

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

DİKKAT EKSİKLİĞİ ve HİPERAKTİVİTE
BOZUKLUĞU TANISI ile TAKİPLİ ÇOCUKLARDA
SERUM TOXOPLAZMA Ig G ve IgM ANTİKOR
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. İsmail Akaltun



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	4
ÖZET.....	5
SUMMARY.....	6
GİRİŞ AMAÇ.....	7
GENEL BİLGİLER.....	10
DİKKAT EKSİKLİĞİ ve HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU.....	10
Tarihçe.....	10
Epidemiyoloji.....	12
Etyoloji.....	13
a) Genetik geçiş ve aile çalışmaları.....	13
b) Nörokimyasal çalışmalar.....	14
c) Nörogörünteleme çalışmalar.....	15
d) Nörobiyolojik çalışmalar.....	16
e) Nöropsikolojik testler.....	16
f) Nöroplastisite kuramı ve nörotrofik faktörler.....	17
g) Diğer Faktörler.....	18
Komorbidite ve eşlik eden bozukluklar.....	18
Tedavi.....	19
a) Farmakoterapi.....	19
b) Non-farmakolojik Tedaviler.....	20
Gidiş ve sonlanış.....	21
TOXOPLASMA.....	21
a) Takozoid.....	22
b) Bradozoid.....	23

c) Ookist	23
Evrım	24
Epidemiyolojisi ve Bulaşması.....	25
Patogenez.....	27
Klinik belirtiler.....	28
İmmunoloji.....	30
Tanı	32
Tedavi	39
Korunma	39
YÖNTEM VE GEREÇLER.....	41
Yöntem	41
Gereçler	42
İSTATİSTİKSEL	DEĞERLENDİRMELER.....
.....45	
Bulgular	47
TARTIŞMA.....	49
KAYNAKLAR.....	56
EKLER.....	69

TEŞEKKÜR

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları

Anabilim Dalı'nda tıpta uzmanlık öğrencisi olarak göreve başladığım 2009 yılından bu yana; uzmanlık eğitimimiz için sağladıkları imkanlar, gösterdikleri özveri ve etkin destekleri için değerli hocalarım Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Süleyman Salih ZOROĞLU, tez danışmanım Doc. Dr. Behiye ALYANAK ve hocalarımız, Doç. Dr. Osman ABALI, Doç.Dr. Ayşe KILIÇASLAN, Uzm. Dr. Murat ÇOŞKUN ve anabilim dalımız çalışanlarına tezimin hazırlanmasında emeği geçen ve destek veren herkese katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZET

İstanbul Tıp Fakültesi (İTF) Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinden takipli DEHB tanılı 107 çocuk ve İTF Pediatri polikliniğine başvurmuş DEHB tanısı almayan 107 sağlam çocukda Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile anti-Toxoplasma IgG ve IgM antikor düzeyleri çalışılması, iki grubun sonuçlarının karşılaştırılması planlandı. Çalışma sonucunda; DEHB tanısı alan çocuklarda etyolojide Toxoplasma enfeksiyonun bir yeri olup olmadığı ve buna göre tedavi algoritmasına katkı sağlayabilirliği konusunun tartışılması düşünüldü.

Çalışmaya katılan tüm olgular için Okul Çağı Çocukları (6-18) için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (K-SADS-PL) Türkçe Uyarlamasının(ÇDŞG-ŞY-T) DEHB ile ilgili kısmı uygulanmıştır. Olgu grubu öğretmenleri tarafından öğrencileri hakkında doldurmaları gereken, Dikkat Eksikliği / Hiperaktivite Bozukluğu – Değerlendirme Ölçeği - (ADHD-RS-IV Inventory Parent Version): DuPaul DEHB Ölçeği, verilmiştir.

Vaka ve kontrol grubunu oluşturan çocukların serum Toxoplasma gondii IgG antikorlar düzeyleri karşılaştırıldığında, 107 DEHB vakasının 8' inde (%7.47) pozitif, 107 kontrol grubunun 3'de (%2.8) pozitif bulunmuştur. Her iki grupta bakılan serum Toxoplasma gondii IgM antikor düzeyleri bireylerin hepsinde negatif bulunmuştur.

