



**T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ  
BİLİM DALI**

**DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE TANILI  
HASTALARDA METİLFENİDAT KULLANIMININ  
BÜYÜME VE İŞTAH ÜZERİNE ETKİSİ**

**Uzm. Dr. Fatih GÜRBÜZ**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Bilgin YÜKSEL**

**ADANA - 2013**



**T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ  
BİLİM DALI**

**DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE TANILI  
HASTALARDA METİLFENİDAT KULLANIMININ  
BÜYÜME VE İŞTAH ÜZERİNE ETKİSİ**

**Uzm. Dr. Fatih GÜRBÜZ**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Bilgin YÜKSEL**

Bu tez, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.  
PROJE NO: TF2012LTP28

**ADANA - 2013**

## TEŞEKKÜR

Çocuk Endokrinolojisi alanındaki eğitimim boyunca benimle tecrübelerini paylaşan, her an ihtiyaç duyduğumda bilgisine başvurabildiğim, bilimsellik yoluma ışık tutan, Endokrinoloji ve Tıp nosyonu açısından bana vizyon ve misyon sağlayan, hocam saygıdeğer Prof. Dr. Bilgin YÜKSEL'e;

Endokrinolojinin iç içe olduğu Moleküler Genetik ile tanışmamı sağlayan, akademik bilimselliği bana aşıl原因an, endokrinolojinin içini dışını her ayrıntısıyla anlatan, yine her an yanımda olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ali Kemal TOPALOĞLU'na;

Çocuk Endokrinolojisine başladığım ilk günden beri her an yanımda olan, bana her konuda destek veren, ahlalık, meleklik ve hocalık vasıflarının birlikte toplandığı yüce insan saygıdeğer hocam sayın Prof. Dr. Neslihan ÖNENLİ MUNGAN'a;

Pediyatrik endokrinoloji ekibimizin en önemli üyesi olduğunu düşündüğüm, kendini diyabetli çocuklara adanmış, sevgi seline sahip, kendini yine hep yanımda hissettiren Hemşiremiz Gülcan DELİDAĞ'a;

Tanımdan mutluluk ve gurur duyduğum hem abim hem mesai arkadaşım olan Dr. Fatih TEMİZ'e;

Yine iyi ki varsın dediğim, mesai arkadaşım, sevecen Dr. Eda MENGEN'e;

Ekibimizin yine önemli kısmı olan sekreterlerimiz İsa, Bülent ve İsmail Bey'e, ayrıca laboratuvar ekibimizin hepsine;

Varlıklarıyla varlığımı kazandığım, beni ben yapan, her zaman gurur duyduğum, sevgili Anneme, Babama ve abilerim Ali ve Kubilay GÜRBÜZ'e;

Bir ömür yanımda değil, bin ömür yanımda olan ve olacak sevgili eşim, eski mesai arkadaşım, hayatımın anlamı, desteğim, sevgilim, aslan Ali ve afacan Ömer'imın annesi Uzm. Dr. Berrak GÜRBÜZ'e,

En içten duygularıyla teşekkürlerimi sunuyorum.

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
TABLolar DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	v
ÖZET .....	vi
ABSTRACT.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE.....	2
2.1.1. Tanım .....	3
2.1.1.1. DSM-IV'e göre DEHB Tanı Ölçütleri.....	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	6
2.1.3. Etiyoloji .....	6
2.1.4. Tedavi Yaklaşımları.....	7
2.1.4.1. Psikostimulanlar.....	7
2.1.4.1.1. Metilfenidatın Etki Mekanizması .....	8
2.1.4.1.2. Metilfenidat Tedavisinde İştahta Azalma .....	9
2.1.4.1.3. Metilfenidat Tedavisinde Vücut Ağırlığı ve Büyüme .....	10
2.2. İŞTAH.....	11
2.3. LEPTİN.....	13
2.3.1. Leptinin Yapısı ve Özellikleri.....	13

2.3.2. Leptinin İştah ve Beslenme Üzerine Etkileri .....	15
2.4. GHRELİN .....	16
2.4.1. Ghrelinin Yapısı ve Özellikleri .....	16
2.4.2. Ghrelinin İştah ve Beslenme Üzerine Etkileri .....	17
2.5. NESFATİN-1 .....	20
2.5.1. Nesfatin-1'in Yapısı ve Özellikleri .....	20
2.5.2. Nesfatin-1'in İştah ve Beslenme Üzerine Etkileri .....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	23
3.1. Hastalar ve Çalışma Planı .....	23
3.1.1. Çocuklara DEHB Tanısının Konulmasında Kullanılan Testler.....	24
3.1.1.1. Connors Aile Derecelendirme Ölçeği (CADÖ) .....	24
3.1.1.2. Connors Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ) .....	24
3.1.1.3. Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği-Gözden Geçirilmiş Formu .	24
3.1.1.4. Bender Gestalt Görsel-Motor Algılama Testi (BGGA).....	24
3.1.2. Çalışma Protokolü.....	25
3.1.3. Kan Örneklerinin Toplanması ve Analizi .....	25
3.1.4. Büyümenin Değerlendirilmesi ve Antropometrik Ölçümler .....	26
3.1.5. Puberte Evrelemesi .....	26
3.1.6. İstatistiksel Analiz.....	27
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA .....	40
6. SONUÇLAR .....	45
7. KAYNAKLAR .....	47
ÖZGEÇMİŞ .....	62

## TABLULAR DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Tablo 2. 1.</b> Dolaşımdaki Leptin seviyelerini etkileyen faktörler .....	14
<b>Tablo 2. 2.</b> Dolaşımdaki Ghrelin seviyelerini etkileyen faktörler.....	17
<b>Tablo 4. 1.</b> Hastaların Başlangıç ve Tedavinin 3. Ayındaki Boy Değerleri.....	28
<b>Tablo 4. 2.</b> Hastaların Başlangıç ve Tedavinin 3. Ayındaki Vücut Ağırlığı Değerleri .....	29
<b>Tablo 4. 3.</b> Hastaların Başlangıç ve Tedavinin 3. Ayındaki VKİ Değerleri.....	30
<b>Tablo 4. 4.</b> Hastaların Başlangıç ve Tedavinin 3. Ayındaki IGF-1 ve IGFBP-3 Değerleri .....	31
<b>Tablo 4. 5.</b> Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavinin 3. ayındaki Leptin, Ghrelin ve Nesfatin-1 değerleri .....	35
<b>Tablo 4. 6.</b> Hastaların Leptin, Ghrelin ve Nesfatin-1 değerlerinin karşılaştırılması.....	35
<b>Tablo 4. 7.</b> Tedavi sonrası iştahsızlık durumlarına göre $\Delta$ Leptin, $\Delta$ Ghrelin ve $\Delta$ Nesfatin-1 düzeylerinin karşılaştırılması. ....	36
<b>Tablo 4. 8.</b> Tedavi sonrası iştahsızlık durumlarına göre $\Delta$ IGF-1 ve $\Delta$ IGFBP-3 düzeylerinin karşılaştırılması.....	37
<b>Tablo 4. 9.</b> Hasta ve Kontrol Grubunun Başlangıç Değerlerinin Karşılaştırılması.....	38
<b>Tablo 4. 10.</b> Hasta Grubunun Tedavinin Üçüncü Ay Değerlerinin Karşılaştırılması.....	39

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No:

Şekil 2.1. Besin alımını kontrol eden uyarılar .....	13
Şekil 2.2. Leptin ve Ghrelin'in insan vücudunda enerji dengesi üzerine etkileri....	19
Şekil 2.3. Nesfatin-1 etki yolları .....	21
Şekil 4.1. Hastaların Başlangıç ve Tedavinin 3. Ayındaki Leptin Değerleri .....	32
Şekil 4.2. Hastaların Başlangıç ve Tedavinin 3. Ayındaki Ghrelin Değerleri.....	33
Şekil 4.3. Hastaların Başlangıç ve Tedavinin 3. Ayındaki Nesfatin-1 Değerleri ....	34

## ÖZET

### **Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Tanılı Hastalarda Metilfenidat Kullanımının Büyüme ve İştah Üzerine Etkisi**

Bir psikostimülan ilaç olan metilfenidat, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun farmakolojik tedavisinde ilk seçenektir. Bu çalışmanın amacı; dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu nedeniyle Metilfenidat tedavisi alan hastalarda görülen iştahsızlık ve büyüme yavaşlamasının nedenlerinin aydınlatılmasına yönelik Leptin, Ghrelin ve Nesfatin-1 düzeylerinin saptanmasıdır.

Çalışma 7-14 yaş arası 48 hasta ile 41 sağlıklı kontrol grubu, toplam 89 erkek olguda yapıldı. Hasta grubunda metilfenidat tedavisi başlamadan önce ve tedavinin üçüncü ayında hastaların antropometrik ölçümleri ile Leptin, Ghrelin, Nesfatin-1 düzeyleri ELISA ile değerlendirildi. Buna ek olarak IGF-1 ve IGFBP-3 seviyelerine bakıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma (Ort±SS), medyan (min-max), n (hasta sayısı) ve yüzde (%) olarak ifade edildi.

Toplam 48 hastanın 34'ünde iştahsızlık gelişti. İştahsızlık gelişen hastalarda vücut ağırlığı, vücut ağırlığı SDS, vücut kitle indeksi, vücut kitle indeksi SDS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı, boy SDS değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamsız olsa da azalma görüldü. Ayrıca serum IGFBP-3 değerleri değişmezken, IGF-1 düzeylerinde azalma saptandı. Hastaların tedavi sonrası Leptin seviyelerinde artış ile birlikte Ghrelin düzeylerinde azalma görüldü ancak Nesfatin-1 seviyelerinde değişiklik saptanmadı. Hastaların Leptin ve Nesfatin-1 değerleri arasında pozitif korelasyon mevcuttu.

Sonuç olarak Metilfenidat tedavisi sonrası hastalarda gelişen iştahsızlığın altında yatan nedenin Leptin seviyelerindeki artış ile birlikte Ghrelin düzeylerindeki azalma olduğu görüldü. Bu çalışmada şimdiye kadar literatürde eksik kalmış olan, Metilfenidat ile iştah ve büyüme arasındaki ilişkinin hangi mekanizmalar ışığı altında geliştiği açıklanmaya çalışılmıştır. Bu konuda yapılacak farklı çalışmalar ortaya koyduğumuz mekanizmanın desteklenmesi açısından önem arz etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Dikkat eksikliği ve Hiperaktivite, Metilfenidat, İştah, Büyüme, Leptin, Ghrelin, Nesfatin-1



## ABSTRACT

### **Effects of Methylphenidate on Growth and Appetite in Attention-Deficit Hyperactivity Patients**

Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most common psychiatric problems of adolescent and childhood. Methylphenidate is a psychostimulant drug in use of attention-deficit hyperactivity treatment as a first choice modality. The aim of this study is to evaluate the levels of Leptin, Ghrelin and Nesfatin-1 in relation to slowdown in growth and poor appetite.

Total of 89 male children at the age of 7-14 years in two groups was conducted in this study; 48 ADHD and 41 age-matched control group without any disorder. Leptin, Ghrelin and Nesfatin-1 levels were measured by ELISA together with anthropometric measurements before and after 3 months of the Methylphenidate treatment. Additionally, IGF-1 and IGFBP-3 levels were evaluated. Results were expressed as mean±standard deviation (Mean±SD), median (min-max), n (number of patients), and percent (%).

Lack of appetite was observed in 34 of 48 patients together with a significant decrease in weight, weight SDS, body mass index, and body mass index SDS values. Interestingly, the height SDS was in trend of decreasing while statistically insignificant. In addition, serum IGFBP-3 levels were remained unchanged while there was a significant decrease in IGF-1 levels. Most significant data from the study were increased Leptin levels and decreased Ghrelin levels after Methylphenidate therapy, but no change in Nesfatin-1 levels. Interestingly, there was a positive correlation between Leptin and Nesfatin-1 values after the treatment.

In conclusion, Methylphenidate therapy in ADHD patients has an effect on lack of appetite via an increase in Leptin and decrease in Ghrelin levels. Mechanisms underlying the growth and appetite status in ADHD patients in relation to treatment modalities were studied, in first in literature. Future studies could be designed to examine the mechanisms supported by our study.

**Key words:** Attention-deficit hyperactivity disorder, Methylphenidate, Appetite, Growth, Leptin, Ghrelin, Nesfatin-1

## SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ

DEHB	:	Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
ELİSA	:	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
ADHD	:	Attention-deficit hyperactivity disorder
DSM-IV	:	Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders-IV
OROS	:	Oral osmotic release system
SDS	:	Standart deviasyon skoru
GİS	:	Gastrointestinal sistem
TNF	:	Tümör nekrozis faktör
NPY	:	Neuropeptid- Y
POMC	:	Proopiomelanokortin
THC	:	Tetrahydrocannabinol
AG	:	Arachidonoyl glycerol
CCK	:	Kolesistokinin
NTS	:	Soliter trakt nükleus
GLP-1	:	Glukagon benzeri peptid-1
AgRP	:	Agouti gen ilgili peptid
MSH	:	Melanosit stimüle edici hormon
PYY	:	Peptid YY
ARC	:	Arkuat nükleus
mRNA	:	Messenger ribonükleotidik asit
VKİ	:	Vücut kitle indeksi
JAK-STAT	:	Janus protein kinaz-sinyal transdüktörü ve transkripsiyon aktivatörü
Lep-Ra	:	Kısa Leptin reseptörleri
Lep-Rb	:	Uzun Leptin reseptörleri
CART	:	Kokain-amfetamin regüle edici transkript
GHS-R	:	Büyüme hormonu salgılatıcı reseptör
BOS	:	Beyin omurilik sıvısı
BDNF	:	Beyin kaynaklı nörotropik faktör

CRH	:	Kortikotropin salgılatıcı hormon
GALP	:	Galanin benzeri faktör
NT	:	Nörotensin
NEFA	:	DNA bağlayıcı/EF-kolu/asidik amino asitten zengin bölge
NUCB1	:	Nükleobindin 1
NUCB2	:	Nükleobindin 2
PVN	:	Paraventriküler nükleus
GHRH	:	Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
TRH	:	Tirotropin salgılatıcı hormon
SON	:	Supraoptik nükleus
CADÖ	:	Connors Aile Derecelendirme Ölçeği
CÖDÖ	:	Connors Öğretmen Derecelendirme Ölçeği
WISC-R	:	Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği
BGGA	:	Bender Gestalt Görsel-Motor Algılama Testi
IGF-1	:	İnsülin benzeri faktör-1
IGFBP-3	:	İnsülin benzeri faktör bağlayıcı protein-3
Ort	:	Ortalama
SS	:	Standart sapma
Min	:	Minimum
Max	:	Maksimum
$\beta$	:	Beta
$\Delta$	:	Delta
A	:	Alfa
Kg	:	Kilogram
cm	:	Santimetre
%	:	Yüzde

# 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), pediatrik nörogelişimsel bir bozukluk olup; çocuklarda dikkati sürdürmekte güçlük, bilişsel ve davranışsal dürtüsellikle ve aşırı hareketlilik ile tanımlanan bir durumdur<sup>1</sup>. DEHB'nun görülme sıklığı yaşa göre farklılık göstermektedir, bu oran okul çağındaki çocuklarda %3-5 arasındadır. Bu çocukları %30-50'sinin bozukluğun belirtilerini yetişkin dönemde de sürdürdüğü bildirilmektedir. Zaman ile DEHB'nda bazı belirtiler özellikle hiperaktivite azalmakta veya tamamen kaybolabilmektedir<sup>2</sup>.

DEHB'nun temel özellikleri kalıcı ve sürekli olan dikkat süresinin kısalığı, bunu engellemeye yönelik denetim eksikliği nedeniyle davranışlarda ya da bilişte ortaya çıkan ataklık ve huzursuzluktur. Sonuç olarak çocukta bulunduğu gelişim dönemine uymayan dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik vardır. DEHB'nun başlangıcı genellikle üç yaş dolaylarında olmakla birlikte, tanı ilkökul yıllarında konmaktadır. DEHB'nin yaygınlığı ile ilgili araştırma sonuçları, özellikle olguların tanımlanmasına bağlı olarak farklılıklar göstermektedir<sup>3</sup>.

İştah; yiyeceklere karşı duyulan istek olarak tanımlanmaktadır. İştah bilinçli bir istek olup daha önce yiyecek ile olan deneyimlerden, besinin görünümünden olumlu veya olumsuz olarak etkilenir. İştahsızlığın çocuklar için en önemli sonucu büyümelerinin olumsuz yönde etkilenmesidir. Çocukluk çağında iştahsızlık ve yeme problemleri nedeniyle doktora başvuran normal çocukların oranı %20-35 arasında değişmektedir. Gelişme geriliği olan çocuklarda ise bu oran %33-90 olarak bildirilmektedir<sup>4</sup>.

Bir psikostimülan olan metilfenidat, DEHB'nin farmakolojik tedavisinde uzun yıllardır ilk seçenek olarak kullanılmaktadır<sup>5</sup>. Metilfenidat özellikle prefrontal korteks ve striatumda dopamin geri alımını engelleyerek ve presinaptik alanda dopamin düzeyini artırarak etki göstermektedir<sup>6</sup>. Uzun etkili, yavaş salınımlı bir metilfenidat preparatı olan OROS-metilfenidat ozmotik basıncı kullanarak gün içinde kontrollü bir hızda metilfenidat salınımını sağlayan farmakokinetik bir profile sahiptir<sup>7</sup>. DEHB nedeniyle Metilfenidat tedavisi alan hastaların büyük bir çoğunluğunda iştahsızlık ve bu iştahsızlığa sekonder büyümede yavaşlama gelişmektedir. Literatürde metilfenidat

tedavisinin iştah ile ilgili peptidlerdeki değişimi konusunda yeterli veri yoktur. Bu çalışmanın amacı DEHB nedeniyle Metilfenidat tedavisi alacak olan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası Leptin, Ghrelin ve Nesfatin-1 düzeylerinin saptanması, tedavi sırasındaki büyümelerinin değerlendirilmesidir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE

#### 2.1.1. Tanım

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu genellikle erken çocukluk döneminde başlayan, dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik ile seyreden nöropsikiyatrik heterojen bir davranış bozukluğudur<sup>8-11</sup>. DEHB okulda akademik zorluklar, bozulmuş aile ilişkisi, sosyal zorluklar ile davranış problemleriyle ilişkili olup, davranışı engelleme eşiğinin düşük olması, dikkati gereken yere, gereken biçimde ve sürede yönlendirememesi gibi özellikleri de içermektedir<sup>12</sup>.

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda nedenin ne olduğuna yönelik değişik tanımlar yapılmış, bu tanımlara göre de, bozukluk farklı isimlerle adlandırılmıştır. Bozukluğa en erken tanımlamayı 1902 yılında George Still, ‘saldırgan, davranışlarını kontrol etmede güçlük çeken, dikkatini bir konuya yoğunlaştırınamayan, kurallara uymada sorun yaşayan’ kırk üç çocuk üzerinde gerçekleştirdiği çalışma sonucunda yapmış ve bozukluktaki temel özelliğın ahlaki davranışı kontrol etme eksikliği olduğunu ileri sürmüştür<sup>13</sup>. Ayrıca bu davranışların bilişsel bir eksiklikle birlikte veya tek başına olabileceğini, bozukluğun dikkati yoğunlaştırmakla ilgili olduğu için tamamıyla nörolojik bir sorun olduğunu öne sürmüştür<sup>13</sup>.

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV’de (DSM-IV) ‘‘Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları’’ kategorisi içerisinde yer almakta olup, DSM-IV’de başlıca üç tip DEHB belirlenmiştir<sup>1</sup>. Bu tipler: (a) Birleşik Tip; (b) Dikkatsizliğin Önde Geldiği Tip; (c) Hiperaktivite ve İmpulsivitenin Önde Geldiği Tip. Ayrıca, DSM-IV’de Başka Türölü Adlandırılmayan Dikkat Eksikliği/ Hiperaktivite Bozukluğu adı altında ayrı bir kategori de yer almaktadır<sup>1</sup>.

### 2.1.1.1. DSM-IV'e göre DEHB Tanı Ölçütleri

DSM-IV'e göre DEHB tanısı için gerekli tanı ölçütleri aşağıda belirtildiği gibidir<sup>1</sup>.

**I. Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu için:**

**A. Aşağıdakilerden “1” veya “2” ölçütlerinin olması gerekmektedir:**

**1.** Aşağıda belirtilen dikkatsizlik semptomlarından altısının (veya daha fazlasının) en az altı ay süreyle, uyumsuzluk doğurucu ve gelişim düzeyine göre aykırı bir derecede sürmesi aranır.

