



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK VE ERGEN PSİKİYATRİSİ ANABİLİM DALI

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU
OLAN ÇOCUK VE ERGENLERDE METİLFENİDAT
TEDAVİSİNİN İŞTAH VE LEPTİN, GHRELİN,
NÖROPEPTİT Y, BEYİN KAYNAKLI NÖROTROFİK
FAKTÖR, NESFATİN 1 DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. ZEJNEB ŞAN

KAYSERİ-2017



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK VE ERGEN PSİKİYATRİSİ ANABİLİM DALI

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU
OLAN ÇOCUK VE ERGENLERDE METİLFENİDAT
TEDAVİSİNİN İŞTAH VE LEPTİN, GHRELİN,
NÖROPEPTİT Y, BEYİN KAYNAKLI NÖROTROFİK
FAKTÖR, NESFATİN 1 DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Hazırlayan

Dr. ZEJNEB ŞAN

Danışman; Yrd. Doç. Dr. ESRA DEMİRCİ

Yardımcı Danışman; Yrd. Doç. Dr. SEVGİ ÖZMEN

Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi

Tarafından TTU-2017-7426 kodlu proje ile desteklenmiştir.

KAYSERİ-2017

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım ve tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Esra DEMİRCİ ve Sevgi ÖZMEN'e;

Asistanlığımın ilk yıllarında eğitimim esnasında birlikte çalışma fırsatı bulduğum hocam Doç. Dr. Didem Behice ÖZTOP'a;

Psikiyatri ve Çocuk Nöroloji eğitimlerim sırasında tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum bütün hocalarıma;

Tanımış olmaktan büyük mutluluk duyduğum, uzmanlık eğitiminde birlikte yola çıktığım arkadaşlarım Dr. Ayşe IRMAK ve Dr. Hatice POLAT'a;

Yardımları ve verdikleri destekten dolayı Dr. Melike Kevser GÜL, Dr. Semiha Durmuş, Dr. Neslihan TAŞTEPE, Dr. Tuğçe GÖRKEMLİ, Dr. Ebru ULU, Dr. Leyla SEVİÇİ'ye, psikolog Emel KARAKAYA ve Bilge ERTAŞ'a, hemşire Gülten BARIN ve Selma BOZKURT'a, sekreter Zekiye TEMUR'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman bana destek olan, tez sürecimde de yardımını ve emeğini benden esirgemeyen abime;

Hayatım boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her türlü fedakârlığı yapan aileme;

Sevgisi ve desteğiyle her zaman yanımda olan, bu zorlu süreçte her türlü fedakarlığı yapan sevgili eşim Furkan ŞAN'a teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu.....	3
2.1.1. Tanım, Tarihçe ve Tanı Kriterleri	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	6
2.1.3. Etiyoloji	7
2.1.3.1. Genetik ve Aile Çalışmaları	7
2.1.3.1.1. Moleküler Genetik Çalışmalar	8
2.1.3.2. Nörokimyasal Çalışmalar	8
2.1.3.3. Nörogörüntüleme Çalışmaları	9
2.1.3.4. Nörofizyolojik Çalışmalar.....	11
2.1.3.5. Psikososyal etkenler.....	11
2.1.3.6. Biyokimyasal ve Çevresel Etkenler	12
2.1.4. Klinik görünüm ve değerlendirme	12
2.1.5. Ayırıcı tanı ve eşlik eden tanılar	13
2.1.5.1. Ayırıcı tanı	13
2.1.5.2. Eşlik Eden Tanılar	13
2.1.6. Tedavi.....	14
2.1.6.1. Farmakolojik Tedavi.....	15
2.1.6.1.1. Psikostimulanlar	15
2.1.6.1.2. Psikostimulan dışı ilaçlar	15

2.1.7. Metilfenidat Tedavi, Özellikleri, Büyüme ve İştah Üzerine Etkileri	15
2.2. İştah ve Beslenmenin Düzenlenmesi	18
2.2.1. Leptin	20
2.2.2. Ghrelin	22
2.2.1.3. Nesfatin	23
2.2.1.4. BDNF	25
2.2.1.5. Nöropeptit Y.....	26
3. MATERYAL ve METOD.....	28
3.1. Kullanılan Ölçekler, Nöropsikolojik Testler ve Değerlendirmeler	29
3.1.1. Sosyodemografik Veri Formu	29
3.1.2. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu-Türkçe Uyarlaması	29
3.1.3. Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği (CADÖ)	29
3.1.4. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ)	30
3.1.6. Klinik Global İzlenim Ölçeği	30
3.2. Leptin, Ghrelin, Nesfatin, BDNF ve NPY Seviyelerinin Değerlendirilmesi.....	31
3.3. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi.....	31
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	51
KAYNAKLAR.....	52
EKLER.....	74

KISALTMALAR

5-HIAA	: 5-Hidroksi İndol Asetik Asit
5-HT	: Serotonin
5-HTR	: Serotonin Reseptörü
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AgRP	: Aguti Geni ile İlişkili Peptit
ARC	: Arkuat Nükleus
BDNF	: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
BH	: Büyüme Hormonu
BKI	: Beden/Kitle İndeksi
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CART	: Kokain-Amfetamin Düzenleyici Transkript
CCK	: Kolesistokinin
CRH	: Kortikotropin Serbestleştirici Hormon
DA	: Dopamin
DB	: Davranım Bozukluğu
DEHB	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DEHB-B	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Bileşik tip
DEHB-DE	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Dikkatsizliğin önde geldiği tip
DEHB-HA	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Hiperaktivitenin önde geldiği tip
DMN	: Dorsomediyal Nükleus
DRD4	: Dopamin Reseptörü 4
DSM	: Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve Sayımsal (İstatistiksel) El Kitabı
DSM-IV-TR	: Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve Sayımsal (İstatistiksel) El Kitabı- Gözden Geçirilmiş Son Baskısı
EEG	: Elektro Ensefalografi
EKG	: Elektrokardiyografi
FDA	: Gıda ve İlaç Birliği
fMRI	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GABA	: Gamma Amino Bütirik Asit
GİS	: Gastrointestinal Sistem

GLP-1	: Glukagon Benzeri Peptit-1
GOAT	: Ghrelin O-Açıl Transferaz
ICD	: Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması
iv	: İntravenöz
KOKGB	: Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu
LHA	: Lateral Hipotalamik Alan
LTD	: Uzun Süreli Depresyon
LTP	: Uzun Süreli Potansiyalizasyon
MAPK	: Mitojen Aktive Edici Protein Kinaz
MBD	: Minimal Beyin Disfonksiyonu
MC4R	: Melanokortin Reseptör-4
MCH	: Melanosit Konsantre Edici Hormon
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik Asit
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NA	: Noradrenalin, Norepinefrin
NGF	: Sinir Büyüme Faktörü
NPY	: Nöropeptit Y
NT-3	: Nörotrofin-3
NT-4/5	: Nörotrofin 4/5
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
POMC	: Proopiomelanokortin
PVN	: Paraventriküler Nükleus
SPECT	: Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografisi
TRH	: Tirotropin Serbestleştirici Hormon
TrkB	: Tirozin Kinaz Reseptörü B
TSH	: Tiroid Stimule Edici Hormon
VMN	: Ventromediyal Nükleus
YDB	: Yıkıcı Davranış Bozukluğu
α-MSH	: alfa-Melanosit Stimule Edici Hormon

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu DSM-5 Kriterleri.....	5
Tablo 2.	Olgu ve Kontrol Gruplarına İlişkin Sosyodemografik Özellikler	33
Tablo 3.	DEHB Olgularının Alt Tiplerinin Cinsiyetler Arası Karşılaştırılması	34
Tablo 4.	DEHB Olgularının Hastalık Şiddetinin Klinik Global İzlenim Şiddet Skalası ile Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular.....	34
Tablo 5.	DEHB Olgularının Tedavi Sonrası Klinik Global İzlenim İyileşme Skalası ile Değerlendirilmesine İlişkin Bulguları	35
Tablo 6.	Olgulara eşlik eden komorbid psikiyatrik tanılar	35
Tablo 7.	Olgu ve Kontrol Gruplarının Boy, Kilo ve Beden Kitle İndeksi	35
Tablo 8.	DEHB’li Olgular Tedavi Öncesi Ve Tedavi Sonrası Boy, Kilo ve Beden Kitle İndeksi	36
Tablo 9.	DEHB Olgularının Aldıkları Ortalama Metilfenidat Dozları	36
Tablo 10.	DEHB Olgularında OROS-metilfenidat Kullanımına Bağlı Gelişen Yan Etkiler	37
Tablo 11.	DEHB ve Kontrol Gruplarının Leptin, Ghrelin, Nesfatin, BDNF ve NPY Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	38
Tablo 12.	DEHB (tedavi sonrası) ve Kontrol Gruplarının Leptin, Ghrelin, Nesfatin, Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) ve Nöropepti Y (NPY) Düzeylerinin Karşılaştırılması	38
Tablo 13.	DEHB’li olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası Leptin, Ghrelin, Nesfatin, Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) ve Nöropepti Y (NPY) Düzeylerinin Karşılaştırılması	39
Tablo 14.	Tedavi öncesi hormon değerlerinin korelasyon ilişkisi	39
Tablo 15.	Tedavi sonrası hormon değerlerinin korelasyon ilişkisi	40

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) olan çocuk ve ergenlerde iştah ve beslenmeyi düzenleyen biyomoleküllerden leptin, ghrelin, nesfatin-1, nöropeptit Y(NPY) ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör(BDNF) seviyelerini tespit ederek tedavide kullanılan uzun salınlı metilfenidatın kullanımına bağlı olarak gelişen iştahsızlık, kilo kaybı ve/veya kilo alımında yavaşlamanın yan etkilerinin altında yatan nörobiyolojik mekanizmaları araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Polikliniği'ne başvuran DSM-5 tanı ölçütlerine göre DEHB tanısı almış olan, 6-14 yaş aralığındaki 35 çocuk ve ergen çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak yaş açısından hasta grubuyla eşleştirilmiş, 21 sağlıklı, gönüllü çocuk ve ergen alındı. Çalışmaya alınan tüm olgulara Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşamboyu Şekli (ÇDŞG-ŞY) uygulandı. Araştırma kapsamında alınan tüm çocukların ebeveynlerinden çocukları hakkında sosyodemografik veri formu doldurmaları istendi. Hasta grubuna Conners Anababa Değerlendirme Ölçeği, Conners Öğretmen Değerlendirme Ölçeği verildi. DEHB'li olgular iki ay boyunca uzun salınlı metilfenidat tedavisi aldıktan sonra Barkley Stimulan Yan Etki Değerlendirme Formu ile değerlendirildi. Sağlıklı kontrollerden alınan kan örneklerinden ve DEHB'li olguların uzun salınlı metilfenidat tedavisi öncesi ve sonrası (iki aylık tedavi sonrası) alınan kan örneklerinden plazma leptin, ghrelin, nesfatin-1, NPY ve BDNF düzeyleri ölçüldü ve biyokimya laboratuvarında Enzyme-linked immune-sorbent assay (ELISA) kitleriyle çalışıldı. Elde edilen veriler uygun istatistiksel yöntemle değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu ve yeni tanı almış tedavisiz DEHB'li olgu grubu arasında, dolaşımlarındaki leptin, ghrelin, nesfatin-1, BDNF ve NPY karşılaştırıldığında; nesfatin-1 ve NPY hariç tüm parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. DEHB'li olguların metilfenidat tedavisi sonrasındaki ölçümler ile sağlıklı kontrol grubunun ölçümleri arasında benzer bir sonuç elde edilmiş olup sadece leptin düzeyinin BKİ farklılığından etkilendiği ve BKİ'nin etkisi kontrol edilerek değerlendirildiğinde gruplar arası farklılık olduğu tespit edilmiştir. DEHB'li olguların metilfenidat tedavisi sonrasındaki yapılan

ölçümler ile tedavi öncesi yapılan ölçümler sonucunda ise; BDNF ve NPY değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da tedavi öncesine göre tedavi sonrası değerlerinin yüksek olduğu gözlenmiş olup, diğer hormon değerlerinin ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da tedavi öncesine göre tedavi sonrasında daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda hormon düzeylerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak farklılık saptanmamasının, tedavi öncesi ve sonrası vücut ağırlığında istatistiksel olarak farklılık olmamasına bağlı olabileceği düşünülmekle birlikte; bu durumun tedavi süresinin 2 ay gibi kısıtlı bir süre olmasından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür. Tüm hormon değerlerinde her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da tedavi öncesi-sonrası değerler arasında farklılıkların bulunması, tedavi süresi uzadığında bu değişikliklerin daha anlamlı olup olmayacağına dair daha geniş örneklem grupları ile daha uzun süreli tedavi sonrasında yapılacak çalışmalar ile metilfenidat tedavisine bağlı gelişen iştahsızlık ve/veya kilo kaybının altında yatan nörobiyolojik düzenekler hakkında yeni bilgiler elde edilmesini sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu, Metilfenidat, İştah, Leptin, Ghrelin, Nesfatin-1, Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör, Nöropeptit Y

ABSTRACT

Aim: This study aims to evaluate the serum levels of leptin, ghrelin, nesfatin-1, neuropeptide Y(NPY) and brain derived neurotrophic factor(BDNF) in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder(ADHD) treated with methylphenydate and investigate the neurobiological mechanisms beneath side effects of methylphenydate such as lack of appetite, weight loss and/or decrease in weight gain.

Material and Method: A total of 35 children and adolescents(aged 6-14), diagnosed as ADHD with DSM-5 diagnosis criteria, from Erciyes University Medical Faculty Child and Adolescent Psychiatry Clinic are enrolled in the study. Control group is consisted of 21 healthy children and adolescents similar to study group with age and gender. All subjects are evaluated with Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL). All parents or caregivers are asked to fill a, sociodemographic data form about their children. In the scope of the study, Conners' Parent Rating Scale, Conners' Teacher Rating Scale were requested from the parents of the children taken to the patient group. Children with ADHD evaluated with Barkley Stimulant Side Effect Evaluation Form after 2 months of extended release methylphenydate therapy. Plasma leptin, ghrelin, nesfatin-1, NPY and BDNF levels are evaluated in control group as well as patients with ADHD, before and 2 months after the treatment with methylphenydate and studied in the biochemistry laboratory using enzyme-like immune-sorbent assay (ELISA) kits. The obtained data were evaluated by appropriate statistical method.

Results: There was no statistically significant difference between healthy control group and newly diagnosed ADHD group, in terms of plasma levels of all parameters except BDNF and NPY. There are also similar results in comparison of control group and patient group after treatment, though plasma leptin levels is affected from BMI differences and there were difference between these groups when effect of BMI is controlled. Though not statistically significant, plasma BDNF and NPY levels are higher and other hormonal parameters had lower values after the treatment with extended release methylphenydate compared to values before the treatment in the study group.

Conclusion: We think there may be two reasons behind not finding any significant difference in hormone levels before and after treatment. The first reason is there were no statistical difference in body weight with treatment and the second one is duration of treatment was limited to 2 months. There were plasma level differences between before and after treatment values, though not significantly different. Thus, studies with larger study groups with extended treatment duration may reveal neurobiological mechanisms beneath loss of appetite and/or weight loss associated with methylphenydate treatment.

Key words: Attention Deficit Hyperactivity Disorder, methylphenydate, appetite, leptin, ghrelin, nesfatin-1, brain derived neurotrophic factor, neuropeptide Y

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik belirtileri ile karakterize çocukluk çağında başlayan ve büyük oranda yetişkinlikte de devam eden bir nörogelişimsel bozukluktur (1). Etiyopatolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik, biyolojik ve psikososyal etmenler suçlanmaktadır (2).

Metilfenidat piperidin türevi bir ilaç olup (3), DEHB tedavisindeki etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir. Olguların %70-80'inde semptom kontrolü sağladığı bildirilmiştir(4). İştah azalması, DEHB tedavisinde metilfenidat kullanımına bağlı en sık gözlenen yan etkilerden biridir ve ilaca uyumu azaltmaktadır. Bugüne kadar yapılmış olan çalışmalar incelendiğinde MPH kullanımı ile ilişkili iştah azalması sıklığı %10-25 olarak bildirilmiştir (5-8).

NPY mRNA ve NPY salınımı açlıkta artmakta beslenme sonrasında ise azalmaktadır(9). Nesfatin-1 ise oroksijenik olarak görev yapan NPY/AgRP nöronlarını doğrudan inhibe eden yönüyle anoreksijenik bir hormondur(10, 11). Birçok farklı fizyolojik etkisi olan ghrelinin periferik dokular üzerindeki en büyük görevi, tek açlık sinyali olmasından ileri gelir(12). Leptinin ghrelin salgılanması üzerine olan etkisi net bilinmemekle beraber, artırdığı düşünülmektedir(13). BDNF ise nörotrofik faktör olma dışında kan lipit ve glukoz profili üzerine de etkili olup iştahı baskılayıcıdır(14).

Dolayısıyla bu çalışmanın amacı Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu tanısı konulan ve daha önce bununla ilgili tedavi almamış olan çocuk ve ergenlerin

dolařımlarındaki iřtah ve beslenmeyi dűzenleyen biyomolekűllerden leptin, grelin, nesfatin-1, nűropeptit Y(NPY) ve beyin kaynaklı nűrotrofik faktűr (BDNF) seviyelerini tespit etmek, saęlıklı kontrol olgularından farklarını ortaya koymak, uzun salınımlı metilfenidat tedavisinin iřtah ve beslenmenin dűzenlenmesinden sorumlu olan bu hormonların űzerine olan etkilerini incelemek ve metilfenidat ile iřtah ve beslenmenin arasındaki iliřkiyi dűzenleyen mekanizmaları aydınlatmaktır. Konuyla ilgili literatűrde çok az çalıřma olmakla birlikte nefsatın ile yapılan bir çalıřmaya ulařılamamıřtır. Ayrıca leptin, grelin, nesfatin-1, nűropeptit Y(NPY) ve beyin kaynaklı nűrotrofik faktűr(BDNF) biyomolekűllerinin metilfenidat kullanımı ile iřtah ve beslenmenin űzerine olan etkilerini aynı anda deęerlendiren bir çalıřma yoktur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

2.1.1. Tanım, Tarihçe ve Tanı Kriterleri

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), çocukluk çağında başlayan, kişinin yaşına ve gelişim düzeyine uygun olmayan dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik belirtileri ile karakterize olan, çocukluk çağının en sık görülen psikiyatrik bozukluklarından birisidir(15).

DEHB ile ilgili ilk tanımlama 18.yy da “Kötü Çocuklar” (Bad Children) olarak yapılmış, 19.yy da ise “Fevri Delilik” (impulsive insanity), “yetersiz inhibisyon” (defektive inhibition) olarak tanımlanmıştır(16). Tıp literatüründe ise DEHB’nin günümüzde kullanılabilecek klinik bir sendrom olarak tanımlanması 20. yüzyılın başlarında Sir George Frederich Still tarafından yapılmıştır. Still’e göre bu bozukluğa sahip çocukların ileri derecede hareketli, odaklanamayan, öğrenme güçlüğü ve davranım sorunları olan bireyler olarak tanımlanmıştır. kurallara uymada güçlük, aşırı hareketlilik, dürtüsellik, dikkatsizlik, duygusal küntlük, okul başarısızlığı, aşırı saldırganlık gibi belirtileri içeren bir hastalık olarak tanımlanmıştır. DEHB “Ahlaki Kurallara Uymada Güçlük” olarak tanımlanmıştır (17).

Birinci Dünya Savaşından sonra görülen influenza pandemisinin ardından hayatta kalanlarda sıklıkla “ensefalitis letarjika” gelişmesi ve bu hastalarda davranış sorunlarının gelişmesi DEHB’ye olan ilgiyi arttırmıştır. Bu hastalarda DEHB

belirtilerine benzer hareketler saptanmış olması organik açıklamalara eğimi arttırmıştır. Bu pandemiden etkilene hastalarda olduğu gibi beyin hasarı ile hareketlilik ve dürtüsel davranışlar arasında ilişki olabileceği bildirilmiş(18). 1947 yılında Straus ve arkadaşları beyin hasarı ile huzursuzluk, hareketlilik dürtüsellik arasında ilişki olduğunu vurgulamış ve bu durumu “Minimal Beyin Hasarı Sendromu” olarak adlandırmıştır(17).

1968’de Amerikan Psikiyatri Birliği DSM-II’de bu bozukluğu “Çocukluktaki Hiperkinetik Sendrom” olarak tanımlamasıyla tanı ile ilgili bilimsel sınıflandırma çabaları başlamıştır.

DSM III ‘de “dikkat eksikliği bozukluğu” olarak tanımlanmış ve hiperaktivitesi olan ve hiperaktivitesi olmayan olarak iki gruba ayrılmıştır. Temel belirtiler; hiperaktiviteli ya da hiperaktivitesiz olarak iki gruba ayrılmıştır. Hastalığın temel belirtileri "dikkat eksikliği", "dürtüsellik" ve "hiperaktivite" olarak belirlenmiştir. DSM –III-R’ de “Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu” olarak adlandırılmıştır(18).

Bozukluk ve DSM IV’de “Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu” olarak adlandırılmaya devam edilmiştir ve ‘Yıkıcı Davranım Bozuklukları’ başlığı altına alınmıştır. DEHB/ karışık tip, DEHB/ dikkat bozukluğunun önde olduğu tip ve DEHB/ hiperaktivitenin önde olduğu tip olmak üzere DEHB DSM IV’de 3 alt gruba ayrılmıştır.

DSM-IV’e göre DEHB belirtileri iki grupta ele alınmaktadır; dikkatsizlik ve hiperaktivite/dürtüsellik belirti grupları, ve her bir grupta 9 belirti yer almaktadır. Tanı için gruplardan en az 6 ya da daha fazla belirtinin varlığı, bu belirtilerin en az 6 aydır devam etmesi, birden fazla ortamda görülmesi ve 7 yaşından önce başlaması gerekmektedir(19-21).

DSM V Mayıs 2013 te yayınlanmıştır ve DEHB tanısında birtakım değişiklikler getirilmiştir (21). DSM-IV’te “Genellikle İlk Kez Bebeklikte, Çocuklukta ve Ergenlikte Tanısı Konan Bozukluklar” alt başlığında iken DSM V ‘te “Nörogelişimsel Bozukluğu” başlığının altına alınmıştır. Başlangıç yaş kriteri 12 yaş öncesi olarak değiştirilmiştir. DSM-4 TR’ye göre “Geçmişte tanı kriterlerini tam karşılarken, son 6 aydır tanı kriterleri tam karşılanmıyor ve var olan belirtiler halen sosyal, akademik ve mesleki işlevselliği olumsuz etkiliyor” şeklinde kodlanan ‘Kısmi Remisyon’ yerine hafif, orta, ağır şeklinde “Şimdiki Şiddet” tanımı gelmiştir (21). Ayrıca DSM V’te “A” tanı ölçütünde 17 yaş ve üzerindeki için aranan 6 kriter şartı 5 kritere düşürülmüştür (21).