Bizim yaptığımız çalışmada kontrol ve vaka grupları arasında istatistiksel olarak Toxoplasma gondii IgG(P=0.215) ve IgM (P=1) pozitifliği açısından, anlamlı bir fark bulunmamıştır.

SUMMARY

We assessed 107 children (6-18 age) with ADHD diagnosis in the ADHD department of Child and Adolescent Psychiatry and 107 children (6-18 age) without ADHD diagnosis in pediatrics department at İstanbul University Faculty of Medicine. We planned to study their Toxoplasma Ig G and Ig M antibody levels with ELISA method and compare the results of two groups. At the end of the study, we will discuss that; has toxoplasma infection a role in the etiology of ADHD and if so, can it be a useful solution step in the treatment algorithm.

Participated in the study for all cases, School Age Children (6-18) for Affective Disorders and Schizophrenia Schedule for Present and Lifetime Version (K-SADS-PL) of the Turkish Version (ÇDŞG-CB-T) ADHD-related part was implemented. The case group who need to complete by their teachers about students, Attention Deficit / Hyperactivity Disorder Assessment Scale (ADHD-RS-IV Inventory of Parent Version): dupaul ADHD Scale, is given.

When we compare the Toxoplasma Ig G antibody levels of two groups, we found that; 8 children from the ADHD group (%7,47) and 3 children from control group were Toxoplasma Ig G positive. However, the serum levels of Toxoplasma Ig M antibodies were negative in all individuals in both groups.

In our study; we could not find any significant statistical difference between the ADHD and control groups in terms of Toxoplasma Ig G ($p=0,215$) and Ig M ($p=1$) positivity.

GİRİŞ ve AMAÇ

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun (DEHB) temel özellikleri; kalıcı ve sürekli olan dikkat süresinin kısalığı, engellemeye yönelik denetim eksikliği nedeni ile davranışlarda ya da bilinçte ortaya çıkan ataklık ve aşırı hareketliliklerdir. DEHB klinik bir tanıdır, tanımı kesinleştirmeye yönelik herhangi bir laboratuvar ya da özgün bir tanı testi yoktur.

DEHB nedeni tam olarak bilinmeyen heterojen bir bozukluktur. Konu ile ilgili araştırmalar; genetik, nörokimyasal, beyin görüntüleme çalışmalarını, kurşun etkisi, diyet ve psikososyal nedenleri kapsayacak şekilde devam etmektedir. Bu yüzden DEHB üzerine birçok teori öne sürülmüştür. Bu teorilerden bazıları dopamin ve dopamin metabolitleri üzerinedir.

Dopamin ve dopaminden sentezlenen noradrenalin, dikkat konsantrasyon ve bunlarla ilgili motivasyon, uyanıklık gibi diğer bilişsel işlevlerde önemli olduğu bilinmektedir. 1970'lerden beri yapılan birçok hayvan deneyi ve klinik çalışmalarda DEHB'ye dopamin ve noradrenalin kullanımındaki bozukluğun neden olabileceği gösterilmiştir. Dopamin, dikkat eksikliği sendromundaki hiperaktivite ve öğrenme sorunlarında, DEHB'de sorumluluğu olduğu düşünülen operan ödül mekanizmalarında ve çalışma belleğinde, önemli olduğu düşünülmektedir. Ayrıca dopamin işlev bozukluğunun aşırı hareketlilik, dikkatsizlik, tikler, diskinezi, kendini yaralama gibi davranışlara yol açabildiği düşünülmektedir. Hayvan ve insanlarda yapılan çok sayıda çalışmada, DEHB'de idrar kan ve beyin omurilik sıvısı gibi farklı beden sıvılarında katekolamin dengesinde bozukluğa işaret eden bulgular elde edilmiştir. Beyin omurilik sıvısında dopamin metaboliti olan Homovalinik asidi (HVA) aşırı hareketliliği olan çocuklarda yüksek bulunmuştur.

