T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA OKSİDATİF STRESİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice ALTUN

KAYSERİ – 2010

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA OKSİDATİF STRESİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice ALTUN

Danışman
Yrd. Doç. Dr. Didem Behice ÖZTOP

KAYSERİ – 2010

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm hocam Yrd. Doç. Dr. Didem Behice Öztop'a,

Psikiyatri ve çocuk nörolojisi rotasyon eğitimlerim sırasında tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum; Prof. Dr. Mustafa Baştürk, Prof. Dr. Ertuğrul Eşel, Prof. Dr. Aslan Oğuz, Prof. Dr. Tayfun Turan, Yrd. Doç. Dr. Saliha Demirel Özsoy ve Prof. Dr. Sefer Kumandaş'a,

Çalışmaya olan katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr. Gülden Başkol, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Sosyal Pediatri Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr. Meda Kondolot ve Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Ayşen Caniklioğlu'na,

Yardımları ve verdikleri destekten dolayı Anabilim Dalımız araştırma görevlileri Dr. Nilfer Şahin, Dr. Sevgi Özmen, Dr. Bedia İnce, Dr. Hatice Bozdoğan, psikolog Emel Karakaya, hemşire Selma Bozkurt ve sekreter Emine Yahşi'ye,

Sıkıntılı günlerime ortak olan ve desteğiyle hep yanımda olan eşim İdris Altun'a,

Hayatımın her aşamasında sevgisini, emeğini hiç esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

KISALTMALAR iii

TABLO LİSTESİ vi

ÖZET vii

ABSTRACT ix

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU 3

2.2. SERBEST RADİKALLER 15

3. GEREÇ VE YÖNTEM 24

4. BULGULAR 30

5. TARTIŞMA 40

6. SONUÇLAR 47

7. KAYNAKLAR 49

EKLER 60

TEZ ONAY SAYFASI 73

KISALTMALAR

8-OHDG : 8-Hidroksi-2'-Deoksiguanozin

AOPP : Advanced Oxidation Protein Products

CCL_4 : Karbon Tetraklorid

CEDÖ Y:U : Conners Ebeveyn Değerlendirme Ölçeği-Yenilenmiş Uzun Form

Cu^{+2} : Bakır

ÇDŞG–ŞY–T : Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları Ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi Ve Yaşam Boyu Şekli

dACC : Dorsal Anterior Singulat Korteks

DAT 1 : Dopamin Transporter Geni 1

DEHB : Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

DLPFC : Dorsolateral Prefontal Korteks

DNA : Deoksiribonükleikasit

DRD4 : Dopamin D_4 Reseptör

DSM-II : Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'nın 2. baskısı

DSM-III : Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'nın 3. baskısı

DSM-III-R : Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'nın 3. baskısı Gözden Geçirilmiş Hali

DSM-IV : Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'nın 4. baskısı

DSM-IV-R : Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'nın 4. baskısı Gözden Geçirilmiş Hali

EEG : Elektroensefalogram

Fe^{+2} : Demir

fMRG : Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

GSH-Px **:** Glutatyon Peroksidaz

H_2O_2 **:** Hidrojen Peroksit

HDL **:** Yüksek Dansiteli Lipoprotein

Hg **:** Civa

HO´ **:** Hidroksil

HO_2 **:** Perhidroksil

HOCl **:** Hipoklorid

ICD–10 **:** Hastalıkların ve İlişkili Sağlık Sorunlarının Uluslar Arası İstatistiksel Sınıflaması'nın 10. Gözden Geçirmesi

ICD-9 **:** Hastalıkların ve İlişkili Sağlık Sorunlarının Uluslar Arası İstatistiksel Sınıflaması'nın 9. Gözden Geçirmesi

IQ **:** Intelligence Quotient/Zeka Puanı

K-SADS-PL **:** Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children-Present and Lifetime Version (Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi – Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli)

LDL **:** Düşük Dansiteli Lipoprotein

LOOH **:** Lipid Hidroperoksit

max. **:** Maksimum

MDA **:** Malondialdehid

min. **:** Minimum

MRG **:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

MSS **:** Merkezi Sinir Sistemi

NADPH **:** Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat

ng/mL **:** Nanogram/Mililitre

nmol/L **:** Nanomol/Litre

NO **:** Nitrik Oksit

O_2 **:** Singlet Oksijen

O_2^- **:** Süperoksit

O_3 **:** Ozon

ONOO´ **:** Peroksinitrit

p **:** Önemlilik Sınır Düzeyi

PET **:** Pozitron Emisyon Tomografisi

PON1 **:** Paraoksanaz 1

PUFA **:** Poliansatüre Yağ Asitleri

RO **:** Alkoksil

ROO **:** Peroksil

SOD **:** Süperoksit dismutaz

SOR **:** Serbest Oksijen Radikalleri

SPECT **:** Tek Foton Emisyon Bilgisayar Tomografisi

SPSS **:** Statistical Package for Social Sciences/ Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı

ss **:** Standart Sapma

TCA **:** Trisiklik Antidepresanlar

U/L **:** Ünite/Litre

VLPFC **:** Ventrolateral Prefrontal Korteks

WÇZÖ-R **:**Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği-Gözden Geçirilmiş Hali

WISC-R **:** Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised

µmol/L **:** Mikromol/Litre

χ^2 **:** Ki Kare

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Çalışma grubu yaş ve cinsiyet dağılımı 30

Tablo 2. Gruplara göre ebeveynlerin eğitim ve gelir düzeyleri..... 31

Tablo 3. Gruplara göre ebeveyn yaş dağılımı 32

Tablo 4. Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü ve akrabalık 33

Tablo 5. Çalışma grubu WÇZÖ-R dağılımı 34

Tablo 6. Grupların ebeveyn Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği'ne göre değerlendirilmesi..... 35

Tablo 7. Grupların öğretmen Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği'ne göre değerlendirilmesi..... 35

Tablo 8. Grupların Conners Öğretmen Değerlendirme Ölçeği'ne göre değerlendirilmesi..... 36

Tablo 9. Grupların Conners aile değerlendirme ölçeğine göre karşılaştırılması..... 37

Tablo 10. Çalışma gruplarının oksidatif stres parametreleri dağılımı..... 38

Tablo 11- Erkek hasta ve kontrollerin oksidatif stres parametre dağılımı 39

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA OKSİDATİF STRESİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) çocukluk çağının en sık görülen psikiyatrik bozukluklarından birisi olmasına rağmen etiyolojisi ve patofizyolojisi hakkındaki kısıtlı bilgiler hastalığa olan ilgiyi artırmaktadır. DEHB prensip olarak genetik bir hastalıktır, ancak çevresel ve biyokimyasal faktörler de hastalığın etyopatogenezinde rol oynamaktadır. DEHB'de biyokimyasal nedenlerine yönelik çok az çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada DEHB etiyolojisinde oksidatif stres parametrelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya; ilk kez tanı alan ve medikal tedavisi başlanmamış, mevcut durumuyla ve geçmişte herhangi bir fiziksel ya da psikiyatrik hastalık öyküsü olmayan 6-12 yaş arası 30 DEHB'li hasta ve 30 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak alınmıştır. Sosyodemografik veri anketi, Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği, Conners Öğretmen Değerlendirme Ölçeği, Conners Aile Değerlendirme Ölçeği çocukların ebeveynleri ve öğretmenleri tarafından doldurulmuştur. Tanı kesinliği ve eşlik eden diğer psikiyatrik tanıların dışlanması için hasta ve kontrol grubundaki çocuk ve aileleriyle yapılan psikiyatrik görüşmelerin yanında Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları Ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi Ve Yaşam Boyu Şekli (ÇDŞG–ŞY–T) ile değerlendirilmiştir, nöropsikolojik değerlendirme için Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği uygulanmıştır. Hasta ve kontrollerden 12 saatlik açlıktan sonra venöz kan örnekleri alınmıştır. Oksidan parametrelerden Malonildialdehit (MDA) ve 8-Hidroksi-2'-Deoksiguanozin (8-OHDG) düzeyleri serumda, İleri Oksidasyon Protein Ürünleri (AOPP) düzeyi plazmada ve antioksidan parametrelerden Paraoksonaz (PON1) ve Tiyol aktiviteleri ise serumda ölçülmüştür.

Bulgular: Cinsiyet dışında, sosyodemografik verilere bakıldığında DEHB ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Uygulanan ölçek sonuçlarına göre DEHB tanısını destekleyen veriler hasta grubunda yüksek bulunmuştur. Ayrıca DEHB grubunda Wechsler Çocuklar İçin Zekâ Ölçeği sözel, performans ve toplam zeka puanları kontrollerden düşük bulunmuştur. Oksidan parametrelerden MDA ve 8-OHDG

düzeyleri, hasta grubunda kontrollere göre düşük bulunmuştur. Hasta ve kontrollerin oksidan bir parametre olan AOPP, antioksidan parametre olan PON1 ve Tiyol düzeyleri arasında fark bulunmamıştır.

Sonuç: Bu çalışmada, oksidan parametrelerin düşük düzeyde olması ve antioksidan parametrelerin aktivitesinde değişiklik saptanmaması nedeniyle DEHB'li çocuk ve ergenlerde oksidatif stresin varlığı desteklenmemekle birlikte, bu konu ile ilgili daha ileri çalışmalar yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Oksidanlar, Antioksidanlar, MDA, 8-OHDG, AOPP, PON1, TİYOL

ASSESSMENT OF OXIDATIVE STRESS IN CHILDREN WITH ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER

ABSTRACT

Objective: Although Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is one of the most common psychiatric diseases in childhood, limited understanding of etiology and pathophysiology leads an increased interest on this disease. ADHD is principally a genetic disorder; however, environmental and biochemical factors also play role in etiopathogenesis of disease. Few studies have been performed to evaluate biochemical causes. In the present study, it was aimed to assess role of oxidative stress parameters in etiology of ADHD.

Methods: 30 ADHD patients between 6 and 12 years-old without current or previous psychiatric disease history who have been firstly diagnosed and haven't taken any medical treatment and 30 healthy children as control enrolled to study. Socio-demographic data questionnaire, DSM-IV Based Screening and Rating Scale for disruptive behavior disorders, Conners' Teacher Rating Scale and Conners' Parents Rating Scale were completed by teachers and parents of the children. In addition to psychiatric examinations which have been performed in children and parents, children both in patient and control group have been assessed with Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL) in order to establish a precise diagnosis and to eliminate other accompanying disorders and Wechsler Intelligence Scale for Children Revised (WISC-R) was performed for assessment of neuropsychological status. Venous blood samples were obtained from both patients and controls after 12 hours fasting. Among oxidant parameters Malonyldialdehyde (MDA) and 8-Hidroxy-2'-Deoxyguanosine (8-OHdG) levels were measured in serum, Advanced Oxidation Protein Products (AOPP) level was measured in plasma and Paraoxonase1 (PON1) and Thiol activity were assessed in serum.

Findings: No significant difference was found between patient and control group in terms of socio-demographic characteristics, except gender. According to results obtained from scales, it was found that there were more data favoring ADHD in patient group. Furthermore, verbal, performance and total intelligence scores of Wechsler Intelligence Scale for Children Revised (WISC-R) were found lower than

controls in ADHD group. Among oxidant parameters, MDA and 8-OHdG levels were found lower than controls in patient group. No difference was found in AOPP, an oxidant parameter and Paraoxonase 1 and Thiol, both anti-oxidant parameters, levels between patient and control group.

Conclusion: In present study, despite presence of oxidative stress in children and adolescents with ADHD wasn't supported due to low levels of oxidant parameters and lack of alteration in anti-oxidant activity; it was thought that further studies were needed in this issue.

Keywords: Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Oxidants, Anti-oxidants, MDA, 8-OHdG, AOPP, PON1, Thiol

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB); temel olarak dikkati toplamakta güçlük, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik belirtileriyle seyreden, çocukluk çağının en yaygın görülen nöropsikiyatrik bozukluklarından birisidir (1). Çocuk ve ergenlerde görülme sıklığı % 5-10, yetişkinlerde ise % 4.4 kadardır (2). Klinik olarak bu hastalığın belirtileri, ergenlik ve erişkinlikte de devam etmektedir. Hastalığın seyrinde tabloya başka psikiyatrik ve sosyal sorunlar sıklıkla eklenmektedir (3).

DEHB'nin etyolojisini belirlemeye yönelik pek çok çalışma yapılmış olmasına karşın, özgül nedenleri henüz kesin olarak bilinememektedir (4). Genetik, biyolojik ve çevresel faktörlerin birlikte rol aldıkları düşünülmektedir. Ancak bu faktörlerin nasıl biraraya gelerek bozukluğu ortaya çıkardıkları tam olarak anlaşılmış değildir (5).

DEHB'de etyopatogeneze yönelik çalışmalar sürmekle beraber halen olguların tümünü açıklayan herhangi bir mekanizma gösterilebilmiş değildir. Bu bağlamda ilgi çeken araştırma konularından birisi de, oksidatif stresin değerlendirilmesidir. Organizmada çeşitli metabolik ve fizyolojik süreçlerde üretilen serbest oksijen radikalleri zararlı oksidatif reaksiyonlara neden olur. Bu zararlı etki enzimatik ve nonenzimatik antioksidatif yollarla ortadan kaldırılır. Oksidan-antioksidan denge oksidatif yöne kayarsa oksidatif stres oluşur (6).

Oksidatif stres; hücresel yıkım, hücre hasarı ve hücre ölümünde rol oynayan önemli bir mekanizma olarak son yıllarda büyük önem kazanmıştır. Birçok tıbbi hastalıkta oksidatif metabolizmanın bozulduğu bilinmektedir. Son çalışmalar göstermiştir ki, oksidatif stres birçok psikiyatrik bozukluğun patogenezinde de önemli rol oynamaktadır. Bazı psikiyatrik bozukluklarda (şizofreni, bipolar affektif bozukluk, depresyon ve anksiyete

bozuklukları vb.) oksidan-antioksidan metabolizmayla ilgili çalışmalara rastlansa da (7-10), DEHB'de oksidan-antioksidan sistemle ilgili yapılmış çok az sayıda çalışma olup, kesin bir sonuca varılamamıştır (11-13). Elde edilen sonuçlar bu alanda ileri çalışmalar yapılmasını gerekli kılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, oksidatif stresin DEHB'nin etyolojisindeki rolünü incelemektir. Bu amaçla hasta ve kontrol grubunda serbest oksijen radikallerinin etkilerini değerlendirmek için, lipid peroksidasyon ürünü olan Malonildialdehit (MDA) ve lipid antioksidanı olan Paraoksonaz (PON1) enzimi, DNA hasarının göstergesi olan 8-Hidroksi-2'-Deoksiguanozin (8-OHDG), protein oksidasyonunu son ürünü olan İleri Oksidasyon Protein Ürünleri (AOPP) ve protein antioksidanı olarak bilinen Tiyol düzeylerinin ölçülmesi planlanmıştır.

Bu çalışmanın, DEHB'nin etyopatalojisinin bu yönüyle aydınlatılmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU

TANIM

DEHB, belirtileri 7 yaşından önce başlayan, gelişimsel olarak dikkati sürdürmekte güçlük, hiperaktivite ve dürtüsellik ile karakterize bir bozukluktur (1). Yaşam boyunca sürmekte olup, çocukluk, ergenlik ve erişkinlikte akademik başarıyı, iş yaşamını ve kişiler arası ilişkileri olumsuz etkilemektedir (3).

TARİHÇE

DEHB'ye ilişkin ilk bilimsel kaynak 1902'de George Frederic Stil tarafından bildirilmiştir. Stil; bu çocukların kıpır kıpır ve dürtüsel olduklarını, dikkat sorunlarının ve duygudurum belirtilerinin, bazı fiziksel kusurlarının ve özel öğrenme güçlüklerinin bulunduğunu bildirmiştir. Bu konuyla ilgili olarak yazılmış olan bu ilk yazıda, klinik durum, herhangi bir beyin hasarı ya da zekâ geriliğine bağlı olmayan dikkatsizlik ve dürtü kontrol bozukluğu olarak tanımlanmıştır. Bu yazıda olgular "Moral Kontrol Defekti" olarak adlandırılmıştır (4,14).

Birinci Dünya Savaşı'ndan sonra ortaya çıkan influenza pandemisi ve ensefalit salgını DEHB'ye olan ilgiyi arttırmıştır. Çünkü bu salgında hastalanan kişilerde DEHB belirtilerine benzer hareketler saptanmış; bunun üzerine, bu bozukluğun beyindeki bir hasardan kaynaklandığı düşünülmüştür. 1947 yılında Strauss ve arkadaşları aşırı hareketlilik, şaşkınlık, dürtüsellik, perseverasyon ve bilişsel yetersizliği olan çocuklarda sonradan gösterilemeyen beyin hasarı olduğunu belirtmişler ve bu durumu "Minimal Beyin Zedelenmesi Sendromu" olarak adlandırmışlardır. 1962 yılında Clements ve

Peters belirlenmiş nörolojik bozukluğu bulunmayan bu grup çocuklar için “Minimal Beyin Disfonksiyonu” tanımını kullanmışlardır (4,14,15).

1965’te Hastalıkların ve İlişkili Sağlık Sorunlarının Uluslararası İstatistiksel Sınıflaması’nın 9. gözden geçirmesi (ICD-9) ve 1968’de Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı’nın 2. baskısında (DSM-II) hastalığı bilimsel sınıflandırma girişimleri başlamış ve hastalığın adı "Çocukluk Çağının Hiperkinetik Sendromu” olarak değiştirilmiştir. Yapılan araştırmalar sonucu, bu çocukların dikkatin sürdürülmesi ve dürtü kontrolüyle ilişkili sorunlarının esas zorluğu oluşturduğu ve hiperaktivitenin buna ikincil olduğu düşünülerek DSM-III’de (1980) hastalık alt gruplara ayrılmıştır. "Hiperaktivitenin Eşlik Ettiği Dikkat Eksikliği" ve "Hiperaktivitenin Eşlik Etmediği Dikkat Eksikliği" olarak adlandırılmıştır (5,14). DSM-III’de tanı ölçütlerinde değişiklik yapılarak, hastalığın ana belirtileri "dikkat eksikliği", "dürtüsellik" ve "hiperaktivite" olarak belirlenmiştir. DSM-III’ün gözden geçirilmiş hali olan DSM-III-R’da hastalık “Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu” olarak adlandırılmıştır (4,14). Günümüzde kullanılan DSM-IV (1994) ve DSM-IV-TR (2000) tanı ölçütlerinde “Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları” ana başlığı kullanılmıştır. “Hiperaktivite ve dürtüselliğin ön planda olduğu tip” , “Dikkat eksikliğinin ön planda olduğu tip “ ve her iki gruptan belirti taşıyanlara işaret eden “Bileşik tip” olarak üç alt tipe ayrılmıştır. Tanının konulabilmesi için bu iki kümeden herhangi birine ait 6 belirtinin en az 6 ay süreyle bulunması ve en az iki ortamda görülmesinin şart olduğu ve bazı belirtilerin 7 yaşından önce de var olması gerektiği ifade edilmektedir (1,4).