Tablo 1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu DSM-5 Kriterleri

A- Aşağıdakilerden (1) ve/ya da (2) ile belirli, işlevselliği ya da gelişimi bozan, süregiden bir dikkatsizlik ve /ya da aşırı hareketlilik–dürtüsellik örüntüsü: 1.Dikkatsizlik: Gelişimsel düzeye uygun olmayan ve toplumsal ve okulla/işle ilgili etkinlikleri doğrudan olumsuz etkileyen, aşağıdaki altı yada daha çok belirti en az altı ay sürmektedir. Not: Belirtiler, yalnızca, karşıt olmanın, karşıt gelmenin, düşmancıl tutumun ya da verilen görevleri ya da yönergeleri anlayamamanın bir dışı vurumu değildir. Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde (17 yaşında ve daha büyük olanlarda) en az beş belirti olması gerekir. a) Çoğu kez, ayrıntılara özen özen göstermez ya da okul çalışmalarında, işte ya da etkinlikler sırasında yanlışlar yapar. b) Çoğu kez, iş yaparken ya da oyun oynarken dikkatini sürdürmekte güçlük çeker. c) Çoğu kez, doğrudan kendisine doğru konuşulurken, dinlemiyor gibi görünür. d) Çoğu kez, verilen yönergeleri izlemez ve okluda verilen görevleri, sıradan günlük işleri ya da sorumlulukları tamamlayamaz. e) Çoğu kez, işleri ve etkinlikleri düzenlemekte güçlük çeker. f) Çoğu kez, sürekli zihinsel çaba gerektiren işlerden kaçınır, bu tür işleri sevmez ya da bu tür işlere girmek istemez. g) Çoğu kez, işi ya da etkinlikleri için gerekli nesneleri kaybeder. h) Çoğu kez, dış uyaranlarla dikkati kolaylıkla dağılır. i) Çoğu kez, günlük etkinliklerde unutkanlır. 2.Aşırı hareketlilik ve dürtüsellik: Gelişimsel düzeye uygun olmayan ve toplumsal ve okulla/işle ilgili etkinlikleri doğrudan olumsuz etkileyen, aşağıdaki altı (ya da daha çok) belirti en az altı aydır sürmektedir. Not: Belirtiler, yalnızca, karşıt olmanın, karşı gelmenin, düşmancıl tutumun ya da verilen görevleri ya da yönerge leri anlayamamanın bir dışıvurumu değildir. Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde (17 yaşında ve daha büyük olanlarda) en az beş belirti olması gerekir. a) Çoğu kez, kıpırdanır ya da ayaklarını vurur ya da oturduğu yerde kıvrınır. b) Çoğu kez, oturması beklendiği durumlarda oturduğu yerden kalkar. c) Çoğu kez, uygunsuz ortamlarda, ortalıkta koşuturur durur ya da bir yerlere tırmanır. (Not: Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, kendini huzursuz hissetmekle sınırlı olabilir.) d) Çoğu kez, boş zaman etkinliklerine sessiz bir biçimde katılamaz ya da sessiz bir biçimde oynayamaz. e) Çoğu kez, “her an hareket halinde”dir, “motor takılmış” gibi davranır. f) Çoğu kez aşırı konuşur. g) Çoğu kez, sorulan soru tamamlanmadan yanıtını yapıştırır. h) Çoğu kez sırasını bekleyemez. i) Çoğu kez, başkalarının sözünü keser ya da araya girer. B- On iki yaşından önce birkaç dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik- dürtüsellik belirtisi olmuştur. C- Birkaç dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik–dürtüsellik belirtisi iki ya da daha çok ortamda vardır. D- Bu belirtilerin, toplumsal, okulla ya da işle ilgili işlevselliği bozduğuna ya da işlevselliğin niteliğini düşürdüğüne ilişkin açık kanıtlar vardır. E- Bu belirtiler, yalnızca, şizofreni ya da psikozla giden bir bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz. Olup olmadığını belirtiniz: 314.01(F90.2) Bileşik görünüm: Son altı ay içinde, hem A1 (dikkatsizlik), hem de A2 (aşırı hareketlilik/dürtüsellik) tanı ölçütleri karşılanmıştır. 314.00(F90.0) Dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm: Son altı ay içinde, A1 (dikkatsizlik) tanı ölçütü karşılanmış, ancak A2 (aşırı hareketlilik/dürtüsellik) tanı ölçütü karşılanmamıştır. 314.01(F90.1) Aşırı hareketliliğin/dürtüsellüğün baskın olduğu görünüm: Son altı ay içinde, A2 (aşırı hareketlilik/dürtüsellik) tanı ölçütü karşılanmış, ancak A1 (dikkatsizlik) tanı ölçütü karşılanmamıştır. Varsa belirtiniz: Tam olmayan yatışma gösteren: Daha önceden bütün tanı ölçütleri karşılanmış olmakla birlikte, son altı içinde bütün tanı ölçütlerinden daha azı karşılanmıştır. Ve belirtiler bugün için de toplumsal, okulla ya da işle ilgili işlevsellikte bozulmaya neden olmaktadır. O sıradaki ağırlığını belirtiniz: Ağır olmayan: Tanı koymak için gerekli belirtilerden, varsa bile, biraz daha çoğu vardır ve belirtiler toplumsal ya da işle ilgili işlevselliği çok az bozmaktan öteye gitmemiştir. Orta derecede: Belirtiler ya da işlevsellikteki bozulma “ağır olmayan” la “ağır” arasında orta bir yerdedir. Ağır: Tanı koymak için gerekli belirtilerden çok daha çoğu ya da birkaç, özellikle ağır belirti vardır ya da belirtiler toplumsal ya da işle ilgili işlevselliği ileri derecede bozmuştur.
--

2.1.2. Epidemiyoloji

DEHB'nin epidemiyolojisi konusunda tüm dünyada birçok araştırma yapılmıştır. Bu araştırmalarda farklı tanı sistemleri kullanılması nedeni ile sonuçlar arasında farklılıklar görülmektedir.

DEHB'nin sıklığının belirlenmesine yönelik yapılan prevalans çalışmalarında %0,2-%0,9 ile %19,8-%27 gibi birbirinden farklı değerler bildirilmektedir(22). DEHB'nin tüm dünyadaki ortalama prevalansı ile ilgili son yıllarda yapılan oldukça kapsamlı 2 metaanaliz çalışmasında % 5,29, %5,9-7,1 şeklinde sonuçlar elde edilmiştir(23, 24). Farklı epidemiyolojik çalışmalarda ise DEHB prevalansı %1-20 gibi bir aralıkta ve değişen oranlarda bildirilmektedir (23). 27 ülkeden 41 çalışmanın dâhil edildiği bir meta analiz çalışmasında çocuk ve ergenlerde psikiyatrik bozuklukların sıklığının araştırılmış olup bu oran %13,4 olarak saptanmıştır, ortalama DEHB prevalansı ise %3,4 olarak bulunmuştur(25). Amerikan Psikiyari Birliği verilerine göre ise DEHB tanılı çocuk oranı %3–7 arasındadır(15, 26).

Türkiye'de son yirmi yıl içinde DEHB epidemiyolojisi alanında çalışmalar yürütülmektedir. Ülkemiz de DEHB prevalansı okul öncesi dönemde %3-6, ilköğretim ve ortaokul döneminde %3-10 arasında olduğu bildirilmiştir (27). Gül ve ark.'nın 6-12 yaş arası okul çocukların kapsayan bir çalışmada DEHB prevalansı %8,6 olarak bulunmuş, erkek/kız oranı ise 3.5/1 olarak belirlenmiştir (28). Başka bir çalışmada, 6-15 yaş arası ilköğretim öğrencisinde aile ve öğretmen ölçekleri ile ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre hazırlanan formlarla yapılan çalışmada DEHB sıklığı % 8,1 olarak hesaplanmıştır (29). Tahiroğlu ve ark.'nın DEHB tanısı almış olan çocuklar arasında yaptıkları bir çalışmada, kızlarda dikkat eksikliği önde olan tipin daha sık olduğu, erkeklerde ise aşırı hareketliliğin baskın olduğu tipin önde olduğu belirtmişlerdir (30).

Yapılan araştırmaların çoğunda DEHB dikkat eksikliği baskın tipin diğer alt tiplere oranla daha sık görüldüğü; dikkat eksikliği baskın tipi sırasıyla DEHB kombine tip ve DEHB hiperaktivite-impulsivite baskın tipin izlediği saptanmıştır. Erkeklerde her 3 alt tipin kızlara oranla daha sık görüldüğü belirlenmiştir. Kızlarda DEHB dikkat eksikliği baskın tip diğer alt tiplere oranla daha sık görülmektedir(31).

Klinik örneklem ve epidemiyolojik örneklem çalışmaları DEHB'nin erkeklerde kızlardan daha sık görüldüğü saptanmıştır. Yapılan geniş örneklemli bir çalışmada DEHB'nin erkeklerde kızlardan 2,5 kat fazla görüldüğü bildirilmiştir; 1978-2005 yılları arasındaki araştırmaların derlendiği bir meta analiz çalışmasında ise DEHB prevalansının erkeklerde kızlara göre 2,4 kat fazla olduğu gösterilmiştir(23, 32). Kızlarda dikkatsizlik, depresyon, kaygı bozuklukları ve kognitif sorunların daha sık olması ve erkeklere göre daha az davranışsal sorunlara rastlanması nedeni ile kızların erkeklere oranla tedavi başvuru sıklığının daha düşük olduğu düşünülmektedir (33).

Uzun dönem izlem çalışmalarında DEHB tanısı almış çocukların %40-60'ında DEHB belirtilerinin devam ettiği tespit edilmiştir(34, 35). Erişkin DEHB sıklığının araştırıldığı geniş örneklemli bir çalışmada DEHB prevalansının erişkinlerde %2,5-4,4 arasında olduğu bulunmuştur(36). DEHB belirtileri ve prevalansı yaşa bağlı azalmaktadır(37). Erişkinlerde ve çocuklarda DEHB prevalansını araştıran bir çalışmada erişkin DEHB sıklığı %3, çocuk ve ergen DEHB sıklığı % 6 olduğu bildirilmiştir (37).

2.1.3. Etiyoloji

DEHB, etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte temel olarak genetik, biyolojik, çevresel ve psikososyal nedenlerin DEHB'nin ortaya çıkmasında rol oynadığı düşünülmektedir(38). DEHB farklı patolojilerin ortak semptomatolojisi olarak nitelendirilmekte olup; her olguda diğerinden farklı bir neden etkili olabildiği gibi aynı olguda farklı etkenler bir arada olabilmektedir (39).

2.1.3.1. Genetik ve Aile Çalışmaları

DEHB en yüksek kalıtılabilirlik gösteren psikiyatrik bozukluklardandır(40). Yapılan aile çalışmalarında DEHB'li çocukların akrabalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında DEHB sıklığının arttığı, benzer şekilde evlat edinme çalışmalarında da evlat edinen ebeveynlerle karşılaştırıldığında biyolojik ebeveynlerde DEHB sıklığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir(41).

DEHB tanısı almış çocukların ebeveynlerinde DEHB riski 2-8 kat arttığı, kardeşlerinde de benzer oranda risk artışı söz konusu olduğu bildirilmiştir(40). Tek yumurta

ikizlerinde dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik belirtileri için konkordans %59-92 iken, çift yumurta ikizlerinde ise %29-42'dir. (40, 42).

2.1.3.1.1. Moleküler Genetik Çalışmalar

DEHB'de gen araştırmaları daha çok dopaminerjik sistem üzerine çalışılmıştır. Birçok çalışmada dopamin reseptör genleri, dopamin beta hidroksilaz ve katekolamin-o-metil-transferaz (COMT) ve genleri ile DEHB arasında ilişki gösterilmiştir(43-45). Bu alanda en fazla yapılmış olan moleküler genetik çalışmaları arasında en fazla ilişki bulunan genler; Dopamin D2-D3-D4-D5 reseptör genleri ve Dopamin taşıyıcı reseptör geni (DAT)'dir(46-49). DAT 1, stimulanların dopamin taşınması üzerine etkilerinin sağlandığı protein bölgesidir (50). Stimulanlar dopamin taşıyıcısını inhibe ederek ve sinaptik aralıktan dopaminin geri alımını engelleyerek etki ettiği düşünülmektedir (49).

Ülkemizde son yıllarda yapılan çalışmalarda da DRD4, DRD5 ve DAT-1 genlerinin DEHB ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (51). Yapılan genom taraması çalışmaları sonucu; 5p12,10q26, 12q23, 16p13,15q15, 7p13, 9q33, 17p11 locuslarıyla DEHB arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte en çok 17p11 bölgesi ile ilişki gösterilmiştir (40, 43, 52, 53).

Hedef gen çalışmalarında ADRA2A, SLC6A3, SNAP 25, COMT, BDNF, NOS-1 genlerinin DEHB patogenezi, yatkınlık, klinik görünüm ve tedaviye cevap ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (54).

2.1.3.2. Nörokimyasal Çalışmalar

DEHB'de etyolojiden sorumlu olabilecek tek bir nörotransmitter belirlenememiştir. DEHB ile en fazla ilişki kurulan nörotransmitterler dopamin (DA) ve Noradrenalin (NA) 'dır. DA ve NA uyanıklık, dikkat, konsantrasyon ve bunlarla ilgili motivasyon gibi bilişsel işlevlerde önemlidir(55). NA ve DA düzeylerinin optimal olması, yürütücü işlevler ve dikkatin sürdürümü için gereklidir.

DA konsantrasyonu DEHB ile ilişkili olan Kortiko-striato-talamik bölgelerde yüksektir. DA, D1, D2 ve D5 reseptörleri aracılığı ile Prefrontal korteks (PFC) fonksiyonlarını gerçekleştirmektedir (56). Bu bölgelerde DA seviyesindeki bozulmalar hiperaktivite, dikkatsizlik, diskinezi, tikler ve kendine zarar verme davranışını ortaya çıkardığı

bilinmektedir (56). DEHB tedavisinde kullanılan ilaçların ortak özellikleri artmış DA salınımı ve indirekt olarak artmış lokus seruleus noradrenerjik inhibisyonu yaparak etkilerini göstermektedir(57).

NA ile ilgili yapılan çalışmalarda, NA seviyelerindeki artma ya da azalmanın dikkati etkilediği bildirilmiştir. NA postsinaptik $\alpha 2A$ reseptörleri üzerinden üzerinden prefrontal korteks işlevlerini iyileştirir. DEHB tedavisinde kullanılan $\alpha 2A$ agonistleri olası teröpotik etkilerini davranışın prefrontal korteks kontrolünü güçlendirerek yapar (56).

NA ve DA dışında serotoninin hastalığın ortaya çıkmasında rol aldığı ileri sürülmüştür. Serotonerjik (5-HT) sinir iletimindeki eksiklikler sıkça değişen dikkat ve hafıza süreçleriyle bağlantılıdır (58). Hawi ve arkadaşları, DEHB tanısı alan hastalarda 5-HT reseptörlerini içeren HTR(1B) ve HTR(2A) genleri taramışlardır ve bu çalışmanın sonucunda serotonin sisteminin DEHB'nin ortaya çıkmasında önemli olabileceğini iddia etmişlerdir. Dopamin hidroksilaz ve monoaminoksidaz genlerinin de DEHB nin etyolojisinde rolü olabileceğini ileri süren çalışmalar bulunmaktadır (56, 57).

2.1.3.3. Nörogörüntüleme Çalışmaları

DEHB'in etiyolojisini ortaya koyabilmek için birçok çalışma yapılmıştır ve bunların bir kısmı nörogörüntüleme çalışmalarıdır. Bununla birlikte bu çalışmaların sonuçları hangi beyin bölgesinin işlev kaybının DEHB'ye özgü olduğu hakkında net bilgi sunmamakla birlikte güçlü kanıtlar öne sürmektedir (59).Ancak henüz beyin görüntüleme çalışmalarının sonuçları hangi beyin bölgesi ya da bölgelerinin işlev kaybının DEHB'ye spesifik olduğu hakkında net bir veri sunmamakla beraber güçlü kanıtlar öne sürmektedir(59).

Yapısal MRG çalışmalarında DEHB'li hastalarda total beyin hacminde azalma, kortikal kalınlıkta incelme ve beyaz cevher mikro yapısında yaygın bozulmalar olduğu, PFK, korpus kallozum, serebellum, kaudat nukleus, globus pallidus, ve striatal alanlarda volümün düşük olduğu bildirilmiştir(60). DEHB'li olgularda sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, DEHB hastalarının total beyin hacminin %2,5, total gri cevher hacminin %3 daha küçük olduğunu, beyaz cevher hacminin ise farklılaşmadığını göstermiştir(61). Stimulan tedavisi almayan DEHB'li bireylerde hacim küçüklüğünün

daha belirgin olduğu, stimulan tedavisi ile beyin gelişiminin olumlu etkilediği ileri sürölmüştür(49) Erişkin DEHB hastaları ile yapılan bir çalışmada ise anterior singulat kortekte hacimsel defisit izlendiği, ve kalıcı DEHB belirtileri ile bu hacim kaybının ilişkili olabileceği ileri sürölmüştür, stimulan kullanımının DEHB'deki dismorfolojiyi azaltarak yapısal normalizasyonu sağladığı belirtilmiştir.(62).

DEHB'li hastalarda yapılan fMRG çalışmalarında fronto-striatal, fronto-paryetal ve frontoserebellar bölgelerde azalmış aktivasyon saptanmıştır(63). Çocuk/ergen ve yetişkin hastalarında dahil edildiği yürütücü işlev, dikkat ve ödöl görevleri verilerek fMRG yöntemi ile yapılan çalışmaların dahil edildiği bir metaanaliz çalışmasında bilateral ventral ve DLPFK/inferior frontal korteks (IFK), bazal ganglia, talamus, anterior singulat korteks (ASK) ve suplementar motor alan (SMA)'nın da içinde bulunduğu sağ fronto-temporo-paryetal ağda azalmış aktivasyon olduğu gösterilmiştir(64). Uytun ve ark. nın DEHB ve Davranım Bozukluğu(DB) tanısı alan erkek çocuk ve adölesan hastalarında Default mode network aktivitesi ve nöropsikolojik profilini inceledikleri bir çalışmada; DEHB'e DB eşlik eden hastalarda DEHB tanısı alan hastalar ile karşılaştırıldığında, sol angular girus ile dorsal posterior singulat korteks arasındaki istirahat aktivitesi daha yüksekken, sağ angular girus ile dorsal posterior singulat korteks arasındaki istirahat aktivitesinin daha düşük olduğu bulunmuştur (65).

Literatürde çocuklarda az sayıda yapılmış SPECT ve PET çalışmaları mevcut olup; DEHB tanısı almış çocuklarda yapılmış SPECT çalışmaları sonucunda striatal perfüzyonda azalma saptanmıştır(64).Bununla birlikte metilfenidat verilerek yapılan diğer çalışmalarda dorsolateral prefrontal korteks, kaudat ve talamusda bilateral serebral perfüzyonda artma olduğu gösterilmiştir(66). DEHB tanılı çocuklarda DTG tekniği kullanılarak beyaz madde bütönlüğünü değerlendirmek için yapılan ilk görüntöleme çalışması Ashtari ve ark. tarafından yapılmış olup, DEHB'li olgular ile sağlıklı kontrolleri beyaz madde bütönlüğü açısından karşılaştırmışlardır. DEHB'li olgularda kontrol grubuyla kıyaslandığında 3 sağ ve 3 sol hemisferde olmak üzere 6 anatomik alanda (Sağ premotor, capsula interna cornu anterior veya sağ frontokorticostrıal, sağ serebral pedunkul, sol orta serebellar pedunkul, sol cerebellum sol parieto-okspital alanlar) azalmış fraksiyonel anizotropi (FA) değerleri tespit etmişlerdir. Conners dikkat eksikliği ölçeği ile serebellar FA değerleri arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Bu

bulgular DEHB’li olgularda kortikopontocerebellar döngüde gelişim anomalisi olabileceğini düşündürmüştür(67).

2.1.3.4. Nörofizyolojik Çalışmalar

DEHB’li çocukların elektroensefalografi (EEG)’lerinde DEHB’li hastalarda %5-7 oranında epileptiform desarjlar görülmekte ve bu deşarjların nöronal gelişimi ve fonksiyonu bozarak geçici ya da kalıcı davranıssal ve kognitif bozukluklara yol açtığı ileri sürülmüştür. DEHB tanısı almış 476 okul çocuğunun dahil edildiği bir çalışmada EEG bozukluk oranı %6,1 olarak bulunurken bu oran normal kontrollerde %3,5’tir(68). Aldemir ve ark. çocuklarda DEHB alt-tiplerindeki EEG dalgalarının ortalama güçlerinin spektral analiz farklılıklarını, frekans domain analizi ile araştırmışlardır. DEHB’nin hem dikkat eksikliği alt-tipindeki hastalar hem de kombine alt-tipteki hastalar, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında delta ve teta bantlarının ortalama güçleri daha yüksek bulunmuştur. Delta/beta oranında artış yalnızca dikkat eksikliği alt-tip ile kontrol grubu arasında tespit edilirken, delta/beta ve teta/delta oranları karşılaştırıldığında yalnızca kombine alt-tip ile kontrol grubu arasında fark tespit edilmiştir(69).

2.1.3.5. Psikososyal etkenler

DEHB etyolojisinde psikososyal etkenler DEHB etyolojisinde doğrudan etken değildir, bununla birlikte altta yatan biyolojik yatkınlığı arttırdığı düşünülmektedir. DEHB’li hastalarda sağlıklı kontrollerle kıyasla daha fazla parçalanmış aile yapısı, anne ve/veya babada psikiyatrik hastalık öyküsü vardır(35). Yetişkinlik döneminde DEHB belirtilerin devam etmesinde, anne babanın suçlu olması, anne babada psikiyatrik hastalık olması, düşük sosyoekonomik düzey, ailede suç oranının yüksek olması ve çocuk istismarı gibi risk etkenlerinin rol oynadığı belirtilmiştir. Koruyucu etmenler olarak yüksek zeka ve çocuğa tutarlı davranma bildirilmiştir (70, 71). Yapılan çalışmalarda annenin gebelik öncesi ya da gebelik sırasındaki tıbbi ve psikolojik durumu, gebelikte sigara ve alkol kullanma durumu, beslenme bozuklukları, intrauterin enfeksiyonlar, zor doğum gibi doğum komplikasyonları, düşük doğum ağırlığı prematürite ve postmatürite çocuktaki DEHB için risk oluşturduğu gösterilmiştir(72-74).

2.1.3.6. Biyokimyasal ve Çevresel Etkenler

Çevresel etkenlerden kurşun, civa poliklorinatlı bifeniller gibi toksinler ile bazı vitamin ve mineral eksiklerinin de DEHB etyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (75).

DEHB belirtileri ile ferritin seviyesi arasında ilişkiyi araştıran bir çalışmada DEHB’li çocuklarda kontrollere göre kan ferritin seviyesinin düşük olduğu, düşük ferritin seviyesi belirti şiddeti ile orantılı olduğu, bununla birlikte bilişsel işlevlerle ilişkili olmadığı gösterilmiştir (76).

Prenatal dönemde cıvaya ya da poliklorinatlı bifenillere bebeklerde fiziksel bozukluklar ile birlikte dikkat ve bellek ile ilgili sorunlar da ortaya çıkmıştır (77). DEHB ile kurşun arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda; düşük ya da yüksek kan kurşun seviyesi ile düşük zeka puanı ve yürütücü işlev bozukluğu olduğu gözlenmiştir (78, 79). DEHB belirtileri ile ilişkili olabilecek gıda maddeleri arasında en çok araştırma şeker, boya maddeleri, koruyucular ve esansiyel yağ asitleri üzerine yapılmıştır(80). Sağlıklı kontrollere kıyasla DEHB’li çocukların serum serbest yağ asitleri seviyeleri daha düşük olduğu bulunmuştur (81).

2.1.4. Klinik görünüm ve değerlendirme

DEHB klinik bir tanı olup, alınan öykü ve psikiyatrik muayene sonucunda konulur. DEHB tanısını kesinleştirmeye yönelik herhangi bir laboratuvar ya da özgün bir tanı testi yoktur. Aile ve çocuk görüşmeleri, klinik gözlem, semptomların şiddetinin ölçülmesi ve zihinsel gelişim düzeyinin saptanması amacı ile bazı ölçekler ve bilişsel testler tanı aracı olarak kullanılmaktadır(27, 82).

DEHB belirtileri yaşla birlikte değişkenlik göstermektedir. DEHB’li çocuklarda; okul öncesi dönemde aşırı hareketlilik, motor huzursuzluk daha ön planda iken okul çağındaki çocuklarda dikkatlerini toplamada güçlük, kurallara uymama, sorumluluklarını yerine getirememe, ödevlerini tamamlamama ve hiperaktivite ön plandadır. Bu yaş grubunda ayrıca oyun kurallarını öğrenememe, eşya ve oyuncaklarını sık kaybetme, dürtüsellik nedeni ile sıra bekleyememe ve acelecilik, riskli aktivitelere yönelmeleri nedeniyle sık sık kaza geçirme gibi semptomlar görülmektedir(83).

Ergenlik döneminde genellikle önce hiperaktivite sonra da dürtüsellik belirtilerinde azalma görülür ancak dikkat eksikliği devam eder(84)

Erişkin dönemde dikkat dağınıklığı ve dikkatini sürdürmemeye önde gelen belirtidir. Bu kişiler zamanı ayarlama, plan yapmakta, başladıkları işi bitirmekte zorluk yaşadıkları için genellikle başarısız olurlar. Erişkinlikte hiperaktivitede daha çok kendini iç huzursuzluk olarak gösterir. İç huzursuzluğu çok konuşma, aşırı spor yapma, alkol- madde kullanma ile sonuçlanabilir. Dürtüsellik kendini; öfke kontrol güçlüğü, sık iş değiştirme, uygunsuz cinsel davranışlar şeklinde kendini gösterir. Bu kişilerde dikkat sorunları ve dürtüsellığe bağlı kaza ve yaralanmalar topluma göre daha sık görülmektedir(85-87).

Ayrıca, erişkin dönemde klinik tablonun şekillenmesinde; hiperaktivite, dürtüsellik, dikkatsizlik belirtilerinin şiddeti, hastalığın süresi, ailesel özellikler, sosyal çevre, bilişsel düzeyin önemli olduğu düşünülmektedir (88).

2.1.5. Ayırıcı tanı ve eşlik eden tanılar

2.1.5.1. Ayırıcı tanı

DEHB birçok psikiyatrik bozuklukla ortak belirtiler taşır. DEHB ayırıcı tanısında; duygu durum bozuklukları, alkol- madde kullanım bozuklukları, anksiyete bozuklukları ve başta sınırda kişilik bozukluğu olmak üzere kişilik bozuklukları en çok dikkat edilmesi gereken bozukluklardır (89).

Ayrıca karşıt olma karşıt gelme bozukluğu, davranım bozukluğu, öğrenme bozuklukları, dil bozuklukları, yaygın gelişimsel bozukluklar tik bozuklukları, madde kullanım travma sonrası stres bozukluğu ve zeka geriliği gibi psikiyatrik bozukluklar; ihmal ya da istismar gibi psikososyal durumlar ayırıcı tanıda önemlidir(90).

Tıbbi durumlardan; işitme ve görme sorunları, epilepsi, genetik anormallikler, tiroid hormon düzensizlikleri, ağır metal zehirlenmesi ile ayırıcı tanı yapılmalıdır(91).