**Dikkatsizlik:**

Çoğu zaman;

- (a) Dikkatini, ayrıntılara veremez ya da okul ödevlerinde, işlerinde ya da diğer etkinliklerinde dikkatsizce hatalar yapar,
- (b) üzerine aldığı görevlerde ya da oynadığı etkinliklerde dikkati dağılır,
- (c) doğrudan kendisine konuşulduğunda dinlemiyormuş gibi görünür,
- (d) yönergeleri izlemez ve okul ödevlerini, ufak tefek işleri ya da iş yerindeki görevlerini tamamlayamaz (karşıt olma bozukluğuna ya da yönergeleri anlamamaya bağlı değildir),
- (e) üzerine aldığı görevleri ve etkinlikleri düzenlemekte zorluk çeker
- (f) sürekli mental çabayı gerektiren görevlerden kaçınır, bunları sevmez ya da bunlarda yer almaya karşı isteksizdir,
- (g) üzerine aldığı görevler ya da etkinlikler için gerekli olan şeyleri kaybeder (örn.; oyuncaklar, okul ödevleri, kalemler, kitaplar ya da araç gereçler),
- (h) dikkati dış uyaranlarla kolaylıkla dağılır,
- (i) günlük etkinliklerde untkandır.

**2.** Aşağıda belirtilen hiperaktivite ve dürtüsellik semptomlarından altısının (veya daha fazlasının) en az altı ay süreyle uyumsuzluk doğurucu ve gelişim düzeyine göre aykırı bir derecede sürmesi aranır.

**Hiperaktivite ve Dürtüsellik:**

Çoğu zaman;

- (a) elleri, ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanıp durur,
- (b) sınıfta ya da oturması beklenen diğer durumlarda oturduğu yerden kalkar,

- (c) uygunsuz olan durumlarda koşuşturup durur ya da tırmanır (ergenlerde ya da erişkinlerde öznel huzursuzluk duyguları ile sınırlı olabilir),
- (d) sakin bir biçimde, boş zamanları geçirme etkinliklerine katılma ya da oyun oynama zorluğu vardır,
- (e) hareket halindedir ya da bir motor tarafından sürülüyormuş gibi davranır,
- (f) çok konuşur,
- (g) sorulan soru tamamlanmadan önce cevabını söyler,
- (h) sırasını bekleme gücü vardır,
- (i) başkalarının sözünü keser ya da yaptıklarının arasına girer (örn. Başkalarının konuşmalarına ya da oyunlarına karışır,

**B.** İşlevsel bozulmaya yol açmış olan bazı hiperaktif-impulsif semptomlar ya da dikkatsizlik semptomları yedi yaşından önce de vardır.

**C.** İki ya da daha fazla ortamda (okul, iş, ev) semptomlardan kaynaklanan bir işlevsel bozulma vardır.

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

Bu semptomlar sadece bir yaygın gelişimsel bozukluk, şizofreni ya da diğer bir psikotik bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklanamaz (örn: duygu durum bozukluğu, anksiyete bozukluğu, disosiyatif bozukluk ya da bir kişilik bozukluğu).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nun tipi ise aşağıdaki bilgilere göre belirlenmektedir<sup>1</sup>:

**Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu, Bileşik Tip:** Son altı ay boyunca hem A1, hem de A2 Tanı ölçütünün karşılandığı tip.

**Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu, Dikkatsizliğin Önde Geldiği Tip:** Son altı ay boyunca A1 Tanı ölçütü karşılandığı, ancak A2 tanı ölçütünün karşılanmadığı tip.

**Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu, Hiperaktivite İmpulsivitenin Önde Geldiği Tip:** Son altı ay boyunca A2 Tanı ölçütü karşılandığı, ancak A1 tanı ölçütünün karşılanmadığı tip.



**Başka Türü Adlandırılmayan Dikkat Eksikliği/ Hiperaktivite Bozukluğu:** Bu tip, DEHB için tanı ölçütlerini karşılamayan, belirgin dikkatsizlik ya da hiperaktivite-impulsivite semptomları olan bozukluklar için kullanılmaktadır.

### 2.1.2. Epidemiyoloji

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ile ilgili yapılan çalışmalardaki tanı yöntemi, klinik, ölçekler, tanı sınıflandırması, işlevsellik kaybı, örneklem seçimi gibi farklılıklardan dolayı epidemiyolojiye yönelik sonuçlar geniş bir yelpaze oluşturmaktadır. Amerikan Psikiyatri Birliği'nin 1994 yılı verilerine göre okul çocuklarında %3 ile %5 oranında DEHB olduğu gösterilmiştir<sup>14</sup>. 1978-2005 yılları arasında yapılmış olan dünya çapındaki 102 çalışmayı kapsayan yayınların toplam değerlendirilmesinin yapıldığı bir çalışmada DEHB'nun prevalansı %5,29 olarak bildirilmiştir<sup>15</sup>. DEHB'unda; kız-erkek oranının 1/4 olduğunu ve bu oranının ortama göre 1/9 ile 1/4 oranı arasında değiştiği ortaya konmuştur<sup>15</sup>. İngiltere'de 5-15 yaş arası çocuklarda kızların %0,85'i, erkeklerin ise % 3,6'sı DEHB tanısı almaktadır<sup>16</sup>. Kız ve erkek çocukları arasındaki oranın bu kadar farklı olmasında; erkek çocuklarının DEHB'nda saldırgan ve antisosyal davranışları daha fazla göstermelerinin ve bu nedenle de kliniğe daha fazla getirilmelerinin rol oynadığı bildirilmektedir<sup>8,16,17</sup>.

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu olan çocukların ancak %30'u, yetişkinlikte normal işlevlerini sürdürebilmektedir. Bu çocukların %50-60'ının konsantrasyon, dürtüsellik ve sosyal ilişkilerle ilgili önemli sorunlar yaşadıkları ve geri kalan %10-15'lik oranın ise, yetişkinlikte, psikiyatrik ve antisosyal bozukluklar yaşadıkları belirlenmiştir<sup>8,17</sup>.

### 2.1.3. Etiyoloji

Aile, evlat edinme, ikiz kardeş karşılaştırmalı çalışmalar ile moleküler genetik çalışmalar, DEHB'nin temel nedeninin genetik olduğunu göstermektedir<sup>19,20</sup>. DEHB'li çocukların hem ebeveynlerinde hem de kardeşlerinde DEHB riskini kontrol gruplarıyla karşılaştırdıklarında, riskin 2-8 kat arttığı (%20-25) gösterilmiştir<sup>21,22</sup>. Moleküler genetik çalışmalar ve meta analizler göz önüne alındığında DEHB'li çocukların kardeşlerinde DEHB görülme sıklığı, normal popülasyona göre 2-3 kat artmış olduğu bildirilmiştir<sup>15,19,20,22</sup>. İkiz çalışmalarında da, DEHB'nun kalıtsal özelliği vurgulanmış

olup, tek yumurta ikizlerinde DEHB'nun birlikteliği % 50-84 saptanırken, çift yumurta ikizlerinde ise bu oran % 30-40 arasında bulunmuştur<sup>20</sup>.

Hamilelikte annenin sigara içmesi ile bebekte DEHB tanısı arasında ilişki olduğu, sigara içen annelerin bebeklerinde DEHB riskinin 2 kattan daha fazla arttığını gösteren birçok çalışma mevcuttur<sup>23</sup>. Ayrıca annenin gebelikte alkol kullanımının da DEHB riskini arttırdığı bildirilmiştir<sup>21</sup>. Çok düşük doğum ağırlığı ve erken doğum da DEHB riskini 3 kattan fazla arttırdığı bildirilmiştir<sup>24,25</sup>.

DEHB'nun belirtilerinin tedavisinde etkili ilaçların farmakolojisi, moleküler genetik, beyin görüntüleme araştırmaları ve hayvan modeli çalışmalarına göre DEHB'nun beyindeki dopaminerjik işlev bozukluğu sonucu oluştuğu hipotezi daha çok destek görmüştür<sup>26</sup>.

DEHB'da kullanılan en etkin ajan olan psikostimulanlar, dopamin taşıyıcısını inhibe ederek dopaminin hücre dışı konsantrasyonunu artırır. Bu şekilde DEHB'nun belirtilerinde iyileşme sağlarlar. Bu nedenle, beyinde yetersiz dopamin sistemi işlevine bağlı olarak DEHB'nun oluştuğu öne sürülmüştür<sup>27</sup>.

#### **2.1.4. Tedavi Yaklaşımları**

DEHB tanılı çocuklarda tedavinin amacını akademik performansı iyileştirme, öz bakım ve ödevleri yerine getirme becerisinde artış, dikkatsizliğe bağlı muhtemel kazalardan korunma ve hem aile hem de yaşlılarıyla olan ilişkilerinde iyileşme oluşturmaktadır<sup>28</sup>. DEHB tedavisinde birincil seçenek farmakolojik tedavi olup, psikostimulan ilaçlar ve psikostimulan dışı ilaçlar kullanılmaktadır<sup>29</sup>. İlaç tedavisiyle birlikte hasta ve aile eğitimi, bilişsel ve davranışsal yaklaşımların kullanılması da tedavi etkinliğinde önem arz etmektedir<sup>28</sup>.

##### **2.1.4.1 Psikostimulanlar**

DEHB tedavisinde kullanılan metilfenidat ve amfetamin gibi stimulanların gerek kısa dönem etkinliklerinin gerekse uzun dönem etkinliklerinin oldukça iyi olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir<sup>29-33</sup>. Psikostimulanlar güvenli ve yüksek etkinliği olan ilaçlar olarak kabul edilmekte olup, DEHB'li çocukların büyük bir yüzdesi psikostimulan ilaçlara yanıt vermektedirler<sup>31</sup>.

#### 2.1.4.1.1. Metilfenidatın Etki Mekanizması

Stimülan ilaçlar, DEHB'nun tedavisinde yaklaşık yarım asırdır kullanılmaktadır. Bu psikostimülan ilaçlardan Metilfenidat, DEHB'nun tedavisini en iyi destekleyen ve en sık kullanılanıdır<sup>34-37</sup>. Bununla beraber, metilfenidatın DEHB olan çocukların, yaklaşık % 70'inde dikkatsizlik, hiperaktivite ve yönetici işlevlere yönelik ana belirtilerini azalttığı gösterilmiştir<sup>35,38,39</sup>.

Metilfenidat, özellikle prefrontal korteks ve striatumdaki katekolaminerjik aktiviteyi etkilemektedir. Bu etkiyi, birden fazla etki mekanizmasıyla dopaminin iletimini arttırarak gerçekleştirmektedir. Etki mekanizmaları; dopamin taşıyıcısını bloke etmek, dopamin D2 otoresptörlerinin inhibisyonunu engellemek, postsinaptik nöronda D1 reseptörlerinin aktivasyonunu sağlamak olup, bu sayede ekstraselüler dopamin miktarını ve etki süresini arttırmaktadır. Bunun yanı sıra, metilfenidat  $\alpha$ -2 noradrenerjik reseptörü ile kortekste dopamin D1 reseptörünün uyarılmasına aracılık da etmektedir. Buna ek olarak histamin, asetilkolin, serotonin ve diğer  $\alpha$ -agonistler gibi transmitterlerin, DEHB'nun katekolaminerjik patofizyolojisi ve tedavisine aracılık etmedeki rolü halen tartışılmakla birlikte, henüz tam olarak açığa kavuşturulamamıştır<sup>35</sup>.

Çalışmalar striatum bölgesinin, ödül sisteminin ana merkezi olduğunu, ayrıca yönetici işlevler ile motor yanıtın seçilmesinde önemli olduğunu göstermektedir<sup>40-43</sup>. Motor davranışın engellenmesini ve uyarının kontrol edilmesini gerektiren görevlerde, striatumdaki nöral aktiviteyi metilfenidatın düzenlediği yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır<sup>41</sup>. DEHB olanlarda metilfenidat tedavisi öncesinde, striatal nöronda düşük düzeyde dopamin ve yüksek düzeyde dopamin taşıyıcısının bulunduğu, D2 reseptörlerinin inhibisyonunun devam ettiği, buna ek olarak norepinefrin taşıyıcısının konsantrasyonunun striatumda düşük olduğu görülmektedir. Metilfenidat tedavisi sonrası, nöronda dopamin taşıyıcısının bastırıldığı ve ekstraselüler alanda DA'nin arttığı gösterilmektedir. Metilfenidat aktivitesinde ekstraselüler dopamin konsantrasyonunda artışı; dopamin taşıyıcısının inhibisyonu, presinaptik dopaminerjik nöronda D2 otoresptörlerinin disinhibisyonu ve postsinaptik nöronda D1 reseptörlerinin aktivasyonu ile düzenlenmektedir. Sonuç olarak, dopamin aktivitesindeki artış; dikkat eksikliği, kognitif işlevler ve motor hiperaktivitede iyileşmeye yol açmaktadır<sup>35</sup>.

Metilfenidat formları kısa etkili (3-5 saat), orta etkili (6-8 saat), uzun etkili (10-12 saat) formlar olmak üzere 3 şekilde bulunmaktadır<sup>44</sup>. Ülkemizde biri kısa etkili (Ritalin®),

diğeri de uzun etkili (Concerta®) olmak üzere metilfenidatın iki farklı formu mevcuttur. Kısa etkili metilfenidatın ortalama etkin dozu ise 20-30 mg'dır. Uzun etkili metilfenidat günde tek doz olup, en düşük etkin dozu 18 mg/gün'dür. Kısa etkili metilfenidat, etkisinin kısa sürmesi ve bölünmüş dozlarda uygulanması nedeniyle kullanım zorlukları ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle daha çok tercih edilen uzun etkili, yavaş salınımlı bir metilfenidat preparatı olan OROS (oral osmotic release system)-metilfenidat (Concerta®), gün içinde kontrollü bir hızda metilfenidat salınımı sağlayan farmakokinetik profile sahiptir<sup>44-46</sup>.

Metilfenidat kullanımına bağlı olarak en sık izlenen yan etkiler; uykusuzluk, iştahsızlık, kilo azalması veya beklenen kilo alımının durması, duygudurum bozukluğu, baş ağrısı ve karın ağrısıdır. İlaça bağlı meydana gelebilen kalp atım hızı ve kan basıncında artış genellikle doz ayarlaması ile kolaylıkla kontrol edilebilir. Ayrıca cilt döküntüsü ve sersemlik olguların %1-10'unda görülebilmektedir<sup>47-50</sup>.

#### **2.1.4.1.2. Metilfenidat Tedavisinde İştahta Azalma:**

DEHB tedavisinde metilfenidat kullanımına bağlı yaygın gözlenen bir yan etki olan iştahta azalma doza bağımlıdır. Yapılan çalışmalarda OROS-metilfenidat tedavisi ile iştah azalması sıklığının %10-25 arasında olduğu bildirilmektedir<sup>12,51,52</sup>. McGough ve ark.<sup>52</sup> Amerika Birleşik Devletleri'nde 171 adolesan çocukta yaptığı çift kör şeklindeki çalışmada sekiz haftalık OROS-metilfenidat tedavisinin etkinliğini incelenmiş ve yan etki olarak en sık baş ağrısı (%12), iştahsızlık (%8), uykusuzluk (%4) ve kilo kaybı (%2,3) bildirilmiştir. Steele ve ark.<sup>51</sup> İngiltere'de yaptıkları randomize kontrollü çalışmada, uzun etkili OROS-metilfenidat ve kısa etkili metilfenidatın yine sekiz haftalık süredeki etki ve yan etkileri profilleri karşılaştırılmış ve her iki ilacın da yan etki profillerinin benzer olduğu ve en sık gözlenen yan etkinin iştah azalması olduğu (OROS-metilfenidat %24, kısa etkili metilfenidat %32) bildirilmiştir. Lee ve ark.<sup>50</sup> Kanada'da yaptığı 6-12 yaş arası 157 DEHB olan çocukta çift kör, plasebo kontrollü, randomize çalışmasında iştahta azalma plasebo kontrollere göre anlamlı derecede fazla saptanmıştır. Ülkemizde ise Yıldız ve ark.<sup>53</sup> Kocaeli'nde yaptıkları çalışmasında 7-14 yaş arası DEHB tanılı 83 çocuk hastada Metilfenidat tedavisine bağlı en sık bildirilen yan etkinin iştahsızlık (OROS-metilfenidat'da %57,4 ve kısa etkili-

metilfenidat'da %41,7) olduğunu, kilo alamama ve kilo kaybı bildirilme sıklığının OROS-metilfenidat kullananlarda anlamlı olarak daha yüksek düzeyde saptandığını ve ayrıca kilo kaybı yan etkisinin OROS-metilfenidat dozuyla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. İşeri ve ark.'nın<sup>54</sup> Ankara'da yaptıkları çalışmada ise üç ay Metilfenidat tedavisi uygulanan yirmi hastanın tedavi öncesi ve sonrasında kilo ve iştah durumu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

#### **2.1.4.1.3. Metilfenidat Tedavisinde Vücut Ağırlığı ve Büyüme:**

OROS-metilfenidat kullanımına bağlı olarak gözlenen iştah azalması ve bununla ilişkili kilo kaybı ya da beklenen kilo alımının durmasının altında yatan patofizyolojik mekanizmalar henüz tam olarak bilinmemektedir. Psikostimulan ajanların, özellikle de Metilfenidat'ın sebep olduğu iştahsızlığa ikincil gelişen büyüme geriliği kimi zaman hastalar açısından önemli olabilmektedir. Metilfenidat'ın kilo kaybına neden olmasını açıklayan; 'İştah kaybı etkisi sonucu gıda alımında azalma, fiziksel egzersizde artış ve lipidlerin mobilizasyonunda artış olması gibi metabolik değişikliklerin gerçekleşmesi' şeklinde en az üç teori bildirilmiştir. Ayrıca Metilfenidat'ın santral sinir sisteminde iştahı azaltmasının yanında 'büyüme hormonunu baskılama, hepatik doku kaynaklı büyüme faktörleri üzerine etki veya kıkırdak dokunun gelişiminde sorun teşkil etme' şeklinde olası mekanizmalar da tanımlanmıştır<sup>55-57</sup>. Birçok çalışma Metilfenidat'ın hem vücut ağırlığı, hem de boy uzaması üzerine olumsuz etkilerinin olduğunu, bu etkinin tedavi ile ve/veya DEHB'nin kendisi ile ilişkili olduğunu, (büyüme sisteminde disregülasyon) ve erişkin döneminde beklenen nihai boy uzunluğunun etkilenmeyeceğini vurgulamaktadır<sup>55-58</sup>.

Lisska ve ark.<sup>59</sup> yaşları 5-17 arasında olan Metilfenidat tedavisi alan 84 DEHB'li hastayı, Metilfenidat tedavisi almayan kardeşleriyle karşılaştırdıkları çalışmalarında, ikinci yılın sonunda iki grup arasında boy standart deviasyon skorları (SDS) ortalamaları açısından anlamlı farklılık saptamışlardır.