ICD-10’da ise “Hiperkinetik Bozukluk” olarak adlandırılan bu durumun başlangıcının beş yaşından önce olması gerektiği, hemen tüm alanlarda dikkati yoğunlaştırma ve sürdürmeye ilişkin sorunların bulunduğu ve aşırı motor hareketliliğin olduğu bildirilmiştir. ICD-10’da ek olarak, sıklıkla motor ve dil gelişiminin geciktiği de belirtilmiştir (4).

DSM-IV-TR’ e GÖRE TANI ÖLÇÜTLERİ

A. Aşağıdakilerden (1) ya da (2) vardır:

(1) Aşağıdaki **dikkatsizlik** semptomlarından altısı (ya da daha fazlası) en az 6 ay süreyle, uyumsuzluk doğurucu ve gelişim düzeyine göre aykırı bir derecede sürmüştür:

Dikkatsizlik

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

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

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

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

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

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

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

(h) Çoğu zaman dikkati dış uyaranlarla kolayca dağılır.

(ı) Günlük etkinliklerinde çoğu zaman unutkandır.

(2) Aşağıdaki **hiperaktivite-dürtüsellik** semptomlarından altısı (ya da daha fazlası) en az 6 ay süreyle uyumsuzluk doğurucu ve gelişim düzeyine göre aykırı bir derecede sürmüştür:

Hiperaktivite

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

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

(c) Çoğu zaman uygunsuz olan durumlarda koşturup durur ya da tırmanır (ergenlerde ya da erişkinlerde öznel huzursuzluk duyguları ile sınırlı olabilir)

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

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

(f) Çoğu zaman çok konuşur.

İmpulsivite (dürtüsellik)

(g) Çoğu zaman sorulan soru tamamlanmadan cevabını yapıştırır.

(h) Çoğu zaman sırasını beklemede güçlüğü vardır.

(ı) Çoğu zaman başkalarının sözünü keser ya da yaptıklarının arasına girer (örneğin başkalarının konuşmalarına ya da oyunlarına burnunu sokar).

B. Bozulmaya yol açmış olan bazı hiperaktif-impulsif semptomlar ya da dikkatsizlik semptomları 7 yaşından önce de vardır.

C. İki ya da daha fazla ortamda semptomlardan kaynaklanan bir bozulma vardır (örneğin okulda [ya da işte] ve evde).

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

E. Bu semptomlar sadece bir Yaygın Gelişimsel Bozukluk, Şizofreni ya da diğer bir Psikotik Bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklanamaz (örneğin Duygu-Durum Bozukluğu, Anksiyete Bozukluğu, Dissosiatif Bozukluk ya da Kişilik Bozukluğu) (1).

ALT TİPLERİ

Son altı aydır baskın olan belirtiler göz önüne alınarak alt tipin ayrımı yapılır:

1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Dikkatsizliğin Önde Geldiği Tip: En az altı aydır devam eden dikkatsizlik belirtileri vardır. Hiperaktivite ve impulsivite belirtileri yoktur ya da altıdan azdır.

2. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Hiperaktivite-İmpulsivitenin Önde Geldiği Tip: En az altı aydır hiperaktivite-dürtüsellik belirtilerinin en az altısı süregeliyordur. Dikkatsizlik belirtileri yok ya da altının altındadır.

3. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Bileşik Tip: Ana belirtilerin üçü de aynı zamanda vardır (1).

KLİNİK GÖRÜNÜM

Dikkatsizlik: Bu çocuklarda dikkatin yoğunlaştırılması, sürdürülmesi ve organizasyonu ile ilgili güçlükler vardır. Dış uyaranlarca dikkatin çok kolay dağılabilmesi, unutkanlık, eşya ve oyuncaklarını sık sık kaybetme ve düzensizlik gibi belirtiler dikkat sorunlarının diğer özellikleridir (3,4). Öğretmenleri tarafından, sürekli geç kalan, ödevlerini tamamlayamayan, organize olamayan, unutkan, rüyada gibi olan çocuklar olarak tanımlanırlar. Akademik başarıları zihinsel kapasitelerinin altındadır. Diğer tiplerden farklı olarak okula başlayana kadar belirti vermeyebilir (14).

Hiperaktivite: Fizyolojik olarak çocuklar erişkinlerden daha canlı ve hareketlidir. Fakat hiperaktivite diyebilmek için çocuğun kendi yaşıtlarıyla kıyaslandığında belirgin olarak fazla hareketli olması kastedilmekte ve bu davranışlarının; okul ve oyun gibi günlük işlevlerde ebeveyn veya öğretmenleri için sorun oluşturması gerekmektedir (3).

Oyun çağı ve okul öncesi çocuklardaki belirtiler, kendi yaşıtlarıyla karşılaştırıldığında sürekli ve çok daha fazla hareketli olma, her şeye müdahale etme, ileri geri hoplama, ceketini giyemeden dışarı fırlama, mobilyaların üzerinden atlama, ev içinde koşuşturma, zıplama, sakinlik gerektiren grup etkinliklerine katılmada (örn: bir öykü dinlerken) zorluk çekme ile kendini belli eder. Okul yaşındaki çocuklar da benzeri davranışlar sergilerler ama bu belirtiler daha küçük yaş grubundaki çocuklara göre daha az şiddette ve sıklıktadır. Ellerinde sürekli bir şeylerle oynarlar, ellerini ve ayaklarını sallarlar. Oturma esnasında ve beklemede zorluk çekerler, sık sık ayağa kalkıp gezinirler ya da mobilyaların kenarlarına tutunarak asılırlar. Yemek yerken, televizyon izlerken ya da ödevlerini yaparken sık sık yerinden kalkıp dolaşır, tekrar otururlar. Çok konuşur ve sessiz etkinlikler sırasında gürültü yaparlar. Ergen ve yetişkinlerde hiperaktivite belirtileri ise huzursuzluk ve sessiz etkinliklere yoğunlaşmada zorlanmalar şeklindedir (4,5,15).

İmpulsivite (dürtüsellik): Aceleci davranma, isteklerini erteleyememe, sorulan sorulara çok çabuk cevap verme, başkalarının sözlerini kesme ve sıra beklemekte zorluk çekme gibi özellikler dürtüsellik sorunları olduğunu düşündürür (14). Olası sonuçları düşünmeden tehlikeli olabilecek etkinliklerle uğraşırlar ve bu durum kazalarla sonuçlanabilir (örn: eşyalara tekme atılması, insanlara çarpma, sıcak bir tavanın tutulması, fiziksel zarar görme) (4).

EPİDEMİYOLOJİ

DEHB oldukça sık görüldüğü bilinen bir bozukluk olmasına karşın, bugüne kadar yapılmış araştırmalarda değişik yöntem ve tanı koyma ölçütleri kullanıldığı için yaygınlığı konusunda kesin bir görüş birliğine varılamamıştır (16).

Tanıma göre sıklığı değişiklik göstermekte olup, bir çalışmada çocuk ve ergenlerde yaygınlığının % 5-10, yetişkinlerde ise % 4.4 olduğu belirtilmektedir (2). Yapılan geniş kapsamlı bir meta analiz çalışmasında ise bütün dünya için oran % 5.29 olarak verilmektedir (17). DEHB en sık okul çağı çocuklarında görülür ve ileri yaş gruplarında yapılan çalışmalarda görülme sıklığı düşük olarak belirlenir (18).

DEHB, erkeklerde kızlardan daha sık belirlenir, erkek/kız oranı duruma bağlı olarak (örn: genel toplum ya da klinik örneklem gibi) 2:1 ile 10:1 arasında değişmektedir (19).

Belirtiler genellikle ergenlik döneminde de mevcuttur ve yapılan çalışmalarda olguların % 60'ında DEHB belirtilerinin erişkin hayatta da devam ettiği gösterilmiştir (5).

ETİYOLOJİ

DEHB etiyolojisi tam olarak bilinmeyen heterojen bir bozukluktur. Konu ile ilgili olarak genetik, nörokimyasal, beyin görüntüleme, çevresel ve psikososyal nedenleri belirlemeye yönelik araştırmalar sürdürülmektedir (4). Bozuklukta genellikle biyolojik ve psikososyal etkenlerin birlikte rol oynadığı düşünülmektedir. Frajil X sendromu, fetal alkol sendromu, çok düşük doğum ağırlıklı çocuklar ve çok ender olarak da genetik geçişli tiroid bozukluğu gibi durumlar davranışsal olarak DEHB semptomlarını gösterebilirler. Ancak, bu durumlar tanı alan çocukların küçük bir yüzdesini oluştururlar (5,15).

Genetik çalışmalar:

DEHB, genetik özelliği olan ailesel bir bozukluktur. Bu genetik geçişin nasıl gerçekleştiği henüz belirlenememiştir (20).

DEHB ile ilgili ikiz çalışmalarında; çift yumurta ikizlerine göre tek yumurta ikizlerinde eş hastalanma oranının çok yüksek olduğu bulunmuştur. Belirtiler için tek yumurta ikizlerinde eş hastalanma % 59–92 iken çift yumurta ikizlerinde bu oran % 29-42'dir (4). Yine yirmi ikiz çalışmasının sonuçlarının ortalamasına göre, DEHB'nin

kalıtılabilirliği %76'dır ve bu DEHB'yi en yüksek kalıtılabilirlik gösteren psikiyatrik bozukluklar arasına koymaktadır (21).

DEHB ile ilgili evlat edinme ve aile çalışmalarında da DEHB'nin ailesel yüklülüğü desteklenmiştir (22).

Moleküler genetik çalışmalarında ise tek gen veya birkaç gen üzerine yapılan çalışma sonuçları tartışmalıdır. Bu alanda yapılan çalışmalarda, 16p13 ve 17p11 gen bölgeleri DEHB için risk genlerini barındırmaktadır. Bu alanda yapılan moleküler genetik incelemelerinden elde edilen veriler sonucu daha önce aynı varyantları çalışılmış 8 gen tanımlanmış ve 7 tanesi DEHB ile istatistiksel olarak anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (dopamin 4 ve 5 reseptör geni, dopamin transporter gen, dopamin beta hidroksilaz gen, serotonin transporter gen, serotonin 1B reseptör ve sinaptozomal protein 25 gen) (20,21). Tek gen hastalığı olmaktan çok poligenetik kalıtımın ön planda olduğu düşünülmektedir.

Özellikle en çok üzerinde durulan olumlu bulguların elde edildiği genler DAT1 ve DRD4 genleridir (20).

Nörokimyasal Çalışmalar:

Pek çok psikiyatrik bozuklukta olduğu gibi DEHB'nin etiyolojisinin araştırılmasında da, nörotransmitterler önemli bir yer almıştır. En sık kullanılan ilaçlar olan uyarıcılar hem dopamin hem de norepinefrini etkilediğinden her iki sistemde bozukluk olabileceği görüşü hakimdir. Bugüne kadar üzerinde en fazla durulan nörotransmitterler dopamin ve noradrenalindir. Birçok çalışmada, beyin omurilik sıvısı, kan ve idrarda dopamin, noradrenalin ve bu nörotransmitterlerin yıkım ürünlerinin, DEHB olanlarda sağlıklı kontrollerden düşük olduğu bulunmuştur (23). Dopamin motor ve limbik işlevlerin düzenlenmesinde rol alan nörotransmitterdir. Dopamin sisteminin etkilenmesi bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya neden olmaktadır (24). Mezo-limbo-kortikal dopamin sistemindeki bozukluk davranış, dikkat ve dürtüsellikle, nigro-striatal dopamin sisteminde bozukluk yürütücü işlevler ve motor kontrol alanlarındaki belirtiler ile ilişkili bulunmuştur (25). Dopamin seviyesindeki bozulmaların ise hiperaktivite, dikkat sorunu, diskinezi, tikler ve kendine zarar verme davranışını ortaya çıkardığı bilinmektedir (15,26). DEHB tedavisinde etkili olduğu gösterilmiş olan selektif noradrenalin geri alım inhibitörleri prefrontal kortekste noradrenalin ve dopamin düzeylerini artırarak etki sağlamaktadır (27). Norepinefrin, bilişsel ve hücresel düzeyde postsinaptik α_{2A} reseptörleri üzerinden etki ederek prefrontal korteks işlevlerini iyileştirir. DEHB

tedavisinde kullanılan α_{2A} agonistleri olası terapötik etkilerini davranışın prefrontal korteks kontrolünü güçlendirerek yapmaktadır (26).

Bu alanda yapılan çalışmalara ve dopaminerjik ve noradrenerjik sistemdeki anomalilerin semptom oluşumunda rolü olduğuna dair edinilen verilere rağmen, DEHB nörobiyolojisi tamamen anlaşılabilmiş değildir (28).

Nörogörüntüleme Çalışmaları:

Yapısal Beyin Görüntüleme Çalışmaları

DEHB'de bireyler ile yapılan Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) çalışmaları ağırlıklı olarak prefrontal korteks, anterior singulat korteks, korpus kallosum ve striatumun yapısındaki değişikliklere odaklanmışlardır.

Yapısal nörogörüntüleme yöntemleriyle ilgili yapılan çalışmalarda toplam ve sağ serebral hacim, farklı frontal bölgeler, prefrontal bölge, kaudat, serebellar vermis ve korpus kallosum hacimlerinde bölgesel azalma olduğu bildirilmiştir (29,30,31).

Pariyetal lob hacminin azalmış olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Oksipital bölge, görsel işleme ile ilişkili alanlardır. DEHB'de hacim artışından sözü edilen tek bölgedir (32).

İşlevsel Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Fonksiyonel Manyetik Rezonans görüntüleme (fMRG) çalışmaları:

İşlevsel görüntüleme çalışmaları DEHB'de bozukluk gösteren dikkat, yönetici işlevler, çalışma belleği, motor kontrol, yanıt ketlemesini ve ödül/güdü gibi bilişsel fonksiyonlar ile ilişkili beyin bölgeleri olan dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC), ventrolateral prefrontal korteks (VLPFC), dorsal anterior singulat korteks (dACC) ve striatum (kaudat ve putamen) bölgelerine odaklanmıştır (33,34). DLPFC ve VLPFC, DEHB'de bozulan dikkatin sürdürümü, seçici ve bölünmüş dikkat, dikkatin yer değiştirmesi, planlama, yönetici kontrol ve çalışma belleği ile yakından ilişkilidir (35). Yapılan fMRG çalışmaları, bu bilgi ile tutarlı olarak DEHB'de DLPFC ve VLPFC' nin işlevinde bozulmalar olduğunu ortaya koymaktadır (36,37). Dorsal anterior singulat korteks (dACC); dikkat, algılama, biliş, ödül mekanizması ve motor kontrol açısından önemli bir bölgedir. Birçok çalışmada DEHB'li bireylerde çeşitli bireysel testler sırasında dACC'de hipoaktivite olduğu gözlenmiştir (33,38).

DEHB tanısı alan deneklerle yapılan fMRG çalışmalarının büyük bir bölümünde striatal anormallikler tanımlanmış ve frontostriatal yolak içerisinde yer alan sol kaudat nukleus (36,37,39) ve putamendeki (40) bölgesel aktivasyonda, sağlıklı kontrollere kıyasla azalma olduğu ortaya konulmuştur.

SPECT VE PET çalışmaları

İlaç etkisinin incelendiği tek foton emisyon bilgisayar tomografisi (SPECT) çalışmaları metilfenidatın DLPFC, kaudat ve talamusdaki bölgesel kan akımını artırdığını göstermiştir (41). DEHB olgularında ilk büyük çaplı pozitron emisyon tomografi (PET) çalışması Zametkin ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. DEHB olgularındaki serebral metabolizmanın sağlıklılara kıyasla % 8,1 oranında daha az olduğu bulunmuştur. Metabolizmanın en fazla azaldığı bölgeler dorsal anterior singulat korteks, premotor ve somatosensoriel alanlar olmuştur (42). Son yıllarda yapılan iki önemli PET çalışmasında ise DEHB tanısı alan yetişkinlerin sağ orta frontal girus, sağ klaustrum, sol kaudat ve bilateral presantral girustaki serebral kan akımında azalma ve serebral vermis ve sağ talamusta artış olduğu bulunmuştur (43,44).

Özet olarak; nörogörüntüleme çalışmaları özellikle prefrontal alan olmak üzere frontal lobun, globus pallidus ve kaudat nükleusun büyüklüğünün ve aktivitesinin düştüğünü öne sürmektedir. Ayrıca korpus kallosumun ve serebellumun küçük olduğu ve anterior singulat, striatal ve substriatal yapılardaki (ör. talamus ve hipokampus) alanlarında da aktivitesinde azalma olduğu gösterilmiştir.

Nörofizyolojik Çalışmalar:

DEHB olan çocukların EEG'lerinde yaygın nonspesifik değişiklikler ve yavaş dalga etkinliğinde artma, bilişsel işlevlerde daha düşük performans, posterior bölgelerinde alfa dalgalarında artış, sol frontal bölgelerinde alfa dalgalarında azalma, hiperventilasyon ve fotik stimülasyon esnasında daha fazla epileptiform anomali saptanmıştır. Epileptiform aktivitenin nöronal gelişimi ve fonksiyonu bozarak geçici ya da kalıcı davranışsal, kognitif bozukluğa yol açtığı iddia edilmiştir (4,45).

Nöropsikolojik Çalışmalar:

DEHB'de yürütücü işlevler (executive function) olarak adlandırılan inhibisyon kontrolü, dikkatin düzenlenmesi, bir konudan diğerine geçiş yapabilme, çeldiricilere karşı koyabilme ve çalışma belleği ile ilgili fonksiyonlarda bozukluk olduğu gösterilmiştir

(46) ve özellikle cevap inhibisyonu, vijilans, çalışma belleği ve planlamada bozukluk olduğu bildirilmektedir (47).

Psikososyal ve Çevresel Etkenler

Gebelikteki toksemi, eklampsi, annenin yaşı, annenin hijyeni, uzamış doğum eylemi, fetal distres, antepartum hemoraji ve düşük doğum ağırlığı DEHB için risk taşıyan durumlardır (5,15,48). Gebelik sırasında alkol ve sigara kullanımın da etyolojide rol oynadığı öne sürülmektedir (49,50). Kurşuna maruziyet ve düşük çinko düzeylerinin de DEHB ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (51,52).

DEHB tanısı almış çocukların sosyodemografik özelliklerine bakıldığında ebeveyn geçimsizliğinin, anne ve babada yüksek oranda bir psikiyatrik hastalık bulunmasının (antisosyal eğilimler, alkol kötüye kullanımı, konversiyon bozukluğu gibi) tek ya da ilk çocuk olmanın kontrollere göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Sosyoekonomik düzeyin ise DEHB gelişiminde bir katkısının olmadığı bulunmuştur (15,53).