2.1.5.2. Eşlik Eden Tanılar

DEHB psikiyatrik bozukluklarla yüksek oranda birliktelik göstermektedir. DEHB'li çocuk olguların en az %50'sinde başka bir eştanı bulunmaktadır. DEHB psikiyatrik

bozukluklarla yüksek oranda birliktelik gösteren bir bozukluktur. Karşıt olma karşı gelme bozukluğu (KOKGB), davranım bozukluğu (DB), anksiyete bozuklukları, gelişimsel koordinasyon bozukluğu (GKB), otizm spektrum bozuklukları (OSB), depresyon, tik bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk (OKB), öğrenme bozuklukları DEHB ile en sık birliktelik gösteren psikiyatrik bozukluklardır (92).

Yapılan çalışmalarda KOKGB en sık görülen komorbid hastalık (%33-50) olduğu, ergenlik döneminde major depresyon ile ilişkili olduğu, DB ve antisosyal kişilik bozukluğu gelişme riskini arttırdığı bildirilmiştir (93, 94). DEHB’de anksiyete bozuklukları komorbiditesi % 28-46’dır ve en sık agorafobi, basit fobi, ayrılık anksiyetesi bozukluğu, sosyal fobi ve obsesif kompulsif bozukluk eşlik etmektedir (94). Tik bozukluğu olan çocuk ve ergenlerin yaklaşık yarısında DEHB komorbid iken DEHB olanların yaklaşık %20’sine tik bozuklukları eşlik etmektedir (95). DEHB ve öğrenme güçlüğü’nün birlikteliği kullanılan tanımlama aracının farklılığına göre %10-90’dır (96).

DEHB’nin erişkinlik döneminde başka bir psikiyatrik bozukluk olmaksızın tek başına görülme oranı %23-40’tır. %87’sinde bir, %67’sinde birden fazla bozukluk eşlik etmektedir (97). DEHB’li erişkinlerde duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları, madde kötüye kullanım ve kişilik bozuklukları sıklığı artmıştır ve tanılma ve tedavi anlamında klinik görünümü karmaşıktır (97).

Komorbiditenin eşlik ettiği olgularda DEHB semptom şiddetinin ve ailesel psikopatoloji ve işlev bozukluğunun daha fazla olduğu, tedavi uyumunun ve yanıtının daha olumsuz olması nedeniyle de DEHB seyrinin daha ağır olabileceği düşünülmektedir (98).

2.1.6. Tedavi

DEHB’de birincil tedavi seçeneği farmakolojik tedavidir. Farmakolojik tedavide psikostimulan ilaçlar ve psikostimulan dışı ilaç seçenekleri kullanılmaktadır. Bununla birlikte, hasta ve aile eğitimi, davranışsal ve bilişsel yaklaşımlar da kullanılmaktadır (99).

2.1.6.1. Farmakolojik Tedavi

2.1.6.1.1. Psikostimulanlar

DEHB tedavisinde bilimsel olarak kanıtlanan en etkin ilaç grubu psikostimulanlardır. Hastaların %70-80'inde etkin bir semptom kontrolü sağlamaktadır(100). Amfetamin tuzları ve metilfenidat (MPH), stimülan grubu ilaçlardan DEHB tedavisinde onay alan iki grup ilaçlardır. Psikostimulanlar DEHB'nin çekirdek belirtileri olan hiperaktivite, dikkatsizlik ve dürtüselliğin yanı sıra yıkıcı davranım bozukluğu belirtileri, akademik başarı ve sosyal ilişkiler üzerine de olumlu etkileri vardır (100).

2.1.6.1.2. Psikostimulan dışı ilaçlar

ATOMOKSETİN (ATX);DEHB tedavisinde kullanımı FDA tarafından onaylanan ilk ve tek nonstimulan ilaç atomoksetindir. Atomoksetin prefrontal kortekste seçici presinaptik noradrenalin taşıyıcılarının inhibe ederek, bu alanda NA ve DA miktarlarını yaygın olarak artırır. Bununla birlikte subkortikal alanda NA düzeyini arttırırken, DA düzeyini etkilemez (101).

ALFA-2 AGONİSTLER; Guanfazin ve Klonidin 6 yaş üstü çocuk ve ergenlerde DEHB tedavisinde kullanımları FDA tarafından onaylanmıştır. Stimulanlara yanıt alınamayan, yan etki gelişen ya da kronik tik bozukluğu olan olgularda tercih edilebilmektedir. Stimulanlara oranla etki boyutlarının daha düşüktür. Bununla birlikte stimulan tedavisine eklendiklerinde plaseboya oranla %25 daha fazla klinik düzelme bildirilmiştir(102-104).

2.1.7. Metilfenidat Tedavi, Özellikleri, Büyüme ve İştah Üzerine Etkileri

Metilfenidat piperidin türevi uyarıcı bir ilaçtır. Metilfenidat özellikle prefrontal korteks ve striatum bölgelerinde DA ve NA'nın geri alımını engelleyerek sinaptik alana salınımlarını artırır. Ayrıca kortikal alanlarda asetilkolin düzeyini de arttırdığı bildirilmiştir(3).

Metilfenidatın (MPH), hızlı (IR-MPH) ve yavaş salınımlı(OROS-MPH) olmak üzere iki formu bulunmaktadır. Hızlı salınımlı formunun etkisi 30 dakika içinde ortaya çıkmakta ve dört-altı saat içinde sonlanmaktadır. Bu sebepten dolayı günlük doz 2-3 doza

bölünerek kullanılmaktadır. Kısa etkili metilfenidatın çocuk ve ergenler için maksimum dozu 60 mg/gün olup ortalama etkin dozu 20-30mg'dır (91, 101). OROS metilfenidat (OROS-MPH) uzun etkili ve yavaş salınımlı metilfenidat preparatıdır ve ozmotik basıncı kullanarak gün içinde kontrollü bir hızda metilfenidat salınımını sağlar(100). OROS-MPH'nın etki süresi 11-12 saattir, tavsiye edilen günlük dozu 0,3-1 mg/kg ve çocuklarda en yüksek doz olarak 54-72 mg/gün önerilmektedir(23).

Psikostimulan ilaçların etkinliği DEHB'da meta-analizler ve klinik çalışmalarda kanıtlanmıştır. Yapılan çalışmalarda uzun etkili ilaçların DEHB belirtilerini daha iyi kontrol edebildiği, KOG belirti şiddetini kısa etkili ilaçlara göre daha fazla azalttığı ve ilaç uyumunun daha iyi olduğu bildirilmiştir(105). Bu nedenlerden dolayı son tedavi algoritmalarında OROS-metilfenidat ilk seçenek ilaç olarak önerildiği dikkat çekmektedir(106). Steele ve ark.'ı 147 DEHB'li çocukta OROS-MPH ve IR-MPH tedavisinin etki ve yan etkilerini karşılaştırdıkları bir çalışmada OROS-MPH karşıt olma belirtilerindeki azalma IR-MPH tedavisine göre anlamlı olarak üstün bulunmuş, iki ilacın da iyi tolere edildiği ve benzer yan etki olduğu bildirilmiştir(105). Mark ve ark.(2003)'nın OROS-MPH tedavi dozunun DEHB semptomları ve yan etkileri üzerine etkisi ile DEHB altipleri arasında potansiyel ilişkisini araştırdıkları çalışmalarda DEHB kombine tip' te lineer doz-yanıt ilişkisi bildirirken; DEHB dikkat eksikliği baskın tip'te düşük dozlarda daha optimal yanıt izlendiği, ayrıca aile ölçeklerinde yüksek dozların uykusuzlukta artış ve iştahta azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(107).

Metilfenidat tedavisinin büyüme üzerine olan etkisini araştıran birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen bu konuda net bir konsensus oluşmamıştır. Bu tedaviler sonucu görülen çoğu yan etki hafif, geçici veya doz ayarlaması ile azalsa da, bu ilaçların büyüme üzerine olan etkisi klinisyenler ve ailelerde endişelere yol açmaktadır. Stimulan tedavisinin büyüme üzerine olan negatif etkisinin altında yatan başka bir olası mekanizma da stimulan tedavisi sırasında GH baskılanmasıdır. Stimulan ilaçlar arttırarak GH'ü baskılayabilmektedir(108). Bununla birlikte stimulanların büyüme üzerine olan etkisi büyüme hormonunun kartilaj üzerine olan etkisinden dolayı da olabilir. GH, kemik yapıdaki kartilaj büyümesini uyaran somatomedin C'nin karaciğer tarafından üretimini uyarmaktadır. Çalışmalarda uzun-süreli stimulan kullanımının somatomedin C seviyesine etkisi olmadığı gösterilmiştir(108, 109). Bu konuda yapılan

Çalışmalarda MPH'nin beklenen boy ve ağırlığı erken dönemde ılımlı düzeyde azalttığı, zamanla bu yan etkisinin azaldığı bildirilmiştir(108).

Metilfenidat kullanımı sırasında boy uzunluğu anlamında büyüme hızını değerlendiren çalışmaların çoğunda; tedavinin erken döneminde büyüme hızının olumsuz etkilendiğini, bununla birlikte tedavinin ilerleyen zamanlarında bu hızın normalleştğini bildirilmiştir(108). Poulton ve Cowell, boy uzamasındaki aksamaların tedavinin ilk 6 ayında en yüksek olduğu, bununla birlikte tedavinin 30 ile 42.nci ayları arasında normalleştğini bildirmişilerdir(5). Bir başka çalışmada 2 yıllık Metilfenidat tedavisinin beklenen boy uzunluğunda gecikmeye sebep olduğu, ilaç tedavisine birkaç ay ara verilmesinin boy uzamasını hızlandırdığını ve büyüme gecikmesinin kompanse edildiğini bildirmiştir(5). Gross'un yaptığı çalışmada, 5 yıllık Metilfenidat ya da Amfetamin tedavisi alan ve boy uzunluğunda gecikmeler olan çocuklarda, tedaviye son verilmesinin ardından 2 yıl sonraki ölçümlerinde; bu çocukların beklenen büyüme persentillerine ulaştıkları bildirilmiştir(110). MPH kullanımının vücut ağırlığı üzerine olumsuz etkilere sebep olduğu kanıtlanmış olmasına rağmen, bu etkilerin zaman içinde azaldığı ve erişkinlerdeki nihai boy ve ağırlığı etkilemediğini bildirilmiştir(108).

Bununla birlikte bazı çalışmalarda farklı olarak stimulanların büyümeyi baskılayıcı etkisinin doz ile ilişkili olduğu, yüksek dozların hem boy uzunluğu hem vücut ağırlığına olan olumsuz etkilerinin artması ile ilişkili olduğunu bildirilmiş ve bu nedenle metilfenidatın 1.5 mg/kg/gün dozlarını aşmayacak şekilde kullanımı önerilmiştir(111, 112). Lisska ve Rivkess'in DEHB tanısı almış erkek çocuklarıyla yaptığı çalışmada, kullanılan dozun boy uzunluğuna açık bir etkisinin olduğunu bildirmiş, Metilfenidat dozunun artışı ile beraber boy uzamasındaki gecikmenin arttığını bildirmişlerdir(113).

İştah azalması, DEHB tedavisinde metilfenidat kullanımına bağlı en sık gözlenen yan etkilerden biri olup, bugüne kadar yapılmış olan çalışmalar incelendiğinde MPH kullanımı ile ilişkili iştah azalması sıklığı %10-25 olarak bildirilmiştir(6, 108). Kilo alımı baskılanmasının 3 olası mekanizması vardır: azalmış gıda alımı, aktivitede artma ve metabolik değişiklikler (ör. artmış yağ metabolizması). Bu mekanizmalar ilacın doğrudan etkisi ya da nöroendokrin hormon sekresyonunda değişiklik gibi sekonder etkiler ile ilişkili olabilmektedir(108).Yapılan alışmalarda, Metilfenidat'ın vücut ağırlığı üzerine daha fazla olumsuz etkileri olduğu ileri sürülmüştür(108). McGough ve

ark.'ı DEHB tanısı almış 171 adölesan hastasında OROS-MPH tedavisinin güvenilirliğini ve tolerabilitesini araştırmışlardır. Bu çalışmada en sık bildirilen yan etkiler; baş ağrısı (%12), iştah azalması (%8), uykusuzluk (%4) ve kilo kaybı (%2.3) olarak saptanmış olup bu yan etkilerin sıklığı dozla ilişkili olarak bulunmadığı bildirilmiştir. OROS-MPH tedavisinin 72mg/gün doz artışına kadar güvenli ve iyi tolere edildiği ifade edilmiştir(6). Türkiye 'de Yıldız Öç tarafından yapılan OROS-metilfenidatın etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirildiği çalışmada 7-14 yaş arası DEHB tanısı almış 83 çocuk ve ergende OROS-MPH ile kısa etkili MPH tedavisi karşılaştırılmış olup iki grupta da en sık bildirilen yan etki iştahsızlık olarak saptanmıştır. OROS-MPH kullanan çocuklarda kilo alamama ve kilo kaybı bildirilme sıklığı IR-MPH kullanan çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş ve doz artışına bağlı olarak ortaya çıktığı saptanmıştır(114).

2.2. İştah ve Beslenmenin Düzenlenmesi

İştah yiyeceklere karşı duyulan istek olarak tanımlanmaktadır. Pankreas ve adipoz doku dışında santral sinir sistemi(SSS), gastrointestinal sistem(GİS), adrenaller, anoreksijenik ve oreksijenik peptitler ve hormonlar iştahın düzenlenmesinde rol oynamaktadır(115-118).

Beyin bölgelerinden özellikle hipotalamus, beyin sapı ve ilişkili bölgeler nöropeptitler aracılığı ile enerji homeostazını düzenlemektedir. Hipotalamik çekirdekler olan arkuat nükleus (ARC), ventromediyal nükleus (VMN), lateral hipotalamik alan (LHA), dorsomediyal nükleus (DMN) ve paraventriküler nükleus (PVN) iştahın düzenlenmesinde önemli rolleri olan beyin bölgeleridir(102). İnsülin ve adipoz doku tarafından salgılanan hormonlar vücudun uzun dönem beslenme durumunu düzenlemektedir. Dolaşımda GİS'den salgılanan hormonlar bu yolları akut olarak düzenlemekte; açlığı uyarmakta ya da tokluk hissini tetiklemektedir(119).

Arkuat nükleus (ARC), iştah düzenlenmesi ile ilgili sinyallerin entegrasyonunda kilit öneme sahiptir. Arkuat nükleusta beslenmenin düzenlenmesi ile ilgili iki hücre grubu yer alır ve bu hücre grupları birleriyle ters yönde fonksiyon gösterirler. Bir grup hücre pro-opiomelanokortin(POMC) ve kokain-ve amfetamin-düzenleyici transkript(CART) nöropeptitlerinin ekspresyonu ile besin alımını inhibe etmektedir. Diğer grup hücre ise besin alımını nöropeptit Y(NPY) ve agutigeni ile ilişkili peptit (AgRP) ekspresyonu

aracılı ile arttırmaktadır(120). Bu hücreler üzerlerinde peptid hormon reseptörleri bulunmaktadır. Bu reseptörler leptin ve insülin tarafından düzenlemekte olup, NPY/AgRP nöronlarını inhibe edilmesinde ve POMC/CART nöronlarını uyarılmasında rol oynamaktadır. Bu karmaşık sistemin her aşamada eksiksiz çalışması iştahın kontrolü için önemlidir (120).

Besinlere karşı iştahın MSS seviyesinde düzenlenmesinde iki hipotalamik alanın rolü iyi tanımlanmıştır. Lateral hipotalamik alan(LHA) “açlık merkezi” olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca bu bölge hipoglisemi ile uyarılan glukoz-sensitiv nöronlarını içermektedir ve hipoglisemi ile uyarılan hiperfajiye aracılık etmektedir. LHA’nın uyarılması bilinçli hayvanlarda beslenme davranışını uyandırırken, bu bölgenin harabiyeti anoreksiye yol açar(119). Ventromediyal nükleus (VMN) “tokluk merkezi” olarak bilinmektedir ve hipotalamusu besin alımını inhibe etme amaçlı uyarıcı leptin hormonunun kilit hedefidir. Bu bölgedeki lezyonlar ise hiperfaji ve obeziteye yol açar. Deney hayvanlarında açlık ve tokluk merkezlerinin beraber tahrip edilmesi anoreksiye yol açtığından, bu durum tokluk merkezinin açlık merkezini baskılayarak işlev gördüğünü kanıtlar(119).

Bunların dışında beslenmenin düzenlenmesindeki diğer alanlar Diğer Alanlar: Paraventriküler nükleus (PVN) ve dorsomediyal nükleus (DMN)’dur. PVN, kortikotropin salgılatıcı hormon(CRH) ve tirotropin salgılatıcı hormon(TRH)’nun salgılandığı bölgedir. Ayrıca bu bölge enerji düzenlenmesiyle ilgili NPY nöron projeksiyonları da içeren çok sayıda nöronal bağlantıları içermektedir. PVN lezyonları sıklıkla aşırı beslenmeye neden olmaktadır. DMN diğer medial hipotalamik çekirdeklerle çok sayıda bağlantısı vardır, bu çekirdeklerden gelen bilgileri işlememekte ve entegre etmektedir. DMN lezyonlarında yeme davranışı baskılanmaktadır(119). Oreksijenik ve anoreksijenik yolları modüle eden çok sayıda biyomolekül aracılığıyla bu beyin bölgeleri arasında karşılıklı etkileşim söz konusudur. Özellikle Soliter Trakt Nukleusu (STN) olmak üzere hipotalamus ve beyin sapı arasında çok sayıda resiprokal bağlantı vardır. STN’u yoğun olarak Y1 reseptör ve Y5 reseptör içeren NPY bağlantı bölgeleri içerir. STN GİS’den gelen uyarıları alan merkezdir(119).

Bütün bunlara ek olarak gastrointestinal sistemden gelen çok sayıda sinyal beslenmenin kısa-dönem düzenlenmesinde ve enerji homeostazının regülasyonunda rol alır. GİS’de

midenin distansiyonu gerilme reseptörlerini ve mekano-reseptörleri aktive eder ve bu sinyaller vagus siniri afferentleri ile beyin sapında bulunan soliter traktus çekirdeğini uyarır. Böylelikle beyine doyumluk sinyalleri ulaşır ve yeme davranışı baskılanır. Mide kendi başına besinler için sınırlı bir depo görevi yapar. GİS'den salınan ve açlık hissi uyandırdığı bilinen tek uyarı mide mukozasında bulunan ghrelin'dir. Santral veya periferik yolla verilmesi iştahı ve besin alımını artırır. Yemek öncesinde plazma ghrelin düzeyi en yüksek düzeyine ulaşmakta ve yemek sonrası düzey düşerek tekrar artmaya başlamaktadır. Ghrelin bu özelliği ile öğün başlatıcı olmaktadır (121). Kolesistokinin (CCK), glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve peptid YY anoreksijenik (doyumluk) özellik taşırlar. CCK gerçek fizyolojik doyumluk mediatörü olarak kabul edilmektedir. Besinin alımından sonra duodenum ve jejunumunun endokrin I hücrelerinden salınır(121).

2.2.1. Leptin

Yunanca “ince” manasına gelen Leptin, yağ dokudan salınan, enerji dengesi, iştah, bağışıklık ve nöroendokrin fonksiyonlar üzerinde etkili peptid yapıda bir hormondur. Leptinin ağırlıklı olarak yağ hücreleri tarafından salgılanır. Leptin 7. Kromozomun uzun kolundaki (7q31) ob/ob geninin ürünü olduğu keşfedilmiştir, bu yüzden “ob proteini” olarak da isimlendirilmektedir(122, 123).

Leptin 167 aminoasitten oluşan, 16 kDa ağırlığında bir adipositokin yapıda bir moleküldür. Adipositokinler, moleküler yapı ve reseptörleri bakımından sitokinler gibidirler; fakat fizyolojik etkileri daha çok hormonlarla benzerlik gösterir(124). Leptin reseptörü(Ob-R), sitokin reseptör ailesindendir ve tek transmembran yapı içerir (125). Leptin reseptörü, özellikle ARC, VMH, DMH ve LHA tarafından olmak üzere hipotalamus tarafından eksprese edilir(125, 126). Oreksijenik olan NPY/AgRP nöronları leptin tarafından inhibe edilir, dolayısıyla leptin düzeyinin azalması ile aktive olurlar(127). Bunun tersine, leptin anoreksijenik olan POMC/CART nöronlarını aktive etmektedir(77). Leptin sinyalinde, melanokortin yolağının önemli bir downstream düzenleyici olduğu düşünülmektedir çünkü leptinin oluşturduğu anoreksijenik cevap, MC4R antagonisti ile artırılabilir(128). POMC nöronlarında leptin sinyali olmayan farelerin hafif obez ve hiperleptinemik olduğu, fakat yine de bu etkilerin leptin reseptörü olmayan farelerdeki kadar şiddetli olmadığı gösterilmiştir(129). Bu sonuçlar,

in vitro ortamda leptin sinyalinde POMC'un önemli bir rolü olduğunu fakat hayati olmadığını göstermektedir.

Leptinin başlıca görevlerinden biri, özellikle hipotalamus olmak üzere santral sinir sistemi üzerinde iştahı baskılamaktır. Fakat bununla beraber, metabolizmanın düzenlenmesi, cinsel gelişim ve üreme, hematopoez, immün sistem ve gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi üzerine çok önemli rolleri olduğu bildirilmektedir(130). Etkisinin en güçlü olduğu yer, hipotalamusta yerleşik arkuat nükleus ve paraventriküler çekirdektir. Leptin arkuat nükleustan sentezlenen bir oreksijenik olan NPY'yi inhibe eder ve POMC/CART nöronlarını aktive eder(131).

Leptin seviyesini belirleyen faktörlerden en önemlileri vücut kitle endeksi ve vücuttaki total yağ doku kitlesi olsa da, başka bir çok faktörün de etkisi olduğu tespit edilmiştir.. Leptinin deri altı yağ dokusu hücrelerinde mRNA miktarı visseral yağ dokusuna göre iki misli fazladır ve yağ hücresinden salgılanması $\beta 3$ adrenerjik reseptörler aracılığı ile olur (132). Leptinin fizyolojik etkileri; iştah, enerji alımı ve tüketimi, nöroendokrin akslar ve immün sistem üzerinedir(133).

Glukokortikoidler, insülin, prolaktin, tümör nekroz faktör-alfa, interlekin-1 ve glukoz leptin salınımını arttırır. Tiroid hormonları, büyüme hormonu (GH), somatostatin, serbest yağ asitleri, soğuk maruziyeti, katekolaminler ise leptin salınımını azaltıcı yönde etkiler(134). Vücut ağırlığındaki %10 azalış, plazma leptin seviyelerini %53'lük azaltırken; vücut ağırlığındaki %10 artış ise plazma leptin seviyesinde %300'lük bir artışa yol açar (135). Yaş, etnik özellikler dolaşımdaki leptin konsantrasyonlarını etkilememektedir (136). Fakat vücut yağ endeksleri aynı olan erkek ve kadınlarda yapılan çalışmalarda kadınlarda daha yüksek leptin düzeyleri saptanmıştır (137). Cinsiyetler arası leptin düzeylerindeki bu farklılıklar, kadınlarda cilt altı yağın omental yağ oranınin daha yüksek olması ve üreme hormonlarının rolleri ile açıklanmıştır.

Reda ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada BKİ'si 95 persentil ve üzeri olan 30 DEHB hastasında serum leptin düzeyi ölçülmüş ve bu hastalara zeka testi uygulanmıştır. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında bilişsel DEHB hastalarında bilişsel yeteneklerde düşüklük tespit edilmiş, leptin seviyesi ile bilişsel fonksiyonlar arası ilişki tespit edilmediği ifade edilmiştir (138).

2.2.2. Ghrelin

Ghrelin, etimolojik olarak gelişim anlamındaki “grow” kelimesinin kökü olan “ghre” ile salgılatma, sekrete etme anlamındaki “relın” kelimelerinden türetilmiştir(139).

İlk kez Kojima ve ark. Tarafından yapılan çalışmada fare midesinden izole edilmiştir. Ghrelin, esasen mide fundusundaki endokrin fonksiyonlara sahip X/A-benzeri hücreleri tarafından üretilen 28 aminoasitlik bir lipopeptiddir ve büyüme hormonu salgılatıcı reseptörün endojen ligantıdır(139, 140).Daha az miktarda da olsa, hipofiz bezi, hipotalamus, bağırsak, böbrek, tükürük bezi, tiroid bezi, gonadlar, kalp, pankreas, akciğer, plasenta tarafından da üretilmektedir(141). Ghrelinin salgılanmasını açlık, düşük vücut kitle endeksi, hipotiroidi, testosteron ve parasempatik aktivite artırırken; tokluk, yüksek vücut kitle endeksi, insülin, glukoz, somatostatin, büyüme hormonu ve ürokortin-1 azaltır. Leptinin ghrelin salgılanması üzerine olan etkisi net bilinmemekle beraber, artırdığı düşünülmektedir(13).

Birçok farklı fizyolojik etkisi olan ghrelinin periferik dokular üzerindeki en büyük görevi, tek açlık sinyali olmasından ileri gelir(12). Açlık sırasında yükselen plazma ghrelin seviyesi, tokluk ile azalır. Yemek yeme saatleri ile değişebilmesine rağmen, genellikle en yüksek seviyesine gece 2-4 saatleri arasında ve yemekten hemen önce olan zaman aralığında ulaşır(142). Açlık ile endojen ghrelin seviyeleri artarken, yemekten sonra 1-2 saat içinde ghrelin seviyeleri, yemekle alınan kalori miktarı ile doğru orantılı olarak düşmektedir(143). Ghrelinin gıda alımından hemen önce en yüksek seviyeye çıkıp, yemekten sonra düşmesi, öğün aralarının oluşmasını sağladığını düşündürmektedir(143). Yemek öncesi ghrelinin yükselişi, gıda alımını başlatmakta bir sinyal görevi görmektedir. Ayrıca, ghrelin iştah üzerine olan oreksijenik etkisini, hipotalamik sinyalleri leptine ters şekilde etkilemesi ile sağlamaktadır. Hipotalamusun arkuat nükleusunda sentezlenen NPY ve AgRP çok güçlü oreksijenik peptidlerdir. Ghrelin de etkisini bu peptidlerin salınımını artırarak yapmaktadır(144).