Zhang ve ark.<sup>57</sup> DEHB tanılı ortalama yaşları 7,42 olan Metilfenidat tedavisi alan kız ve erkek toplamda 146 okul çağı çocuğu ile ortalama yaşları 8,35 olan DEHB tanılı ama ilaç tedavisi almayan kız ve erkek toplamda 29 çocuğun 2-4 yıl arası dönemde takiplerini yapmışlardır. Tedavi alan grup ile tedavi almayan grubun boy SDS'si karşılaştırıldığında Metilfenidat kullanan hastaların boy SDS'sinin istatistiksel

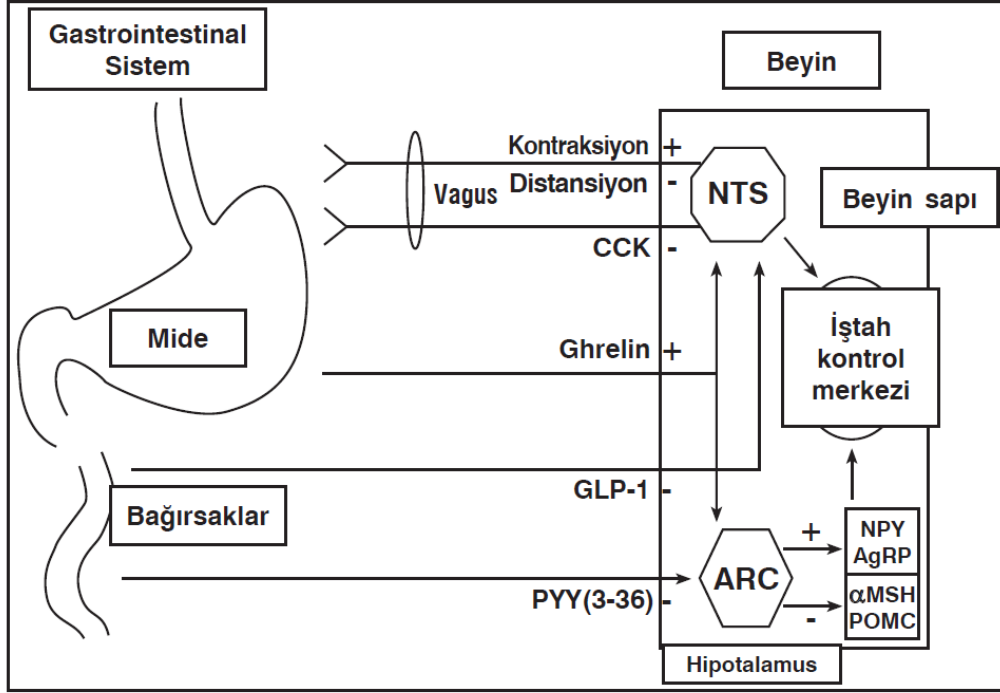
olarak anlamlı düzeyde daha geri olduğunu saptamışlardır. Ayrıca vücut ağırlığı açısından Metilfenidat tedavisi sonrası ortalama 2,16 kg düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir kilo kaybı saptamışlardır. DEHB tanısına sahip 7-10 yaş arası toplam 521 çocukta yapılan randomize bir klinik çalışmada ise; 14 aylık Metilfenidat tedavisi sonrası tedavi edilmeyenlere göre daha az boy ve vücut ağırlığına (yılda ortalama -1,23 cm ve -2,48 kg). sahip oldukları bildirilmiştir. Ayrıca üç yılın sonunda bu fark yaklaşık 2 cm ve 2,7 kg olmuş, boy ve kilodaki bu farkın telafisi Metilfenidat tedavisinin kesiminden yaklaşık iki yıl sonra karşılanabilmiştir<sup>56</sup>. Bir diğer çalışmada Spencer ve ark.<sup>55</sup> DEHB’li çocuklarda stimülan tedavisinin büyüme geçici olarak yavaşlattığını ve bu çocukların prepubertal dönemde yaşlılarından daha kısa olabileceklerini, ancak tedavinin kesilmesiyle ve ergenlikle boy defisiti açısından yaşlılarını yakalayacaklarını bildirmişlerdir. Mannuzza ve ark.’nın<sup>60</sup> çalışmasında da Metilfenidat tedavisinin büyüme yavaşlattığı, metilfenidat tedavisi kesildikten büyüme üzerine hastalığın (DEHB) etkisinden bağımsız olarak uzama hızının tekrar arttığı belirtilmiştir.

İşeri ve ark.<sup>54</sup> çalışmasında, DEHB’li çocuklarda kısa etkili metilfenidat tedavisinin iştah ve leptin düzeyleri üzerine etkisi incelenmiştir. Bu çalışmada bir ay boyunca aynı dozda (0,6 mg/kg/gün) verilen kısa etkili metilfenidat tedavisine bağlı ortaya çıkan tüm yan etkilerin “hafif” (*mild*, tolere edilebilir ve tedavide değişikliğe gereksinim duyulmayacak) düzeyde olduğu, iştah azalmasının %15 sıklıkta gözlemlendiği, tedavinin iştah ve leptin düzeyleri üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada DEHB’li çocuk ve ergenlerin kısa etkili metilfenidat tedavisi öncesindeki leptin düzeyleri, sağlıklı kontrol grubunun leptin düzeyleri ile de karşılaştırılmış olup, istatistiksel düzeyde anlamlı bir farklılığın saptanmadığı belirtilmiştir<sup>54</sup>.

## 2.2. İŞTAH

İştah yiyeceklere karşı duyulan istek olarak tanımlanmaktadır. Bilinçli bir istek olup vücudun sistemik hastalıklarından, uygulanan medikal tedavilerden, psikolojik duygudurumdan ve diğer birçok dış etkilerden olumlu veya olumsuz olarak etkilenir<sup>61,62</sup>. İştahsız çocuklar için en önemli sorun büyümelerinin olumsuz yönde etkilenmesidir. İştahın kısa dönem kontrolü santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem

(GİS), adrenaller ve pankreas tarafından sağlanmaktadır. Uzun dönem kontrolünde ise leptin, adiponektin, rezistin ve tümör nekrozis faktör (TNF)-alfa gibi endokrin ve parakrin mediatörler salgılayan yağ dokusu rol oynar<sup>61</sup>. Gastrointestinal sistemde midenin distansiyonu gerilme reseptörlerini ve mekanoreseptörleri aktive ederek beyine doyumluk sinyalleri ulaştırır. Mide kendi başına besinler için sınırlı bir depo görevi yapar. Gastrointestinal sistemden salınan ve açlık hissi uyandırdığı en çok bilinen 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. Etkisini arkuat ve soliter trakt nükleus yoluyla hipotalamusta gösterir. Dolaşımdaki ghrelin düzeyi obez kişilerde düşük olup, düzey vücut kitle indeksi ile negatif bir ilişki gösterir. Ghrelin'in GİS motilitesine de etkisi olduğu düşünülmektedir (açlıkta motiliteyi artırma gibi). Santral sinir sistemi: Hipotalamusta arkuat nükleus periferden gelen uyarıları, beyin sapında soliter trakt nükleusu da GİS'den gelen uyarıları alan merkezlerdir. Arkuat nükleusta iki hücre grubu yer alır ve birbirleriyle ters yönde fonksiyon gösterirler. Bunlardan neuropeptid-Y (NPY) salgılayan grup iştah artırıcı, proopiomelanokortin (POMC) salgılayan grup ise iştahı azaltacak şekilde etki gösterir<sup>62</sup> (Şekil 2.1). Bu hücreler üzerlerindeki peptid hormon reseptörleri ile leptin ve insülin tarafından da kontrol edilirler. NPY inhibe edilirken, POMC uyarılır. Bu karmaşık sistemin her aşamada eksiksiz çalışması iştahın kontrolü için önemlidir<sup>63</sup>. Endokannabinoid sistem: "Cannabis sativa" diğer adları ile hint keneviri/esrarın eskiden beri bilinen iştah artırıcı etkisinden yola çıkılarak yapılan çalışmalar sonucunda aktif etken maddenin  $\Delta^9$ - tetrahydrocannabinol (THC) olduğu bulunmuş; beyin ve periferik dokuda kannabinoid reseptörleri (CB1 ve CB2) ve bu reseptörlere bağlanmayı sağlayan endojen ligantlar (endokannabinoidler) saptanmıştır. Endokannabinoidler içinde anandamide, 2-arachidonoyl glycerol (2-AG), nolandin ether, NADA ve virodhamine sayılabilir. Bunların iştah kontrolünde rol oynadıkları düşünülmektedir<sup>64</sup>.



CCK: kolesistokinin; NPY: neuropeptid-Y; NTS: soliter trakt nükleus; GLP-1: glukagon benzeri peptid-1; ARC: arkuat nükleus; POMC: pro-opiomelanocortin; AgRP: Agouti gen ilgili peptid;  $\alpha$ MSH:  $\alpha$ -melanosit sitümile eden hormon; PYY(3-36): peptid YY.

**Şekil 2.1.** Besin alımını kontrol eden uyarılar<sup>63</sup>

## 2.3. LEPTİN

### 2.3.1. Leptinin Yapısı ve Özellikleri

Leptin, *ob* geni ile asıl olarak  $\beta$ 3 adrenerjik reseptörler aracılığı ile adiposit dokudan ve ayrıca plasenta (sinsitotrofoblastlar), overler, iskelet kası, mide, meme epitel hücreleri, kemik iliği, hipofiz ve karaciğer tarafından üretilen, 167 amino asitte sahip tek zincir bir proteohormondur<sup>65,66</sup>. 21 aminoasitlik kısmı adipozitlerden salındıktan sonra ayrılmakta ve geriye kalan 146 aminoasitlik aktif kısmı oluşturmaktadır. 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 İnsanda 7. kromozomun uzun kolunda (7q31.3) bulunan obezite geninin bir ürünüdür<sup>67,68</sup>. Leptinin periferik dokularda bir dizi etkisi olmasına rağmen, kan beyin bariyerini kolayca geçtikten sonra asıl santral sinir sistemi üzerine etki etmektedir. Beynin bazı bölgelerinde bir dizi proteinlerin ve leptin mRNA'nın sentezlendiğinin kanıtı birçok veride gösterilmiştir. Bundan dolayı leptinin lokal olarak



santral sinir sisteminde sentezlenebildiği söylenebilir. Leptinin asıl hedefi Hipotalamus olup, enerji dengesi, kemik oluşumu ve üreme fonksiyonlarının düzenlenmesine katkı sağlamaktadır<sup>68-70</sup>. Esasen leptinin etkisi hipotalamusta yiyecek alımını baskılaması ve enerji tüketimini stimüle etmektir<sup>71</sup>. Leptinin dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır ve pulsatil olarak yemeklerden 2-3 saat sonra salgılanır. Diurnal bir ritmi vardır ve sabah erken saatlerde pik yaparken, öğleden sonra en düşük düzeylere iner<sup>68,72</sup>. Leptin plazmada serbest veya proteinlere bağlı olarak dolaşır. Leptinin aktivitesinden serbest formu sorumludur<sup>68</sup>. Leptin düzeyleri kız ve erkek cinsiyet arasında belirgin bir dimorfizm ile birlikte ilerleyen ergenlik dönemine göre önemli değişiklikler gösterir. Erkeklerde prepubertal dönemde serum serbest testosteron, büyüme hormonu ve IGF-1'in artışı öncesi serum leptin seviyelerinin bir piki vardır. Daha sonraları serum testosteron seviyelerindeki artıştan yaklaşık üç yıl sonra leptin düzeyleri başlangıç konsantrasyonlarına düşer<sup>73</sup>. Kızlarda erkeklerden daha yüksek serum leptin seviyeleri vardır ve ergenlik boyunca serum östrojen düzeylerinin artışına bu yükseliş eşlik eder<sup>74,75</sup>. Kadın/erkek dimorfizmi kadınlardaki adipoz dokudan leptin salınım amplitüdünün yüksek olmasına, yüksek subkutan/visseral yağ oranına, düşük leptin bağlayıcı protein düzeyine ve yüksek serbest leptin seviyesine bağlıdır<sup>76-79</sup>. Bu nedenle leptin düzeylerinin referans aralıklarının cinsiyete, pubertal evreye ve vücut yağ oranına göre değiştiği dikkate alınmalıdır<sup>79,80</sup> (Tablo 2.1).

**Tablo 2.1.** Dolaşımdaki Leptin seviyelerini etkileyen faktörler<sup>81</sup>

	<b>Dolaşımdaki Leptin üzerine etkisi</b>
Enerji deposu	VKİ'nin ve toplam vücut yağ miktarının artışıyla ↑
Yiyecek alımı	↑
Cinsiyet	Erkeklere oranla kadınlarda daha yüksek
Yaş	VKİ arttıkça ↓
Büyüme hormonu	↓
Egzersiz	↓
Glikoz alımı	↑

VKİ: vücut kitle indeksi

Leptinin biyolojik etkileri klas 1 sitokin reseptör süperailisi üyesi olan leptin reseptörleri aracılığıyla gerçekleşir<sup>82</sup>. Leptin reseptörünün uyarılması, hücre içi JAK-STAT (Janus protein kinaz-sinyal transdüktörü ve transkripsiyon aktivatörü) sinyal sistemi aktive eder. Leptin reseptörleri Lep-Rb (uzun reseptörler) ve Lep-Ra (kısa reseptörler) olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Lep-Rb reseptörleri sinyal transdüksiyonu kapasitesine sahip olup en çok hipotalamusta arkuat nükleus, ventromedial, dorsomedial ve lateral hipotalamik nükleus, amigdalada bulunmaktadır. Ayrıca daha az miktarlarda da olsa akciğer, böbrek, karaciğer, iskelet kası, kalp, testis, hematopoetik hücreler ve yağ dokusunda da saptanmışlardır. Lep-Ra reseptörler ise intrasellüler sinyal için gerekli olan segmentlerin tümünü taşımamaktadırlar ve bu nedenle sinyal iletiminde rolleri çok az veya yoktur. Lep-Ra reseptörlerinin bulunduğu başlıca dokular ise böbrek, akciğer, plexus koroideus ve beyin kapillerleridir<sup>68,83</sup>.

### 2.3.2. Leptinin İştah ve Beslenme Üzerine Etkileri

Yağ hücreleri sayı ve boyut olarak belli bir olgunluğa ulaştıkları zaman *ob* geni tarafından leptin üretilip dolaşıma salmaya başlar. Leptin kan beyin bariyerini ve kan BOS bariyerini kolaylaştırılmış diffüzyonla geçer<sup>68,84</sup>. Leptin, temel olarak iştahı azaltan ve enerji harcamasını arttıran bir hormondur<sup>71</sup>. Leptin bu başlıca etkisini; asıl işlevi iştahı artırmak olan nöropeptid Y (NPY)'nin arkuat nükleusdan salınımı ve ekspresyonunu inhibe ederek ve NPY'ye duyarlılığı azaltıp yiyecek alımını azaltarak yapmaktadır<sup>68,71</sup>.

Leptinin hipotalamustaki reseptörlerine bağlanması arkuat nükleusda bir sinyal kaskadını aktive eder. Böylece nöropeptid Y'nin ve agouti-ilişkili peptid (AgRP)'nin mRNA ekspresyonunun azalmasına bağlı olarak oreksijenik yol inhibisyonuna uğrar ve  $\alpha$ -MSH (melanosit stimüle edici hormon) ve kokain-amfetamin regüle edici transkript (CART) mRNA düzeylerinin artışıyla anoreksijenik yol stimüle olur. Bu iki anoreksijenik peptid açlık merkezini baskılar. Leptin seviyesindeki azalma ise bu iki oreksijenik nöropeptid (NPY ve AgRP) sistemini uyarır. NPY ve AgRP nöronları açlık merkezini uyararak iştahı artırır<sup>85-88</sup>.

Orta ve ciddi protein enerji malnütrisyonu olan infant ve çocuklarda yapılan iki çalışmada leptin konsantrasyonlarının anlamlı şekilde azalmış olduğu, ayrıca triseps-skapular-abdominal yağ kalınlığı ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır<sup>89,90</sup>.

Vücut kitle indeksin leptin, insülin ve IGF-1 düzeyi ile anlamlı şekilde koreledir. Uzun süreli beslenme yoksunluğuna uzun süreli metabolik/endokrin uyum süresinde leptin önemli bir sinyal olduğu görünmektedir. Düşük leptin düzeyleri NPY üzerindeki leptin inhibisyonunu azaltır ve bu durum hipofizer büyüme ve adrenal aksı etkiler<sup>91</sup>. Diğer yandan malnütrisyondan düzelmesi esnasında yağ dokusuyla bağlantılı olarak leptin konsantrasyonları artış gösterir. Çocuklarda bu durum büyümede catch-up denilen büyümeyi yakalamayı sağlar<sup>90</sup>.

## 2.4. GHRELİN

### 2.4.1. Ghrelinin Yapısı ve Özellikleri

İlk kez 1999 yılında Kojima ve arkadaşları tarafından fare midesinde saptanan Ghrelin, esasen mide fundusunda endokrin fonksiyona sahip X(A) hücrelerinden üretilen 28 amino asitlik lipopeptid yapıda bir hormon olup, büyüme hormonu salgılatıcı reseptör (GHS-R)'ün endojen ligantıdır<sup>92</sup>. Ghrelin, gelişim anlamına gelen “grow” sözcüğünün kökü “ghre” ile salgılatma anlamına gelen “relin” sözcükleri birleştirilerek türetilmiş olup<sup>92</sup>, Wren ve arkadaşları tarafından “*iştah hormonu*” olarak adlandırılmıştır<sup>93</sup>. Ghrelin ilk olarak 117 amino asiti içeren bir pre-pro hormon olarak sentezlenir. Preproghrelin'in bölünmesi sonucu 28 amino asitlik bir form (C-terminal Arg) ile 27 amino asitlik ikinci bir form (C-terminal Pro) oluşur. Prepro-ghrelin geni Kromozom 3'e (3p25-26) lokalize olup, dört ekzon ve üç introna sahiptir<sup>94,95</sup>. Çeşitli türler arasında son derece iyi korunmuş olan Ghrelin, fizyolojik önemini belirten çeşitli dokularda yaygın şekilde eksprese edilmektedir<sup>96,97</sup>. Ghrelin peptidi esasen mideden izole edilse de, gastrointestinal yol, pankreas, overler ve adrenal korteks gibi diğer periferik dokularda da saptanmıştır<sup>92,98-101</sup>. Beyinde, hipofizde ghrelin üreten nöronları varlığı bildirilmiş olup, hipotalamik arkuat nükleusda, dorsal-ventral-paraventriküler ve hipotalamik nükleus ile üçüncü ventrikül arasında bir grup komşu nöronlarda saptanmıştır<sup>92,102,103</sup>.

Ghrelin büyüme hormonu salgılatıcı reseptöre (GHS-R) bağlanır. Howard ve ark. tarafından tanımlanmış ve GHS-R 1a ve GHS-R 1b olarak adlandırılan iki izoformu mevcuttur<sup>104,105</sup>. GHS-R1 reseptörü 3. kromozomda lokalize olup (3q26.2), iki ekzon ve bir 4kb introndan oluşmaktadır<sup>95,105,106</sup>. Ghrelin, 336 amino asitten oluşan GHS-R 1a

tipi reseptörüne bağlanır. GHS-R1b reseptörü varyantı olanı teorik olarak 289 amino asiti kodlamaktadır ama in vivo olarak transkripte proteinin ne olduğu tam olarak açık değildir<sup>105</sup>. GHS-R1 reseptörü esas olarak insan hipofiz bezi, ventromedial arkuat ve infundibuler hipotalamusta klonlanmıştır<sup>104</sup>. Buna ek olarak GHS-R1 reseptörleri insanda gastrointestinal yol, over ve testis gibi diğer dokularda da tanımlanmıştır<sup>107-109</sup>.

Dolaşımdaki ghrelinin büyük bir kısmı mideden ve büyük çoğunlukla da beslenme durumu ile ilişkili olarak sentezlenmektedir. Ghrelin seviyeleri beslenme öncesi artış, beslenme sonrası ise azalış göstermektedir<sup>110-112</sup>. Buna ek olarak ghrelin seviyeleri diüurnal varyasyon göstermekte olup, yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, büyüme hormonu, glikoz ve insülin parametrelerinden etkilenmektedir<sup>110,111,113-120</sup> (Tablo 2.2).

**Tablo 2.2.** Dolaşımdaki Ghrelin seviyelerini etkileyen faktörler<sup>81</sup>

	<b>Dolaşımdaki Ghrelin üzerine etkisi</b>
<b>Yiyecek alımı</b>	↓
<b>Yaş</b>	Yaş arttıkça ↓
<b>Cinsiyet</b>	Erkeklerle oranla kadınlarda daha yüksek
<b>VKİ</b>	VKİ arttıkça ↓
<b>Büyüme hormonu</b>	↓
<b>Glikoz</b>	↓
<b>İnsülin</b>	↓

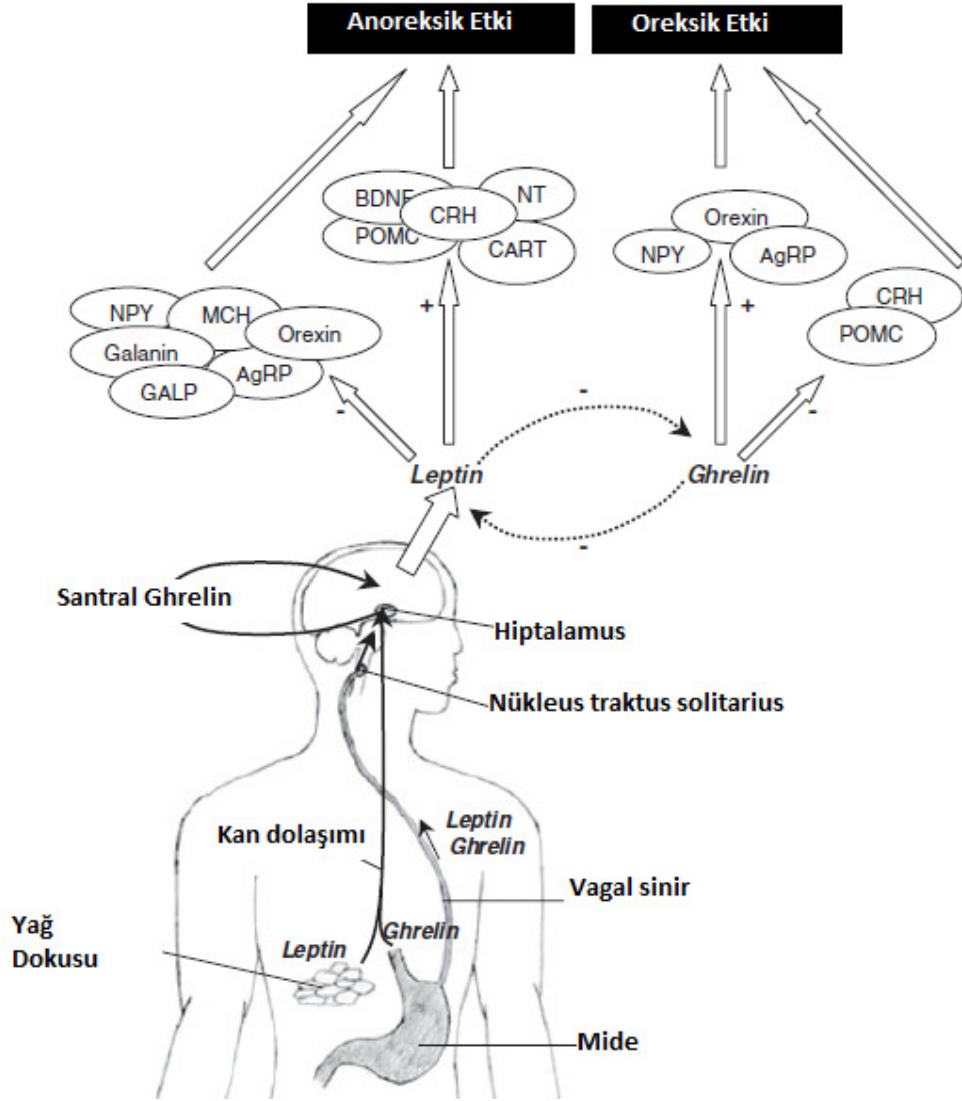
VKİ: vücut kitle indeksi

#### **2.4.2. Ghrelinin İştah ve Beslenme Üzerine Etkileri**

Ghrelin'in enerji dengesi üzerine etkisi büyük oranda hipotalamus üzerinden olmaktadır. Korbonits ve ark. ghrelin'in iştah üzerine etkilerini üç mekanizmayla açıklamıştır<sup>118</sup>. İlki; mideden kan dolaşımına salındıktan sonra Ghrelin BOS-Beyin bariyerini geçmekte ve hipotalamustaki reseptörlerine bağlanmaktadır<sup>101,118,121</sup>. İkincisi; Ghrelin vagal sinir ve nükleus traktus solitarius yoluyla beyne ulaşmaktadır<sup>95,118</sup>.