KOMORBİDİTE

Çalışmalar göstermektedir ki, DEHB'de çocukların %54-84'ü karşıt olma/karşıt gelme ve davranım bozukluğu kriterlerini de karşılamakta, % 25-35 oranında öğrenme güçlüğü ile birliktelik görülmekte, anksiyete bozuklukları ise DEHB'de olguların %25-30'una eşlik etmektedir (54).

Obsesif-kompulsif bozukluk ve DEHB birlikteliği %10-33 arasında bildirilmektedir (55).

DEHB'de tourette sendromu ve tik bozuklukları yaklaşık %3-34 oranında tespit edilirken, tourette sendromu olan olgularda DEHB görülme oranı %31-86 oranında bulunmaktadır (56).

DEHB ve davranım bozukluğu olan ergenler yüksek riskli cinsel davranışlar, trafik kazaları ve alkol-madde kullanımı açısından daha fazla risk altındadır (57).

DEHB'li çocuklarda depresif bozukluk eşlik etme oranı %29'dur (58). Bipolar affektif bozukluk tanısı almış olan çocukların yaklaşık %11-75'i DEHB tanısı almaktadır, DEHB tanısı almış olan çocukların da yaklaşık %7-23'ü bipolar affektif bozukluk tanısı almaktadır (59,60).

TEDAVİ

DEHB'nin tedavisi iki alanda ele alınmalıdır. Bunlar farmakoterapi ve psikososyal müdahalelerden (eğitimsel tedaviler, bireysel ve aile psikoterapisi) oluşmaktadır (61).

Farmakoterapi

DEHB'nin tedavisinde kullanılan ajanlar stimulanlar (metilfenidat ve amfetamin) stimülan olmayanlar (atomoxetine), alfa agonistleri (clonidine ve guanfacine), bupropion, trisiklik antidepresanlar ve yeni olarak modafinil ve nikotinik agonistleridir. Bu ilaçların her biri değişik mekanizmalarla etki eder (62).

Stimülanlar

Stimülanlar DEHB tedavisinde genel olarak ilk tercih olarak düşünülmektedir. Stimülan olarak kullanılan ilaçlar amfetaminler ve metilfenidattır. Ülkemizde yalnızca metilfenidat bulunmaktadır. Metilfenidat, katekolamin taşıyıcı proteini bloke ederek dopamin ve noradrenalin geri alımını inhibe edip, hücre dışı dopamin ve noradrenalin miktarında artış sağlamaktadır (62). Stimülanların DEHB'de çocuklarda dikkati, tepki zamanını, kısa dönemli belleği, sözel ve sözel olmayan bilgilerin öğrenilmesini düzelttiği, okuldaki üretkenlik ve başarıyı artırdığı, dürtüsel davranışları, gürültücülüğü, uyumsuzluğu, bozucu davranışları azalttığı, anne-çocuk ilişkilerini, DEHB olan çocuğun arkadaşları tarafından algılanmasını ve kendilik algısını düzelttiği gösterilmiştir (5).

Atomoxetine

Atomoxetine DEHB tedavisi için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (United States Food and Drug Administration-FDA) tarafından onaylanan ilk stimülan olmayan ilaçtır (63). Atomoxetine en iyi değerlendirilmiş stimülan olmayan tedavi ajanıdır ve geleneksel DEHB tedavisine stimülan olmayan ilaçlar ele alındığında etkinliği ve tolere edilebilirliği ile ilk tercih edilebilecek olandır (64). Atomoxetine presinaptik norepinefrin alımını inhibe eder bu da sinaptik norepinefrinin artışı ile sonuçlanır. Atomoxetine serotonin geri alımına az bir etki gösterir ve diğer reseptörlere nörotransmitterlere ve taşıyıcılara minimal afinitesi vardır. Araştırmacılar atomoxetinin bilgi ve cevap hazırlık analizini yapan arka dikkat sistemlerini nörepinefrine bağlı etkisi ile etkilediğini düşünmektedirler. Ayrıca prefrontal korteksteki dopamin miktarını artırdığını ve bunun da bilişsel fonksiyonu geliştirdiğini düşünmektedirler (62).

Trisiklik Antidepresanlar

Trisiklik antidepresanlar histaminerjik ve kolinerjik reseptörleri etkilese de araştırmalar DEHB tedavisinde etkin olmasını katekolamin geri alımına özellikle norepinefrine bağlı olduğunu belirtmektedir (62). TCA'lar arasında en fazla deneyim İmipramin (Tofranil) ve Desipramin'ledir. TCA'ların avantajları uzun yarı ömürleri, depresyon, anksiyete, uyku ile ilişkili belirtileri, enürezis ve tikleri olumlu olarak etkilemeleridir (5). Trisiklik antidepresanlar stimulanlar ve atomoxetinden sonra üçüncü tercih olarak kullanılmalıdır. Kardiyak aritmi riski, kaza ile veya bilinçli olarak yüksek doz kullanım tehlikesi ve olası antikolinerjik ve antihistaminik yan etki riski sebebiyle risk yarar oranı hesaplandıktan sonra kullanılmalıdır (64).

Klonidin ve Guanfasin

Alfa agonist olan bu ajanlar presinaptik ve postsinaptik norepinefrini modüle eden ortak özellikler paylaşmaktadırlar. Klonidin ve guanfasinin özellikle tiklerin eşlik ettiği DEHB'yi tedavi etmede etkin olduğu gösterilmiştir (62). Her iki ilaç da henüz ülkemizde bulunmamaktadır.

Bupropion

Bupropionun etki mekanizması dopamin ve norepinefrinin geri alım inhibisyonu ve dopaminerjik nörotransmisyonu artırmasını içermektedir (62). Özellikle depresyonun eşlik ettiği durumlarda tercih edilmektedir (64).

Farmakolojik Olmayan Tedavi (Psikososyal Müdahale)

Aile Tedavisi, Davranış Yönetim Teknikleri, Okul Görüşmeleri, Risk Yönetimi, Bilişsel Davranışçı Tedavi, Sosyal Eğitim, Bireysel Psikoterapi ve Oyun Terapisi yaklaşımlarını içermektedir (61).

GİDİŞ VE SONLANIŞ

DEHB olan çocuklarda belirtiler 7 yaş öncesi başlar ve kronik bir seyir gösterir. DEHB tanısı alan çocukların %30 ile %80'i adölesan dönemde, % 65'i erişkin dönemde DEHB belirtilerini sergilemeye devam etmektedir (14). Ailede DEHB öyküsü olması, eşlik eden davranım bozukluğu, duygudurum bozukluğu, anksiyete bozukluğu olması DEHB semptomlarının uzun süre devam etmesi için risk faktörleridir (54). Adölesan ve erişkin dönemde suça eğilim ve antisosyal kişilik bozukluğu, uzun süreli izlem çalışmalarında

%25-%40 oranında gözlenmiştir (65). Özellikle de önceki davranım bozukluğu tanısı alan erkek çocuklarda daha sıktır ve karşıt olma ve agresif davranışların gözlenmesi kötü prognostik bulgudur (58).

DEHB tanısı almış olan çocukların normal kontrol grubuna göre adölesan dönemde daha fazla oranda uyuşturucu maddeleri denedikleri ve daha fazla oranda sigara kullandıkları bilinmektedir, genel popülasyondakinden yüksek olarak %30 oranında madde kullanımı bildirilmektedir (65).

2.2. SERBEST RADİKALLER

Serbest radikaller, dış orbitallerinde bir ya da daha çok sayıda eşleşmemiş elektrona sahip, yüklü veya yüksüz, organik ya da inorganik yapıda atomlar veya moleküllerdir (66,68). Kararsız yapıları nedeniyle kısa ömürlü ve çok reaktif olan radikaller; amino asitler, proteinler, serbest yağ asitleri, lipidler, karbonhidratlar ve nükleotidler gibi tüm hücre bileşenleriyle etkileşebilirler (66-69).

Serbest Oksijen Radikalleri

Moleküler oksijen, aerobik canlılar için hayati öneme sahiptir; çünkü birçok metabolik olayda terminal elektron akseptörü olarak görev yapmaktadır. Diğer taraftan, fizyolojik şartlarda gerçekleşen pek çok hücresel aktivite, serbest oksijen radikallerinin (SOR) oluşumuna yol açmaktadır. SOR terimi, oksijenin radikal olan ve olmayan tüm türevlerini kapsayacak şekilde kullanılmaktadır (66,68):

Radikal türevler	**Radikal olmayan türevler**
• Süperoksit ($O_2^{\cdot}$)	• Singlet oksijen (O_2)
• Hidroksil ($HO^{\cdot}$)	• Ozon (O_3)
• Hidroperoksil ($HO_2^{\cdot}$)	• Hidrojen peroksit (H_2O_2)
• Peroksil ($ROO^{\cdot}$)	• Lipid hidroperoksit (ROOH)
• Alkoksil ($RO^{\cdot}$)	• Hipoklorik asit (HOCl)
• Nitrik oksit ($NO^{\cdot}$)	• Peroksinitrit ($ONOO^{-}$)

Serbest Radikal Kaynakları

İnsanlar aerobik metabolizmaya sahip oldukları için hayatları boyunca potansiyel serbest radikal üreticisi konumundadırlar. Birçok sistem ve metabolizma üzerine etkili olan serbest radikaller normal metabolik olaylar sırasında ortaya çıkabildikleri gibi çok çeşitli dış etkenlere bağlı olarak da oluşabilirler (66,70).

Endojen Kaynaklar

Elektron transport sistemi

Oksidaz enzim sistemleri

Redoks döngüsü

Araşidonik asit metabolizması

Çeşitli hastalıklar (enfeksiyonlar, kalp hastalığı vs)

İmmün sistem aktivasyonu ve fagositoz

Otooksidasyon reaksiyonları

İskemi /reperfüzyon hasarı

Ağır egzersiz

Eksojen Kaynaklar

Hava kirliliği ve sigara

Ultraviole, ısı ve stres gibi nedenler

Bazı ilaçlar (doksorubisin, bleomisin) ve alkol

Çeşitli kimyasallar: Asbest, CCL_4

Diyetle veya ekzojen olarak alınan eser elementler (Fe, Cu, Hg)

Fizyolojik şartlarda, intraselüler SOR üretimi, başlıca mitokondrilerdeki elektron transport zinciri yoluyla gerçekleşir. Moleküler oksijenin, tek elektron geçişiyle suya redüklenmesi, çeşitli radikallerin oluşumuyla sonuçlanır. Moleküler oksijen, tek elektron kazandığında O2’ radikallerine dönüşmekte, bu radikalin dismutasyonu ile H2O2 oluşmakta ve H2O2’nin daha ileri redüksiyonu, $HO^{\cdot}$ radikalinin oluşumuyla sonuçlanmaktadır (67).

Serbest Radikallerin Etkileri ve Biyolojik Hasardaki Rolleri

Serbest radikallerin lipidlere etkisi

Lipid peroksidasyonu, doymamış yağ asitlerinin, basta $HO^{\cdot}$ olmak üzere SOR tarafından oksitlenerek aldehit, peroksit gibi ürünlere yıkılmasını içeren reaksiyonlar dizisidir (71,72). Yüksek oranda fosfolipid içeren biyomembranlar ve subsellüler organeller, peroksidasyonun başlıca hedefleridir (66,71). Lipid peroksidasyon ürünleri biyolojik membranların fiziksel ve kimyasal özelliklerini değiştirirler ve makromoleküllere olduğu kadar membran bağımlı enzimlere de zarar verirler. Lipid peroksidasyonu reaksiyonu, hücre membranında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA), serbest radikaller tarafından peroksitler, alkoller, aldehidler, hidroksi yağ asitleri, etan ve pentan gibi çeşitli ürünlere yıkılmasına yol açar. Bunun sonucunda zarın lipid yapısı, hücre yapı ve fonksiyonları bozulur (71). İnsanlarda birçok hastalığın etyopatogenezinde serbest oksijen radikallerinin neden olduğu lipid peroksidasyonuna bağlı olarak organ ve dokularda açığa çıkan hücre membran hasarı suçlanmaktadır (72,73).

Malonildialdehit (MDA)

Mutajenik, genotoksik ve karsinojenik bir bileşik olan MDA lipid peroksidasyonunun son ürünüdür. MDA proteinlerin amino gruplarına, fosfolipidlere veya nükleik asitlere bağlanarak toksik etkisini göstermektedir. MDA doku, kan ve vücut sıvılarında ölçülerek lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (74).

Serbest Radikallerin DNA üzerine etkisi

Serbest radikaller, örneğin $OH^{\cdot}$, DNA bazlarında geri dönüşümsüz değişikliklere ve bu nedenle mutasyona neden olabilir (70,75). SOR'un, DNA'da; baz ve şeker değişiklikleri, tek ve çift zincir kırıkları, DNA protein çapraz bağlanması, abazik bölgeler gibi sorunlara yol açtığı gösterilmiştir. Oksidanlar DNA'yı direk etkilemesinin yanında, gen ekspresyonunu düzenleyen transkripsiyon faktörlerinde veya enzimlerde meydana gelen değişiklikler aracılığı ile de DNA hasarına yol açabilirler (76,77). Ortaya çıkan bu değişiklikler; mutasyon, kanser gelişimi ve yaşlanmaya neden olmaktadır (75,78). Son yıllarda yapılan araştırmalarda oksidatif DNA hasarı göstergesi olarak sıklıkla baz hasarları analiz edilmiştir. Günümüzde bir çok oksidatif baz hasar ürünü tanımlanmış olup bunlar içinde en iyi tanımlanmış olanı 8-hidroksi- 2'-deoksiguanozin (8-OHDG)' dir (75).

8-OHDG

SOR' un DNA'da yaptığı 20'nin üzerindeki oksidatif baz hasar ürününden en sık karşılaşılan ve mutajenitesi en yüksek olanıdır (78). 8-OHDG, DNA replikasyonu sırasında G-C' den A-T' ye dönüşüme neden olduğundan mutasyon eğilimini arttırır. SOR üretimini arttıran tüm etkenler oksidatif DNA hasarlanmasını da arttırabilmektedir. Oksijen tüketiminin en yüksek olduğu dokularda 8-OHDG düzeyinin de doğrusal biçimde arttığı gösterilmiştir (79). 8-OHDG, birçok çalışmada tek başına oksidatif DNA hasarı göstergesi olarak kullanılmıştır (78).

Serbest Radikallerin Proteinler Üzerine Etkileri

Protein oksidasyonu, proteinlerin serbest oksijen radikalleri veya oksidatif stres ürünleri ile kovalent modifikasyonu sonucu meydana gelir. Proteinlerin oksidatif hasarı, dört farklı şekilde gerçekleşebilir (80):

• Protein iskeletinin oksidasyonu

• Peptid bağlarının kırılması

• Amino asit yan zincirlerinin oksidasyonu

• Kovalent çapraz bağlanma reaksiyonları

Sonuç olarak oksidasyon, o proteinde biyolojik aktivite kaybına yol açsa da; okside proteinlerin birikimi, biyomoleküllerin katalitik ve yapısal bütünlüğünün bozulmasına ve/veya metabolik düzenleyici yolların kesintiye uğramasına neden olduğundan, tüm hücre fonksiyonlarının bozulmasına yol açarak metabolizmayı olumsuz etkilemektedir (81).

Radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilirler, enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin işlevlerinin bozulmasına neden olabilirler (77).

Proteinler tüm hücre ve dokularda yer almaları ve oksidatif modifikasyona duyarlı olmaları nedeniyle oksidatif stresin faydalı bir markırı olarak hizmet edebilirler (80).

Son zamanlarda protein oksidasyonunun yeni bir markırı olan ileri oksidasyon protein ürünleri (Advanced Oxidation Protein Pro-ducts-AOPP) çeşitli araştırmacıların dikkatini çekmeye başlamıştır (82,83).

AOPP (İleri Oksidasyon Protein Ürünleri)

Yüksek derecede okside proteinler olarak, ilk kez Witko-Sarsat ve arkadaşları (83) tarafından üremik hastaların plazmasında tanımlanan AOPP; protein oksidasyonunun son çapraz bağlanma ürünleri olarak kabul edilmekte ve bir oksidatif stres parametresi olarak kullanılabileceği öne sürülmektedir.

Kimyasal yapısı halen araştırılmakta olan AOPP'nin, kendi klirensini de önleyebilen yüksek bir molekül ağırlığına sahip olduğu; yüksek oranda disülfid köprüleri ve/veya tirozin çapraz bağlanmalarını içeren albümin agregatlarından oluştuğu; hem saflaştırılmış hem de plazmada bulunan albüminden farklı olduğu; kromatografik ve elektroforetik tekniklerle gösterilmiş (84) ve oksidatif modifikasyona uğrayan albüminin son çapraz bağlanma ürünleri AOPP olarak tanımlanmıştır (83).

Antioksidan savunma sistemleri

SOR'ların oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta bazı savunma mekanizmaları geliştirilmiştir. Bunlar "antioksidan savunma sistemleri" olarak bilinirler. Antioksidanlar dört ayrı şekilde etki ederler.

1) Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya daha zayıf yeni moleküle çevirme ***toplayıcı etki***dir. Antioksidan enzimler, trakeobronşiyal mukus ve küçük moleküller bu tip etki gösterirler.

2) Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltma veya inaktif şekle dönüştürme ***bastırıcı etki***dir. Vitaminler, flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler.

3) Serbest oksijen radikallerini bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etki ***zincir kırıcı etki***dir. Hemoglobin, seruloplazmin ve mineraller zincir kırıcı etki gösterirler.

4) Serbest radikallerin oluşturdukları hasarın onarılması ***onarıcı etki***dir.

Antioksidanlar, endojen kaynaklı veya eksojen kaynaklı olabilirler.

Endojen antioksidanlar

Endojen antioksidanlar, enzim ve enzim olmayanlar olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar.

Enzim olan endojen antioksidanlar şunlardır: 1) Süperoksit dismutaz (SOD), 2) Glutatyon peroksidaz (GSH-Px), 3) Glutatyon, S-Transferazlar, 4) Katalaz, 5) Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi, 6) Hidroperoksidaz, 7) Paraoksanaz.

Enzim olmayan endojen antioksidanlar şunlardır: 1) Melatonin, 2) Seruloplazmin, 3) Transferin, 4) Miyoglobin, 5) Hemoglobin, 6) Ferritin, 7) Bilirubin, 8) Glutatyon, 9) Sistein, 10) Metiyonin, 11) Ürat, 12) Laktoferrin, 13) Albümin, 14) Tiyol grubu.

Eksojen antioksidanlar

Eksojen antioksidanlar, vitaminler, ilaçlar ve gıda antioksidanları olmak üzere sınıflandırılabilirler.

Vitamin eksojen antioksidanlar şunlardır: 1) α-tokoferol (vitamin E), 2) β-karoten, 3) Askorbik asit (vitamin C), 4) Folik asit (folat).

İlaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar şunlardır: 1) Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit, tungsten), 2) NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, diphenyline iodonium), 3) Rekombinant süperoksit dismutaz, 4) Trolox-C (vitamin E analoğu), 5) Endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GSH-Px aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein), 6) Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin), 7) Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferroksamin), 8) Nötrofil adezyon inhibitörleri, 9) Sitokinler , 10) Barbitüratlar, 11) Demir şelatörleri.

