ağlarının kompensasyonun büyük kısmını üstlendiği düşünülmüştür (192).

B. TRANSKRANİYAL DOĞRU AKIM UYARIMI UYGULAMASI

1) Tarihçe

Elektrik uyarım ile ilgili ilk kanıt, Antik Yunan’da Plato ve Aristo’nun torpido balığının elektriğiyle şifa verici etkiler oluşturulabileceği ile ilgili söylemlerine dayanmaktadır. Transkraniyal uyarım ile ilgili ilk kanıt ise Roma İmparatorluğu zamanında imparatorun doktoru olan Scribonius Largus’un kafa taşı üzerine konan canlı torpido balığının baş ağrılarını tedavi edebildiğine dair anlatımlarına dayanmaktadır. 11. asırda ise müslüman tabip olan İbn-sidah torpido balığının epilepsi tedavisinde kullanımını önermiştir (193).

Serebral eksitabilite ve aktivite modülasyonu amacıyla yapılan beynin elektrik uyarımı yüz yüze yakın bir tarihe sahiptir. İlk transkraniyal uyarım çalışmaları eşik üstü nöronal uyarım başlatmayı ve böylece nöronal aktivite oluşturmayı hedeflemiştir (194). İnsanlarda invaziv olmayan beynin elektriksel uyarımı için ilk girişim 1980’de motor korteks üzerine uygulanan

kısa süreli, güçlü elektriksel akımların kas seğirmesine neden olabileceği gösterilerek yapılmıştır (195).

Modern tDAU'nun doğuşu 1998'de priori ve arkadaşlarının doğru akımın serebral korteksin eksitabilitesi üzerindeki etkisini test ettikleri araştırma ile gerçekleşmiştir. Sonra kısa zamanda güvenirliliği, toleransı ve yan etki azlığı nedeniyle potansiyel terapötik etkisine ilgi artmıştır (196).

Baştaki çalışmalarda 0.02-0.5 mA gibi aşırı düşük elektrik akımları denenmiş olup çok fazla değişkenlik gösteren sonuçlar bildirilmiştir. Daha sonraki araştırmalarda 1-3 mA akımları kullanılmıştır (197).

2) Fizyolojisi Ve Etki Mekanizması

Nöronlar elektriksel olarak uyarılabilir hücrelerdir ve fonksiyonları aksiyon potansiyellerin oluşturulmasına bağlıdır. Aksiyon potansiyeli dinlenme durumundaki membranın depolarizasyonu potansiyel eşiğine ulaşması ile oluşur. Nöron membranlarının potansiyeli hem elektrik ve kimyasal sinapsların afferent aktivitesi veya ekstrasinaptik maddelerin iyon kanalları ve resöptörleri aktive etmesi ile belirlenir.

Doğru akım uyarımı doğrudan nöronal dinlenme potansiyellerinin modülasyonu ve dolayısı ile uyarılabilirliği değiştirerek afferent aktivitenin aksiyon potansiyeli oluşturma özelliklerini değiştirir. Eğer doğru akım membran potansiyelini depolarize ederse aksiyon potansiyelinin oluşumu için daha düşük afferent aktivite gerekecektir ve böylece uyarılabilirlik artacaktır. Bunun aksine membran hiperpolarize olursa aksiyon potansiyelinin oluşması daha fazla afferent aktivite gerekecektir ve dolayısı ile uyarılabilirlik azalacaktır (198). Akut etki saniyeler sürese de uzun süren uyarımlar sonrası gecikmiş etki oluşmaktadır. Bu uzun gecikmiş etki uyarım zamanından itibaren 24 saate dek sürmektedir ve genelde uyarım esnasındaki etkilerin yönü ile gecikmiş etkilerin yönü aynıdır. Standart protokollerde anodal tDAU kortikal uyarılabilirliğini artırır. Gecikmiş etkileri LTP (uzun vadeli potansiyelizasyon) ile benzerlik gösterir. Katodal tDAU ise uyarılabilirliği azaltır ve gecikmiş etkileri LTD (uzun vadeli depresyon) ile benzerlik gösterir. Bu gecikmiş etkiler erken faz plastisitede yer alır. Bu nedenle uzun vadede nöroplastisite üzerindeki etkileri vurgulanmaktadır (194).

Araştırmalarda hem akut hem de gecikmiş etkilerin olduğu ve özellikle yineleyen uygulamalardan sonra daha uzun süreli gecikmiş etkilerin gözlenebildiği saptanmıştır (199–201).

Reseptör düzeyinde tDAU etki mekanizmalarını araştıran çalışmalarda NMDA, dopamin ve diğer bazı reseptörlerin rolü ile ilgili bulgular saptamıştır (202).

3) Yan Etki Profili

Standart tDAU uygulamalarında kullanılan akım beyin hasarı oluşturabilecek akımların altındadır. Hayvan çalışmalarında doğru akımla beyin hasarının oluşması için minimum 6.3-13A/m olması gerekir. Fakat standart uygulamalarda kullanılan akım bu değerin çok altındadır (<40 dakika, < 4 miliamper). 1000 hastaya 33,200 seans gözden geçiren gözden geçirmede ciddi ve dönüşü olmayan herhangi bir yan etki gözlemlenmemiştir (203). Bununla birlikte daha hafif ve geri dönüşlü yan etkiler rapor edilmektedir. En sık gözlenen yan etkiler uygulama esnasında kaşıntı ve yanma hissidir. Uygulama sonrasında ise hafif kızarıklık oluşabilir. Bazı olgularda baş ağrısı ve yorgunluk hissi bildirilmiştir (203,204). Bipolar hastalarda bazı vakalarda manik kayma bildirilmiştir. Fakat bir kısmında tDAU dışında AD kullanımı mevcuttur. Ayrıca çoğu epizod tDAU uygulaması durdurulduktan veya duygudurum düzenleyici eklendikten sonra birkaç gün içinde sonlanmıştır (205,206).

4) Klinik Araştırmalar

tDAU uygulamaları, TMU uygulamaları ile kıyaslandığında daha ucuz, kolay ve daha az yan etki oluşturması nedeniyle araştırmacıları bir çok nöropsikiyatrik hastalık üzerinde tDAU'nun etkisini araştırmalarını teşvik etmiştir (203).

Yapılan çalışmalarda tDAU'nun farklı nöropsikiyatrik hastalıklarda umut vadeci terapötik etkisini göstermiştir. Ayrıca sağlıklı popülasyonda farklı kognitif işlevleri geliştirdiği rapor edilmiştir (207).

Major depresyon tDAU'nun ortaya çıkışından itibaren tDAU'nun ilgi odağı olmuştur ve bir çok çalışmada olumlu etkiler saptanmıştır. Bu çalışmalarda tDAU'nun klinik etkinliğinin antidepresanlarla karşılaştırılabilir düzeyde olduğu, ayrıca tDAU'nun antidepresan etkisinin daha erken ortaya çıktığını ifade edilmiştir. Dahası tDAU uygulamasını antidepresan ilaçlarla kombine eden çalışmalarda tDAU'nun eklenmesinin kümülatif bir etki ortaya çıkarabileceği gözlemlenmiştir (208). FDA onayı olmayan tDAU, üçüncü sıra tedavi olarak CANMAT 2016 tedavi kılavuzuna girmiştir (209). Ayrıca tDAU'nun etkisi, farklı protokoller uygulayarak Alzheimer hastalığında, DEHB'de, şizofrenide, bipolar bozuklukta, OKB'de, tinnitusta ve bağımlılıklarda araştırılmıştır (194,210) .

C. DEHB'DE TDAU'UNUN ETKİSİNİ DEĞERLENDİREN ÇALIŞMALAR

Tez yazım tarihine dek yayınlanmış çalışmaları gözden geçirdiğimizde tDAU'nun çocuk ve erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu üzerine etkisini araştıran 11 çalışma tespit edilmiştir. Munz ve ark. ile Prehn-Kristensen ve ark. Tarafından yürütülen iki çalışmada yavaş osilatuar (titreşimli) tDAU kullanılmıştır bu nedenle detayları bu bölümde yer almamıştır (211). Geri kalan 9 çalışmada klasik tDAU yönetim kullanılmıştır. Çalışmaların 6'sı randomize çift-kör sham kontrollü, 2'si tek-kör cross ve biri açık etiketlidir. Çalışmaların tasarımı, örnekleme ve diğer detayları aşağıdaki tablo 1'de özetlenmiştir (Tablo 1).

Erişkin DEHB tanılı bireylerde tDAU'nun etkisini araştıran üç araştırma mevcuttur. İlk çalışma Cosmo ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yapılmıştır. 60 kişiden oluşan erişkin DEHB'li grup üzerinde yapılan randomize çift-kör sham kontrollü olan araştırmada sol DLPFK üzerine anodal uyarım ve sağ DLPFK üzerine katodal uyarım tek seans şeklinde uygulanmıştır. Uygulamanın DEHB'de bozulan inhibitör kontrol işlevi üzerindeki etkisini araştırmak için katılımcılara uygulama öncesi ve sonra inhibitör kontrol ile ilgili olan Go/no-go testi uygulanmıştır. Sham akım grubu ile aktif akım grubu arasında fark bulunmamıştır. Fakat hem tek seans uyarım uygulanması hem de düşük akım kullanılması (1mA) ile ilgili olabileceği düşünülmüştür (212).

Cachoeira ve arkadaşlarının 17 DEHB'li hasta üzerinde randomize çift kör sham kontrollü yaptığı araştırmada 5 gün boyunca günde 20 dakika süren 2mA uyarım seansları uygulanmıştır. Uygulamada anod sağ DLPFK üzerinde katod ise sol DLPFK üzerine yerleştirilmiştir. DEHB belirtileri erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu kendi bildirim ölçeği (ASRS) ve Sheehan yeti yetimi ölçeği (SDS) kullanılarak uyarım öncesi (0), son uyarım seansının hemen sonrasında, son uyarım seansından 1 hafta sonra, iki ve 4 hafta sonra 4 kere değerlendirilmiştir. Araştırmada dikkatsizlikle ilişkili olan sağ DLPFK'nın anodal uyarımı sham uygulamasına göre ASRS ölçeğine göre dikkati arttırdığı ve ASRS toplam puanı üzerinde trend düzeyde iyileştirici etkiye sahip olduğu ve etkinin uyarımdan 4 hafta sonra korunduğu saptanmıştır. Bu çalışmada nöropsikolojik değerlendirme yapılmamıştır (211).

2018 yılında Allenby ve arkadaşları 37 erişkin DEHB'li hasta üzerinde randomize çift kör sham kontrollü araştırma yapmışlardır. Araştırmada kognitif eğitim eşliğinde tDAU'nun etkisi

araştırmak üzere anodal sol DLPFK-katodal sağ supraorbital uyarımı N-geri taskı eşliğinde uygulanmıştır. Uygulama haftada 3 seans olmak üzere 2 hafta sürmüştür. Uyarım öncesi, son seanstan hem sonra ve 3 gün sonra sürekli performans testi (SPT) ve stop signal testi (SST) uygulanmıştır. Uyarım sonrasında SPT testinde yanlış pozitif sayısının azaldığı saptanmıştır. Bu sonuç anodal sol DLPFK uyarımının DEHB'nin ana boyutlarından olan dürtüselliği azalttığı şeklinde yorumlanmıştır (213).

Çocuk ve ergen DEHB'li gruplar üzerinde yapılan tDAU araştırmalarının hepsi Tablo 1'de özetlenmiştir. Araştırmalar incelendiğinde iyi organize edilen ve gelecek çalışmalar için önemli bilgi sağlayan çalışmaları aşağıda detaylı bir şekilde ele alınmıştır.

Soltaninejad ve arkadaşları, randomize çift-kör sham kontrollü 'cross over' olan araştırmasında uyarım esnasında ölçüm yaparak (online) tDAU'nun DEHB'de bozulan yürütücü işlevlerin önemli bir komponenti olan inhibitör kontrol üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Araştırmaya dahil edilen 20 hastaya toplam 3 seans olmak üzere en az 72 saat arayla birer cross over seansı uygulanmış ve uygulama esnasında uyarımın 7. dakikasından itibaren tasklar verilmiştir. Katılan her hastaya hem anodal hem sham hem katodal sağ DLPFK uyarımı verilmiştir. Değerlendirmek için stroop ve Go no-Go testlerini kullanmışlar. Araştırmada en önemli bulgusu ise katodal sol DLPFK uyarımının anodal ve sham uygulamalara göre inhibitör kontrol ile ilgili olan go/no-go testinin inhibisyon aşamasındaki doğru sayısını artırmıştır. Bu etki katodal sol DLPFK uyarımının transkallosal bağlantılar yoluyla sağ DLPFK aktivasyonunu artırması ile açıklanabileceği ve sağ anodal DLPFK uyarımının aynı etkiyi gösterebileceği düşünülmüştür. Anodal sol DLPFK uyarımı ise Go/no-Go testinde sürüdülen dikkat ile ilgili go fazında doğru yanıt sayısını artırdığı saptanmıştır. Araştırmacılar anodal sol DLPFK uyarımının transkallosal bağlantılarla sağ DLPFK'ı inhibe ederek inhibisyonu azaltmış olabileceği ve böylece go/no-go taskının go fazında basmayı kolaylaştırmış olabileceği şeklinde yorumlanmışlardır (214).

Bandeira ve arkadaşları 9 DEHB'li hasta üzerinde yaptıkları açık etiketli çalışmada, görsel dikkat ve görsel çalışan bellek ve inhibitör kontrol üzerinde anodal sol DLPFK ve katodal supraorbital uyarımın offline etkisini (uyarım seansı bittikten sonra ölçüm yaparak) araştırmışlardır. Günde bir uyarım seansı olmak üzere 5 gün süren uyarımların ardında tekrarlanan testlerde görsel dikkat testinin bazı alanlarında ve inhibitör kontrol taskında iyileşme

saptanmıştır. Sonuç olarak tDAU'nun bilgi işlem hızı, set değiştirme ve uyarıyı tespit etme üzerinde olumlu yönde etkili olabileceğini önermişlerdir (215).

fMRG kullanarak çalışma belleği taskı esnasında yapılan uyarımın etkisini araştıran Sotnikova ve arkadaşlarının çalışmasına 16 DEHB'li çocuk dahil edilmiştir. Hastalara sol DLDPK üzerine yerleştirilen anodal tDAU uygulaması esnasında N- geri çalışma belleği taskı verilmiştir ve o esnada fMRG yöntemiyle değişimler kaydedilmiştir. Araştırmada uyarım sonrasında aktivasyon artışı uyarılan bölgeye sınırlı olmayıp sol premotor korteks, sol SMK ve precuneusta da saptanmıştır. Bu sonuç tDAU'nun etkisi uyarım alanında kısıtlı kalmadığını ileri süren çalışmalarla uyumludur (216).

Breitling ve arkadaşları ise sağ inferior frontal girus (rIFG) üzerine yerleştirilen anodal uyarımın uygunsuz uyarı kontrolü üzerine etkisini araştırmışlardır. 21 DEHB'liden ve 21 sağlıklı katılımcıdan oluşan iki grupta olan her bireye rIFG üzerinde birer katodal uyarım, anodal uyarım ve sham seansı uygulanmıştır. Üç seansın sonrasında gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Fakat ilk seansın etkisi ayrı olarak incelendiğinde anodal uyarım grubunda sham grubuna göre toplam hata sayısı ve reaksiyon zamanı ölçümlerinde düzelme saptanmıştır. Bu sonuç diğer seanslara göre ilk seansta taskla ilk sefer karşılaşan hastalarda artan kognitif yükün tDAU'nun etkinliğinin artmasına ve fark edilmesine neden olduğu şeklinde yorumlanmıştır (9). Nejati ve arkadaşlarının çalışmasının özeti ile Soff ve arkadaşlarının çalışmasının özeti tablo 1'de verilmiştir (217,218).

Tablo 1: DEHB İle İlgili Yapılan TDAU Çalışmalarının Özeti

Araştırma Özellikler	Cosmo 2015 (Erişkin)	Cachoei 2017 (Erişkin)	Allenby ve ark. 2018 (erişkin)	Nejati . (2017) 1. deney	Nejati ve ark. (2017) 2. deney
Metod (tasarım)	Randomize çift-kör Sham kontrollü	Randomize çift-kör Sham kontrollü	Randomize çift- kör Sham kontrollü Cross-over	Randomize çift-kör Sham kontrollü	Randomize çift-kör Sham kontrollü
Örneklem Sayı (N)	60	17	37	15	10
Yaş grubu	Erişkin	Erişkin	Erişkin	Çocuk	Çocuk
Uygulama Sıklığı	Tek oturum	Arda arda 5 gün (Günde bir oturum)	1.,3. ve 5. günde 3 oturum	Tek oturum	Tek oturum
Uyarım Süresi Kullanılan Akım	20 dk 1mA	2 mA 20 dk	20 dk 2mA	15 dk 1mA	15 dk 1mA
Aktif Uygulama Bölgesi	Anodal sol DLPFK	Anodal sağ DLPFK Katodal sol DLPFK	Anodal Sol DLPFK	Anodal sol DLPFK - Katodal sağ DLPFK	Anodal sol DLPFK - Katodal sağ OFK
Uygulanan Testler ve Ölçümler	Go no go EEG, ASRS MMSE AAQOL QEEG.	ASRS Sheehan	CPT SST	Go/No-Go, Stroop N-geri testi WCST	Go/No-Go Stroop N-geri testi WCST
Sonuç	Fonksiyonel beyin bağlantısal-lığında artış saptanmıştır	ASRS dikkat bölümünde ve Sheehan skorlarında azalma, total ASRS skorunda trend düzeyinde azalma, Etki uzun süreli korunuyor.	CPT'de dürtüsüllük ile ilgili olan yanlış pozitif Skorlarında azalma	Stroop performansını ve N-geri hızını artırıyor.	No-go, WCST, ve N-geri testinde iyileşme.

Araştırma	Soff ve ark. 2017	Sotnikova ve ark. (2017)	Bandeira 2016	Breitling 2016	Soltaninejad 2015
Özellikler					
Tasarım	Randomize çift-kör Sham kontrollü crossover	Randomize çift-kör Sham kontrollü	Açık etiketli çalışma	Tek kör Cross-over	Tek kör Sham kontrollü Cross-over
Örneklem Sayısı (N)	15	16	9	21	20
Yaş grubu	Çocuk	Ergen	Ergen	Ergen	Ergen
Uygulama Sıklığı	5 gün, 2 hafta sonra cross over	Tek oturum	5 gün/ oturum	3 oturum 2 hafta sonra cross over	1 oturum 72 saat sonra cross over (1 aktif 1 sham)
Uyarım Süresi Kullanılan Akım	20 dk 1mA	20 dk 1 mA	30 dk 1mA	15 dk 1.5 mA	15 dk 1.5 mA
Uygulama Bölgesi	Anodal sol DLPFK ve Sham	Anodal Sol DLPFK ve sham	anodal Sol DLPFK	Anodal rİFG	Anodal sol DLPFK/ Katodal sol DLPFK/
Uygulanan Testler ve Ölçümler	FBB-ADHD Qb test (çalışma belleği/Go no go)	N-geri testi eşliğinde fMRG	Wechsler, WISC-3, (TAVIS-3), Corsi küpleri, sayı menzili, NEPSY-2	Flanker task	Stroop Go no go
Sonuç	Dikkat üzerinde Etkili bulunmuştur. etki 7 gün sonra da korunuyor.	uyarım yerine kısıtlı olmayan bağlantısallıkta ve aktivasyonda artış saptandı	TAVIS-3 ve NEPSY-2 inhibitör alt testte düzelme	Toplam yanlış yanıtlarda azalma- Inhibisyon Üzerinde Olumlu etki	katodal sol DLPFK uyarımı go/no go taskında inhibisyonu düzeltti. Anodal uyarım ise go performansı artırdı.

SST: Stop Signal Task, FBB-ADHD (Fremdbeurteilungsbogen für hyperkinetische Störungen: Almanca DEHB ölçeği), ICD'ye dayalı bir alman değerlendirme ölçeği, DLPFK: dorsolateral prefrontal korteks, AAQOL: Erişkin DEHB yaşam kalitesi ölçeği, MMSE: mini mental durum testi, NEPSY: nöropsikolojik gelişim değerlendirmesi, TAVIS-3: görsel dikkat testi. WISC-III: Wechsler Intelligence Scale for Children III.

V. GEREÇ VE YÖNTEM

A. ÇALIŞMA ÖRNEKLEMİ

İstanbul Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı Anabilim Dalı Genel Polikliniği'ne gelen ve DSM-5 Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı'nda yer alan Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ölçütlerine göre Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tanısı konan 18-40 yaş arası hastalardan oluşturulmuştur.

Örneklem büyüklüğü G Power 3 adlı bilgisayar programıyla hesaplanmıştır. Programda istatistiksel güç 0.8, Tip 2 hata oranı 0.2, grup sayısı 2 ve ölçüm sayısı 2 olarak girildiğinde örneklem büyüklüğü 22 olarak verilmekte olup katılımcı sayısı 22 olarak belirlenmiştir.

B. ARAŞTIRMA TASARIMI

Araştırma randomize, çift-kör paralel gruplu, sham-kontrollü bir çalışma olarak tasarlanmıştır.

a) İşleme Ölçütleri

- 1) 18-40 yaş arasında olmak, okuryazar olmak ve testlerde verilen yönergeleri anlayabilmek
- 2) En az ortaokul mezunu olmak
- 3) Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamış olmak
- 4) Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-5'te (DSM-5) tanımlanan DEHB ölçütlerini karşılamak
- 5) Sağlak olmak

b) Dışlama Ölçütleri

- 1) Klinik görüşmeyi ve testlerinin anlaşılmasını ve doldurulmasını engelleyecek nitelikteki akli ve fiziki engellilikleri olmak
- 2) Uygulanan DSM-IV Eksen-I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-1) doğrultusunda geçmişte ya da şimdi bipolar bozukluk, psikotik bozukluklar, alkol ve

madde kullanım bozukluğu ve yaygın gelişimsel bozukluk tanılarında herhangi birini almak

- 3) Değerlendirme esnasında major depresyon ve diğer affektif atakların olması, obsesif kompulsif bozukluk, Panik bozukluğu veya yaygın anksiyete bozukluğu varlığı.
- 4) Ağır nörolojik hastalık tanısı almak ya da geçmişteki nörolojik hastalıklara bağlı ağır sekeli bulunmak
- 5) Bilinç kaybının olduğu kafa travması öyküsü bulunmak
- 6) Beyin tümörü, beyin cerrahisi öyküsü veya kafa içi implantı olmak
- 7) Sigara ya da az miktarda alkol dışında psikoaktif madde kullanımı öyküsü olmak
- 8) Bilinen mental retardasyon tanısı olması
- 9) Solak ve çift elleri olmak

C. ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ

15.09.2018 – 01.03.2019 arasında kliniğimize başvuran hastaların tanınal görüşmesi yapılmıştır. DEHB tanısı kesinleşen 40 hasta araştırmamıza katılmayı kabul etmiştir. Araştırma işleme ve dışlama kriterlerine uygun olup olmadıkları açısından daha detaylı görüşme yapılmıştır. 40 hastadan 22'si araştırmamıza uygun bulunmuştur. Katılan bütün hastalar uyarım seansları ve testleri tamamlamıştır.

Tanınal görüşmeden sonraki gün (1.gün) hastalara bilişsel işlevleri değerlendirmek için Stroop Testi, Gözlerden Zihin Okuma Testi (Reading the Mind in the Eyes Test), İz Sürme A ve B Testleri, Benton Yüz Tanıma Testi, Sayı Menzili Testi, Londra Kulesi Testi ve Sürekli Performans Testi (SPT) den oluşan nöropsikolojik test bataryası uygulanmıştır Stroop Testi ve Londra Kulesi Testi, İleri-geri sayı menzili yapılmıştır. Ardından hastalar iki gruba randomize edilmiştir. Araştırmada kısıtlı randomizasyon yöntemlerinden olan permutasyon yöntemi kullanılmıştır. Randomizasyon bilgisayarda kod oluşturucu bir program aracılığıyla sağlanmıştır. Aktif ya da sham uygulamalar yapıldıktan sonra hastalara hangi uygulamanın yapıldığına ilişkin tahminleri sorularak kaydedilmiştir. Bu şekilde sahte akım uygulamasının aktif uygulamayı taklit etme başarısı değerlendirilmiştir. Randomizasyon listesini hazırlayan araştırmacı tıbbi cihazda çift-kör uygulama modunu açmış ve daha sonraki süreçlerde yer almamıştır. Cihazda hangi randomizasyon kodunun hangi uygulama tipini vereceği önceden tanımlıdır. TDAU

uygulamasını yapan kişi ile testleri yapan kişilerin farklı olması sağlanmıştır. Testleri yapan kişilerin hastalara yapılan uygulamanın aktif mi sahte mi olduğunu bilmemesi sağlanmıştır. Uygulamayı yapan kişi kendisine iletilen sıraya göre kodları cihaza girmiştir. Cihaz önceden tanımlanmış olan koda göre aktif ya da sham uygulama yapmış ancak çift-kör modunun özelliği olarak ekranda her iki uygulamada da aynı görüntüyü vermiştir. Bu sayede uygulamayı yapan kişinin de uygulamanın aktif mi sahte mi olduğunu bilmemesi sağlanmıştır. Uygulamayı yapan kişinin ayrıca hangi testlerin yapıldığını da bilmemesi ve test sonuçlarına erişiminin olmaması sağlanmıştır. Veri analizini yapacak olan kişi de farklı bir kişi olup hastaların aktif ya da sham grubunda olup olmadığını bilmemesini sağlamak adına aktif ve sham uygulama grupları “grup A” ve “grup B” şeklinde kodlanarak veri analistine sunulmuştur. Araştırmanın çift-kör tasarımı bu şekilde planlanmıştır.