Psikiyatrik bozuklukların sebepleri arasında yer alan mikrobiyal ajanlara karşı artan bir ilgi vardır. Nörotropik protozoan olan Toxoplasma ana adaylardan biridir Toxoplasma zorunlu hücre içi parazittir ve insan beyinde sık görülür. şizofreni de dahil olmak üzere çeşitli psikiyatrik durumlara ilişkili olmuştur.(87)

Toxoplasma gondii dünya nüfusunun yaklaşık% 30' nu enfekte etmiştir ancak insanların sadece küçük bir oranında açık klinik belirtilere neden olur. Son yıllarda, enfekte olmuş fareler ve sıçanların davranışlarını ve insanların kişilik özelliklerini değiştirebilme yeteneğinin olduğu bildirilmiştir. Ayrıca çok sayıda çalışma artık insanlarda şizofreni ve depresyon gelişimi için bir risk faktörü olarak T. gondii enfeksiyonunu ileri sürmüşlerdir. T. gondii kronik enfeksiyon sırasında beyin dahil olmak üzere çeşitli anatomik yerlerde kistler oluşturur. Toxoplasma gondii genomu potansiyel olarak doğrudan dopamin ve / veya serotonin biyosentezini etkileyen 2 aromatik amino asit hydroxylases içerdiği bilinmektedir. Bununla birlikte, bağışıklık sisteminin uyarılması da son zamanlarda insanlarda ruh hali ve davranışsal değişiklikler ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.(86)

Yapılan birçok çalışmada Toxoplasma gondii enfeksiyonunun şizofreniyle ilişkili olduğu görülmüştür. Son çalışmalar bireylerin seropozitif antikor titrelerinin büyük ihtimalle dopamin üzerinden değişiklik yaparak şizofrenide dahil psikoza yol açtığı ileri sürülmüştür. (87)

2012 yılında Virginia 'da yapılan bir çalışmada enfeksiyonun beyinde dopamin üzerinde etkisi araştırılmış, hücre kültür ortamına dopamin eklenerek toxoplasma üreme hızlarına bakılmış, daha çok dopamin eklenen hücre kültürü ortamında toxoplasmanın daha çok ürediği tespit edilmiştir.(89)

Yine 2005 yılında Toxoplasmanın şizofreniyle ilişkisini araştırmak için yapılan bir çalışmada 75 şizofreni hastasının ve 85 kontrol grubunun serum toxoplasma Ig G antikor düzeyi enzim immunoassay (EIA) testi kullanılarak ölçülmüş, şizofren hastalarının antikor düzeyi kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (%80-%52.9)(88)

Toxoplasmanın obsesif kompulsif bozuklukla ilişkisiyle ilgili 2010 yılında Afyon

Kocatepe tıp fakültesinde bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada 100 gönüllü ve 42 OKB hastası seçilmiş Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) ile anti-Toxoplasma IgG antikorları için sero-pozitiflik oranı araştırılmıştır, Anti-T için sero-pozitiflik oranı. OKB hastalarının (47.62%), sağlıklı gönüllülerin (% 19) oranında pozitif olduğu görülmüş ve anlamlı olarak gondii IgG antikorları OKB hastalarında daha yüksek bulunmuştur. Bu da Toksoplazma enfeksiyonuyla OKB arasında bir ilişki olabileceğini göstermiştir.(90)

Yukarıdaki örneklerden de anlaşılacağı üzere; bugüne kadar psikiyatrik hastalıklar ve Toxoplasma ilişkisini araştıran birçok çalışma yapılmış olsa da; günümüz çocuklarının ciddi bir problemi olan dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) - Toxoplasma ilişkisi ile ilgili herhangi etkin bir araştırma yapılmamıştır. Biz de bu nedenle; çalışmamızda serum Toxoplasma antikor düzey ile DEHB arasında bir ilişki olup olmadığını amaçladık.