Gıdalardaki eksojen antioksidanlar şunlardır: 1) Butylated hydroxytoluene, 2) Butylated hydroxyanisole, 3) Sodyum benzoate, 4) Ethoxyquin, 5) Propylgalate, 6) Fe-superoxyde dismutase (6,68,70,73).

Paraoksonaz (PON 1)

Paraoksonaz-1 (PON1), 354 aminoasitli glikoprotein yapısında ve üç aktiviteli bir enzimdir. Bunlar paraoksonaz, arilesteraz ve diazoksonazdır. İnsan serum PON1 enzimi HDL ile ilişkili, antioksidan fonksiyona sahip olduğu kabul edilen bir enzimdir (85). PON1'i kodlayan gen, 7. kromozomun q 21–22 bölgesine yerleşmiştir. Paraoksonaz gen ailesinin PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere üç üyesi vardır. PON2 ve PON3 105. pozisyonda lizin rezidüsü bulunmadığından paraoksonu hidroliz edemez ve plazmada bulunmazlar (86). PON1 enzimi, karaciğer, böbrek, ince bağırsak başta olmak üzere birçok dokuda ve serumda bulunur (85). PON1'in iki ayrı aktif bölgesi bulunmaktadır.

Birisi, sisteine bağımlı olan antioksidan bölge, diğeri kalsiyuma bağımlı olan organofosfat hidrolizinden sorumlu bölgedir (87).

Serum PON1 enziminin, aromatik karboksilik asid esterleri ve paraokson, diazookson, sarin, soman gibi organofosfat türevlerini detoksifiye ettiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (87,88). Ayrıca PON1'in, HDL ve LDL-kolesterol (LDL-K)'ü bakır (Cu) iyonu ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan koruyarak antioksidan fonksiyonunu yerine getirdiği düşünülmektedir (85,88). PON1, endotel fonksiyonları üzerine de koruyucu etkiye sahiptir (89).

Tiyol

Tiyol grupları SOR'un zararlı etkilerine karşı önemli bir koruyucudur. Serbest tiyol grupları esas olarak, intrasellüler antioksidanların düzenlenmesinde rol alırlar. Plazmada bulunan tiyol gruplarının başlıca kaynağı; glutatyonun yanı sıra, başta albümin olmak üzere protein yapılarında bulunan sistein ve metiyonin amino asitleridir (6). Plazmada bulunan başlıca ektrasellüler antioksidandır (90).

Tiyol bileşiklerinin selektif olarak HOCl ve kloraminleri yakaladığı bilinmektedir (66). Serbest tiyol grubu içeren bileşikler, radikallerle direkt veya indirekt reaksiyona girerek ya da protein üzerindeki serbest tiyol gruplarıyla reversibl bağlar oluşturarak, proteinlerin oksidatif hasara uğramalarını önleyebilmektedirler. Protein yapısındaki amino asitlerin çoğu, H2O2 varlığında, küçük değişikler geçirirken; tiyol grupları tüketilmekte ve protein üzerinde sülfid türevleri oluşmakta; böylece proteinde yapısal değişiklikler meydana gelmektedir (6). Plazma tiyol düzeylerinin tayini, proteinlerin SOR aracılı oksidasyondan ne kadar etkilendiklerini göstermesi bakımından önem taşımaktadır (90).

Oksidatif Stres

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisindedir ve bu durum "oksidatif denge "olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme bu dengenin bozulmasına neden olur. "Oksidatif Stress" olarak adlandırılan bu durum özetle: serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki dengenin oksidanlar lehine artığını göstermektedir (6,70).

Oksidatif stres, hücre ve dokularda sadece yapısal hasara yol açmakla kalmayıp, hücre fonksiyonlarını da bozmakta; hatta oksidatif hücre hasarı, nekroz ya da apopitoz ile sonuçlanabilmektedir (68,77).

Serbest oksijen ve nitrojen türlerinin psikiyatrik hastalıklarla ilişkileri;

Beyin; oksijen tüketiminin fazla olması, PUFA gibi kolaylıkla peroksitlenebilen fosfolipidlerin yüksek oranda bulunması ve nöronların yenilenememesi gibi sebeplerle serbest radikal hasarına özellikle duyarlıdır. Ayrıca beyinde çok miktarda demir bulunurken, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin spesifik aktiviteleri vücudun diğer doku ve organlarından daha düşük düzeylerdedir. Beyinde en fazla bazal gangliyonların serbest radikal hasarına maruz kaldığı bildirilmiştir. Çünkü bu bölgelerde katekolamin miktarı fazladır. Katekolaminlerin özellikle dopaminin monoaminoksidaz tarafından katalizlenen oksidasyonu, vücutta serbest radikal üreten başlıca kaynaklardan biridir. Artmış katekolamin metabolizması ile birlikte olan durumlarda serbest radikal hasarının fazla olduğu belirtilmektedir (91-94).

Pek çok çalışmada oksidatif stresin nörodejeneratif hastalıklar grubunda incelenen Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, Amyotrofik Lateral Skleroz, Huntington hastalığında etkili olabildiği, ayrıca başta şizofreni olmak üzere, bipolar affektif bozukluk, majör depresyon, anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, panik bozukluk, sosyal fobi, erişkin DEHB gibi pek çok ruhsal hastalığın da etyopatogenezinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (7-11,94-96).

Çocukluk çağı ruhsal hastalıklarından, başta otizm olmak üzere diğer yaygın gelişimsel bozukluklar, DEHB ve Down Sendromu gibi bozukluklarla ilgili yapılan çalışmalarda oksidan ve antioksidan parametrelerde değişiklik olduğu ve bu hastalıkların gelişimine katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (97, 99, 100).

Buradaki bozuk işleyişin nasıl olabileceği ile ilgili değişik varsayımlar bulunmaktadır. Örneğin, oksidanlar zarla ilişkili proteinlerle tepkimeye girerek doğal işleyişteki enzimler veya nörotransmitterlerin alımını engelleyerek hastalığa yatkınlaştırıcı bir etmen olabilirler. Çünkü oksidanlar merkezi sinir sisteminde zar patolojileriyle ilişkilidir ve nöropsikiyatrik bozukluklarda önemli rol oynayabilirler. Ayrıca artmış serbest oksijen radikallerinin hücre membranında lipid peroksidasyonuna neden olarak da hücre hasarına yol açtığı düşünülmektedir (91,93).

Bazı psikiyatrik bozukluklarda oksidatif stresle ilgili veriler giderek artarken DEHB ile ilgili çalışmalar çok azdır. Erişkin DEHB'li hastalarla yapılan çalışmalarda lipid peroksidasyon ürünü olan MDA'nın, Nitrik Oksit'in (oksidan) arttığı ve süperoksit dismutazın (antioksidan) aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (11,13). DEHB'li çocuk ve ergenlerde yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bir çalışmada DEHB'li çocuklarda total antioksidan seviyenin düşük olduğu bulunmuştur (101). Taş ve arkadaşları yıkıcı davranım bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde yaptıkları çalışmada NO seviyesini düşük saptamışlardır (12). Spahis ve arkadaşları DEHB'li çocuklarla yaptıkları çalışmada MDA seviyelerini hasta grupta istatistiksel olarak anlamlı düşük bulmuşlardır (99). Joshi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada DEHB'li çocuklarda yağ asidi ve antioksidan tedavi sonrasında semptomlarda düzelme olduğunu, lipid peroksidasyonunda ise artış saptadıklarını belirtmişlerdir (102). Oksidatif dengenin bozulduğunu belirten çalışmalar yanında bu dengenin bozulmadığını gösteren çalışmaların olmasına rağmen çocuklardaki DEHB'de oksidatif stresin lipidlere, proteinlere ve DNA üzerine olan etkilerinin tümünü araştıran çalışmaya literatürde rastlanılmamıştır.

Bütün bu bulgulara göre sonuç olarak, psikiyatrik bozukluklarda bozulmuş bir oksidatif denge söz konusudur. Oksidatif dengesizlikle ilgili veriler halen psikiyatrik tabloların tamamını açıklamaktan uzaktır ancak alternatif tedavilerin bulunması, tedavi yanıtının biyolojik işaretçilerle daha özgül olarak izlenmesi, özgül belirtilerin serum örnekleriyle taranması gibi konulara ışık tutacağı düşünülmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenen (Proje no: TST-09-868) ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanan (03.02.2009 tarih, Karar no: 09/49) bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk-Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında yapılmıştır.

Çalışma grubu

Çalışmaya araştırma grubu olarak Mayıs 2009-Aralık 2009 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran, DSM-IV-TR'ye göre bir çocuk-ergen ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanı tarafından DEHB tanısı konan 6–12 yaş arası 30 çocuk alınmıştır. Kontrol grubu olarak aynı yaş grubunda Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniklerine başvuran sağlıklı, DEHB veya öğrenme bozukluğu da dahil olmak üzere herhangi bir ruhsal bozukluk belirtileri göstermeyen 30 olgu alınmıştır. Her iki grup için çalışmaya alınma ölçütleri olarak şu şartlar aranmıştır:

a) 6–12 yaş arası olması,

b) IQ skorunun 80 den yüksek olması,

c) Nörolojik bir hastalığının olmaması,

d) Herhangi bir ilaç kullanmıyor olması,

e)Altta yatan anemi, diyabet, hipotroidi vs. gibi endokrin ya da metabolik herhangi bir rahatsızlığının olmaması.

Helsinki deklerasyonuna uygun olarak tüm aileler çalışma hakkında bilgilendirilip, aydınlatılmış onam formu alınmıştır. 12 saatlik açlığı takiben, olguların altta yatan hastalık durumlarını dışlamak için tam kan sayımı, biyokimya ve tiroid fonksiyon testleri çalışılmıştır ve her bir olgudan 5 cc biyokimya tüpüne, 2 cc heparinize CBC tüpüne kan alınmıştır. Hasta ve kontrol grubu çocuklardan alınan kanlar 5000 devirde 5 dk santrifüj edilmiştir. Plazma ve serumları ayrılan numuneler ependorf tüplere konularak -20°C'de biyokimya laboratuvarında saklanmıştır.

YÖNTEM

Kullanılan Ölçekler ve Anketler

Hasta ve kontrol grubuna, sosyodemogratif veriler ve DEHB'in olası etiyolojik faktörlerine yönelik 30 sorudan oluşan bir anket formu uygulanmıştır. Tanı kesinliği ve eşlik eden diğer psikiyatrik tanıların dışlanması için hasta ve kontrol grubundaki çocuk ve aileleriyle yapılan psikiyatrik görüşmelerin yanında Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları Ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi Ve Yaşam Boyu Şekli (ÇDŞG–ŞY–T) uygulanmıştır. Çocukların ana-babalarına Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği ve Conners Ebeveyn Değerlendirme Formu verilmiştir. Hastaların öğretmenleri tarafından sınıf içi gözlem değerlendirmeleri alınmış, öğretmenlere Conners Öğretmen Değerlendirme Formu ve Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği doldurtulmuştur. Hasta ve kontrollerin hepsine nöropsikolojik değerlendirme için WechsIer Çocuklar için Zeka ölçeği (WechsIer Intelligence Scale for Children WechsIer, 1974) uygulanmıştır.

a) Anket formu

Araştırmacılar tarafından geliştirilmiş, sosyodemografik verileri, prenatal, natal, postnatal dönemleri içeren, ailede dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve diğer psikiyatrik bozuklukları tarayan, diyet alışkanlıklarını araştıran 30 sorudan oluşmuş bir anket formudur. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubuna uygulanmıştır (**EK-1**).

b) Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (ÇDŞG–ŞY–T):

Çocuk ve ergenlerde görülen psikiyatrik bozuklukların değerlendirilmesinde ve araştırmalarda kullanılmak üzere çok sayıda yapılandırılmış ya da yarı yapılandırılmış

görüşme çizelgesi bulunmaktadır. ÇDŞG-ŞY-T, Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School -Age Children – Present and Lifetime Version' un (KSADS-PL) Türkçe versiyonudur ve oldukça yaygın olarak kullanılan bir görüşme ölçeğidir. DSM-IV 1994 yılında yayınlandıktan sonra Kaufman ve arkadaşları (103) tarafından geliştirilmiştir. KSADS-PL Gökler ve arkadaşları (104) tarafından 2004 yılında ÇDŞG-ŞY-T olarak Türkçeye uyarlanmıştır. ÇDŞG-ŞY-T, 20 farklı psikiyatrik tanı açısından değerlendirme yapabilmektedir.

Form üç bölümden oluşmaktadır. "Yapılandırılmamış başlangıç görüşmesi" olarak adlandırılan ilk bölümde çocuğun demografik bilgileri, sağlık durumu, şu andaki yakınması, geçmişte aldığı psikiyatrik tedavilere ilişkin bilgilerle çocuğun okuldaki durumu, hobileri ve arkadaş ilişkileri gibi bilgiler edinilir. İkinci bölüm olan "tanı amaçlı tarama görüşmesi" olarak 200'e yakın özgül belirti ve davranış taranır. Her bir tanı için DSM-III-R ve DSM-IV için tanı ölçütleri verilmiştir. Çocuğun şu andaki işlev düzeyini belirlemek için düzenlenen üçüncü bölüm ise "çocuklar için genel değerlendirme ölçeği" olarak adlandırılır.

ÇDŞG-ŞY, anne-baba ve çocuğun kendisiyle görüşme yoluyla uygulanır ve en sonunda tüm kaynaklardan (anne, baba, çocuk, okul, v.b.) alınan bilgiler doğrultusunda değerlendirme yapılır. Ergenlik öncesi döneme uygulanırken önce anne-baba ile görüşme yapılır. Ergenlerle çalışılıyorsa önce ergenin kendisiyle görüşülür. Eğer farklı kaynaklardan gelen bilgiler arasında uyumsuzluk varsa klinisyen kendi klinik yargısını kullanır.

c) Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği:

DSM-IV tanı ölçütlerine dayalı olarak Turgay (105) tarafından 1995 yılında geliştirilen bu form ile çocukluk ve erişkinlik dönemindeki DEHB belirtileri araştırılmıştır. Bu form 18 madde ve 3 bölümden oluşmaktadır. İlk bölümdeki 9 madde dikkatsizlik, ikinci bölümdeki 6 madde hiperaktivite, üçüncü bölümdeki 3 madde ise dürtüsellikle ilgilidir. Ölçekte DSM ölçütleri anlamları değiştirilmeden soru şekline çevrilmiştir. 3 aşamalı değerlendirilen belirtiler daha sonra 0–3 arasında değerlendirilerek puana dönüştürülür. Dikkat eksikliği maddelerinden elde edilen toplam ve aşırı hareketlilik ve dürtüsellik maddelerinden elde edilen toplam puanlar belirtilerin yoğunluğunu değerlendirmek

amacıyla kullanılabilmektedir. Ercan ve arkadaşları (106) tarafından ölçeğin iç tutarlılığı yeterli olarak bulunmuştur (**EK-2**).

d) Conners Ebeveyn Değerlendirme Ölçeği-Yenilenmiş Uzun Form

CEDÖ Y:U toplam 80 maddeden oluşan bir ölçektir. Ülkemiz için geçerlilik ve güvenirlik çalışması Kaner ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (107). Karşı gelme, bilişsel problemler/dikkatsizlik, hiperaktivite, kaygı-utangaçlık, mükemmeliyetçilik, sosyal problemler, psikosomatik yakınmalar ve DSM-IV'e dayalı dikkat eksikliği, hiperaktivite ve impulsivite alt ölçeklerinden oluşmaktadır. Sorular ebeveynler tarafından dörtlü likert skalası üzerinde yanıtlanmaktadır. "Hiçbir zaman", "nadiren","sıklıkla" ve "her zaman" seçenekleri sırasıyla "0", "1", "2" ve "3" olarak puanlanmaktadır (**EK-3**).

e) Conners Öğretmen Değerlendirme Formu:

Orijinal adı "Conners Teacher Rating Scales" olan test, öğretmenlerin sınıf içi gözlemleri temelinde öğrencilerini davranışsal yönden değerlendirmeleri amacıyla hazırlanmış 28 sorudan oluşmaktadır. Her soru dörtlü likert skalasında yanıtlanmaktadır (0: Hiçbir zaman, 1: Nadiren, 2: Sıklıkla, 3: Her zaman), ölçekten alınan yüksek skorlar yıkıcı davranış bozukluklarına özgü belirtilerin yoğunluğunu göstermektedir. Ölçeğin Türkçe uyarlaması Şener ve arkadaşları (108), geçerliliği de Dereboy ve arkadaşları (109) tarafından yapılmıştır (**EK-4**).

f) Wechsler Çocuklar için Zeka ölçeği (WÇZÖ-R) (Wechsler Intelligence Scale for Children –Revised/WISC-R):

DEHB ve öğrenme bozukluğu tanılarının konmasında en önemli psikolojik incelemedir. Test 1949 yılında WechsIer tarafından geliştirilmiştir. 1974 yılında tekrar düzenlenmiş, WISC-R adı altında yayımlanmıştır. Testin Türkçe standardizasyonu ve geçerlilik çalışmaları 1988 yılında İskender Savaşır ve Nesrin Şahin (110) tarafından yapılmıştır. 6–16 yaş arasındaki bireylere uygulanan testin uygulama süresi 90–100 dakikadır. Değişik zihinsel işlevleri ölçen, sözel ve performans becerilerini içeren 12 alt testten oluşmaktadır.

Oksitatif stres parametrelerinin ölçümü

Ölçümler Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilm Dalı laboratuarında yapılmıştır.

AOPP Tayini

Plazma AOPP düzeyleri, Witko-Sarsat ve arkadaşları (83) tarafından geliştirilen metod ile tayin edilmiştir.

Metodun prensibi, plazmadaki uzun ömürlü klorlu oksidanlar ile proteinlerin çapraz bağlama ürünlerinin, potasyum iyodürü oksitlemesi ve açığa çıkan triiyodid iyonunun, 340 nm' de ölçülmesi esasına dayanır (83).

Tiyol Tayini

Plazma tiyol seviyeleri, Hu ve arkadaşları (111) tarafından modifiye edilen metoda göre tayin edildi.

Metodun prensibi, reaksiyon denkleminde görüldüğü gibi, Ellman reaktifi [5.5´-ditiyobis (2-nitrobenzoik asit); DTNB]'nin, serbest tiyol gruplarıyla redüklenmesi sonucu oluşan koyu sarı renkli 5-tiyo-2-nitrobenzoik asit (TNB)'in renk şiddetinin 412 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanır (111).

PON1 Aktivitesinin Ölçümü

PON aktivitesi ölçümü için Eckersan ve arkadaşlarının metodu kullanılarak yapılmıştır.

Metodun prensibi Paraoksonun, PON1 tarafından hidrolizi ile oluşan sarı renkli paranitrofenolun (PNP) neden olduğu absorbans artısının, 412 nm'de izlenmesi esasına dayanır (112).