Aktif gruba Aktif gruba ardışık beş gün boyunca beş kez sağ anodal transkraniyal Doğru Akım Uyarımı uygulaması; sham grubuna ise aşağıda betimlendiği şekilde ardışık beş gün boyunca beş kez sham uygulaması yapılacaktır. Son tDAU uygulamasından sonra (5.gün) hastalara bilişsel batarya yeniden uygulanmıştır. Araştırmada herhangi bir önemli yan etki beklenmemekle birlikte, uygulamadan sonra önce açık uçlu olarak daha sonra tDAU ile ilgili yazındakine benzer şekilde sorularla herhangi bir yan etki olup olmadığı sorgulanarak kaydedilmiştir.

D. ÖLÇÜMLER VE UYGULAMALAR

1. Transkraniyal Doğru Akım Uyarımı (tDAU) uygulaması:

Transkraniyal elektriksel doğru akım uyarımı uygulaması İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı Anabilim Dalı’nda yapılmıştır. Araştırma için ekte verildiği üzere CE işareti ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Ulusal Bilgi Bankası’na kaydı bulunan küresel ürün barkod kodu “23423417306045” olan Neuroconn DC-Stimulator adlı cihaz kullanılmıştır.

DC-Stimulator 9 voltluk bir pil ile çalışan, kafa üzerinden düşük akım (maksimum 2 mA) uygulaması ile beyin elektriksel uyarımı amacıyla kullanılan bir cihazdır. Bu düşük akım şiddetinin beyin sinir hücrelerinin ateşlenmesine yol açmadığı (dolayısıyla nöbete yol açmadığı) ancak sinir hücrelerinin zarlarındaki potansiyel farkı etkileyerek, hücrenin uyarılabilirliğini değiştirdiği gösterilmiştir. Günümüze kadar bu yöntem ile yapılmış çalışmalarda görülen en ciddi

yan etki elektrotların altında yanma hissidir. Bunu önlemek için, elektrotların uygun şekilde ıslatılması, iletkenliğin sağlanması ve gerektiğinde yerlerinin değiştirilmesi gerekebilmektedir.

İşlem için hasta rahat bir koltukta oturtuldu ve kafa yüzeyine önceden ıslatılmış sünger elektrotlar yerleştirildi. Bu elektrotların cihaz ile bağlantısı yapıldı. Vereceğimiz elektrik uyarısı 0'dan başlayarak yavaş yavaş 30 saniye içinde maksimum 2 mA (miliAmper)'e yükseldi. 20 dakika boyunca elektrik uyarısı verildi. Bittiğinde de aynı şekilde yavaş yavaş sonlandı. Anodal elektrot sağ prefrontal kortekse denk gelen bölgeye, katodal elektrot sol prefrontal kortekse denk gelen bölgeye konacak ve anodal-katodal uygulama eşzamanlı olarak gerçekleştirildi.

Sham grubundakilere yapılan sham uygulaması için yazındaki sahte akım(sham) uygulanan tDAU çalışmalarına benzer şekilde aynı işlemler tamamen aynı şekilde uygulandı ancak 30 saniye sonra cihaz otomatik olarak sonlandı. Yerleştirilen elektrotlar ise diğer gruba olduğu gibi 20 dakika sonra söküldü. Katılımcıların hangi grupta olduğunu bilmemesi için 20 dakika boyunca elektrotlar sökülmemiştir.

2. Sosyodemografik veri formu

Katılımcıların sosyodemografik bilgilerini değerlendiren bu formda yaş, cinsiyet, toplam eğitim, psikiyatrik özgeçmiş ve soygeçmiş ile ilgili bilgiler toplanmıştır. (Ek1)

3. Edinburgh El Tercih Anketi

On sorudan oluşan bu ankette katılımcılara yazı yazmada, resim çizmede, cisim atmada, makas, diş fırçası, bıçaklı kaşık, süpürge kullanmada, kibrit çakmada, kutunun kapağını açmada tercih ettiği eli sorulmaktadır. Buna göre her bireyin lateralite katsayısı (LQ) şu şekilde hesaplanmaktadır. $(\text{Sağ el-Sol el}) \times 100 / (\text{Sağ el} + \text{Sol el})$. Sonucu pozitif olanlar sağlak olarak değerlendirilmektedir.

4. Yetişkin DEHB Hastaları İçin Tanısal Görüşme - DIVA 2.0 (Diagnostic Interview for ADHD in adult)

Erişkinlerde DEHB için tanısal görüşme olan DIVA DSM-IV ölçütlerine dayanmaktadır ve yetişkinler için geliştirilmiş ilk yapılandırılmış tanı görüşmesidir. Orijinal dili olan Hollandaca'dan Türkçe'ye çevirisi Jansen ve Verburg tarafından yapılmış olup halen geçerlik güvenilirlik çalışması Öncü ve arkadaşları tarafından yapılmaktadır. Çocuklukta ve yetişkin dönemde DEHB için belirlenen 18 ölçütün her birinin değerlendirilmesini kolaylaştırmak için,

görüşmede güncel ve geçmişe yönelik davranışlarla ilgili somut ve gerçekçi örnekler sunulmaktadır. Ayrıca belirtilerin günlük hayatta yol açtığı işlev bozukluğunu değerlendirmek için iş ve eğitim, ilişkiler ve aile hayatı, sosyal ilişkiler, boş zaman etkinlikleri ve hobiler, özgüven ve benlik imgesi olmak üzere beş ana alanda da somut örnekler verilmektedir. Araştırmamızda DSM IV ölçütlerine dayanan DIVA 2.0 uygulanırken DSM 5 ölçütlerine göre de değerlendirme yapılmıştır.

5. DSM-IV Eksen 1 Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-1 Klinik Versiyon) rehberliğinde klinik görüşme

SCID-I, kişilerin “şu anda” ve “yaşam boyu” Eksen I psikiyatrik bozukluk tanılarını göz önüne alarak araştıran bir görüşme formudur. Klinik görüşmemize SCID-1 kılavuzluk etmiştir ve değerlendirme esnasında DSM 5 ölçütlerine göre de değerlendirme yapılmıştır (219).

6. Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği (ASRS)

Dünya Sağlık Örgütü tarafından ruhsal bozuklukların taranması amacıyla geliştirilen ölçeklerden biridir. Ölçeğin ‘dikkat eksikliği’ ve ‘hiperaktivite/dürtüsellik’ olmak üzere her biri dokuz sorudan oluşan iki alt ölçeği vardır. Sorular her belirtinin son altı ay içinde hangi sıklıkta ortaya çıktığını belirlemeye yöneliktir. Asla yanıtı için 0, nadiren yanıtı için 1, bazen yanıtı için 2, sık yanıtı için 3, çok sık yanıtı için 4 olmak üzere, yanıtlar 0-4 arasında puanlanmaktadır (220).

Doğan ve arkadaşları ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenirliği yapmıştır Güvenirlik analizinde ölçeğin iç tutarlılığı yüksek bulunmuştur (Cronbach alfa=0.88). Alt ölçekler için hesaplanan Cronbach alfa değeri de ‘dikkat eksikliği’ için 0.82, ‘hiperaktivite/ dürtüsellik’ için 0.78 olmak üzere yüksek bulunmuştur. Test-tekrar test tutarlılığı yüksektir (221).

Ölçeğin iki altı bölümü mevcuttur. A bölümündeki 6 soru ölçeğin toplam 18 soru içinde DEHB tanısını en iyi kestirebilen sorular olarak basamaklı lojistik regresyon analizinde göstermiştir (222). (EK 2)

7. Beck Depresyon Envanteri (BDE)

Depresyon riskini belirlemek ve depresif belirtilerin şiddet ile düzeyini ölçmek amacıyla geliştirilmiştir. 21 sorudan oluşan ölçek dördümlü likert tipi değerlendirmeyle puanlandırılmaktadır Yapılan faktör analizleri ise BDE’nin dört faktör ile yorumlanabileceğini göstermiştir: umutsuzluk, kişinin kendine yönelik olumsuz duyguları, bedensel kaygılar ve suçluluk

duygularıdır (223). BDE'nin Türkçe formunun güvenilirliği Hisli tarafından yapılmış ve Cronbach alfa kat sayısı 0.8 olarak bulunmuştur (224). (Ek-3)

8. Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ)

Bilişsel kurama göre geliştirilmiştir. Kişideki anksiyetenin derecelendirilmesi için kullanılan self rating bir skaladır. Likert tipi bir ölçektir. Toplam 21 somatik ve kognitif anksiyete yakınması içerir. 0-3 arasında derecelendirilir. Türkçe güvenilirlik çalışması Tunay ve Soygüt tarafından yapılmıştır (140). (Ek-4)

9. Nöropsikolojik Batarya

a) Stroop Testi:

İlk olarak Stroop tarafından geliştirilen testin daha sonra çeşitli versiyonları düzenlenmiştir. Stroop etkisi, kelimenin yazılışında kullanılan renk ile kelimenin ifade ettiği renk farklı olduğunda elde edilmektedir. Bozucu etki olarak bilinen enterferans, ketleme yapamamaktan, renk isimlerini söyleme görevinin renkleri ifade eden kelimeleri okumaktan daha uzun zaman almasından kaynaklanmaktadır. Bu özellik genellikle sol hemisfer işlemi olarak kabul edilir (148). Fakat bir çalışmada uygulama esnasında yapılan hata sayısı sağ prefrontal korteks ile ilişkilendirilmiştir (225). Özetle; Stroop Testi algısal kurulumu, değişen talepler doğrultusunda ve bir “bozucu etki” altında değiştirebilme becerisini; alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini, ayrıca odaklanmış dikkati ölçmektedir. Stroop Testi, uygunsuz uyaran inhibisyonunun en seçici değerlendirildiği test olarak kabul edilir ve sol frontal lob hasarına duyarlıdır (226).

Bu çalışmada, İstanbul Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı, Nöropsikoloji Laboratuvarı'nda kullanılan 10'ar maddelik 6 sıradan oluşan 3 kartlı Stroop Testi kullanılmıştır. Test, katılımcı ile karşılıklı olarak uygulanır, 1 adet uyaran formu, 1 adet kayıt formu ve kronometre kullanılır. Stroop Testi'nin, BİLNOT Bataryası kapsamında güvenilirlik ve geçerlilik analizleri yapılmış ve normatif verileri toplanmıştır (223).

b) Gözlerden Zihin Okuma Testi (Reading the Mind in the Eyes Test)

Test, kişilerin sadece göz kısmını içeren 36 adet fotoğraftan oluşmaktadır. Denekten verilen 4 seçenekten resimdeki kişinin zihinsel durumunu en iyi tarif eden seçeneği belirlemesi

istenir. Seçenekler kompleks emosyonlar veya niyetler üzerinden kurgulandığından test, emosyon tanıma değil zihin kuramı yeteneğinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yıldırım ve arkadaşları tarafından yapılmış olup 4 madde iç tutarlılığı düşük bulunduğu için orijinal araştırma ekibinin de onayı ile testten çıkarıldığından Türkçe form 32 maddeden oluşmaktadır (227).

c) İz Sürme A ve B Testleri

İz Sürme Testleri, dikkat hızını, motor hızı, görsel tarama, mental esneklik, sebatlılık, cevap inhibisyonu ve enterferansa yatkınlığı değerlendirmektedir. İki formu A ve B sırasıyla uygulanmaktadır. Testin A formunda sadece sayılar mevcuttur. Ve katılımcıdan sırayla hızlı bir şekilde kalemi kaldırmadan hiçbir sayıyı atlamadan ve bir sayıdan diğerine doğru sırada gitmesi istenir (1-2-3-4...). Testin B formunda ise sayı ve rakamlar mevcuttur. B formunda katılımcıdan, her bir sayıdan sonra bir rakam gelecek şekilde, olabildiğince hızlı ve kalemi kaldırmadan doğru sırada gitmesi istenir (1-A-2-B-3-C). Değerlendirmeye A ve B formunu tamamlama süreleri ve yapılan hata sayısı alınır. Testin Türkiye için norm belirleme çalışması Nevin Türkeş tarafından yapılmıştır ve güvenilir bir ölçme aracı olduğu belirtilmiştir (228).

d) Benton Yüz Tanıma Testi:

İçerisinde yüz resimleri bulunan, A4 büyüklüğündeki 22 sayfadan oluşan, spiral cilt halinde kitap ve cevapların kaydedildiği bir testtir. Test kitapçığında, sayfaların sadece birer yüzü numaralandırılmıştır (sol üst köşede). Üst tarafta bulunan ve sayfa numarası yazılmamış olan sayfalarda uyarıcı bir resim, numaralandırılmış sayfalarda ise, tepkilerin aralarından seçileceği altı resim mevcuttur. Katılımcı, uyarıcı resmin bulunduğu sayfayı, eliyle dik olarak tutabilmektedir. Kitapçıktaki 1-13. sayfalar testin kısa formunu oluşturmakta, 22 sayfanın tamamı da uzun formu oluşturmaktadır. Testin uygulama süresi yaklaşık 5-15 dakika kadardır. Zaman faktörü ayrıca değerlendirilmemektedir testin Türkiye’de standardizasyonu 2008 yılında Cahit Keskinlik tarafından yapılmıştır (229).

e) Sayı Menzili Testi

Wechsler Bellek Ölçeği- Geliştirilmiş Formu (Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) ölçeğinin bir alt testidir. Sayı menzili testi iki bölümden oluşur. Birinci bölüm ileriye doğru sayı menzili, ikinci bölüm geriye doğru sayı menzildir. Bu iki bölüm ayrı ayrı uygulanır. Denek ileri

doğru sayı menziline 0 puan olsa bile, geriye doğru sayı menzili uygulanır. Her iki bölüm de sayıları birer birer artan rakamlardan oluşur. Fakat bu sayı dizileri ileriye doğru sayı menziline üç rakam ile başlayıp yedinci itemde dokuza, geriye doğru sayı menziline ise iki rakam ile başlayıp yedinci itemde sekize ulaşır. Her iki bölümde her bir item iki denemeden (aynı sayıda, fakat farklı rakamların meydana getirdiği sayı dizilerinden) oluşur. İlk önce ileriye doğru sayı menzili uygulanır. Birinci itemden başlanır ve deneğe ‘Size karışık sayılar söyleyeceğim. Beni dikkatle dinleyin ve ben bitirince söylediklerimi aynen tekrar edin’ denir. Sayılar saniyede bir sayı söylenecek şekilde deneğe okunur. Denek herhangi bir itemdeki iki denemede veya iki denemeden herhangi birinde başarılı oldukça bir sonraki iteme geçilir. Her iki denemede başarısız olursa, testin bu uygulamasına devam edilmez. Her iki bölümün puanlaması aynıdır. Her bir iteme 2, 1 veya 0 puan verilir. İteme, her iki denemede başarılı olunmuşsa 2 puan; bir denemesinde başarılı olunmuşsa 1 puan; her iki denemesinde başarısız olunmuşsa 0 puan verilir. İleriye doğru sayı menzilineki uygulanmış itemlerin puanları toplanır. Bu ileriye doğru sayı menzili için toplam bir puan verir. Geriye doğru sayı menzili için de, uygulanmış itemlerin puanları toplanıp, toplam bir puan bulunur. Alınabilecek en yüksek puan, ileriye doğru sayı menzili için 12, geriye doğru sayı menzili için 12 puandır. Deneğin başarılı olduğu bir önceki basamak kendisinin sayı menziline oluşturur (230). Ülkemizde standardizasyonu Klinik Psikolog Esin Özdeniz tarafından yapılmıştır (231).

f) Londra Kulesi Testi

Çalışmamızda Türkçe standartizasyon ve güvenilirlik çalışması Deniz ATALAY ve Sevtap CİNAN tarafından yapılan Londra Kulesi testinin Drexel Üniversitesi versiyonu (LKDX testi) kullanılmıştır (232). LKDX testi, değerlendirmeye aldığı başlama zamanı parametresi ile planlamanın zihinsel olarak yapıldığı dönemin, planlamanın icra edildiği dönemden ayrı olması gerektiğini ve aynı zamanda çok fazla zaman ihlali olmaması kaydıyla başlama zamanı arttıkça planlamanın doğruluğunun da artacağını iddia eden bir hipotetik zemin üzerine yapılandırılmıştır. Rowe, Owen, Johnsrude ve Passingham planlamanın, hedeften haberdar olma, olası hamleleri oluşturma, zihinsel hamle yapma, hedef bakımından zihinsel hamleleri değerlendirme ve bu hamleleri hafızada tutma olmak üzere beş temel aşamadan oluştuğunu bildirmektedir. Planlama sırasında zihinsel hamlelerin geçici ve eşzamanlı olarak akılda tutulması gerekliliği, planlama ile çalışma belleği arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Özellikle zor -yani daha fazla hamle veya dürtü kontrolü gerektiren- planlama görevlerinde, çalışma belleği yükünün de

arttığı ifade edilmektedir. Bu çalışmada kullanılan LK testi, diğer LK testlerine göre, yönetici işlevleri özellikle planlama becerisini hem doğruluk, hem hız bakımından değerlendiren, aynı zamanda kural ihlali ölçümleriyle dürtü kontrolüne de duyarlılığı olan bir LK testi versiyonudur. LKDX testinin yaklaşık olarak 15 dakika, maksimum 30 dakika sürmesi, hamle sayısının en fazla 7 olması itibariyle tavan etkisi göstermemesi ve de problemlerin seçiminin psikometrik özelliklere göre yapılması, bu çalışmada kullanılan testin güvenilirliğini artıran unsurlar arasındadır (233–236).

g) Sürekli Performans Testi (SPT)

Dikkatin sürdürülebilme yetisini ölçen bu test uyaran akışı içinde rastgele meydana gelen değişikliklerin izlenebilmesi esasına dayanır. Araştırmada kullanılan SPT bilgisayar monitöründe görünüp kaybolan harflerle gerçekleştirilmektedir. Hedef uyaran olarak her “Z” harfinden sonra gelen “A” harfi seçilmiştir. Hedef uyaranlar toplam uyarının %36’sını oluşturmaktadır. SPT’nin 51 değerlendirilmesi bilgisayar tarafından gerçekleştirilmektedir ve elde edilen parametreler şunlardır: 1. Doğru yanıt sayısı: doğru yanıt verilen hedef uyaran sayısını verir. 2. Atlama (omission) hata sayısı: kaçırılan hedef uyaran sayısını verir. 3. Hatalı basma sayısı (comission): hedef uyaran dışındaki uyaranlara verilen yanıt sayısını göstermektedir. 4. Doğru yanıt latansı: deneğin hedef uyaranı saptaması ile yanıtın verilmesi arasındaki ortalama süreyi belirtir. 5. Hatalı basma latansı: deneğin hatalı yanıtlarının ortalama süresini verir. Genel olarak atlama skorları dikkatsizlik, hatalı basma skorları ise impulsivite ile ilişkili olarak değerlendirilmektedir. Düşük test sonuçları dikkatin sürdürülebilmesi ve konsantrasyon için gerekli temel yapıya ait bir bozukluğu gösterebilir, ancak, dikkatin dağınık olması ya da hedef olmayan uyaranlara uygunsuz tepkinin baskılanmamasından da etkilenir. Çalışmamızda kullanılan SPT, İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı’nda kullanılan ve Prof. Dr. Sacit Karamürsel tarafından geliştirilen ve Zaimoğlu tarafından bilgisayara uyarlanan bir testtir (237).

E. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Veriler, SPSS versiyon 21 programı kullanılarak yapılacak istatistiksel analizler ile değerlendirildi. Çalışmamızda kullandığımız bilişsel test skorları bağımlı değişken olarak alınırken, tDAU uyarım çeşitleri (sağ aktif ve sham uyarı) ve zaman (uyarım öncesi, uyarımdan sonra yapılan ölçümler için) bağımsız değişkenler olarak alınarak lineer karışık modelde split-plot“tekrarlayan ölçümler için varyans analizi” testi ile değerlendirildi. Ayrıca bilişsel test

skorları, yaş, Erişkin dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği skoru gibi değişkenler arasında Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. Anlamlılık noktası olarak p değerinin 0.05 altında olması alınmış olup etki büyüklüğü partial ETA squared ile hesaplanmıştır.

F. ETİK KURUL ONAY VE TARİH NUMARASI

Bu araştırma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 12.09.2018 gün ve – 2011-KAEK-57 – 1232 sayılı toplantısında görüşülerek etik değerlere uygun bulunmuştur (Ek-5).

G. T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU TIBBİ CİHAZ ETİK KURULU ONAY VE TARİH NUMARASI

2018-069 dosya sayılı bu araştırma Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Tıbbi Cihaz Etik Kurulu'nun 06.11.2018 gün ve 71146310-511.06- E.192474 sayılı kararıyla etik değerlere uygun bulunmuş ve onaylanmıştır (Ek-6)

VI. BULGULAR

1. SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER

Örnekleminiz 18-28 yaş aralığındaki olgulardan oluşmaktadır. Araştırma örnekleminin tümü ile aktif grup ve sahte akım gruplarının sosyodemografik özellikleri toplu olarak Tablo 2’de verilmiştir. Aktif grup ve sahte akım alt gruplarının sosyodemografik ve klinik özelliklerini karşılaştırmak üzere Mann-Whitney U Testi yapılmış, iki grup arasında sosyodemografik ve klinik özellikler bakımından anlamlı fark bulunmamıştır. Her iki grubun cinsiyet dağılımları da ki kare testi ile karşılaştırılmış ve gruplar arası farklılık bulunmamıştır.

Table 1: Aktif Grup, Sahte Akım Grubu ve Tüm Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

Değişken	Aktif Grup (n=11)	Sahte Akım Grubu (n=11)	Toplam (n=22)	Anlamlılık (P)
Yaş	22.45 (± 3.0)	21.72 (± 2.61)	22 (± 2.77)	0.789
Erkek	5	2	7	0.181
Kadın	6	9	15	0.181
Eğitim Yılı	15.09 (±1.97)	14.9 (±1.57)	15 (±1.74)	0.814
Beck Depresyon Envanteri Puanı	10.27 (± 8.19)	9.81 (± 5.51)	10.04 (± 6.08)	0.843
Beck Anksiyete Ölçeği Puanı	11 (± 7.38)	14.18 (± 5.79)	12.59 (± 6.68)	0.201
ASRS Toplam Puanı	46.81 (± 7.15)	49 (± 7.3)	47.9 (± 7.14)	0.469
ASRS Dikkat Puanı	16.3 (± 2.9)	18.5 (± 2.5)	17.27 (± 2.88)	0.175
ASRS Hiperaktivite Puanı	30.63 (± 5.0)	27.11 (± 11.49)	29.0 (± 8.5)	0.674

Araştırma örnekleminin tümü ile aktif grup ve sahte akım gruplarının başlangıçtaki bilişsel test puanları toplu olarak Tablo 2’de verilmiştir. Aktif grup ve sahte akım alt gruplarının başlangıçtaki bilişsel test puanları Mann-Whitney U Testi ile karşılaştırılmış, iki grup arasında başlangıçtaki bilişsel test puanları bakımından anlamlı fark bulunmamıştır.