Bu çalışmada:

İstanbul Tıp Fakültesi (İTF) Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinden takipli DEHB tanılı 107 çocuk ve İTF Pediatri polikliniğine başvurmuş DEHB tanısı almayan 107 sağlam çocukda Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile anti-Toxoplasma IgG ve IgM antikor düzeyleri çalışılması, iki grubun sonuçlarının karşılaştırılması planlandı. Çalışma sonucunda; DEHB tanısı alan çocuklarda etyolojide Toxoplasma enfeksiyonun bir yeri olup olmadığı ve buna göre tedavi algoritmasına katkı sağlayabilirliği konusunun tartışılması düşünüldü.

GENEL BİLGİLER

DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU (DEHB)

TARİHÇE VE TANIM

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu 1863 yılında Henric Hoffman tarafından ‘kıpır kıpır Phil’ tiplmesiyle tanımlanan bir bozukluktur. 19. yüzyılda ‘çılın budalalar’, inhibisyon eksikliği’ gibi tanımlar yapılmıştır (1). 1902 yılında Frederick Stil; hiperaktivite, konsantrasyon güçlüğü, öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği ve davranış problemleri belirtilerini tanımlamıştır (2).

1.Dünya savaşı sırasında influenza ensefaliti epidemisi sonrası çocuklarda Still’in tanımladığı belirtiler görülmüş ve Hohman tarafından 1922’de ‘Organik Dürtüsellik’ tanımı getirilmiştir (2). 1947 yılında Strauss ve ark. hiperaktivite, dürtüsellik ve dikkat eksikliğini tanımlayarak bunun organik zeminli bir bozukluk olduğunu belirtmişlerdir. ICD-9 (WHO,1965) ve DSM-II (APA,1968) de bu belirtiler daha bilimsel anlamda sınıflanarak ‘çocukluk çağı hiperkinetik sendromu’ olarak tanımlanmıştır. DSM-III sınıflama sisteminde (APA,1980) ‘Dikkat Eksikliği Bozukluğu’ olarak tanımlanmış ve hiperaktiviteli, hiperaktivitesiz olarak iki sınıfa ayrılmıştır. DSM-III-R (1987,APA) da ‘Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu’ olarak ele alınarak 14 semptom sıralanmıştır. Tanı koymak için 8 belirtinin olmasının yeterli olduğu belirtilmiştir.

DSM-IV’te (APA,1994) bugünkü tanımlaması yapılmış ve ‘dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu’ tanımlaması getirilmiştir. DSM-IV (APA-1994) tanı kriterlerine göre ‘Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranım Bozuklukları’ spektrumu içinde yer almıştır ve 9 dikkat eksikliği, 6 hareketlilik, 3 tane impulsivite belirtisi sıralanmıştır

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB); belirtileri 7 yaşından önce başlayan, dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik belirtileri gösteren süregelen bir bozukluktur.

DSM-IV-TR'da (APA, 2000) kriterler aşağıdaki gibidir.

A) Aşağıdailerden (1) ya da (2) vardır.

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

Dikkatsizlik:

- a) Çoğu zaman dikkatini ayrıntılara veremez ya da okul ödevlerinde, işlerinde ya da diğer etkinliklerinde dikkatsizce hatalar yapar.
- b) Çoğu zaman üzerine aldığı görevlerde ya da oynadığı etkinliklerde dikkati dağınık.
- c) Doğrudan kendisiyle konuşulduğunda çoğu zaman dinlemiyormuş gibi görünür.
- d) Çoğu zaman verilen talimatları izleyemez ve okul ödevlerini, ufak tefek işleri ya da işyerindeki görevleri tamamlayamaz (karşıt olma bozukluğuna ya da yönergeleri anlayamamaya bağlı değildir).
- e) Çoğu zaman üzerine aldığı görevleri ve etkinlikleri düzenlemekte güçlük çeker.
- f) Çoğu zaman sürekli dikkat ve konsantrasyon gerektiren görevlerden kaçınır, bu tür işleri sevmez ya da bunlarda yer almaya karşı isteksizdir.
- g) Çoğu zaman üzerine aldığı görevler ve yapması gereken işler için gerekli olan (oyuncak, kalem, kitap, araç gereçler gibi) eşyalarını kaybeder.
- h) Çoğu zaman dikkati başka uyaranlar ile kolay bir şekilde dağınık.
- i) Günlük etkinliklerinde çoğu kez unutkanlık görülür.