Ghrelinin iştah üzerine olan etkileri dışında büyüme hormonu salgılatıcı hormon salınımını artırma, somatostatin salınımını ise azaltma, ortalama arter basıncına azaltma, vazodilatasyon yaparak sistemik damar direncini azaltıp kardiyak çıkışı artırma gibi etkileri de vardır(145, 146).

Bununla birlikte Ghrelin sağlıklı insanlarda görsel iştahı artırmaktadır(147). İştah üzerine olan bu etkinin nasıl gerçekleştiği konusunda üç görüş mevcuttur. Bunlardan ilki midede üretilen ghrelinin dolaşıma geçip, kan-beyin bariyerini de aşarak santral sinir sistemini uyarmasına, ikincisi periferel ghrelinin vagal sinir uçlarını uyarmasıyla GHS-R ekspresyonunu artırması ve nucleus solitarius aracılığıyla hipotalamusu uyarmasına dayanır. Üçüncü görüş ise hipotalamustan salınan ghrelinin, doğrudan NPY salgılayan nöronları uyarmasıdır(148).

İmpulsivite, DEHB ve yeme bozuklukları başta olmak üzere birçok psikiyatrik hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Son yıllardaki çalışmalarda yeme davranışı ile impulsivite arasında güçlü pozitif korelasyon olduğu ifade edilmektedir. Anderberg ve ark.'ı; ghrelinin oreksijenik hormon olarak iştahı arttırmasından dolayı impulsiviteyi de arttırabileceğini düşünmüşlerdir. Ratların lateral ventriküllerine ghrelin enjekte edip, go/no-go gibi impulsivite testleri uygulamışlardır. Sonuç olarak impulsiv davranışlarda, impulsiv karar almada artış bildirmişlerdir(149).

2016 yılında Sungur' un yaptığı tez çalışmasında yeni ilk defa tanı alan erişkin DEHB olgularının serum adrenomedullin(ADM), ghrelin, oreksin A(OXA), yüksek moleküler ağırlıklı adiponektin(HMWA) düzeylerinin incelenmiştir. Çalışma sonucunda, fazla kilolu ve obez kişiler DEHB grubunda kontrollere göre anlamlı oranda daha fazla bulunduğu ifade edilmiştir. Ayrıca DEHB'lilerin kontrollere göre serum ADM ve HMWA düzeyleri anlamlı oranda yüksek, OXA ve ghrelinleri ise anlamlı olmayan düzeyde yüksek bulmuşlardır(150).

2.2.1.3. Nesfatin

Nesfatin Oh ve arkadaşları tarafından 2006 yılında keşfedilmiştir(10). NEFA/nucleobindin geni tarafından kodlanıp iştahı azalttığı için 'NEFA/nucleobindin2 encoded satiety and fat influencing protein' cümlesinin baş harfleri kullanılarak bu ismi almıştır. Prekürsörü olan NUCB2 396 aminoasitlik peptittir, postranslasyonel modifikasyonla 82 aminoasitlik nesfatin-1, 82-83 aminoasitlik nesfatin-2 ve nesfatin-3 peptitlerine dönüşür. Sadece Nesfatin-1 iştah üzerine etkisi vardır. Nesfatin-2 ve nesfatin-3 kalsiyum bağlayıcı görevleri vardır. Nesfatin-1 moleküler yapısı sayesinde kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçer ve plazmada saptanabilir(10, 151).

Ratların hipotalamusunda yapılan çalışmalarda Nesfatin -1 eksprese eden nöronlar çoğunlukta arkuat nukleus(ARC), paraventriküler nukleus (PVN), supraoptik nukleus(SON), dorsomedial (DMH), lateral hipotalamus (LHA), ve zona inkerta bölgelerinde yer almaktadırlar(10).

ARC beslenme ve enerji düzenlenmesinde kilit rol oynamaktadır. Nesfatin-1 ARC’de bulunan anoreksijenik peptitleri salgılayan POMC/CART nöronlarında sentezlenip oroksijenik olarak görev yapan NPY/AgRP nöronlarını doğrudan inhibe eder. Bu yönüyle güçlü bir anoreksijenik ajan olarak görev alır(10, 11). Nesfatin -1 intraserebroventriküler enjeksiyonla doz-zaman bağımlı olarak gıda alımını inhibe ettiği ve böylece vücut ağırlığının azalmasına neden olduğu yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir(152).

Nesfatin-1’ in anoreksijenik etkisi leptinden bağımsızdır. Nesfatin-1 bağımlı sinyalleri bloklamak leptinin fizyolojik etkilerini etkilememektedir. Ayrıca leptinde NUCB2 ve nesfatin-1 ekspresyonlarını module etmediği görülmektedir(152). Nesfatin-1 oreksijenik özellikli periferik bir hormon olan ghrelini deasetile edip fonksiyonunu bozarak dolaylı yoldan da iştahı azaltır. Nesfatin-1 toklukta yağ dokusundan da sentezlenebilir. Yapılan çalışmalarda obez kişilerde serum nesfatin-1 düzeyi zayıf kişilere kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(153).

Nesfatin 1 bir çok psikiyatrik bozuklukta çalışılmıştır. Nesfatin 1’in anoreksijenik özelliği de bulunması araştırmacıları nesfatin 1’in yeme bozukluklarında ki potansiyel rolünü araştırmaya sevk etmiştir. Restriktif tip anoreksiya nervoza hastalarının plazma nesfatin 1 seviyeleri sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük bulunmuştur(154). Nesfatin-1 anksiyete ve depresyonla ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma vardır. Akut stres PVN, NTS ve SON bölgelerdeki nesfatin nöronlarını aktive etmektedir. Ayrıca iv nesfatin-1 enjeksiyonu ACTH ve kortikosteron gibi stres hormonlarının seviyesini arttırmaktadır. Nesfatin-1, rafe nukleusunda strese duyarlı serotonerjik nöronları ve lokus seruleusta bulunan noradrenarjik nöronları aktive etmekte. Bu yolla PVNde ki CRF nöronları uyarılmakta ve HPA aksı aktive edilmektedir. Bu yollardaki disfonksiyon depresyon ve anksiyete bozukluğundaki patofizyolojide önemli role sahiptir. Nesfatin-1’in bu mekanizmaların bazılarında nonspesifik ve hipotetik rol oynayabileceği ifade edilmiştir(10, 155). Bununla birlikte Günay ve ark. yaptığı bir

çalışmada ise yaygın anksiyete bozukluğu ile Nesfatin-1 seviyesi arasındaki ilişki araştırılmış ve hastalarda nesfatin-1 düzeyi sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Araştırmacılar bu sonucu artmış anksiyetenin negatif feedback ile nesfatin-1'i baskıladığı ve böylece kan seviyesini düşürdüğü şeklinde yorumlamışlardır(156).

Yapılan çalışmalarda obez kişilerde serum nesfatin-1 düzeyi zayıf kişilere kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(153). Obezite ile DEHB arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. 2016'da Tessari ve Cortese bu çalışmaları ve derlemeleri değerlendirip güncellemişlerdir. Son 4 yılda DEHB'li hastalarında obesite sıklığında ilişki tespit eden ya da obesite hastalarında DEHB oranında artış gösteren çalışmalarda artış gösterilmiştir. Psikiyatrik komorbidite gibi karıştırmacı faktörler görmezden gelindiğinde, meta analitik kanıtlar DEHB ile obesite arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermekle (157) birlikte, literatürde DEHB ve nesfatin ilişkisini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

2.2.1.4. BDNF

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), sinir büyüme faktörü (NGF), NT3, NT4, NT6, NT7 ortak genden türemişlerdir ve topluca nörotrofin olarak adlandırılırlar(43). Nörotrofik faktörler, nöronal ağların formasyon ve plastisitesinde önemli düzenleyici faktörlerdir(158). Beyin kaynaklı nörotrofik faktör(BDNF) nöronların gelişimini ve hayatta kalmalarını destekler, nörotransmitter değildir fakat nörotransmitterleri ve onların reseptörlerini modüle eder ve uzun süreli potensiyalizasyon (LTP) ve öğrenme gibi aktiviteye bağlı nöronal plastisitede önemli role sahiptir (159). Yapılan çalışmalarda BDNF'nin serotoninerjik, dopaminerjik ve kolinerjik nöronların gelişimini ve sağkalımını desteklediği gösterilmiştir(160-162).

BDNF homodimerik bir proteindir ve etkisini mitojen aktive protein (MAP) kinaz kaskadını uyaran tiropomiyozin kinaz ilişkili (trk) reseptör tirozin kinaz ailesi üzerinden gösterir. Özgül reseptörü ise trkB dir(159). Beyinde en fazla bulunduğu bölge hipokampus ve serebral kortekstir. Serum BDNF'nin büyük kısmı trombositlerden, bir kısmı da aktif makrofaj, lenfosit ve vasküler endotelial hücrelerden kaynaklanmaktadır. Serum BDNF düzeylerinin önemli bir kısmının nöron ve glia hücrelerinden köken aldığı varsayılmaktadır (163).

BDNF'nin nörotrofik faktör olma dışında kan lipid ve glukoz profili üzerine de etkilidir. İştahı baskılayıcı rolü vardır, glukoz kullanımını artırır ve insülinotrofik etkileri ile langerhans adacık hücrelerini korur. Ayrıca kas hücrelerinde lipid oksidasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Bu yönleri ile BDNF sadece bir nörotrofin değil aynı zamanda bir metabotrofindir(164). Bununla ilgili ilk çalışma Lapchak ve Hefti tarafından yürütülmüştür. Yaptıkları çalışmada BDNF'nin intraserebrovasküler sıvıya kronik infüzyonu ratlarda vücut ağırlığı kaybına neden olduğunu göstermişlerdir(165). Genetik çalışmalarda; BDNF+/- heterozigot farelerde hipotalamik BDNF ekspresyonunun 50% azaldığı, ayrıca lokomotor aktivitede artış, sinirlilik, kronik hiperfaji ve yaşa bağlı obezite izlenmiştir(14, 166). BDNF primer olarak yüksek miktarda eksprese edildiği ventromedial hipotalamusta (VMH) etki etmektedir. Burada leptinproopi melanokortin (POMC) sinyal yolağına etki ederek enerji alımını regüle etmektedir(167). Besinden yoksun bırakılan farelerde ventromedial hipotalamustaki BDNF ekspresyonunun azaldığı, MC3/4R reseptör agonisti olan melanotan II uygulanmasıyla geri döndüğü gösterilmiştir(168). Bu bulgular bize VMH'de BDNF ekspresyonunun MC4R sinyalleri aracılığıyla kontrol edildiğini ve BDNF'nin, enerji dengesinin MC4R aracılı kontrolünde önemli bir efektör molekül olduğunu göstermiştir(168).Farelerde yapılan bir çalışmada VMH'de seçici BDNF delesyonunun hiperfajiyi ve obeziteyi arttırdığı gösterilmiştir(169).

Yeme bozukluklarında yapılan BDNF çalışmalarında, anoreksia nervoza ve bulimia nervozada azalmış BDNF seviyeleri tespit edilmiştir. Anoreksiya nervozada bu azalmanın daha fazla olduğu, depresif semptomlarla negatif korele olduğu, vücut kitle indeksi ile ise pozitif korele olduğu gösterilmiştir(170-172). Serum BDNF belirleyicileri olarak; yaş, cinsiyet, sigara içme ve alkol olarak belirtilmiştir(173).

2.2.1.5. Nöropeptit Y

Nöropeptid Y (NPY) 1982 yılında d Tatemo ve ark. tarafından domuz beyninden izole edilmiştir(174). NPY 36 aminoasitten oluşan bir proteindir, geni 7. kromozomun 7p15.1. lokusunda bulunur ve merkezi sinir sisteminde üretilen bir nörotransmitterdir. MSS en fazla arkuat nükleusta bulunur. Bunun dışında paraventriküler nükleus (PVN), suprakiazmatik nükleus, median eminens (ME) ve dorsomedial nükleusta (DMN)

bulunur(144, 175, 176). Periferik sempatik sinir sisteminde, noradrenalin ile birlikte depo edilir stres anında adrenal medulladan ve sempatik sistemden salınır(177).

NPY; iştah ve beslenmenin düzenlenmesi, sirkadiyan ritim ve uyku uyanıklık zamanların düzenlenmesi, öğrenme, otonom işlevler, kan basıncının düzenlenmesi, stres yanıtı, üreme davranışı gibi birçok nöroendokrin olayın düzenlenmesinde görevi vardır(176). NPY etkisini 6 adet G protein aracılığı ile çalışan reseptörleri ile gerçekleştirmektedir(Y1, Y2, Y3, Y4, Y5, Y6)(176).

NPY mRNA ve NPY salınımı açlıkta artmakta beslenme sonrasında ise azalmaktadır(9). NPY ekspresyonunun ana bölgesi arkuat çekirdektir, NPY nöronları paraventriküler çekirdeğe projekte olmaktadır. PVN'ye tekrarlayıcı intraserebroventriküler NPY uygulaması hiperfaji ve obeziteye yol açmaktadır(178). NPY önemli bir oreksijenik sinyal olmakla birlikte, NPY yoksun fareler normal vücut ağırlığına ve yağ dokusuna sahiptirler(179). Bu bulgunun nedeni AgRP gibi alternatif oreksijenik yolların kompenzatuvar mekanizma olarak aktivite olmaları olabilir(180). Farelerde yapılan birçok çalışmada NPY seviyesinin artması ile karın bölgesindeki yağın artması arasındaki ilişki gösterilmiştir. Besin kısıtlanmasında ve zayıflıkta NPY sentezi artmakta ve böylelikle besin alınımı artmaktadır. NPY'nin karbonhidrat üzerine olan selektif etkisinin yağ üzerine olan etkisinden daha fazla olduğu belirtilmektedir (175). NPY salınımı, konsantrasyonu ve etkileri doğrudan veya dolaylı olarak insülin, glukokortikoidler, beta endorfin, serotonin ve leptin tarafından etkilenmektedir(181).

Özcan ve ark. DEHB'nin obesite ile ilişkisini ve bu ilişkinin altında yatan mekanizmaları araştırdıkları bir çalışmada tedavi almayan DEHB hastalarında plazma NPY, adiponektin ve leptin düzeylerini çalışmışlardır. DEHB hastalarında sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında plazma adiponektin düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuş, NPY ve leptin açısından fark gösterilememiştir(182).

3. MATERYAL ve METOD

Çalışmanın etik kurul onayı, 2017/181 karar no ile Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Hasta grubu Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Polikliniği'ne başvurmuş, DSM-V tanı ölçütlerine göre DEHB tanısı almış olan; 6-14 yaş arası 35 çocuk ve ergenlerden rastgele örnekleme ile seçilmiştir. Çalışmaya davet edilen çocuklar ve aileleri araştırmacı tarafından çalışma ile ilgili bilgilendirilerek çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair yazılı onamları alınmıştır. Daha önce DEHB tanısı ile ilaç kullanan çocuk ve ergenler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya alınan tüm olgulara ÇDŞG-ŞY yapıldı. Karşıt olma karşıt gelme bozukluğu, davranım bozukluğu, enürezis ve enkoprezis dışında psikiyatrik eş tanısı olan, zeka geriliği bulunan hastalar, bilinen nörolojik, metabolik, endokrin hastalığı olanlar, akut veya kronik enfeksiyonu olan çocuk ve ergenler çalışma dışı bırakılmıştır

Kontrol grubu olarak ebeveynleri ve kendileri gönüllü olan, 6-14 yaş aralığında, zeka geriliği tespit edilmemiş, herhangi bir psikiyatrik ve kronik hastalığı bulunmayan, 21 çocuk ve ergen alındı.

Çalışmaya dahil edilen çocuk ve ergenlerin sosyodemografik özellikleri, araştırmacı tarafından hazırlanan yarı yapılandırılmış sosyodemografik bilgi formu kullanılarak değerlendirilmiştir. Araştırmacı tarafından tüm çocuklar ve ebeveynlerine ÇDŞG-ŞY-T yapılarak mevcut DSM-V tanıları belirlenmiştir. Hasta grubunun aile ve öğretmenlerine Conners Anababa ve Öğretmen Ölçeği verildi. DEHB'li olgular iki ay boyunca uzun

salınlı metilfenidat tedavisi aldıktan sonra Barkley Stimulan Yan Etki Değerlendirme Formu ile değerlendirildi.

3.1. Kullanılan Ölçekler, Nöropsikolojik Testler ve Değerlendirmeler

3.1.1. Sosyodemografik Veri Formu

Çalışmaya katılan çocukların sosyodemografik özellikleri araştırmacı tarafından geliştirilen yarı-yapılandırılmış sosyodemografik bilgi formu kullanılarak elde edilmiştir. Formda çocuğa ait yaş, cinsiyet, akademik başarısı, tıbbi özgeçmiş bilgileri, anne ve babanın yaşı, eğitim durumu, birliktelik hali, akrabalık derecesi ile ilgili bilgiler sorgulanmıştır. Ayrıca anne ve babanın eğitim durumu ve medeni hali, akrabalık derecesi, eğitim durumu kapalı uçlu sorularla değerlendirilmiştir.

3.1.2. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu-Türkçe Uyarlaması

Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (ÇDŞG-ŞY), Kauffman ve arkadaşları tarafından 6-18 yaş arasındaki çocuk ve ergenlerde psikopatoloji taramak amacıyla DSM-III-R ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre geliştirilmiştir. ÇDŞG-ŞY, yarı-yapılandırılmış bir görüşme formudur ve Türkiye’de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Gökler ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Yarı-yapılandırılmış bir görüşme olan ÇDŞG-ŞY-T (Türkçe versiyonu), Öğrenme Güçlüğü, Gelişimsel Bozukluklar ve Negatif Semptomlu Şizofreni dışında birçok psikiyatrik bozukluğu taramaktadır(183).

3.1.3. Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği (CADÖ)

CADÖ, toplamda 48 maddeden oluşmaktadır ve psikopatoloji sorgulayan alt testlerden oluşmaktadır. Bu alt testler dikkat eksikliği, hiperaktivite, karşıt olma karşıt gelme bozukluğu ve kaygı bozukluğu belirtilerini sorgulamaktadır. CADÖ’nün Türkçe uyarlaması, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Dereboy ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (184). Sorular, ana babalar tarafından yanıtlanmaktadır ve 4’lü likert skalasından oluşmaktadır. “Hiçbir zaman”, “nadiren”, “sıklıkla” ve “her zaman” seçenekleri sırasıyla; “0”, “1”, “2” ve “3” olarak puanlanmaktadır.

3.1.4. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ)

CÖDÖ, Conners tarafından öğrencilerin sınıf içi davranışlarının öğretmenleri tarafından derecelendirilmesi amacı geliştirilmiş bir ölçektir (185). Ölçeğin ilk formu 39 madde içerirken daha sonraki çalışmalar sonrası 28 madde içeren kısa formu geliştirilmiştir (186). CÖDÖ'nün kısa formu kullanılarak bir çok Türkçe uyarlama çalışmaları yapılmıştır (187). CÖDÖ, Dereboy ver ark. yaptıkları çalışmada, CÖDÖ'nün "Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozukluklarını" taramak amacıyla kullanılabileceğini belirtilmiştir (188). Öğretmenler tarafından verilen ve ölçekten alınan yüksek puanlar yıkıcı bozukluklara özgü belirtilerin yoğunluğunu göstermektedir. Sorular öğretmenlerden tarafından 4'lü likert skalası üzerinde doldurulmaktadır. "Hiçbir zaman", "nadiren", "sıklıkla" ve "herzaman" seçenekleri sırasıyla; "0", "1", "2" ve "3" olarak puanlanmaktadır.

3.1.5. Barkley Stimulan Yan Etki Değerlendirme Formu (BSYEF) (Barkley Stimulants' Side Effects Rating SCALE/BSSERS)

Barkley tarafından geliştirilmiş olan bu ölçekte, stimulan tedavisiyle ilişkili olarak ortaya çıkan yan etkiler sıklık ve şiddetleri açısından sorgulanmaktadır. Ölçekte 17 semptom sorgulanmakta ve sorular anne babalar tarafından 10'lu likert skalası üzerinden (0=hiç yok, 9=hemen her zaman) yanıtlanmaktadır. 7'nin üzerindeki skorlar yan etkinin "şiddetli" olduğunu göstermektedir(7).

3.1.6. Klinik Global İzlenim Ölçeği

Her yaşta tüm psikiyatrik bozuklukların klinik araştırma amaçlı olarak gidişini değerlendirmek üzere geliştirilmiştir. KGİ, üç boyutlu bir ölçektir ve psikiyatrik bozuklukları olan kişilerin tedaviye yanıtlarını değerlendirmek amacıyla hekim tarafından yürütülen yarı yapılandırılmış görüşme sırasında doldurulur(189).

Toplam yedi değerlikli bir ölçektir. Kişinin çalışmaya girdiği zamanki durumuna göre ne kadar değiştiği 1-7 puan arasında değerlendirilir; 1: çok fazla iyileşti, 2: oldukça iyileşti, 3: minimal iyileşme, 4: değişiklik yok, 5: minimal kötüleşme, 6: oldukça kötüleşti, 7: çok fazla kötüleşti.

3.2. Leptin, Ghrelin, Nesfatin, BDNF ve NPY Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Leptin, Ghrelin, Nesfatin, BDNF ve NPY ölçümü için 5'er cc venöz kan örneği 8 saatlik açlık sonrası sabah saat 08:00-09:00 arasında antikoagulanlı tüplere alındı. Alınan örnekler 10 dakika 4000 devirde santrifüj edilerek plazmaları ayrıldıktan sonra analiz edilinceye kadar -80 C'de saklandı. Plazma Leptin, Ghrelin, Nesfatin, BDNF ve NPY seviyelerinin ölçümü için; Human Leptin Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELİSA) kit Sunredbio, Human Ghrelin ELİSA kit Sunredbio, Human Nesfatin ELİSA kit Sunredbio, Human BDNF ELİSA kit Sunredbio ve Human Noropeptit Y ELİSA kit Sunredbio kullanıldı.

3.3. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Veriler IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Özet istatistikler birim sayısı(n), yüzde(%), ortalama, standart hata(ortalama $\pm$ s.hata) değerleri olarak verildi. Sayısal değişkenlerin normalliğine Shapiro-Wilk normallik test ve Q-Q grafikleri ile karar verildi. İki grup karşılaştırmalarında bağımsız örneklerde t testi kullanıldı. Değişkenlerin birbiri üzerindeki etkisini incelemek için modelleme yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testinin exact yöntemi kullanıldı. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızın örneklemini, 6-14 yaş aralığında 35 DEHB tanılı çocuk ve ergen ile 21 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 56 çocuk ve ergenden oluşturulmuştur. Çalışmaya katılan DEHB olgularının yaş ortalaması $9,76 \pm 1,79$, sağlıklı kontrollerin yaş ortalaması ise $10,14 \pm 1,85$ 'dir ($p > 0,05$).

DEHB olan çocuk ve ergenler ($n=35$) ile kontrol ($n=21$) gruplarını oluşturan çocuk ve ergenler; cinsiyet, anne-baba birlikteliği, annenin iş durumu, annenin eğitim düzeyi ve babanın eğitim düzeyi açısından karşılaştırıldıklarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$). Olgu ve kontrol gruplarını oluşturan çocuk ve ergenlerin sosyodemografik özellikleri Tablo 2'de karşılaştırmalı olarak belirtilmiştir.

Tablo 2. Olgu ve Kontrol Gruplarına İlişkin Sosyodemografik Özellikler

		DEHB grubu (n=35)		Kontrol grubu (n=21)		p değeri
		N	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	27	77,1	9	57,1	0,010**
	Kız	8	22,9	12	42,9	
Anne-Baba birlikteliği*	Evet	32	94,2	19	100	0,234
	Hayır	2	5,8	0	0	
Annenin iş durumu*	Çalışıyor	7	58,3	5	41,7	0,633
	Çalışmıyor	27	79,4	14	73,7	
Anne Eğitim Düzeyi*	İlkokul	8	23,5	7	36,8	0,134
	Ortaokul	13	38,2	2	10,5	
	Lise	6	17,6	7	36,8	
	Üniversite	5	14,7	3	15,8	
	Yüksek lisans	2	5,9	0	0	
Baba çalışma durumu*	Çalışıyor	34	100	19	100	-
	Çalışmıyor	0	0	0	0	
Baba Eğitim düzeyi*	İlkokul	2	5,9	3	15,8	0,539
	Ortaokul	9	26,5	6	31,6	
	Lise	17	50	7	36,8	
	Üniversite	4	11,8	3	15,8	
	Yüksek lisans	2	5,9	0	0	

*missing data

**p<0,05

DEHB olgularının klinik özellikleri incelendiğinde; olguların %64,7'si DEHB-Bileşik tip (n=22) ve %35,3'ü DEHB-Dikkat eksikliği baskın tip (n=12) tanısı almıştır (Tablo 3).