Table 2: Aktif Grup, Sahte Akım Grubu ve Tüm Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

Değişken	Aktif Grup (n=11)	Sahte Akım Grubu (n=11)	Toplam (n=22)	Anlamlılık (P)
İleri Sayı Menzili	6.0 (± 1.18)	6.54 (± 1.21)	6.27 (± 1.2)	0.332
Geri Sayı Menzili	4.9 (± 0.73)	5.5 (± 1.26)	5.2 (± 1.0)	0.315
İz Sürme A Testi toplam süre	30.63 (± 7.77)	33.54 (± 9.2)	32 (± 8.44)	0.243
İz Sürme B Testi toplam süre	67.81 (± 32.54)	68.25 (± 23.84)	68 (± 28.45)	0.84
İz Sürme B ve A Testleri Arasındaki Süre Farkı	37.18 (± 29.65)	36.62 (± 20.79)	36.94 (± 25.62)	0.90
Stroop Testi İnterferans Farkı	25.45 (± 7.59)	35.45 (± 16.8)	30.45 (± 13.71)	0.186
Stroop Testi Hata Sayısı	0.09 (± 0.3)	0.18 (± 0.4)	0.13 (± 0.35)	0.544
Stroop Testi Düzeltme Sayısı	0.81 (± 0.87)	1.0 (± 0.89)	0.9 (± 0.86)	0.624
Benton Yüz Tanıma Testi	49.0 (± 2.8)	48.72 (± 1.61)	48.9 (± 2.24)	0.499
Gözlerden Zihin Okuma Testi	25.36 (± 2.41)	24.72 (± 2.64)	25.0 (± 2.49)	0.595
Londra Kulesi Testi Toplam Doğru Sayısı	3.6 (± 1.8)	4.72 (± 2.83)	4.19 (± 2.42)	0.355
Londra Kulesi Testi Toplam Hamle Sayısı	31.5 (± 7.6)	28.45 (± 17.23)	29.9 (± 13.3)	0.418
Londra Kulesi Testi Başlama Süresi	40.7 (± 18.74)	45.2 (± 25.92)	42.95 (± 22.13)	0.85
Londra Kulesi Testi Uygulama Süresi	166.87 (± 53.2)	171.09 (± 6.24)	169.31 (± 60.14)	0.804

Londra Kulesi Testi Toplam Süre	219.11 ($\pm$ 78.53)	219.72 ($\pm$ 68.16)	219.45 ($\pm$ 71.0)	0.79
SPT Doğru Yanıt Sayısı	53.09 ($\pm$ 1.04)	53 ($\pm$ 1.33)	53.04 ($\pm$ 1.16)	0.470
SPT Doğru Yanıt Latansı	111.23 ($\pm$ 15.16)	108.34 ($\pm$ 13.86)	109.78 ($\pm$ 14.25)	0.47
SPT Yanlış Yanıt Sayısı	4.09 ($\pm$ 5.71)	3.44 ($\pm$ 2.96)	3.8 ($\pm$ 4.58)	0.698
SPT Yanlış Yanıt Latansı	51.03 ($\pm$ 50.52)	74.43 ($\pm$ 42.84)	62.73 ($\pm$ 47.25)	0.186
SPT Kaçırma Sayısı	0.9 ($\pm$ 1.04)	1 ($\pm$ 1.33)	0.95 ($\pm$ 1.16)	0.97
SPT Yanlış Pozitif Yanıt Sayısı	3.18 ($\pm$ 5.43)	3.6 ($\pm$ 4.55)	3.38 ($\pm$ 4.91)	0.349
SPT Yanlış Pozitif Yanıt Latansı	70.05 ($\pm$ 56.54)	99.74 ($\pm$ 35.9)	84.89 ($\pm$ 48.65)	0.372
SPT Toplam Basma Sayısı	54.8 ($\pm$ 2.29)	55.5 ($\pm$ 2.36)	55.15 ($\pm$ 2.3)	0.459

Ayrıca uygulamalardan sonraki bilişsel test puanları ise Tablo 4’te verilmiştir. Süreler milisaniye olarak verilmiştir.

Table 3: Aktif Grup, Sahte Akım Grubu ve Tüm Olguların Uygulamalardan Sonraki Bilişsel Test Puanları

Değişken	Aktif Grup (n=11)	Sahte Akım Grubu (n=11)	Skor değişiminde anlamlılık
İleri Sayı Menzili	6.54 ($\pm$ 0.93)	6.72 ($\pm$ 1.27)	0.408
Geri Sayı Menzili	5.7 ($\pm$ 1.05)	5.27 ($\pm$ 1.0)	0.017**

İz Sürme A Testi toplam süre	23.88 ($\pm$ 7.99)	23.54 ($\pm$ 6.43)	0.147
İz Sürme B Testi toplam süre	54.0 ($\pm$ 19.63)	75.63 ($\pm$ 41.51)	0.667
İz Sürme B ve A Testleri Arasındaki Süre Farkı	27.54 ($\pm$ 18.35)	52 ($\pm$ 39.6)	0.434
Stroop Testi İnterferans Farkı	22.27 ($\pm$ 17.08)	23.7 ($\pm$ 16.6)	0.088*
Stroop Testi Hata Sayısı	0	0.36 ($\pm$ 0.5)	0.150
Stroop Testi Düzeltme Sayısı	1.0 ($\pm$ 1.48)	1.09 ($\pm$ 2.34)	0.915
Gözlerden Zihin Okuma Testi	25.0 ($\pm$ 2.82)	25.22 ($\pm$ 1.39)	0.589
Londra Kulesi Testi Toplam Doğru Sayısı	6 ($\pm$ 2.72)	5.27 ($\pm$ 3.1)	0.184
Londra Kulesi Testi Toplam Hamle Sayısı	18.72 ($\pm$ 13.43)	25.9 ($\pm$ 19.77)	0.033**
Londra Kulesi Testi Başlama Süresi	46.0 ($\pm$ 21.02)	36.18 ($\pm$ 18.64)	0.074*
Londra Kulesi Testi Uygulama Süresi	133.27 ($\pm$ 50.97)	153.45 ($\pm$ 57.62)	0.180
Londra Kulesi Testi Toplam Süre	183.36 ($\pm$ 60.55)	189.63 ($\pm$ 68.97)	0.496
SPT Doğru Yanıt Sayısı	53.18 ($\pm$ 1.07)	52.6 ($\pm$ 1.34)	0.366
SPT Doğru Yanıt Latansı	105.81 ($\pm$ 12.16)	108.48 ($\pm$ 13.68)	0.547
SPT Yanlış Yanıt Sayısı	3.18 ($\pm$ 3.68)	3.1 ($\pm$ 2.64)	0.168
SPT Yanlış Yanıt Latansı	53.13 ($\pm$ 47.41)	45.37 ($\pm$ 40.84)	0.720

SPT Kaçırma Sayısı	0.81 ($\pm$ 1.07)	1.4 ($\pm$ 1.34)	0.267
SPT Yanlış Pozitif Yanıt Sayısı	2.36 ($\pm$ 3.17)	1.5 ($\pm$ 1.64)	0.343
SPT Yanlış Pozitif Yanıt Latansı	67.13 ($\pm$ 53.96)	66.17 ($\pm$ 53.0)	0.324
SPT Toplam Basma Sayısı	55.54 ($\pm$ 2.97)	55.6 ($\pm$ 5.37)	0.845

(**:anamlı fark, *:anamlılık eğilimi)

1. TDAU UYGULAMASININ GÜVENİLİRLİĞİ

Örnekleme aktif gruptaki herkes aktif grupta olduğunu tahmin etmiştir. Sham grubundaki katılımcılara sorulduğunda, bir kişi sham grubunda olabileceğini, iki kişi arada kaldığını geri kalan katılımcılar aktif grupta olduğunu düşündüğünü söylemiştir. Bu da sham uygulamanın katılımcıların algısı açısından aktif uygulamayı yeterince taklit ettiğini göstermektedir.

Örnekleme açık uçlu olarak sorulduğunda ya da tDAU yazınındakine benzer şekilde tek tek yan etkiler sorulduğunda (hafif yanma, kaşıntı, karıncalanma hissi, baş ağrısı, halsizlik, yorgunluk, saçlı deride ağrı, boyun ağrısı, uygulama alanında kızarıklık, uyku hali, odaklanma güçlüğü ve dikkat dağınıklığı, duygusal durum ve ruh halinde değişiklik ve diğer yan etkiler) bir katılımcı uygulama sonrası geçici bir uyku hali yaşadığını ifade etmiştir. Geri kalan katılımcılar herhangi bir yan etki bildirmemiştir.

2. BAŞLANGIÇTA VE UYGULAMALARDAN SONRAKİ BİLİŞSEL TESTLERİN SKOR DEĞİŞİMLERİ

Bu bölümde yapılan ölçümler uygulamadan önceki ve sonraki değerlerinin karşılaştırılmıştır ve gruplar arasındaki farklar açıklanmıştır. Testlerde aktif grup lehine anlamlı olarak Geri test menzili toplam rakam sayısında artma ve Londra Kulesi test (LKT)'nin toplam hamle sayısı skorlarında azalma saptandı. Ayrıca LKT'nin planlama esnasında ilk hamleye kadar düşünmede geçen sürelerin toplamı olan başlangıç süresinde artış açısından anlamlılık eğilimi saptandı. Ayrıca Stroop hata sayısında azalma ve açısından anlamlılık eğilimi saptandı. Öğrenme etkisi ve sham uyarımının etkisine bağlı olabilen gruplar arasında fark olmayıp her iki grupta

anamlı olarak değişim gösteren testler ise, İz Sürme A v İz sürme B testi, LKT doğru sayısı, LKT uygulama süresi, LKT toplam süresi ve Stroop uygunsuz uyaran süresi. Diğer testlerde skor değişimi gözlemlenmemiştir. Bu bölümde test skorlarının uygulamadan sonra değişimleri ve gruplar arasındaki farklar tartişılacaktır.

a) İler Sayı Menzili Testi Skor Değişimleri

Aktif tDAU ve sham grupları ileri sayı menzili testinde bilinen rakam sayısı açısından değerlendirildiğinde zaman etkisi gözlenmemiştir ($F_{1,20} = 2.948$, $p = 0.106$).

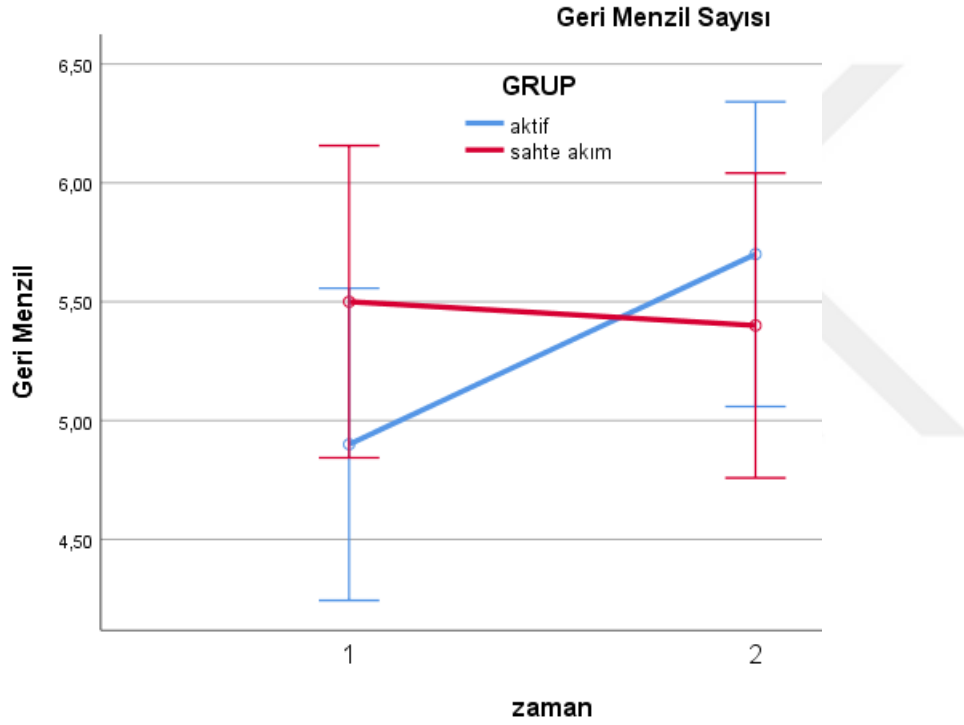
Ayrıca grup X zaman etkileşimi de gözlenmemiştir ($F_{1,20} = .714$, $p = 0.408$). Aktif ve sham gruplarının uygulama öncesi ve sonrası İleri Sayı Menzili skorları Tablo 3’te ve tablo 4’te, bu skorların değişimi ise Grafik 11’de gösterilmiştir.

b) Geri Sayı Menzili Testi Skor Değişimleri

Aktif tDAU ve sham grupları geri sayı menzili testinde bilinen rakam sayısı saısından değerlendirildiğinde zaman etkisi açısından anlamlılık eğilimi gözlenmiştir ($F_{1,18} = 4,200$, $p = 0.055$, $\eta^2 = .492$).

Ayrıca aktif grup lehine grup X zaman etkileşimi gözlenmiştir ($F_{1,18} = 6,943$, $p = 0.017$, $\eta^2 = 0.703$). Aktif ve sham gruplarının uygulama öncesi ve sonrası geri sayı menzili testinde bilinen rakam sayısı Tablo 3’te ve tablo 4’te gösterilmiştir.

Grafik 1: Başlangıçta ve Uygulamalardan Sonraki Geri Sayı Menzili

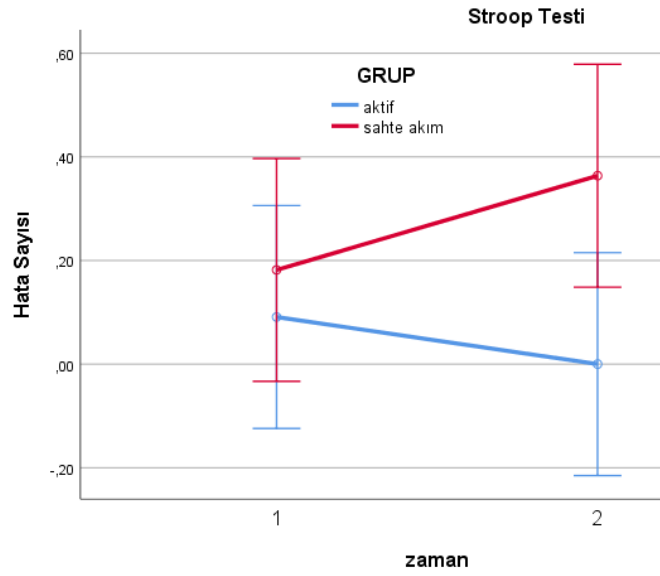


c) Stroop Testi Skor Değişimleri

Aktif ve sham grupları tDAU Stroop uygulaması sırasında yapılan hata sayısı (Stroop hata) skorları açısından değerlendirildiğinde zaman etkisi gözlenmemiştir ($F_{1,20} = .357$, $p = 0.557$).

Fakat aktif grup lehine grup X zaman etkileşimi açısından anlamlılık eğilimi gözlenmiştir ($F_{1,20} = 3.,214$, $p = 0.088$) Aktif ve sham gruplarının uygulama öncesi ve sonrası Stroop hata skorları Tablo 3’te ve tablo 4’te, bu skorların değişimi ise Grafik 2’de gösterilmiştir.

Grafik 2: Başlangıçta ve Uygulamalardan Sonraki Stroop Hata Sayıları



Aktif tDAU ve sham grupları Renkli Kelimelerin Rengini Okuma Süresi ile Renkli Kelimeleri Okuma Süresi arasındaki fark (Enterferans) açısından değerlendirildiğinde zaman etkisi gözlenmiştir ($F_{1,19} = 7.691$, $p = 0.011$).

Fakat grup X zaman etkileşimi gözlenmemiştir ($F_{1,29} = 2.,249$, $p = 0.150$) Aktif ve sham gruplarının uygulama öncesi ve sonrası Stroop Enterferans skorları Tablo 3’te ve tablo 4’te gösterilmiştir.

Aktif tDAU ve sham grupları Stroop uygulaması esnasında spontan düzeltme sayısı (stroop düzeltme) skorları açısından değerlendirildiğinde zaman etkisi gözlenmemiştir ($F_{1,20} = .104, p = 0.750$).

Ayrıca grup X zaman etkileşimi de gözlenmemiştir ($F_{1,20} = .012, p = 0.915$) Aktif ve sham gruplarının uygulama öncesi ve sonrası Stroop düzeltme skorları Tablo 3'te ve tablo 4'te gösterilmiştir.

d) Londra Kulesi Testi Performansları

Aktif tDAU ve sham grupları Londra kulesi testinde minimum hamle ile gerçekleştirilen görev sayısı (Toplam doğru) skorları açısından değerlendirildiğinde zaman etkisi etkisi gözlenmiştir ($F_{1,19} = 5.010, p = 0.037$).

Sayısal olarak aktif grupta daha fazla artış gözlemlense de aktif grup lehine grup X zaman etkileşimi gözlenmemiştir ($F_{1,17} = 1.905, p = 0.184$) Aktif ve sham gruplarının uygulama öncesi ve sonrası Londra kulesi testinin-toplam doğru skorları Tablo 3'te ve tablo 4'te, bu skorların değişimi ise Grafik 3'te gösterilmiştir.

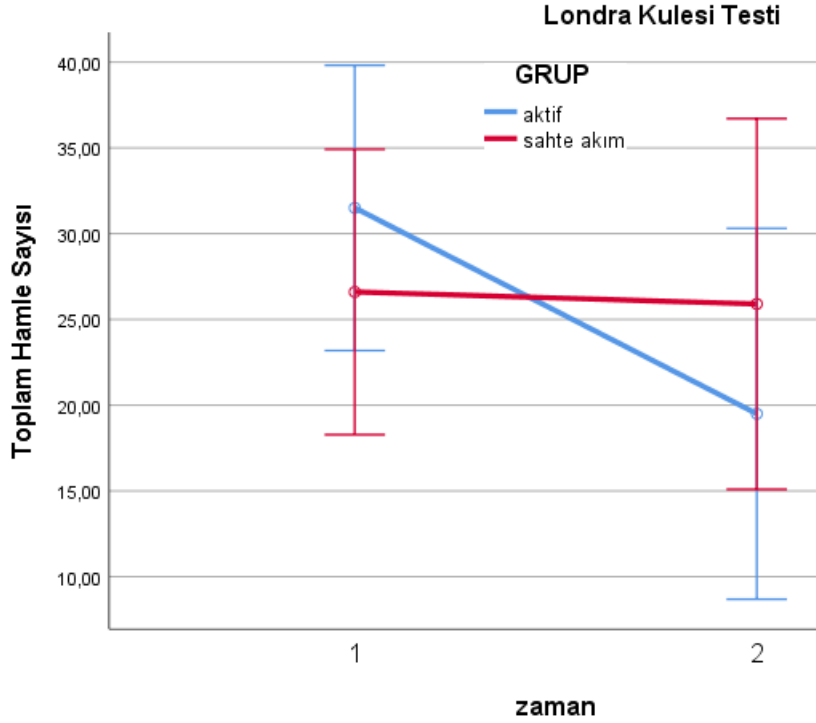
*Grafik 3: Başlangıçta ve Uygulamalardan Sonraki
Londra Kulesi Testi Toplam Doğru Sayıları*



Aktif tDAU ve sham grupları Londra kulesi testi uygulamasında minimum ideal hamle sayısından fazla yapılan toplam hamle sayısı (toplam hamle) skorları açısından değerlendirildiğinde zaman etkisi gözlenmiştir ($F_{1,18} = 6.733$, $p = 0.018$).

Ayrıca aktif grup lehine grup X zaman etkileşimi de gözlenmiştir ($F_{1,18} = 5,330$, $p = 0.033$, $\eta^2 = 0.589$) Aktif ve sham gruplarının uygulama öncesi ve sonrası Londra kulesi testi-toplam hamle skorları Tablo 3'te ve tablo 4'te, bu skorların değişimi ise Grafik 4'te gösterilmiştir.

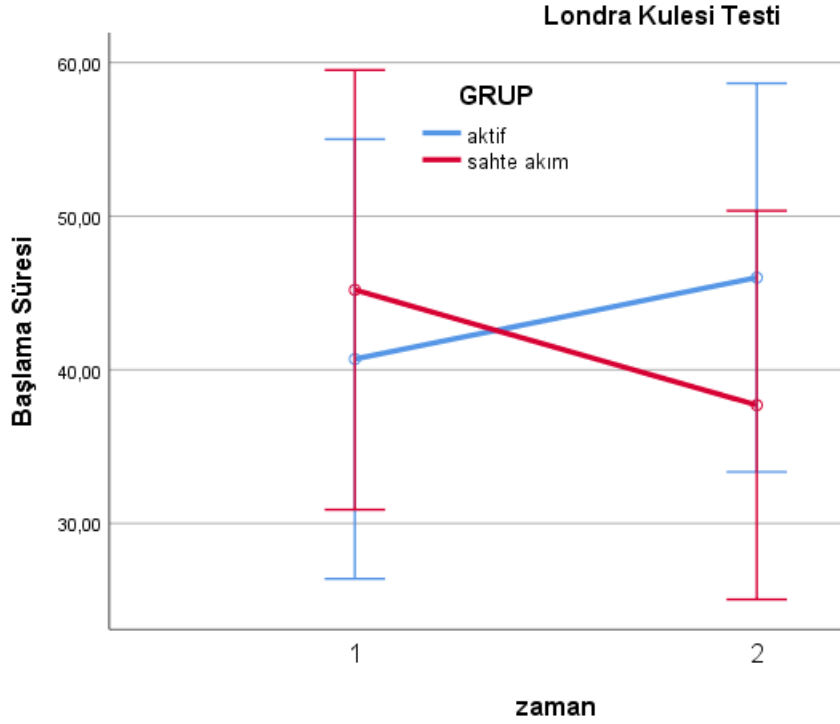
*Grafik 4: Başlangıçta ve Uygulamalardan Sonraki
Londra Kulesi Testi Toplam Hamle Sayıları*



Aktif tDAU ve sham grupları, Londra Kulesi Testi uygulamasında her görevin başında ilk hamle girişimine kadar ‘düşünmekte’ geçen sürelerin toplamı (başlama süresi) skorları açısından değerlendirildiğinde zaman etkisi gözlenmemiştir ($F_{1,12} = .106$, $p = 0.749$).

Fakat aktif grup lehine grup X zaman etkileşimi açısından anlamlılık eğilimi etkisi gözlenmiştir ($F_{1,18} = 3,585$, $p = 0.074$) Aktif ve sham gruplarının uygulama öncesi ve sonrası Londra kulesi testi -başlama süresi skorları Tablo 3’te ve tablo 4’te, bu skorların değişimi ise Grafik 5’te gösterilmiştir.

*Grafik 5: Başlangıçta ve Uygulamalardan Sonraki
Londra Kulesi Testi Başlama Süreleri*

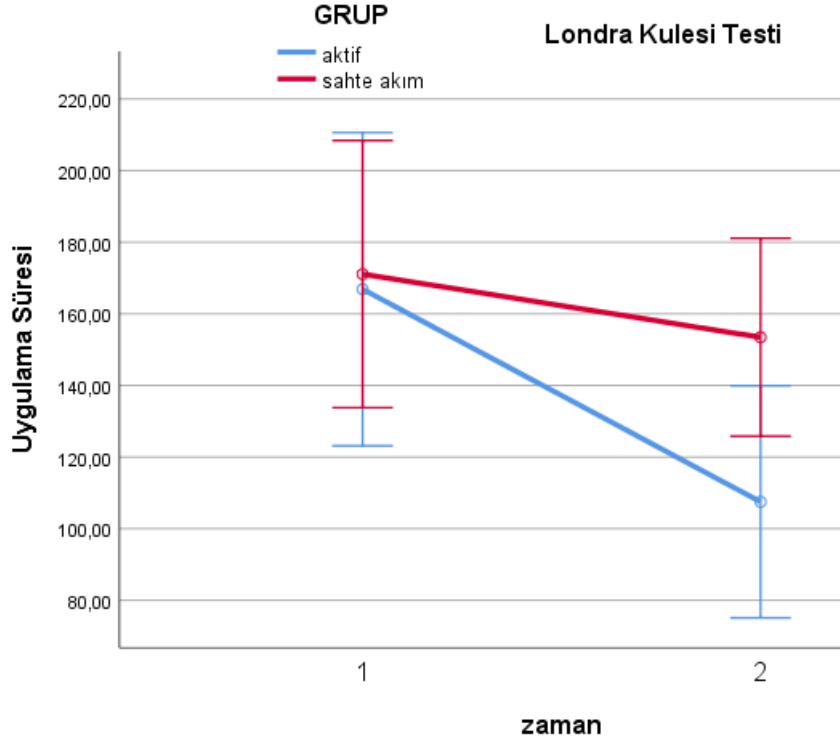


Aktif tDAU ve sham grupları Londra kulesi testinin başlama süresi hariç toplam uygulama süresi (uygulama süresi) açısından değerlendirildiğinde zaman etkisi gözlenmiştir ($F_{1,17} = 6.646$, $p = 0.020$).

Fakat grup X zaman etkileşimi gözlenmemiştir ($F_{1,17} = 3,585$, $p = 0.180$) Aktif ve sham gruplarının uygulama öncesi ve sonrası Londra kulesi testi- uygulama süresi skorları Tablo 3'te ve tablo 4'te, bu skorların değişimi ise Grafik 6'da gösterilmiştir.

Grafik 6: Başlangıçta ve Uygulamalardan Sonraki

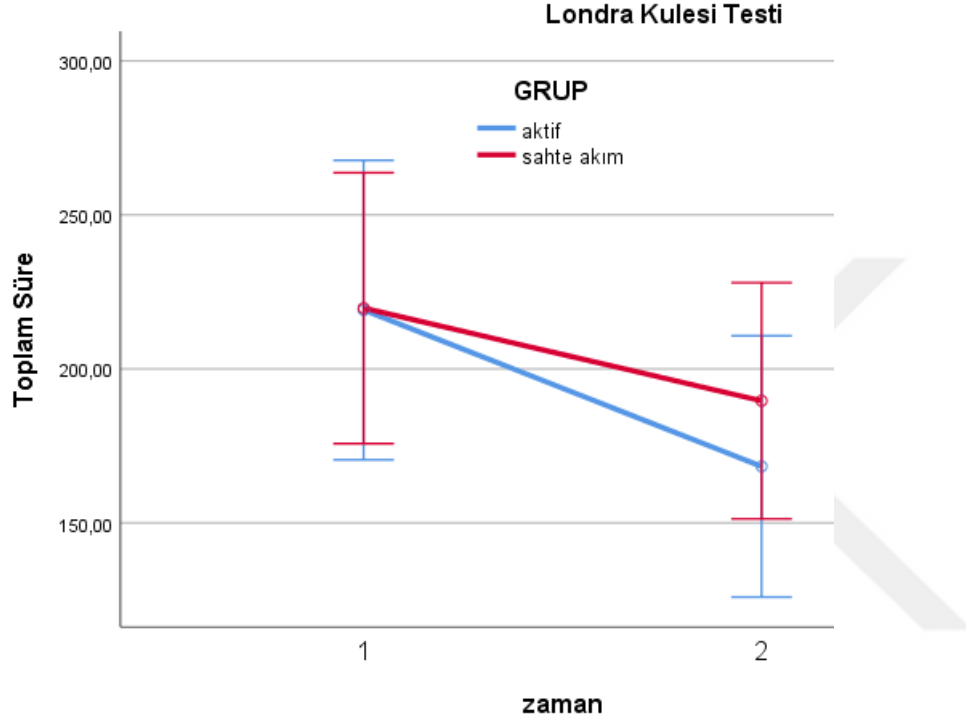
Londra Kulesi Testi Uygulama Süreleri



Aktif tDAU ve sham grupları Londra Kulesi Testinin başlama süresi dahil toplam uygulama süresi (toplam süre) açısından değerlendirildiğinde zaman etkisi gözlenmiştir ($F_{1,18} = 7.363$, $p = 0.014$).