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

Hiperaktivite:

- a) Çoğu zaman elleri, ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanıp durur.
- b) Çoğu zaman sınıfta ya da oturması gereken diğе durumlarda oturduğu yerden kalkar.
- c) Çoğu zaman uygunsuz olan durumlarda koşuşturup durur ya da tırmanır (ergenlerde ya da erişkinlerde öznel huzursuzluk duyguları ile sınırlı olabilir).
- d) Çoğu zaman sakin bir şekilde boş zamanlarını geçirme etkinliklerine katılamaz ya da oyun oynama zorluğu vardır.
- e) Çoğu zaman hareket halindedir ya da bir motor tarafından sürülüyormuş gibi davranır.
- f) Çoğu zaman çok konuşur.

Dürtüsellik:

- g) Çoğu zaman sorulan soru tamamlanmadan önce cevabını yapıştırır.
- h) Çoğu zaman sırasını bekleme güçlüğü vardır.
- i) Çoğu zaman bakalarının sözünü keser ya da yaptıklarının arasına girer (ör. Başkalarının konuşmalarına ya da oyunlarına burnunu sokar).

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

C) İki ya da daha fazla ortamda semptomlardan kaynaklanan bir bozulma vardır (ör. Okulda (ya da işte) ve evde).

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

E) Bu semptomlar sadece bir Yaygın Gelişimsel Bozukluk, Şizofreni ya da diğer bir psikotik bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklamaz (ör. Duygudurum bozukluğu, anksiyete bozukluğu, dissosiyatif bozukluk ya da bir kişilik bozukluğu).

DSM IV-TR (APA, 2000) DEHB'nin 3 alt tipinden bahsetmektedir.

Alt Tipler:

- a) Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu, birleşik tip: Son altı ay boyunca hem A1 hem A2 tanı ölçütlerini karşılamışsa
- b) Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu, dikkatsizliğin önde geldiği tip: Son altı ay boyunca A1 tanı ölçütleri karşılanmış ancak A2 tanı ölçütleri karşılanmamışsa
- c) Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu, hiperaktivite-impulsivitenin önde geldiği tip: Son altı ay boyunca A2 tanı ölçütleri karşılanmış A1 tanı ölçütleri karşılanmamışsa.

EPİDEMİYOLOJİ

DEHB çocukluk çağında yaygın görülen bir psikiyatrik bozukluktur. Dünya genelinde yapılan çalışmalar %1 ile %20 arasında değişen farklı oranlar bildirmiştir. 1978 ve 2005 arasında tüm dünya bölgelerinde yapılan DEHB epidemiyoloji çalışmalarının sistematik 8 derleme ve metaregresyon analizi, DEHB dünya geneli birleştirilmiş prevalansını %5.29 olarak belirlemiştir (3). Tanı ölçütleri, bilginin kaynağı, tanı için işlevsel bozulmanın gerekliliği, coğrafi köken, DEHB prevalans oran farklılıkları ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (3). Ayrıca yapılan çalışmalar DEHB'nin erkeklerde kızlara göre daha sık görüldüğünü göstermiştir. Toplum tabanlı çalışmalar erkek: kız oranının 1:1 ile 3:1 aralığında değiştiğini, klinik tabanlı çalışmalar ise bu oranın 9:1'e kadar yükseldiğini göstermiştir (4). DEHB'li çocukların büyük çoğunluğu (%60- 85) ergenlik döneminde de DEHB kriterlerini karşılamaya devam etmektedir (5). Birleşik Devletler'de yaklaşık 10.000 kişide yapılan National Comorbidity Survey çalışmasında erişkin DEHB prevalansı % 4.4 olarak saptanmıştır (6).