Malonildialdehit

Malonildialdehit ölçümü immundiagnostik marka kit ile HPLC cihazında yapılmıştır. Metodun prensibi, MDA'nın derivatizasyon reaktifi ile flüoresan ürünlere dönüşmesini takiben, reaksiyon solüsyonu eklenerek ortamın ph'ı optimum değerlere getirilir. MDA nın oluşturduğu flüoresan izokratik HPLC sisteminde spektofluorometrik detektörlerle 553 nm (emisyon) ve 515 nm (eksitasyon)'de ölçülür.

8-OHDG tayini

8-OHDG ölçümü highly sensitive 8-OHDG check enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kiti kullanılarak değerlendirilmiştir.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel değerlendirmeler “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0” paket programında yapılmıştır Elde edilen bütün verilerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov-Simirnov testi ile değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrollerin cinsiyet dağılımı, ebeveynlerin eğitim durumu ve gelir düzeyleri, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü ve diğer sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması ki-kare testi ile yapılmıştır. Hasta ve kontrollerin yaş, ebeveyn yaşı, psikometrik testlerin puanları ve biyokimyasal değerleri bağımsız örnekler t-testi ile karşılaştırılmıştır. Verilerin dağılımının normal olmadığı yıkıcı davranım bozuklukları için DSM-IV’e dayalı tarama ve değerlendirme ölçeği davranım bozukluğu alt bölümlerinin puanı, 8-OHDG düzeylerinin gruplar arasındaki farkı Mann-Whitney U testi ile araştırılmıştır. Hastaların ve kontrollerin sosyodemografik klinik ve biyokimyasal değerleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Hasta ve kontrollerin yaş ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak her iki grubun cinsiyet dağılımı arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (**Tablo 1**).

Tablo1. Çalışma grubu yaş ve cinsiyet dağılımı

	DEHB n=30	**Kontrol n=30**	**Karşılaştırma**
Yaş (yıl) (ortalama ± ss)	8.7 ±1.91	9.1 ±2.09	t=0.836 p=0.407
Cinsiyet (erkek/kız) (%)	27/3 90.0/10.0	18/12 60.0/40.0	χ^2=7.200 p=0.007

Ebeveynlerin eğitim ve gelir düzeyleri bakımından DEHB ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (**Tablo 2**).

Tablo 2. Gruplara Göre Ebeveynlerin Eğitim ve Gelir Düzeyleri

		DEHB (n=30)	**Kontrol (n=30)**	**Karşılaştırma**
		Sayı(%)	**sayı(%)**	
Anne eğitim	Okuryazar	1 (3.3)	0 (0.00)	χ^2=4.381 p=0.357
	İlkokul	14 (46.7)	10 (33.3)	
	Ortaokul	2 (6.7)	5 (16.7)	
	Lise	8 (26.7)	6 (20.0)	
	Üniversite	5 (16.7)	9 (30.0)	
Baba eğitim	İlkokul	5 (16.7)	5 (16.7)	χ^2=3.022 p=0.388
	Ortaokul	7 (23.3)	5 (16.7)	
	Lise	11 (36.7)	7 (23.3)	
	Üniversite	7 (23.3)	13 (43.3)	
Gelir düzeyi*	Düşük	5 (16.7)	2 (6.7)	χ^2=1.576 p=0.455
	Orta	14 (46.7)	17 (56.7)	
	Yüksek	11 (36.7)	11 (36.7)	

* Düşük gelir düzeyi: 400 TL veya daha az Orta gelir düzeyi: 400-1500 TL arası Yüksek gelir düzeyi: 1500 TL'den fazla

Her iki grubun ebeveynlerinin yaş ortalamaları benzer bulunmuştur (**Tablo 3**).

Tablo 3. Gruplara göre ebeveyn yaş dağılımı

		Min.	Max.	Ortalama±ss	Karşılaştırma
Anne yaşı	**DEHB**	26	53	34.1±6.65	χ^2=0.047 p=0.122
	Kontrol	29	46	34.2±3.96	
Baba yaşı	**DEHB**	32	59	38.8±6.63	χ^2=0.183 p=0.073
	Kontrol	31	52	38.5±4.43	

Annelerin gebelik dönemindeki tıbbi sorun (kanama, enfeksiyon, yüksek tansiyon, nöbet vs.) ve psikolojik sorun (ayrılık, maddi sıkıntı, iş sorunları, kötü yaşam koşulları gibi), sigara, alkol, ilaç kullanım öyküsü, doğum şekli, doğum sonrası çocuğa ait hastalık, travma, ameliyat, nöbet varlığı ve antioksidan içerikli diyet alımı açısından yapılan sosyodemografik değerlendirmede gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Ailede DEHB öyküsü açısından yapılan değerlendirmede DEHB'li hastaların ailelerinde DEHB oranı daha yüksek bulunmuştur **(Tablo 4).**

DEHB ve kontrol grubunda, anne ve babada geçirilmiş psikiyatrik hastalık ve anne-baba arası akrabalık durumu açısından anlamlı fark bulunmamıştır (**Tablo 4**).

Tablo 4. Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü ve akrabalık

		DEHB n=30	Kontrol n=30	Karşılaştırma
		sayı (%)	sayı (%)	
Ailede DEHB öyküsü	**Yok**	24 (80.0)	28 (93.3)	χ^2 =8.308 p=0.040
	Ebeveyn	4 (13.3)	0 (0.0)	
	Kardeş	0 (0.0)	2 (6.7)	
	Diğer akraba	2 (6.7)	0 (0.0)	
Annede geçirilmiş psikiyatrik hastalık	**Yok**	24 (80)	28 (93.3)	χ^2 =2.974 p=0.226
	Depresyon	4 (13.3)	2 (6.7)	
	Anksiyete	0 (0.0)	0 (0.0)	
	Diğer	2 (6.7)	0 (0.0)	
Babada geçirilmiş psikiyatrik hastalık	**Yok**	28 (93.3)	30 (100.0)	χ^2 =2.069 p=0.355
	Anksiyete	1 (3.3)	0 (0.0)	
Anne-baba arası akrabalık	**Var**	2 (6.7)	5 (16.7)	χ^2=1.456 p=0.424
	Yok	28 (93.3)	25 (83.3)	

Zeka ölçeğine göre, DEHB grubunda WÇZÖ-R sözel, performans ve toplam zeka puanı ortalaması kontrollerden düşük bulunmuştur (**Tablo 5**).

Tablo 5. Çalışma grubu WÇZÖ-R dağılımı

	DEHB n=30 (ortalama ±ss)	**Kontrol n=30 (ortalama ±ss)**	**Karşılaştırma (ortalama ±ss)**
WÇZÖ-R PERFORMANS PUANI	97.23±12.81	107.16±15.91	t=2.683 p=0.010
WÇZÖ-R SÖZEL PUANI	94.40±11.08	104.56±11.01	t=3.564 p=0.001
WÇZÖ-R TOPLAM PUANI	95.6±11.16	106.6±12.23	t=3.638 p=0.001

Anne babaların doldurduğu yıkıcı davranım bozuklukları için DSM-IV'e dayalı tarama ve değerlendirme ölçeği puanları DEHB grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (**Tablo 6**).

Öğretmenlerin doldurduğu yıkıcı davranım bozuklukları için DSM-IV'e dayalı tarama ve değerlendirme ölçeği puanları da DEHB grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (**Tablo 7**).

Tablo 6. Grupların ebeveyn Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği'ne göre değerlendirilmesi

	DEHB (n=30) ortalama ±ss	**Kontrol (n=30) ortalama ±ss**	**Karşılaştırma**
Dikkat eksikliği Puanı	19.96±3.51*	5.76±3.90	T=14.805 p<0.001
Hiperaktivite-İmpulsivite puanı	18.26±6.86*	5.53±4.09	t=8.724 p<0.001
Karşıt olma-Karşıt gelme puanı	11.70±4.04*	5.13±5.29	t=6.892 p<0.001
Davranım Bozukluğu puanı	5.50±3.64*	0.86 ±1.45	Z=5.214 p<0.001

*kontrollerden yüksek puanda

Tablo 7. Grupların öğretmen Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği'ne göre değerlendirilmesi

	DEHB (n=30) ortalama ±ss	**Kontrol (n=30) ortalama ±ss**	**Karşılaştırma**
Dikkat eksikliği Puanı	20.50±4.27*	3.93±3.89	t=15.695 p<0.001
Hiperaktivite-İmpulsivite puanı	15.53±7.37*	3.26±3.66	t=8.161 p<0.001
Karşıt olma Karşıt gelme puanı	9.30±4.12*	2.83±2.42	t=7.400 p<0.001
Davranım Bozukluğu puanı	3.66 ±2.80*	0.33 ±0.66	Z=5.728 p<0.001

*kontrollerden yüksek puanda

Hastaların Conners öğretmen değerlendirme ölçeği puanları kontrol grubundan yüksek bulunmuştur (**Tablo 8**).

Tablo 8. Grupların Conners Öğretmen Değerlendirme Ölçeği'ne göre karşılaştırılması

	DEHB ortalama±ss	**Kontrol ortalama±ss**	**Karşılaştırma**
Dikkatsizlik	12.83±4.01*	3.06±3.18	t=10.436 p<0.001
Hiperaktivite	12.83±4.30*	4.56±3.15	t=8.476 p<0.001
Davranım sorunu	10.63±4.23*	2.23±2.41	t=9.444 p<0.001

* kontrollerden yüksek puanda

Conners aile değerlendirme ölçeğine göre DEHB grubunda kontrol grubuna göre karşıt gelme, bilişsel problemler, hiperaktivite, kaygı ve utangaçlık, sosyal problemler, psikosomatik şikayetler, huzursuzluk, DEHB indeksi, DSM-IV dikkatsizlik, DSM-IV hiperaktivite, DSM-IV toplam ve duygusal değişkenlik alt ölçekleri ortalama puanları istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (**Tablo 9**).

Tablo 9. Grupların Conners aile değerlendirme ölçeğine göre karşılaştırılması

	DEHB ortalama±ss	**Kontrol ortalama±ss**	**Karşılaştırma**
Karşıt gelme	18.90±6.53	8.23± 5.46	t=6.862 p<0.001
Bilişsel problemler	25.46±5.01	7.30 ±5.34	t=13.576 p<0.001
Hiperaktivite	17.43±0.9	5.13±3.91	t=9.303 p<0.001
Kaygı utangaçlık	8.40±5.21	5.13±4.59	t=2.575 p=0.013
Sosyal problemler	5.86±3.42	1.63±1.77	t=6.019 p<0.001
Psikosomatik	5.86±4.61	2.83±2.56	t=3.148 p=0.003
Huzursuzluk	16.06±4.34	4.66±3.32	t=11.410 p<0.001
DEHB indeksi	28.16±4.57	8.30±5.75	t=14.806 p<0.001
DSM-IV dikkatsizlik	20.20±4.02	5.90±4.07	t=13.688 p<0.001
DSM-IV hiperaktivite	18.33±6.59	6.03±4.31	t=8.543 p<0.001
DSM-IV toplam	38.53±9.26	11.93±7.68	t=12.102 p<0.001
Duygusal değişkenlik	5.60±2.29	2.53±2.02	t=5.478 p<0.001

Oksidatif stres parametreleri ölçüm değerleri

Hasta grubundaki çocukların serum MDA ve 8-OHDG düzeyleri kontrol grubuna göre düşük olarak bulunmuştur (**Tablo 10**).

Plazma AOPP, serum PON1 ve Tiyol düzeyleri açısından DEHB ve kontrol grupları arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (**Tablo 10**).

Tablo 10. Çalışma grupları oksidatif stres parametreleri

	DEHB n=30 ortalama±ss	**Kontrol n=30 ortalama±ss**	**Karşılaştırma**
MDA (nmol/L)	1.04±0.23*	1.15±0.12	t=2.318 p=0.025
8-OHDG (ng/mL)	0.84±0.10*	0.87±0.08	Z=2.654 p=0.008
AOPP (µmol/L)	182.51±91.92	207.94±119.33	t=0.925 p=0.359
PON1 (U/L)	123.34±84.13	105.25±83.34	t=0.836 p=0.406
TİYOL (µmol/L)	353.73±93.41	331.34±63.95	t=1.083 p=0.283

* kontrollerden düşük düzeyde

Hasta ve kontrollerin cinsiyet dağılımı arasında fark olduğu için, cinsiyetlere göre de ayrı ayrı karşılaştırma yapıldığında da sonuçlar benzer bulunmuştur. Erkek hastaların MDA ve 8-OHDG düzeyleri kontrollerinkinden düşük olduğu tespit edilmiştir (**Tablo 11).**

Tablo 11- Erkek hasta ve kontrollerin oksidatif parametre dağılımı

	DEHB n=30 ortalama±ss	**Kontrol n=30 ortalama±ss**	**Karşılaştırma**
MDA (nmol/L)	1.02±0.17*	1.15±0.12	t=2.639 p=0.013
8-OHDG (ng/mL)	0.84±0.10*	0.88±0.10	Z=2.120 p=0.034
AOPP (µmol/L)	167.25±83.19	202.31±104.17	t=1.252 p=0.379
PON1 (U/L)	119.99±82.22	102.26±78.71	t=0.721 p=0.791
TİYOL (µmol/L)	356.96±96.91	339.75±62.86	t=0.664 p=0.156

*kontrollerden düşük düzeyde

Yaş ile oksidatif stres parametreleri arasında korelasyon analizine göre istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmemiştir (p> 0.05).

Conners öğretmen değerlendirme ve Conners ebeveyn değerlendirme ölçekleri ile oksidatif stres parametreleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p> 0.05).

5. TARTIŞMA

Çalışmaya 30 çocuk DEHB grubunu, 30 çocuk kontrol grubunu oluşturmak üzere 60 çocuk alınmıştır. Çalışmaya alınan bütün çocuklar 6-12 yaş aralığında olup her iki grup arasında yaş açısından anlamlı bir fark yoktur. Bu yaş grubunun seçilmesinin nedeni zihinsel çaba gerektiren faaliyetler sebebiyle dikkat eksikliği ve hiperaktivite belirtilerinin okul döneminde ön plana çıkması ve kliniğe daha sık bu dönemde başvurulmasıdır (4,14).

Çalışmada hasta grubundaki erkekler kızlara oranla 9 kat fazlaydı. Yayınlarda erkek hastaların sayısının daha fazla olduğu (2:1 ile 10:1 oranlarında) bildirilmektedir (1,19). Çalışmadaki iki grup arasında cinsiyet dağılımı anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Kadın ve erkek cinsiyetleri ile bazı oksidatif stres parametreleri arasında fark olmadığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (113).

Hasta ve kontrollerin ebeveynlerinin yaş dağılımı, eğitim ve gelir düzeyi karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu bulgu literatürde belirtildiği gibi DEHB'in sosyoekonomik düzey ile ilişkisinin olmadığını desteklemektedir (53,61).

Diğer sosyodemografik verilere (prenatal, natal ve postnatal travma, toksik-metabolik durum, enfeksiyon vs. öyküsü, geçirilmiş psikiyatrik hastalık öyküsü ve diyet alışkanlıkları gibi) bakıldığında DEHB ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu sonuçların, çalışmaya hasta grubu seçilirken DEHB'ye yol açabilecek bu etiyolojik faktörlerin dışlanmasından kaynaklandığı düşünülmüş olup, çalışmanın homojenitesi açısından da önemli bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.

Ailede DEHB öyküsünün değerlendirilmesi sonucunda, hastaların % 20'sinin ailesinde DEHB'li birey vardı. Hastalardan dördünün ebeveyninde, ikisinin de diğer akrabalarında DEHB mevcut iken, kontrollerin ikisinin kardeşlerinde DEHB bulunmaktaydı. Bu bulgular, literatür bilgileriyle uyumlu olarak DEHB'in kalıtılabilirlik gösteren bir psikiyatrik bozukluk olduğunu göstermektedir (20). Ailede DEHB haricinde diğer psikiyatrik hastalıkların görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ancak DEHB'li hastaların annelerinde % 13.3 oranında depresif bozukluk bulunması dikkat çekicidir. DEHB olan çocukların annelerinin daha çok yıprandığını ve tükenmişlik düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bildiren çalışmaları desteklemektedir (114).

Çalışmada WÇZÖ-R performans zeka bölümü, sözel zeka bölümü ve genel toplam zeka bölümü puanlarının DEHB'li çocuklarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur. Bu bulgular DEHB'li çocuklarda WÇZÖ-R puanlarında düşüklük saptanan çalışmaları desteklemektedir (115).

Araştırmadaki DEHB ve kontrol grubunun, hem ebeveynleri hem de öğretmenleri tarafından doldurulan yıkıcı davranım bozuklukları için DSM-IV'e dayalı tarama ve değerlendirme ölçeğinde iki grubun puanları açısından anlamlı fark bulunmuştur. Ölçeğin alt testlerine bakıldığında dikkat eksikliği ve hiperaktivite-dürtüsellik alanlarındaki puanların ortalaması DEHB'li çocuklarda kontrol grubundan anlamlı derecede yüksektir. Bu ölçeğin bulgularının istatistiksel olarak farklı bulunması, araştırma grubundaki DEHB tanısının uygun ve doğru şekilde konulduğunu desteklemektedir.

Hasta ve kontrollerin öğretmenleri tarafından doldurulan Conners öğretmen değerlendirme ölçeğinde dikkat eksikliği, hiperaktivite ve davranım sorunları puanlarının ortalaması DEHB'li grupta kontrollerden anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu durum hem klinik tanıya, hem de çalışmada ölçekleri puanlayan tarafların tanı konusunda fikir birliği gösterdiklerine dikkat çekmektedir.

Tanı koymada yardımcı diğer bir ölçek olan Conners aile değerlendirme ölçeğine göre ise DEHB grubunda kontrol grubuna göre karşıt gelme, bilişsel problemler, hiperaktivite, kaygı ve utangaçlık, sosyal problemler, psikosomatik şikayetler, huzursuzluk, DEHB indeksi, DSM-IV dikkatsizlik, DSM-IV hiperaktivite, DSM-IV toplam ve duygusal değişkenlik alt ölçeklerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde

yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ancak KSADS-PL değerlendirmesine göre bu bulgular herhangi bir eş tanı oluşturmamıştır. DEHB olan çocukların anksiyete/depresyon, sosyal sorunlar, düşünce sorunları, dikkat sorunları, dürtüsellik, suça yönelik davranışlar, saldırgan davranışlar ve dışa yönelim sorunlarında sağlıklı kontrollerden daha fazla sorun gösterdikleri saptanmıştır. Bu çocukların sağlıklı kontrollere göre arkadaşları tarafından daha az tercih edilen, daha pasif, daha fazla içe dönük ve daha az uyumlu (daha antisosyal) davranışlar gösterdikleri ortaya konulmuştur (4,61). Bu sonuçlar DEHB'li hastaların birçok alanda sorunlarının olduğunu desteklemektedir. Bu çalışmada yıkıcı davranım bozuklukları için DSM-IV'e dayalı tarama ve değerlendirme ölçeği, Conners aile değerlendirme ölçeği ve Conners öğretmen değerlendirme ölçeği puan dağılımı literatürü doğrular niteliktedir.