Fakat grup X zaman etkileşimi gözlenmemiştir ($F_{1,17} = ,482$, $p = 0.496$) Aktif ve sham gruplarının uygulama öncesi ve sonrası Londra kulesi testi- toplam Süre skorları Tablo 3'te ve tablo 4'te, bu skorların değişimi ise Grafik 7'de gösterilmiştir.

*Grafik 7: Başlangıçta ve Uygulamalardan Sonraki
Londra Kulesi Testi Toplam Süreler*



e) İz Sürme Testi Performansları

Aktif tDAU ve sham grupları İz Sürme A Testi Uygulama Süresi açısından değerlendirildiğinde zaman etkisi gözlenmiştir ($F_{1,18} = 57.292$, $p = 0.000$).

Fakat grup X zaman etkileşimi gözlenmemiştir ($F_{1,18} = 2.292$, $p = 0.147$). Aktif ve sham gruplarının uygulama öncesi ve sonrası İz Sürme A Testi Uygulama Süreleri Tablo 3'te ve tablo 4'te, bu skorların değişimi ise Grafik 8'de gösterilmiştir.

*Grafik 8: Başlangıçta ve Uygulamalardan Sonraki
İz Sürme A Testi Uygulama Süreleri*

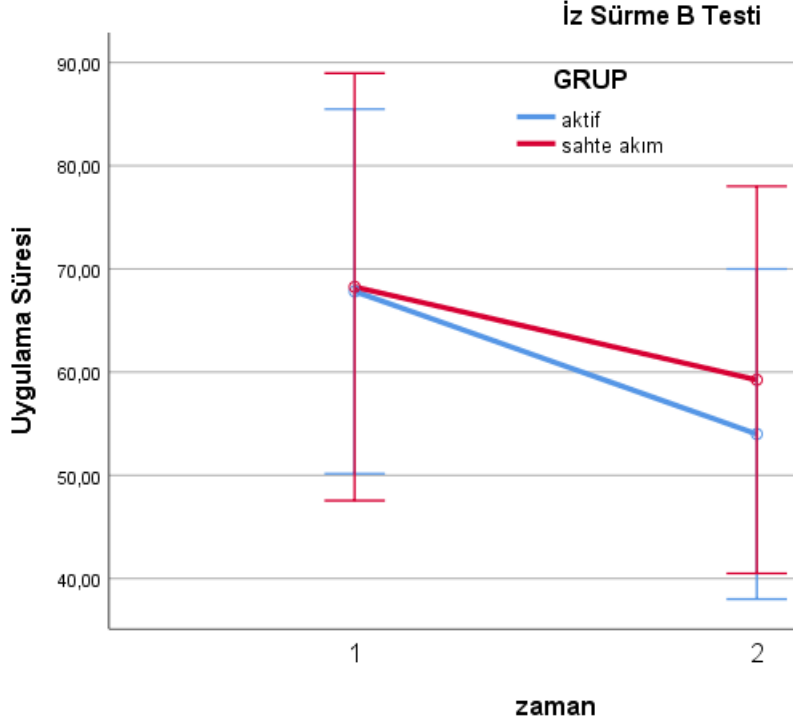


Aktif tDAU ve sham grupları İz Sürme B Testi Uygulama Süresi açısından değerlendirildiğinde zaman etkisi açısından anlamlılık eğilimi gözlenmiştir ($F_{1,17} = 4.313$, $p = 0.053$).

Fakat aktif grup lehine grup X zaman etkileşimi gözlenmemiştir ($F_{1,18} = .192$, $p = 0.667$). Aktif ve sham gruplarının uygulama öncesi ve sonrası iz sürme testi B formunun süresi Tablo 3'te ve tablo 4'te, bu skorların değişimi ise Grafik 9'da gösterilmiştir.

Grafik 9: Başlangıçta ve Uygulamalardan Sonraki

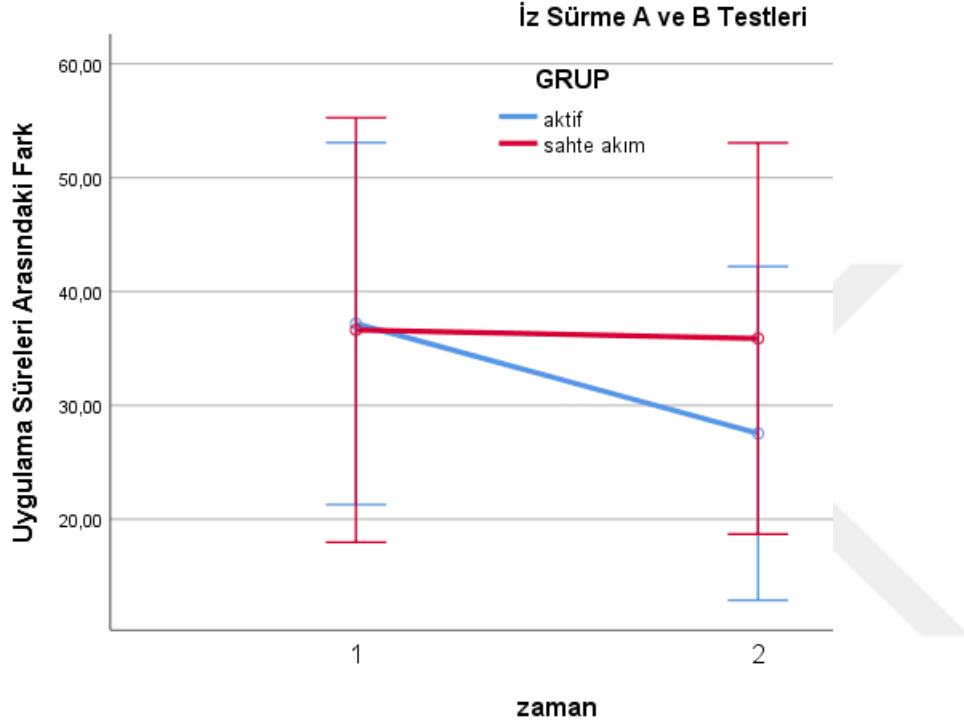
İz Sürme B Testi Uygulama Süreleri



Aktif tDAU ve sham grupları İz Sürme Testi A-B süre farkı açısından değerlendirildiğinde zaman etkisi gözlenmemiştir ($F_{1,17} = 0.878$, $p = 0.362$). Ayrıca sayısal anlamda azalma olsa da istatistiksel olarak grup X zaman etkileşimi de gözlenmemiştir ($F_{1,17} = 0.634$, $p = 0.434$). Aktif ve sham gruplarının uygulama öncesi ve sonrası iz sürme testi B formunun süresi Tablo 3'te ve tablo 4'te, bu skorların değişimi ise Grafik 10'da gösterilmiştir.

Grafik 10: Başlangıçta ve Uygulamalardan Sonraki

İz Sürme A ve B Testi Uygulama Süreleri Farkı

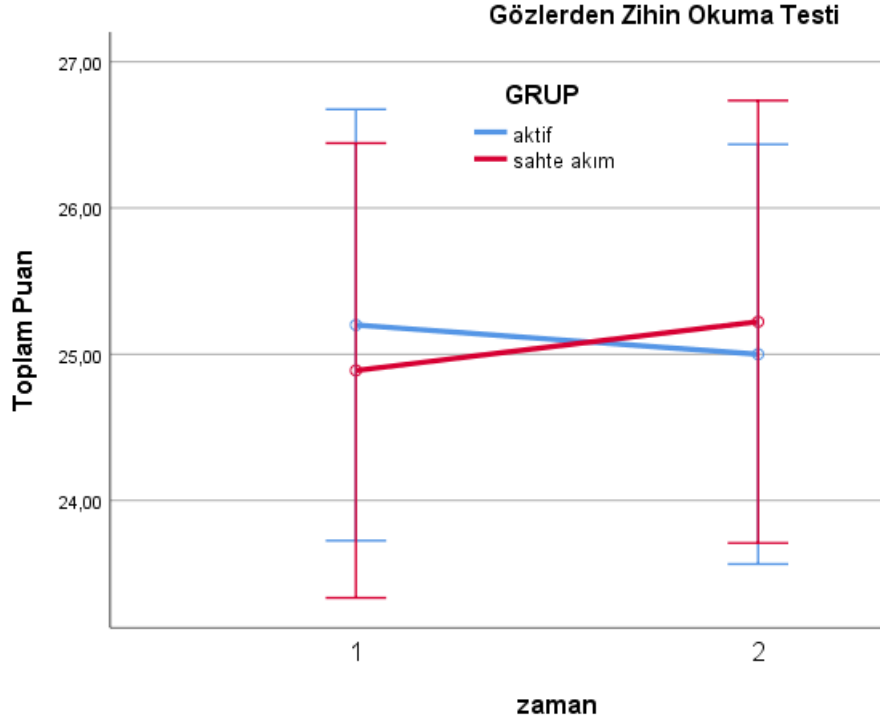


f) Gözlerden Zihin Okuma Testi Performanları

Aktif tDAU ve sham grupları Gözlerden zihin okuma test skorları açısından değerlendirildiğinde zaman etkisi gözlenmemiştir ($F_{1,17} = 0.019$, $p = 0.892$).

Ayrıca grup X zaman etkileşimi de gözlenmemiştir ($F_{1,17} = 0.303$, $p = 0.589$) Aktif ve sham gruplarının uygulama öncesi ve Gözlerden zihin okuma testi skorları Tablo 3'te ve tablo 4'te, bu skorların değişimi ise Grafik 11'de gösterilmiştir.

*Grafik 11: Başlangıçta ve Uygulamalardan Sonraki
Gözlerden Zihin Okuma Testi Puanları*



g) Sürekli Performans Testi (SPT) Skor Değişimi

Aktif tDAU ve sham grupları SPT uygulaması esnasında basılmaması gereken yerlerde basma sayısı (Yanlış Pozitif) açısından değerlendirildiğinde zaman etkisi açısından anlamlılık eğilimi gözlenmiştir ($F_{1,18} = 3.463$, $p = 0.079$). Fakat aktif grup lehine grup X zaman etkileşimi gözlenmemiştir ($F_{1,18} = ,366$, $p = 0.366$) Aktif ve sham gruplarının uygulama öncesi ve SPT Yanlış Pozitif skorları Tablo 3'te ve tablo 4'te, bu skorların değişimi ise Grafik 12'de gösterilmiştir.

*Grafik 12: Başlangıçta ve Uygulamalardan Sonraki
Sürekli Performans Testi Yanlış Pozitif Yanıt Sayıları*



SPT'nin doğru basma sayısı (SPT doğru) ($p = 0.168$), SPTdoğru latansı skorları ($p = 0.547$), SPT yanlış basma sayısı ($p = 0.720$), yanlış latansı skorları ($p = 0.267$), basılması gereken yerde basmama sayısı ($p = 0.343$), SPT yanlış pozitif latansı ($p = 0.324$), doğru yada yanlış toplam basma sayısı ($p = 0.845$) alt testerinin değişim skorları değerlendirildiğinde gruplar arasında fark gösterilmemiştir.

VII. TARTIŞMA

Prefrontal korteks (PFK)'nın ve özellikle dorsolateral prefrotal korteks (DLPFK)'nin yürütücü işlevlerde kritik rol oynadığı düşünülmektedir. DEHB'de yürütücü işlev bozukluklarının da PFK disfonksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Araştırmamızda DEHB tanısı olan bireylere DLPFK üstünde yapılan transkraniyal Doğru Akım Uygulamasının, PFK'nın modülasyonunu sağlayarak PFK ile ilişkili bilişsel işlevler üzerine olumlu etki oluşturacağı hipotezimizi test ettik. Randomize çift-kör, sham-kontrollü olan araştırmamızda dikkat eksikliği hiperaktivite belirtileri nedeniyle İTF Psikiyatri Polikliniği'ne başvuran ve DSM-5 tanı ölçütlerine göre DEHB tanısı konulan toplam 22 hasta dahil edildi. Katılımcılar randomize olarak aktif ya da sham akımı olarak iki gruba alındı. Aktif gruptaki katılımcılara Sağ prefrontal bölge üzerinde anodal uyarım ve sol prefrontal bölge üzerinde katodal uyarım şeklinde tDAU uygulaması yapıldı. Sham gruptaki katılımcılara sahte akım kullanarak benzer oratm ve sette uygulama yapıldı. Katılımcıların tDAU uygulamasından önce ve sonra nöropsikolojik testleri yapılarak Transkraniyal Doğru Akım Uyarımı uygulamasının DEHB'li bireylerde bilişsel işlevler üzerine etkisi incelendi.

Aktif ve sham akım grupları, uygulama öncesi ve sonrası test performansları açısından karşılaştırıldığında, aktif akım grubunda çalışma belleği/dikkat ile ilişkili Geri Sayı Menzili Testi- bilinen rakam sayısı anlamlı olarak arttı. Yürücü işlevleri değerlendiren Londra Kulesi Testi. Planlama ve sıralama ile ilişkili toplam olan hamle skorları belirgin şekilde azaldı. Uygunsuz uyarının inhibisyonu ve dikkati sürdürme ile ilişkili Strop Testi-hata sayısında azalmaya yönelik anlamlılık eğilimi saptandı Hamleye kadar geçen süre....

Sonuç olarak hipotezimizi destekler şekilde eriskin DEHB tanılı bireylerde tDAU uygulamasının planlama, çalışma belleği/dikkat ve uygunsuz uyarının inhibisyonu işlevleri üzerine olumlu etkisi saptandı.

A. Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerin Değerlendirilmesi:

Çalışmamızda DEHB grubunda yaş ortalaması 22 (± 2.77) bulunmuştur. Büyük bir kısmı (%81) daha önce DEHB nedeniyle başvurusu olmayan hastalardan oluşmaktadır. Hastalardan

sadece 4'ü daha önce tanı almış, geri kalan 18 hasta daha önce tanı almamıştır. Bu yaşa kadar başvurmamaların lise dönemine kadar hastalıklarının farkında olmamaları ve yapılandırılmış dış ortamın, yüksek zekanın ve farklı kompansatuar mekanizmaların sayesinde bu yaşa kadar işlevsellikte kaybının minimal tutulması ile ilgili olabilir. Hastaların çoğu üniversite öğrencisidir. Bu yaşta hastalıkları için çözüm arayışında bulunmaları, üniversitede artan yükün kapasitelerini zorlaması nedeniyle ve üniversite ortamında artan farkındalık sayesinde olduğu düşünülmüştür. Yaşı daha büyük olanların çalışmamızda yer almamaları hem DEHB'nin belirtilerinin yaşla birlikte azalması, önceden tanı alıp ilaç kullanmaları veya artan sorumlulukları nedeniyle 5 gün boyunca katılım sağlayamayacaklarını düşünmeleri ile ilgili olabilir. Bu alanda yapılan çalışmalarda yaş ortalaması 31.7-33 olarak bulundu.

Çalışmaya katılan 22 DEHB tanılı hasta iyi bir eğitim düzeyine sahiptir (ortalama eğitim yılı 15). Hastaların 4'ü üniversite mezunu, 2 si daha önce üniversite sınavını kazanmış fakat bölüm değiştirmek için tekrar hazırlanan ve geri kalan 16 kişi üniversite öğrencisidir. Bu alanda yapılan üç çalışmadan sadece Allenbey ve arkadaşlarının çalışmasında eğitim düzeyi bilgisi verilmiştir. O çalışmadaki eğitim durumu ile ilgili bilgiye göre hastaların yarısı lise ve üniversite mezunu olduğu anlaşılmakta. çalışmamıza sadece ilaç kullanmayanları dahil ettiğimiz için örneklemin büyük kısmının daha önce tanı almayan, artan farkındalıkları sayesinde ve akademik kaygıları nedeniyle ilk sefer başvuran kişilerden oluşması bu sonucu açıklayabilir. Ayrıca sadece toplumda değil klinisyenler arasında erişkin DEHB ile ilgili farkındalığın az olması eğitim düzeyi düşük olan DEHB'lilerin başvurmamalarının nedenleri arasındadır (238,239).

Katılan hastaların ASRS puan ortalaması 47.9 olarak bulunmuştur. ASRS geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasında kesme puanı 36 olarak belirlenmiştir. Ayrıca benzer çalışmalardan Cachoeira ve arkadaşlarının çalışmasında ASRS puan ortalaması benzer şekilde 46 olarak saptandı. Anksiyete bozuklukları ve majör depresyon erişkin DEHB'ye yüksek oranda eşlik etmektedir (240). Çalışmamızda sosyal fobi hariç anksiyete bozuklukları ve depresyonu dışlama kriteri olarak belirledik. Çalışmamızda katılımcıların Beck Anksiyete Ölçeği puanının ortalaması 12 ve Beck Depresyon Ölçeği puanının ortalaması 10 olarak saptandı (140,224). Böylece daha saf bir grupta çalışma pladık.

Çalışmamızın dışlama kriterleri, literatürde bu alanda yapılan ve yukarıda detaylı incelenen çalışmaların dışlama kriterleri ile benzerlik göstermektedir (241,242).

B. Stroop Testi Skor Değişimlerinin Değerlendirilmesi

DEHB’de önemli rolü olan inhibitör kontrolün önemli bir bileşeni olan uygunsuz uyaran inhibisyonu Stroop taskı ile değerlendirilmektedir. Motor inhibisyonu sağ prefrontal korteks ile ilişkilendirilirken, uygunsuz uyaran kontrolü bir çok çalışmada sol prefrontal korteks ile ilişkilendirilmektedir (148). Vendrell ve arkadaşlarının frontal lezyonu olan 32 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada Stroop testindeki hata sayısı sağ lateral prefrontal korteksle ilgili bulunmuştur. (225). Çalışmamızda anodal uyarım sağ DLPFK üzerinde yerleştirildiği için ağırlıklı olarak sağ DLPFK uyarılmıştır. Fakat yapılan çalışmalarda klasik tDAU’nun uyarımı yapılan bölgede yaygın uyarım sağladığını, hatta ilişkili bölgelerde nöronal modülasyon gerçekleştirdiği gösterilmişti. Dolayısıyla sağ lateral prefrontal korteksin dolaylı olarak uyarılmış olma ihtimali yüksektir. Bu bilgiler, çalışmamızda elde ettiğimiz bulgularla uyumludur. Hata sayısında aktif grupta uyarım sonrasında azalma saptanırken, sham grubunda artış saptanmıştır. Daha basit ve alışılmış görevlerde yapılan hatalar görevin otomatize bi ile ilişkili olabilir (243) Bu nedenle ikinci test görevi öğrenme etkisi nedeniyle ilkinden daha kolay olduğunu varsayarsak kontrol grubunda hata sayısının yükselmesine neden olmuş olabilir. Nejati ve arkadaşlarının Çocuk DEHB grubu üzerinde yapılan çalışmada Anodal sol DLPFK -Katodal sağ DLPFK tDAU uyguladıkları araştırmada stroop interferens süresi üzerinde etkili bulunmuştur Aktif grupta uyarım sonrasında hata sayısının ortalaması sıfır olarak saptanmıştır. Çalışmamızda ağırlıklı olarak sol hemisferin işlevi ile ilişkili olduğu düşünülen stroop uygunsuz uyaran (interferans) süresi üzerine tDAU’nun etkisinin olmayışı uygulamamızda anodal uyarımın sağ prefrontal korteks üzerinde yapılması ile ilgili olabilir.

Ayrıca sol DLPFK üzerinde yapılan katodal uyarımın öğrenilmiş kısıtlamaları (relaxing learned constraints) gevşeterek yeni kurala uymayı özellikle görevin başlangıcında kolaylaştırmış olabilir. Ayrıca sol DLPFK otomatize yanıtlarla ilişkilidir (244) ve katodal uyarımın sol prefrontalde uyarılabilirliği azaltarak katkı sağlamış olabileceği düşünülmüştür.

C. İleri - Geri Sayı Menzili Testi Performans Değişimlerinin Değerlendirilmesi

Araştırmamızda sağ dorsolateral prefrontal korteks üzerine uygulanan 5 gün boyunca her gün bir seans olmak üzere uygulanan transkraniyal Doğru Akım Uygulamasının, sham uygulamasına göre Geri sayı menzili testinin toplam rakam sayısını belirgin düzeyde arttırdığı bulunmuştur. Fakat İleri Sayı Menzili Testi skorları üzerinde etkili bulunmamıştır. İleri sayı menzili ve Geri sayı menzili testleri Baddeley'nin üç bileşenli çalışma belleği modeli ile ilişkilendirilmektedir. Bu modele göre çalışma belleği, santral yürütücü bileşen ve ona bağlı fonolojik halka (kısa bellekle ilgili) ve görsel mekânsal kopyalamadan oluşur. İleri sayı menzili fonolojik halka ile ilişkilendirilirken geri sayı menzili testi, ileri sayı menzili testinin bileşenlerinin büyük bir kısmını içermesi yanında kaydedilen bilgileri manipüle eden santral yürütücü bileşeni ile ilişkilendirilmektedir (245). Geri Sayı Menzili testi İleri Sayı Menzili testine göre Frontal dikkat işlevlere daha duyarlıdır. (246). Hurley ve Machado tDAU'nun verbal çalışma belleği üzerine etkisini gözden geçirdikleri çalışmada, verbal çalışma belleğinde bilateral DLPFK rol oynarken çoğu çalışmanın sol DLPFK anodal uyarımı tercih ettiğini tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada gözden geçirdikleri çalışma sonuçlarının bir kısmı normal popülasyonda ve çalışma belleği/dikkat defisitleri olanlarda tDAU'nun çalışma belleği üzerine olumlu etkilerini desteklediğini ileri sürmüşlerdir (247).

Bazı yazarlara göre görsel çalışma belleğinde sağ hemisferin rolünün, geri-menzil testi ile ölçülen verbal çalışma belleğinde ise sol hemisferin rolünün ön planda olduğunu sürmektedir (140). Fakat Weger ve Smith çalışma belleği ile ilgili yapılan 60 çalışmayı içeren meta-analizde bu görüşü destekleyen bulguların sadece kolay görevlerle sınırlı olduğunu, çalışma belleğinde bilateral DLPFK'nın rolünün olduğunu ve görevin zorluk derecesi artınca genelde dorsal frontal aktivasyonunun arttığını tespit etmişlerdir (248).

Hoshi ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada Geri sayı menzili taskının İleri sayı menzili taskına göre her iki hemisferde de DLPFK aktivasyonunu daha fazla artırdığını göstermişlerdir. Ayrıca testteki performans arttıkça (bellek yükü) sağ DLPFK aktivasyon seviyesinin arttığını gözlemleyen araştırmacılar verbal çalışma belleği kapasitesi sağ DLPFK aktivasyon seviyesi ile ilişkili olduğunu önermişlerdir. Bu bilgiler ışığında frontal hassasiyeti daha düşük olan İleri Sayı Menzili testinde gruplar arasında fark saptamazken, tDAU'nun Geri Sayı Menzili testi

performansları üzerindeki etkisinin çalışmamızda anodal uyarımın sağ DLPFK üzerinde uygulanmasına bağlı olduğu düşünülmüştür (249).

D. Londra Kulesi Testi (LKT) Skor Değişimlerinin Değerlendirilmesi

Araştırmamızda aktif grupta Londra Kulesi tesinin toplam hamle sayısında belirgin azalma, aktif grupta başlama zamanında artış açısından anlamlılık eğilimi (trend düzeyde artış) saptandı. Ayrıca her iki grupta testin hem uygulama süresinde (ilk atılan hamleden itibaren hesaplanan süre) hem de toplam süresinde (uygulama zamanı + başlangıç süreleri dahil) belirgin azalma saptandı. İdeal minimum hamle ile gerçekleştirilen görev sayısı (toplam doğru) ise her iki grupta belirgin arttı.

106 erişkin DEHB'li hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hamle sayısı ile gösteren kural ihlalinin kognitif yeti, algısal beceri karmaşık nedensellik kurma, işleme hızı, anlık hafıza ile az ama anlamlı olarak ilişkili olarak bulunmuştur (250).