Türkiye'de yapılan epidemiyolojik bir çalışmada okul çağı çocuklarında sıklık %5 olarak bulunmuştur (7).

ETYOLOJİ

DEHB konusundaki mevcut bilgi bu bozukluğun etyolojisinde ailesel geçiş, genetik yatkınlık, nörobiyolojik disfonksiyon, monoamin anormallikleri ve çevresel etkenlerin rol oynadığını göstermektedir

a) Genetik geçiş ve Aile alışmaları:

DEHB açısından yapılan genetik çalışmalar, ikiz çalışmaları, aile alışmaları DEHB'nin temel nedeninin genetik olduğunu belirtmektedir (8). Yapılan kromozom analizleri sonucu, 16p13 bölgesi ve 17p11 bölgesi en riskli bölgeler olarak görölmektedir. Üzerinde en fazla durulan genler DRD4 ve DAT1 genleridir ancak henüz bu genlerin etkisi konusunda bir şey söylemek mümkün değildir (9)

Bu alanda yapılan moleküler genetik incelemelerinden elde edilen veriler sonucu daha önce aynı varyantları çalışılmış 8 gen tanımlanmıştır, 7 tanesi DEHB ile istatistiksel olarak anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (dopamin 4 ve 5 reseptör geni, dopamin transporter gen, dopamin beta hidroksilaz gen, serotonin transporter gen, serotonin 1B reseptör ve sinaptozomal protein 25 gen) (8). Tek gen hastalığı olmaktan çok poligenetik kalıtımın ön planda olduğu düşünülmektedir.

Ülkemizde yapılan bir genetik çalışmada Zoroğlu ve ark. (2003) 70 DEHB'li ocuk ve 100 sağılıklı kontrol grubunda 5-HT2A geni T102C ve 1438 G/A polimorfizmine bakmıştır, 5-HT2A geni T102C ve 1438 G/A polimorfizmi için iki grup arasında fark saptanmamıştır (9). Yine Zoroğlu ve ark.'nın (2002) baska bir çalışmasında ise 71 DEHB'li çocukta ve 128 sağılıklı kontrol grubunda serotonin transporter gen 5-HTTLPR S/S polimorfizmi DEHB'li hastalarda kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur (10).

Evlat edinme ve ikiz çalışmaları ile, DEHB kalıtımı yaklaşık olarak %80 (%50-%98)

olarak bildirilmektedir (11). İkiz çalışmalarında tek yumurta ikizleri arası %51 konkondars bildirilmiştir, çift yumurta ikizlerinde ise bu oran %30 dur (12).

DEHB'li çocukların kardeşlerinde DEHB görülme sıklığı, normal popülasyona göre 2-3 kat artmış durumdadır. Evlat edinilen çocuklarla yapılan çalışmalar sonucunda biyolojik anne-babalarda DEHB görülme sıklığı anlamlı olarak fazla bulunmuş (13).

DEHB'li çocukların akrabalarında DEHB oranı %25 bulunmuştur, ayrıca DEHB'li çocukların anne babalarında DEHB belirtileri, alkol kullanımı ya da herhangi bir psikiyatrik tablo görülme oranı yüksek bulunmuştur (13)

b) Nörokimyasal Çalışmalar:

Bu alanda yapılan çalışmalara ve dopaminerjik ve noradrenerjik sistemdeki anomalilerin semptom oluşumunda rolü olduğuna dair edinilen verilere rağmen, DEHB nörobiyolojisi tamamen anlaşılabilmiş değildir (9).

Dopamin, DEHB ile en fazla ilişki kurulan nörotransmitterdir. Kortikal-striatal talamik-kortikal bölgeler (DEHB ile ilgili bölgeler) dopamin konsantrasyonunun yüksek olduğu bölgelerdir. Dopamin prefrontal korteks fonksiyonlarını D1/D5 ve D4 reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirmektedir.(14).