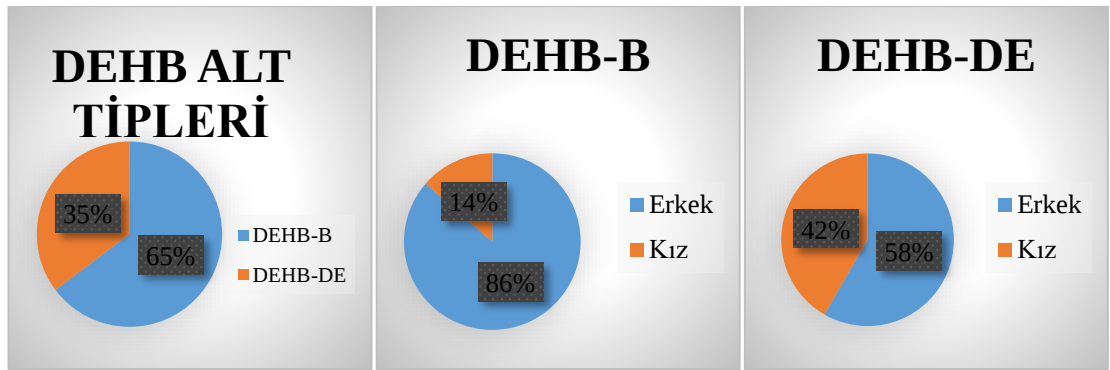
Cinsiyetler açısından değerlendirdiğimizde ise; DEHB'li erkeklerin %73,1'i DEHB-Bileşik tip, %26,9'u DEHB-Dikkat eksikliği baskın tip tanısı almıştır. DEHB'li kızların, %62,5'i DEHB-Dikkat eksikliği baskın tip ve %37,5'i DEHB-Bileşik tip tanısı almıştır (Tablo 3).

Tablo 3. DEHB Olgularının Alt Tiplerinin Cinsiyetler Arası Karşılaştırılması

	DEHB ALT TİPLERİ			
	DEHB-B ^a		DEHB-DE ^b	
	n	%	n	%
Tüm olgular	22	64,7	12	35,3
Erkek	19	73,1	7	26,9
Kız	3	37,5	5	62,5

^aDEHB-Bileşik tip

^bDEHB-Dikkat eksikliği baskın tip



Şekil 1. DEHB Olgularının Alt Tiplerinin Dağılımı ve Cinsiyetler Arası Karşılaştırılması

DEHB olguları DEHB-hastalık şiddeti açısından değerlendirildiğinde ise; orta düzeyde hasta olan 3 hasta (%8,6), belirgin düzeyde hasta olan 22 hasta (%62,9), ağır hasta olan 9 hasta (%25,7) ve çok ağır hasta olan 1 hasta (%2,9) olduğu belirlenmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. DEHB Olgularının Hastalık Şiddetinin Klinik Global İzlenim Şiddet Skalası ile Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular

Klinik Global İzlenim Şiddet Skalası	n	%
Orta düzeyde hasta	3	8,6
Belirgin düzeyde hasta	22	62,9
Ağır hasta	9	25,7
Çok ağır hasta	1	2,9

DEHB olguları tedaviye yanıtı açısından bakıldığında ise çok düzelen 1 hasta (%5,6), oldukça düzelen 10 hastadır (%55,6) (Tablo 5).

Tablo 5. DEHB Olgularının Tedavi Sonrası Klinik Global İzlenim İyileşme Skalası ile Değerlendirilmesine İlişkin Bulguları

Klinik Global İzlenim İyileşme Skalası	n	%
Çok düzeldi	1	5,6
Oldukça düzeldi	10	55,6
Biraz düzeldi	7	38,9

Eşlik eden psikiyatrik hastalıklar açısından değerlendirildiğinde; 13'ünde KOKGB, 5'inde DB, 3'ünde enkoprezis, 1'inde enürezis ve 1'inde tik bozukluğu mevcuttu. (Tablo 6)

Tablo 6. Olgulara eşlik eden komorbid psikiyatrik tanılar

KOMORBİDİTE (n=23, %65,7) n=35	n	%
1. Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu	13	56,5
2. Davranım Bozukluğu	5	21,7
3. Enkoprezis	1	4,3
4. Enürezis/Enkoprezis	3	13
5. Tik Bozukluğu	1	4,3

Olgu (n=35) ve kontrol (n=21) gruplarını oluşturan çocuk ve ergenler boy, kilo ve beden kitle indeksi (BKİ) açısından karşılaştırıldıklarında; DEHB'li olguların ortalama ağırlık ortalaması 33.07 ± 9.49 , boy uzunluğu ortalaması 131.53 ± 11.01 ve beden kitle indeksi ortalaması da 18.34 ± 3.49 olarak saptanmıştır. Sağlıklı kontrollerin ortalama ağırlık ortalaması 37.04 ± 8.94 , boy uzunluğu ortalaması 139.66 ± 10.11 ve beden kitle indeksi ortalaması da 19.48 ± 2.73 olarak saptanmıştır. Olgu ve kontrol gruplarını oluşturan çocuk ve ergenlerin boy, kilo ve beden kitle indeksi (BKİ) değerleri Tablo 7'de karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

Tablo 7. Olgu ve Kontrol Gruplarının Boy, Kilo ve Beden Kitle İndeksi

	DEHB grubu (tedavi öncesi) (n=35) Ort.+/-SS	Kontrol (n=21) Ort.+/-SS	p değeri
Kilo (kg)	35.07 ± 9.49	37.04 ± 8.94	0.054
Boy (cm)	131.53 ± 11.01	139.66 ± 10.11	0.063
Beden Kitle İndeksi (kg/m ²)	18.34 ± 3.49	19.48 ± 2.73	0.046

DEHB'li olgular tedavi öncesi ve tedavi sonrası boy, kilo ve BKİ açısından karşılaştırıldıklarında vücut ağırlıkları ve BKİ arasında istatistiksel farklılık saptanmazken, boy değerleri istatistiksel farklılık saptandı. Boy değerleri ortalamasının istatistiksel olarak azaldığını saptandı (Tablo 8).

Tablo 8. DEHB'li Olgular Tedavi Öncesi Ve Tedavi Sonrası Boy, Kilo ve Beden Kitle İndeksi

	DEHB (tedavi öncesi) (n=18) Ort±SS	DEHB (tedavi sonrası) (n=18) Ort±SS	p değeri
Kilo (kg)	33,21±4,42	32,35±4,86	0,144
Boy (cm)	129,64 ±10,05	130,44±10,27	0,035
Beden Kitle İndeksi (kg/m ²)	19,80±3,48	19,02±3,56	0,115

DEHB olgularının iki aylık tedavi süresi boyunca kullandıkları OROS metilfenidat dozları incelendiğinde, 18 hastanın ortalama 0,87±0,21 mg/kg/gün dozunda OROS metilfenidat tedavisi aldığını saptandı (Tablo 9).

Tablo 9. DEHB Olgularının Aldıkları Ortalama Metilfenidat Dozları

OROS-Metilfenidat	Ort.±SS	Minimum	Maksimum
Doz (mg/kg/gün)	0,87±0,21	0,5	1,17

DEHB olgularında iki aylık OROS-metilfenidat tedavisi sonunda gelişen (yeni ortaya çıkmış olması ya da mevcut belirtinin şiddetinde artış olması) yan etkiler incelendiğinde, en sık gözlenen yan etkilerin; kilo kaybı (%88,9), uykuya dalma zorluğu (%72,2) olduğu saptanmıştır (Tablo 10). Bununla birlikte bu yan etkilerin hiçbir hastada tedaviyi sonlandırmayı veya değiştirmeyi gerektirecek şiddette olmadığı değerlendirilmiştir.

Tablo 10. DEHB Olgularında OROS-metilfenidat Kullanımına Bağlı Gelişen Yan Etkiler

YAN ETKİLER	n	%
1. İştah azlığı	9	50
2. Kilo kaybı	16	88,9
3. Uykuya dalma zorluğu	13	72,2
4. Baş ağrısı	10	55,6
5. Hemen ağlayıverme	9	50
6. Huysuzluk	10	55,6
7. Tedirginlik	6	33,3
8. Mutsuzluk/üzgünlük	9	30,0
9. Sersemlik hali	6	33,3
10. Aşırı mutluluk hali	10	55,6
11. Karın ağrısı	7	23,3
12. Hayale dalıp gitme/dalgınlık	6	33,3
13. Suskunluk	3	16,7
14. Baş dönmesi	6	33,3
15. Kendi alemindelik	6	33,3
16. Kabuslar	4	22,2
17. Tırnak yeme	3	16,7

DEHB'li olguların tedavi öncesi ile sağlıklı kontrollerin leptin, ghrelin, nesfatin-1, beyin kaynaklı nörotrofik faktör düzeyi ve Nöropeptit Y ölçümleri, sağlıklı kontrollerin leptin, ghrelin, nesfatin-1, beyin kaynaklı nörotrofik faktör düzeyi ve Nöropeptit Y karşılaştırıldığında; nesfatin-1 ve NPY hariç tüm parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 11).

Tablo 11. DEHB ve Kontrol Gruplarının Leptin, Ghrelin, Nesfatin, BDNF ve NPY Düzeylerinin Karşılaştırılması

Başlangıç Ölçümleri	DEHB Grubu (tedavi öncesi) (n=35) Ort±SS	Kontrol (n=21) Ort.+/-SS	p değeri
Leptin (ng/ml)	12.84±7.80	12.27±5.75	0.753
Ghrelin (ng/ml)	1803.54±1177.21	1773.29±865.03	0.913
Nesfatin (ng/ml)*	11.74±4.74	15.66±4.51	0.004
BDNF (ng/ml)	4.31±1.76	4.62±2.01	0.561
NPY (ng/ml)**	1052.51±337.33	1189.69±153.54	0.043

*Nesfatin cinsiyetten etkilenmektedir. Kız>Erkek, Cinsiyete göre düzeltilmiş p=0,006

R squared=0,147 (Adjusted R squared=0,115)

*NPY cinsiyetten etkilenmektedir, Erkek>Kız, Cinsiyete göre düzeltilmiş p=0,035

R squared=0,090 (Adjusted R squared =0,056)

DEHB’li olguların tedavi sonrası leptin, ghrelin, nesfatin-1, beyin kaynaklı nörotrofik faktör düzeyi ve Nöropeptit Y ölçümleri, sağlıklı kontrollerin leptin, ghrelin, nesfatin-1, beyin kaynaklı nörotrofik faktör düzeyi ve Nöropeptit Y karşılaştırıldığında; nesfatin-1 ve NPY hariç tüm parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ayrıca leptin düzeyinin BKİ farklılığından etkilendiği bulunmuş olup, BKİ’nin etkisi kontrol edilerek değerlendirildiğinde gruplar arası farklılık olduğu tespit edildi.

Tablo 12. DEHB(tedavi sonrası) ve Kontrol Gruplarının Leptin, Ghrelin, Nesfatin, Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) ve Nöropepti Y (NPY) Düzeylerinin Karşılaştırılması

	DEHB grubu (Tedavi sonrası) (n=18) Ort±SS	Kontrol (n=21) Ort±SS	p değeri
Leptin (ng/ml)*	11.72±10.31	12.27±5.75	0.027
Ghrelin (ng/ml)	1685.82±1127.32	1773.29±865.03	0.639
Nesfatin (ng/ml)	11.34±6.01	15.66±4.51	0.004
BDNF (ng/ml)	5.63±2.40	4.62±2.01	0.201
NPY (ng/ml)	1160.95±171.32	1189.69±153.54	0.041

(cinsiyet, doz ve BKİ göre düzeltildi)

*Leptin BKİ değişikliklerinden etkilenmektedir.

DEHB’li hastaların tedavi öncesi ve sonrası hormon değerleri incelendiğinde BDNF ve NPY değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da tedavi öncesine göre tedavi sonrası değerlerinin yüksek olduğu gözlenmiştir. Diğer hormon değerlerinin ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da tedavi öncesine göre tedavi sonrasında daha düşük olduğu gözlenmiştir (Tablo 13).

Tablo 13. DEHB’li olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası Leptin, Ghrelin, Nesfatin, Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) ve Nöropepti Y (NPY) Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi (n=18) Ort±SS	Tedavi Sonrası (n=18) Ort±SS	p değeri
Leptin (ng/ml)	12.84±7.80	11.72±10.31	0,49
Ghrelin (ng/ml)	1803.54±1177.21	1685.82±1127.32	0,54
Nesfatin (ng/ml)	11.74±4.74	11.34±6.01	0,42
BDNF (ng/ml)	4.31±1.76	5.63±2.40	0,98
NPY (ng/ml)	1052.51±337.33	1160.95±171.32	1,45

(cinsiyet, doz ve tedavi öncesi-sonrası BKİ farkına göre düzeltildi)

*Leptin BKİ değişikliklerinden etkilenmektedir.

Hormonların tedavi öncesi, tedavi öncesi ve sonrası ile tedavi sonrası değerleri arasındaki ilişki Tablo 14 ve Tablo 15’te gösterilmiştir.

Tablo 14. Tedavi öncesi hormon değerlerinin korelasyon ilişkisi

	TÖ-Leptin	TÖ-Ghrelin	TÖ-Nesfatin-1	TÖ-NPY	TÖ-BDNF
TÖ-Leptin	r=1 p=-	r=0,953 p<0,001	r=0,865 p<0,001	r=0,340 p=0,214	r=0,718 p=0,003
TÖ-Ghrelin	r=0,953 p<0,001	r=1 p=-	r=0,921 p<0,001	r=0,373 p=0,171	r=0,821 p<0,001
TÖ-Nesfatin-1	r=0,865 p<0,001	r=0,921 p<0,001	r=1 p=-	r=0,380 p=0,162	r=0,729 p=0,002
TÖ-NPY	r=0,340 p=0,214	r=0,373 p=0,171	r=0,380 p=0,162	r=1 p=-	r=0,577 p=0,024
TÖ-BDNF	r=0,718 p=0,003	r=0,821 p<0,001	r=0,729 p=0,002	r=0,577 p=0,024	r=1 p=-

Tablo 15. Tedavi sonrası hormon değerlerinin korelasyon ilişkisi

	TS-Leptin	TS-Ghrelin	TS-Nesfatin-1	TS-NPY	TS-BDNF
TS-Leptin	r=1 p=-	r=0,818 p<0,001	r=0,444 p=0,097	r=0,376 p=0,167	r=0,481 p=0,069
TS-Ghrelin	r=0,818 p<0,001	r=1 p=-	r=0,694 p=0,004	r=0,281 p=0,310	r=0,376 p=0,167
TS-Nesfatin-1	r=0,444 p=0,097	r=0,694 p=0,004	r=1 p=-	r=0,339 p=0,217	r=0,038 p=0,893
TS-NPY	r=0,376 p=0,167	r=0,281 p=0,170	r=0,339 p=0,217	r=1 p=-	r=0,118 p=0,675
TS-BDNF	r=0,481 p=0,069	r=0,376 p=0,167	r=0,038 p=0,893	r=0,118 p=0,675	r=1 p=-

Ayrıca tedavi öncesi hormon düzeyleri ile DEHB şiddeti arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde; TÖ-Nesfatin-1 düzeyleri ile hastalık şiddeti arasında pozitif korelasyon olduğu ($r=0,64$, $p<0,001$) tespit edildi. Diğer hormonlar ile istatistiksel anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda yeni tanı almış olan DEHB’li çocuk ve ergenlerde 2 aylık uzun salınımlı metilfenidat tedavisine bağlı gelişen iştahsızlık yan etkilerinin altında yatan biyolojik düzeneklerin araştırılması amacıyla; tedavi öncesinde ve sonrasında leptin, ghrelin, nesfatin-1, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve nöropeptit Y (NPY) düzeyleri incelenmiştir. Ayrıca DEHB’li çocuk ve ergenlerin plazma leptin, ghrelin, nesfatin-1, BDNF ve NPY düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile de karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda gruplar sosyodemografik özellikleri açısından karşılaştırıldıklarında yaş, anne-baba birlikteliği, annenin iş durumu, annenin eğitim düzeyi ve babanın eğitim düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmazken cinsiyetler arasında farklılık saptandı. Çalışmamızda DEHB grubunda erkeklerin oranının kızlara göre yaklaşık 3 kat olduğu saptandı. Çalışmamızdaki cinsiyetler arasındaki oran literatür bilgileri ile uyumlu olup; son yıllarda yapılan bir gözden geçirme çalışmasında erkeklerde kızlara göre DEHB görülme oranının 3 kat olduğu bildirilmiştir (190).

2012 yılında DEHB alt tiplerinin de incelendiği bir gözden geçirme çalışmasında ebeveyn, öğretmen ve anketlere göre en sık DSM kriterlerini karşılayan alt tipin DEHB-Dikkat eksikliği baskın tip olduğu ancak tanı güvenirliliği açısından DEHB-Bileşik tipin dikkat eksikliği baskın tipe göre daha yüksek oranda olduğu vurgulanmıştır (24). Bu bilgiler ile uyumlu olarak çalışmamıza katılan DEHB grubunun klinik özellikleri incelendiğinde DEHB alt tipleri açısından sıklık sırasına göre DEHB-Bileşik tip (%64,7) ve DEHB-Dikkat eksikliği baskın tip (%35,3) tanılarını aldıkları saptandı.

Ayrıca çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak kızlarda dikkat eksikliği baskın tip bileşik tipe göre daha yüksek oranda gözlemlendi (31).

Çalışmamıza katılan DEHB'li hastalar ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldıklarında boy, kilo ve beden kitle indeksi parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Boy, kilo ve BKİ değerleri açısından gruplar arasında farklılık olmaması iştah ve beslenmenin düzenlenmesinde rol oynayan biyomoleküllerin düzeyleri karşılaştırılırken, bulgularımızın daha güvenilir yorumlanması adına önemlidir.

Çalışmamızda 2 aylık uzun etkili metilfenidat tedavisi sonrası DEHB hastalarının kilo ve BKİ değerlerinde değişiklik saptanmazken, boy uzunluklarında artış olduğu saptandı. Psikostimülanların büyüme-gelişme üzerine etkileri olumsuz olarak bildirilmekte ancak bu durum netlik kazanmamıştır. Stimülan tedavisi sonrası büyüme gelişme geriliğinde öne sürülen etkenlerden biri iştahın baskılanmasıdır (191). İştah ise leptin, ghrelin, nesfatin-1, NPY vb. birçok hormon tarafından düzenlenmektedir. Metilfenidatın boy ve kilo üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalar daha uzun süreli çalışmalar olmakla birlikte kısa dönemde kilo ve boy üzerine olumsuz etkilerinin olabileceğini bildirdikleri dikkat çekmektedir (192). Ancak uzun dönemde DEHB'li bireylerde bu farklılığın ortadan kalktığı çalışmalarda vurgulanmıştır (173, 193-195). Şahin ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise 2 aylık MPH tedavisi sonrası DEHB'li çocukların vücut ağırlığı ve BKİ değerlerinde anlamlı düşüş olduğu bildirilmiştir (196). İşeri ve ark. MPH, iştah ve leptin hormonu ilişkisini inceleyen çalışmasında bir aylık MPH tedavisi sonrası tedavi öncesi ve sonrası boy, kilo ve BKİ değerleri arasında farklılık gözlenmediğini bildirilmiştir (197). MPH tedavisinin boy ve vücut ağırlığına negatif etkisinin ortaya çıkması için günlük 1,5 mg/kg/gün dozunun önemli bir eşik değer olduğu çalışmalarda gösterilmiş (198, 199) olup; çalışmamızda da olguların iki aylık sürede ortalama $0,87 \pm 0,21$ mg/kg/gün dozunda ilaç kullandıkları dikkate alındığında sonuçlarımızda vücut ağırlığı ve BKİ değerlerinde tedavi ile değişiklik gözlenmemesi MPH tedavi dozunun düşük olmasında kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca çalışmamızda boy uzunluğunda artışın devam ettiği gözlemlendi ancak yaş grubuna göre beklenen persentiller içinde değerlendirilmedi. Bununla birlikte DEHB grubunun yaş ortalamasının $9,76 \pm 1,79$ olduğu ve iki aylık sürede beklenen boy uzamasının yaklaşık 1 cm (0,5 cm/ay) olduğu düşünüldüğünde bu durumun yapılan çalışmalarda da ifade edildiği gibi

metilfenidat tedavisinin etkisinden ziyade normal büyüme fizyolojisi ile ilişkili olduğu düşünüldü (192, 200).

Çalışmaya alınan tüm olguların iki aylık sürede ortalama $0,87 \pm 0,21$ mg/kg/gündoza OROS-metilfenidat tedavisini iyi tolere ettikleri gözlenmiştir. Barkley Stimulan Yan Etki Değerlendirme Formu ile sorgulanarak, tedaviye bağlı geliştiği düşünülen hiçbir yan etki hastaların tedavisinde değişiklik yapılmasını gerektirmemiştir. $0,87 \pm 0,21$ mg/kg/gün dozunda OROS-metilfenidat ile tedavi süresince gözlenen yan etkiler incelendiğinde, en sık kilo kaybı (%88,9) ve uykuya dalma zorluğu (%72,2) yan etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Tedavi alanların yarısı ($n=9$, %50) iştah azalması bildirmiştir. 2011 yılında Lee ve ark tarafından uzun etkili metilfenidat tedavisine bağlı yan etkilerin araştırıldığı çalışmada metilfenidat tedavisi alan grupla plasebo grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı çıkan ve en yüksek oranda bildirilen yan etkiler uykuya dalmakta güçlük ve iştahsızlık olarak bildirilmiştir(201). Plasebo kontrollü 2013 yılında yapılan başka bir çalışmada uzun etkili metilfenidatın farklı dozlarda kullanımları sonucu bildirilen yan etkiler kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır, bu çalışmada en çok bildirilen yan etkiler sırasıyla uykuya dalmakta güçlük ve iştahsızlık olarak tespit edilmiştir (107). Çalışmamızda da en sık bildirilen yan etkilerden biri olan uykuya dalmakta güçlük literatür bilgisi ile uyumlu bulunmuştur.

DEHB ve Leptin

DEHB'li bireylerde gözlenen anormal yeme alışkanlıklarına birçok çalışmada değinilmiştir(138, 202). Cortese ve ark 2008 yılında yaptıkları çalışmada DEHB'li bireylerde karşılaşılan anormal yeme davranışları altında bozulmuş iştah merkezi olabileceğini öne sürmüşlerdir(202). Reda ve ark. 2010 yılında yaptıkları çalışmada ise DEHB'li bireylerde aşırı kilolu ve obez olma sıklığının fazla olması nedeniyle iştah merkezinin önemli düzenleyici hormonlarından olan leptin ile DEHB arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır (138). Bu çalışma sonucunda düşük saptanan leptinin bilişsel fonksiyonlarda düşüş gösteren ve sosyal zorluk yaşayan DEHB'li bireylerde önemli bir rol aldığını, bu özelliği gösteren DEHB'li bireylerde biyomarker olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir (138). Özcan ve ark. 2015 yılında yaptıkları aşırı yeme ve obezite ile DEHB arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada, ilaç tedavisi almayan DEHB'li çocuklar ile sağlıklı kontrol grubunu leptin düzeyi açısından

karşılaştırılmış, DEHB’li bireylerde leptin düzeylerinin kontrollere göre yüksek olduğunu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmişlerdir (182). İşeri ve ark. ise 2007 yılında yaptıkları çalışmada DEHB tedavisinde ilk seçenek olan MPH tedavisinin en yaygın gözlenen yan etkisi olan iştah baskılanması ile iştah baskılayıcı özelliği olan leptin arasında bir ilişkinin olup olmadığını araştırmışlardır (197). Çalışmada 6-12 yaş arası, erkek, yeni tanı DEHB hastaları (kısa etkili MPH tedavisi ve öncesi) ve sosyodemografik olarak eşleştirilmiş kontrol grubu leptin düzeyleri karşılaştırılmıştır. İşeri ve ark. yaptıkları çalışmada tedavi öncesi DEHB grubunda kontrol grubuna göre leptin düzeylerinin yüksek olduğunu ancak istatistiksel bir farklılık olmadığını belirtmişlerdir. MPH tedavisi sonrası DEHB hastaları ile MPH tedavisi öncesi DEHB hastalarının leptin düzeyleri arasında fark saptamamışlardır. MPH tedavisi sonrası DEHB’li bireylerin %15’inde kilo kaybı, %10’unda iştahsızlık şikayeti belirtilmişse de MPH tedavisinden önce ve sonra iştah ve vücut ağırlığı açısından fark saptanmamıştır. Şahin ve ark.’nın MPH tedavisinin iştah ve iştah ile ilgili hormon düzeylerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında 30 yeni DEHB tanısı alan çocuk ve ergen ile 20 sağlıklı kontrol grubunun iştah ve iştahla ilgili hormon düzeylerini karşılaştırmışlar, tedavi öncesi DEHB ile kontrol grubu arasında leptin düzeyleri arasında farklılık saptanmadığı bildirilmişlerdir (196). Çalışmada 2 aylık uzun etkili MPH tedavi almış DEHB’li hastaların tedavi öncesi ve sonrası leptin düzeylerinde farklılık olmadığı bildirilmiştir. Şahin ve ark. yaptıkları çalışmada bu sonuçlara göre uzun etkili metilfenidat tedavisi, iştahsızlık/kilo kaybı ve leptin düzeyleri arasında bir ilişki olmadığını belirtmişlerdir. Bununla birlikte, bu çalışmalardan farklı olarak Gürbüz ve ark. yakın zamanda yapılan çalışmalarında MPH tedavisi sonrası ortaya çıkan iştahsızlık ile leptin düzeyleri arasında ilişki olduğunu belirtmiştir (203). Gürbüz ve ark. yaptıkları çalışmada 7-14 yaş arası tedavi almamış DEHB’li erkek çocukları ile yaş, boy, vücut ağırlığı ve BKİ değerleri eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubu leptin düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Tedavi öncesi DEHB grubu ile sağlıklı grup arasında leptin düzeyleri açısından istatistiksel farklılık saptanmamışlardır. DEHB’li grubun tedavi sonrası leptin düzeyi tedavi öncesi leptin düzeyine göre ise istatistiksel olarak yüksek saptanmıştır. Ayrıca çalışmada DEHB grubu iştahsızlık şikayetine göre iki gruba ayrılmış, grupların kendi içlerinde leptin düzeyleri MPH tedavisi öncesi ve sonrası olarak karşılaştırılmıştır. İştahsızlık şikayeti olan DEHB’li hastalarda leptin düzeyi tedavi öncesi-sonrası düzeylerine göre anlamlı olarak yüksek saptanırken, iştahsızlık

şikayeti olmayan DEHB'lilerde leptin düzeyi tedavi öncesi-sonrası değerlere göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Bizim çalışmamız tedavi öncesi leptin düzeyleri açısından literatürdeki diğer çalışmaları destekler nitelikte (182, 196, 197, 203) olup; tedavi öncesi leptin düzeyleri açısından DEHB grubu ve sağlıklı kontrol grubu benzer saptandı. Çalışmamızda tedavi sonrası leptin değerleri ile kontrol grubu leptin değerleri BKI kontrol edilerek karşılaştırıldığında leptin değerleri Gürbüz ve ark.'nın çalışmasının aksine tedavi sonrası DEHB grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olarak düşük saptandı (203). Çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası leptin düzeyleri kıyaslandığında tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bir düşüklük olduğu saptandı. Mevcut çalışmalar arasındaki bu farklılıklar kullanılan metodoloji farklılıklarının yanı sıra DEHB alt tip prezantasyonlarının dağılımlarındaki değişikliklerden, çalışmalardaki komorbidite farklılıklarından kaynaklanıyor olabilir. Sonuç olarak, mevcut literatür bilgileri ve çalışmamızın dikkat alındığında, bu farklı sonuçlar ile MPH kullanımına bağlı iştahsızlık ve leptin arasındaki ilişkiyi açıklayacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulduğu görülmektedir.