Morris ve arkadaşlarının sağ ve sol frontal lezyonları olan hastalara LKT uyguladıkları çalışmada sağ frontal lezyonları olanlarda performans bozukluğu tespit etmişlerdir ve çalışmanın bir sonucuna dayanarak planlama ve strateji oluşturma işevinin sağ hemisferle ilgili olduğunu ileri sürmüşlerdir (233). bu hipotezi de bazı nöropsikoloji ve nörogörüntüleme çalışmaları tarafından doğrulanmıştır (251,252). Daha sonra yapılan fMRG araştırmaları bu test sırasında sağ DLPFK'nın planlama aşamasında, sol DLPFK'nın da yapılan planın yürütülmesi ve yönetilmesi esnasında görevli olduğu hipotezi üzerinde yoğunlaşmıştır. Newman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kolay görevlerde sadece sol DLPFK aktive olduğunu ve yapılan plan zorlaştıkça sağ DLPFK aktivasyonunun arttığını saptamışlardır (253,254).

Çalışmamızda tDAU'nun ağırlıklı hedefi sağ prefrontal kortekstir. Uygulama zamanı açısından değerlendirdildiğinde uyarım sonrası ilk uygulamadan anlamlı derecede azalmıştır. Fakat gruplar arasında fark istatistiksel olarak saptanamamıştır. Bu bağlamda gruplar arasındaki farkın bulunamaması hem grubun küçüklüğü ve yüksek zekalı grupta öğrenme etkisinin fazlalığı nedeniyle sham uygulama performansının yüksekliği ile ilgili olabileceği gibi uyarımın direk hedefi olmayan sol DLPFK'nın planı yürütmedeki ve testin bir kısmını oluşturan kolay planları oluşturmadaki rolüyle ilgili olabilir (254). Başlama zamanı ilk hamle atana kadar düşünmekte geçen süreyi kapsar. Planlamada önemli olan bu süreç DEHB'lilerde kısa ve etkisiz olabilir. Bunun klinik karşılığı düşünmeden hareket etmek, plansız ve dürtüsel hareketlerde bulunmaktır.

Grubumuzda üzerindeki etki eğilimi, ilk hamleyi dürtüsel bir şekilde atmamak için gereken motor inhibisyonu sağlayarak düşünmeye zaman ayırmakla ve ayrılan zamanı etkili bir biçimde kullanmalarını sağlamakla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

E. SPT ve İST Skor Değişiminin Değerlendirilmesi

SPT ile temel olarak sürekli dikkat, seçici dikkat ve yanıt inhibisyonu değerlendirilmektedir (255). Çalışma belleği ve set değiştirme gibi yönetici işlevleri ölçeği İST görsel-mekânsal işleme ve motor yetenekleri gerektiren bir testtir (228). İz sürme testinde İST B süresinde her iki grupta belirgin azalırken aktif grupta sayısal olarak daha fazla azalmıştır. Fakat gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca SPT'nin sadece yanıt inhibisyonu ilgili olan zaman etkisi açısından anlamlılık eğilimi saptanmıştır. Çalışmaya katılan hastaların yüksek eğitilmiş oluşu nedeniyle testlerin uygulama öncesi değerleri yüksek bulunmuştur. Hatta grubumuzda İST başlangıç değerleri yapılan norm belirleme çalışmasına göre Türkiye normları içinde bulunmuştur (228). Bu bulgular erişkin DEHB'de ve özellikle kısa ve basit testlerin yütücü işlevlerin bozukluğunu tespit etmekte yetersiz kaldığını ileri süren görüşleri desteklemektedir (256).

Erişkinlerde yapılan fMRG çalışmaları derleyen meta-analizlerde farklı alanların kompensasyon amaçlı aktive olduğu gösterilmiştir (192). Bu nedenle basit dikkat testlerinde yüksek zekalı DEHB'li erişkinler normal performans gösterebilmektedir. Bu bağlamda yakın zamanda Baggio ve arkadaşları tarafından 201 erişkin DEHB'li üzerinde yapılan bir çalışmada SPT'nin erişkinlerde DEHB tanısını predikte etmekte ve özellikle dikkatsizlik belirtilerini tespit etmekte yetersiz kaldığını göstermişlerdir (257).

Bizim çalışmamızda kullanılan SPT versiyonunun bu hastalar için basit kalmasının nedeni grubun yüksek eğitim düzeyi olan ve dolayısıyla basit dikkat sorunlarını kompanse eden bireylerden oluşması ile ilgili olduğu düşünülmüştür. Ayrıca tDAU'nun etkisi taska dayalı olabileceği kolay tasklarda etkisinin az olabileceği veya yüksek öğrenme etkisi nedeniyle fark edilemeyebileceği ile ilgili bulgular önceki araştırmalarda gösterilmiştir (214,257).

F. Gözlerden Zihin Okuma Testi Performanslarının Değerlendirilmesi.

Yaptığımız uygulamada gruplar arasında herhangi bir fark saptanmamıştır. Bizim grupta Gözlerden zihin okuma testinin ortalaması (ortalama=25) testin türkçe güvenilirlik çalışmasındaki normal değerler içindedir (140). Gözlerden zihin okuma testi ile ilişkili nöronal

yapıyı aydınlatmaya çalışan Kawata ve arkadaşları 20 öğrenci üzerinde yaptığı fMRG çalışmada task sırasında sağ superior oksipital girusta ve sol paryetal lobda aktivasyon artışı saptamış ve bu iki bölgenin gözlerden zihin okuma görevinde önemli rol oynadıklarını önermişlerdir (258). Bizim çalışmamızda hem başlangıç değerlerinin normal olması hem de uyarım hedefinden uzak olan bu alanların dolaylı olarak uyarılma ihtimalleri düşüktür. Dolayısı uygulamanın etkinliği bu alanda saptanmamıştır.

G. Araştırmanın önemi ve kısıtlılıkları

DEHB ile ilgili bilgi birikimi ve farkındalık arttığı halde tedavi alanında hala zorluk yaşanmaktadır. Son dönemde nöropsikiyatrik hastalıklarda etkisi araştırılan tDAU'nun DEHB'de etkili olabileceği düşünülmüştür. Fakat DEHB'de tDAU ile ilgili araştırma sayısı oldukça azdır. Araştırmamız erişkin DEHB'li bireylere 5 seans sağ DLPFK üzerinde anodal kontralateral katodal uyarım uygulayan ve aynı zamanda geniş nöropsikolojik batarya ile değerlendiren ilk çalışmadır.

Araştırmamızın örnekleme ilaçsız ve komorbid hastalığı olmayanlardan oluşması, araştırmanın randomize çift-kör olması güçlü yönlerindendir.

Çalışmanın kısıtlılıkları ise örneklem grubunun küçük olması, hastaların eğitim düzeyinin yüksek olması, yaşları uygulama esnasında uyarılan bölgenin nörofizyolojik değişimlerin saptanması için eş zamanlı fMRG veya EEG kullanılmamasıdır. Ayrıca çalışmamızda saptanan nöropsikolojik değişimin kliniğe ne şekilde yansıdığını ve değişimin ne kadar süreceğini değerlendirmek amacıyla uzun süreli izlem içermemesi de kısıtlılıklar içindedir.

VIII. SONUÇ VE ÖNERİLER

DEHB, erken çocukluk döneminde başlayan ve erişkinlik döneminde devam edebilen nörogelişimsel bir bozukluktur. DEHB belirtileri planlama, çalışma belleği ve yanıt inhibisyonu gibi yürütücü işlevlerinin bozukluğu ile ilgilidir. Yürütücü işlevlerdeki bozukluğun şiddeti akademik, sosyal ve işyeri işlevsel sorunlarla ilişkilidir. Bundan dolayı yürütücü işlevleri iyileştirmenin hastaların farklı yaşam alanlarında olumlu etkileri olacağı düşünülmüştür.

Yürütücü işlevler arasında DEHB ile ilişkisi en kuvvetli olanlar yanıt inhibisyonu, vijilans, çalışma belleği ve planlamadır (7). Araştırmamızda bu işlevlerden olan çalışma belleği ve planlama ile ilgili anlamlı etki saptarken, yanıt inhibisyonu ile ilgili testte anlamlılık eğilimi saptanmıştır.

Araştırmamızda çalışma belleği ile ilgili olan Geri sayı menzili testi açısından etkili bulunan tDAU uygulamasının DEHB’de önemli rol oynayan çalışma belleği üzerinde iyileştirici etkisinin olabileceğini göstermektedir. Ayrıca çalışma belleği kapasitesi daha yüksek olan kişilerde kognitif yetisi ve dikkat kontrolü, düşük kapasiteli çalışma belleğine sahip olanlara DEHB’lilere göre daha iyi bulunmuştur. TDAU uygulamasının çalışma belleği üzerinde iyileştirici etkisi, dikkat kontrolü ve bilişsel yetiler üzerinde olumlu etkilere neden olabilir.

Planlama ile ilişkili olan LKT toplam hamle skorları açısından etkili bulunmuştur. Toplam hamle sayısı planlama işlevi dışında bilişsel yeti, algısal beceri karmaşık nedensellik kurma, işleme hızı, anlık hafıza ile az ama anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur.

Çalışmamızın sonucunda tDAU uygulaması bu önemli alanlardan olan yanıt inhibisyonu ile ilgili Stroop testinin hata sayısı üzerinde grup etkisi açısından anlamlılık eğilimi saptanmıştır. Bu bağlamda başlangıç değeri daha yetersiz olan daha büyük bir örnekleme etkinliğinin araştırılması ve sağ prefrontal korteksle ilişkilendirilen motor inhibisyon testlerinin (örn. go/no-go) de uygulanması önerilmektedir.

Tedavisinde zorluklar yaşanan DEHB için multimodal tedavi yaklaşımları önerilmiştir. Zira hastaların yaklaşık %30’u ilaçlardan fayda görmemekte ve büyük bir kısmının belirtileri tamamen düzelmemektedir. DEHB tedavisinde ilk seçenek olan ve yaygın kullanılan

metilfenidatın yürütücü işlevler üzerindeki etki büyüklüğü meta-regresyon analizinde kk (small) ile ılımlı (moderate) arasında bulunmuştur (259). Bu alanda eğitim düzeyi yüksek olmayan ve daha büyük örnekleme olan, bilişsel eğitim gibi nöroplastisiteyi artıran uygulamalarla kombine eden araştırmaların yapılması durumunda tDAU'nun DEHB'lilerin tedavisine katkı sağlaması mümkün olabilir. Ayrıca tDAU'nun farmakoterapi ve psikoterapilerle birlikte uygulanmasının olası sinerjistik etkilerinin değerlendirilmesi önerilmektedir.

Yaptığımız çalışmada sağ prefrontal korteks üzerine anodal, sol prefrontal korteks üzerine katodal tDAU uygulamasının DEHB'nin nöropsikolojik modelinde önemli yeri olan yürütücü ilevlerden çalışma belleği ve planlama üzerinde etkili olduğunu ve inhibisyon üzerine de etkili olabileceğini gsterdik.

IX. KAYNAKLAR

1. Mirzaian M, Kunwar PS, Uzayisenga R, Rashidi S. Transcranial Direct Current Stimulation for Treatment of ADHD: A Review of the Mechanisms of Action. *Curr Psychiatry Rev* [Internet]. 2019 Jan 22 [cited 2019 Feb 5];14(4):215–20. Available from: <http://www.eurekaselect.com/166137/article>
2. Giglia G, Brighina F, Rizzo S, Puma A, Indovino S, Maccora S, et al. Anodal transcranial direct current stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex enhances memory-guided responses in a visuospatial working memory task. *Funct Neurol* [Internet]. 2014 [cited 2019 Feb 5];29(3):189–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25473739>
3. Oliveira JF, Zanão TA, Valiengo L, Lotufo PA, Benseñor IM, Fregni F, et al. Acute working memory improvement after tDCS in antidepressant-free patients with major depressive disorder. *Neurosci Lett*. 2013;
4. Leffa DT, Bellaver B, Salvi AA, de Oliveira C, Caumo W, Grevet EH, et al. Transcranial direct current stimulation improves long-term memory deficits in an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder and modulates oxidative and inflammatory parameters. *Brain Stimul* [Internet]. 2018 [cited 2019 Feb 5];11(4):743–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29656905>
5. Leffa DT, de Souza A, Scarabelot VL, Medeiros LF, de Oliveira C, Grevet EH, et al. Transcranial direct current stimulation improves short-term memory in an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;
6. Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull*. 1997;
7. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone S V., Pennington BF. Validity of the Executive Function Theory of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2005 Jun 1 [cited 2019 Jan 19];57(11):1336–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15950006>
8. Oliveira JF, Zanão TA, Valiengo L, Lotufo PA, Benseñor IM, Fregni F, et al. Acute working memory improvement after tDCS in antidepressant-free patients with major depressive disorder. *Neurosci Lett* [Internet]. 2013 Mar 14 [cited 2019 Feb 5];537:60–4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394013000554>
9. Breitling C, Zaehle T, Dannhauer M, Bonath B, Tegelbeckers J, Flechtner H-H, et al. Improving Interference

- Control in ADHD Patients with Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2016 [cited 2019 Feb 5];10:72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27147964>
10. Barkley RA, Peters H. The Earliest Reference to ADHD in the Medical Literature? Melchior Adam Weikard's Description in 1775 of "Attention Deficit" (Mangel der Aufmerksamkeit, Attentio Volubilis). *J Atten Disord* [Internet]. 2012 Nov 8 [cited 2019 Jan 9];16(8):623–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22323122>
 11. Child YD, Teen YD, Relationship RY. Selected Works from Russell A . Barkley.
 12. Martinez-Badía J, Martinez-Raga J. Who says this is a modern disorder? The early history of attention deficit hyperactivity disorder. 2015 [cited 2019 Jan 10]; Available from: <http://dx.doi.org/10.5498/wjp.v5.i4.379>
 13. Eisenberg L. Furor Therapeuticus</char>; Benjamin Rush and the Philadelphia Yellow Fever Epidemic of 1793. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2007 Apr 1 [cited 2019 Jan 10];164(4):552. Available from: <http://psychiatryonline.org/article.aspx?doi=10.1176/appi.ajp.164.4.552>
 14. Thome J, Jacobs KA. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a 19th century children's book. *Eur Psychiatry* [Internet]. 2004 Aug [cited 2019 Jan 10];19(5):303–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15276664>
 15. Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord* [Internet]. 2010 Dec [cited 2019 Jan 10];2(4):241–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21258430>
 16. Barkley RA. Attention-deficit hyperactivity disorder : a handbook for diagnosis and treatment. fourth edi. 2015.
 17. CLEMENTS. Minimal, ,Brain Dysfunction . in" Children Terminology and Identification Phase One' of a Three-Phase Project [Internet]. 1966 [cited 2019 Jan 12]. Available from: <https://www.ncjrs.gov/pdffiles1/Digitization/54558NCJRS.pdf>
 18. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (2nd ed.). Washington, DC; 1968.
 19. American Psychiatric Association. DSM-III: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. American Psychiatric Association. Washington, DC; 1980.
 20. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3rd ed.,rev.). Washington, DC; 1987.
 21. American Psychiatric Association. DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [Internet]. Vol. 272, JAMA: The Journal of the American Medical Association. Washington, DC; 1994. 828 p. Available

- from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1994.03520100096046>
22. Köroğlu E, American Psychiatric Association., American Psychiatric Association. DSM-5 Task Force. Dsm-5 ruhsal bozuklukların tanısı ve sayımsal elkitabı [Internet]. [cited 2019 Jan 12]. 1133 p. Available from: <https://www.dr.com.tr/kitap/dsm-5-ruhsal-bozukluklari-tanisi-ve-sayimsal-elkitabi/profdrertugrul-koroglu/egitim-basvuru/psikoloji-bilimi/urunno=0000000636565>
 23. Benjamin Sadock, Virginia Alcott Sadock PR. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry [Internet]. 2014 [cited 2019 Jan 12]. 1460 p. Available from: <https://www.guneskitabevi.com/Kaplan-and-Sadocks-Synopsis-of-Psychiatry,PR-2370.html>
 24. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007 Jun;164(6):942–8.
 25. Ramtekkar UP, Reiersen AM, Todorov AA, Todd RD. Sex and Age Differences in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms and Diagnoses: Implications for DSM-V and ICD-11. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2010;49(3):217–228.e3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaac.2009.11.011>
 26. Faraone S V., Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis of follow-up studies. *Psychological Medicine*. 2006.
 27. Spencer T, Biederman J, Wilens TE, Faraone S V. Adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a controversial diagnosis. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 1998 [cited 2019 Jan 12];59 Suppl 7:59–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9680054>
 28. RASMUSSEN P, GILLBERG C. Natural Outcome of ADHD With Developmental Coordination Disorder at Age 22 Years: A Controlled, Longitudinal, Community-Based Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2000 Nov [cited 2019 Jan 12];39(11):1424–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11068898>
 29. Simon V, Czobor P, Bálint S, Mészáros Á, Bitter I. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2009 Mar 2 [cited 2019 Jan 12];194(03):204–11. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007125000249052/type/journal_article
 30. Almeida Montes LG, Hernández García AO, Ricardo-Garcell J. ADHD Prevalence in Adult Outpatients With Nonpsychotic Psychiatric Illnesses. *J Atten Disord* [Internet]. 2007 Sep 9 [cited 2019 Jan 12];11(2):150–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17709815>
 31. Williamson D, Johnston C. Gender differences in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A narrative review. *Clin Psychol Rev* [Internet]. 2015 Aug [cited 2019 Jan 12];40:15–27. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26046624>

32. Kavakçı Ö. Erişkin Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğunun Epidemiyolojisi. *Türkiye Klin Psychiatry - Spec Top* [Internet]. 2012 [cited 2019 Feb 25];5(1):8–13. Available from: <http://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-eriskin-dikkat-eksikligihiperaktivite-bozuklugunun-epidemiyojisi-62773.html>
33. Filiz Özdemiroğlu, Kadir Karakuş, Çağdaş Öykü Memiş, H. Gülnur Şen LS. Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Dikkat Eksikliği Ve Hiperaktivite Bozukluğunun Sosyodemografik Ve Klinik Özellikleri. 2016 [cited 2019 Feb 25]; Available from: https://www.journalagent.com/kpd/pdfs/KPD_19_1_5_14.pdf
34. Duran Ş, Fistikci N, Keyvan A, Bilici M, Çalışkan M, Fıstıkcı N. Ayaktan Psikiyatri Hastalarında Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu: Yaygınlık ve Eşanlılar. *Türk Psikiyatr Derg* 2014 [Internet]. 2014 [cited 2019 Feb 25]; Available from: <http://submission.turkpsikiyatri.com/MGSDosyalar/Yayinlanmamis/213032Ayaktanpsikiyatri.v2-jdpagm.pdf>
35. Özdemiroğlu Ayanak F, Yargıç İ, Oflaz S. Genel Psikiyatri Polikliniğinde Erişkin Dikkat Eksikliği-Hiperaktivite Bozukluğu Sıklığı ve Dikkat Eksikliği-Hiperaktivite Bozukluğuna Eşlik Eden Diğer Psikiyatrik Bozukluklar. *Nöro Psikiyatr Arşivi* [Internet]. 2011 Sep 15 [cited 2019 Jan 20];48(3):1–1. Available from: <http://www.noropsikiyatriarsivi.com/crossref?doi=10.4274/npa.y5794>
36. Barkley RA. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, Fourth Edition: A Handbook for Diagnosis & Treatment. Guilford Press; 2015.
37. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) [Internet]. Vol. 44, Knowledge Organization. Washington, DC; 2017. 668-676 p. Available from: <https://www.nomos-elibrary.de/index.php?doi=10.5771/0943-7444-2017-8-668>
38. Faraone S V, Doyle AE. The nature and heritability of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* [Internet]. 2001 Apr [cited 2019 Jan 12];10(2):299–316, viii–ix. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11351800>
39. Hechtman L. Genetic and neurobiological aspects of attention deficit hyperactive disorder: a review. *J Psychiatry Neurosci* [Internet]. 1994 May [cited 2019 Jan 12];19(3):193–201. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8031743>
40. Cortese S, Faraone S V., Sergeant J. Misunderstandings of the genetics and neurobiology of ADHD: Moving beyond anachronisms. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet* [Internet]. 2011 Jul [cited 2019 Jan 12];156(5):513–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21618423>
41. Nikolas MA, Burt SA. Genetic and environmental influences on ADHD symptom dimensions of inattention and hyperactivity: A meta-analysis. *J Abnorm Psychol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2019 Jan 12];119(1):1–17.

Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20141238>

42. SPRICH S, BIEDERMAN J, CRAWFORD MH, MUNDY E, FARAONE S V. Adoptive and Biological Families of Children and Adolescents With ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2000 Nov [cited 2019 Jan 12];39(11):1432–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11068899>
43. Thapar A. Discoveries on the Genetics of ADHD in the 21st Century: New Findings and Their Implications. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2019 Jan 12];175(10):943–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30111187>
44. Franke B, Faraone S V., Asherson P, Buitelaar J, Bau CHD, Ramos-Quiroga JA, et al. The genetics of attention deficit/hyperactivity disorder in adults, a review. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2012;17(10):960–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2011.138>
45. BIEDERMAN J, FARAONE S, MILBERGER S, CURTIS S, CHEN L, MARRS A, et al. Predictors of Persistence and Remission of ADHD into Adolescence: Results from a Four-Year Prospective Follow-up Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 1996 Mar [cited 2019 Jan 12];35(3):343–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8714323>
46. Manshadi M, Lippmann S, O’Daniel RG, Blackman A. Alcohol abuse and attention deficit disorder. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 1983 Oct [cited 2019 Jan 12];44(10):379–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6643399>
47. Demontis D, Walters RK, Martin J, Mattheisen M, Als TD, Agerbo E, et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nat Genet* [Internet]. 2019 Jan 26 [cited 2019 Jan 12];51(1):63–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30478444>
48. Williams NM, Zaharieva I, Martin A, Langley K, Mantripragada K, Fossdal R, et al. Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis. *Lancet* [Internet]. 2010 Oct 23 [cited 2019 Jan 12];376(9750):1401–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888040>
49. Langley K, Rice F, van den Bree MBM, Thapar A. Maternal smoking during pregnancy as an environmental risk factor for attention deficit hyperactivity disorder behaviour. A review. *Minerva Pediatr* [Internet]. 2005 Dec [cited 2019 Jan 12];57(6):359–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16402008>
50. Glover V. Annual Research Review: Prenatal stress and the origins of psychopathology: an evolutionary perspective. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 2011 Apr [cited 2019 Jan 12];52(4):356–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21250994>
51. Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K. Practitioner review: What have we learnt about the causes of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip.* 2013;54(1):3–16.

52. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJS. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA* [Internet]. 2002 Aug 14 [cited 2019 Jan 12];288(6):728–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12169077>
53. Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med* [Internet]. 1995 Jan [cited 2019 Jan 12];25(1):63–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7792363>
54. D’Onofrio BM, Singh AL, Iliadou A, Lambe M, Hultman CM, Grann M, et al. Familial Confounding of the Association Between Maternal Smoking During Pregnancy and Offspring Criminality. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2010 May 1 [cited 2019 Jan 12];67(5):529. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20439834>
55. Rice F, Harold GT, Boivin J, Hay DF, van den Bree M, Thapar A. Disentangling prenatal and inherited influences in humans with an experimental design. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2009 Feb 17 [cited 2019 Jan 12];106(7):2464–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19188591>
56. Nigg JT. ADHD, lead exposure and prevention: how much lead or how much evidence is needed? *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2008 Apr 9 [cited 2019 Jan 12];8(4):519–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18416654>
57. Eubig PA, Aguiar A, Schantz SL. Lead and PCBs as Risk Factors for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2010 Dec [cited 2019 Jan 12];118(12):1654–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20829149>
58. Sagiv SK, Thurston SW, Bellinger DC, Tolbert PE, Altshul LM, Korrick SA. Prenatal Organochlorine Exposure and Behaviors Associated With Attention Deficit Hyperactivity Disorder in School-Aged Children. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2019 Jan 12];171(5):593–601. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20106937>
59. Ribas-Fitó N, Torrent M, Carrizo D, Júlvez J, Grimalt JO, Sunyer J. Exposure to hexachlorobenzene during pregnancy and children’s social behavior at 4 years of age. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2007 Mar [cited 2019 Jan 12];115(3):447–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17431497>
60. Nigg J, Lewis K, Edinger T, Falk M. Meta-Analysis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder or Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms, Restriction Diet, and Synthetic Food Color Additives. 2012;51(1):86–97.
61. Sinn N. Nutritional and dietary influences on attention deficit hyperactivity disorder. *Nutr Rev*. 2008 Oct;66(10):558–68.
62. Rucklidge JJ, Johnstone J, Kaplan BJ. Nutrient supplementation approaches in the treatment of ADHD.