Üçüncüsü de; Ghrelin hipotalamusta lokal olarak üretilmekte ve hipotalamik çekirdeklere direk etki etmektedir<sup>118,122</sup>. Ghrelin sistemik olarak güçlü bir oreksijenik (iştah açıcı) hormondur ve oreksijenik etkisi NPY'nin etkisine yakındır<sup>118</sup>. Ghrelin kısa dönem enerji alımının regülasyonu dışında, uzun dönem enerji dengesi regülasyonunda da role sahip olduğu görülmektedir<sup>81,123</sup>.

Ghrelin, Leptinin neden olduğu gıda alımı ve vücut ağırlığını azaltma etkisini çeşitli hipotalamik peptidlerin salınımını modüle etmek suretiyle azaltır. Ghrelin NPY, AgRP ve Oreksin üreten nöronların aktivitelerini artırır<sup>124-126</sup>. Diğer yandan da POMC nöronları ve CRH üreten nöronlar üzerine inhibitör etki oluşturur<sup>122</sup>. Yapılan çalışmalarda vahşi-tip Ghrelin ve Ghrelinden yoksun farelerde leptinin direkt bir regülatörü olmadığı saptanmıştır<sup>127</sup>. Şimdiye kadar toplanan veriler ve sonuçlarda enerji dengesinin sağlanması amacıyla hipotalamik nöronlardan çeşitli oreksijenik ve anoreksijenik peptidlerin üretimi üzerine leptin ve ghrelin'in çok veya az ters etkilerinin olduğu kanısına varılmıştır (Şekil 2.2).



**Şekil 2.2.** Leptin ve Ghrelin'in insan vücudunda enerji dengesi üzerine etkileri<sup>81</sup>

AgRP, agouti-ilişkili protein; BDNF, beyin kaynaklı nörotropik faktör; CART, kokain-amfetamin ilişkili transkript; CRH, kortikotropin salgılatıcı hormon; GALP, galanin benzeri faktör; MCH, melanin toplayıcı hormon; NPY, nöropeptid Y; NT, nörotensin; POMC, propiomelanokortin

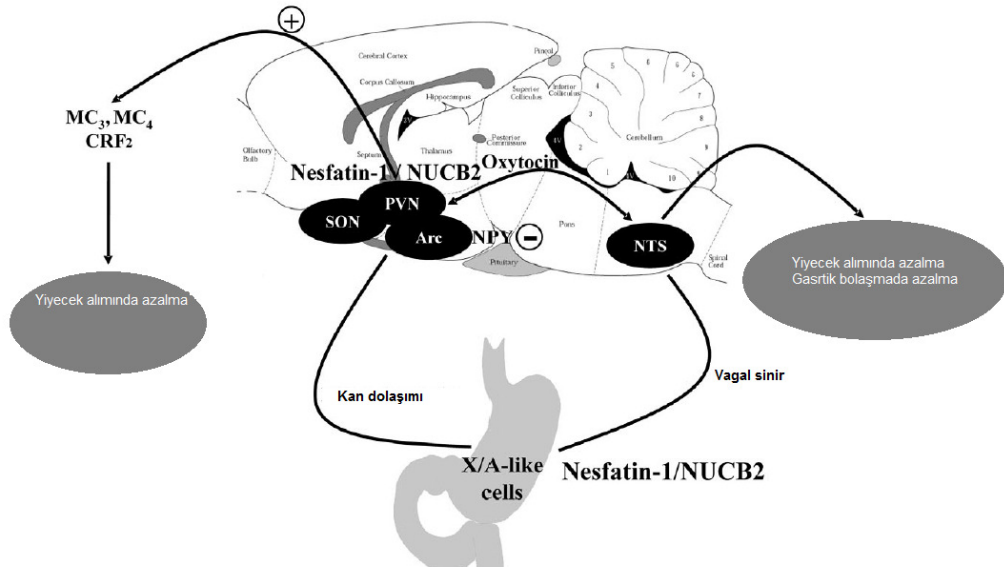
## 2.5. NESFATİN-1

### 2.5.1. Nesfatin-1'in Yapısı ve Özellikleri

1990'lı yılların başlarında farelerde<sup>128</sup> ve insanlarda<sup>129</sup> nükleobindin veya NEFA (DNA bağlayıcı/EF-kolu/asidik amino asitten zengin bölge) adı verilen bir protein tanımlanmıştır. Bu protein N-terminal tarafında; bir sinyal peptidi, bir lözin/izolözin zengin bölge, bir DNA bağlanma bölgesi ve bir varsayımsal nükleer hedefleyici sinyal dahil olmak üzere birden fazla fonksiyonel bölge içerirken, ikinci taraf olan C-terminal bölgede iki  $Ca^{2+}$ -EF-kolu ve bir lözin tutturucu kısım bulunmaktadır<sup>129</sup>. Şimdiye kadar nükleobindin 1 (NUCB1 veya CALNUC)<sup>130</sup> ve nükleobindin 2 (NUCB2 veya NEFA)<sup>131</sup> olarak adlandırılan iki nükleobindin tanımlanmış olup, her ikisi de bir homolog gen ailesinin parçasıdır<sup>132</sup>. NUCB2 plazma membranında ve sitoplazmanın içinde lokalizedir<sup>129</sup>. NUCB2 öneminin bir göstergesi olarak da kemirgenlerde, insanlarda ve hatta memeli olmayan omurgalılarda evrimsel olarak çok iyi korunmuş 396 amino asitten oluşan bir öncül proteindir<sup>133</sup>. Prohormon konvertaz tarafından NUCB2'nin proteolitik işlemi sonucu N-terminal parçacığına Nesfatin-1 (1-82 rezidü), iki C-terminal peptid olan Nesfatin-2 (85-163 rezidü) ve Nesfatin-3 (166-396 rezidü) eklenir, ancak sadece Nesfatin-1'in karanlık faz yiyecek alımı ve kilo alımını azaltıcı etkisi bulunmaktadır<sup>134,135</sup>. Nesfatin-1 2006 yılında Oh-I ve ark. tarafından tanımlanan 82 amino asitli bir peptiddir<sup>134</sup>.

Nesfatin-1 ratlarda hipotalamusta ve besin alımında işlevi olan paraventricüler nükleus (PVN), supraoptik nükleus, arkuat nükleus, lateral hipotalamik alan, zona incerta ve solitar sistem nükleusu gibi beyin sapı çekirdeklerinde mevcuttur<sup>134</sup>. Hipotalamik immünreaktif Nesfatin-1 nöronlarının büyük bir bölümü aynı zamanda melanin toplayıcı hormon (MCH), CART/POMP,  $\alpha$ -melanin stimüle edici hormon, memeli rapamisin hedefi (m-TOR), vazopresin, oksitosin, nöropeptid Y, somatostatin, büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH), tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve nörotensin de eksprese ederler<sup>136-142</sup>. Nesfatin-1 ön beyin ve arka beyin çekirdeklerinde lokalize olarak immünoreaktif çeşitli peptiderjik transmitterlerin (yiyecek alımının düzenlenmesinde POMC/CART,  $\alpha$ -MSH, MCH, oksitosin, nöropeptid Y, CRF- hipofiz hormonu regülasyonunda TRH, GHRH,

CRF, somatostatin), nöroendokrin regülasyonu, organların otonomik kontrolü, ağrı ve stresin regülasyonunda rolü vardır<sup>135</sup> (Şekil 2.3).



**Şekil 2.3.** Nesfatin-1 etki yolları<sup>135</sup>

Arc, arkuat nükleus; NPY, nöropeptid Y; NTS, solitar sistem nükleus; PVN, paraventricüler nükleus; SON, supraoptik nükleus

### 2.5.2. Nesfatin-1'in İştah ve Beslenme Üzerine Etkileri

Stengel ve ark. ratlarda 24 saat açlıkta küçük gastrik endokrin hücrelerden zengin bir havuzda NUCB2 mRNA ekspresyonunda azalma olduğunu ve önemli ölçüde Nesfatin-1'in plazma seviyelerinin gerilediğini göstermişlerdir<sup>143,144</sup>. Bu bilgi NUCB2/nesfatin-1 ekspresyonu ve salınımının beslenme durumuyla regüle edildiğini göstermiştir<sup>145</sup>. Nesfatin-1 insan serumunda Western blot analizi ile gösterilebilmektedir ve dolaşımda nesfatin-1 düzeyi değişiklikleri beslenme durumu ve vücut kitle indeksi ile ilişkilidir<sup>146</sup>.

Nesfatin-1'in anoreksijenik etki mekanizmasının ob/ob ve yüksek yağlı beslenen obez farelerde leptinden bağımsız bir şekilde gerçekleştirdiği kanıtlanmıştır<sup>147</sup>. Ayrıca



farelerde Nesfatin-1'in intranazal uygulamasında olduğu gibi subkutan enjeksiyonunda besin alımının uzun süre inhibe olduğu gösterilmiştir<sup>146</sup>.

## 3.GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1. Hastalar ve Çalışma Planı

Prospektif olarak planlanan bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı tarafından Dikkat eksikliği ve Hiperaktivite tanısı konulan, daha önce herhangi bir psikiyatrik tanı ve tedavi almamış olan ve tedavi olarak Metilfenidat başlanan 7-14 yaş aralığındaki erkek hastalar alınmıştır. Klinik değerlendirme sonucunda herhangi bir psikiyatrik rahatsızlık tanısı olmayan, ayrıca geçmişte de herhangi bir psikiyatrik hastalık teşhisi konulmamış olan ve laboratuvar tetkikleri ile genel tıbbi durum açısından sağlıklı olduğu belirlenen “Sağlıklı kontrol grubu” olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmanın yapılabilmesi için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesi’nden 06.09.2012 tarih, 12 nolu karar ve TF2012LTP28 proje numarası ile onay alındı. Araştırmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan çocuklar çalışmaya alınmıştır. Hastalara DEHB tanısının konulmasında DSM-IV tanı ölçütleri ile birlikte, Conners Aile Derecelendirme Ölçeği (CADÖ), Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ), Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği (WISC-R) ve Bender Gestalt Görsel-Motor Algı Testi puanlarından faydalanılmıştır.

Çocukların araştırmaya alınma ölçütleri aşağıda belirtilmiştir:

1. DSM-IV ölçütlerine göre DEHB tanısı alma,
2. Tanının doğrulanmasında çocukların Öğretmen Değerlendirme Ölçek (CÖDÖ) ve Conners Aile (CADÖ) puanlarının kullanılması,
3. Çocukların 7-14 yaş aralığında olması,
4. Normal zekaya sahip olma (Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği Puanı 70’in üstünde),
5. Tanıda Bender Gestalt Görsel-Motor Algı (BGGA) Testi puanının değerlendirmeye katılması,
6. Yeni DEHB tanısı almış olma ve metilfenidat tedavisine başlanmamış olması.

Araştırmadan çıkarılma ölçütlerinde ise; pediatrik ve çocuk psikiyatristi tarafından muayeneden sonra epileptik nöbet, sistemik hastalık, fiziksel bozukluk ve

diğer psikiyatrik bozuklukların tespit edilmesi ile herhangi bir ilaç tedavisi alma koşulları bulunmaktadır.

Kontrol grubu için dışlama kriterleri ise; herhangi bir sistemik veya metabolik hastalığın, gelişimsel, nörolojik, duygudurum, psikotik bozukluğun olması, zeka geriliğinin olması ve herhangi bir madde kullanım bozukluğunun olmasıdır.

### **3.1.1. Çocuklara DEHB Tanısının Konulmasında Kullanılan Testler:**

#### **3.1.1.1. Conners Aile Derecelendirme Ölçeği (CADÖ):**

Ölçekte sorular ana-babalar tarafından dörtlü Likert skalası üzerinde yanıtlandı ve “Hiç bir zaman”, “nadiren”, “sıklıkla” ve “her zaman” seçenekleri sırasıyla; “0”, “1”, “2” ve “3” olarak puanlandı. Ölçekte sorular ana-babalar tarafından dörtlü Likert skalası üzerinde yanıtlanmakta ve “Hiç bir zaman”, “nadiren”, “sıklıkla” ve “her zaman” seçenekleri sırasıyla; “0”, “1”, “2” ve “3” olarak puanlanmaktadır. Bu çalışmada ölçeğin toplam puanı değerlendirmeye alınmıştır.

#### **3.1.1.2. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ):**

Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeğinde sorular öğretmenler tarafından 4'lü likert skalası üzerinden cevaplandırılmıştır. Ölçeğin 28 maddelik formu kullanılarak toplam puanı üzerinden değerlendirme yapılmıştır.

#### **3.1.1.3. Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği-Gözden Geçirilmiş Formu (WISC-R):**

Çocukların zeka düzeyleri WISC-R zeka ölçeği ile değerlendirilmiştir. Tüm Zeka Bölümü Puanı yetmişin üzerinde olanlar araştırma gruplarına dahil edilmiştir. Ayrıca, testin tüm alt testlerinden alınan puanlar dikkat eksikliği yönünden incelenmiştir.

#### **3.1.1.4. Bender Gestalt Görsel-Motor Algılama Testi (BGGA):**

Bender Gestalt Görsel-Motor Algılama Testinde çocuğa her birinde geometrik şekil bulunan dokuz kartı sırası ile çizmesi istenmiştir. Bender Gestalt Görsel-Motor Algılama Testinin puanlanmasında ise en sık kullanılan Koppitz puanlama sistemi kullanılmıştır. Bu puanlama sistemine göre; şekillerde yapılan her bir hataya "1" puan verilmiştir. Testten elde edilen toplam puan üzerinden değerlendirme yapılmıştır.

### **3.1.2. Çalışma Protokolü**

DEHB tanılı hasta grubundaki 48 katılımcının uygulanan tedavisine herhangi bir şekilde müdahalede bulunulmadan, yalnızca metilfenidat tedavisi başlamadan hemen önce ve uzun salımlı metilfenidat tedavisinin üçüncü ayı sonunda hastaların boy, kilo takibi yapılarak uzama hızları ve kilo durumları değerlendirildi. Ayrıca IGF-1, IGFBP-3, Leptin, Ghrelin ve Nesfatin-1 için kan örnekleri alınmıştır.

Metilfenidatın kısa etkili (3-5 saat), orta etkili (6-8 saat) ve uzun etkili (12 saat) olmak üzere toplam üç formu bulunmaktadır. Bu çalışmadaki hastalara Çocuk psikiyatrisi tarafından uzun etkili metilfenidatın (Concerta) standart tedavi edici doz olan 0,5 mg/kg dozu uygulanmıştır<sup>148</sup>.

Çalışmaya dahil edilen sağlıklı kontrol grubundaki 41 katılımcının boy, kilo ölçümleri ile birlikte yine IGF-1, IGFBP-3, Leptin, Ghrelin ve Nesfatin-1 için kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinden serum edildi ve elde edilen bu serum örneklerini aynı anda çalışmak için -80 °C'de saklandı. Elde edilen serum örneklerinden aşağıda tarif edilen yöntemler ile leptin, ghrelin, nesfatin-1 düzeyleri enzyeme linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle çalışılmıştır.

### **3.1.3. Kan Örneklerinin Toplanması ve Analizi**

#### **Alınan Kan Örneklerinden Serum Eldesi:**

Hastalardan alınan kanın bir kısmı antikoagülant içermeyen tüpe alındıktan sonra, 5000g'de 5 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri leptin, ghrelin ve nesfatin-1 analizleri için ayrı ayrı ependorf tüplerine konulup analizler yapılincaya kadar -80°C'de saklandı. Çalışmadan önceki gece serum örneklerinin +4 °C'de kendiliğinden çözünmesi beklendi.

#### **Leptin, Ghrelin ve Nesfatin-1 Düzeylerinin Tespit Edilmesi:**

Leptin (DIA source Leptin-EASIA Kit, Catalogue number: KAP2281: 96 tests, Belgium), Ghrelin (Phoenix Pharmaceuticals Inc., Enzyme Immunoassay Kit, Katalog No: EK-031-30, USA) ve Nesfatin-1 (Biovendor, Human Nesfatin-1 ELISA, Catalogue number: RD191227200R, Czech Republic) miktarları serum ve plazma örneklerinden üretici firmaların direktifleri doğrultusunda Tam Otomatik Biomerieux marka Tektime mikroelisa cihazı ve Awareness marka Chromate mikroelisa reader cihazı ile enzyeme

linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle çalışıldı. Leptin, Ghrelin ve Nesfatin-1 sonuçları ng/ml olarak verildi.

#### **3.1.4. Büyümenin Değerlendirilmesi ve Antropometrik Ölçümler**

Olguların vücut ağırlığı ve boy ölçümleri aşağıda tanımlanan yöntemlere uygun olarak aynı hekim tarafından yapıldı. Tartı işlemi çocuklar çıplak, boy ölçümü ise ayakta iken yapıldı. Duvara monte edilmiş bir boy ölçer ile çocuk ayakta dururken gluteus, topuk, sırt ve başı boy ölçere değecek ve gözler horizontal ileri bakacak şekilde ölçüm yapıldı. Harpenden stadiometresi (Holtain Limited, Crymych, Dyfed, UK) boyu 0,1 cm hassasiyette en uygun olarak ölçen araç olup, tüm hastalarda bu boy ölçer kullanıldı. Elde edilen veriler, Prof. Dr. Olcay Neyzi ve arkadaşları tarafından Türk çocukları için oluşturulmuş persentil eğrileri kullanılarak değerlendirildi<sup>149,150</sup>. Olguların yaşa ve cinse göre normal dağılım formülünden ağırlık ve boy standart deviasyon skorları (SDS) hesaplandı. Standart deviasyon skoru (standart sapma): bireyin ölçülen parametresinin toplumun normal ortalama değerinden sapma derecesini ifade eden bir terim olup, SDS için 'z-skoru' terimi de kullanılmaktadır. Vücut ölçütlerinin SDS olarak belirlenmesi, bu yöntem ile büyüme durumunun yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak ve küçük değişikliklerin de ifade edilebilmesini sağlar. Bir çocuğun boy uzunluğu için SDS, aşağıdaki şekilde hesaplanmaktadır.

SDS= Ölçülen boy (cm) - yaş ve cinse göre olması gereken boy (50. persentil) değeri (cm) / Yaş ve cinsiyete göre o yaş için standart sapma

Yaşına göre boy uzunluğu ortalamaya uyan bir çocukta SDS değeri '0' dır. +2 ve -2 SDS arası değerler (3-97. Persentil arası) normal alt ve üst sınırlar olarak kabul edildi<sup>151,152</sup>.