Serbest radikaller vücutta normal metabolik işleyiş sırasında ortaya çıkarlar. Vücutta oksidan ve antioksidan sistemler denge halindedir. Düzenli işleyen antioksidan savunma sistemi oksidatif strese karşı koruyucudur (6,68).

DEHB'de hastalığın etyopatogenezisinde genetik, çevresel ve biyokimyasal faktörler rol almaktadır. Son yıllarda DEHB'de yapılan biyolojik çalışmalar (nörogörüntüleme, genetik) artmaktadır (20,28). Ancak hastalığın biyokimyasal temellerine yönelik çok az çalışma olup, bu konuda yeterli bilgi yoktur. Bu nedenle bu çalışma önem taşımaktadır.

DEHB hastalarında, bazı oksidan ve antioksidan parametreleri değerlendirerek, hastalığın etyopatogenezinde oksidatif stresin etkisini incelemek amacıyla yapılan bu araştırma sonucunda;

DEHB grubunda oksidan MDA düzeyi kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Bazı psikiyatrik hastalıklarla MDA arasındaki ilişki birçok çalışmada değerlendirilmiştir. Derin ve arkadaşları şizofreni hastalarında MDA'nın yüksek olduğunu bulurken (116), Young ve arkadaşlarının çalışmasında ise MDA seviyeleri düşük bulunmuştur (7). Al-gadani ve arkadaşları yaptıkları çalışmada otistik çocuklarda MDA düzeyini yüksek bulmuşlardır (98). Bipolar affektif bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk ve depresyonda da MDA düzeyinin yüksek olduğunu belirten çalışmalar vardır (8,9,10). DEHB bozukluğunda çocuk ve ergenlerde oksidan ve antioksidanlarla ilgili çok az sayıda çalışma olup, çelişkili sonuçlar saptanmıştır. Erişkin DEHB'de ülkemizde yapılmış bir çalışmada MDA ve NO düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur (11,13). Ancak Taş ve arkadaşları, yıkıcı davranım bozukluğu olan

çocuk ve ergenlerde yaptıkları çalışmada, DEHB'li çocuklarda oksidan bir ürün olan NO seviyesini kontrollere ve Davranım Bozukluğu ile DEHB birlikteliği olan hasta grubuna göre daha düşük düzeyde olduğunu bulmuşlardır (12). Spahis ve arkadaşları DEHB'li çocuklarla yaptıkları çalışmada MDA seviyelerini hasta grupta istatistiksel olarak anlamlı düşük bulmuşlardır (99). Joshi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada DEHB'li çocuklarda, yağ asidi ve antioksidan tedavi sonrasında semptomlarda düzelme olduğunu, lipid peroksidasyonunda ise artış saptadıklarını belirtmişlerdir (102). Bu çalışma erişkin DEHB'de MDA yüksekliğinin saptandığı çalışmayla çelişmektedir. Bu durumun erişkinlerde yapılan çalışmada, psikiyatrik eş tanıların ekarte edilmemesi, bazı hastaların medikal tedavi alması ve oksidatif stresin yaşla birlikte artmasıyla ilişkili olabilir. Bu çalışmaya ise ilk kez DEHB tanısı alan, herhangi bir tıbbi ya da psikiyatrik hastalık eşlik etmeyen ve hiçbir medikal tedavi almayan hasta grubunun seçilmiş olması, oksidatif stresi etkileyebilecek olası durumların dışlanmasına neden olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmada DNA hasarını gösteren oksidan olan serum 8-OHDG düzeylerinin hastalarda kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük olduğu saptanmıştır. Bu parametreyle ilgili DEHB'de literatürde bir çalışmaya rastlanılmamıştır. DEHB tedavisinde kullanılan metilfenidat dopamin düzeyini artırarak etki etmektedir. Genç ve yetişkin ratlarda yapılan bir çalışmada kronik, yüksek doz metilfenidat uygulaması sonucunda striatum, hipokampus ve kanda 8-OHDG'nin artığı yönünde bulguya rastlanılması çalışmada saptanan sonucu destekleyebilir (117). Ming ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada otistik çocuk hasta grubunda 8-OHDG seviyesini istatistiksel olarak anlamlı bulmamıştır (118). Andreazza ve arkadaşları bipolar affektif bozuklukta DNA hasarlanmasını göstermişlerdir (119). Ayrıca depresyonda da 8-OHDG düzeyinde artma saptanmıştır (120).

Protein oksidasyonunun göstergesi olan plazma AOPP düzeyinin DEHB grubunda kontrollere göre düşük olma eğiliminde olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde saptanmamıştır. Bu parametreyle ilgili literatürde DEHB'li hastalarda herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Yang ve arkadaşları şizofrenide protein oksidasyon ürünlerinden olan protein carbonyl seviyesini kontrollere göre anlamlı bulmamışlardır (7).

Antioksidanlardan serum PON1 ve TİYOL düzeyleri DEHB grubunda kontrole göre yüksek düzeyde bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Bu enzimlerle ilgili olarak DEHB'de herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Ancak bazı psikiyatrik hastalıklarda çeşitli antioksidan parametreler değerlendirilmiştir. Paşça ve arkadaşları otizmli çocuklarda yaptığı çalışmada homosistein seviyesinde artış ve serum PON 1 arilesteraz aktivitesinde azalma saptamışlardır (121). Şizofreni, bipolar affektif bozukluk ve depresyon hastalarında yapılan bazı çalışmalarda çeşitli antioksidan parametrelerin aktivitelerin düşük olduğu tespit edilmiştir (8,9,116). Spahis ve arkadaşları DEHB'li çocuklarda antioksidan olan vitamin E düzeyini yüksek bulmuşlardır (99). Başka bir çalışmada ise DEHB'li çocuklarda total antioksidan seviyenin düşük olduğu bulunmuş (101). Erişkin DEHB'de yapılan çalışmada ise antioksidan bir enzim olan SOD düzeyinde azalma saptanmıştır (13).

DEHB etyolojisinde dopamin başta olmak üzere, nörotransmitterlerle ilgili disregülasyon suçlanmaktadır (24,26). DEHB'de oksidatif stresin arttığını belirten çalışmalarda (11) artmış oksidanların, dopaminin yapısını ve işlevselliğini bozarak hastalığa zemin hazırlayabileceği öne sürülmekle birlikte, bu çalışmada belirtilen bu hipotez desteklenmemiştir. Çalışmadaki hasta grubunun antioksidan verilerinin istatiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kontrol grubuna göre seviyelerinin yüksek olması ve oksidanların düşük olması, SOR'u metobolize edip vücuttan atılmasını sağlayarak bu çocuklarda koruyucu etkiye sahip olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca katekolaminlerin özellikle dopaminin monoaminoksidaz tarafından katalizlenen oksidasyonu, vücutta serbest radikal üreten başlıca kaynaklardan biridir. Artmış katekolamin metabolizması ile birlikte olan durumlarda serbest radikal hasarının fazla olduğu belirtilmektedir (116). Şizofreni gibi dopamin düzeyinin artığı hastalıklarda dopamin metabolizmasındaki artışa bağlı olarak serbest radikallerin oluştuğu ve bu radikallerin lipid peroksidasyonuna neden olarak oksidatif stresi artırdığı ve böylelikle şizofreni etyolojisinde rol oynadığı öne sürülmektedir. Birçok çalışmada, beyin omurilik sıvısı, kan ve idrarda dopamin, noradrenalin ve bu nörotransmitterlerin yıkım ürünlerinin, DEHB olanlarda sağlıklı kontrollerden düşük olduğu bulunmuştur (23). Hayvan çalışmalarında dopaminle ilgili en sık saptanan bulgu dopamin hipoaktivitesidir. Bu çalışmalarda prefrontal kortekste dopamin salınımında azalma, substantia nigra, ventral tegmental alan ve frontal kortekste dopamin turnoverinde ve

dopaminin veziküler depolanmasında azalma olduğu belirtilmektedir (122,123). Belki de DEHB'deki hipodopaminerjik aktiviteden dolayı dopaminin artmış metobolizması söz konusu olmadığından bu hastalıkta oksidanların seviyesinde artış tespit edilmemiş olabilir.

Uysal ve arkadaşlarının sıçanlarda yaptığı bir çalışmada; sıçanların adölesan döneminde prefrontal korteks ve hipokampuste dopamin metabolizması artarken striatumda azaldığını, dopamin metabolizmasındaki artışın serbest oksijen radikallerinde artışa neden olarak oksidatif stresi tetikleyebildiğini, çalışmalarında adölesan sıçanların prefrontal korteks ve hipokampusunda süperoksit dismutaz enzim aktivitesi ve tiyobarbitürik asitle reaksiyona giren maddelerin düzeylerinin arttığını, glutatyon peroksidaz aktivitesinin azalmış olduğunu, adölesan striatumunda ise süperoksit dismutaz enzim aktivitelerinin ve tiyobarbitürik asitle reaksiyona giren maddelerin düzeylerinin düşük olduğunu saptamışlardır (124).

Bu çalışmada da, hasta ve kontrollerin adölasans değil preadölasans (6-12 yaş) döneminde olmuş olması oksidatif stres parametrelerinin etkilenmemesini açıklayabilir. Ancak DEHB'li hastalarda kesitsel çalışmalardan ziyade ileriye dönük (aynı çocukların adölasan ve erişkin döneminde) uzunlamasına çalışmalar yapılarak bu konu hakkında daha fazla bilgiye sahip olunabilir.

Yapılan çalışmalarda esansiyel yağ asitlerinden olan omega-3 ve omega-6 uzun zincirli, çoklu doymamış yağ asitlerinin insan beyin işlevleri ve gelişiminde etkisinin olduğu bildirilmiştir. Bu yağ asitlerinin yetersiz alımının DEHB ile ilişkisi olabileceği ve diyete omega asit ilavesinin dopaminerjik kortiko-striatal yolak üzerinde etki ederek DEHB tedavisinde yararlı olabileceği öne sürülmektedir. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda DEHB'li çocukların bir grubunda omega-3 ve omega-6 preperatlarının DEHB belirtilerini azaltmada etkin olduğunu gösterilmiştir (125). Ayrıca yağ asitleri oksidasyonunun da dopaminin regülasyonunu etkileyerek DEHB belirtilerine yol açtığı öne sürülmektedir (126). Bu çalışmada oksidatif stres parametreleri ile birlikte esansiyel yağ asitlerinin birlikte değerlendirilmemesi, çalışmanın bir sınırlılığı olarak düşünülmektedir.

Sonuç olarak, belirgin azalmış oksidan düzeyleri ve enzimatik antioksidan aktivitelerinde istatiksel olarak anlamlı değişiklik olmaması nedeniyle, bu çalışmada DEHB'li çocukların etyopatogenezinde oksidatif stresin varlığı gözlenmemiştir. Bu

çalışma DEHB'li çocuk ve ergenlerde hem oksidanların hem de enzimatik antioksidanların değerlendirildiği ilk klinik çalışma özelliği taşımaktadır.

Psikiyatrik bozukluklar ile oksidan artışı arasındaki neden-sonuç ilişkisi henüz net değildir. Artmış oksidanların mı psikiyatrik bozukluklara yol açtığı veya psikiyatrik bozukların ya da psikiyatrik bozukluklara bağlı stresin mi oksidan artışına neden olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Bu güne kadar yapılan çalışmaların sonuçlarına göre tam bir görüş birliği sağlanamadığından, psikiyatrik bozukluklarla ilişkili bu konuda daha fazla hayvan ve klinik çalışmalarına ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Serum MDA düzeyleri hastalarda kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur.
2. Serum 8-OHDG düzeyleri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur.
3. Plazma AOPP düzeyleri DEHB grubunda kontrole göre düşük seviyede bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.
4. Antioksidanlardan serum PON1 ve TİYOL düzeyleri DEHB grubunda kontrole göre yüksek seviyede bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.
5. Conners öğretmen değerlendirme ölçeği ve Conners ebeveyn değerlendirme ölçeğine göre tüm alt ölçekler ve oksidatif stres parametreleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.
6. Yaş ile oksidatif stres parametreleri arasında korelasyon analizine göre istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.
7. Hasta ve kontrollerin cinsiyet dağılımı arasında fark olduğu için, cinsiyetlere göre de ayrı ayrı karşılaştırma yapıldığında da sonuçlar benzer bulunmuştur. Erkek hastaların MDA ve 8-OHDG düzeyleri kontrollerden düşük saptanmıştır.
8. Bu çalışma sonucunda; cinsiyet dışında, sosyodemografik verilere bakıldığında DEHB ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

9. WÇZÖ-R sözel, performans ve toplam zeka puanı ortalaması bakımından DEHB grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur.
10. Yıkıcı davranım bozuklukları için DSM-IV'e dayalı tarama ve değerlendirme ölçeği, Conners aile değerlendirme ölçeği ve Conners öğretmen değerlendirme ölçeği puan dağılımına göre DEHB'li grupta dikkat eksikliği, hiperaktivite- impulsivite ve davranım sorunları puan ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur.
11. Sonuç olarak bu çalışmada DEHB'li hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla serum oksidan düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğu ve antioksidan aktivitelerinde ise değişiklik olmadığı saptanmıştır. Oksidatif stresin DEHB etiyopatogenezindeki yerinin daha iyi anlaşılması için daha geniş örneklemi olan kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Amerikan Psikiyatri Birliği, Psikiyatride Hastalıkların Tanımlandırılması ve Sınıflandırılması Elkitabı, Yeniden gözden geçirilmiş dördüncü baskı (DSM-IV-TR). Köroğlu E (çev.) Ankara: Hekimler Yayın Birliği. 2001;55-58
2. Faraone SV, Sergeant J, Gilberg C, et al. The worldwide prevalance of ADHD: Is it an American condition? World Psychiatry 2003;2:104-113.
3. Ercan ES, Aydın C. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu özellikleri, tedavisi çocuklarda ve erişkinlerdeki belirtileri. 14. Baskı, İstanbul: Gendaş A.Ş. 2007; 41-61.
4. Hecthman L, Dikkat Eksikliği Bozuklukları. In: Sadock BJ, Sadock VA (eds) Aydın H, ve Bozkurt A, (çeviri ed). Kaplan&Sadock's Comoprehensive Textbook of Psychiatry, 8. Baskı, Lippincott Williams & Wilkins, Philedelphia, Güneş Kitabevi, Ankara 2007;4 pp:3183-3204.
5. Aysev Soykan A, Öner Ö. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. Aysev SA, Taner IY (eds), Çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları 2007;23:397-419.
6. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. Exp Physiol 1997;82:291-5.
7. Young J, McKinney SB, Rossb BM, Wahlee KWJ, Boyle SP. Biomarkers of oxidative stress in schizophrenic and control subjects. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2007;76:73-85
8. Yumru M, Savaş HA, Kalenderoglu A, Bulut M, Çelik H, Erel Ö. Oxidative imbalance in bipolar disorder subtypes: A comparative study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2009;33:1070-1074

9. Kodydková J, Vávrová L, Zeman M, et al. Antioxidative enzymes and increased oxidative stress in depressive women. Clin Biochem 2009;42:1368-1374

10. Selek S, Herken H, Bulut M, Ceylan MF, Çelik H, Savaş HA, ve ark. Oxidative imbalance in obsessive compulsive disorder patients: a total evaluation of oxidant-antioxidant status. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2008;32:487-491.

11. Bulut M, Selek S, Gergerlioğlu HS, et al. Malondialdehyde levels in adult attention-deficit hyperactivity disorder. J Psychiatry Neurosci 2007;32(6):435-8.

12. Varol Taş F, Güvenir T, Taş G, Cakaloz B, Ormen M. Nitric oxide levels in disruptive behavioral disorder. Neuropsychobiology 2006;53:176-180.

13. Selek S, Savaş HA, Gergerlioğlu HS, Bulut M, Yılmaz HR. Oxidative imbalance in adult attention deficit hyperactivity disorder, Biol Psychol 2008;79(2):256-259.

14. Weis M, Weis G. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Lewis M (eds). Child and Adolescent Pschiatry (3.ed)., Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2002: 645-670.

15. Şenol S. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. Çuhadaroğlu Çetin F, ve ark. (ed.) Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği 2008:293-311

16. Polanczyk G, Rohde LA. Epidemiology of attention-deficit hyperactivity disorder across the lifespan. Curr Opin Psychiatry 2007;20:386–392.

17. Polancyzk G, Lima MS, Horta BL. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. Am J Psychiatry 2007;164(6):942-948

18. Vasconcelos MM, Werner JJ, Malheiros AF, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder prevalence in an inner city elementary school. Arq Neuropsiquiatr 2003;61(1):67-73.

19. Cheng K, Myers MK. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Stubbe E. D (eds). Child and Adolescent Pschiatry. Lippincott Williams&Wilkins. Philadelphia, 2005, pp. 53-73.

20. Sally S, Andrew M, Hung G. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. Neuropharmacology 2009;57:590-600

21. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 2005;57(11):1313-23.

22. Sprich S, Biederman J, Crawford MH, et al. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2000;39(11):1432-1437.

23. Castellanos FX, Rapoport JL. Etiology of attention deficit hyperactivity disorder. Child Adolesc Psychiatric Clin N Am. 1992;1:373-384.

24. Nieoullon A. Dopamine and the regulation of cognition and attention. Prog Neurobiology 2002; 67(1):53-88.

25. Dewey D, Kaplan BJ, Crawford SG, Wilson BN. Developmental coordination disorder: associated problems in attention, learning and psychosocial adjusment. Hum Mov Sci. 2002; 21(5-6):905-918.

26. Arnsten Amy FT, Castellanos FX. 'Neurobiology of Attention Regulation and its Disorder'. in Martin A, Scahill L, Charney D, Leckman J(eds),Pediatric Psychopharmachology: principles and practice. Oxford University Pres, New York 2003,pp.99-110.

27. Stahl SM. Neurotransmission of cognition, part 3. Mechanism of action of selective NRIs: both dopamine and norepinephrine increase in prefrontal cortex. J Clin Psychiatry. 2003; 64(3):230-231.

28. Tripp G, Wickens J R. Neurobiology of ADHD. Neuropharmacology 2009;57:579-589

29. Castellanos FX, Lee P, Sharp W. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attentiondeficit/hyperactivity disorder. JAMA 2002;288(14):1740-1748.

30. Hill DE, Yeo RA, Campbell RA, Hart B, Vigil J, Brooks W. Magnetic resonance imaging correlates of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. Neuropsychology 2003;17:496 -506.

31. Valera E, Faraone SV, Murray KE, et al. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 2006;60: 314-315.

32. Wang J, Jian T, Cao Q, et al. Characterizing anatomic differences in boys with attention deficit hyperactivity disorder with the use of deformation based morphometry. Am J Neuroradiol 2007;28:543-547.