- Expert Rev Neurother [Internet]. 2009 Apr 9 [cited 2019 Jan 12];9(4):461–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19344299>
63. Rucklidge JJ, Frampton CM, Gorman B, Boggis A. Vitamin–mineral treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in adults: double-blind randomised placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2014 Apr 2 [cited 2019 Jan 12];204(04):306–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24482441>
 64. Bloch MH, Qawasmi A. Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2011 Oct [cited 2019 Jan 12];50(10):991–1000. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21961774>
 65. Gillies D, Sinn JK, Lad SS, Leach MJ, Ross MJ. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 Jul 11 [cited 2019 Jan 12];(7):CD007986. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22786509>
 66. Sonuga-Barke EJS, Brandeis D, Cortese S, Daley D, Ferrin M, Holtmann M, et al. Nonpharmacological Interventions for ADHD: Systematic Review and Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials of Dietary and Psychological Treatments. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2013 Mar [cited 2019 Jan 12];170(3):275–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23360949>
 67. Nigg JT, Holton K. Restriction and elimination diets in ADHD treatment. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* [Internet]. 2014 Oct [cited 2019 Jan 12];23(4):937–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25220094>
 68. BIEDERMAN J, MILBERGER S, FARAONE S V., KIELY K, GUITE J, MICK E, et al. Impact of Adversity on Functioning and Comorbidity in Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 1995 Nov [cited 2019 Jan 12];34(11):1495–503. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8543518>
 69. Stevens SE, Sonuga-Barke EJS, Kreppner JM, Beckett C, Castle J, Colvert E, et al. Inattention/Overactivity Following Early Severe Institutional Deprivation: Presentation and Associations in Early Adolescence. *J Abnorm Child Psychol* [Internet]. 2008 Apr 27 [cited 2019 Jan 12];36(3):385–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17965931>
 70. SONUGA-BARKE EJS, DALEY D, THOMPSON M, LAVER-BRADBURY C, WEEKS A. Parent-Based Therapies for Preschool Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized, Controlled Trial With a Community Sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2001 Apr [cited 2019 Jan 12];40(4):402–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11314565>

71. Goldstein S, Ellison AT. Clinicians' guide to adult ADHD : assessment and intervention. Academic Press; 2002. 301 p.
72. Biederman J, Faraone S V. Attention-deficit hyperactivity disorder. Lancet [Internet]. 2005 Jul [cited 2019 Jan 12];366(9481):237–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16023516>
73. Pineda DA, Palacio LG, Puerta IC, Merchán V, Arango CP, Galvis AY, et al. Environmental influences that affect attention deficit/hyperactivity disorder. Eur Child Adolesc Psychiatry [Internet]. 2007 Aug 8 [cited 2019 Jan 12];16(5):337–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17487441>
74. Millichap JG. Etiologic classification of attention-deficit/hyperactivity disorder. Pediatrics [Internet]. 2008 Feb 28 [cited 2019 Jan 12];121(2):e358-65. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2007-1332>
75. Nigg J, Nikolas M, Burt SA. Measured gene-by-environment interaction in relation to attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2010 Sep;49(9):863–73.
76. Kahn RS, Khoury J, Nichols WC, Lanphear BP. Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviors. J Pediatr [Internet]. 2003 Jul [cited 2019 Jan 13];143(1):104–10. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347603002087>
77. Brookes K-J, Mill J, Guindalini C, Curran S, Xu X, Knight J, et al. A Common Haplotype of the Dopamine Transporter Gene Associated With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Interacting With Maternal Use of Alcohol During Pregnancy. Arch Gen Psychiatry [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2019 Jan 13];63(1):74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16389200>
78. Laucht M, Skowronek MH, Becker K, Schmidt MH, Esser G, Schulze TG, et al. Interacting Effects of the Dopamine Transporter Gene and Psychosocial Adversity on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms Among 15-Year-Olds From a High-Risk Community Sample. Arch Gen Psychiatry [Internet]. 2007 May 1 [cited 2019 Jan 13];64(5):585. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17485610>
79. Hill JC, Schoener EP. Age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry [Internet]. 1996 Sep [cited 2019 Jan 20];153(9):1143–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8780416>
80. Trollor JN. Attention deficit hyperactivity disorder in adults: conceptual and clinical issues. Med J Aust [Internet]. 1999 Oct 18 [cited 2019 Jan 20];171(8):421–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10590746>
81. Turgay A, Goodman DW, Asherson P, Lasser RA, Babcock TF, Pucci ML, et al. Lifespan Persistence of ADHD. J Clin Psychiatry [Internet]. 2012 Feb 15 [cited 2019 Jan 20];73(02):192–201. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22313720>

82. Ginsberg Y, Quintero J, Anand E, Casillas M, Upadhyaya HP. Underdiagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in adult patients: a review of the literature. *Prim care companion CNS Disord* [Internet]. 2014 [cited 2019 Jan 20];16(3). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25317367>
83. Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, Alonso J, Angermeyer M, Demyttenaere K, et al. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2007 May 2 [cited 2019 Jan 12];190(05):402–9. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007125000172125/type/journal_article
84. Retz W, Retz-Junginger P, Thome J, Rösler M. Pharmacological treatment of adult ADHD in Europe. *World J Biol Psychiatry* [Internet]. 2011 Sep 12 [cited 2019 Jan 20];12(sup1):89–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21906003>
85. Newcorn JH, Weiss M, Stein MA. The complexity of ADHD: diagnosis and treatment of the adult patient with comorbidities. *CNS Spectr* [Internet]. 2007 Aug [cited 2019 Jan 20];12(8 Suppl 12):1-14; quiz 15-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17667893>
86. Barkley RA, DuPaul GJ, McMurray MB. Comprehensive evaluation of attention deficit disorder with and without hyperactivity as defined by research criteria. *J Consult Clin Psychol* [Internet]. 1990 Dec [cited 2019 Jan 20];58(6):775–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2292627>
87. Biederman J, Mick E, Faraone S V. Normalized functioning in youths with persistent attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr* [Internet]. 1998 Oct [cited 2019 Jan 20];133(4):544–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9787695>
88. Kaya A, Taner Y, Guclu B, Taner E, Kaya Y, Bahcivan H, et al. Trauma and Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *J Int Med Res* [Internet]. 2008 Jan [cited 2019 Jan 20];36(1):9–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18230262>
89. Biederman J, Mick E, Faraone S V. Age-Dependent Decline of Symptoms of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Impact of Remission Definition and Symptom Type. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2000 May 1 [cited 2019 Jan 20];157(5):816–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10784477>
90. Adler LA. Clinical presentations of adult patients with ADHD. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2004 [cited 2019 Jan 20];65 Suppl 3:8–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15046529>
91. Barkley RA, Edwards G, Laneri M, Fletcher K, Metevia L. Executive functioning, temporal discounting, and sense of time in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and oppositional defiant disorder (ODD). *J Abnorm Child Psychol*. 2001;
92. Nigg JT. Neuropsychologic Theory and Findings in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: The State of the

- Field and Salient Challenges for the Coming Decade. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2005 Jun 1 [cited 2019 Jan 19];57(11):1424–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15950017>
93. Biederman J, Petty C, Fried R, Fontanella J, Doyle AE, Seidman LJ, et al. Impact of Psychometrically Defined Deficits of Executive Functioning in Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2006 Oct [cited 2019 Jan 19];163(10):1730–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17012683>
 94. Sobanski E, Brüggemann D, Alm B, Kern S, Deschner M, Schubert T, et al. Psychiatric comorbidity and functional impairment in a clinically referred sample of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2007 Oct 27 [cited 2019 Jan 20];257(7):371–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17902010>
 95. Biederman J, Faraone S V, Spencer T, Wilens T, Norman D, Lapey KA, et al. Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1993 Dec [cited 2019 Jan 19];150(12):1792–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8238632>
 96. Edvinsson D, Lindström E, Bingenfors K, Lewander T, Ekselius L. Gender differences of axis I and II comorbidity in subjects diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder as adults. *Acta Neuropsychiatr* [Internet]. 2013 Jun [cited 2019 Jan 20];25(3):165–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25287470>
 97. Kessler RC, Adler L, Berkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: Results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*. 2006;
 98. Biederman J, Faraone S V, Monuteaux MC, Bober M, Cadogan E. Gender effects on Attention-Deficit/Hyperactivity disorder in adults, revisited. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2004 Apr 1 [cited 2019 Jan 19];55(7):692–700. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15038997>
 99. Jacob CP, Gross-Lesch S, Reichert S, Geissler J, Jans T, Kittel-Schneider S, et al. Sex- and Subtype-Related Differences of Personality Disorders (Axis II) and Personality Traits in Persistent ADHD. *J Atten Disord* [Internet]. 2016 Dec 22 [cited 2019 Jan 19];20(12):1056–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24510476>
 100. McKinney AA, Canu WH, Schneider HG. Distinct ADHD Symptom Clusters Differentially Associated With Personality Traits. *J Atten Disord* [Internet]. 2013 May 30 [cited 2019 Jan 19];17(4):358–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22290697>
 101. Knouse LE, Traeger L, O’Cleirigh C, Safren SA. Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder Symptoms and

- Five-Factor Model Traits in a Clinical Sample. *J Nerv Ment Dis* [Internet]. 2013 Oct [cited 2019 Jan 19];201(10):848–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24080671>
102. Nigg JT, John OP, Blaskey LG, Huang-Pollock CL, Willcutt EG, Hinshaw SP, et al. Big Five dimensions and ADHD symptoms: Links between personality traits and clinical symptoms. *J Pers Soc Psychol* [Internet]. 2002 Aug [cited 2019 Jan 19];83(2):451–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12150240>
 103. Knouse LE, Traeger L, O’Cleirigh C, Safren SA. Adult attention deficit hyperactivity disorder symptoms and five-factor model traits in a clinical sample: a structural equation modeling approach. *J Nerv Ment Dis* [Internet]. 2013 Oct [cited 2019 Jan 19];201(10):848–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24080671>
 104. Philipsen A, Hesslinger B, Tebartz van Elst L. Attention deficit hyperactivity disorder in adulthood: diagnosis, etiology and therapy. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2008 Apr [cited 2019 Feb 12];105(17):311–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19629241>
 105. Cooper WO, Habel LA, Sox CM, Chan KA, Arbogast PG, Cheetham TC, et al. ADHD Drugs and Serious Cardiovascular Events in Children and Young Adults. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Nov 17 [cited 2019 Feb 12];365(20):1896–904. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1110212>
 106. Güney E, Şenol S, Şener Ş. Neuroimaging Methods in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2008;11(2):84–94. Available from: <https://dx.doi.org/>
 107. Querne L, Fall S, Le Moing A-G, Bourel-Ponchel E, Delignières A, Simonnot A, et al. Effects of Methylphenidate on Default-Mode Network/Task-Positive Network Synchronization in Children With ADHD. *J Atten Disord* [Internet]. 2017 Dec 13 [cited 2019 Feb 12];21(14):1208–20. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1087054713517542>
 108. Adler LA, Clemow DB, Williams DW, Durell TM. Atomoxetine effects on executive function as measured by the BRIEF--a in young adults with ADHD: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *PLoS One* [Internet]. 2014 [cited 2019 Feb 12];9(8):e104175. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25148243>
 109. Arnsten AFT. Catecholamine Influences on Dorsolateral Prefrontal Cortical Networks. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2011 Jun 15 [cited 2019 Feb 12];69(12):e89–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21489408>
 110. Stahl SM. Stahl’s essential psychopharmacology : neuroscientific basis and practical applications [Internet]. Cambridge University Press; 2008 [cited 2019 Feb 12]. 1117 p. Available from: <https://www.waterstones.com/book/essential-psychopharmacology-series-stahls-essential->

psychopharmacology-neuroscientific-basis-and-practical-applications/stephen-m-stahl/nancy-muntner/9780521673761

111. Weis M WG. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Child and Adolescent Psychiatry: A comprehensive Textbook*. third ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. 645-70 p.
112. Safren SA. Cognitive-behavioral approaches to ADHD treatment in adulthood. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2006 [cited 2019 Feb 12];67 Suppl 8:46–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16961430>
113. Mongia M, Hechtman L. Cognitive Behavior Therapy for Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Review of Recent Randomized Controlled Trials. *Curr Psychiatry Rep* [Internet]. 2012 Oct 4 [cited 2019 Feb 25];14(5):561–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22878974>
114. Volkow ND, Swanson JM. Adult Attention Deficit–Hyperactivity Disorder. Solomon CG, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Nov 14 [cited 2019 Feb 26];369(20):1935–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24224626>
115. Kooij SJJ, Bejerot S, Blackwell A, Caci H, Casas-Brugué M, Carpentier PJ, et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2010 Sep 3 [cited 2019 Feb 26];10:67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20815868>
116. Krames ES, Peckham PH, Rezai AR, Aboelsaad F. *What Is Neuromodulation?* San Diego: Academic Press; 2009. pp. 3–8.
117. Dickstein SG, Bannon K, Xavier Castellanos F, Milham MP. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 2006 Nov [cited 2019 Feb 26];47(10):1051–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17073984>
118. Rubio B, Boes AD, Laganieri S, Rotenberg A, Jeurissen D, Pascual-Leone A. Noninvasive Brain Stimulation in Pediatric Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): A Review. *J Child Neurol* [Internet]. 2016 May [cited 2019 Feb 26];31(6):784–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26661481>
119. Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*. 2014.
120. Gomez L, Cajko F, Hernandez-Garcia L, Grbic A, Michielssen E. Numerical Analysis and Design of Single-Source Multicoil TMS for Deep and Focused Brain Stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng* [Internet]. 2013 Oct [cited 2019 Feb 26];60(10):2771–82. Available from: <http://ieeexplore.ieee.org/document/6518135/>
121. Weaver L, Rostain AL, Mace W, Akhtar U, Moss E, O'Reardon JP. Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in

- the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Adolescents and Young Adults. *J ECT* [Internet]. 2012 Jun [cited 2019 Feb 26];28(2):98–103. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22551775>
122. Paz Y, Friedwald K, Levkovitz Y, Zangen A, Alyagon U, Nitzan U, et al. Randomised sham-controlled study of high-frequency bilateral deep transcranial magnetic stimulation (dTMS) to treat adult attention hyperactive disorder (ADHD): Negative results. *World J Biol Psychiatry* [Internet]. 2018 Oct 3 [cited 2019 Feb 26];19(7):561–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28090806>
 123. Valera EM, Faraone S V., Murray KE, Seidman LJ. Meta-Analysis of Structural Imaging Findings in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2007 Jun 15 [cited 2019 Jan 13];61(12):1361–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16950217>
 124. Nakao T, Radua J, Rubia K, Mataix-Cols D. Gray Matter Volume Abnormalities in ADHD: Voxel-Based Meta-Analysis Exploring the Effects of Age and Stimulant Medication. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2011 Nov [cited 2019 Jan 13];168(11):1154–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21865529>
 125. Greven CU, Bralten J, Mennes M, O'Dwyer L, van Hulzen KJE, Rommelse N, et al. 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* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2019 Jan 13];72(5):490. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25785435>
 126. Norman LJ, Carlisi C, Lukito S, Hart H, Mataix-Cols D, Radua J, et al. Structural and functional brain abnormalities in attention-deficit/hyperactivity disorder and obsessive-compulsive disorder: A comparative meta-analysis. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2019 Jan 13];73(8):815–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27276220>
 127. Ellison-Wright I, Ellison-Wright Z, Bullmore E. Structural brain change in Attention Deficit Hyperactivity Disorder identified by meta-analysis. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2008 Dec 30 [cited 2019 Jan 13];8(1):51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18590567>
 128. Hoogman M, Bralten J, Hibar DP, Mennes M, Zwiers MP, Schweren LSJ, et al. Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2017 Apr [cited 2019 Jan 13];4(4):310–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28219628>
 129. Narr KL, Woods RP, Lin J, Kim J, Phillips OR, Del'Homme M, et al. Widespread Cortical Thinning Is a Robust Anatomical Marker for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2009 Oct [cited 2019 Jan 13];48(10):1014–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19730275>

130. Silk TJ, Beare R, Malpas C, Adamson C, Vilgis V, Vance A, et al. Cortical morphometry in attention deficit/hyperactivity disorder: Contribution of thickness and surface area to volume. *Cortex* [Internet]. 2016 Sep [cited 2019 Jan 13];82:1–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27268101>
131. Ambrosino S, de Zeeuw P, Wierenga LM, van Dijk S, Durston S. What can Cortical Development in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Teach us About the Early Developmental Mechanisms Involved? *Cereb Cortex* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2019 Jan 13];27(9):4624–34. Available from: <https://academic.oup.com/cercor/article/27/9/4624/3978819>
132. Wolosin SM, Richardson ME, Hennessey JG, Denckla MB, Mostofsky SH. Abnormal cerebral cortex structure in children with ADHD. *Hum Brain Mapp* [Internet]. 2009 Jan [cited 2019 Jan 13];30(1):175–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17985349>
133. Shaw P, Malek M, Watson B, Sharp W, Evans A, Greenstein D. Development of Cortical Surface Area and Gyrfication in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2012 Aug 1 [cited 2019 Jan 13];72(3):191–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22418014>
134. Aoki Y, Cortese S, Castellanos FX. Research Review: Diffusion tensor imaging studies of attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analyses and reflections on head motion. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 2018 Mar [cited 2019 Jan 13];59(3):193–202. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jcpp.12778>
135. Hong S-B, Zalesky A, Fornito A, Park S, Yang Y-H, Park M-H, et al. Connectomic Disturbances in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Whole-Brain Tractography Analysis. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2014 Oct 15 [cited 2019 Jan 13];76(8):656–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24503470>
136. Cha J, Fekete T, Siciliano F, Biezonski D, Greenhill L, Pliszka SR, et al. Neural Correlates of Aggression in Medication-Naive Children with ADHD: Multivariate Analysis of Morphometry and Tractography. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2015 Jun 3 [cited 2019 Jan 13];40(7):1717–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25645374>
137. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone S V., Pennington BF. Validity of the executive function theory of attention-deficit/ hyperactivity disorder: A meta-analytic review [Internet]. Vol. 57, *Biological Psychiatry*. Elsevier; 2005 [cited 2019 Feb 9]. p. 1336–46. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000632230500171X>
138. Pennington BF. Toward a New Neuropsychological Model of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Subtypes and Multiple Deficits. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2005 Jun 1 [cited 2019 Mar 5];57(11):1221–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15949991>
139. Barkley, R. A. (1997). *ADHD and the nature of self-control*. New York: Guilford Press.

140. TUNAY S. Türk Üniversite Öğrencileri Üzerinde Endişe Şiddet Ölçeği'nin Güvenirlik ve Geçerliği. [cited 2019 Mar 5]; Available from: <http://www.turkpsikiyatri.com/c20s1/68-74.pdf>
141. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2002 Aug 1 [cited 2019 Mar 5];3(8):617–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12154363>
142. Ozonoff S, Jensen J. Brief report: specific executive function profiles in three neurodevelopmental disorders. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 1999 Apr [cited 2019 Mar 5];29(2):171–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10382139>
143. KARABAY N. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Klinik Kullanım Alanları. *Türkiye Klin Radyoloji - Özel Konular* [Internet]. 2014 [cited 2019 Jan 19];7(2):88–95. Available from: <http://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-fonksiyonel-manyetik-rezonans-goruntuleme-ve-klinik-kullanim-alanlari-69598.html>
144. Rubia K. Cognitive Neuroscience of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Its Clinical Translation. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2018;12(March):1–23. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2018.00100/full>
145. Sokunbi MO, Fung W, Sawlani V, Choppin S, Linden DEJ, Thome J. Resting state fMRI entropy probes complexity of brain activity in adults with ADHD. *Psychiatry Res Neuroimaging* [Internet]. 2013 Dec 30 [cited 2019 Jan 19];214(3):341–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24183857>
146. Zhang S, Li X, Lv J, Jiang X, Guo L, Liu T. Characterizing and differentiating task-based and resting state fMRI signals via two-stage sparse representations. *Brain Imaging Behav* [Internet]. 2016 Mar [cited 2019 Jan 19];10(1):21–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25732072>
147. Hart H, Radua J, Nakao T, Mataix-Cols D, Rubia K. Meta-analysis of Functional Magnetic Resonance Imaging Studies of Inhibition and Attention in Attention-deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2019 Jan 18];70(2):185. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23247506>
148. Rae CL, Hughes LE, Weaver C, Anderson MC, Rowe JB. Selection and stopping in voluntary action: A meta-analysis and combined fMRI study. *Neuroimage* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2019 Jan 18];86:381–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24128740>
149. NEE DE, WAGER TD, JONIDES J. Interference resolution: Insights from a meta-analysis of neuroimaging tasks. *Cogn Affect Behav Neurosci* [Internet]. 2007 Mar 1 [cited 2019 Jan 18];7(1):1–17. Available from: <http://www.springerlink.com/index/10.3758/CABN.7.1.1>
150. Hart H, Radua J, Nakao T, Mataix-Cols D, Rubia K. Meta-analysis of Functional Magnetic Resonance Imaging Studies of Inhibition and Attention in Attention-deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA Psychiatry* [Internet].

- 2013 Feb 1 [cited 2019 Feb 26];70(2):185. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23247506>
151. Wiener M, Turkeltaub P, Coslett HB. The image of time: A voxel-wise meta-analysis. *Neuroimage* [Internet]. 2010 Jan 15 [cited 2019 Jan 18];49(2):1728–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19800975>
 152. Corbetta M, Patel G, Shulman GL. The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron* [Internet]. 2008 May 8 [cited 2019 Jan 18];58(3):306–24. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896627308003693>
 153. Chambers CD, Garavan H, Bellgrove MA. Insights into the neural basis of response inhibition from cognitive and clinical neuroscience. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2009 May [cited 2019 Jan 18];33(5):631–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18835296>
 154. Hoogman M, Bralten J, Hibar DP, Mennes M, Zwiers MP, Schweren LSJ, et al. Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2017 Apr [cited 2019 Jan 13];4(4):310–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2215036617300494>
 155. van Ewijk H, Weeda WD, Heslenfeld DJ, Luman M, Hartman CA, Hoekstra PJ, et al. Neural correlates of visuospatial working memory in attention-deficit/hyperactivity disorder and healthy controls. *Psychiatry Res Neuroimaging* [Internet]. 2015 Aug 30 [cited 2019 Jan 18];233(2):233–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26190554>
 156. Yeo BTT, Krienen FM, Sepulcre J, Sabuncu MR, Lashkari D, Hollinshead M, et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol* [Internet]. 2011 Sep [cited 2019 Feb 26];106(3):1125–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21653723>
 157. Smith SM, Fox PT, Miller KL, Glahn DC, Fox PM, Mackay CE, et al. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2009 Aug 4 [cited 2019 Jan 19];106(31):13040–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19620724>
 158. Biswal BB, Mennes M, Zuo X-N, Gohel S, Kelly C, Smith SM, et al. Toward discovery science of human brain function. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2010 Mar 9 [cited 2019 Jan 19];107(10):4734–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20176931>
 159. Zhang D, Raichle ME. Disease and the brain's dark energy. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2019 Jan 19];6(1):15–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20057496>
 160. Vincent JL, Kahn I, Snyder AZ, Raichle ME, Buckner RL. Evidence for a Frontoparietal Control System Revealed by Intrinsic Functional Connectivity. *J Neurophysiol* [Internet]. 2008 Dec [cited 2019 Jan 19];100(6):3328–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18799601>

161. Itô, Masao. *The Cerebellum: Brain for an Implicit Self*. Upper Saddle River, N.J: FT Press, 2012. Print.
162. Hazy TE, Frank MJ, O'Reilly RC. Banishing the homunculus: Making working memory work. *Neuroscience* [Internet]. 2006 Apr 28 [cited 2019 Feb 26];139(1):105–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16343792>
163. Hazy TE, Frank MJ, O'Reilly RC. Towards an executive without a homunculus: computational models of the prefrontal cortex/basal ganglia system. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* [Internet]. 2007 Sep 29 [cited 2019 Feb 26];362(1485):1601–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17428778>
164. Yu-Feng Z, Yong H, Chao-Zhe Z, Qing-Jiu C, Man-Qiu S, Meng L, et al. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI. *Brain Dev* [Internet]. 2007 Mar [cited 2019 Jan 19];29(2):83–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16919409>
165. Wang L, Zhu C, He Y, Zang Y, Cao Q, Zhang H, et al. Altered small-world brain functional networks in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Hum Brain Mapp* [Internet]. 2009 Feb [cited 2019 Jan 19];30(2):638–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18219621>
166. Cao X, Cao Q, Long X, Sun L, Sui M, Zhu C, et al. Abnormal resting-state functional connectivity patterns of the putamen in medication-naïve children with attention deficit hyperactivity disorder. *Brain Res* [Internet]. 2009 Nov 15 [cited 2019 Jan 19];1303:195–206. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19699190>
167. Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends Cogn Sci* [Internet]. 2011 Oct [cited 2019 Jan 19];15(10):483–506. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21908230>
168. Rauschecker JP. Ventral and dorsal streams in the evolution of speech and language. *Front Evol Neurosci* [Internet]. 2012 [cited 2019 Jan 19];4:7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22615693>
169. Cisek P, Kalaska JF. Neural Mechanisms for Interacting with a World Full of Action Choices. *Annu Rev Neurosci* [Internet]. 2010 Jun [cited 2019 Jan 19];33(1):269–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20345247>
170. Cisek P, Kalaska JF. Neural Correlates of Reaching Decisions in Dorsal Premotor Cortex: Specification of Multiple Direction Choices and Final Selection of Action. *Neuron* [Internet]. 2005 Mar 3 [cited 2019 Jan 19];45(5):801–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15748854>
171. Ernst M, Kimes AS, London ED, Matochik JA, Eldreth D, Tata S, et al. Neural Substrates of Decision Making in Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2003 Jun [cited 2019 Jan 13];160(6):1061–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12777263>
172. Dickstein SG, Bannon K, Xavier Castellanos F, Milham MP. The neural correlates of attention deficit

- hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 2006 Nov [cited 2019 Jan 19];47(10):1051–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17073984>
173. Stevens MC, Pearlson GD, Kiehl KA. An fMRI Auditory Oddball Study of Combined-Subtype Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2007 Nov [cited 2019 Jan 19];164(11):1737–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17974940>
 174. Shulman GL, Astafiev S V., Franke D, Pope DLW, Snyder AZ, McAvoy MP, et al. Interaction of Stimulus-Driven Reorienting and Expectation in Ventral and Dorsal Frontoparietal and Basal Ganglia-Cortical Networks. *J Neurosci* [Internet]. 2009 Apr 8 [cited 2019 Jan 19];29(14):4392–407. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19357267>
 175. Capotosto P, Babiloni C, Romani GL, Corbetta M. Frontoparietal cortex controls spatial attention through modulation of anticipatory alpha rhythms. *J Neurosci* [Internet]. 2009 May 6 [cited 2019 Jan 19];29(18):5863–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19420253>
 176. Stray LL, Ellertsen B, Stray T. Motor function and methylphenidate effect in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr* [Internet]. 2010 Mar 12 [cited 2019 Jan 19];99(8):1199–204. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20298494>
 177. Valera EM, Spencer RMC, Zeffiro TA, Makris N, Spencer TJ, Faraone S V., et al. Neural Substrates of Impaired Sensorimotor Timing in Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2010 Aug 15 [cited 2019 Jan 19];68(4):359–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20619827>
 178. Andrews-Hanna JR, Reidler JS, Sepulcre J, Poulin R, Buckner RL. Functional-Anatomic Fractionation of the Brain's Default Network. *Neuron* [Internet]. 2010 Feb 25 [cited 2019 Jan 19];65(4):550–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20188659>
 179. Raichle ME. The Brain's Default Mode Network. *Annu Rev Neurosci* [Internet]. 2015 Jul 8 [cited 2019 Jan 18];38(1):433–47. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-neuro-071013-014030>
 180. Hart H, Radua J, Mataix-Cols D, Rubia K. Meta-analysis of fMRI studies of timing in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2012 Nov [cited 2019 Jan 18];36(10):2248–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22922163>
 181. Cortese S, Kelly C, Chabernaud C, Proal E, Di Martino A, Milham MP, et al. Toward Systems Neuroscience of ADHD: A Meta-Analysis of 55 fMRI Studies. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2012 Oct [cited 2019 Jan 18];169(10):1038–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22983386>
 182. Fassbender C, Zhang H, Buzy WM, Cortes CR, Mizuiri D, Beckett L, et al. A lack of default network

- suppression is linked to increased distractibility in ADHD. *Brain Res* [Internet]. 2009 Jun 1 [cited 2019 Jan 18];1273:114–28. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006899309004612>
183. Christakou A, Murphy CM, Chantiluke K, Cubillo AI, Smith AB, Giampietro V, et al. Disorder-specific functional abnormalities during sustained attention in youth with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and with autism. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2013 Feb [cited 2019 Jan 18];18(2):236–44. Available from: <http://www.nature.com/articles/mp2011185>
 184. Salavert J, Ramos-Quiroga JA, Moreno-Alcázar A, Caseras X, Palomar G, Radua J, et al. Functional Imaging Changes in the Medial Prefrontal Cortex in Adult ADHD. *J Atten Disord* [Internet]. 2018 May 29 [cited 2019 Jan 18];22(7):679–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26515892>
 185. Sripada CS, Kessler D, Angstadt M. Lag in maturation of the brain's intrinsic functional architecture in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2014 Sep 30 [cited 2019 Jan 18];111(39):14259–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25225387>
 186. Kelly AMC, Uddin LQ, Biswal BB, Castellanos FX, Milham MP. Competition between functional brain networks mediates behavioral variability. *Neuroimage* [Internet]. 2008 Jan 1 [cited 2019 Jan 19];39(1):527–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17919929>
 187. Weissman DH, Roberts KC, Visscher KM, Woldorff MG. The neural bases of momentary lapses in attention. *Nat Neurosci* [Internet]. 2006 Jul 11 [cited 2019 Jan 19];9(7):971–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16767087>
 188. Castellanos FX, Proal E. Large-scale brain systems in ADHD: beyond the prefrontal–striatal model. *Trends Cogn Sci* [Internet]. 2012 Jan [cited 2019 Jan 19];16(1):17–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22169776>
 189. Sonuga-Barke EJS, Castellanos FX. Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: A neurobiological hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2007 Jan [cited 2019 Jan 19];31(7):977–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17445893>
 190. Liddle EB, Hollis C, Batty MJ, Groom MJ, Totman JJ, Liotti M, et al. Task-related default mode network modulation and inhibitory control in ADHD: effects of motivation and methylphenidate. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 2011 Jul [cited 2019 Jan 19];52(7):761–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21073458>
 191. Peterson BS, Potenza MN, Wang Z, Zhu H, Martin A, Marsh R, et al. An fMRI Study of the Effects of Psychostimulants on Default-Mode Processing During Stroop Task Performance in Youths With ADHD. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2009 Nov [cited 2019 Jan 19];166(11):1286–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755575>

192. Cortese S, Kelly C, Chabernaud C, Proal E, Di Martino A, Milham MP, et al. Toward Systems Neuroscience of ADHD: A Meta-Analysis of 55 fMRI Studies. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2012 Oct [cited 2019 Jan 18];169(10):1038–55. Available from: <http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.2012.11101521>
193. Sarmiento CI, San-Juan D, Prasath VBS. Letter to the Editor: Brief history of transcranial direct current stimulation (tDCS): from electric fishes to microcontrollers. *Psychol Med* [Internet]. 2016 Nov 30 [cited 2019 Jan 27];46(15):3259–61. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0033291716001926
194. Stagg CJ, Antal A, Nitsche MA. Physiology of Transcranial Direct Current Stimulation. *J ECT*. 2018;34(3):144–52.
195. Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* [Internet]. 1980 May 22 [cited 2019 Jan 27];285(5762):227. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7374773>
196. Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, Bikson M, Wagner T, Merabet L, et al. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions. *Brain Stimul* [Internet]. 2012 Jul [cited 2019 Jan 27];5(3):175–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22037126>
197. Arul-Anandam AP, Loo C. Transcranial direct current stimulation: A new tool for the treatment of depression? *J Affect Disord* [Internet]. 2009 Oct [cited 2019 Jan 27];117(3):137–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19201483>
198. BINDMAN LJ, LIPPOLD OC, REDFEARN JW. THE ACTION OF BRIEF POLARIZING CURRENTS ON THE CEREBRAL CORTEX OF THE RAT (1) DURING CURRENT FLOW AND (2) IN THE PRODUCTION OF LONG-LASTING AFTER-EFFECTS. *J Physiol* [Internet]. 1964 Aug [cited 2019 Feb 4];172(3):369–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14199369>
199. Gálvez V, Alonzo A, Martin D, Loo CK. Transcranial direct current stimulation treatment protocols: should stimulus intensity be constant or incremental over multiple sessions? *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2013 Feb 6 [cited 2019 Feb 2];16(01):13–21. Available from: <https://academic.oup.com/ijnp/article-lookup/doi/10.1017/S1461145712000041>
200. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* [Internet]. 2001 Nov 27 [cited 2019 Feb 2];57(10):1899–901. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.57.10.1899>
201. Luz-Santos C, Ribeiro Camatti J, Barbosa Paixão A, Nunes Sá K, Montoya P, Lee M, et al. Additive effect of tDCS combined with Peripheral Electrical Stimulation to an exercise program in pain control in knee

- osteoarthritis: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* [Internet]. 2017 Dec 21 [cited 2019 Feb 2];18(1):609. Available from: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-017-2332-6>
202. Arul-Anandam AP, Loo C, Sachdev P. Transcranial direct current stimulation - what is the evidence for its efficacy and safety? *F1000 Med Rep* [Internet]. 2009 Jul 27 [cited 2019 Feb 2];1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20948722>
 203. Bikson M, Grossman P, Thomas C, Zannou AL, Jiang J, Adnan T, et al. Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimul* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2019 Feb 4];9(5):641–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27372845>
 204. Palm U, Keeser D, Schiller C, Fintescu Z, Reisinger E, Padberg F, et al. Skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimul*. 2008;
 205. Brunoni AR, Valiengo L, Baccaro A, Zanão TA, de Oliveira JF, Goulart A, et al. The Sertraline vs Electrical Current Therapy for Treating Depression Clinical Study. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2013 Apr 1 [cited 2019 Feb 4];70(4):383. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23389323>
 206. Loo CK, Alonzo A, Martin D, Mitchell PB, Galvez V, Sachdev P. Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2012 Jan 2 [cited 2019 Feb 4];200(01):52–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22215866>
 207. Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist*. 2011.
 208. Salgado-Ramírez J, Trejo-Macotela F, Robles-Camarillo* ES-A and D. Transcranial Direct Current Stimulation for the Treatment of Depressive Disorders: A Review of Clinical Applications [Internet]. Vol. 14, *Current Psychiatry Reviews*. 2018. p. 203–10. Available from: <http://www.eurekaselect.com/node/166151/article>
 209. Milev R V., Giacobbe P, Kennedy SH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Downar J, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder. *Can J Psychiatry* [Internet]. 2016 Sep 11 [cited 2019 Feb 4];61(9):561–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27486154>
 210. Tortella G, Casati R, Aparicio LVM, Mantovani A, Senço N, D’Urso G, et al. Transcranial direct current stimulation in psychiatric disorders. *World J psychiatry* [Internet]. 2015 Mar 22 [cited 2019 Feb 4];5(1):88–102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25815258>
 211. Prehn-Kristensen A, Munz M, Göder R, Wilhelm I, Korz K, Vahl W, et al. Transcranial Oscillatory Direct Current Stimulation During Sleep Improves Declarative Memory Consolidation in Children With Attention-deficit/hyperactivity Disorder to a Level Comparable to Healthy Controls. *Brain Stimul* [Internet]. 2014 Nov [cited 2019 Feb 27];7(6):793–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25153776>

212. Cosmo C, Baptista AF, De Araújo AN, Do Rosário RS, Miranda JGV, Montoya P, et al. A randomized, double-blind, sham-controlled trial of transcranial direct current stimulation in attention-deficit/hyperactivity disorder. *PLoS One*. 2015;10(8):1–13.
213. Allenby C, Falcone M, Bernardo L, Wileyto EP, Rostain A, Ramsay JR, et al. Transcranial direct current brain stimulation decreases impulsivity in ADHD. *Brain Stimul* [Internet]. 2018 [cited 2019 Feb 6];11(5):974–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29885858>
214. Soltaninejad Z, Nejati V, Ekhtiari H. Effect of transcranial Direct Current Stimulation on Remediation of Inhibitory Control on right Inferio Frontal Gyrus in Attention Deficit and Hyperactivity. *Rehabil Med* [Internet]. 2015;3(4):1–9. Available from: <http://journals.sbm.ac.ir/rm/article/download/7837/6316>
215. Bandeira ID, Guimarães RSQ, Jagersbacher JG, Barretto TL, de Jesus-Silva JR, Santos SN, et al. Transcranial Direct Current Stimulation in Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *J Child Neurol* [Internet]. 2016 Jun 15 [cited 2019 Feb 5];31(7):918–24. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073816630083>
216. Sotnikova A, Soff C, Becker K, Siniatchkin M. P646: Transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Vol. 125, *Clinical Neurophysiology*. 2014. 225-226 p.
217. Nejati V, Salehinejad MA, Nitsche MA, Najian A, Javadi A-H. Transcranial Direct Current Stimulation Improves Executive Dysfunctions in ADHD: Implications for Inhibitory Control, Interference Control, Working Memory, and Cognitive Flexibility. *J Atten Disord* [Internet]. 2017 Sep 22 [cited 2019 Feb 24];108705471773061. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1087054717730611>
218. Soff C, Sotnikova A, Christiansen H, Becker K, Siniatchkin M. Transcranial direct current stimulation improves clinical symptoms in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *J Neural Transm* [Internet]. 2017 Jan 16 [cited 2019 Feb 5];124(1):133–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27853926>
219. Çorapçıoğlu A, Aydemir Ö YM ve ark. DSM-IV Eksen I Bozuklukları (SCID-I) İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme, Klinik Versiyon. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1999.
220. Kessler RC, Adler L, Ames M, Demler O, Faraone S, Hiripi E, et al. The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population. *Psychol Med* 2005; 35:245-256.
221. Doğan S, Öncü B, Varol-Saraçoğlu G, Küçüköğücü S. Erişkin Dikkat Eksikliği Hi-peraktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği (ASRS-v1.1) Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2009; 10(2):77-87.

222. Kessler RC, Adler LA, Gruber MJ, Sarawate CA, Spencer T, Van Brunt DL (2007) Validity of the World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) Screener in a representative sample of health plan members. *Int J Methods Psychiatr Res*, 16: 52-65.
223. Karakaş S, Eski R, Başar E. Türk kültürü için standardizasyonu yapılmış nöropsikolojik testler topluluğu: BİLNOT Bataryası. 32. Ulusal Nöroloji Kongresi poster sunumu, İstanbul; 1996.
224. Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenirliği. *Psikoloji dergisi*, 1989; 7(23), 3-13.
225. Vendrell P, Junqué C, Pujol J, Jurado MA, Molet J, Grafman J. The role of prefrontal regions in the Stroop task. *Neuropsychologia* [Internet]. 1995 Mar [cited 2019 Mar 2];33(3):341–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7792000>
226. MacLeod MM. Half a Century of Research on the Stroop Effect: An Integrative Review. *Psychological Bulletin* Copyright 1991 by the American Psychological Association, Inc. 1991, Vol. 109, No. 2, 163-203.
227. Yıldırım EA, Kaşar M, Güdük M, Ateş E, Küçükparlak İ, Özalmete EO. Gözlerden Zihin Okuma Testi'nin Türkçe Güvenirlik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2011;22(3).
228. Nevin TÜRKEŞ P, Handan CAN P, Murat KURT P, Banu ELMASTAŞ DİKEÇ P. İz Sürme Testi'nin 20-49 Yaş Aralığında Türkiye İçin Norm Belirleme Çalışması 2. *Türk Psikiyatr Derg* [Internet]. 2015 [cited 2019 Feb 27];26(3):189–96. Available from: <http://www.turkpsikiyatri.com/PDF/C26S3/05.pdf>
229. Keskinç C. (2008). Benton Yüz Tanıma Testi'nin "Türkiye Toplumuna Normal Yetişkin Denekler Üzerindeki Standardizasyonu.
230. Wechsler, D. Wechsler Memory Scale: Revised. Toronto: The Psychological Corporation, Harcourt, Brace, & Jovanovich, Inc; 1997.
231. Özdeniz E. Bir Grup Sağ Hemisfer ve Dikkat Testlerine Yaş ve Eğitim Değişkenlerinin Etkisi., Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, 2001.
232. Atalay D, Cinan S, Üniversitesi İ, Adresi Y, Fakültesi E, Bölümü P. Yetişkinlerde Planlama Becerisi: Londra Kulesi (LK DX) Testinin Standardizasyon ve Güvenirlik Çalışması Yazar Notu: "A standardization of TOL DX in Turkey"adlı proje kapsamında TOL DX testinin kullanılmasında gerekli izini veren, test materyallerini ve kayıt formlarını sağlayan MHS (Multi-Health Systems) Şirketi'ne teşekkürlerimizi sunarız [Internet]. [cited 2019 Feb 24]. Available from: <https://toad.edam.com.tr/sites/default/files/pdf/londra-kulesi-lkdx-testi-toad.pdf>
233. Morris RG, Miotto EC, Feigenbaum JD, Bullock P, Polkey CE. Planning Ability After Frontal and Temporal Lobe Lesions in Humans: The Effects of Selection Equivocation and Working Memory Load. *Cogn Neuropsychol* [Internet]. 1997 Oct 9 [cited 2019 Feb 25];14(7):1007–27. Available from:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/026432997381330>

234. Shallice T. Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society London B* 1982; 298, 199–209.
235. Culbertson WC, Zilmer EA. Tower of London: Drexel University (TOLDX). North Tonawanda, NY: Multi-Health Systems; 2001. 95.
236. Atalay D ve Cinan S. Yetişkinlerde Planlama Becerisi: Londra Kulesi (LKDX) Testinin Standardizasyon ve Güvenilirlik Çalışması. *Türk Psikoloji Dergisi*, 2007; 22(60):25-44.
237. Zaimoğlu S, Karamürsel S, Gürvit H ve ark. (1995) Çocuk ve gençlerde N200 ve P300 bileşenlerinin nöropsikolojik eşlikleri: Gelişimsel bir çalışma. V.Ulusal Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kongresi, 30 Nisan-3 Mayıs 1995 Ankara.
238. Barkley RA B TE. Unrecognized attention-deficit/hyperactivity disorder in adults presenting with other psychiatric disorders. - PubMed - NCBI. [cited 2019 Mar 5]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19037178>
239. Pehlivanidis A. [Awareness of adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in Greece]. *Psychiatrike* [Internet]. 2012 Jun [cited 2019 Mar 5];23 Suppl 1:60–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22796974>
240. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2006 Apr [cited 2019 Jan 19];163(4):716–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16585449>
241. Allenby C, Falcone M, Bernardo L, Wileyto EP, Rostain A, Ramsay JR, et al. Transcranial direct current brain stimulation decreases impulsivity in ADHD. *Brain Stimul* [Internet]. 2018 [cited 2019 Feb 5];11(5):974–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29885858>
242. Cachoeira CT, Leffa DT, Mittelstadt SD, Mendes LST, Brunoni AR, Pinto JV, et al. Positive effects of transcranial direct current stimulation in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder A pilot randomized controlled study. *Psychiatry Res* [Internet]. 2017 Jan [cited 2019 Feb 27];247:28–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165178116309222>
243. Jeon H-A, Friederici AD. Degree of automaticity and the prefrontal cortex. *Trends Cogn Sci* [Internet]. 2015 May [cited 2019 Mar 4];19(5):244–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25843542>
244. Luft CDB, Zioga I, Banissy MJ, Bhattacharya J. Relaxing learned constraints through cathodal tDCS on the left dorsolateral prefrontal cortex. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(1):2916. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03022-2>

245. Baddeley A. Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2003 Oct 1 [cited 2019 Mar 2];4(10):829–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14523382>
246. Gerton BK, Brown TT, Meyer-Lindenberg A, Kohn P, Holt JL, Olsen RK, et al. Shared and distinct neurophysiological components of the digits forward and backward tasks as revealed by functional neuroimaging. *Neuropsychologia* [Internet]. 2004 Jan [cited 2019 Mar 2];42(13):1781–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15351627>
247. Hurley R, Machado L. Using transcranial direct current stimulation to improve verbal working memory: A detailed review of the methodology. *J Clin Exp Neuropsychol* [Internet]. 2018 Sep 14 [cited 2019 Mar 2];40(8):790–804. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29429396>
248. Wager TD, Smith EE. Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci* [Internet]. 2003 Dec [cited 2019 Mar 4];3(4):255–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15040547>
249. Hoshi Y, Oda I, Wada Y, Ito Y, Yutaka Yamashita, Oda M, et al. Visuospatial imagery is a fruitful strategy for the digit span backward task: a study with near-infrared optical tomography. *Brain Res Cogn Brain Res* [Internet]. 2000 Jun [cited 2019 Mar 2];9(3):339–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10808144>
250. RICCIO C. The Tower of London and neuropsychological assessment of ADHD in adults. *Arch Clin Neuropsychol* [Internet]. 2004 Aug [cited 2019 Mar 2];19(5):661–71. Available from: <https://academic.oup.com/acn/article-lookup/doi/10.1016/j.acn.2003.09.001>
251. Burgess PW, Veitch E, de Lacy Costello A, Shallice T. The cognitive and neuroanatomical correlates of multitasking. *Neuropsychologia* [Internet]. 2000 [cited 2019 Mar 4];38(6):848–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10689059>
252. Goel V, Vartanian O. Dissociating the Roles of Right Ventral Lateral and Dorsal Lateral Prefrontal Cortex in Generation and Maintenance of Hypotheses in Set-shift Problems. *Cereb Cortex* [Internet]. 2005 Aug 1 [cited 2019 Mar 4];15(8):1170–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15590912>
253. Newman SD, Carpenter PA, Varma S, Just MA. Frontal and parietal participation in problem solving in the Tower of London: fMRI and computational modeling of planning and high-level perception. *Neuropsychologia* [Internet]. 2003 [cited 2019 Mar 2];41(12):1668–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12887991>
254. Newman SD, Greco JA, Lee D. An fMRI study of the Tower of London: A look at problem structure differences. *Brain Res* [Internet]. 2009 Aug 25 [cited 2019 Mar 2];1286:123–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19540214>

255. BECK LH, BRANSOME ED, MIRSKY AF, ROSVOLD HE, SARASON I. A continuous performance test of brain damage. *J Consult Psychol* [Internet]. 1956 Oct [cited 2019 Mar 4];20(5):343–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13367264>

256. Barkley RA. Executive functions : what they are, how they work, and why they evolved [Internet]. Guilford Press; 2012 [cited 2019 Mar 5]. 244 p. Available from: <https://www.guilford.com/books/Executive-Functions/Russell-Barkley/9781462505357>

257. Baggio S, Hasler R, Giacomini V, El-Masri H, Weibel S, Perroud N, et al. Does the Continuous Performance Test Predict ADHD Symptoms Severity and ADHD Presentation in Adults? *J Atten Disord* [Internet]. 2019 Jan 17 [cited 2019 Mar 4];108705471882206. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30654686>

258. Kawata Y, Kirino E, Mizuno M, Hirosawa M. Mind reading through the eyes: an fMRI study. *Work* [Internet]. 2012 [cited 2019 Mar 6];41 Suppl 1:5785–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22317687>

259. Tamminga HGH, Reneman L, Huizenga HM, Geurts HM. Effects of methylphenidate on executive functioning in attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan: a meta-regression analysis. *Psychol Med* [Internet]. 2016 Jul 28 [cited 2019 Mar 6];46(09):1791–807. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27019103>

X. EKLER

Ek- 1. Sosyodemografik veri formu

Adı /Merkez:	Tarih:
Cinsiyeti: 1 ☐ Kadın 2 ☐ Erkek	Tlf:
Doğum Yılı: 19....	Randomizasyon kodu:
Medeni durum: 1 ☐ Bekâr 2 ☐ Evli 3 ☐ Dul/Boşanmış/Diğer	
Mesleği: 1 ☐ öğrenci 2 ☐ ev hanımı 3 ☐ işçi 4 ☐ memur 5 ☐ emekli 6 ☐ işsiz 7 ☐ serbest.....	
Öğrenim düzeyi (eğitim yılı):	
Yaşadığı Yer: 1 ☐ köy 2 ☐ ilçe 3 ☐ şehir/kent	
Sosyoekonomik durum: 1 ☐ kötü 2 ☐ orta 3 ☐ iyi	
Özgeçmiş fiziksel hastalık: 1 ☐ yok 2 ☐ var.....	
Özgeçmiş psikiyatrik hastalık: 1 ☐ yok 2 ☐ var.....	
Soygeçmiş psikiyatrik hastalık varlığı: 1 ☐ yok 2 ☐ var.....	
Hastalık başlangıç yaşı:	
Halen kullanmakta olduğu ilaçlar (mümkünse etken madde ismi): 1. mg/gün 2. mg/gün 3. mg/gün	

Ek- 2: ASRS

Ek 1. Erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği (ASRS)

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

İsim:					
Tarih:					
	Asla	Nadiren	Bazen	Sık	Çok sık
1. Üzerinde çalıştığınız bir işin/projenin son ayrıntılarını toparlayıp projeyi tamamlamakta sorun yaşar mısınız?					
2. Organizasyon gerektiren bir iş yapmanız zorunlu olduğunda işlerinizi sıraya koymakta ne sıklıkla zorluk yaşarsınız?					
3. Yükümlülüklerinizi ve randevularınızı hatırlamakta ne sıklıkla sorun yaşarsınız?					
4. Çok fazla düşünmeyi ve konsantrasyonu gerektiren bir iş yapmanız gerekiyorsa ne sıklıkla başlamaktan kaçınır ya da geciktirirsiniz?					
5. Uzun bir süre oturmanız gerektiğinde, ne sıklıkla huzursuzlaşıp, kıpırdanır ya da el ve ayaklarınızı kıpırdatırsınız?					
6. Ne sıklıkla kendinizi aşırı aktif ve sanki motor takılmış gibi bir şeyler yapmak zorunda hissedersiniz?					
A BÖLÜMÜ					
7. Sıkıcı veya zor bir proje üzerinde çalışmanız gerektiğinde, ne sıklıkla dikkatsizce hatalar yaparsınız?					
8. Monoton veya tekrarlayıcı bir iş yaparken ne sıklıkla dikkatinizi sürdürmekte güçlük çekersiniz?					
9. Doğrudan sizinle konuşuyor bile olsalar, insanların size söylediklerine yoğunlaşmakta ve dinlemekte ne sıklıkla güçlük yaşarsınız?					
10. Evde veya işte eşyaları bulmakta ya da nereye koyduğunuzun hatırlamakta ne sıklıkla güçlük yaşarsınız?					
11. Etrafınızdaki hareketlilik ve gürültü ne sıklıkla dikkatinizi dağıtır?					
12. Orada oturmanız beklendiğinde, bir toplantı veya benzer durumda ne sıklıkla yerinizden kalkarsınız?					
13. Ne sıklıkla kendinizi huzursuz, kıpır kıpır hissedersiniz?					
14. Kendinize ait boş zamanınız olduğunda ne sıklıkla gevşemekte ve rahatlamakta güçlük çekersiniz?					
15. Sosyal ortamlarda bulunduğunuzda, ne sıklıkla kendinizi çok konuşurken yakalarsınız?					
16. Bir sohbet ya da görüşmede, ne sıklıkla karşınızdaki kişi cümlesini bitirmeden onun cümlesini bitirdiğinizi fark edersiniz?					
17. Sıraya girmek gerektiğinde, ne sıklıkla sıranızın gelmesini beklemekte güçlük çekersiniz?					
18. Başka bir işle meşgul olduklarında diğer insanları araya girip engeller misiniz?					
B BÖLÜMÜ					

Ek- 3: BECK DEPRESYON ENVANTERİ

Beck Depresyon Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevapı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.