#### **3.1.5. Puberte Evrelemesi**

Hastaların puberte muayeneleri çocuk endokrin uzmanı tarafından Tanner evrelemesine uygun olarak yapıldı. Puberte başlangıcı erkek çocukları için prader orşidometre ile ölçülen testis volümü 4 mm ve üzeri olması şeklinde kabul edildi<sup>153</sup>.

### 3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu test edilmiş, normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin analizinde bağımsız gruplarda student t testi, bağımlı grup analizinde pair t test kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin analizinde bağımsız gruplarda Mann whitney U, bağımlı gruplarda ise Wilcoxon test kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki Spearman Rank testi ile analiz edilmiştir. p değerinin  $<0,05$  olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma (Ort $\pm$ SS), medyan (min-max), n (hasta sayısı) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. İstatistiksel verilerin analizinde, “SPSS for Windows” paket programının 19,0 ver kullanıldı (Chicago).

## 4. BULGULAR

Çalışmaya 48 hasta ile 41 kontrol grubu olmak üzere toplam 89 erkek olgu alındı.

Hasta grubunun yaş ortalaması 9,8 yıl (median:9,6, minimum:7,0-maximum:13,9) kontrol grubunun yaş ortalaması ise 9,7 yıl (median: 9,0, minimum: 7,0-maximum: 13,9) olup hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptanmadı (p=0,811).

Metilfenidat tedavisi alan hasta grubunun başlangıç boy ortalaması 138,5±10,9 cm (median: 137,1, minimum: 119,4-maximum: 163,8), kontrol grubunun ise 138,4±13,8 cm (median: 168,6, minimum: 118,1-maximum: 13,91) saptandı (p=0,959). Başlangıç boy SDS değerleri incelendiğinde yine hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı (p=0,727). Hasta grubunda metilfenidat tedavisi başlangıcında ve tedavinin üçüncü ayındaki boy uzunlukları ve boy SDS değerlerine bakıldığında ise tedavi öncesi ve sonrası üç ayda boy uzunluğundaki artış ortalama 1,3 cm olduğu görüldü (p=0,0001) (Tablo 4.1). Ancak hasta grubunda tedavinin üçüncü ayında boy SDS değerleri 0,11±0,59 bir oranda azalma göstermesine rağmen, üçüncü ay ile başlangıç boy SDS değerleri arasında istatistiksel olarak fark yoktu (p=0,199) (Tablo 4.1).

**Tablo 4. 1.** Hastaların Başlangıç ve Tedavinin 3. Ayındaki Boy Değerleri

	Hasta (n=48)		Kontrol (n=41)		
	Ortalama±SD		Ortalama±SD		
	Median(Min- Max)		Median(Min- Max)		
	Başlangıç	3. ay	p*		p**
Boy (cm)	138,5±10,9	139,8±10,9	0,0001	138,4±13,8	0,959
	137,1(119,4-163,8)	138,5(119,6-164,1)		133,6(118,1-168,6)	
Boy SDS	0,24±0,92	0,13±0,88	0,199	0,18±0,73	0,727
	0,085(-1,38-1,85)	0,080(-1,8-1,7)		0,080(-1,44-1,77)	

\*p: başlangıç ve 3. ay arası \*\*p: başlangıç ve kontrol grubu arası

Hasta grubunun başlangıç vücut ağırlığı ortalaması  $34,9\pm 8,1$  kg (median: 33,1, minimum: 22,4-maximum: 53,4), kontrol grubunun ise  $35,2\pm 12,5$  kg (median: 30,3, minimum:21,8-maximum: 67) saptandı ( $p=0,905$ ). Hastaların başlangıç vücut ağırlığı SDS değerleri incelendiğinde kontrol grubu ile arasında istatistiksel olarak fark yoktu ( $p=0,758$ ). Hasta grubunda metilfenidat tedavisi başlangıcında ve tedavinin üçüncü ayındaki vücut ağırlıkları ve vücut ağırlığı SDS değerlerine bakıldığında ise tedavi sonrası üç ayda vücut ağırlığında ortalama  $0,8\pm 1,3$  kg değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı ( $p=0,0001$ ) (Tablo 4.2). Ayrıca hasta grubunda tedavinin üçüncü ayındaki ağırlık SDS değerlerinde başlangıca göre ortalama  $0,28\pm 0,31$  oranında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görüldü ( $p=0,0001$ ) (Tablo 4.2).

**Tablo 4. 2.** Hastaların Başlangıç ve Tedavinin 3. Ayındaki Vücut Ağırlığı Değerleri

	Hasta (n=48)			Kontrol (n=41)	
	Ortalama $\pm$ SD			Ortalama $\pm$ SD	
	Median(Min- Max)			Median(Min- Max)	
	Başlangıç	3. ay	p*	Başlangıç	p**
Ağırlık (kg)	$34,9\pm 8,1$ 33,1(22,4-53,4)	$34,1\pm 7,86$ 32,1(21-51,6)	0,0001	$35,2\pm 12,5$ 30,3(21,8-67)	0,905
Ağırlık SDS	$0,21\pm 1,1$ 0,20(-2,15-2,48)	$-0,07\pm 1,05$ -0,12(-2,23-2,20)	0,0001	$0,14\pm 0,89$ 0,02(-1,53-2,42)	0,758

\*p: başlangıç ve 3. ay arası

\*\*p: başlangıç ve kontrol grubu arası



Hasta ve kontrol grubunun başlangıçtaki vücut kitle indeksleri (VKİ) incelendiğinde tedavi öncesi hasta grubunun VKİ ortalaması  $18,0 \pm 3,0$   $\text{kg/m}^2$  (median:17,6, minimum:13,4-maximum:29,8) kontrol grubunun ise  $17,8 \pm 3,0$   $\text{kg/m}^2$  (median:16,6, minimum:14,7-maximum:26,7) bulundu ( $p=0,687$ ). Başlangıç VKİ SDS değerlerinde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark yoktu ( $p=0,695$ ). Hasta grubunda metilfenidat tedavisi başlangıcında ve tedavinin üçüncü ayındaki VKİ ve VKİ SDS değerleri incelendiğinde de tedavi sonrasında hem VKİ, hem de VKİ SDS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma mevcuttu ( her ikisi için  $p=0,0001$ ) (Tablo 4.3).

**Tablo 4. 3.** Hastaların Başlangıç ve Tedavinin 3. Ayındaki VKİ Değerleri

	Hasta (n=48)			Kontrol (n=41)	
	Ortalama $\pm$ SD			Ortalama $\pm$ SD	
	Median(Min- Max)			Median(Min- Max)	
	Başlangıç	3. ay	p*	Başlangıç	p**
VKİ ( $\text{kg/m}^2$ )	$18,0 \pm 3,0$	$17,3 \pm 2,8$	0,0001	$17,8 \pm 3,0$	0,687
	17,6(13,4-29,8)	16,9(13,8-28,9)		16,6(14,7-26,7)	
VKİ SDS	$0,15 \pm 1,18$	$-2,14 \pm 1,11$	0,0001	$0,06 \pm 0,84$	0,695
	0,23(-2,13-2,64)	-0,13(-2,33-2,71)		-0,09(-1,34-2,05)	

VKİ: vücut kitle indeksi \*p: başlangıç ve 3. ay arası, \*\*p: başlangıç ve kontrol grubu arası

Hasta grubunun tedavi öncesi IGF-1 değerleri ortalaması  $183,9 \pm 77,8$  ng/ml (median:177, minimum:64-maximum:402), kontrol grubunun ise  $187,5 \pm 118,2$  ng/ml (median:153, minimum:32-maximum:501) saptandı ( $p=0,864$ ). Hasta grubunda metilfenidat tedavisi başlangıcında ve tedavinin üçüncü ayındaki IGF-1 değerleri incelendiğinde tedavi sonrası IGF-1 düzeylerinde ortalama  $21,8 \pm 61$  değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş görüldü ( $p=0,017$ ) (Tablo 4.4).

Hasta grubunun tedavi öncesi başlangıç IGFBP-3 değerleri ortalaması  $4,2 \pm 0,95$   $\mu$ g/ml (median:4,13, minimum:2,1-maximum:6,3), kontrol grubunun ise  $4,4 \pm 1,42$   $\mu$ g/ml (median:4,2, minimum:2,4-maximum:9,3) bulundu ( $p=0,413$ ). Hasta grubunda metilfenidat tedavisi başlangıcında ve tedavinin üçüncü ayındaki IGFBP-3 değerleri incelendiğinde tedavi öncesi ve sonrası IGFBP-3 değerleri arasında fark görülmedi ( $p=0,710$ ) (Tablo 4.4).

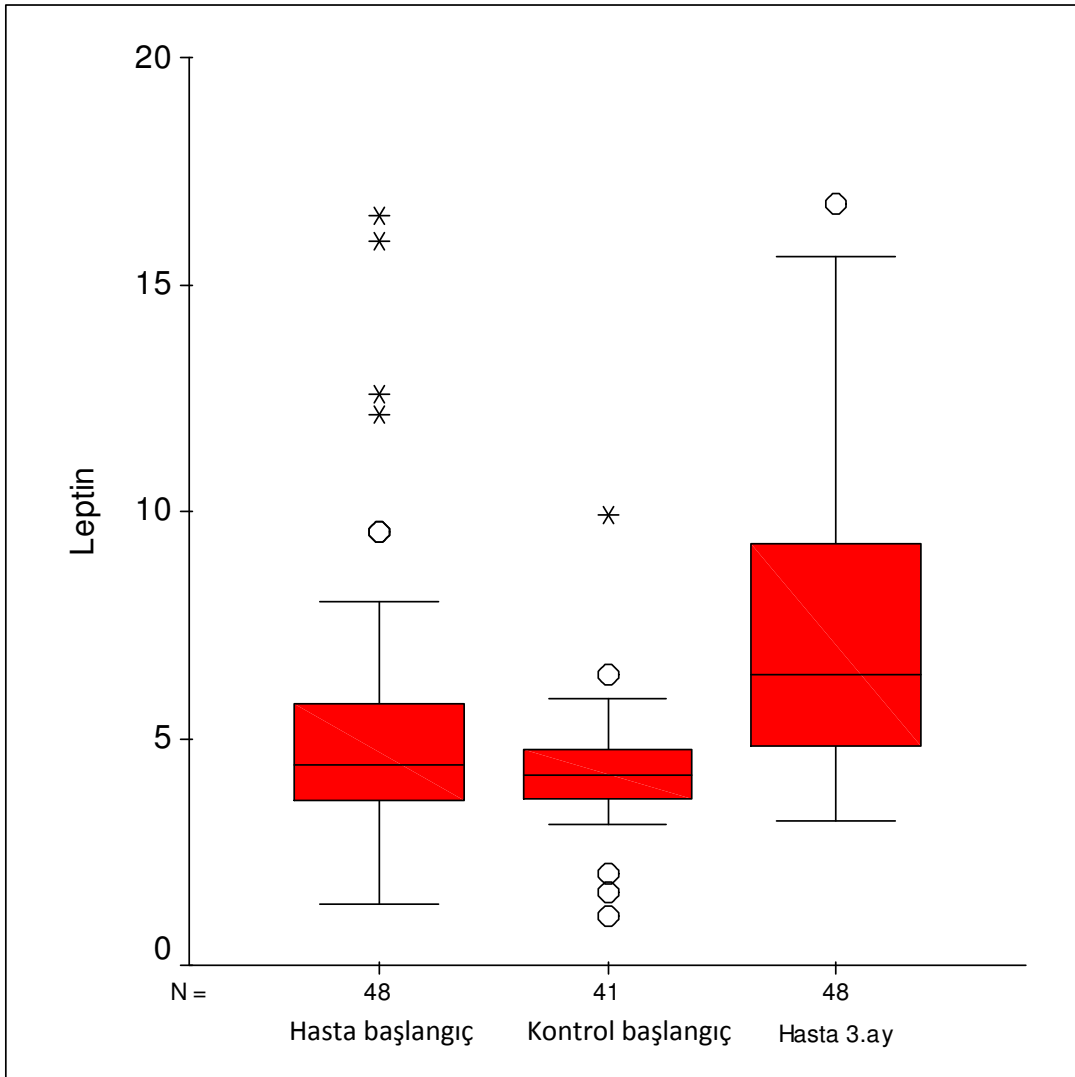
**Tablo 4. 4.** Hastaların Başlangıç ve Tedavinin 3. Ayındaki IGF-1 ve IGFBP-3 Değerleri

	Hasta (n=48)		p*	Kontrol (n=41)	
	Ortalama $\pm$ SD			Ortalama $\pm$ SD	
	Median(Min- Max)			Median(Min- Max)	
	Başlangıç	3. ay		Başlangıç	p**
IGF-1 (ng/ml)	$183,9 \pm 77,8$ 177(64-402)	$167,4 \pm 67,5$ 153(44-336)	0,017	$187,5 \pm 118,2$ 153(32-501)	0,864
IGFBP-3 ( $\mu$ g/ml)	$4,2 \pm 0,95$ 4,13(2,1-6,3)	$4,2 \pm 0,82$ 4,2(2,2-5,6)	0,710	$4,4 \pm 1,42$ 4,2(2,4-9,3)	0,413

\*p: başlangıç ve 3. ay arası

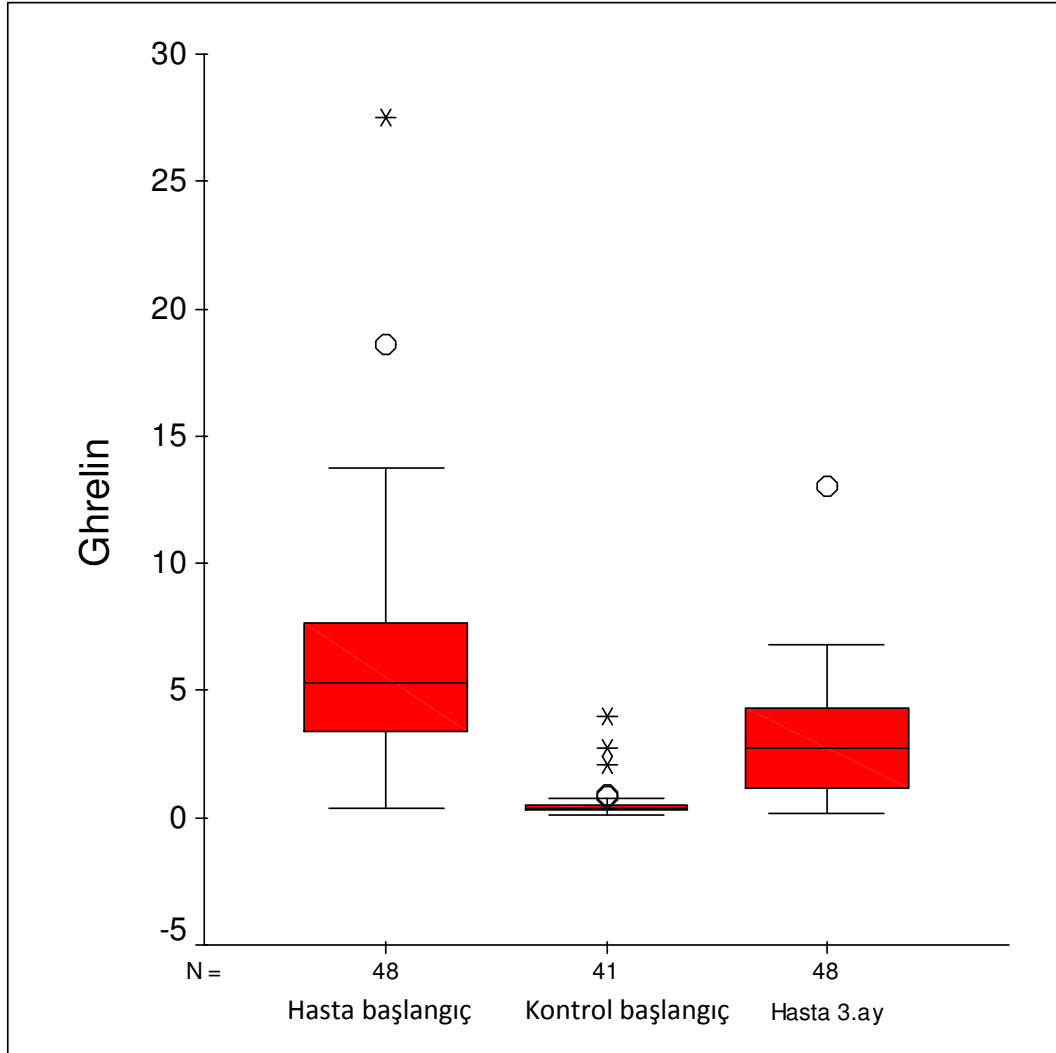
\*\*p: başlangıç ve kontrol grubu arası

Hasta grubunda Metilfenidat tedavisi öncesi Leptin değerleri ortalaması  $5,4 \pm 3,2$  ng/ml (median:4,4, minimum:1,4-maximum:16,5), kontrol grubunda ise  $4,2 \pm 1,4$  ng/ml (median:4,2, minimum:1,1-maximum:9,9) saptandı. Hasta ve kontrol grubu başlangıç Leptin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p=0,270$ ). Hasta grubundaki başlangıç ve tedavinin üçüncü ayındaki Leptin değerleri incelendiğinde ise tedavi sonrası Leptin düzeylerinde ortalama  $1,9 \pm 3,6$  ng/ml değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı ( $p=0,0001$ ) (Şekil 4.1 ve Tablo 4.5).



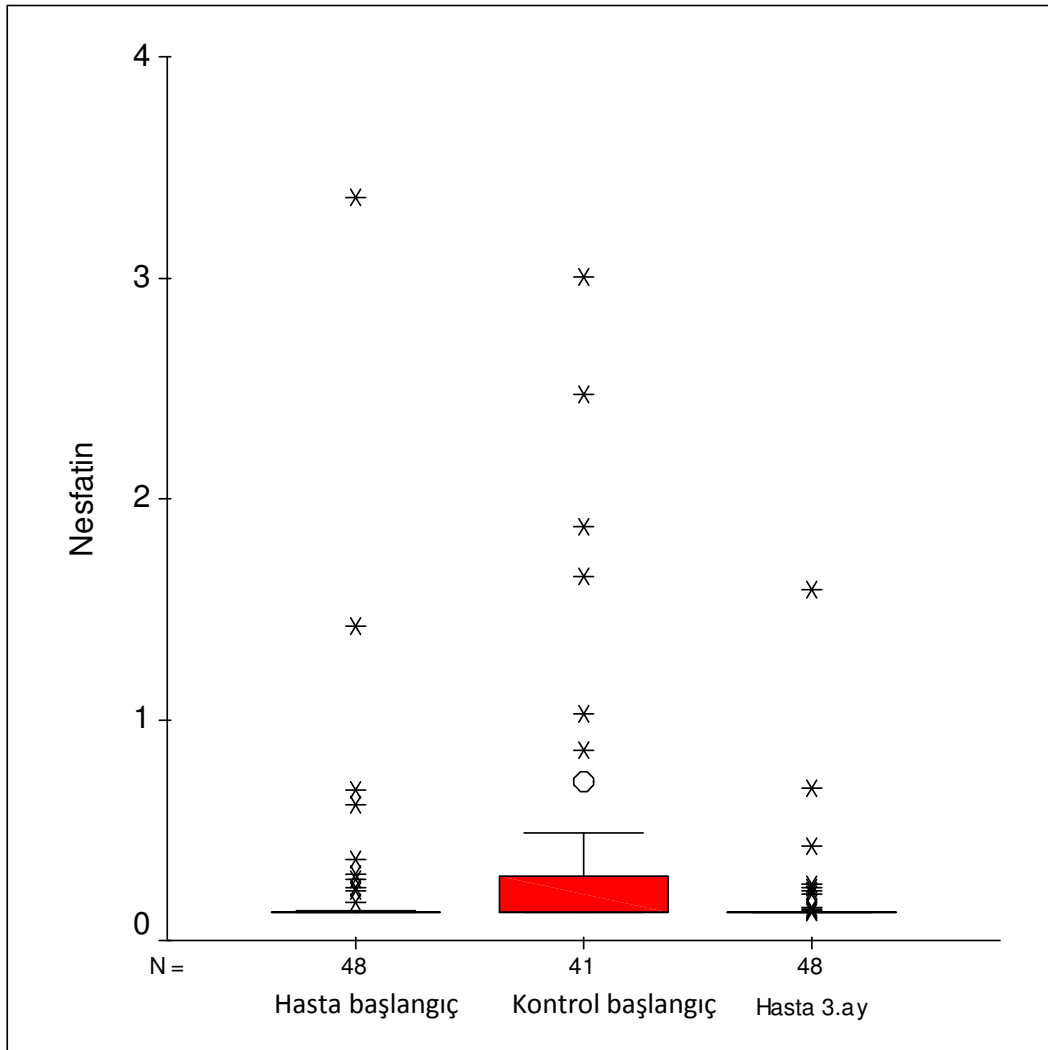
Şekil 4. 1. Hastaların Başlangıç ve Tedavinin 3. Ayındaki Leptin Değerleri (ng/ml)

Hasta grubunda tedavi öncesi Ghrelin değerleri ortalaması  $6,1 \pm 4,8$  ng/ml (median:5,3, minimum:0,4-maximum:27,5), kontrol grubunun ise  $0,6 \pm 0,7$  ng/ml (median:0,4, minimum:0,1-maximum:4,0) saptandı. Hasta ve kontrol grubu başlangıç Ghrelin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu ( $p=0,0001$ ). Ayrıca metilfenidat tedavisi alan hastaların başlangıç ve tedavinin üçüncü ayındaki Ghrelin değerleri incelendiğinde tedavi sonrası Ghrelin düzeylerinde ortalama  $3 \pm 15,8$  ng/ml değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görüldü ( $p=0,0001$ ) (Şekil 4.2 ve Tablo 4.5).