DEHB ve Ghrelin

Ghrelin iştahın düzenlenmesinde önemli diğer bir hormondur. DEHB ile ghrelin arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar kısıtlı sayıdadır(196, 203, 204). Ghrelin santral sinir sistemine doğrudan etkili bir hormondur ve davranışsal, nöroendokrinel, bilişsel ve nöropsikolojik süreçlere etki etmektedir(204). Ghanizadeh 2010 yılında yayınladığı yazıda ghrelininbeyinde dopaminerjik yolları etkileyerek DEHB'nin dikkatsizlik ve hiperaktivite semptomları ile ilişkisi olabileceğine vurgu yapmıştır(205). Ancak ghrelin ve DEHB ilişkisi hakkında fikir sahibi olacağımız çalışmalar kısıtlı sayıdadır. Yalçın ve arkadaşları 2014 yılında yaptıkları çalışmada 6-12 yaş arasındaki 33 erkek çocuktatedavi başlangıcı ve iki aylık tedavi sonrası ghrelin düzeylerini ölçmüştür(204). Bu çalışmada tedavi öncesi ve tedavi sonrası ghrelin düzeyleri arasında fark olmadığını belirtmişlerdir. Ancak DEHB ile yakından ilişkili obezite, alkol ve madde bağımlılığı, ödül sistemi bozukluklarının ghrelin ile ilişkisi nedeniyle daha yüksek dozlarda metilfenidat veya atomoksetin ile yapılacak çalışmalarla bu konuda daha fazla bilgi edinilebileceği bildirilmiştir.

Şahin ve ark. ise yaptıkları çalışmada MPH tedavisi öncesi DEHB grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında ghrelin düzeyleri arasında farklılık olmadığını tespit etmişlerdir (196). DEHB'li hastalarda 2 aylık MPH tedavi sonrası ise ghrelin tedavisi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu çalışma ghrelinin MPH ile ilişkili iştah azlığı ve kilo kaybının altında yatan nörobiyolojik mekanizma ile alakalı olduğuna vurgu yapılmıştır. Çalışmamızda literatürdeki çalışmalardaki benzer şekilde ilaç kullanmayan DEHB tanılı ile sağlıklı kontrol grubu arasında farklılık olmadığı gözlenmiştir(196, 204). Bununla birlikte diğer çalışmalardan farklı olarak Gürbüz ve ark. ise tedavi öncesi DEHB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak ghrelin seviyelerinin yüksek olduğunu bulmuşlardır(203).

Yine aynı çalışmada 3 aylık MPH tedavisi sonrası DEHB grubu tedavi sonrası ghrelin seviyesi tedavi öncesine göre anlamlı oranda düşmüştür. Ayrıca DEHB grubunda iştahsızlık şikayeti olanlarda olmayanlara göre daha yüksek oranda ghrelin düzeylerinde düşüş gözlenmiştir (25). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da tedavi sonrası DEHB grubunda ghrelin düzeylerinin düştüğü gözlemlendi. Ayrıca hem tedavi öncesi, hem de tedavi sonrası gruplarda leptin ve ghrelin hormon düzeyleri arasında pozitif korelasyon olması, tedavi sonrası her iki hormon düzeyinde de istatistiksel olarak anlamlı olmasa da düşüş gözlenmesi leptinin ghrelin salınımını arttırdığı literatür bilgisini destekler niteliktedir (girişteki kaynak). Bununla birlikte her ne kadar tedavi öncesi sonrası belirgin bir kilo farkı olmasa da, beklenen kilo artışının yaşa göre persentilinin bilinmemesi, yağ dokusundan bir kaybın olmuş olabileceğini akla getirmektedir. Yağ dokusu kaybı ise leptin ve ghrelin düzeylerindeki gözlenen düşüşün bir nedeni olabilir.

DEHB ve Nesfatin-1

Nesfatin-1 iştah düzenleyici etkisi olan yakın zamanda keşfedilmiş bir moleküldür (206). Literatürden edinebildiğimiz bilgiye göre nesfatin-1 ve DEHB ile alakalı ilk çalışma 2015 yılında ülkemizde ratlar üzerinde yapılmıştır (207). Bu çalışmada atomoksetinin iştah hormonları üzerine etkisi araştırılmıştır. Yüksek doz atomoksetinin nesfatin-1 düzeylerinde artışa neden olduğu belirtilmiş ve atomoksetin tedavisinin yan etkisi olan iştahsızlığın nesfatin-1 yüksekliğinden olabileceği vurgulanmıştır. 2016 yılında yapılan bir çalışmada metilfenidat tedavisinin iştah ve kilo kaybı yan etkisinin

nesfatin-1 ile ilişkisi araştırılmış, çalışmaya DEHB tanısı alan puberte öncesi 33 erkek çocuk dahil edilmiştir (30). Bu çalışma sonucunda MPH tedavi sonrasında çocukların vücut ağırlığı, BKİ ile BKİ persentillerinde tedavi öncesine göre anlamlı düşüş gözlenmiştir. Ancak nesfatin-1 düzeyleri arasında tedavi öncesi ve sonrası farklılık saptanmamıştır. Bu bulgulara göre MPH tedavisinin iştah azlığı ve kilo kaybı ile ilişkisi gösterilmiş ancak bu etkinin iştah kesici etkisi olan nesfatin-1'den doğrudan kaynaklandığını gösteren net bulgulara rastlanmamıştır. Yine sadece erkek çocukların dahil edildiği Gürbüz ve ark.'nın çalışmasında tedavi öncesi DEHB ve sağlıklı kontrol grubu nesfatin-1 düzeyi arasında farklılık saptanmamıştır (203). Toz'un çalışmasında da benzer şekilde tedavi öncesi ve sonrası nesfatin-1 düzeyleri arasında farklılık gözlenmemiştir (203, 208). Gürbüz ve ark. iştah azlığı olan ve olmayan hastaları iki gruba ayırdıktan sonra grupları kendi içerisinde tedavi öncesi ve sonrası nesfatin-1 düzeyleri açısından karşılaştırılmış ve nesfatin-1 düzeyleri arasında farklılık olmadığını saptamışlardır(203).

Bizim çalışmamızda MPH tedavisi ve nesfatin-1 ilişkisini değerlendiren literatürdeki bu çalışmalardan farklı olarak gerek tedavi öncesi gerek tedavi sonrası nesfatin-1 düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde düşük olduğu bulundu. Bununla birlikte tedavi sonrası nesfatin-1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bir düşüşün gözleendiği görüldü. Ayrıca çalışmamızda dikkat çekici bir bulgu olarak tedavi öncesi hastalık şiddeti ile nesfatin-1 düzeyleri arasındaki pozitif korelasyonun tespit edildi. Tedavi sonrasında nesfatin-1 düzeylerinde düşüş olması, tedavi öncesi kan düzeyi ile hastalık şiddeti arasında pozitif korelasyon olması, nesfatin-1 in daha ziyade etiyolojide rol oynadığı, MPH tedavisi sonrası hastalık şiddetinde azalma ile birlikte nesfatin düzeylerinin de azaldığı şeklinde yorumlanabilir. Literatürden farklı olan bu sonuç metodoloji farklılıklarından, her iki cinsiyetin de çalışmaya dahil edilmiş olmasından, alt grup prezantasyonlarındaki dağılım farklılıklarından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca çalışmamızın diğer bir önemli bulgusu olan tedavi öncesi ve tedavi sonrası DEHB gruplarında ghrelin ve nesfatin-1 düzeyleri arasında pozitif bir korelasyonun olması değerlendirildiğinde, DEHB'de tedavi öncesinde de sonrasında da görülebilen iştah ile ilgili problemlerin açlık-tokluk regülasyonunun bozulmasından kaynaklanıyor olabilir şeklinde yorumlanabilir. Ek olarak DEHB'nin yapılan çalışmalarda obezite ile ilişkilendirildiği (138), obezite ve

artmış dürtüsellik ile nesfatin-1 düşüklüğünün ilişkisinin bildirildiği (girişteki kaynak) dikkate alındığında, çalışmamızda da tedavi öncesi nesfatin 1 değerleri ile dürtüsellik puanları arasında pozitif bir korelasyonun olduğu düşünüldüğünde, dürtüsellik açlık-tokluk mekanizmaları üzerinde nesfatin-1 üzerinden bir etkisinin olduğu söylenebilir. Bu konuda ileride yapılacak çalışmalar ile daha net bilgiler elde edilecektir.

DEHB ve BDNF

BDNF farmakolojik olarak ratlarda besin alımını azalttığı gösterilmiştir(209). Normal BDNF düzeyleri olmadığında ratlarda DEHB belirtilerine benzer agresyon, hiperaktivite ve hiperfaji gözlenmektedir (166). Tsai ve ark. yaptıkları çalışmada orta beyinde azalmış BDNF düzeylerinin strial dopaminerjik disfonksiyona yol açtığı için DEHB'den sorumlu olabileceğini bildirmiştir (210). Ek olarak psikostimülan tedavisi sonrası ratların merkezi sinir sisteminde BDNF düzeylerinde artış gözlenmiştir (211). Bahsedilen prelinik çalışmaları destekleyen klinik çalışmalarda mevcuttur. Shim ve ark. ile Li ve ark. yaptıkları çalışmada tedavisiz DEHB hastalarında kontrol grubuna göre BDNF düzeylerinde istatistiksel yükseklik saptamışlardır (212, 213). Shim ve ark. ayrıca dikkat eksikliği semptomlarının BDNF düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiğini belirtmiştir (212). Kore'de yapılan bir çalışmada ise BDNF gen varyasyonlarına sahip DEHB'li hastaların MPH'ye daha iyi yanıt verdiği bu nedenle DEHB ile BDNF arasında bir ilişki olabileceği bildirilmiştir (214). Ancak ülkemizde yapılan çalışmalar BDNF'nin DEHB etiyolojisinde rolü olmadığını belirtmekte ve bu bulguları desteklememektedir. 2010 yılında Sargın ve ark.'nın yaptıkları çalışmada DEHB grubu ile kontrol grubu BDNF değerleri arasında fark saptanmamıştır. Ayrıca bu çalışmada istatistiksel olarak anlamlı olmasa da DEHB-Dikkat eksikliği baskın tipte BDNF düzeyi düşüklüğünden bahsetmektedir (215). Şimşek ve ark.'nın yaptıkları çalışmada benzer olarak DEHB grubu ve kontrol grubu arasında BDNF açısından farklılık bulunmamıştır (216). Şahin ve ark.'nın çalışmasında ilaç tedavisi öncesi BDNF düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel farklılık saptanmamıştır(196). Bizim çalışmamızda ilaç tedavisi öncesi DEHB grubu ile kontrol grubu arasında BDNF düzeyleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilememiştir. yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesi BDNF değerleri

veya DEHB etiyolojisi açısından coğrafik özelliklerdeki değişiklikleri veya kültürel beslenme farklılıklarının yanı sıra genetik farklılıkları da akla getirmektedir.

Metilfenidat kullanımı, iştah ve BDNF ilişkisini değerlendiren 2013 yılında Amiri ve ark. tarafından yapılmış; çalışmaya yeni DEHB tanısı alan toplamda 28 kız ve erkek çocuk dahil edilmiştir (217). Altı haftalık efektif doz metilfenidat tedavisi sonrası BDNF değerleri tedavi başlangıç değerleri ile karşılaştırılmış, tedavi sonrası plazma BDNF değerlerinin istatistiksel olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca çalışmada hiperaktivite semptomlarının plazma BDNF düzeyleri ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Şahin ve ark.'nın 2014 yılında yaptıkları çalışmada ise MPH tedavi sonrası BDNF düzeylerinin anlamlı olarak düşüş gösterdiği bildirilmiştir (196). Çalışmada BDNF düzeylerinin MPH'ye bağlı iştahsızlığı ve beslenmeyi açıklamayacağı bildirilmiştir (196). Bizim çalışmamızda da Amiri ve ark. (41) çalışmalarına benzer şekilde MPH tedavisi sonrası BDNF düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bir artışın olduğu saptandı. Bununla birlikte DEHB grubunda tedavi öncesi BDNF değerlerinin her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sağlıklı kontrollere göre düşük olması, tedavi sonrası ise sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunması tedavi süresi uzadığında bu artışın daha anlamlı olup olmayacağı sorusunu da akla getirmektedir.

DEHB ve NPY

NPY, ghreline benzer şekilde iştah merkezini artıran iştah açıcı bir hormondur(148). Cortese ve ark. yaptıkları çalışmada NPY'nin iştah merkezini artırarak hiperfajiyi ortaya çıkardığına vurgu yapmış ve uyarılan iştah merkezinin sadece yemek yeme isteğinin artıran iştahın değil DEHB'de sık karşılaşılan madde kötüye kullanımına neden olacak maddelere de iştahın arttığını belirtmişlerdir (202). Oades ve ark.'nın 1998 yılında yaptıkları çalışmada susuz kalmanın ve susuzluğa bağlı su içme ve huzursuzluk, DEHB ve plazma NPY seviyeleri arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir (218). Bu çalışmada susuzluğun genel metabolizmayı ve vücuttaki iyon metabolizmasını (serum sodyum, kalsiyum ve fostat) bozduğu düşünülmüş, iyon metabolizmasını düzenlemek için DEHB'li çocuklarda sağlıklı kontrollere göre NPY salınımının arttığı hipotezi test edilmiştir. Çalışma sonucunda DEHB'li çocuklarda NPY düzeylerinin yüksek saptandığı belirtilmiştir. Lesch ve ark.'nın DEHB'li çocukların genomunda yaptıkları çalışmada 7p15.2-15.3 duplikasyonunda NPY gen yüksekliği olduğunu saptamışlardır

(219). Çalışmada beyinde artmış NPY miktarlarının DEHB gelişimine neden olabileceği belirtilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada DEHB ile obezite ve NPY değerleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, DEHB’li grupta aşırı kilolu olanların kontrol grubuna göre 3 kat daha fazla olduğu gözlenmiştir (182). Ancak NPY değerleri açısından fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise plazma NPY düzeyleri gerek MPH tedavisi öncesi gerek sonrası kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesi BDNF çalışmalarında da olduğu gibi NPY değerleri veya DEHB etiyolojisi açısından coğrafik farklılıkların etkisi olabileceğini ve genetik havuzdaki farklılıklardan kaynaklanabileceğini akla getirmektedir. Ayrıca mevcut çalışmalar arasındaki bu farklılıklar kullanılan metodoloji farklılıklarının yanı sıra DEHB alt tip prezantasyonlarının dağılımlarındaki değişikliklerden, çalışmalardaki komorbidite farklılıklarından kaynaklanıyor olabilir. NPY’nin DEHB etiyolojisinde önemi, ilaç tedavisi almayan yeni tanı almış DEHB’li çocuklar ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı yapılacak geniş kapsamlı çalışmalar ile netlik kazanacaktır.

Çalışmamız bilgilerimize göre MPH, NPY ve iştah arasındaki ilişkiyi inceleyen literatürdeki ilk çalışma olma özelliğini göstermektedir. Çalışmamız sonuçlarında DEHB grubunda MPH tedavisi sonrası NPY düzeylerinde değişiklik gözlenmemiştir. Bununla birlikte her ne kadar tedavi öncesi-sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da NPY düzeylerinde bir artışın olduğu, yine de sağlıklı kontrollerin düzeyine erişemediği görülmüştür. Bu noktada NPY düzeylerinin MPH tedavisi ile arttığı, NPY değerlerinin cinsiyetten etkilendiği, erkeklerde değerinin kızlara göre yüksek olduğu verileri de dikkate alındığında, DEHB alt grup prezantasyonlarının sıklığının kız ve erkek cinsiyette farklılık göstermesinden ve uzun dönem tedavi ile sağlıklı kontrollerde arasında oluşan bu farkın normale dönebileceği şeklinde yorumlanabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızdaki genel olarak hormon düzeylerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak farklılık saptanmamasının tedavi öncesi ve sonrası vücut ağırlığında olarak istatistiksel farklılık olmamasının yanı sıra tedavi süresinin 2 ay gibi kısıtlı bir süre olmasından kaynaklanıyor olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak tüm hormon değerlerinde olduğu gibi her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da tedavi öncesi-sonrası değerler arasında farklılıkların bulunması tedavi süresi uzadığında bu değişikliklerin daha anlamlı olup olmayacağı sorusunu da akla getirmektedir. Bu konuda yapılacak, alt grup prezantasyonlarının artırılıp farklılıkların değerlendirildiği, BKİ değerlerinden ziyade vücut yağ dokusundaki farklılıkların değerlendirildiği, her iki cinsiyetin de çalışmaya dahil edildiği, pubertenin etkisinin ortadan kaldırıldığı ve en önemlisi tedavi süresinin artırıldığı geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Association D-AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Arlington: American Psychiatric Publishing 2013.
2. Perçinel İ. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Patofizyolojisinde Demir Eksikliği. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar 2015;7(1):41-55.
3. Leonard BE, McCartan D, White J, King DJ. Methylphenidate: a review of its neuropharmacological, neuropsychological and adverse clinical effects. Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental 2004;19(3):151-80.
4. Sonuga-Barke EJ, Brandeis D, Cortese S, Daley D, Ferrin M, Holtmann M, et al. Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. American Journal of Psychiatry 2013;170(3):275-89.
5. Poulton A, Cowell C. Slowing of growth in height and weight on stimulants: a characteristic pattern. Journal of paediatrics and child health 2003;39(3):180-5.
6. McGough JJ, McBurnett K, Bukstein O, Wilens TE, Greenhill L, Lerner M, et al. Once-daily OROS® methylphenidate is safe and well tolerated in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology 2006;16(3):351-6.
7. Barkley RA, McMurray MB, Edelbrock CS, Robbins K. Side effects of metlyiphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systemic, placebo-controlled evaluation. Pediatrics 1990;86(2):184-92.
8. Jensen P. Longer term effects of stimulant treatments for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Journal of attention disorders 2002;6(1_suppl):45-56.
9. Swart I, Jahng J, Overton J, Houpt T. Hypothalamic NPY, AGRP, and POMC mRNA responses to leptin and refeeding in mice. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology 2002;283(5):R1020-R6.

10. Pałasz A, Krzystanek M, Worthington J, Czajkowska B, Kostro K, Wiaderkiewicz R, et al. Nesfatin-1, a unique regulatory neuropeptide of the brain. *Neuropeptides* 2012;46(3):105-12.
11. Oh-i S, Shimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. 2006.
12. Sato T, Nakamura Y, Shiimura Y, Ohgusu H, Kangawa K, Kojima M. Structure, regulation and function of ghrelin. *The Journal of Biochemistry* 2011;151(2):119-28.
13. İyidoğan Y. GRELİNİN YAPISI ve ORGANİZMADAKİ FONKSİYONLARI. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi* 2007;70(3).
14. Fox EA, Byerly MS. A mechanism underlying mature-onset obesity: evidence from the hyperphagic phenotype of brain-derived neurotrophic factor mutants. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2004;286(6):R994-R1004.
15. Pliszka S, Issues AWGoQ. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2007;46(7):894-921.
16. Schachar R. Hyperkinetic Syndrome: Historical Development of the Concept. I Taylor E, red. *The Overactive Child. Clinics of Developmental Medicine* No. 97. Blackwell, Oxford; 1986.
17. Spetie L AE. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. 4th ed. ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2007
18. Organization WH. *Mental disorders: glossary and guide to their classification in accordance with the ninth revision of the International Classification of Diseases*: World Health Organization; 1978.
19. Association AP, Association AP. Task Force on DSM-IV. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR*. Washington, DC: American Psychiatric Association 2000;4.
20. DSM-IV-TR A. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, text revision*. Washington, DC: American Psychiatric Association 2000.

21. Dalsgaard S, Nielsen HS, Simonsen M. Five-fold increase in national prevalence rates of attention-deficit/hyperactivity disorder medications for children and adolescents with autism spectrum disorder, attention-deficit/hyperactivity disorder, and other psychiatric disorders: a Danish register-based study. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2013;23(7):432-9.
22. Polanczyk G, Jensen P. Epidemiologic considerations in attention deficit hyperactivity disorder: a review and update. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America* 2008;17(2):245-60.
23. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *American journal of psychiatry* 2007;164(6):942-8.
24. Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics* 2012;9(3):490-9.
25. Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual Research Review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2015;56(3):345-65.
26. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.(4th edition, rev.). DSM-IV-TR. Washigton DC: Author; 2000.
27. Aktepe E, editor Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanisi Konan Çocuk ve Ergenlerde Eş Tanılar ve Sosyodemografik Özellikler. Yeni Symposium; 2011.
28. Gul N, Tiryaki A, Kultur SEC, Topbas M, Ak I. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder and comorbid disruptive behavior disorders among school age children in Trabzon. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2010;20(1):50-6.
29. Erşan EE, Doğan O, Doğan S, Sümer H. The distribution of symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder in school age children in Turkey. *European child & adolescent psychiatry* 2004;13(6):354-61.
30. Tahiroğlu AY, Avcı A, Frat S, Seydaoğlu G. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu: Alt tipleri. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2005;6:5-10.

31. Skounti M, Philalithis A, Galanakis E. Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. *European journal of pediatrics* 2007;166(2):117-23.
32. Gerberding J, Sinder D, Popovic T. Prevalence of diagnosis and medication treatment for attentiondeficit/hyperactivity disorder-United States, 2003. *Centers for Disease Control and Prevention* 2005;54:842-8.
33. Staller J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder in girls. *CNS drugs* 2006;20(2):107-23.
34. Matthies S, Philipsen A. Comorbidity of personality disorders and adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)—review of recent findings. *Current psychiatry reports* 2016;18(4):33.
35. Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychological medicine* 2006;36(2):159-65.
36. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *American Journal of psychiatry* 2006;163(4):716-23.
37. Moffitt TE, Houts R, Asherson P, Belsky DW, Corcoran DL, Hammerle M, et al. Is adult ADHD a childhood-onset neurodevelopmental disorder? Evidence from a four-decade longitudinal cohort study. *American Journal of Psychiatry* 2015;172(10):967-77.
38. Kayaalp L. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. *Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi* 2008;62:147-52.
39. Öncü B, Şenol S. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Etiyolojisi: Bütüncül Yaklaşım. *Klinik psikiyatri* 2002;5:111-9.
40. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry* 2005;57(11):1313-23.
41. Coghill D, Banaschewski T. The genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert review of neurotherapeutics* 2009;9(10):1547-65.