33. Bush G, Valera EM, Seidman LJ. Functional Neuroimaging of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Review and Suggested Future Directions. Biol Psychiatry 2005;57:1273-1284

34. Güney E, Şenol S, Şener Ş. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda nörogörüntüleme yöntemleri. Klinik Psikiyatri 2008;11:84-94

35. Duncan J, Owen AM. Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. Trends of Neuroscience 2000;23:475- 483.

36. Durston S, Tottenham NT, Thomas F, et al. Differential patterns of striatal activation in young children with and without ADHD. Biol Psychiatry 2003;53: 871-878.

37. Rubai K, Overmeyer S, Taylor E, et al. Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI. Am J Psychiatry 1999;156:891-896.

38. Bush G, Vogt, BA, Holmes J, et al. Dorsal anterior cingulate cortex: A role in reward-based decision making. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 2002;99:523-528.

39. Spencer T. In vivo neuroreceptor imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: A focus on the dopamine transporter. Biol Psychiatry 2005;57:1293-1300.

40. Teicher MH, Anderson CM, Polcari A, Glod A, Maas LC, Renschaw PF. Functional deficits in basal ganglia of children with attentiondeficit/hyperactivity disorder shown with functional magnetic resonance imaging relaxometry. Nat Med 2000; 6: 470-473.

41. Kim BN, Lee JS, Cho SC, Lee DS. Methylphenidate increased regional cerebral blood flow in subjects with attention deficit/hyperactivity disorder. Yonsei Med J 2001;42:19-29.

42. Zametkin AJ, Nordahl TE, Gross M, et al. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. N Engl J Med 1990;323:1361-1366.

43. Schweitzer JB, Lee DO, Hanford RB, et al. A positron emission tomography study of methylphenidate in adults with ADHD: alterations in resting blood flow

and predicting treatment response. Neuropsychopharmacology 2003;28:967-973.

44. Schweitzer JB, Lee DO, Hanford RB, et al. Effect of methylphenidate on executive functioning in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: normalization of behavior but not related brain activity. Biol Psychiatry 2004;56:597–606.
45. Swartwood JN, Swartwood MO, Lubar JF, et al. EEG differences in ADHD-combined type during baseline and cognitive tasks. Pediatr Neurology 2003;28(3):199-203.
46. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. Nat Rev Neeurosci 2002;3:617-628
47. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, et al. Validity of the executive function theory of attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-analytic review. Biol Psychiatry. 2005;57(11):1336-46.
48. Hack M, Youngstrom EA, Cartar L, et al. Behavioral outcomes and evidence of psychpathology among very low birth weights infants at age 20 years. Pediatrics 2004;114:932-940.
49. Autti-Ramo I. Twelve-year follow-up of children exposed to alcohol in utero. Dev Med and Child Neurol 2000;42,:406-411.
50. Thapar A, Fowler T, Rice F, et al. Maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in offspring. Am J Psychiatry 2003;160:1985-1989.
51. Bellinger DC. Lead. Pediatrics 2004;113(supp4):1016-1022.
52. Yorbık Ö, Olgun A, Kırmızıgül P, Akman Ş. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan erkek çocuklarda plazma çinko ve bakır düzeyleri. Klinik Psikiyatri 2004;7:80-84.
53. Biederman J. Attention deficit hyperactivity disorder:a selective overview. Biol Pscychiatry 2005;57(11):1215-1220
54. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, ‘Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescent with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder’. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007;46(7):894-921.

55. Doyle BB. Comorbid and treatment refractory ADHD. İn: Doyle BB (eds). Undertandindg and treating adults with attention deficit hyperactivity disorder. American Psychiatric Publishing, Washington DC 2006, pp. 225-276.

56. Freeman RD. Tic disorders and ADHD: answers from a world-wide clinical data set on tourette syndrome. Eur Child Adolesc Psychiatry 2007;16(supp1):15-23.

57. Soykan Aysev A, Erdoğan Bakar E. Ergenlerde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. Karakaş S (ed). Kognitif Nörobilimler. MN Medikal &Nobel, Ankara 2008, pp. 403-416.

58. Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. J Pediatr Psychol. 2007;32(6):631-642.

59. Diler RS, Uguz S, Seydaoglu G, Erol N, Avci A. Differentiating bipolar disorder in Turkish prepubertal children with attention-deficit hyperactivity disorder. Bipolar Disord 2007;9:243–251.

60. Biederman J. Pediatric Bipolar Disorder Coming of Age. Biol Psychiatry 2003; 53:931-934.

61. Işık E, Işık Taner Y. Çocuk, ergen ve erişkinlerde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. Türkiye Klinikleri, Ankara 2009.

62. Biederman J, Arnsten Amy FT, Faraone SV, Doyle Alysa E, Spencer J. Academic Highlights: new developments in the treatment of ADHD. J Clin Psychiatry 2006;67:154-156.

63. Christman AK, Pharm D, Fermo Joli D, Pharm D, Markowitz JS, Pharm D. Atomoxetine, a novel treatment for attention deficit hyperactivity disorder. Pharmacotherapy 2004;24(8):1020-1036.

64. Banaschewski T, Rossner V, Dittmann W. Non stimulant medications in the treatment of ADHD. Eur Child Adolesc Psychiatry 2004;138(suppl 1):102-116.

65. Biederman J, Monuteaux MC, Mick E, et al. Young adult outcome of attention deficit hyperactivity disorder: a controlled 10-year follow-up study. Psychol Med 2006;36(2):167-79.

66. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine (2nd ed). Clarendon Press, Oxford 1996, pp. 10-19, 86-130, 196.

67. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakoviç M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. Chem Biol Interact 2006;160:1-40.
68. Valdez LB, Arnaiz SL, Bustamante J, Alvarez S, Costa LE, Boveris A. Free radical chemistry in biological systems. Biol Res 2000; 33:1-8.
69. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. Clin Chem 1995; 41:1819-28.
70. Fang YZ. Yang S. Wu G. Free Radicals, Antioxidants, and Nutrition. Nutrition 2002;18:872-879.
71. Gutteridge JM, Halliwell B. The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems. Trends Biochem Sci 1990;15:129-35.
72. Uchida K. Lipid peroxidation and redox-sensitive signaling pathways. Curr Atheroscler Rep 2007;9:216-21.
73. Mccord JM. Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. Clin Biochem 1993;26:351-7.
74. Rumley AG, Paterson JR. Analytical aspects of antioxidants and free radical activity in clinical biochemistry. Ann Clin Biochem 1998;35:181-200.
75. Cadet J, Douki T, Gasparutto D, Ravanat JL. Oxidative damage to DNA: formation, measurement and biochemical features. Mutation Res 2003;523:5-23.
76. Yu BP. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. Physiol Rev Jan 1994;74(1):139-162.
77. Cochrane CG. Cellular injury by oxidants. Am J Med 1991(Suppl 3C); 23-30.
78. Calderon GL, Wen-wang L, Zhang YJ, et al. 8-hydroxy-2'- deoxyguanosine, a major mutagenic oxidative DNA lesion, and DNA strand breaks in nasal respiratory epitheium of children exposed to urban pollution. Environ Health Perspect 1999;107:469-74.
79. Helbock HJ, Beckman KB, Shigenaga MK. DNA oxidation matters; the HPLC electrochemical detection assay of 8-oxo-deoxyguanosine and 8-oxo-guanine. Proc Natl Acad Sci 1998;95:288-93.
80. Stadtman ER, Levine RL. Protein oxidation. Ann N Y Acad Sci 2000;899:191-208.

81. Dean RT, Fu S, Stocker R, Davies M. Biochemistry and pathology of radical mediated protein oxidation. J Biochem 1997;324:1-18.
82. Gulbahar O. Protein oksidasyonunun önemi, mekanizması ve yaşlılıkla ilişkisi Turkish Journal of Geriatrics 2007;10(1): 43-48.
83. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillère-Blandin C, et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. Kidney Int 1996;49:1304-13.
84. Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V. Importance of oxidatively modified proteins in chronic renal failure. Kidney Int 2001;78(Suppl):108-13.
85. Goswami B, Tayal D, Gupta N, Mallika V. Paraoxonase: A multifaceted biomolecule. Clinica Chimica Acta 2009;410:1-12
86. Suchocka Z, Swatowska J, Pachecka J, Suchocka P. RP-HPLC determination of paraoxonase activity in human blood serum. J Pharm Biomed Anal 2006;42:113-119.
87. Balcı Ekmekçi Ö, Donma O, Ekmekçi H. Paraoxonase. Cerrahpaşa J Med 2004; 35:78-82.
88. Aviram M, Hardak E, Vaya J, et al. Human serum paraoxonases (PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions. Circulation 2000;101:2510-17.
89. Pasqualini L, Cortese C, Marchesi S, et al. Paraoxonase-1 activity modulates endothelial function in patients withperipheral arterial disease. Atherosclerosis 2005;183:349-354.
90. Bar-Or D, Bar-Or R, Rael LT, Gardner DK, Slone DS, Craun ML. Heterogeneity and oxidation status of commercial human albumin preparations in clinical use. Crit Care Med 2005;33:1638-41.
91. Jesberger JA. Oxygen free radicals and brain function. Int J Neurosci 1991; 57:1-17.
92. Lohr BJ. Oxygen Radicals and Neuropsychiatric Illnesses, some speculations. Arch Gen Psychiatry 1991; 48:1097-1104.
93. Weber GF. The pathophysiology of reactive oxygen intermediates in the central nervous system. Med Hypothesis 1994;43:223-30.
94. Gümüştaş MK, Atukeren P. Oksidatif ve nitrozatif stresin psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi. Sempozyum Dizisi 2008;62:329-340.

95. Nasser HZ, Debomoy KL, Fernando CP. Epigenetics, oxidative stress, and Alzheimer disease. Free Radic Biol Med 2009;46:1241-249.
96. Jenner P. Oxidative damage in neurodegenerative disease. Lancet 1994;344:796-798.
97. Chauhan A, Chauhan V. Oxidative stress in autism. Pathophysiology 2006;13:171-181.
98. Al-Gadani Y, El-Ansary A, Attas O, Al-Ayadhi L. Metabolic biomarkers related to oxidative stress and antioxidant status in Saudi autistic children. Clin Biochem 2009;42:1032-1040.
99. Spahis S, Vanasse M, Be´langer SA, Ghadirian P, Grenier E, Levy E. Lipid profile, fatty acid composition and pro- and anti-oxidant status in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2008;79:47-53.
100. Zana M, Janka Z, Kalman J. Oxidative stress: A bridge between Down's syndrome and Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 2007;28:648-676.
101. Dvoráková M, Sivonová M, Trebatická J, et al. The effect of polyphenolic extract from pine bark, pycnogenol on the level of glutathione in children suffering from attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Redox Rep 2006;11(4):163-72.
102. Kalpana J, Sagar L, Mrudula K, et al. Supplementation with flax oil and vitamin C improves the outcome of attention deficit hyperactivity disorder Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2006;74:17-21.
103. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (KSADS-PL): initial reliability and validity data. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1997;36(7):980-988.
104. Gökler B, Ünal F, Pehlivantürk B, ve ark. Okul çağı çocukları için duygulanım bozukluklar ve şizofreni görüşme çizelgesi - şimdi ve yaşam boyu şekli – türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenirliği. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi, 2004;11(3):109-116.
105. Turgay A. Çocuk ve Ergenlerde davranım bozuklukları için DSM-IV'e dayalı tarama ve değerlendirme ölçeği (yayınlanmamış ölçek). Integrative Therapy Institute Toronto, Kanada, 1995.

106. Ercan ES, Amado S, Somer O ve ark. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve yıkıcı davranım bozuklukları için bir test bataryası geliştirme çalışması. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi, 2001;8:132-138.
107. Kaner S, Büyüköztürk Ş, İşeri E ve ark. Connners Ebeveyn Değerlendirme Ölçeği Yenilenmiş Uzun Formunun Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışması. XVI. Ulusal Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kongresi. 20-23 Nisan 2006,Antalya. Kongre Özet Kitabı, 69.
108. Şener Ş. Dereboy Ç. Dereboy IF: Conners Öğretmen Değerlendirme Ölçeği Türkçe Uyarlaması. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi 1995;3(1):131-141.
109. Dereboy Ç. Şenol S. Şener Ş. ve ark. Conners Kısa Form Öğretmen ve Ana-Baba Derecelendirme Ölçeklerinin Geçerliği, Türk Psikiyatri Dergisi 2007; 18(1):48-58.
110. Savaşır I, Şahin N. Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği (WISC-R). Milli Eğitim Basımevi, Ankara, 1988.
111. Hu ML, Loue S, Cross CE, Motchnik P, Halliwell B. Antioxidant protection against hypochlorous acid in human plasma. J Lab Clin Med 1993;121:257-262.
112. Eckerson HW, Romson J, Wyte C, et al. The human serum paraoxonases (PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions. Circulation 2000;101:2510-2517.
113. Özbay B, Dülger H. Lipit peroxidation and antioxidant enzymes in turkish population; relation to age, gender, exercise and smoking. Tohoku J Exp Med 2002;197:119-124.
114. Durukan İ, Erdem M, Türkbay T, Göngöloğlu MA. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan çocukların klinik belirtilerinin annelerinin öfke düzeyleri ve öfke ifade tarzları ile ilişkisi. Gülhane Tıp Dergisi 2009;51:101-104.
115. Bakar EE, Soysal Ş, Kiriş N, Şahin A, Karakaş S. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Değerlendirilmesinde Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği Geliştirilmiş Formunun Yeri. Klinik Psikiyatri 2005;8:5-17.
116. Derin D, Yazıcı A, Erkoç Ş. Şizofrenik bozukluğu olan hastalarda serbest radikal metabolizması ve nonenzimatik antioksidan savunma elemanlarının incelenmesi. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2001;11:174-182.

117. Andreazza AC, Frey BN, Valvassori S, et al. DNA damage in rats after treatment with methylphenidate. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2007;31:1282-1288.
118. Ming X, Stein TP, Brimacombe M, Johnson WG, LambertGH, Wagner GC. Increased excretion of a lipid peroxidation biomarker in autism. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2005;73:379-384.
119. Andreazza AC, Frey BN, Erdtmann B, et al. DNA damage in bipolar disorder. Psychiatry Res 2007;153:27-32.
120. Forlenza MJ, Mıller G. Increased Serum Levels of 8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine in Clinical Depression. Psychosom Med 2006;68:1-7.
121. Paşca SP, Nemeş B, Vlase L, et al. High levels of homocysteine and low serum paraoxonase 1 arylesterase activity in children with autism. Life Sci 2006;78:2244-2248.
122. Leoa D, Sorrentinoa E, Volpicellia F, Eymanb M, et al. Altered midbrain dopaminergic neurotranmission during development in an animal model of ADHD. Neurosci and Biobehev Rev. 2003;27:661-669.
123. Russell VA. Dopamine hypofunction possibly results from a defect in glutamate stimulated release of dopamin in the nucleus accumbens shell of a rat model for attention-deficit hyperactivity disorder the spontaneously hypertensive rat. Neurosci and Biobehev Rev. 2003;27:671-682.
124. Uysal N, Gönenç S, Sönmez A. Adölesan sıçan beyninde antioksidan enzim aktiviteleri ve lipid peroksidasyon düzeyleri. Ege Tıp Dergisi 2005;44(2):75-79.
125. Antalis CJ, Stevens LJ, Campbell M, Pazdro R, Ericson K, Burgess JR. Omega-3 fatty acid status in attention deficit hyperactivity disorder. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2006;75:299–308.
126. Brookes KJ, Chen W, Xu X, Taylor E, Asherson P. Association of Fatty Acid Desaturase Genes with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Biol Psychiatry 2006;60:1053–1061.

EK–1

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA SOSYODEMOGRATİF VE ETİYOLOJİK FAKTÖRLER

1. Adı Soyadı:.....

2. Yaşı:.....

3. Cinsiyeti (a) Erkek **(**b) Kadın

4. Tel: .....

5. Anne yaşı: .....

6. Baba yaşı: .....

7. Hastanın kaç kardeşi var?.....

8. Annenin eğitim durumu

(a) Okur–Yazar değil (b) Okur–Yazar (c) İlkokul mezunu

(d) Ortaokul Mezunu (e) Lise mezunu (f) Üniversite mezunu

9. Babanın eğitim durumu

(a) Okur–Yazar değil (b)Okur–Yazar (c)İlkokul mezunu

(d) Ortaokul mezunu (e)Lise mezunu (f)Üniversite mezunu

10. Anne baba arası akrabalık (a) Var (b) Yok

11. Ailenizin aylık gelir düzeyi nedir?

(a) 400 TL veya daha az (c) 700–1500 TL arası

(b) 400–700 TL arası (d) 1500 TL'den fazla

12. Anne bu çocuğa gebeliği sırasında aşağıdaki tıbbi sorunlardan birisini yaşadı mı?

(a) Kanama (b) Enfeksiyon (c) Yüksek tansiyon

(d) Şeker (e) Nöbet (f) Aşırı kilo alma

(g) Yaralanma (h)ameliyatlar (i)diğer (belirtiniz……)

(j) Tıbbi bir hastalık geçirmedi

13. Hamilelik döneminde anne aşağıdaki psikososyal stresörlerden hangisine maruz kaldı?

(a) Ayrılık (b) Maddi Sıkıntı (c) İş sorunları

(d) Kötü yaşam koşulları (e) Ölüm (f) Stresöre maruz kalmadı

14. Hamilelik döneminde anne sigara kullanıyor muydu?

(a) Evet (b) Hayır

15. Hamilelik döneminde anne alkol kullanıyor muydu?

(a) Evet (b) Hayır

16. Hamilelik döneminde anne ilaç kullanıyor muydu?

(a) Evet (.....) (b) Hayır

17. Hastanın doğum şekli

(a) Normal doğum (b) Sezeryan (Neden? .....)

18. Hastanın zor doğum öyküsü

(a) Var (b) Yok

19. Hastanın prematür (erken) doğum öyküsü

(a) Var (b) Yok

20. Hastanın yenidoğan ya da süt çocuğu döneminde menenjit benzeri hastalık öyküsü

(a) Var (b) Yok

21. Hastanın geçirdiği ciddi toksik ya da metabolik hastalık öyküsü

(a) Var (b) Yok

22. Hastanın geçirdiği nöbet öyküsü

(a) Var (b) Yok

23. Ailede hastanınkine benzer hastalık öyküsü

(a) Var (b) Yok

24. Anne aşağıdaki psikiyatrik hastalıklardan birini geçirmiş mi?

(a) Depresyon (b) Psikoz (c) Anksiyete bozukluğu (d) Diğer (e) geçirmemiş

25. Halen var mı?

(a) Evet (b) Hayır

26. Baba aşağıdaki psikiyatrik hastalıklardan birini geçirmiş mi?

(a) Depresyon (b) Psikoz (c) Anksiyete bozukluğu

(d) Diğer (e) Geçirmemiş

27. Halen var mı?

(a) evet (b) hayır

28. Anne ya da babada dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu var mı?

(a) Evet (b) Hayır

29. Hastanın kardeşlerinde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu var mı?

(a) Evet (b) Hayır

30. Herhangi bir ilaç kullanıyor mu?

(a) Evet (b) Hayır

EK – 2

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ HASTANELERİ
ÇOCUK PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

K - Q
TSE-ISO-EN
9000

ÇOCUK VE ERGENLERDE DAVRANIM BOZUKLUKLARI ÇİN DSM-4'E DAYALI TARAMA VE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ
(Dr. Atilla Turgay, Eylül 1995)

Davranış sorunları ya da bozukluklarına çocukluk ve ergenlik döneminde oldukça sık rastlanmaktadır. Bu tarama ve değerlendirme ölçeği, Amerika Psikiyatri Derneği'nce ruhsal bozuklukların değerlendirilmesinde kullanılan en son tanı ölçütlerine ve Dr. Turgay'ın konuya ilişkin araştırma bulgularına dayanmaktadır.