Makul DA düzeyleri prefrontal korteks işlevleri için gerekliken, strese maruziyet sırasında oluşan yüksek düzeyde DA salınımı, cAMP/protein kinaz A hücre içi sinyal mekanizmaları yoluyla çalışma belleğini bozar. Özellikle D1-benzeri bileşikler çalışma belleğini iyileştirmede daha etkin görülmüştür, Stimulan ilaçlar sinaptik aralıkta katekolaminlerin salınımını artırır ve geri alımını bloke ederler. Dopamin seviyesindeki bozulmaların ise hiperaktivite, dikkat sorunu, diskinezi, tikler ve kendine zarar verme davranışını ortaya çıkardığı bilinmektedir (14).

DEHB tedavisinde kullanılan bütün ilaçların artmış dopamin salınımı ve indirekt olarak artmış locus coeruleus noradrenerjik inhibisyonu özelliklerini paylaştıkları yapılan çalışmalarda gözlemlenmiştir (15).

Norepinefrin, bilişsel ve hücresel düzeyde postsinaptik $\alpha 2A$ reseptörleri üzerinden etki ederek prefrontal korteks işlevlerini iyileştirir. DEHB tedavisinde kullanılan $\alpha 2A$ agonistleri olası teröpotik etkilerini davranışın prefrontal korteks kontrolünü güçlendirerek yapmaktadır (14).

c) Nörogörüntüleme Çalışmaları:

Nörogörüntüleme yöntemleri, psikiyatrik bozuklarla ilgili değerli bilgiler vermektedir, Ancak tanı koydurma özellikleri yoktur. Prefrontal korteksin çeşitli bölümlerinin incelendiği çalışmalarda DEHB olgularının en az bir bölgede daha düşük volüme sahip olduğu saptanmıştır. Bu olgularda yapılan en önemli beyin görüntüleme çalışması Castellanos ve ark. (2002) tarafından gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bulgular, ilk değerlendirmede DEHB olgularının tüm beyin bölgelerinde hacimsel ölçümlerin kontrol grubundan küçük ve bu farkın önceden stimülan tedavisi almamış olgularda daha belirgin olduğunu göstermiştir (16). İzlemde DEHB olgularının striatum dışındaki bölgelerde volüm düşüklüğünün devam ettiği, DEHB olgularının beyin gelişiminin kontrollere benzer seyrettiği, ancak kontrollerdeki düzeye ulaşamadığı saptanmıştı (16). Bu çalışma, stimülan tedavinin beyin gelişimini olumlu etkiliyor olabileceğini ve yaşla değişen beyin volümlerinin, belirtilerin değişimi ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (16). Bir fonksiyonel MRI çalışmasında da sağ inferior prefrontal, anterior singulat ve striatal aktivasyonlarda azalma saptanmıştır (17). Single photon emission computed tomography (SPECT) yöntemi kullanılarak uygulanan ilk fonksiyonel görüntüleme çalışmasında, DEHB'li çocukların striatal bölgelerinde kan akımının azalmış olduğu öne sürülmüştür; ancak daha sonra bu çalışmaya katılan hasta sayısının yeterli olmadığı ve SPECT rezolüsyonunun düşük olduğu yönünde eleştiriler gelmiştir (17).

Zametkin ve arkadaşları (1990) pozitron emission tomography (PET) tekniği kullanarak ergen ve erişkin DEHB tanılı bireylerde global serebral metabolizmanın azaldığını göstermişlerdir. Bu çalışma DEHB olgularında yapılan ilk büyük çaplı PET çalışmasıdır. Buna ek olarak; kadın ve erkek DEHB olgularında farklı beyin metabolizması bulguları tespit edilebileceği düşünülmüştür (18). Bununla birlikte, metilfenidat verilerek yapılan diğer çalışmalar frontal bölgede serebral metabolizma ve perfüzyonun arttığını göstermişlerdir (17,19).