42. BACANLI A. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Etiyopatogenezi: Genetik. *Türkiye Klinikleri Journal of Child Psychiatry-Special Topics* 2015;1(1):6-11.
43. Fisher SE, Francks C, McCracken JT, McGough JJ, Marlow AJ, MacPhie IL, et al. A genomewide scan for loci involved in attention-deficit/hyperactivity disorder. *The American Journal of Human Genetics* 2002;70(5):1183-96.
44. Daly G, Hawi Z, Fitzgerald M, Gill M. Mapping susceptibility loci in attention deficit hyperactivity disorder: preferential transmission of parental alleles at DAT1, DBH and DRD5 to affected children. *Molecular psychiatry* 1999;4(2).
45. Eisenberg J, Mei-Tal G, Steinberg A, Tartakovsky E, Zohar A, Gritsenko I, et al. Haplotype relative risk study of catechol-O-methyltransferase (COMT) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): Association of the high-enzyme activity val allele with adhd impulsive-hyperactive phenotype. *American Journal of Medical Genetics Part A* 1999;88(5):497-502.
46. Comings DE, Comings BG, Muhleman D, Dietz G, Shahbahrani B, Tost D, et al. The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *Jama* 1991;266(13):1793-800.
47. Retz W, Rösler M, Supprian T, Retz-Junginger P, Thome J. Dopamine D3 receptor gene polymorphism and violent behavior: relation to impulsiveness and ADHD-related psychopathology. *Journal of neural transmission* 2003;110(5):561-72.
48. LaHoste G, Swanson J, Wigal S, Glabe C, Wigal T, King N, et al. Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1996;1(2):121-4.
49. Castellanos FX. Neuroimaging studies of ADHD. *Stimulant drugs and ADHD: Basic and clinical neuroscience* 2001:243-58.
50. Kirley A, Hawi Z, Daly G, McCarron M, Mullins C, Millar N, et al. Dopaminergic system genes in ADHD: toward a biological hypothesis. *Neuropsychopharmacology* 2002;27(4):607.
51. Ercan ES, Aydın C. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu: Gendaş Kültür; 2005.

52. Bakker S, Van der Meulen E, Buitelaar J, Sandkuijl L, Pauls D, Monsuur A, et al. A whole-genome scan in 164 Dutch sib pairs with attention-deficit/hyperactivity disorder: suggestive evidence for linkage on chromosomes 7p and 15q. *The American Journal of Human Genetics* 2003;72(5):1251-60.
53. Smalley SL, Kustanovich V, Minassian SL, Stone JL, Ogdie MN, McGough JJ, et al. Genetic linkage of attention-deficit/hyperactivity disorder on chromosome 16p13, in a region implicated in autism. *The American Journal of Human Genetics* 2002;71(4):959-63.
54. Safari MR, Omrani MD, Noroozi R, Sayad A, Sarrafzadeh S, Komaki A, et al. Synaptosome-Associated Protein 25 (SNAP25) Gene Association Analysis Revealed Risk Variants for ASD, in Iranian Population. *Journal of molecular neuroscience: MN* 2017;61(3):305-11.
55. Sandberg S. Hyperactivity disorders of childhood. Cambridge monographs on child and adolescent psychiatry 2. New York: Cambridge University Press; 1996.
56. Arnsten Amy F. Neurobiology of Attention Regulation and its Disorder. *Pediatric Psychopharmacology* New York: Oxford University Press 2003.
57. McCracken JT. A two-part model of stimulant action on attention-deficit hyperactivity disorder in children. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 1991.
58. Zepf FD, Gaber TJ, Baurmann D, Bubenzer S, Konrad K, Herpertz-Dahlmann B, et al. Serotonergic neurotransmission and lapses of attention in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: availability of tryptophan influences attentional performance. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2010;13(7):933-41.
59. Tamm L, Barnea-Goraly N, Reiss AL. Diffusion tensor imaging reveals white matter abnormalities in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2012;202(2):150-4.
60. Filipek PA, Semrud-Clikeman M, Steingard R, Renshaw P, Kennedy D, Biederman J. Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology* 1997;48(3):589-601.

61. Greven CU, Bralten J, Mennes M, O'Dwyer L, van Hulzen KJ, Rommelse N, et al. Developmentally stable whole-brain volume reductions and developmentally sensitive caudate and putamen volume alterations in those with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *JAMA psychiatry* 2015;72(5):490-9.
62. Frodl T, Skokauskas N. Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2012;125(2):114-26.
63. Rubia K, Alegria A, Brinson H. Imaging the ADHD brain: disorder-specificity, medication effects and clinical translation. *Expert review of neurotherapeutics* 2014;14(5):519-38.
64. Cortese S, Kelly C, Chabernaud C, Proal E, Di Martino A, Milham MP, et al. Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. *American Journal of Psychiatry* 2012;169(10):1038-55.
65. Uytun MC, Karakaya E, Oztop DB, Gengec S, Gumus K, Ozmen S, et al. Default mode network activity and neuropsychological profile in male children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder and conduct disorder. *Brain imaging and behavior* 2016:1-10.
66. Kim BN, Lee JS, Cho SC, Lee DS. Methylphenidate increased regional cerebral blood flow in subjects with attention deficit/hyperactivity disorder. *Yonsei Medical Journal* 2001;42(1):19-29.
67. Ashtari M, Kumra S, Bhaskar SL, Clarke T, Thaden E, Cervellione KL, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a preliminary diffusion tensor imaging study. *Biological psychiatry* 2005;57(5):448-55.
68. Richer LP, Shevell MI, Rosenblatt BR. Epileptiform abnormalities in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Pediatric neurology* 2002;26(2):125-9.
69. Aldemir R, Demirci E, Per H, Canpolat M, Özmen S, Tokmakçı M. Investigation of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) sub-types in Children via EEG Frequency Domain analysis. *International Journal of Neuroscience* 2017(just-accepted):1-22.

70. Millichap JG. Etiologic classification of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2008;121(2):e358-e65.
71. Pineda DA, Palacio LG, Puerta IC, Merchán V, Arango CP, Galvis AY, et al. Environmental influences that affect attention deficit/hyperactivity disorder. *European child & adolescent psychiatry* 2007;16(5):337-46.
72. Cortese S. The neurobiology and genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): what every clinician should know. *European Journal of Paediatric Neurology* 2012;16(5):422-33.
73. Langley K, Heron J, Smith GD, Thapar A. Maternal and paternal smoking during pregnancy and risk of ADHD symptoms in offspring: testing for intrauterine effects. *American journal of epidemiology* 2012;176(3):261-8.
74. Knopik VS, Heath AC, Jacob T, Slutske WS, Bucholz KK, Madden PA, et al. Maternal alcohol use disorder and offspring ADHD: disentangling genetic and environmental effects using a children-of-twins design. *Psychological medicine* 2006;36(10):1461-71.
75. Cantwell DP. Attention deficit disorder: a review of the past 10 years. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1996;35(8):978-87.
76. Oner O, Alkar OY, Oner P. Relation of ferritin levels with symptom ratings and cognitive performance in children with attention deficit–hyperactivity disorder. *Pediatrics International* 2008;50(1):40-4.
77. Banerjee TD, Middleton F, Faraone SV. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta paediatrica* 2007;96(9):1269-74.
78. Wang H-L, Chen X-T, Yang B, Ma F-L, Wang S, Tang M-L, et al. Case–control study of blood lead levels and attention deficit hyperactivity disorder in Chinese children. *Environmental Health Perspectives* 2008;116(10):1401.
79. Nigg JT, Knottnerus GM, Martel MM, Nikolas M, Cavanagh K, Karmaus W, et al. Low blood lead levels associated with clinically diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder and mediated by weak cognitive control. *Biological psychiatry* 2008;63(3):325-31.

80. Weber W, Newmark S. Complementary and alternative medical therapies for attention-deficit/hyperactivity disorder and autism. *Pediatric Clinics of North America* 2007;54(6):983-1006.
81. Bekaroğlu M, Asian Y, Gedik Y, Değer O, Mocan H, Erduran E, et al. Relationships between serum free fatty acids and zinc, and attention deficit hyperactivity disorder: a research note. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1996;37(2):225-7.
82. Bozukluğu ŞSDEH, Çetin F, Coşkun A, İşeri E, Miral S, Motovallı N, et al. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı. Ankara: Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derneği Yayınları 2008:293-311.
83. Dulcan M. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1997;36(10):85S-121S.
84. Tuğlu C, Şahin ÖÖ. Erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu: Nörobiyoloji, tanı sorunları ve klinik özellikler. *Psikiyatride güncel yaklaşımlar* 2010;2(1).
85. Kaya A, Taner Y, Guclu B, Taner E, Kaya Y, Bahcivan H, et al. Trauma and adult attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of International Medical Research* 2008;36(1):9-16.
86. Karakaş S, Erdoğan Bakar E, Işık Taner Y. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olgularındaki zeka puanında dikkatin rolü. *Türk Psikoloji Dergisi* 2013;28:62-82.
87. KENAR ANİ, HERKEN H. Erişkinde Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu. *Türkiye Klinikleri Journal of Child Psychiatry-Special Topics* 2015;1(1):39-45.
88. Torun NY, Özşahin A, Sütçigil L. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Yetişkinlikteki Yansımaları. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2009;12(1).
89. McCormick LH. Depression in mothers of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Family medicine* 1995;27(3):176-9.
90. Gupta R, Kar BR. Specific cognitive deficits in ADHD: A diagnostic concern in differential diagnosis. *Journal of Child and Family Studies* 2010;19(6):778-86.

91. F ÇÇ. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı: Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derneği Yayınları; 2008.
92. Larson K, Russ SA, Kahn RS, Halfon N. Patterns of comorbidity, functioning, and service use for US children with ADHD, 2007. Pediatrics 2011;peds. 2010-0165.
93. Biederman J, Faraone SV, Taylor A, Sienna M, Williamson S, Fine C. Diagnostic continuity between child and adolescent ADHD: findings from a longitudinal clinical sample. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry 1998;37(3):305-13.
94. Spencer T, Biederman J, Wilens T. Attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbidity. Pediatric Clinics of North America 1999;46(5):915-27.
95. Scahill L, Williams S, Schwab-Stone M, Applegate J, Leckman JF. Disruptive behavior problems in a community sample of children with tic disorders. ADVANCES IN NEUROLOGY-NEW YORK-RAVEN PRESS- 2006;99:184.
96. Weis M WG. Child and Adolescent Pschiatry. 3. ed ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2002.
97. Sobanski E. Psychiatric comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). European archives of psychiatry and clinical neuroscience 2006;256:i26-i31.
98. COŞKUN M, KAYA İ. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Diğer Komorbid Durumlar. Türkiye Klinikleri Journal of Child Psychiatry-Special Topics 2015;1(1):68-76.
99. Gadow KD, Sverd J, Sprafkin J, Nolan EE, Ezor SN. Efficacy of methylphenidate for attention-deficit hyperactivity disorder in children with tic disorder. Archives of General Psychiatry 1995;52(6):444-55.
100. Kutcher S, Aman M, Brooks SJ, Buitelaar J, van Daalen E, Fegert J, et al. International consensus statement on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and disruptive behaviour disorders (DBDs): clinical implications and treatment practice suggestions. European Neuropsychopharmacology 2004;14(1):11-28.
101. E. I. Güncel ve Klinik Psikofarmakoloji. İstanbul: Golden Medya; 2009.

102. Sibley MH, Kuriyan AB, Evans SW, Waxmonsky JG, Smith BH. Pharmacological and psychosocial treatments for adolescents with ADHD: An updated systematic review of the literature. *Clinical Psychology Review* 2014;34(3):218-32.
103. Kollins SH, Jain R, Brams M, Segal S, Findling RL, Wigal SB, et al. Clonidine extended-release tablets as add-on therapy to psychostimulants in children and adolescents with ADHD. *Pediatrics* 2011;127(6):e1406-e13.
104. Wilens TE, Bukstein O, Brams M, Cutler AJ, Childress A, Rugino T, et al. A controlled trial of extended-release guanfacine and psychostimulants for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2012;51(1):74-85. e2.
105. Steele M, Weiss M, Swanson J, Wang J, Prinzo RS, Binder CE. A randomized, controlled effectiveness trial of OROS-methylphenidate compared to usual care with immediate-release methylphenidate in attention deficit-hyperactivity disorder. *Can J Clin Pharmacol* 2006;13(1):e50-e62.
106. Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW, Corners CK, Emslie GJ, Jensen PS, et al. The Texas Children's Medication Algorithm Project: revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2006;45(6):642-57.
107. Stein MA, Sarampote CS, Waldman ID, Robb AS, Conlon C, Pearl PL, et al. A dose-response study of OROS methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2003;112(5):e404-e.
108. Faraone SV, Biederman J, Morley CP, Spencer TJ. Effect of stimulants on height and weight: a review of the literature. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2008;47(9):994-1009.
109. Schultz FR, Hayford JT, Wolraich ML, Hintz RL, Thompson RG. Methylphenidate treatment of hyperactive children: effects on the hypothalamic-pituitary-somatomedin axis. *Pediatrics* 1982;70(6):987-92.
110. Gross MD. Growth of hyperkinetic children taking methylphenidate, dextroamphetamine, or imipramine/desipramine. *Pediatrics* 1976;58(3):423-31.

111. Charach A, Figueroa M, Chen S, Ickowicz A, Schachar R. Stimulant treatment over 5 years: effects on growth. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2006;45(4):415-21.
112. Spencer TJ, Faraone SV, Biederman J, Lerner M, Cooper KM, Zimmerman B, et al. Does prolonged therapy with a long-acting stimulant suppress growth in children with ADHD? *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2006;45(5):527-37.
113. Lisska MC, Rivkees SA. Daily methylphenidate use slows the growth of children: a community based study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2003;16(5):711-8.
114. Yildiz O, Sismanlar SG, Memik NC, Karakaya I, Agaoglu B. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: the efficacy, tolerability and effects on executive functions. *Child Psychiatry & Human Development* 2011;42(3):257-69.
115. Arora S. Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity—a review. *Neuropeptides* 2006;40(6):375-401.
116. Keen-Rhinehart E, Ondek K, Schneider JE. Neuroendocrine regulation of appetitive ingestive behavior. *Frontiers in neuroscience* 2013;7.
117. Crespo CS, Cachero AP, Jiménez LP, Barrios V, Ferreiro EA. Peptides and food intake. *Frontiers in endocrinology* 2014;5.
118. Anık A, Çatlı G, Abacı A, Küme T, Bober E. Fasting and postprandial levels of a novel anorexigenic peptide nesfatin in childhood obesity. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2014;27(7-8):623-8.
119. Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S. Appetite control. *Journal of Endocrinology* 2005;184(2):291-318.
120. Näslund E, Hellström PM. Appetite signaling: from gut peptides and enteric nerves to brain. *Physiology & behavior* 2007;92(1):256-62.
121. Temizel İNS. İştahsız çocuk. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, S 2008;51:176-81.

122. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372(6505):425-32.
123. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995;269(5223):540.
124. MacDougald OA, Burant CF. The rapidly expanding family of adipokines. *Cell metabolism* 2007;6(3):159-61.
125. Tartaglia LA. The leptin receptor. *Journal of Biological Chemistry* 1997;272(10):6093-6.
126. Margetic S, Gazzola C, Pegg G, Hill R. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders* 2002;26(11).
127. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-Valleskey JM, Burgett SG, Craft L, et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 1995;377(6549):530-2.
128. Seeley RJ, Yagaloff KA, Fisher SL, Burn P, Thiele TE, van Dijk G, et al. Melanocortin receptors in leptin effects. *Nature* 1997;390(6658):349-.
129. Balthasar N, Coppari R, McMinn J, Liu SM, Lee CE, Tang V, et al. Leptin receptor signaling in POMC neurons is required for normal body weight homeostasis. *Neuron* 2004;42(6):983-91.
130. Iwaniec U, Shearon C, Heaney R, Cullen D, Yee J. Leptin increases the number of mineralized bone nodules in vitro. *J Bone Miner Res* 1998;13:2-12.
131. Schwartz MW, Seeley RJ, Woods SC, Weigle DS, Campfield LA, Burn P, et al. Leptin increases hypothalamic pro-opiomelanocortin mRNA expression in the rostral arcuate nucleus. *Diabetes* 1997;46(12):2119-23.
132. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV. Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes* 1996;45(11):1455-63.
133. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley R, Lee G, Zhang Y, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature medicine* 1995;1(11):1155-61.

134. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil HA. Multifonksiyonel hormon: leptin. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2004;30(2):113-8.
135. Bjorbaek C, Kahn BB. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. Recent progress in hormone research 2004;59:305-32.
136. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. Clinical chemistry 2004;50(9):1511-25.
137. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, Heymsfield SB, Gallagher D, Chu F, et al. Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1996;81(9):3424-7.
138. Reda MM, El-Hadidy E. Serum leptin in children with attention deficit hyperactivity disorder. Middle East Current Psychiatry 2011;18(1):1-5.
139. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature 1999;402(6762):656-60.
140. Tanaka M, Hayashida Y, Iguchi T, Nakao N, Nakai N, Nakashima K. Organization of the mouse ghrelin gene and promoter: occurrence of a short noncoding first exon. Endocrinology 2001;142(8):3697-700.
141. AYDIN S, ÖZKAN Y, CAYLAK E, AYDIN S. Ghrelin and its biochemical functions. Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences 2006;26(3):272.
142. Chan JL, Bullen J, Lee JH, Yiannakouris N, Mantzoros CS. Ghrelin levels are not regulated by recombinant leptin administration and/or three days of fasting in healthy subjects. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2004;89(1):335-43.
143. Weigle DS, Cummings DE, Newby PD, Breen PA, Frayo RS, Matthys CC, et al. Roles of leptin and ghrelin in the loss of body weight caused by a low fat, high carbohydrate diet. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2003;88(4):1577-86.
144. Small CJ, Bloom SR. Gut hormones and the control of appetite. Trends in Endocrinology & Metabolism 2004;15(6):259-63.

145. Nakai Y, Hosoda H, Nin K, Ooya C, Hayashi H, Akamizu T, et al. Plasma levels of active form of ghrelin during oral glucose tolerance test in patients with anorexia nervosa. *European Journal of Endocrinology* 2003;149(1):R1-R3.
146. Wiley KE, Davenport AP. Comparison of vasodilators in human internal mammary artery: Ghrelin is a potent physiological antagonist of endothelin-1. *British journal of pharmacology* 2002;136(8):1146-52.
147. Wren AM, Small CJ, Abbott CR, Dhillon WS, Seal LJ, Cohen MA, et al. Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats. *Diabetes* 2001;50(11):2540-7.
148. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin—a hormone with multiple functions. *Frontiers in neuroendocrinology* 2004;25(1):27-68.
149. Anderberg RH, Hansson C, Fenander M, Richard JE, Dickson SL, Nissbrandt H, et al. The stomach-derived hormone ghrelin increases impulsive behavior. *Neuropsychopharmacology* 2016;41(5):1199-209.
150. SUNGUR EN. İlk dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tanısı alan erişkin DEHB olgularının serum adrenomedullin, ghrelin, oreksin A, yüksek moleküler ağırlıklı adiponektin düzeylerinin incelenmesi: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2016.
151. Pan W, Hsueh H, Kastin AJ. Nesfatin-1 crosses the blood–brain barrier without saturation. *peptides* 2007;28(11):2223-8.
152. Stengel A, Taché Y. Nesfatin-1—role as possible new potent regulator of food intake. *Regulatory peptides* 2010;163(1):18-23.
153. Ramanjaneya M, Chen J, Brown JE, Tripathi G, Hallschmid M, Patel S, et al. Identification of nesfatin-1 in human and murine adipose tissue: a novel depot-specific adipokine with increased levels in obesity. *Endocrinology* 2010;151(7):3169-80.
154. Ogiso K, Asakawa A, Amitani H, Nakahara T, Ushikai M, Haruta I, et al. Plasma nesfatin-1 concentrations in restricting-type anorexia nervosa. *Peptides* 2011;32(1):150-3.

155. Yoshida N, Maejima Y, Sedbazar U, Ando A, Kurita H, Damdindorj B, et al. Stressor-responsive central nesfatin-1 activates corticotropin-releasing hormone, noradrenaline and serotonin neurons and evokes hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Aging (Albany NY)* 2010;2(11):775.
156. Gunay H, Tutuncu R, Aydin S, Dag E, Abasli D. Decreased plasma nesfatin-1 levels in patients with generalized anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2012;37(12):1949-53.
157. Cortese S, Tessari L. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and Obesity: Update 2016. *Current psychiatry reports* 2017;19(1):4.
158. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annual review of neuroscience* 2001;24(1):677-736.
159. Schmidt HD, Banasr M, Duman RS. Future antidepressant targets: neurotrophic factors and related signaling cascades. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies* 2008;5(3):151-6.
160. Alderson RF, Alterman AL, Barde Y-A, Lindsay RM. Brain-derived neurotrophic factor increases survival and differentiated functions of rat septal cholinergic neurons in culture. *Neuron* 1990;5(3):297-306.
161. Eaton MJ, Whitemore SR. Autocrine BDNF secretion enhances the survival and serotonergic differentiation of raphe neuronal precursor cells grafted into the adult rat CNS. *Experimental neurology* 1996;140(2):105-14.
162. Hyman C, Hofer M, Barde Y-A, Juhasz M, Yancopoulos GD, Squinto SP, et al. BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra. *Nature* 1991;350(6315):230-2.
163. Fujimura H, Altar CA, Chen R, Nakamura T, Nakahashi T, Kambayashi J-i, et al. Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS-STUTTGART* 2002;87(4):728-34.
164. Krabbe K, Nielsen A, Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Rasmussen P, Erikstrup C, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50(2):431-8.

165. Lapchak PA, Hefti F. BDNF and NGF treatment in lesioned rats: effects on cholinergic function and weight gain. *Neuroreport* 1992;3(5):405-8.
166. Kernie SG, Liebl DJ, Parada LF. BDNF regulates eating behavior and locomotor activity in mice. *The EMBO journal* 2000;19(6):1290-300.
167. Rosas-Vargas H, Martínez-Ezquerro JD, Bienvenu T. Brain-derived neurotrophic factor, food intake regulation, and obesity. *Archives of medical research* 2011;42(6):482-94.
168. Xu B, Goulding EH, Zang K, Cepoi D, Cone RD, Jones KR, et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. *Nature neuroscience* 2003;6(7):736.
169. Unger TJ, Calderon GA, Bradley LC, Sena-Esteves M, Rios M. Selective deletion of *Bdnf* in the ventromedial and dorsomedial hypothalamus of adult mice results in hyperphagic behavior and obesity. *Journal of Neuroscience* 2007;27(52):14265-74.
170. Nakazato M, Hashimoto K, Shimizu E, Kumakiri C, Koizumi H, Okamura N, et al. Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in female patients with eating disorders. *Biological psychiatry* 2003;54(4):485-90.
171. Monteleone P, Fabrazzo M, Martiadis V, Serritella C, Pannuto M, Maj M. Circulating brain-derived neurotrophic factor is decreased in women with anorexia and bulimia nervosa but not in women with binge-eating disorder: relationships to co-morbid depression, psychopathology and hormonal variables. *Psychological medicine* 2005;35(6):897-905.
172. Monteleone P, Tortorella A, Martiadis V, Serritella C, Fuschino A, Maj M. Opposite changes in the serum brain-derived neurotrophic factor in anorexia nervosa and obesity. *Psychosomatic medicine* 2004;66(5):744-8.
173. Bus B, Molendijk ML, Penninx B, Buitelaar JK, Kenis G, Prickaerts J, et al. Determinants of serum brain-derived neurotrophic factor. *Psychoneuroendocrinology* 2011;36(2):228-39.
174. Tatemoto K, Carlquist M, Mutt V. Neuropeptide Y—a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptide. *Nature* 1982;296(5858):659-60.

175. Gehlert D. Role of hypothalamic neuropeptide Y in feeding and obesity. *Neuropeptides* 1999;33(5):329-38.
176. Gülsün M, Tamam L, Özçelik F. Nöropeptid Y ve stres ilişkisi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2012;4(1).
177. Gray TS, Morley JE. Neuropeptide Y: anatomical distribution and possible function in mammalian nervous system. *Life sciences* 1986;38(5):389-401.
178. Zarjevski N, Cusin I, Vettor R, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Chronic intracerebroventricular neuropeptide-Y administration to normal rats mimics hormonal and metabolic changes of obesity. *Endocrinology* 1993;133(4):1753-8.
179. Thorsell A, Heilig M. Diverse functions of neuropeptide Y revealed using genetically modified animals. *Neuropeptides* 2002;36(2):182-93.
180. Marsh DJ, Miura GI, Yagaloff KA, Schwartz MW, Barsh GS, Palmiter RD. Effects of neuropeptide Y deficiency on hypothalamic agouti-related protein expression and responsiveness to melanocortin analogues. *Brain research* 1999;848(1):66-77.
181. Rohner-Jeanrenaud E, Jeanrenaud B, editors. Central nervous system and body weight regulation. *Annales d'endocrinologie*; 1997.
182. Özcan Ö, Arslan M, Güngör S, Yüksel T, Selimoğlu MA. Plasma leptin, adiponectin, neuropeptide Y levels in drug naive children with ADHD. *Journal of attention disorders* 2015;1087054715587095.
183. Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, Kültür EÇ, Akdemir D, Taner Y. Reliability and validity of schedule for affective disorders and schizophrenia for school age children-present and lifetime version-Turkish version (K-SADS-PL-T). *Turkish Journal of Child and Adolescent Mental Health* 2004;11(3):109-16.
184. Dereboy Ç, Şenol S, Şener Ş, Dereboy F. Connors anababa derecelendirme ölçeği uyarlama çalışması. X Ulusal Psikoloji Kongresi, Ankara 1998.
185. Connors CK. A teacher rating scale for use in drug studies with children. *American journal of Psychiatry* 1969;126(6):884-8.
186. Connors C. Connors complete and abbreviated teacher rating scale. *Psychopharmacol Bull* 1973.