Şekil 4. 2. Hastaların Başlangıç ve Tedavinin 3. Ayındaki Ghrelin Değerleri (ng/ml)

Hasta grubunda tedavi öncesi Nesfatin-1 değerleri ortalaması  $0,3 \pm 0,5$  ng/ml (median:0,1, minimum:0,1-maximum:3,4), kontrol grubunun ise  $0,4 \pm 0,7$  ng/ml (median:0,1, minimum:0,1-maximum:3,0) saptandı. Hasta ve kontrol grubu başlangıç Nesfatin-1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p=0,169$ ). Ayrıca metilfenidat tedavisi alan hasta grubunun başlangıç ve tedavinin üçüncü ayındaki Nesfatin-1 değerleri incelendiğinde tedavi sonrası Nesfatin-1 düzeylerindeki değişiklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,052$ ) (Şekil 4.3 ve Tablo 4.5).



**Şekil 4. 3.** Hastaların Başlangıç ve Tedavinin 3. Ayındaki Nesfatin-1 Değerleri (ng/ml)

**Tablo 4. 5.** Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavinin 3. ayındaki Leptin, Ghrelin ve Nesfatin-1 değerleri

	Hasta (n=48)			Kontrol (n=41)	
	Ortalama±SD			Ortalama±SD	
	Median(Min- Max)			Median(Min- Max)	
	Başlangıç	3. ay	p*	Başlangıç	p**
Ghrelin (ng/ml)	6,1±4,8 5,3(0,4-27,5)	3,0±2,3 2,7(0,2-13,0)	0,0001	0,6±0,7 0,4(0,1-4,0)	0,0001
Nesfatin-1 (ng/ml)	0,3±0,5 0,1(0,1-3,4)	0,2±0,2 0,1(0,1-1,6)	0,052	0,4±0,7 0,1(0,1-3,0)	0,169
Leptin (ng/ml)	5,4±3,2 4,4(1,4-16,5)	7,4±3,3 6,4(3,2-16,8)	0,0001	4,2±1,4 4,2(1,1-9,9)	0,270

\*p başlangıç ve 3. ay arası, \*\*p başlangıç ve kontrol grubu arası

Hasta ve kontrol grubunun Leptin, Ghrelin ve Nesfatin-1 değerleri birbirleriyle karşılaştırıldığında, metilfenidat tedavisi alan hasta grubunda Leptin ve Ghrelin arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif bir korelasyon mevcutken ( $r = -0,22$ ,  $p = 0,148$ ), Leptin ve Nesfatin-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon ( $r = 0,37$ ,  $p = 0,010$ ), Ghrelin ve Nesfatin-1 arasında ise negatif bir korelasyon ( $r = -0,15$ ,  $p = 0,318$ ) saptandı. Kontrol grubunda da Leptin ve Ghrelin arasında negatif bir korelasyon ( $r = -0,22$ ,  $p = 0,173$ ) görüldü (Tablo 4.6).

**Tablo 4. 6.** Hastaların Leptin, Ghrelin ve Nesfatin-1 değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=48)		Kontrol (n=41)	
	r	p	r	p
	Leptin	Ghrelin	Leptin	Ghrelin
Ghrelin	-0,21		-0,22	
	0,148		0,173	
Nesfatin-1	0,37*	-0,15	-0,07	0,13
	0,010	0,318	0,671	0,427

Metilfenidat tedavisi alan hasta grubundaki toplam 48 olgunun 34'ünde (%70,8) tedavi sonrası iştahsızlık gelişirken, 14 hastada (%29,2) iştahsızlık görülmedi. Hastaların Metilfenidat tedavisi sonrası iştahsızlık durumuna göre Leptin, Ghrelin ve Nesfatin-1, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri arasındaki fark değerleri karşılaştırıldı. İştahsızlık gelişen 34 hastanın Leptin düzeylerinde ortalama  $3,4\pm 2,8$  ng/ml seviyesinde bir artış, iştahsızlık gelişmeyen 14 hastada ise ortalama  $1,4\pm 3,1$  seviyesinde bir azalma saptandı (sırasıyla  $p=0,0001$  ve  $p=0,019$ ). İştahsızlık durumuna göre Leptin seviyelerindeki bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,0001$ ). İştahsızlık gelişen 34 hastanın Ghrelin düzeylerinde ortalama  $3,7\pm 6,6$  ng/ml seviyesinde bir azalma görülürken, iştahsızlık gelişmeyen 14 hastada ise  $1,5\pm 2,1$  ng/ml düzeyinde bir azalma oldu (sırasıyla  $p=0,002$  ve  $p=0,022$ ). İştahsızlık gelişen 34 hastanın Nesfatin-1 düzeylerinde ortalama  $0,09\pm 0,36$  ng/ml, iştahsızlık gelişmeyen 14 hastada ise  $0,01\pm 0,07$  ng/ml düzeyinde istatistiksel olarak anlamsız bir azalma saptandı (sırasıyla  $p=0,063$  ve  $p=0,446$ ) (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Tedavi sonrası iştahsızlık durumlarına göre  $\Delta$ Leptin,  $\Delta$ Ghrelin ve  $\Delta$ Nesfatin-1 düzeylerinin karşılaştırılması

		<i>İştahsızlık Gelişen</i>		<i>İştahsızlık Gelişmeyen</i>		
		<i>(n=34)</i>		<i>(n=14)</i>		
		<i>Ortalama<math>\pm</math>SD</i>	<i>p*</i>	<i>Ortalama<math>\pm</math>SD</i>	<i>p**</i>	<i>p***</i>
Leptin ng/ml	Başlangıç	4,4 $\pm$ 1,7		7,6 $\pm$ 4,6		0,0001
	3. ay	7,8 $\pm$ 3		6,2 $\pm$ 3,7		
	$\Delta$ Leptin	3,4 $\pm$ 2,8	0,0001	-1,4 $\pm$ 3,1	0,019	0,0001
Ghrelin ng/ml	Başlangıç	6,6 $\pm$ 5,5		4,6 $\pm$ 2,1		
	3. ay	2,9 $\pm$ 2,4		3 $\pm$ 2		
	$\Delta$ Ghrelin	-3,7 $\pm$ 6,6	0,002	-1,5 $\pm$ 2,1	0,022	0,329
Nesfatin-1 ng/ml	Başlangıç	0,29 $\pm$ 0,59		0,18 $\pm$ 0,13		
	3. ay	0,19 $\pm$ 0,26		0,16 $\pm$ 0,08		
	$\Delta$ Nesfatin-1	0,09 $\pm$ 0,36	0,063	0,01 $\pm$ 0,07	0,446	0,832

$\Delta$ : Başlangıç ve 3. ay arasındaki fark

$p^*$  ve  $p^{**}$ : Başlangıç ile 3. ay arası,  $p^{***}$ : iştahsızlık gelişen ile gelişmeyen grup arası

İştahsızlık gelişen 34 hastanın tedavi başlangıç ve tedavinin üçüncü ayındaki antropometrik ölçümleri değerlendirildiğinde boy SDS, vücut ağırlığı, vücut ağırlığı SDS, VKİ ve VKİ SDS değerlerinde azalma saptandı (sırasıyla p=0,177, p=0,001, p=0,0001, p=0,0001 ve p=0,0001). İştahsızlık gelişmeyen 14 hastada ise sadece VKİ ve VKİ SDS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülürken (sırasıyla p=0,023 ve p=0,033), boy SDS, vücut ağırlığı, vücut ağırlığı SDS değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla p=0,660, p=0,173 ve p=0,069). İştahsızlık gelişen 34 hastanın IGF-1 düzeylerinde ortalama 21,5±55,6 ng/ml seviyesinde bir azalma görülürken, iştahsızlık gelişmeyen 14 hastada ise 22,7±75 ng/ml düzeyinde bir azalma oldu (sırasıyla p=0,011 ve p=0,397). İştahsızlık gelişmeyen hastalardaki IGF-1 düzeyindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,397).

Hem iştahsızlık gelişen, hem de iştahsızlık gelişmeyen gruptaki tedavi sonrası IGF-BP-3 düzeylerinde değişiklik görülmedi (sırasıyla p=0,561 ve p=0,551). Buna ek olarak, iştahsızlık gelişen hastalardaki tedavinin üçüncü ayındaki IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerindeki değişim iştahsızlık gelişmeyen hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark olmadığı bulundu (sırasıyla p=0,548, p=0,440) (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Tedavi sonrası iştahsızlık durumlarına göre  $\Delta$ IGF-1 ve  $\Delta$ IGFBP-3 düzeylerinin karşılaştırılması

		<i>İştahsızlık Gelişen</i>		<i>İştahsızlık Gelişmeyen</i>		
		(n=34)	p*	(n=14)	p**	p***
		<i>Ortalama±SD</i>		<i>Ortalama±SD</i>		
IGF- 1 (ng/ml)	Başlangıç	185,6±80,6		186±71,6		
	3. ay	164,1±72,3		163,2±53,3		
	$\Delta$ IGF- 1	-21,5±55,6	0,011	-22,7±75,0	0,397	0,548
IGFBP-3 ( $\mu$ g/ml)	Başlangıç	4,14±1,01		4,23±0,83		
	3. ay	4,07±0,85		4,3±0,87		
	$\Delta$ IGFBP-3	-0,07±0,58	0,561	0,07±0,49	0,551	0,440

$\Delta$ : Başlangıç ve 3. ay arasındaki fark

p\* ve p\*\*: Başlangıç ile 3. ay arası, p\*\*\*: iştahsızlık gelişen ile gelişmeyen grup arası



Hasta ve kontrol grubunun başlangıç IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri ile boy, boy SDS, vücut ağırlığı, vücut ağırlığı SDS, VKİ, VKİ SDS, Leptin, Ghrelin ve Nesfatin-1 değerleri karşılaştırıldığında, hem hasta grubunda, hem de kontrol grubunda başlangıç IGF-1 değerleri ile boy, vücut ağırlığı ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı (Tablo 4.9). Ayrıca hem hasta grubunda, hem de kontrol grubunda başlangıç IGF-1 ile IGFBP-3 arasında da istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon görüldü (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** Hasta ve Kontrol Grubunun Başlangıç Değerlerinin Karşılaştırılması

	Hasta (n=48)		Kontrol (n=41)		Toplam (n=89)	
	r	p	r	p	r	p
Başlangıç	IGF-1	IGFBP-3	IGF-1	IGFBP-3	IGF-1	IGFBP-3
Boy	0,497*	0,268	0,710*	0,575*	0,623*	0,428*
	0,0001	0,066	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
Boy SDS	-0,055	-0,108	0,122	0,100	0,023	-0,014
	0,71	0,464	0,445	0,533	0,827	0,899
VA	0,527*	0,445*	0,725*	0,592*	0,638*	0,496*
	0,0001	0,002	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
VA SDS	-0,061	0,037	0,143	0,167	0,043	0,084
	0,683	0,803	0,374	0,296	0,69	0,433
VKİ	0,297*	0,342*	0,561*	0,455*	0,439*	0,376*
	0,04	0,017	0,0001	0,003	0,0001	0,0001
VKİ SDS	-0,048	0,1	0,115	0,137	0,039	0,103
	0,748	0,498	0,472	0,395	0,718	0,336
IGF-1		0,816*		0,816*		0,723*
		0,0001		0,0001		0,0001
IGFBP-3	0,816*		0,816*		0,723*	
	0,0001		0,0001		0,0001	
Leptin	-0,014	0,101	-0,146	-0,166	-0,042	-0,017
	0,927	0,496	0,363	0,3	0,698	0,872
Ghrelin	-0,125	-0,181	0,131	0,186	0,049	-0,030
	0,399	0,219	0,415	0,245	0,65	0,777
Nesfatin-1	0,007	0,07	0,172	0,149	0,072	0,125
	0,963	0,638	0,283	0,354	0,5	0,244

VKİ: vücut kitle indeksi

\*: İstatistiksel olarak anlamlı korelasyon

Hasta grubunda metilfenidat tedavisinin üçüncü ay IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri ile boy, boy SDS, vücut ağırlığı, vücut ağırlığı SDS, VKİ, VKİ SDS, Leptin, Ghrelin ve Nesfatin-1 değerleri karşılaştırıldığında, üçüncü ay IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri ile boy, vücut ağırlığı ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı (Tablo 4.10). Ayrıca hastaların üçüncü ay IGF-1 ile IGFBP-3 arasında da istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon görüldü (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10.** Hasta Grubunun Tedavinin Üçüncü Ay Değerlerinin Karşılaştırılması

3. ay	Hasta (n=48)	
	r	r
	p	p
	3. ay IGF-1	3. ay IGFBP-3
Boy	0,498*	0,341*
	0,0001	0,018
Boy SDS	0,012	0,069
	0,934	0,640
VA	0,529*	0,541*
	0,0001	0,0001
VA SDS	-0,059	0,099
	0,688	0,504
VKİ	0,304*	0,473*
	0,036	0,001
VKİ SDS	-0,023	0,154
	0,875	0,295
IGF-1		0,635*
		0,0001
IGFBP-3	0,635*	
	0,0001	
Leptin	-0,057	-0,043
	0,698	0,496
Ghrelin	0,109	0,216
	0,462	0,140
Nesfatin-1	0,093	0,080
	0,528	0,591

VKİ: vücut kitle indeksi

\*: İstatistiksel olarak anlamlı korelasyon

## 5. TARTIŞMA

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), çocuklarda dikkati sürdürmemeye, aşırı hareketlilik, okul yaşantısında güçlük ve sosyal zorluklar gibi davranışsal özelliklerini içeren bir durumdur<sup>1,11,12</sup>. DEHB nedeniyle tedavide kullanılan Metilfenidat sonrası çocukların birçoğunda bu bozukluklara ek olarak iştahsızlık ve iştahsızlığın getirdiği sorunlar gelişmektedir. Bu konu dikkate alınarak yaptığımız bu çalışmada DEHB nedeniyle Metilfenidat kullanan hastalardaki iştah durumu, iştah etkileyen peptidlerin tedaviyle değişen düzeyleri ve büyüme ile ilgili hastaların boy ve kilo değerlerinin takibi alınmıştır.

Metilfenidat tedavisinin boy üzerine etkisi açısından literatür incelendiğinde; Lisska ve ark.<sup>59</sup> 5-17 yaş arası Metilfenidat tedavisi alan 68 erkek, 16 kız toplam 84 DEHB'li hastayı tedavi almayan kardeşleriyle karşılaştırdıklarında ikinci yılın sonunda Metilfenidat tedavisi alan hastaların boy SDS değerlerinin tedavi almayan kardeşlerine göre daha düşük olduğunu ve iki grup arasında boy SDS ortalamaları açısından anlamlı farklılık olduğunu bildirmişlerdir. Tedavinin birinci yılı sonunda erkek hastaların %60'ında, ikinci yılında ise %70'inde boy SDS değerlerinde azalma olmuştur. Yıllık uzama hızlarına bakıldığında da yine hastaların uzama hızlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptamışlardır. Ancak üç yıllık tedavi sonrası erkek hastaların VKİ açısından başlangıç değerlerinden anlamlı bir fark bulamamışlardır. Ayrıca vücut ağırlığı açısından Metilfenidat tedavisi sonrası ortalama 2,16 kg düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir kilo kaybı saptamışlardır. Çin'de yapılan bir diğer çalışmada DEHB nedeniyle Metilfenidat tedavisi verilen ortalama yaşları 7,42 yıl olan, kız ve erkek toplam 146 okul çağı çocuğunun, ilaç tedavisi almayan kız ve erkek DEHB tanılı toplam 29 çocuk ile 2-4 yıllık takiplerinin değerlendirilmesi sonucunda Metilfenidat kullanan hastaların ortalama boy ve boy SDS değerlerinin istatistiksel olarak tedavi almayanlara göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğunu, ancak vücut ağırlığı ve VKİ açısından fark olmadığını bildirmişlerdir<sup>57</sup>. Yine DEHB tanısına sahip 7-10 yaş arası toplam 521 çocukta yapılan çalışmada da 14 aylık Metilfenidat tedavisi sonrası tedavi edilmeyenlere göre daha az boy ve vücut ağırlığına (yılda ortalama -1,23 cm ve -2,48 kg) sahip oldukları bildirilmiştir<sup>56</sup>. Amerika Birleşik Devletleri'nde Metilfenidat tedavisi altındaki DEHB'na sahip çocukların uzun dönem takiplerinde de uzama hızında

düşme görüldüğü saptanmıştır. Ancak İşeri ve ark.'nın<sup>54</sup> çalışmasında üç ay Metilfenidat tedavisi uygulanan yirmi hastanın tedavi öncesi ve sonrasında kilo, boy ve VKİ açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Nitekim bizim çalışmamızda hastaların boy ve boy SDS değerlerine bakıldığında üç aylık tedavi sonrası boy uzunluğunda ortalama 1,3 cm ( $p=0,0001$ ) artış bulunmuş, ayrıca tedavinin üçüncü ayında boy SDS değerlerinde  $0,11\pm 0,59$  oranında azalma görülmüştür ( $p=0,199$ ) (Tablo 4.1). Bu değerler ışığında yıllık uzama hızı hesaplandığında ortalama uzama hızı 5,2 cm/yıl olup, 7-14 yaş erkek grubu için bu değerde bir uzama hızı sınırda düşüktür. Buna paralel olarak tedavi alan hastaların boy SDS değerlerinde de istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bir azalma saptanmıştır. Çalışmamızda hastaları sadece üç aylık dönem süresince değerlendirilmesi, literatürde olduğu gibi uzun dönem bir takibinin olmaması bir handikap olsa da boy, boy SDS ve uzama hızı açısından daha önceden yapılan çalışmalara benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Boydaki uzama açısından önem arz eden IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerine bakıldığında ise Metilfenidat tedavisi sonrası IGF-1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş görülmüş, ancak IGFBP-3 değerlerinde bir değişiklik olmamıştır (Tablo 4.4). Bu durum uzama hızındaki ve boy SDS değerlerindeki azalmayı açıklamaktadır.

Çalışmamızdaki hastaların vücut ağırlıkları ve vücut ağırlığı SDS değerlerinde ise literatürden farklı olarak üç aylık tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır (Tablo 4.2). Yine VKİ ve VKİ SDS değerlerinin üçüncü aydaki değişimleri incelendiğinde tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş mevcuttur. Vücut ağırlığı ve VKİ açısından literatürden daha farklı sonuçlar elde etmemizdeki bir neden takiplerimizin sadece üç aylık bir dönemi kapsamaması olabilir. IGF-1 düzeylerinin malnütrisyonun etkilediği, IGFBP-3 değerlerinin ise değişmediği bilinmektedir. Hastalarımızdaki vücut ağırlığı ve VKİ değerlerindeki azalmanın; IGFBP-3 düzeylerinin etkilenmeden sadece IGF-1 düzeylerinde düşme olmasının nedeni olduğu kanısına varılabilir.