- | | |
|---|---|
| <p>1 (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.
(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
(2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
(3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.</p> <p>2 (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
(1) Gelecek için karamsarı.
(2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
(3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.</p> <p>3 (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.
(1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.
(2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğumu görüyorum.
(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.</p> <p>4 (0) Herşeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
(3) Herşeyden sıkılıyorum.</p> <p>5 (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.
(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.</p> <p>6 (0) Kendimden memnunum.
(1) Kendimden pek memnun değilim.
(2) Kendime kızgıyım.
(3) Kendimden nefrete ediyorum.</p> <p>7 (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
(1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğumu düşünmüyorum.
(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.
(3) Herşeyi yanlış yapıyormuşum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum.</p> <p>8 (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.
(1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.
(2) Kendimi öldürmek isterdim.
(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.</p> <p>9 (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.
(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
(2) Çoğu zaman ağlıyorum.
(3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.</p> <p>10 (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkın ve sinirli değilim.
(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.
(2) Herşey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.
(3) Canımı sıkın şeylere bile artık kızamıyorum.</p> <p>11 (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.
(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.
(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.
(3) Artık çevremde hiçkimseyi istemiyorum.</p> | <p>12 (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.
(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
(2) Eskiyi kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.
(3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.</p> <p>13 (0) Her zamankinden farklı göründüğümü sanmıyorum.
(1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.
(2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.
(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.</p> <p>14 (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.
(1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.
(2) Ufacık bir iş bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.
(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.</p> <p>15 (0) Uykum her zamanki gibi.
(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.
(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.
(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.</p> <p>16 (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.
(1) Eskiyi oranla daha çabuk yoruluyorum.
(2) Her şey beni yoruyor.
(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.</p> <p>17 (0) İştahım her zamanki gibi.
(1) Eskisinden daha iştahsızım.
(2) İştahım çok azaldı.
(3) Hiçbir şey yiyemiyorum.</p> <p>18 (0) Son zamanlarda zayıflamadım.
(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.
(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.
(3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.</p> <p>19 (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok.
(1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.
(2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum.
(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünmüyorum.</p> <p>20 (0) Sekse karşı ilgimde herhangi bir değişiklik yok.
(1) Eskisine oranla sekse ilgim az.
(2) Cinsel isteğim çok azaldı.
(3) Hiç cinsel istek duymuyorum.</p> <p>21 (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapıpı sanmıyorum.
(1) Yaptıklarımın dolaylı cezalandırılabilceğini düşünüyorum.
(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.
(3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.</p> |
|---|---|

Toplam BECK-D skoru:.....

Ek- 4: Beck Anksiyete Envanteri

BECK ANKSİYETE ÖLÇEĞİ

İSİM:

TARİH:

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, her maddedeki belirtinin **BUGÜN DAHİL SON BİR HAFTADIR** sizi ne kadar rahatsız ettiğini yandaki uygun yere (x) işareti koyarak belirleyiniz.

	Hiç	Hafif Düzeyde <i>Beni pek Etkilemedi</i>	Orta Düzeyde <i>Hoş değildi ama Katlanabildim</i>	Ciddi Düzeyde <i>Dayanmakta çok zorlandım</i>
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karıncalanma				
2. Sıcak/ateş basmaları				
3. Bacaklarda halsizlik, titreme				
4. Gevşeyememe				
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu				
6. Baş dönmesi veya sersemlik				
7. Kalp çarpıntısı				
8. Dengeyi kaybetme duygusu				
9. Dehşete kapılma				
10. Sinirlilik				
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu				
12. Ellerde titreme				
13. Titreklik				
14. Kontrolü kaybetme korkusu				
15. Nefes almada güçlük				
16. Ölüm korkusu				
17. Korkuya kapılma				
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi				
19. Baygınlık				
20. Yüzün kızarması				
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)				

Ek- 5: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

1. Bölüm (AYDINLATMA)

Tarih:29.04.2018

İstanbul Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı Anabilim Dalı'nda yürütülmekte olan bu araştırmada, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu hastalığı olan gönüllüler risk alma davranışı açısından incelenecektir. Bu araştırmayla dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu hastalığı olanlarda bilişsel işlevler üzerine transkraniyal Doğru Akım Uyarımı (tDAU) uygulamasının etkisinin incelenmesi amaçlanmaktadır. Elde edeceğimiz sonuçlarla, gelecekte, hastalığın erken dönemdeki tedavisinin geliştirilmesine katkıda bulunmayı hedefliyoruz.

Size, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tanısı almış olmanız dolayısıyla bu araştırmanın dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu hastalarından oluşan katılımcı grubunda yer almanızı teklif ediyoruz. Araştırmaya altmış kişinin katılması planlanmıştır. Katılımcı olmanız halinde, İstanbul Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı Anabilim Dalı'nda kimlik bilgilerinizi içeren sosyodemografik veri formu, Erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği, Edinburgh El Tercih Anketi, Beck Depresyon Ölçeği, Beck Anksiyete Ölçeği'ni doldurmanız istenecektir. Sosyodemografik veri formu yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu gibi bilgilerinizi içermektedir. Bu ölçeklerden Edinburgh El Tercih Anketi günlük alışkanlıklarınızda hangi elinizi kullandığınızı belirlemekle ilgilidir. Beck Depresyon ve Anksiyete Ölçekleri son hafta içerisindeki depresyon ve anksiyete düzeyinizin belirlenmesi için kullanılan bir ölçektir. Erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği dikkat eksikliği ve hiperaktivite alanlarında yaşadığınız özgül belirtileri ayrı ayrı değerlendiren bir ölçektir.

Daha sonra araştırmacı tarafından DIVA 2.0 görüşmesi ve SCID-1 rehberliğinde klinik görüşmesi uygulanacaktır. Bu görüşmelerin amacı tanınızı netleştirmek ve eşitlikleri dışlamaktır. Daha sonra zihinsel performansınızı değerlendirmek üzere Benton Yüz Tanıma testi, İz Sürme Testi A ve B formu, Sürekli Performans Testi, Londra Kulesi Testi, N-geri testi, Stroop Testi, İleri Geri Sayı Menzili, Gözlerden Zihin Okuma Testi ve Grooved Pegboard testinden oluşan bir bilişsel batarya uygulanacaktır. Bu testler dikkat, akıl yürütme, sorun çözme, karar verme, zihinsel esneklik, bozucu etkiye karşı koyabilme ve tepki ketlemesi gibi önbeyin işlevleri ile ilişkilidir. Stroop Testi'nde farklı renklerde yazılmış kelime isimlerini içeren bir kağıttan sırasıyla kelime isimlerini ve kelimelerin basıldığı renkleri okumakla yükümlü olacaksınız. İz Sürme A ve B testlerinde harf ve rakamları sırasıyla birleştirmeniz istenecektir. Sayı menzili testinde deneycinin ar dı ardına söylediği rakamları sırasıyla ve tersten sırasıyla yinelemeniz istenecektir. Benton Yüz Tanıma Testi 22 sayfadan oluşan, spiral cilt halinde kitap ve cevapların kaydedildiği bir testtir.

Test kitapçığında, sayfaların sadece birer yüzü numaralandırılmıştır (sol üst köşede). Üst tarafta bulunan ve sayfa numarası yazılmamış olan sayfalarda uyarıcı bir resim, numaralandırılmış sayfalarda ise, tepkilerin aralarından seçileceği altı resim mevcuttur. numarası yazılmamış olan sayfadaki yüz resmini, diğer sayfadaki altı resim arasından tanımanız istenecektir. Bu testlerden sonra a Gözlerden Zihin Okuma Testi yapılacaktır. Bu test gözlerden sahip olunan duyguları tanımasında değerlendiren testtir. Sürekli Performans Testi bilgisayar monitöründe görünüp kaybolan harflerle gerçekleştirilmektedir. Hedef uyaran olarak her "Z" harfinden sonra gelen "A" harfi seçilmiştir. Hedef uyaranlar toplam uyaranın %36'sını oluşturmaktadır. SPT'nin 51 değerlendirilmesi bilgisayar tarafından gerçekleştirilmektedir.

Londra Kulesi Testi davranışsal inhibisyon, dürtü kontrolü, bilişsel esneklik, muhakeme yürütücü işlevler değerlendirmektedir. Tüm bu işlemler yaklaşık 1 saat sürmektedir.

Katılacağınız çalışmanın ve yapacağımız EEG kayıtlamalarının sağlığınıza üzerine kesinlikle hiç bir olumsuz etkisi bulunmamaktadır. Kayıt odası loş ve serin oturduğunuz koltuk ise oldukça rahattır. Başınız ölçüsüne göre yerleştirilen kep ve elektrotların oluşturduğu baskı sizi rahatsız etmeyecek ölçüdedir. Kayıt sırasında sıkıldığınızda kayıta ara verilebilir.

Daha sonra rastgele olarak sağ beyne/sol beyne uyarım ya da sham(sahte akım) denilen üç gruba atanacaksınız. Hangi grupta olduğunuz size söylenmeyecektir. Ancak sahte akım uygulamasının aktif uygulamayı taklit etme başarısını değerlendirmek amacıyla hangi grupta olduğunuza dair tahmininiz size sorulacaktır.

Aktif sağ gruba beş ardışık gün boyunca 20 dakika 2 miliAmpertranskraniyal Doğru Akım Uyarımı uygulaması, aktif sol gruba da aynı uygulamanın sol anodal/sağ katodal montajla yapılmış türevi yapılacaktır. Uygulamadan sonra size yapılan bilişsel test batarya yeniden yapılacaktır. İkinci gruba da ardışık 5 gün boyunca sham denilen bir sahte akım uygulaması yapılacak ve grubunuzun tarafınızdan anlaşılmaması için elektrotlar 20 dakika boyunca bağlı kalacaktır. Bu gruptaki kişilerin belirli aralıklarla verilen kısa süreli akımlar ve elektrotların çıkarılmaması nedeniyle hangi grupta olduklarını anlamamaları amaçlanmaktadır. Üç grubun sonuçları karşılaştırılacaktır. Böylelikle uygulamanın uygulama yapılmayanlara göre bilişsel işlevler üzerine etkisi olup olmadığı değerlendirilecektir.

Transkraniyal elektriksel doğru akım uyarımı ile saçlı deriden uygulanan çok düşük şiddetteki elektriksel akımın oluşturduğu alanda beynin bazı fizyolojik etkinliklerinde değişiklikler oluşması sağlanmaktadır. Beklenen değişiklikler, uygulamanın yapıldığı kafa üzerindeki bölgeye göre değişebilmektedir. Eğer bu uygulamayı kabul ederseniz, sağlık örgütlerince ve Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu FDA tarafından kullanımı onaylanmış şiddetlerde akım veren bir transkraniyal elektriksel uyarıcı kullanılacaktır. 9 voltluk bir pil ile çalışan bu aygıtın başka hiçbir elektriksel bağlantısı yoktur. TES (Transkraniyal elektriksel stimulator) aygıtı, iki ince kabloya bağlı elektrotlar içerir. Yumuşak yastık biçimli bu elektrotların, tuzlu suya batırılarak elektriksel direnci düşürülmüştür. Uygulama başlamadan önce bu elektrotlar amaca göre kafa yüzeyinde belirli bölgelere yerleştirilecektir. Bir saç bandıyla bu elektrotlar yerinde tutulacaktır. Uygulama başladığında, elektrotların altında hafif bir kaşınma veya yanma hissi oluşabilir. Bu normaldir, geçici ve zararsızdır. Elektrotlar ısıtılarak veya gerekirse yerleri hafifçe değiştirilerek bu etkisi azaltılacaktır. Uygulama tamamlandığında aygıt durdurulacak ve elektrotlar sökülecektir. Yapılacak işlemler beden ve ruh sağlığınız üzerinde olumsuz bir etki oluşturmayacaktır.

Araştırma sonuçları bilimsel amaçlar dışında kullanılmayacaktır. Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, tüm tıbbi veriler ve kimlik bilgileriniz saklı tutulacak; araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerekirse size ait araştırmayla ilgili tıbbi bilgilere ulaşabilecek; araştırmada sizi ilgilendirebilecek bir bilgi söz konusu olduğunda, bu size bildirilecektir.

Araştırma amacıyla yapılacak yukarıda belirtilen tetkikler için sizden bir ücret talep edilmeyecek; eğer bir sosyal güvenlik kurumuna bağlı iseniz, söz konusu kuruma bir araştırma gideri yüklenmeyecektir. Aynı zamanda da, çalışmada yer aldığınız için size herhangi bir ücret ödenmeyecektir.

Araştırmaya katılmaya yazılı onay vermeyi kabul etmeniz dahi, araştırmanın herhangi bir döneminde araştırmadan çıkmakta özgür olduğunuzu bilmelisiniz. Araştırmadan çekilmeniz durumunda verilerinizin kullanılmamasını talep etme hakkına sahipsiniz. Araştırmaya katılmayı reddetmeniz durumunda ya da herhangi bir döneminde araştırmadan çekilmeniz durumunda herhangi bir yaptırım ya da yararınıza engel bir durumla karşılaşmayacaksınız. Klinik izlem ve tedaviniz olağan şekilde sürdürülmeye devam edilecektir.

Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında, kendi haklarınız hakkında ve oluşan herhangi bir istenmeyen etki hakkında sorularınızı tetkikleri yapan araştırmacılara yöneltebilir; daha fazla bilgi almak isterseniz. Dr. Huthayfa N.A. BARHAM ile 05556824944 numaralı telefondan 24 saat boyunca bağlantı kurabilirsiniz.

Araştırmaya katıldığınız takdirde bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu dikkatlice okumak, araştırmanın yapılacağı günlerde randevunuza gelmek, testleri uyum ve işbirliği içerisinde tamamlamak, araştırmayı terk etmek istediğinizde, beklenmeyen bir etki olduğunda ya da başka bir sorunuz olduğunda sorumlu araştırmacı ile irtibata geçmek ve bildirmek, talebiniz olduğunda sonuçlarınıza bakabilmek ve bu formun bir kopyasını saklamak sizden beklenen sorumluluklardır.

Araştırmaya katılan kişinin kısıtlı olması durumunda bu belge vasisine verilecektir. Gerekli tüm açıklamalar vasisine yapıldıktan ve yeterli düşünme süresi verildikten sonra, kısıtlının araştırmaya katılmasını kabul etmesi durumunda gereken onay kısıtlının vasisinden alınacaktır.

2. Bölüm (KATILIMCININ BEYANI)

Doktor Huthayfa N.A. Barham tarafından İstanbul Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek, bu çalışma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra bu araştırmaya 'katılımcı' olarak davet edildim.

Eğer bu çalışmaya katılırsam, hekim ile aramda kalması gereken bilgilerin gizliliğine bu çalışma sırasında büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Çalışmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Bu araştırmada elde edilecek bilgilerin resmî kurumlar ve etik kurullar tarafından gerekirse incelenebileceği konusunda bilgilendirildim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir ek parasal sorumluluk altına girmiyorum ve bu masraflar kendi sosyal güvenlik kurumundan da talep edilmeyecektir. Bu çalışma için bana herhangi bir ücret ödenmeyeceği bilgisine de sahibim.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; mesai saatleri içinde 0212 414 20 00- 31885 numaralı telefondan ya da 24 saat boyunca 0555 6824944 numaralı telefondan Doktor Huthayfa N.A. Barham'ı arayabileceğimi biliyorum.

Bu çalışmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Çalışmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun bana herhangi bir olumsuz yansıması olmayacaktır.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Yeterli bir düşünme süresi sonunda bu çalışmaya 'katılımcı' olarak katılma kararını aldım. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı Katılımcı ile görüşen hekim

Adı Soyadı: Adı Soyadı:

Ünvanı:

Adres: Adres:

Tel: Tel:

İmza: İmza:

Tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı-soyadı:

İmzası:

Görevi:

Sorularınız için Araştırma görevlisi Dr. Huthayfa N.A. BARHAM'ı 05556824944 telefon numarasından arayabilirsiniz.

Ek- 6: İTF Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**



Sayı : 2011-KAEK-57 – 1232

Tarih : 12.09.2018

Konu : Prof. Dr. M. Işın Baral KULAKSIZOĞLU hk.

**Sayın Prof. Dr. M. Işın Baral KULAKSIZOĞLU
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları**

İlgi : 16.07.2018 tarihli yazınız

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. Huthayfa N.A. BARHAM' ın yürüteceği 2018/680 dosya numaralı "Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olgularında Transkraniyal Doğru Akım Uyarımı Uygulamasının Bilişsel İşlevler Üzerine Etkisinin İncelenmesi" başlıklı araştırmasına ait; Araştırma Protokolü (16.07.2018 tarihli, V.01, Türkçe), Araştırma Bütçe Formu (16.07.2018 tarihli), kurulumuzun 17/08/2018 tarihli 14 sayılı toplantısında değerlendirilmiş ve uygun bulunmuştur.

Yazımın bir örneğinin çalışma koordinatörüne ve/veya sorumlu araştırmacıya, destekleyiciye ve diğer merkezlere iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. A. Yagız ÜRESİN

**İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı**

Eki: Tutanak

Ek- 7: Sağlık Bakanlığı Tıbbi Cihaz Etik Kurulu Onayı



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

NORMAL

Sayı : 71146310-511.06-
Konu : 2018-069

Sayın Prof. Dr. Mehdiye Işın Baral KULAKSIZOĞLU
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Millet Caddesi
34093 Fatih / İSTANBUL

İlgi : 30.10.2018 tarihli ve E.304219 sayılı başvurunuz.

Sorumlu araştırmacısı olduğunuz, aşağıdaki tabloda bilgileri verilen ilgi klinik araştırma başvuru dosyası ve belgeler; araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak 06.09.2014 tarihli ve 29111 sayılı Resmî Gazete 'de yayımlanan Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği gereğince incelenmiş olup **Uzmanlık Tezleri ve/veya Akademik Amaçlı Yapılacak Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Başvuru Formunda** belirtilen merkezde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur.

Araştırmanın Adı	Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olgularında Transkraniyal Doğru Akım Uyarımı Uygulamasının Bilişsel İşlevler Üzerine Etkisinin İncelenmesi
Koordinatör Merkez	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Koordinatör / Sorumlu Araştırmacı	Prof. Dr. M. Işın Baral KULAKSIZOĞLU
Protokol tarihi / versiyon no	16.07.2018 V:01
BGOF tarihi / versiyon no	29.04.2018 V:00
ORF tarihi / versiyon no	29.04.2018 V:00
Araştırma Broşürü tarihi / versiyon no	-

Bu kapsamda yukarıda ayrıntıları verilen çalışma ile ilgili olarak;

- İthal edilecek araştırma cihazının ithalat izni için Kurumumuza müracaat edilmesi,
- CE işareti taşımayan klinik araştırma amaçlı cihazın araştırma haricinde kullanılmaması,

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00– Fax : (0 312) 218 34 60 www.titck.gov.tr



THERAPY

Measuring and Modulating Brain Activity



Programmable direct current stimulator

The DC-Stimulator is a stimulator for cranial electrotherapy that provides a stimulation using weak direct current (transcranial Electrical Stimulation - tES) within non-invasive interventional Neurophysiology. The electrical charge and current density applied through a constant current source are far below the threshold for releasing a stimulus and have a modular effect on existing neuronal elements.

Depending on duration, used current, current density and frequency the stimulation either inhibits or activates cortical activity. Thus, if established therapies fail, tDCS is probable to have a therapeutic effect in the supportive treatment of depression and neuropathic pain of the lower extremities. Furthermore, a therapeutic effect is considered possible for the rehabilitation of motor skills and of language after a stroke as well as for acoustic hallucinations in Schizophrenia.

Advantages of the DC-STIMULATOR:

- Highest patient safety standards due to multistage monitoring of the current path, automatic termination of the stimulation as well as continuous monitoring of the electrode impedance
- Intuitive menu navigation via display and four buttons
- Individual setting and saving of the stimulation parameters
- Study mode for double-blind active and sham stimulation*

* optional

Moving thought

neuroCare 

CE 0123

Ek- 9: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Ulusal Bilgi Bankası Kaydı

23.11.2015

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Ulusal Bilgi Bankası

KULLANICI GİRİŞİ

[Sifre Yenile](#)

ANA SAYFA

BİLGİ BANKASI

TİTUBB PORTAL

TARİHÇE

YARDIM

ENGLISH

Ürün Formu

1.	Firma Tanımlayıcı Numarası:	2667269054403
2.	Firma Adı:	MEDELEK ELEKTRONİK VE BİLGİSAYAR CİHAZLARI SANAYİ VE
3.	İlk Kayıt Tarihi:	12.11.2015
4.	Mesaj Türü:	PRICAT
5.	İşlem Takip Numarası:	29251670
5.1	Durumu:	Kayıtlı (O)
6.	İşlem Kodu:	
7.	Küresel Ürün Numarası Türü:	GEÇİCİ BARKOD
8.	Küresel Ürün Numarası:	23423417306045
9.	Orjinal Ürün Numarası:	
10.	Etiket Adı:	DC-Stimülâtör
11.	Ürün Referans (Katalog) No:	0008
12.	Marka Adı:	NeuroConn
13.	UNSPSC Kodu:	42141807 UNSPSC Kodu Açıklaması
14.	UNSPSC Sınıf Adı:	Elektrikli transkütan sinir uyarma üniteleri
15.	Ürün Branş Kodları:	
16.	GMDN Kodu:	35372 GMDN Kodu Açıklaması
17.	GMDN Adı:	Stimülâtör (uyancı), elektrikli, analjezik, periferik sinir, transkutanöz
18.	GMDN Kategorisi:	Anestezi ve solunum
Elektromekanik tıbbi
Engelliler için teknik yardımcımlar
19.	Sınıfı:	Sınıf-IIa
20.	Steril:	☐ Evet ☒ Hayır
21.	Ambalaj Türü:	BXKutu
22.	Ambalaj Miktar Birimi:	PC-Adet
23.	Raf Ömrü:	Ay
24.	İthal / İmal Bilgisi:	☒ İthal ☐ İmal
25.	Menşei Ülke:	DEU-Almanya
26.	İthal Ülke:	TUR-Türkiye
27.	İhraç Ülke:	

Ürün Formu

1.	Firma Tanımlayıcı Numarası:	2667269054403
2.	Firma Adı:	MEDELEK ELEKTRONİK VE BİLGİSAYAR CİHAZLARI SANAYİ VE
3.	İlk Kayıt Tarihi:	12.11.2015
4.	Mesaj Türü:	PRICAT
5.	İşlem Takip Numarası:	29251670
5.1	Durumu:	Kayıtlı (O)
6.	İşlem Kodu:	
7.	Küresel Ürün Numarası Türü:	GEÇİCİ BARKOD
8.	Küresel Ürün Numarası:	23423417306045
9.	Orjinal Ürün Numarası:	
10.	Etiket Adı:	DC-Stimülâtör
11.	Ürün Referans (Katalog) No:	0008
12.	Marka Adı:	NeuroConn
13.	UNSPSC Kodu:	42141807 UNSPSC Kodu Açıklaması
14.	UNSPSC Sınıf Adı:	Elektrikli transkutan sinir uyarma üniteleri
15.	Ürün Branş Kodları:	
16.	GMDN Kodu:	35372 GMDN Kodu Açıklaması
17.	GMDN Adı:	Stimülâtör (uyancı), elektrikli, analjezik, periferik sinir, transkutanöz
18.	GMDN Kategorisi:	Anestezi ve solunum
Elektromekanik tıbbi
Engelliler için teknik yardımcılar
19.	Sınıfı:	Sınıf-IIa
20.	Steril:	☐ Evet ☒ Hayır
21.	Ambalaj Türü:	BXXkutu
22.	Ambalaj Miktar Birimi:	PC-Adet
23.	Raf Ömrü:	Ay
24.	İthal / İmal Bilgisi:	☒ İthal ☐ İmal
25.	Menşei Ülke:	DEU-Almanya
26.	İthal Ülke:	TUR-Türkiye
27.	İhraç Ülke:	

XI. ÖZ GEÇMİŞ

EĞİTİM

İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Eğitimi 2014-2018
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İngilizce Tıp Programı 2006-2012
Ankara Üniversitesi Türkçe Öğrenim Merkezi (TÖMER) Türkçe eğitimi 2005-2006
Alfadiliyye Erkek Lisesi 2005

İLETİŞİM

Huthayfa_nasouh@hotmail.com