187. Dereboy Ç, Şenol S, Şener Ş, Dereboy F. Conners Kısa Form Öğretmen ve Ana Baba Derecelendirme Ölçeklerinin Geçerliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2007;18:48-58.
188. Dereboy Ç, Şener Ş, Dereboy İ, Sertcan Y. Conners öğretmen derecelendirme ölçeği Türkçe uyarlaması-2. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 1997;4:10-8.
189. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology: US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs; 1976.
190. Demmer DH, Puccio F, Stokes MA, McGillivray JA, Hooley M. The Influence of Child Gender on the Prospective Relationships between Parenting and Child ADHD. *Journal of abnormal child psychology* 2017;1-13.
191. Spencer T, Biederman J, Wilens T. Growth deficits in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics* 1998;102(2 Pt 3):501-6.
192. Şahin S. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde metilfenidat tedavisinin iştah ve leptin, ghrelin, adiponektin, beyin kaynaklı nörotrofik faktör düzeyleri üzerine etkisi. Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2013.
193. Durá-Travé T, Yoldi-Petri ME, Gallinas-Victoriano F, Zardoya-Santos P. Effects of osmotic-release methylphenidate on height and weight in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) following up to four years of treatment. *Journal of child neurology* 2012;27(5):604-9.
194. Zhang H, Du M, Zhuang S. Impact of long-term treatment of methylphenidate on height and weight of school age children with ADHD. *Neuropediatrics* 2010;41(02):55-9.
195. Goldman RD. ADHD stimulants and their effect on height in children. *Canadian family physician Medecin de famille canadien* 2010;56(2):145-6.
196. Sahin S, Yuce M, Alacam H, Karabekiroglu K, Say GN, Salis O. Effect of methylphenidate treatment on appetite and levels of leptin, ghrelin, adiponectin, and brain-derived neurotrophic factor in children and adolescents with attention

- deficit and hyperactivity disorder. *International journal of psychiatry in clinical practice* 2014;18(4):280-7.
197. Iseri E, Kilic B, Senol S, Karabacak N. Effects of methylphenidate on leptin and appetite in children with attention-deficit hyperactivity disorder: An open label trial. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology* 2007;29(1):47-52.
198. Charach A, Figueroa M, Chen S, Ickowicz A, Schachar R. Stimulant treatment over 5 years: effects on growth. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2006;45(4):415-21.
199. Spencer TJ, Faraone SV, Biederman J, Lerner M, Cooper KM, Zimmerman B. Does prolonged therapy with a long-acting stimulant suppress growth in children with ADHD? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2006;45(5):527-37.
200. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. *Pediatric Endocrinoloji*. 1. basım. *Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları* Aralık 2003:8-35.
201. Lee J, Grizenko N, Bhat V, Sengupta S, Polotskaia A, Joober R. Relation between therapeutic response and side effects induced by methylphenidate as observed by parents and teachers of children with ADHD. *BMC psychiatry* 2011;11(1):70.
202. Cortese S, Konofal E, Lecendreux M. Alertness and feeding behaviors in ADHD: Does the hypocretin/orexin system play a role? *Medical hypotheses* 2008;71(5):770-5.
203. Gurbuz F, Gurbuz BB, Celik GG, Yildirim V, Ucakturk SA, Seydaoglu G, et al. Effects of methylphenidate on appetite and growth in children diagnosed with attention deficit and hyperactivity disorder. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2016;29(1):85-92.
204. Yalcin O, Iseri E, Bukan N, Ercin U. Effects of long acting methylphenidate on ghrelin levels in male children with attention deficit hyperactivity disorder: an open label trial. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2014;24(2):146-57.

205. Ghanizadeh A. Can Body Weight Reduction in Obese Children Improve Attention Deficit Hyperactivity Disorder Symptoms in the Short Term? Clinical and Research Implications. *Int J Endocrinol Metab* 2011;9(1):278-9.
206. Oh S, Shimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 2006;443(7112):709-12.
207. Koçak Yılmaz K, Dursun OB, Esin İS. Atomoksetin ve Omega-3'ün İştah Hormonları ve Büyüme Üzerine Etkileri. 25 Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Kongresi Özet Kitabı 2015:66.
208. Toz Hİ, Yalcin Ö, Adaletli H. Effects of long-acting methylphenidate on nesfatin-1 levels in male children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2016;55(10):223.
209. Lebrun B, Bariohay B, Moyse E, Jean A. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and food intake regulation: a minireview. *Autonomic Neuroscience* 2006;126:30-8.
210. Tsai S-J. Attention-deficit hyperactivity disorder may be associated with decreased central brain-derived neurotrophic factor activity: clinical and therapeutic implications. *Medical hypotheses* 2007;68(4):896-9.
211. Meredith GE, Callen S, Scheuer DA. Brain-derived neurotrophic factor expression is increased in the rat amygdala, piriform cortex and hypothalamus following repeated amphetamine administration. *Brain research* 2002;949(1):218-27.
212. Shim S-H, Hwangbo Y, Kwon Y-J, Jeong H-Y, Lee B-H, Lee H-J, et al. Increased levels of plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in children with attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD). *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2008;32(8):1824-8.
213. Li H, Liu L, Tang Y, Ji N, Yang L, Qian Q, et al. Sex-specific association of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism and plasma BDNF with attention-deficit/hyperactivity disorder in a drug-naïve Han Chinese sample. *Psychiatry research* 2014;217(3):191-7.

214. Kim B-N, Cummins TD, Kim J-W, Bellgrove MA, Hong S-B, Song S-H, et al. Val/Val genotype of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism is associated with a better response to OROS-MPH in Korean ADHD children. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2011;14(10):1399-410.
215. Sargin E, Pekcanlar Akay A, Resmi H, Alsen Cengizhan S, ÖZEK H, ELLİDOKUZ H, et al. Evaluation of Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Preliminary Data. *Archives of Neuropsychiatry/Noropsikiatri Arsivi* 2012;49(2).
216. Şimşek Ş, Gençoğlu S, Yüksel T, Kaplan I, Aktaş H, Alaca R. Evaluation of the relationship between brain-derived neurotrophic factor levels and the stroop interference effect in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Nöro Psikiyatri Arşivi* 2016;53(4):348.
217. Amiri A, Parizi GT, Kousha M, Saadat F, Modabbernia M-J, Najafi K, et al. Changes in plasma Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels induced by methylphenidate in children with Attention deficit–hyperactivity disorder (ADHD). *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2013;47:20-4.
218. Oades RD, Daniels R, Rascher W. Plasma neuropeptide-Y levels, monoamine metabolism, electrolyte excretion and drinking behavior in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry research* 1998;80(2):177-86.
219. Lesch K-P, Selch S, Renner T, Jacob C, Nguyen T, Hahn T, et al. Genome-wide copy number variation analysis in attention-deficit/hyperactivity disorder: association with neuropeptide Y gene dosage in an extended pedigree. *Molecular psychiatry* 2011;16(5):491-503.

EKLER

Ek.1. Araştırma etik kurul onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011 - KAEK-80)					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuk ve Ergenlerde Metilfenital Tedavisinin İştah ile Leptin, Ghrelin, Nöropeptit Y, Beyin Kaynaklı Nörotrofik Factor ve Nesfatin 1 Düzeylerine Etkisi			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU					
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	ERCIYES ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU			
	AÇIK ADRES	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Melikgazi/KAYSERİ			
	TELEFON	0 352 437 49 10 - 11			
	FAKS	0 352 437 52 85			
	E-POSTA	byancar@erciyes.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR / SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI / ADI / SOYADI	Yrd. Doç. Dr. Esra Demirci			
	KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı			
	KOORDİNATÖR / SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı Kayseri			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ ADI SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLÇİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☒			
DİĞER İSE BELİRTİNİZ	Uzmanlık Tezi				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER		TEKMERKEZ ☒	ÇOKMERKEZ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

ASLI GİBİDİR

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
1923
Funda HASGİZMECİ
Etik Kurul Sekreteri

Etik Kurul Başkanı
Çıvrana Adı Soyadı: Prof. Dr. Ruhan DÜŞÜNSEL
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır

Ek.2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF)/Kontrol Grubu

BİLGİLENDİRME:

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda yapılacak olan Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde metilfenidat tedavisinin iştah ve Leptin, Ghrelin, Nöropeptit Y, Beyin Kaynaklı Nörotrofik Factor, Nesfatin 1 düzeylerine etkisi' isimli araştırmaya katılmaya davet edilmektesiniz. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) çocukluk çağında sık olarak görülen ve belirtileri ergenlik ve erişkinlikte de devam edebilen bir psikiyatrik bozukluktur. DEHB patofizyolojisinde nörokimyasal, nöroanatomik, genetik ve çevresel faktörler suçlanmakla beraber hastalığın nedeni kesin olarak bilinmemektedir. DEHB'nin farmakolojik tedavisinde sıklıkla kullanılan ve halen birinci seçenek ajanlardan metilfenidatın en sık izlenen yan etkilerinden iştahsızlık ve kilo kaybının patofizyolojisi bilinmemektedir. Bu sorun bazı durumlarda tedavinin sonlandırılmasına bile yol açabilmektedir. İştahın nörobiyolojisinde merkezi öneme sahip olan Leptin , Ghrelin ve Nöropeptit Y'nin yanı sıra, iştahın düzenlenmesinde önemli rol oynadıkları bildirilen biyomoleküllerden Nesfatin 1 ve BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor)'nin, metilfenidatın bu yan etkisindeki rolünü aydınlatmak DEHB tedavisinin optimum şekilde sürdürülebilmesi ve bu önemli hastalığın etkin bir şekilde tedavi edilebilmesi açısından oldukça yararlı olacaktır.

Bu araştırmaya sizinle birlikte 30 kişi katılacaktır. Siz kontrol grubunu oluşturuyorsunuz. Bu çalışmaya ayırmanız gereken süre yaklaşık 1 saattir. Uygun görüşme saati randevulaşarak ayarlanacaktır. Sizinle ilgili olarak alınan bilgi yalnızca bilimsel amaçlı olarak kullanılacak ve isimler gizli tutulacaktır. Bu çalışma size ya da bağlı olduğunuz sosyal güvence kurumuna herhangi bir mali yük getirmeyecektir. Bu çalışma sırasında hastalık belirtilerinin değerlendirilmesi amacıyla siz ve gerekirse yakınlarınızla hastalık belirtileriniz konusunda konuşulacaktır. Bir sorun olduğu takdirde; Dr. Zeynep Şan tel:0553 770 11 70 i arayabilirsiniz.

Bu çalışmaya katılmayı kendi isteğinizle, gönüllü olarak kabul edebilirsiniz. Eğer istemezseniz bu çalışmaya katılmayabilirsiniz ve istediğiniz zaman çalışmadan çıkabilirsiniz. Ayrıca kendi rızanız olsun ya da olmasın, araştırmacılar tarafından da çalışmadan çıkarılabilirsiniz. Çalışmaya katılmayı kabul etmemeniz, çalışmadan çıkmaya karar vermeniz ya da araştırmacılar tarafından çalışmadan çıkarılmanız, size ya da yakınlarınıza uygulanan tedavileri değiştirmeyecektir.

GÖNÜLLÜ OLURU BÖLÜMÜ:

Ben yukarıda okuduğum çalışma ile ilgili bilgiler bana sözlü olarak da iletildi. Bu çalışmaya gönüllü olarak kendi rızamla katılmak istiyorum. Bu belgenin bir kopyasını da kendi kayıtlarım için edindim.

Ebeveynin Adı/Soyadı/İmzası/Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Ek.3.Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu(BGOF)/DEHB Grubu

BİLGİLENDİRME:

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'na yapılacak olan Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde metilfenidat tedavisinin iştah ve Leptin, Ghrelin, Nöropeptit Y, Beyin Kaynaklı Nörotrofik Factor, Nesfatin 1 düzeylerine etkisi " isimli araştırmaya katılmaya davet edilmektesiniz.

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) erken çocukluk döneminde başlayan, temel belirtileri dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik, dürtüsellik olan süregelen, bir bozukluktur . DEHB tedavisinde kullanılan metilfenidat ve amfetamin gibi stimulanların kısa ve uzun dönem etkinliklerinin oldukça iyi düzeydedir. Hastaların yaklaşık %90'ı bir ya da bir diğer stimulan tedavisine yanıt vermektedir.

Bu araştırmanın amacı Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu'nun tedavisinde birinci seçenek ajan olan metilfenidatın en sık izlenen yan etkilerinden iştahsızlık ve kilo kaybının patofizyolojisini araştırmak adına, iştahın nörobiyolojisinde merkezi öneme sahip olan Leptin , Ghrelin , Nöropeptit Nesfatin 1ve BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor)'nin, metilfenidatın bu yan etkisindeki rolünü aydınlatmaktır..Bu çalışma sırasında Leptin , Ghrelin , Nöropeptit Nesfatin 1ve BDNF düzeyi ölçümleri için tedaviye başlamadan önce ve tedaviye başladıktan 2 ay sonrasında kan alınacaktır.

Araştırma sırasında sizden sadece 10 mililitre kan örneği alınacaktır. Kan örneği kolunuzdaki bir toplardamardan (venden) alınacaktır. Dirseğinizin üzerine bir elastik bandaj uygulanacaktır. Bu esnada basınç hissedebilirsiniz. İğne girişi esnasında geçici bir acı hissedebilirsiniz. Toplardamardan kan örneği alınırken hematoma (kan toplanması) riski mevcuttur. Baş dönmesi olabilir. Kanın alındığı noktada ciltte küçük bir zedelenme gelişebilir. Kan alınan bölgede kolda şişme, morarma ve dışarıya kanama olabilir. Bu riskleri en aza indirmek için bu noktaya birkaç dakika kompresyon uygulanması (basılması) gerekmektedir. Nadiren kan alındıktan sonra flebit olarak adlandırılan toplardamarda şişme olabilir. Kanama ve pıhtılaşma zamanıyla ilgili bir rahatsızlığınız veya kullandığınız bir ilaç varsa belirtiniz. Kan tüplere alınırken vakum eksikliği ya da örnek yetersizliği durumunda sizden tekrar kan alınabilir.

Bu araştırmaya sizin gibi Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu olan 30 hasta alınacaktır. Ayrıca sağlıklı 20 birey kontrol grubu olarak alınacaktır. Bu çalışmaya ayırmanız gereken süre yaklaşık 1 saat olup, uygun görüşme saatleri randevulaşarak ayarlanacaktır.

Bu çalışma sırasında, eğer var ise kullandığınız ilaçlarda bir değişiklik olmayacaktır. Sizinle ilgili olarak alınan bilgi yalnızca bilimsel amaçlı olarak kullanılacak ve isimler gizli tutulacaktır. Bu çalışma size ya da bağlı olduğunuz sosyal güvence kurumuna herhangi bir mali yük getirmeyecektir.

Bu çalışma sırasında hastalık belirtilerinin değerlendirilmesi amacıyla siz ve yakınlarınızla hastalık belirtileriniz konusunda konuşulacaktır. Bu konuşmalar sizi duygusal bakımdan rahatsız edebilir.

Araştırma süresince herhangi bir sorunuz için 24 saat süreyle Dr.Zejneb Şan'a 0553 7701170 numaralı telefondan ulaşabilirsiniz.

Bu çalışmaya katılmayı kendi isteğinizle, gönüllü olarak kabul edebilirsiniz. Eğer istemezseniz bu çalışmaya katılmayabilirsiniz ve istediğiniz zaman çalışmadan çıkabilirsiniz. Ayrıca kendi rızanız olsun ya da olmasın, araştırmacılar tarafından da çalışmadan çıkarılabilirsiniz. Çalışmaya katılmayı kabul etmemeniz, çalışmadan çıkmaya karar vermeniz ya da araştırmacılar tarafından çalışmadan çıkarılmanız, size ya da yakınlarınıza uygulanan tedavileri değiştirmeyecektir.

GÖNÜLLÜ OLURU BÖLÜMÜ:

"Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama, aşağıda adı belirtilen kişi tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum".

"Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum".

Bu belgenin bir kopyası tarafıma verilmiştir.

EbeveyninAdı / Soyadı / İmzası / Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Ek.4. Conners Ebeveyn Değerlendirme Ölçeği

CONNERS EBEVEYN DEĞERLENDİRME. ÖLÇEĞİ				
ADI SOYADI :	Hiçbir zaman	nadiren	Sıklıkla	Her zaman
TARİH :...../...../.....	0	1	2	3
1. Eli boş durmaz sürekli bir şeylerle oynar.				
2. Büyüklere karşı arsız ve küstah davranır.				
3. Arkadaşlık kurmada ve sürdürmede zorlanır.				
4. Çabuk heyecanlanır, ataktır.				
5. Her şeye karışır ve her şeyi yönetmek ister.				
6. Bir şeyler çiğner veya emer.(parmak, giysi, örtü vb.)				
7. Sık sık ve kolayca ağlar.				
8. Her an sataşmaya hazırdır.				
9. Hayallere dalar.				
10. Zor öğrenir.				
11. Kıpır kıpırdır, tez canlıdır.				
12. Ürkektir.(yeni durum, insan ve yerlerden)				
13. Yerinde duramaz, her an harekete hazırdır.				
14. Zarar verir.				
15. Yalan söyler, masallar uydurur.				

16. Utangaçtır.				
17. Yaşıtlarından daha sık başını derde sokar.				
18. Yaşıtlarından farklı konuşur.(çocuksu, kekeleme, zor anlaşılma)				
19. Hatalarını kabullenmez, başkalarını suçlar.				
20. Kavgacıdır.				
21. Somurtkan ve asık suratlıdır.				
22. Çalma huyu vardır.				
23. Söz dinlemez, isteksiz ya da zorla dinler.				
24. Başkalarına göre endişelidir.(yalnız kalma, hastalık, ölüm konusunda)				
25. Başladığı bir işin sonunu getiremez.				
26. Hassastır, kolay incinir.				
27. Kabadayılık taslar, başkalarını rahatsız eder.				
28. Tekrarlayıcı, durduramadığı hareketleri vardır.				
29. Kaba ve acımasızdır.				
30. Yaşına göre daha çocuksudur.				
31. Dikkati kolay dağılır ya da uzun süre toplayamaz.				
32. Baş ağrıları olur.				
33. Ruh halinde ani ve göze batan değişiklikler olur.				
34. Kurallar ve kısıtlamalardan hoşlanmaz, uymaz.				
35. Sürekli kavga eder.				
36. Kardeşleriyle iyi geçinemez.				
37. Zora gelemmez.				
38. Diğer çocukları rahatsız eder.				
39. Genelde hoşnutsuz bir çocuktur.				
40. Yeme sorunları vardır.(iştahsızlık, yemek sırasında sofradan sık sık kalkma)				
41. Karın ağrıları olur.				
42. Uyku sorunları vardır.(uykuya kolay dalamaz, geceleri kalkar, erken uyanır)				
43. Çeşitli ağrı ve sancıları olur.				
44. Bulantı ve kusmaları olur.				
45. Aile içinde daha az kayırdığını düşünür.				
46. Övünür, böbürlenir.				
47. İtilip kakılmaya müsaittir.				
48. Dışkılama sorunları vardır.(sık ishaller, kabızlık ve düzensiz tuvalet alışkanlığı)				
UYGULAYAN:.....				
İMZA :.....				

Ek.5. Connners Öğretmen Değerlendirme Ölçeği

CONNERS ÖĞRETMEN DEĞ. ÖLÇEĞİ				
ADI SOYADI:..... TARİH :...../...../.....	Hiçbir zaman	Nadiren	sıklıkla	Her zaman
	0	1	2	3
1. Kıpır kıpırdır, yerinde duramaz.				
2. Zamansız ve uyumsuz sesler çıkarır.				
3. İstekleri hemen yerine getirilmelidir.				
4. Bilmiş tavırları vardır, bilgiçlik taslar.				
5. Aniden patlar, ne yapacağı belli olmaz.				
6. Eleştiriye kaldıramaz.				
7. Dikkati dağınıktır, uzun sürmez.				
8. Diğer çocukları rahatsız eder.				
9. Hayallere dalar.				
10. Somurtur, surat asar.				
11. Bir anı bir anını tutmaz, duyguları çabuk değişir.				
12. Kavgacıdır.				
13. Büyüklerin sözünden çıkmaz.				
14. Hareketlidir, durmak-oturmak bilmez.				
15. Heyecana kapılıp, düşünmeden hareket eder.				
16. Öğretmenin ilgisi hep üzerinde olsun ister.				
17. Göründüğü kadarıyla arkadaşlık grubuna alınmıyor.				
18. Göründüğü kadarıyla başka çocuklar tarafından kolaylıkla yönlendiriliyor.				
19. Oyun kurallarına uymaz, mızıkçıdır.				
20. Göründüğü kadarıyla liderlik özelliğinden yoksundur.				
21. Başladığı işin sonunu getiremez.				
22. Olduğundan daha küçükmüş gibi davranır.				
23. Hatalarını kabul etmez, suçu başkalarının üzerine atar.				
24. Diğer çocuklarla iyi geçinemez.				
25. Sınıf arkadaşlarıyla yardımlaşmaz.				
26. Zorluklardan hemen yılar.				
27. Öğretmenle işbirliğine girmez.				
28. Zor öğrenir.				
Uygulayan :..... İmza :.....				

Ek.6. Sosyodemografik Veri Formu

Adı- Soyadı:

Yaş:

Cinsiyeti:

Eğitim düzeyi:

Okul başarısı:

Tanı:

Kardeş sayısı:

Kaçıncı Çocuk:

Yaşadığı yer:

Anne yaş:

Anne eğitim: yok ilkokul ilköğretim Lise Üniversite Yüksek lisans

Anne meslek:

Baba yaş:

Baba eğitim: yok ilkokul ilköğretim Lise Üniversite Yüksek lisans

Baba meslek:

Anne-Baba akrabalık:

Anne- Baba birliktelik: Birlikte Boşanmış Anne ile Boşanmış Baba ile Boşanmış
büyükanne-baba Diğer

Daha önce tedavi:

Herhangi bir fiziksel hastalık:

Yapılan Testler:

K-SADS: WISC-R:

Ek.7. Barkley Stimulan Yan Etki Değerlendirme Ölçeği

BARKLEY STIMULAN YAN ETKİ DEĞERLENDİRME FORMU

Çocuğun Adı/Soyadı: doğum tarihi: bugünün tarihi:
 Çocuğun cinsiyeti: Kız / erkek

Aşağıdaki belirtilerin her birini çocuğunuzun son bir haftası için değerlendirin (En yaklaşık olanı işaretleyin). Belirtinin şiddetini değerlendirirken aşağıdaki notlamayı kullanınız:

(0= hiç yok; 1=çok nadir; 2= arada bir; 3= bazen; 4=zaman zaman; 5=orta şiddette;
 6=sık sık; 7= çok fazla; 8= aşırı düzeyde; 9= hemen her zaman)

1. Uykuya dalma zorluğu.....	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2. İştah azlığı.....	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3. Huysuzluk.....	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
4. Hemen ağlayıverme.....	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
5. Tedirginlik.....	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
6. Mutsuzluk/üzgünlük.....	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
7. Baş ağrısı.....	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
8. Karın ağrısı.....	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
9. Kabuslar.....	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
10. Hayale dalar gitme (dalgınlık).....	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
11. Suskunluk (başkalarıyla pek konuşmama).....	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
12. Kendi alemindelik (başkalarına ilgisizlik).....	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
13. Sersemlik hali.....	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
14. Tırnak yeme.....	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
15. Aşırı mutluluk hali.....	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
16. Baş dönmesi.....	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
17. Tikler (göz kırpma, yutkunma vb.).....	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

Aşağıdaki bölüm doktorunuz tarafından doldurulacaktır

Şu anda kullandığı ilaç:

Ne zamandır kullanıyor:

Doz ve kullanım saatleri: saat/doz:/.....
 saat/doz:/.....
 saat/doz:/.....

Son üç haftadır ilaç kullanımı düzenli mi? ()evet ()hayır

Ek.8.Klinik Global İzlenim Ölçeği (Clinical Global Impression Scale)

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)

HASTALIK ŞİDDETİ

Bu hasta grubu ile olan klinik deneyimlerinize dayanarak, sizce bu kişi ne kadar hasta?

1. Normal, hasta değil ☐
2. Hastalık sınırında ☐
3. Hafif düzeyde hasta ☐
4. Orta düzeyde hasta ☐
5. Belirgin düzeyde hasta ☐
6. Ağır hasta ☐
7. Çok ağır hasta ☐

DÜZELME

Hastanın ilk değerlendirildiğindeki durumunu düşünürseniz, sizce bu hasta ne kadar değişti?

1. Çok düzeldi ☐
2. Oldukça düzeldi ☐
3. Biraz düzeldi ☐
4. Hiç değişiklik yok ☐
5. Biraz kötüleşti ☐
6. Oldukça kötüleşti ☐
7. Çok kötüleşti ☐

YAN ETKİ ŞİDDETİ

Bu maddeyi sadece ilaç etkisini gözönüne alarak değerlendiriniz. Yan etkiyi en iyi ifade eden seçeneği işaretleyiniz.

1. Hiç yok ☐
2. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor ☐
3. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor ☐
4. Terapötik etkinin yararlarını gözardı ettirecek düzeyde etkiliyor ☐