Yapılan çalışmalarda metilfenidat tedavisi ile iştahta azalma olduğu bildirilmektedir<sup>12,51,52</sup>. Literatürde bu iştahta azalma oranı %8-57 gibi çok geniş yelpazede bildirilmiştir<sup>12,51,52</sup>. Subjektif bir gözleme dayalı olarak çalışmamızda 48

hastanın 34'ünde (%70,8) literatürden daha yüksek seviyelerde iştahsızlık geliştiği gözlenmiştir. İştahsızlığın nedenine yönelik Metilfenidat tedavisinin Leptin, Ghrelin, Adiponektin, Nesfatin-1, Vesfatin vb. iştah ile ilgili hormon ve peptid düzeylerindeki değişimleri inceleyen çok az literatür çalışmasına rastlanmaktadır. Yağ dokusundan salgılanıp hipotalamus düzeyinde iştah azaltıcı etkisi olan Leptin, besin alımının ve enerji dengesinin düzenlenmesinde önemli bir yere sahiptir<sup>154</sup>. Ayrıca vücut kitle indeksi leptin, insülin ve IGF-1 düzeyi ile anlamlı şekilde korelerdir<sup>91</sup>. İşeri ve ark.<sup>54</sup> yaşları 6-12 yıl arasında değişen yirmi prepubertal erkek çocuğundaki üç aylık Metilfenidat tedavisi sonrası Leptin düzeyi ve buna paralel olarak da iştah durumu açısından incelemişler ve tedavi öncesi-sonrası istatistiksel bir fark olmadığını, yan etki açısından da hastaların sadece %15'inde iştahsızlık geliştiğini, %10'unda kilo kaybı olduğunu saptamışlardır. Literatüre göre çok daha az oranda iştah kaybının olmasını Metilfenidat tedavisinde doz ile ilişkili olabileceği yorumunda bulunmuşlardır. Buna ek olarak tedavi öncesi ve sonrasında hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda Leptin ile VKİ arasında yüksek oranda anlamlı bir korelasyon olduğunu belirtmişlerdir<sup>54</sup>. Leptin seviyelerinde anlamlı bir değişiklik olmadığından aslında daha çok hasta grubu üzerinde özellikle de iştah ve kilo kaybı gözlenen hastalarda bu çalışmanın yapılması gerektiği yönünde görüş bildirmişlerdir<sup>54</sup>. Bu çalışmadan başka Metilfenidat-Leptin-İştah arası ilişki ile ilgili yayına rastlanmamıştır. Çalışmamızda Metilfenidat tedavisi alan hastalar Leptin düzeylerindeki değişim yönünden incelenmiş ve kontrol grubu ile başlangıç Leptin düzeylerinin benzer olduğu, ancak tedavi sonrası Leptin düzeylerinde ortalama  $1,9 \pm 3,6$  ng/ml değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdiği saptanmıştır ( $p=0,0001$ ) (Şekil 4.1 ve Tablo 4.5). Metilfenidat tedavisi alan toplam 48 hastadan iştahsızlık gelişen 34 olgu incelendiğinde de yine iştahla negatif korele olacak şekilde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde Leptin değerlerinde artış saptanmıştır. İştahsızlık gözlenmeyen DEHB'lu 14 hastada ise Leptin değerlerinde düşüş dahi olmuştur (Tablo 4.7). Bu durum Metilfenidat kullanan DEHB hastalardaki Leptin-İştah arasındaki ilişkiyi açık şekilde göstermektedir.

Ghrelin seviyeleri yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, büyüme hormonu, glikoz ve insülin parametrelerinden etkilenmekte, ayrıca Leptinin neden olduğu gıda alımı ve vücut ağırlığını azaltmadaki etkisini NPY, AgRP ve Oreksin üreten nöronların aktivitelerini arttırmak suretiyle baskılamaktadır<sup>110,111,120,124-126</sup>. Literatürde Metilfenidat

tedavisi ile iştahsızlık gelişen ve/veya gelişmeyen hastalardaki Ghrelin düzeyleri arasındaki ilişkiye yönelik herhangi bir çalışma bulunamamıştır. Çalışmamızda Metilfenidat tedavisi sonrası hastaların Ghrelin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır ( $p=0,0001$ ) (Tablo 4.5). İştahsızlık gelişen 34 hastanın Ghrelin değerlerine bakıldığında da yine  $3,7\pm 6,6$  ng/ml değerinde bir azalma görülmüştür (Tablo 4.7).

Yakın dönemde tanımlanan bir peptid olan Nesfatin-1'in yiyecek alımını ve kilo alımını azaltıcı etkisi bulunmaktadır<sup>134,135</sup>. Yine Literatür incelendiğinde Metilfenidat tedavisi ile iştahsızlık gelişen ve/veya gelişmeyen hastalardaki Nesfatin-1 düzeyleri arasındaki ilişkiye yönelik herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda üç aylık Metilfenidat tedavisi sonrası Nesfatin-1 düzeylerinde istatistiksel olarak da anlamsız şekilde çok hafif bir azalma görülmüştür (Şekil 4.3). Ayrıca iştahsızlık durumuna göre hastalar incelendiğinde de Nesfatin-1 değerlerinde yine çok hafif düzeyde bir azalma olmuştur (Tablo 4.7). İştahsızlık gelişen hastalarda aslında teorik olarak Nesfatin-1 düzeylerinde artış olması beklenirdi. Ancak hastalarımızın Nesfatin-1 düzeylerinde artış olmamıştır. Gözlenen azalma da zaten istatistiksel olarak anlamsızdır ( $p=0,832$ ). Buradan Metilfenidat etkisine bağlı gelişen iştahsızlığın Leptin düzeylerindeki artışa ve Ghrelin seviyelerindeki azalma ile ilişkili olduğu düşünülürken, hastalardaki Nesfatin-1 düzeyleri ile ilişkisinin olmadığı kanısına varılmıştır. Buna ek olarak hastalardaki Leptin, Ghrelin ve Nesfatin-1'in korelasyonlarına bakıldığında Leptin ile Nesfatin-1 arasında pozitif bir korelasyon var iken, Leptin ile Ghrelin arasında ve Ghrelin ile Nesfatin-1 arasında negatif bir korelasyon olduğu görülmektedir (Tablo 4.6).

Toplam 48 hastanın tümü incelendiğinde Metilfenidat tedavisi sonrası IGFBP-3 değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmadan sadece IGF-1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalmanın olması durumu iştahsızlık gelişmesine göre tekrar gözden geçirilmiş ve iştahsızlık gelişen 34 hastanın yine toplamda olduğu gibi tedavi sonrası IGFBP-3 değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmadan sadece IGF-1 düzeylerinde anlamlı bir azalma saptanmıştır (Tablo 4.8). Buna ek olarak Metilfenidat tedavisi sonrası iştahsızlık gelişmeyen 14 hastanın hem IGF-1, hem de IGFBP-3 değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır (Tablo 4.8).

Hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda tedavinin başlangıcında IGF-1 ile boy, vücut ağırlığı, VKİ ve IGFBP-3 arasında, yine IGFBP-3 ile boy, vücut ağırlığı, VKİ ve IGF-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır. Ayrıca üç aylık Metilfenidat tedavisi sonrası elde edilen sonuçlar karşılaştırıldığında da IGF-1 ile boy, vücut ağırlığı, VKİ ve IGFBP-3 arasında, yine IGFBP-3 ile boy, vücut ağırlığı, VKİ ve IGF-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğu görülmüştür. Hastalardaki anlamlı düzeydeki vücut ağırlığı ve VKİ'deki azalma özellikle IGF-1 değerlerini anlamlı derecede azaltmakta, böylece hastaların boy uzama hızlarında düşüşe neden olarak boy SDS değerlerinde azalmaya ve boy açısından persentil kaybına neden olmaktadır.

Sonuç olarak DEHB olan çocuklarda Metilfenidat kullanımı, özellikle Leptin değerlerinde artış, Ghrelin değerlerinde düşüş sonucunda iştahsızlığa, bu durum da hastada kilo kaybına ve VKİ'de azalmaya, böylece IGF-1 değerlerinde düşüşe, bunun sonucunda uzama hızı ile boy SDS değerlerinde gerilemeye neden olmaktadır. Metilfenidat'ı uzun süre kullanacak olan hastaların boy ve vücut ağırlığındaki değişimin yakından izlenmesi gerekmektedir.

## 6. SONUÇLAR

1. Çalışma 48 hasta ile 41 kontrol grubu, toplam 89 erkek olguda yapıldı.
2. Yaş açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptanmadı ( $p=0,811$ ).
3. Başlangıç boy değerleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ( $p=0,727$ ).
4. Hasta grubunda tedavinin üçüncü ayında boy SDS değerleri  $0,11\pm 0,59$  bir oranda azalma görüldü ( $p=0,199$ ).
5. Hasta grubunda tedavi sonrası vücut ağırlığında ve vücut ağırlığı SDS değerlerinde anlamlı bir azalma saptandı (her ikisi için  $p=0,0001$ ).
6. Hasta grubunda tedavi sonrasında hem VKİ, hem de VKİ SDS değerlerinde anlamlı bir azalma mevcuttu ( her ikisi için  $p=0,0001$ ).
7. Hasta grubunda tedavi sonrası IGF-1 düzeylerinde ortalama  $21,8\pm 61$  değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş görüldü ( $p=0,017$ ).
8. Hasta grubunda IGFBP-3 tedavi öncesi ve sonrası IGFBP-3 değerleri arasında fark görülmedi ( $p=0,710$ ).
9. Hasta grubunda tedavi sonrası Leptin düzeylerinde ortalama  $1,9\pm 3,6$  ng/ml değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı ( $p=0,0001$ ).
10. Hasta grubunda tedavi sonrası Ghrelin düzeylerinde ortalama  $3\pm 15,8$  ng/ml değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görüldü ( $p=0,0001$ ).
11. Hasta grubunda tedavi sonrası Nesfatin-1 düzeylerindeki değişiklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,052$ ).
12. Hasta grubunda Leptin ve Ghrelin arasında negatif bir korelasyon saptandı ( $r= -0,22$ ,  $p=0,148$ ).
13. Hasta grubunda Leptin ve Nesfatin-1 arasında pozitif korelasyon saptandı ( $r= 0,37$ ,  $p=0,010$ ).
14. Hasta grubunda Ghrelin ve Nesfatin-1 arasında ise negatif korelasyon saptandı ( $r= -0,15$ ,  $p=0,318$ ).
15. Metilfenidat tedavisi alan hasta grubundaki toplam 48 olgunun 34'ünde (%70,8) iştahsızlık görüldü.



16. İştahsızlık gelişen hastalardaki Leptin seviyelerinde anlamlı bir artış, Ghrelin seviyelerinde ise anlamlı bir azalma mevcuttu ( $p=0,0001$  ve  $p=0,002$ ). Nesfatin-1 düzeylerinde anlamlı bir değişiklik görülmedi ( $p=0,063$ ).
17. İştahsızlık gelişen hastalarda tedavi sonrası boy SDS, vücut ağırlığı, vücut ağırlığı SDS, VKİ ve VKİ SDS değerlerinde azalma saptandı (sırasıyla  $p=0,177$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,0001$ ,  $p=0,0001$  ve  $p=0,0001$ ).
18. Tedavi sonrası iştahsızlık gelişen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir IGF-1 düzeylerinde bir azalma görüldü ( $p=0,011$ ).
19. İştahsızlık gelişmeyen hastalardaki IGF-1 düzeyindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,397$ ).
20. Hem iştahsızlık gelişen, hem de iştahsızlık gelişmeyen grupta tedavi sonrası IGFBP-3 düzeylerinde değişiklik görülmedi (sırasıyla  $p=0,561$  ve  $p=0,551$ ).
21. Hem hasta grubunda, hem de kontrol grubunda başlangıç IGF-1 değerleri ile boy, vücut ağırlığı ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı.
22. Hasta grubunda tedavi sonrası IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri ile boy, vücut ağırlığı ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı.
23. Metilfenidat tedavisi sonrası gelişen iştahsızlığın nedeni olarak Leptin değerlerindeki artış ile Ghrelin seviyelerindeki azalma olduğu, Nesfatin-1'in bu durumu etkilemediği kanısına varıldı.
24. İştahsızlık sonucu vücut ağırlığı ve VKİ'deki azalma, böylece IGF-1 düzeylerinde düşme ve ardından boy uzama hızında azalma ile boy SDS kaybı geliştiği saptandı.

## 7. KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4th edition, Washington, DC, 1994; 55-85.
2. Mannuzza SR, Gittelman-Klein N, Bonagura. Hyperactive boys almost grown up: replication of psychiatric status. Arch. Gen. Psychiatry, 1991; 48: 77–83.
3. Öncü B, Şenol S. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Etiyolojisi: Bütüncül Yaklaşım Klinik Psikiyatri 2002;5:111-119.
4. Wright C, Birks E. Risk factors for failure to thrive: a population-based survey. Child Care Health Dev 2000; 26: 5-16.
5. AACAP. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents and adults. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002; 41(Supl.2):26-48.
6. Kimko HC, Cross JT, Abernethy DR. Pharmacokinetics and clinical effectiveness of methylphenidate. Clin Pharmacokinet 1999; 37:457-470.
7. Swanson JM, Gupta S, Williams L, Agler D, Lerner M, Wigal S. Efficacy of a new pattern of delivery of methylphenidate for the treatment of ADHD: Effects on activity level in classroom and on the playground. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002; 41:1306-1314.
8. Barkley, RA. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Handbook of Diagnosis and Treatment. New York: The Guilford Press; 1996; 3-38, 573-612.
9. Faraone SV, Biederman J, Friedman D. Validity of DSM-IV subtypes of attention deficit/hyperactivity disorder: A family study perspective. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 2000;39, 300-307.
10. American Academy of Pediatrics (2001) Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Clinical Practice Guideline: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. Pediatrics 108:1033–1044.
11. National Institute for Health and Clinical Excellence (2008) Attention deficit hyperactivity disorder: the diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. Available at:  
[www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG72NiceGuidelinev3.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG72NiceGuidelinev3.pdf)

12. Didoni A, Sequi M, Panei P, Bonati M; Lombardy ADHD Registry Group. One-year prospective follow-up of pharmacological treatment in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011 Oct;67(10):1061-7.
13. Barkley RA, Peters H.J The earliest reference to ADHD in the medical literature? Melchior Adam Weikard's description in 1775 of "attention deficit" (Mangel der Aufmerksamkeit, *Attentio Volubilis*). *Atten Disord*. 2012 Nov;16(8):623-30.
14. K ro glu E. *Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı*. D rd nc  baskı (DSM-IV) Amerikan Psikiyatri Birliği, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1995: 337-363.
15. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007 Jun;164(6):942-8.
16. Atkinson M, Hollins C. NICE guideline: attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Dis Educ Pract Ed* 2010;95:24–27
17. Hallahan DP, Cottone EA Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Advances in Learning and Behavioral Disabilities*, 1997; 11: 27-67.
18. Morgan MA. *Pediatric Clinics of North America: Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. 5. ed, W.B. Saunders Company, USA, 1998; 70-90.
19. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P. Molecular genetics of attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 2005; 57: 1313–1323.
20. Bedriye  nc , Selahattin Şenol. *Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Etiyolojisi: B t nc l Yaklaşım*. *Klinik Psikiyatri*, 2002; 5:111-119.
21. Banerjee TD, Middleton F, Faraone SV. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr*. 2007 Sep;96(9):1269-74.
22. Biederman J, Faraone SV, Mick E, Spencer T, Wilens T, Kiely K, Guite J, Ablon JS, Reed E, Warburton R. High risk for attention deficit hyperactivity disorder among children of parents with childhood onset of the disorder: a pilot study. *Am J Psychiatry*. 1995 Mar;152(3):431-5.
23. Langley K, Rice F, van den Bree MB, Thapar A. Maternal smoking during pregnancy as an environmental risk factor for attention deficit hyperactivity disorder behaviour. A review. *Minerva Pediatr*. 2005 Dec;57(6):359-71.

24. Strang-Karlsson S, Räikkönen K, Pesonen AK, Kajantie E, Paavonen EJ, Lahti J, Hovi P, Heinonen K, Järvenpää AL, Eriksson JG, Andersson S. Very low birth weight and behavioral symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in young adulthood: the Helsinki study of very-low-birth-weight adults. *Am J Psychiatry*. 2008 Oct;165(10):1345-53.
25. Heinonen K, Räikkönen K, Pesonen AK, Andersson S, Kajantie E, Eriksson JG, Wolke D, Lano A. Behavioural symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder in preterm and term children born small and appropriate for gestational age: a longitudinal study. *BMC Pediatr*. 2010 Dec 15;10:91.
26. Kirley A, Hawi Z, Daly G, McCarron M, Mullins C, Millar N, Waldman I, Fitzgerald M, Gill M. Dopaminergic system genes in ADHD: toward a biological hypothesis. *Neuropsychopharmacol*, 2002; 27:607-619.
27. Sagvolden T, Sergeant JA. Attention deficit/hyperactivity disorder from brain dysfunctions to behaviour. *Behav Brain Res*, 1998; 94:1-10.
28. Goldman LS, Genel M, Bezman RJ, Slanetz PJ. Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Council on Scientific Affairs, American Medical Association. *JAMA*. 1998 Apr 8;279(14):1100-7.
29. Bahmanyar S, Sundström A, Kaijser M, von Knorring AL, Kieler H. Pharmacological treatment and demographic characteristics of pediatric patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Sweden. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;pii: S0924-977X(13)00209-5.
30. Katic A, Dirks B, Babcock T, Scheckner B, Adeyi B, Richards C, Findling RL. Treatment outcomes with lisdexamfetamine dimesylate in children who have attention-deficit/hyperactivity disorder with emotional control impairments. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013 Aug;23(6):386-93.
31. Warikoo N, Faraone SV. Background, clinical features and treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children. *Expert Opin Pharmacother*. 2013 Oct;14(14):1885-906.
32. Pliszka SR. The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 2005; 57(11):1385–90.

33. Biederman J, Spencer TJ. Psychopharmacological interventions. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 2008;17(2): 439–58.
34. Biederman J, Spencer T, Wilens T. Evidence-based pharmacotherapy for attention-deficit hyperactivity disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2004; 7(1), 77-97.
35. Timothy E, Wilens MD. Effects of Methylphenidate on the Catecholaminergic System in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, *J Clin Psychopharmacol*, 2008; 28:S46–S53.
36. Greydanus DE, Sloane MA, Rappley MD. Psychopharmacology of ADHD adolescents. *Adolescent Medication*, 2002; 13(3), 599-624.
37. O'Driscoll GA, Depatie L, Holahan AL, Savion-Lemieux T, Barr RG, Jolicoeur C, Douglas VI. Executive functions and methylphenidate response in subtypes of attentiondeficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 2005; 57:1452-1460.
38. Swanson JM, Sergeant JA, Taylor E, Sonuga-Barke EJ, Jensen PS, Cantwell DP. Attentiondeficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Lancet*, 1998; 351:429-433.
39. Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, Bernet W, Arnold V, Beitchman J, Benson RS, Bukstein O, Kinlan J, McClellan J, Rue D, Shaw JA, Stock S. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2002; 41(suppl):26–49
40. Crawford CA, McDougall SA, Meier TL, Collins RL, Watson JB. Repeated methylphenidate treatment induces behavioral sensitization and decreases protein kinase A and dopaminestimulated adenylyl cyclase activity in the dorsal striatum. *Psychopharmacology (Berl)*, 1998;136:34–43.
41. Vaidya CJ, Austin G, Kirkorian G, Ridlehuber HW, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD. Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: A functional magnetic resonance study. *Proc Nat Acad Sciences U S A*, 1998; 95:14494 – 14499.
42. Grillner S, Hellgren J, Ménard A, Saitoh K, Wikström MA. Mechanisms for selection of basic motor programs—roles for the striatum and pallidum. *Trends Neurosci*, 2005; 28:364–370.

43. Monchi O, Petrides M, Strafella AP, Worsley KJ, Doyon J. Functional role of the basal ganglia in the planning and execution of actions. *Ann Neurol*, 2006; 59:257–264.
44. Günther T, Kahraman-Lanzerath B, Knospe EL, Herpertz-Dahlmann B, Konrad K. Modulation of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms by short- and long-acting methylphenidate over the course of a day. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2012 Apr;22(2):131-8.
45. Swanson JM, Wigal SB, Wigal T, Sonuga-Barke E, Greenhill LL, Biederman J, Kollins S, Nguyen AS, DeCory HH, Hirshe Dirksen SJ, Hatch SJ; COMACS Study Group. A comparison of once-daily extended-release methylphenidate formulations in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in the laboratory school (the Comacs Study). *Pediatrics*. 2004 Mar;113(3 Pt 1):e206-16.
46. Brams M, Mao AR, Doyle RL. Onset of efficacy of long-acting psychostimulants in pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder. *Postgrad Med*. 2008 Sep;120(3):69-88.
47. Aagaard L, Hansen EH. Adverse drug reaction labelling for atomoxetine, methylphenidate and modafinil: comparison of product information for oral formulations in Australia, Denmark and the United States. *Curr Drug Saf*. 2013 Jul;8(3):162-8.
48. Lee MS, Lee SI, Hong SD, Kim JH, Choi J, Joung YS. Two different solicitation methods for obtaining information on adverse events associated with methylphenidate in adolescents: a 12-week multicenter, open-label study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013 Feb;23(1):22-7.
49. Findling RL, Wigal SB, Bukstein OG, Boellner SW, Abikoff HB, Turnbow JM, Civil R. Long-term tolerability of the methylphenidate transdermal system in pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder: a multicenter, prospective, 12-month, open-label, uncontrolled, phase III extension of four clinical trials. *Clin Ther*. 2009 Aug;31(8):1844-55.
50. Lee J, Grizenko N, Bhat V, Sengupta S, Polotskaia A, Joobar R. Relation between therapeutic response and side effects induced by methylphenidate as observed by parents and teachers of children with ADHD. *BMC Psychiatry*. 2011 Apr 21;11:70.