Aşağıdaki sorular şu an değerlendirmesini yaptığınız çocuğun/gencin sık rastlanan davranış sorunlarının bazılarını gözden geçirecek ve değerlendirecektir. Lütfen her bir soruda size en uygun gelen seçeneği işaretleyin.

SOYADI :

ADI :

YAŞ :

CİNSİYET :

BUGÜNÜN TARİHİ :

FORMU DOLDURAN KİŞİNİN ÇOCUK/GENCE OLAN YAKINLIĞI :

I. BÖLÜM

A. DİKKATSİZLİK

Sorun	Sorun Derecesi			
	Yok	Biraz	Fazla	Çok Fazla
1. Dikkatini ayrıntılara vermez ya da okul ödevlerinde, işinde ya da diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yapar.	0	1	2	3
2. Üzerine aldığı görevlerde ya da oynadığı oyunlarda dikkatini sürdürmede zorluk çeker.	0	1	2	3
3. Kendisine doğrudan hitap edildiğinde dinlemiyormuş gibi görünür.	0	1	2	3
4. Yönergeleri gerektiği gibi izlemez ve okul ödevlerini ufak tefek işleri ya da iş yerindeki görevlerini tamamlayamaz.	0	1	2	3
5. Görev ve etkinliklerini düzenlemekte güçlük çeker.	0	1	2	3
6. Uzun süreli dikkat gerektiren işlerden (okul ödevi, ev ödevi gibi) kaçınır, bunlardan hoşlanmaz ve bunlara karşı isteksizdir.	0	1	2	3
7. Üzerine aldığı görev ya da etkinlikler için gerekli olan eşyaları (kalem, kitap, oyuncak, araç-gereç gibi) kaybeder.	0	1	2	3
8. Dikkati kolayca dağılır.	0	1	2	3
9. Günlük etkinliklerde unutkandır.	0	1	2	3

IA bölümünde karşılanan ölçüt sayısı ...../

IA bölümünden alınan toplam puan ...../

B. AŞIRI HAREKETLİLİK – DÜRTÜSELLİK

AŞIRI HAREKETLİLİK

Sorun	Sorun Derecesi			
	Yok	Biraz	Fazla	Çok Fazla
10. Elleri ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanır.	0	1	2	3
11. Sınıfta ya da oturması gereken diğer durumlarda yerinde oturamaz.	0	1	2	3
12. Uygun olmayan durumlarda sağa sola koşturur ya da tırmanır (gençlerde ya da erişkinlerde huzursuzluk ile sınırlı olabilir)	0	1	2	3
13. Sakince oyun oynamakta ya da boş zaman etkinliklerine katılmakta güçlük çeker.	0	1	2	3
14. Hep hareket halindedir ya da sanki motor takılmış gibi davranır.	0	1	2	3
15. Çok konuşur.	0	1	2	3

DÜRTÜSELLİK

Sorun	Sorun Derecesi			
	Yok	Biraz	Fazla	Çok Fazla
16. Sorulan soru tamamlanmadan yanıt verir.	0	1	2	3
17. Sırasını beklemekte güçlük çeker.	0	1	2	3
18. Başkalarının sözünü keser ya da yaptıklarının arasına girer (başkalarının konuşmaları ya da oyunlarına burnunu sokar)	0	1	2	3

IB bölümünde karşılanan ölçüt sayısı	...../9
IB bölümünden alınan toplam puan	...../27
IA ve IB bölümlerinde karşılanan ölçüt sayısı	...../18
Bölüm IA ve IB'nin toplam puanı	...../54

II. BÖLÜM

Sorun	Sorun Derecesi			
	Yok	Biraz	Fazla	Çok Fazla
19. Kontrolünü kaybeder.	0	1	2	3
20. Erişkinlerle tartışır.	0	1	2	3
21. Kurallara ve isteklere karşı çıkar ya da reddeder.	0	1	2	3
22. Başkalarını isteyerek rahatsız eder.	0	1	2	3
23. Hataları ya da yanlış davranışları başkalarını suçlar.	0	1	2	3
24. Alıngandır ve başkaları tarafından kolayca kızdırılır.	0	1	2	3
25. Kızgın ve güceniktir.	0	1	2	3
26. Çoğu zaman kincidir ve intikam almak ister	0	1	2	3

II bölümünde karşılanan ölçüt sayısı ...../8

II bölümünden alınan toplam puan ...../24

III. BÖLÜM

Sorun	Sorun Derecesi			
	Yok	Biraz	Fazla	Çok Fazla
A. İnsanlara ve hayvanlara karşı saldırganlık				
27. Kabadayılık eder, tehdit eder, gözdağı verir.	0	1	2	3
28. Kavga döğüş başlatır.	0	1	2	3
29. Eşyalarına ciddi biçimde fiziksel zarar verecek silah (sopa, taş, kırık şişe, bıçak, tabanca vb.) kullanır.	0	1	2	3
30. İnsanlara fiziksel olarak acımasız davranır.	0	1	2	3
31. Hayvanlara fiziksel olarak acımasız davranır.	0	1	2	3
32. Başkalarının gözü önünde hırsızlık (saldırarak soygun, çanta kapıp kaçma, tehditle soyma, silahlı soygun) yapar.	0	1	2	3
33. Başka birisini cinsel etkinlikte bulunmak için zorlar.	0	1	2	3
B. Mala zarar verme				
34. Ciddi hasar vermek amacıyla yangın çıkarır.	0	1	2	3
35. Başkalarının malına mülküne isteyerek zarar verir. (yangın çıkarma dışında)	0	1	2	3
C. Dolandırıcılık ya da hırsızlık				
36. Başkalarının evine binasına ya da aracına zorla girer.	0	1	2	3
37. Bir şey elde etmek, bir çıkar sağlamak ya da sorumluluklarından kaçmak için yalan söyler (başkalarını aldatır).	0	1	2	3
38. Hiç kimse görmeden değerli şeyler çalar (mağazalardan mal çalma, sahtekarlık).	0	1	2	3

D. Kuralları ciddi biçimde bozma

39. 13 yaşından öncesinden başlayarak ailesinin yasaklarına karşın geceyi dışarıda geçirir.		1	2	3
40. Anne babasının ya da onların yerini tutan kişilerin evinde yaşarken en az iki kez geceleyin evden kaçtı (ya da uzun süreli dönmemişse bir kez)	0	1	2	3
41. 13 yaş öncesinden başlayarak okuldan kaçar.	0	1	2	3

III. bölümde karşılanan toplam ölçüt sayısı ...../15

III. bölümden alınan toplam puan ...../45

I. II. III. bölümlerde karşılanan toplam ölçüt sayısı ...../41

Her üç bölümünden alınan toplam puan ...../123

EK–3

YENİLENMİŞ CONNERS EBEVEYN DERECELENDİRME ÖLÇEGI (3-17 YAŞ

Çocuğun Adı:..... Cinsiyeti: K E (daire içine al)

Doğum tarihi : ...../...../..... Yaşı: Sınıfı:
Ay Gün Yıl

Anne ya da Babasının Adı: ..... Bugünün Tarihi : ...../...../.....
Ay Gün Yıl

Yönerge: Aşağıda çocukların yaşadıkları yaygın pek çok sorun vardır. Lütfen her bir maddeyi, çocuğunuzun son bir ay içerisindeki davranışlarına göre derecelendiriniz .Her bir madde için kendinize 'Son bir ay içinde bu sorunun ne kadar görüldüğü' sorusunu sorunuz ve her madde için en uygun yanıtı yuvarlak içine alınız. Eğer o davranış hiçbir zaman görülmüyorsa ya da çok seyrek, nadiren görülüyorsa 0'ı işaretleyiniz. Eğer çok sık görülüyorsa 3 ü işaretleyiniz. Bu ikisi arasında kalan derecelendirmeler için 1'i ya da 2'yi işaretleyiniz. Lütfen bütün maddeleri yanıtlayınız.

		HİÇ DOĞRU DEĞİL (Hiçbir zaman, nadiren)	BİRAZ DOĞRU (Bazen)	OLDUKÇA DOĞRU (Çoğu kez, Sık sık)	ÇOK DOĞRU (Pek çok kez, Çok sık sık)
1	Öfkeli ve alıngandır.	0	1	2	3
2	Ev ödevlerini yapmada ya da tamamlamada güçlük çeker	0	1	2	3
3	Sürekli hareket halindedir ya da bir motor tarafından sürülüyormuş gibi hareket eder.	0	1	2	3
4	Ürkektir, kolayca korkar	0	1	2	3
5	Her şey yerli yerinde olmalıdır	0	1	2	3
6	Hic arkadası yoktur.	0	1	2	3
7	Karnı ağrır.	0	1	2	3
8	Kavga eder.	0	1	2	3
9	Uzun süreli zihinsel çaba göstermeyi gerektiren görevlerden (okul çalışmaları ya da ev ödevleri gibi) kaçınır, isteksizlik gösterir ya da	0	1	2	3
10	Görevlerde ya da oyun etkinliklerinde dikkatini sürdürmede güçlük çeker.	0	1	2	3
11	Yetiskinlerle tartışır.	0	1	2	3
12	Ödevlerini tamamlamayı başaramaz	0	1	2	3
13	Carsıda ya da marketlerde alısveris sırasında kontrolü zordur	0	1	2	3
14	insanlardan korkar	0	1	2	3
15	Bir seyleri tekrar tekrar kontrol eder.	0	1	2	3
16	Cabuk arkadas kaybeder	0	1	2	3
17	Ağrıları ve sızıları olur .	0	1	2	3
18	Huzursuzdur ya da asırı hareketlidir.	0	1	2	3
19	Sınıfta dikkatini toplamada sorunu vardır.	0	1	2	3
20	Kendisine söyleneni dinlemiyor görünür.	0	1	2	3
21	Hiddetlenir.	0	1	2	3
22	Ödevlerini yaparken yakından denetlenmesi gerekir	0	1	2	3
23	Uygun olmayan ortamlarda asırı bir sekilde kosusturur ya da tırmanır.	0	1	2	3
24	Yeni durumlardan korkar.	0	1	2	3
25	Temizlik konusunda titizdir.	0	1	2	3
26	Nasıl arkadas edineceğini bilemez .	0	1	2	3
27	Okula gitmeden önce ağrıları, sızıları ya da karın ağrıları olur.	0	1	2	3
28	Kolay heyecanlanır, düsünmeden hareket eder.	0	1	2	3
29	Yönergeleri izlemez ve okul çalışmalarını, günlük ev işlerini ya da iş yerindeki görevlerini bitiremez (karşı gelme davranışından ya da yönergeleri anlamadığından değil)	0	1	2	3

- Bu proje, M.E.B. Eğitim Araştırma ve Geliştirme Dairesi tarafından desteklenmektedir.

- Copyright 1997, 2000 by Psychological Assessment Resource, Inc.

- Türkçe çeviri ve uyarlama çalışması (*) Prof. Dr. Sema Kaner, Doç. Dr. Elvan Karacan, Yrd. Doç. Dr. Şener Büyüköztürk, Aylin Ak ve Latife Özaydın tarafından Psychological Assessment Resource, Inc. izni ile yapılmaktadır.

- *Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Fakültesi Özel Eğitim Bölümü Öğretim Üyesi

30	Görevleri ve etkinlikleri düzenlemede güçlük çeker.	0	1	2	3
31	Sinirlidir.	0	1	2	3
32	Kıpır kıpırdır, huzursuzdur.	0	1	2	3
33	Yalnız kalmaktan korkar.	0	1	2	3
34	Her şey, her zaman aynı şekilde yapılmalıdır.	0	1	2	3
35	Arkadaslarının evlerine cok sık davet edilmez.	0	1	2	3
36	Bası ağrır.	0	1	2	3
37	Başladığı işi bitiremez.	0	1	2	3
38	Dikkatsizdir, dikkati kolayca dağılır.	0	1	2	3
39	Cok konusur.	0	1	2	3
40	Yetiskinlerin isteklerine acıkca karsı gelir ya da uymayı reddeder.	0	1	2	3
41	Ayrıntılara dikkatini veremez ya da okul çalışmalarında iş ya da diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yapar.	0	1	2	3
42	Sırada beklemekte ya da oyunlarda ve grup etkinliklerinde sıranın kendisine gelmesini beklemekte güçlüğü vardır.	0	1	2	3
43	Pek cok korkuları vardır.	0	1	2	3
44	Mutlaka gerceklestirdiği kalıpsal davranıs bicimleri vardır	0	1	2	3
45	Dikkatinin dağınıklığı ya da dikkatinin süresi sorun yaratır.	0	1	2	3
46	Hic bir seyi yokken hastalıktan yakınır.	0	1	2	3
47	Öfke patlamaları vardır.	0	1	2	3
48	Bir sey yapması için yönergeler verildiğinde dikkati dağılır	0	1	2	3
49	Başkalarını böler ya da zorla araya girer (örneğin başkalarının konuşmalarına ya da oyunlarına burnunu sokar).	0	1	2	3
50	Günlük etkinliklerde unutkandır.	0	1	2	3
51	Matematiği kavrayamaz	0	1	2	3
52	Yemekte lokmalar arasında kosturur durur.	0	1	2	3
53	Karanlıktan, hayvanlardan ya da böceklerden korkar.	0	1	2	3
54	Kendisi için cok yüksek hedefler koyar.	0	1	2	3
55	Elleri ayakları hic durmaz ya da oturduğu yerde kıpır kıpırdır.	0	1	2	3
56	Dikkat süresi kısadır.	0	1	2	3
57	Alıngandır ya da baskaları tarafından kolayca kızdırılır.	0	1	2	3
58	Özensiz bir el yazısı vardır.	0	1	2	3
59	Sakin bir biçimde oyun oynamakta ya da boş zaman etkinliklerine katılmakta güçlük çeker.	0	1	2	3
60	Utangactır, cekiniktir.	0	1	2	3
61	Kendi hataları ya da yanlıs davranısları nedeniyle baskalarını suçlar	0	1	2	3
62	Yerinde duramaz.	0	1	2	3
63	Evde ya da okulda dağınık ya da düzensizdir	0	1	2	3
64	Bir baskası ona ait seyleri yeniden düzenlerse bundan rahatsız olur.	0	1	2	3
65	Anne babasına ya da diğer yetiskinlere yapısır	0	1	2	3
66	Diğer cocukları rahatsız eder.	0	1	2	3
67	Baskalarını kızdıran seyleri kasıtlı olarak yapar.	0	1	2	3
68	İstekleri hemen karsılanmalıdır-kolayca sinirlenir.	0	1	2	3
69	Yalnızca gercekten ilgi duyduğu seylere dikkatini verir	0	1	2	3
70	Kincidir ya da öc almak ister.	0	1	2	3
71	Görevler ya da etkinlikler için gerekli olan şeyleri kaybeder (örneğin okul ödevleri, kalemler, kitaplar, araç gereçler ya da oyuncaklar)	0	1	2	3
72	Baskalarıyla kıyaslandığında kendini küçük görür.	0	1	2	3
73	Çoğu zaman yorgun ya da bitkin görünür	0	1	2	3
74	imlası zayıftır.	0	1	2	3
75	Sık sık ve kolayca ağlar.	0	1	2	3
76	Sınıfta ya da oturması beklenen diğer durumlarda yerinden kalkar.	0	1	2	3
77	Ruh hali ani ve carpıcı bir sekilde değisir	0	1	2	3
78	Cabalamaktan cabuk vazgecer	0	1	2	3
79	Dıssal uyaranlarla dikkati kolayca dağılır.	0	1	2	3
80	Sorunun tamamlanmasını beklemeden cevabı yapıştırır	0	1	2	3

EK – 4

CONNERS ÖĞRETMEN FORMU

	Hiç bir zaman	Nadiren	Sıklıkla	Her zaman
1. Kıpır kıpırdır, yerinde duramaz.				
2. Beklenmeyen zamanlarda uyumsuz sesler çıkarır.				
3. İstekleri hemen yerine getirilmelidir.				
4. Bilmiş tavırları vardır, bilgiçlik taslar.				
5. Aniden parlar, ne yapacağı belli olmaz.				
6. Eleştiriyi kaldıramaz.				
7. Dikkatini belirli bir süre bir konu üzerinde toplayamaz, dikkatini sürdürmekte zorluk çeker.				
8. Diğer çocukları rahatsız eder.				
9. Hayallere dalar.				
10. Somurtur, surat asar.				
10. Mizacı ya da duyguları ani ve belirgin olarak değişir.				
11. Kavgacıdır.				
12. Büyüklerin sözünden çıkmaz.				
13. Yerinde rahat duramaz, her an hareket halindedir.				
14. Kolayca heyecanlanır, düşünmeden hareket eder.				
16. öğretmenin ilgisi hep üzerinde olsun ister.				
17. Genellikle arkadaş grubuna alınmıyor.				
18. Başka çocuklar tarafından kolayca yönlendiriliyor.				
19. Oyun kurallarına uymaz, mızıkçıdır.				
20. Liderlik özelliğinden yoksundur.				
21. Başladığı işin sonunu getiremez.				
22. Çocuksudur, olduğundan daha küçükmüş gibi davranır.				

23. Hatalarını inkar eder veya suçu başkalarının üzerine atar.
24. Diğer çocuklarla iyi geçinemez.
25. Sınıf arkadaşlarıyla yardımlaşmaz.
26. Zorluklar karşısında morali çabuk bozulur, kolayca pes eder.
27. Öğretmenle işbirliğine girmez.
28. Öğrenme güçlüğü çeker.

T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Hatice ALTUN'a ait **"Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Oksidatif Stresin Değerlendirilmesi"** adlı uzmanlık tezi, jürimiz tarafından Çocuk-Ergen Ruh Sağlığı Ana Bilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih 16. 04 / 2010

İmza

Başkan : Yrd. Doç. Dr. Didem Öztop

Üye : Prof. Dr. Sefer Kumandaş

Üye : Prof. Dr. Mustafa Bastanlar

Üye : Yar. Doç. Dr. Özlem Özel Özcan

Üye : Yrd. Doç. Dr. Saliha Özsoy