51. 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):e50-62.
52. McGough JJ, McBurnett K, Bukstein O, Wilens TE, Greenhill L, Lerner M, Stein M. Once-daily OROS methylphenidate is safe and well tolerated in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2006 Jun;16(3):351-6.
53. 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 Hum Dev.* 2011 Jun;42(3):257-69.
54. Işeri E, Kiliç BG, Senol S, Karabacak NI. Effects of methylphenidate on leptin and appetite in children with attention-deficit hyperactivity disorder: an open label trial. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2007 Jan-Feb;29(1):47-52.
55. Spencer T, Biederman J , Wilens T . Growth defi cits in children with attention deficit hyperactivity disorder . *Pediatrics* 1998; 102: 501–506.
56. Methylphenidate: growth retardation. *Prescrire Int.* 2011 Oct;20(120):238-9.
57. 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 Aug;41(2):55-9.
58. Klein RG. Clinical efficacy of methylphenidate in children and adolescents. *Encephale.* 1993 Mar-Apr;19(2):89-93.
59. Lisska MC, Rivkees SA. Daily methylphenidate use slows the growth of children: a community based study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003 Jun;16(5):711-8.
60. Mannuzza S, Klein RG. Long-term prognosis in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2000 Jul;9(3):711-26.
61. Arora S, Anubhuti. Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity--a review. *Neuropeptides.* 2006 Dec;40(6):375-401.
62. İnci Nur Saltık Temizel. İştahsız çocuk *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 176-181.
63. Näslund E, Hellström PM. Appetite signaling: from gut peptides and enteric nerves to brain. *Physiol Behav.* 2007 Sep 10;92(1-2):256-62.

64. Frideric E, Bregman T, Kirkham TC. Endocannabinoids and food intake: newborn suckling and appetite regulation in adulthood. *Exp Biol Med* 2005; 230: 225-234.
65. Baratta M. Leptin—from a signal of adiposity to a hormone mediator in peripheral tissues. *Med Sci Monit*. 2002;8:RA282–92.
66. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998;22:763–70.
67. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med*. 1995;1(11):1155-61.
68. Harvey J. Leptin regulation of neuronal morphology and hippocampal synaptic function. *Front Synaptic Neurosci*. 2013;6;5:3.
69. Spiegelman, B.M., and Flier, J.S. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell* 2001;104:531–543.
70. Karsenty, G. Convergence between bone and energy homeostases: leptin regulation of bone mass. *Cell Metab*. 2006;4:341–348.
71. Webber J. Energy balance in obesity. *Proc Nutr Soc*. 2003;62:539–43.
72. Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Magosin S, et al. Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest*. 1996;97:1344–7.
73. Clayton PE, Gill MS, Hall CM, Tillmann V, Whatmore AJ, Price DA. Serum leptin through childhood and adolescence. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;46:727–33.
74. Saad MF, Damani S, Gingerich RL, Riad-Gabriel MG, Khan A, Boyadjian R, et al. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:579–84.
75. Licinio J, Negrao AB, Mantzoros C, Kaklamani V, Wong ML, Bongiorno PB, et al. Sex differences in circulating human leptin pulse amplitude: Clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:4140–7.
76. Montague CT, Prins JB, Sanders L, Digby JE, O’Rahilly S. Depot and sex-specific differences in human leptin mRNA expression: Implications for the control of regional fat distribution. *Diabetes*. 1997;46:342–7.



77. McConway MG, Johnson D, Kelly A, Griffin D, Smith J, Wallace AM. Difference in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans. *Ann Clin Biochem.* 2000;37(Pt 5):717–23.
78. Halleux CM, Servais I, Reul BA, Detry R, Brichard SM. Multihormonal control of ob gene expression and leptin secretion from cultured human visceral adipose tissue: Increased responsiveness to glucocorticoids in obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:902–10.
79. Blum WF, Juul A. Reference ranges of serum leptin. In: Blum WF, et al., editors. *Leptin—The voice of adipose tissue.* Verlag Heidelberg: Johann Ambrosius; 1997. pp. 318–26.
80. Li HJ, Ji CY, Wang W, Hu YH. A twin study for serum leptin, soluble leptin receptor, and free insulin-like growth factor-I in pubertal females. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3659–64.
81. Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes Rev.* 2007 Jan;8(1):21–34.
82. Tartaglia L.A., Dembski M., Weng X., Deng N., Culpepper J., Devos R., et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995;83:1263–1271.
83. Harvey J. Novel actions of leptin in the hippocampus. *Ann.Med.* 2003;35:197–206.
84. Soliman AT, Yasin M, Kassem A. Leptin in pediatrics: A hormone from adipocyte that wheels several functions in children. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012 Dec;16(Suppl 3):577-87.
85. Simpson KA, Niamh M. Hypothalamic regulation of food intake and clinical therapeutic application. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53:120–8.
86. Broberge C. Brain regulation of food intake and appetite: Molecules and networks. *J Intern Med.* 2005;258:301–27.
87. Horvath TL, Andrews ZB, Diano S. “Fuel utilization by hypothalamic neurons: Roles for ROS” *Trends Endocrinol Metab.* 2009;20:78–87.
88. Sainsbury A, Cooney GJ, Herzog H. Hypothalamic regulation of energy homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002;16:623–7.

89. Soliman AT, ElZalabany MM, Salama M, Ansari BM. Serum leptin concentrations during severe protein-energy malnutrition: Correlation with growth parameters and endocrine function. *Metabolism*. 2000;49:819–25. [PubMed]
90. Büyükgebiz B, Oztürk Y, Yilmaz S, Arslan N. Serum leptin concentrations in children with mild protein-energy malnutrition and catch-up growth. *Pediatr Int*. 2004;46:534–8.
91. Trayhurn P, Hoggard N, Mercer JG, Rayner DV. Leptin: Fundamental aspects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;Suppl 1:22–8.
92. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999 Dec 9;402(6762):656-60.
93. Wren AM, Small CJ, Ward HL, Murphy KG, Dakin CL, Taheri S, Kennedy AR, Roberts GH, Morgan DG, Ghatei MA, Bloom SR. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology*. 2000;141(11):4325-8.
94. Ukkola O, Ravussin E, Jacobson P, Snyder EE, Chagnon M, Sjostrom L, Bouchard C. Mutations in the preproghrelin/ghrelin gene associated with obesity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3996–3999.
95. Ueno H, Yamaguchi H, Kangawa K, Nakazato M. Ghrelin: a gastric peptide that regulates food intake and energy homeostasis. *Regul Pept* 2005; 126: 11–19.
96. R.G. Smith, O.C. Palyha, S.D. Feighner, C.P. Tan, K.K. McKee, D.L. Hreniuk, L. Yang, G. Morriello, R. Nargund, A.A. Patchett, A.D. Howard, Growth hormone releasing substances: types and their receptors, *Horm. Res*. 1999;51,Suppl 3:1–8.
97. A.J. van der Lely, M. Tschop, M.L. Heiman, E. Ghigo, Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin, *Endocr. Rev*. 2004;25:426–457.
98. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 2000; 141: 4255–4261.
99. Date Y, Nakazato M, Hashiguchi S, Dezaki K, Mondal MS, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Arima T, Matsuo H, Yada T, Matsukura S. Ghrelin is present in

- pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes* 2002; 51: 124–129.
- 100.** Gaytan F, Barreiro ML, Chopin LK, Herington AC, Morales C, Pinilla L, Casanueva FF, Aguilar E, Dieguez C, Tena-Sempere M. Immunolocalization of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in the cyclic human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 879–887.
- 101.** Tortorella C, Macchi C, Spinazzi R, Malendowicz LK, Trejter M, Nussdorfer GG. Ghrelin, an endogenous ligand for the growth hormone-secretagogue receptor, is expressed in the human adrenal cortex. *Int J Mol Med* 2003; 12: 213–217.
- 102.** Bariohay B, Lebrun B, Moyse E, Jean A. Brain-derived neurotrophic factor plays a role as an anorexigenic factor in the dorsal vagal complex. *Endocrinology* 2005; 146: 5612–5620.
- 103.** Korbonits M, Kojima M, Kangawa K, Grossman AB. Presence of ghrelin in normal and adenomatous human pituitary. *Endocrine* 2001; 14: 101–104.
- 104.** Howard AD, Feighner SD, Cully DF, Arena JP, Liberato PA, Rosenblum CI, Hamelin M, Hreniuk DL, Palyha OC, Anderson J, Paress PS, Diaz C, Chou M, Liu KK, McKee KK, Pong SS, Chaung LY, Elbrecht A, Dashkevich M, Heavens R, Rigby M, Sirinathsinghji DJ, Dean DC, Melillo DG, Patchett AA, Nargund R, Griffin PR, Demartino JA, Gupta SK, Schaeffer JM, Smith RG, Van der Ploeg LH. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science* 1996; 27: 974–977.
- 105.** Petersenn S, Rasch AC, Penschorn M, Beil FU, Schulte HM. Genomic structure and transcriptional regulation of the human growth hormone secretagogue receptor. *Endocrinology* 2001; 142: 2649–2659.
- 106.** McKee KK, Palyha OC, Feighner SD, Hreniuk DL, Tan CP, Phillips MS, Smith RG, Van der Ploeg LH, Howard AD. Molecular analysis of rat pituitary and hypothalamic growth hormone secretagogue receptors. *Mol Endocrinol* 1997; 11: 415–423.
- 107.** Dass NB, Munonyara M, Bassil AK, Hervieu GJ, Osbourne S, Corcoran S, Morgan M, Sanger GJ. Growth hormone secretagogue receptors in rat and human gastrointestinal tract and the effects of ghrelin. *Neuroscience* 2003; 120: 443–453.

108. Gaytan F, Barreiro ML, Caminos JE, Chopin LK, Herington AC, Morales C, Pinilla L, Paniagua R, Nistal M, Casanueva FF, Aguilar E, Dieguez C, Tena-Sempere M. Expression of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in normal human testis and testicular tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 400–409.
109. Gaytan F, Morales C, Barreiro ML, Jeffery P, Chopin LK, Herington AC, Casanueva FF, Aguilar E, Dieguez C, Tena-Sempere M. Expression of growth hormone secretagogue receptor type 1a, the functional ghrelin receptor, in human ovarian surface epithelium, mullerian duct derivatives and ovarian tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1798–1804.
110. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001; 50: 1714–1719.
111. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Suda M, Koh T, Natsui K, Toyooka S, Shirakami G, Usui T, Shimatsu A, Doi K, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4753–4758.
112. Tschop M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, Bidlingmaier M, Landgraf R, Folwaczny C. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest* 2001; 24: RC19–RC21.
113. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 335–343.
114. Rigamonti AE, Pincelli AI, Corra B, Viarengo R, Bonomo SM, Galimberti D, Scacchi M, Scarpini E, Cavagnini F, Muller EE. Plasma ghrelin concentrations in elderly subjects: comparison with anorexic and obese patients. *J Endocrinol* 2002; 175: R1–R5.
115. Barkan AL, Dimaraki EV, Jessup SK, Symons KV, Ermolenko M, Jaffe CA. Ghrelin secretion in humans is sexually dimorphic, suppressed by somatostatin, and not affected by the ambient growth hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2180–2184.

116. Otto B, Cuntz U, Fruehauf E, Wawarta R, Folwaczny C, Riepl RL, Heiman ML, Lehnert P, Fichter M, Tschop M. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2001; 145:669–673.
117. Hansen TK, Dall R, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Christiansen JS, Jorgensen JO. Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 203–206.
118. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin-a hormone with multiple functions. *Front Neuroendocrinol* 2004; 25: 27–68.
119. Nakagawa E, Nagaya N, Okumura H, Enomoto M, Oya H, Ono F, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K. Hyperglycaemia suppresses the secretion of ghrelin, a novel growth hormone releasing peptide: responses to the intravenous and oral administration of glucose. *Clin Sci* 2002; 103: 325–328.
120. Anderwald C, Brabant G, Bernroider E, Horn R, Brehm A, Waldhausl W, Roden M. Insulin-dependent modulation of plasma ghrelin and leptin concentrations is less pronounced in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2003; 52: 1792–1798.
121. Banks WA, Tschop M, Robinson SM, Heiman ML. Extent and direction of ghrelin transport across the blood-brain barrier is determined by its unique primary structure. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 822–827.
122. Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschop M, Pronchuk N, Grove KL, Strasburger CJ, Bidlingmaier M, Esterman M, Heiman ML, Garcia-Segura LM, Nillni EA, Mendez P, Low MJ, Sotonyi P, Friedman JM, Liu H, Pinto S, Colmers WF, Cone RD, Horvath TL. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron* 2003; 37: 649–661.
123. Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908–913.
124. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001; 409: 194–198.
125. Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, Wakabayashi I. Chronic central infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and Agouti-

- related protein mRNA levels and body weight in rats. *Diabetes* 2001; 50: 2438–2443.
- 126.** Toshinai K, Date Y, Murakami N, Shimada M, Mondal MS, Shimbara T, Guan JL, Wang QP, Funahashi H, Sakurai T, Shioda S, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M. Ghrelin-induced food intake is mediated via the orexin pathway. *Endocrinology* 2003; 144: 1506–1512.
- 127.** Sun Y, Ahmed S, Smith RG. Deletion of ghrelin impairs neither growth nor appetite. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 7973–7981.
- 128.** Kanai Y, Tanuma S. Purification of a novel B cell growth and differentiation factor associated with lupus syndrome. *Immunol Lett* 1992; 32: 43–48.
- 129.** Barnikol-Watanabe S, Gross NA, Gotz H, Henkel T, Karabinos A, Kratzin H, Barnikol HU, Hilschmann N. Human protein NEFA, a novel DNA binding/EF-hand/leucine zipper protein. Molecular cloning and sequence analysis of the cDNA, isolation and characterization of the protein. *Biol Chem Hoppe Seyler* 1994; 375: 497–512.
- 130.** Lin P, Fischer T, Weiss T, Farquhar MG. Calnuc, an EF-hand Ca(2+) binding protein, specifically interacts with the C-terminal alpha5-helix of G(alpha)i3. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 674–679.
- 131.** Miura K, Titani K, Kurosawa Y, Kanai Y. Molecular cloning of nucleobindin, a novel DNA-binding protein that contains both a signal peptide and a leucine zipper structure. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 187: 375–380.
- 132.** Karabinos A, Bhattacharya D, Morys-Wortmann C, Kroll K, Hirschfeld G, Kratzin HD, Barnikol-Watanabe S, Hilschmann N. The divergent domains of the NEFA and nucleobindin proteins are derived from an EF-hand ancestor. *Mol Biol Evol* 1996; 13: 990-998.
- 133.** Gonzalez R, Kerbel B, Chun A, Unniappan S. 2010. Molecular, cellular and physiological evidences for the anorexigenic actions of nesfatin-1 in goldfish. *PLoS One* 5:e15201.
- 134.** Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K, Eguchi H, Yamamoto M, Imaki T, Hashimoto K, Tsuchiya T, Monden T, Horiguchi K, Yamada M, Mori M. 2006. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 443:709–712.

135. Stengel A, Goebel M, Taché Y. Nesfatin-1: a novel inhibitory regulator of food intake and body weight. *Obes Rev.* 2011 Apr;12(4):261-71.
136. Foo K, Brismar H, Broberger C. Distribution and neuropeptide coexistence of nucleobindin-2 mRNA/nesfatin-like immunoreactivity in the rat CNS. *Neuroscience* 2008; 156: 563–579.
137. Brailoiu GC, Dun SL, Brailoiu E, Inan S, Yang J, Chang JK, Dun NJ. Nesfatin-1: distribution and interaction with a G proteincoupled receptor in the rat brain. *Endocrinology* 2007; 148: 5088–5094.
138. Fort P, Salvert D, Hanriot L, Jégo S, Shimizu H, Hashimoto K, Mori M, Luppi PH. The satiety molecule nesfatin-1 is co-expressed with melanin concentrating hormone in tuberal hypothalamic neurons of the rat. *Neuroscience* 2008; 155: 174–181.
139. Kohno D, Nakata M, Maejima Y, Shimizu H, Sedbazar U, Yoshida N, Dezaki K, Onaka T, Mori M, Yada T. Nesfatin-1 neurons in paraventricular and supraoptic nuclei of the rat hypothalamus coexpress oxytocin and vasopressin and are activated by refeeding. *Endocrinology* 2008; 149: 1295–1301.
140. Maejima Y, Sedbazar U, Suyama S, Kohno D, Onaka T, Takano E, Yoshida N, Koike M, Uchiyama Y, Fujiwara K, Yashiro T, Horvath TL, Dietrich MO, Tanaka S, Dezaki K, Oh IS, Hashimoto K, Shimizu H, Nakata M, Mori M, Yada T. Nesfatin-1 regulated oxytocinergic signaling in the paraventricular nucleus causes anorexia through a leptin independent melanocortin pathway. *Cell Metab* 2009; 10: 355–365.
141. Inhoff T, Stengel A, Peter L, Goebel M, Taché Y, Bannert N, Wiedenmann B, Klapp BF, Mönnikes H, Kobelt P. Novel insight in distribution of nesfatin-1 and phospho-mTOR in the arcuate nucleus of the hypothalamus of rats. *Peptides* 2010; 31: 257–262.
142. Okere B, Xu L, Roubos EW, Sonetti D, Kozicz T. Restraint stress alters the secretory activity of neurons co-expressing urocortin-1, cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide and nesfatin-1 in the mouse Edinger-Westphal nucleus. *Brain Res* 2010; 1317C: 92–99.

143. Stengel A, Goebel M, Yakubov I, Wang L, Witcher D, Coskun T, et al. Identification and characterization of nesfatin-1 immunoreactivity in endocrine cell types of the rat gastric oxyntic mucosa. *Endocrinology*. 2009; 150:232–8.
144. Stengel A, Goebel M, Wang L, Rivier J, Kobelt P, Mönnikes H, et al. Central Nesfatin-1 Reduces Dark Phase Food Intake and Gastric Emptying in Rats: Differential Role of Corticotropin Releasing Factor2 Receptor. *Endocrinology*. 2009; 150:4911–9.
145. Stengel A, Goebel M, Wang L, Taché Y. Ghrelin, des-acyl ghrelin and nesfatin-1 in gastric X/A-like cells: role as regulators of food intake and body weight. *Peptides*. 2010 Feb;31(2):357-69.
146. Shimizu H, Oh IS, Okada S, Mori M. Nesfatin-1: An Overview and Future Clinical Application. *Endocr J*. 2009; 56:537–43.
147. Shimizu H, Oh-I S, Hashimoto K, Nakata M, Yamamoto S, Yoshida N, et al. Peripheral Administration of Nesfatin-1 Reduces Food Intake in Mice: The leptin-independent mechanism. *Endocrinology*. 2009; 150:662–71.
148. Karakas S. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda İlaç Tedavisi. *Kognitif Nörobilimler*. 2008; 21:438-452.
149. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, Baş F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51:1-14.
150. From Nellhaus G. Composite international and interracial graphs. *Pediatrics* 1968; 41:106
151. Bundak R. Normal büyüme. İçinde: Günöz H, Öcal O, Yordam n, Kurtoğlu S. editör *Pediyatrik Endokrinoloji*. İst. Ed. Ankara *Pediyatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları* 2003;1:39-64.
152. Grimberg A, Lifshitz F. Worrisome Growth. In: Lifshitz F, ed. *Pediatric Endocrinology*. 5th ed. New York: Informa Healthcare, 2007:1-50.
153. Robert M. Kliegman, bonita F Stanton, Joseph W. St. Geme, Nina F Schor, Richard H Behrman. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th Ed., Philadelphia: United States of America, 2011:104:651.
154. Wauters M, Considine RV, Van Gall LF: Human Leptin; from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Europ. J. Endocrinol*. 2000, 143:293-311.



## ÖZGEÇMİŞ

**Adı, Soyadı:** Fatih GÜRBÜZ

**Doğum Tarihi –Yeri:** 25.07.1980- Kilis

**Medeni Durumu:** Evli

**Telefon:** (0322) 3886060-3252 \ 0505 7077366

**E-posta:** fgurbuz@cu.edu.tr

**Mezun Olduğu Tıp Fakültesi:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Pediatric İhtisas Yeri:** Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Ankara

**Yabancı Dil:** İngilizce