Özet olarak DEHB hastalarında gözlenen yapısal beyin anomalilerinin frontal korteks, serebellum ve 12 subkortikal yapılarda hacim azalması ve işlevsel olarak da inhibisyon kontrolü sırasında dorsal anterior singulat kortekste hipofonksiyonu içerdiği anlaşılmaktadır (20). Her ne kadar DEHB'li hastalarda belirgin hipodopaminerjik durumun altında yatan nedenin aşırı DAT

olduğuna dair fazla sayıda kanıt bulunsa da bu durumun tersini ifade eden yakın tarihli çalışmalar da gündeme gelmiştir (21,22). DAT'taki değişimlerin DEHB patofizyolojisine olan katkılarını daha iyi anlayabilmek için öncelikle kortikal DAT düzeylerinin günümüzdeki PET tekniği kullanılarak saptanması için çok düşük kaldığını fark etmek gerektiği ifade edilmiştir (23).

d) Nörofizyolojik alışmalar:

DEHB olan çocuklarda yapılan nörofizyolojik çalışmalarda, elektroensefalografi (EEG) paternleri incelenmiş ve bir kısmında epileptiform deşarjlar tespit edilmiştir. Bir çok alışma DEHB'li ocukların EEG'lerinde %5-7 oranında epileptiform deşarjların görüldüğünü ileri sürmüştür (24) Epileptiform aktivitenin nöronal gelişimi ve fonksiyonu bozarak geçici ya da kalıcı davranışsal, kognitif bozukluğa yol açtığını iddia etmişlerdir.

e) Nöropsikolojik alışmalar:

DEHB'de yürütücü işlevler (executive function) olarak adlandırılan inhibisyon kontrolü, dikkatin düzenlenmesi, bir konudan diğerine geçiş yapabilme, çeldiricilere karşı koyabilme ve çalışma belleği ile ilgili fonksiyonlarda bozukluk olduğu gösterilmiştir (25) ve özellikle cevap inhibisyonu, vijilans, çalışma belleği ve planlamada bozukluk olduğu bildirilmektedir (26).

f) Nöroplastisite kuramı ve nörotrofik faktörler

Nöroplastisite; beyindeki nöronların ve bu nöronların oluşturdukları sinapsların çeşitli çevresel uyaranlara bağlı olarak yapısal özellikleri ve işlevlerindeki değişikliklerdir. Bu değişiklikler değişik ortam şartları altında bazen hastalıklara neden olabileceği gibi bazen de önemli santral fonksiyonların gelişebilmesine ve hastalıkların iyileşebilmesinde de rol

oynamaktadır. DEHB'nin nörogelişimsel bir bozukluk olması nedeniyle, nöronal sağkalım ve farklılaşma, sinaptik etkinlik ve nöronal plastisitede rolü olan nörotrofik faktörlerin bu karmaşık hastalığın etyolojisi için güçlü adaylar olduğu söylenmektedir (27). Preklinik çalışmalar BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör)'nin ortabeyin dopaminerjik nöronlarının sağkalım ve farklılaşmasında anahtar role sahip olduğunu in vivo (28) ve in vitro (29) olarak göstermiştir. Ortabeyin dopaminerjik sistemi DEHB patogeneğinde önemli olduğundan (30)13 azalmış ortabeyin BDNF aktivitesinin ortabeyin dopaminerjik disfonksiyonuna bunun da DEHB'ye yol açabileceği önerilmiştir (31).

g) Diğer Faktörler

DEHB etyolojisinde rol oynayan diğer faktörler;

- Perinatal stres ve düşük doğum ağırlığı
- Travmatik beyin hasarı
- Hamilelikte sigara içimi
- Ciddi erken deprivasyondur (32).

Buna ek olarak; toksinler (kurşun ve çeşitli besin katkı maddeleri) ve DEHB olan çocuklarda artmış vitamin ve besin gereksiniminin de bilimsel verilerle doğruluğu tam olarak desteklenmese de DEHB etyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (33). Aşırı seviyedeki kurşun yüksekliği bazı durumlarda ölümcül olabilen ciddi bir ensefalopatiye yol açabilir. Kesin tanı konulan kurşun zehirlenmeleri genellikle nörolojik ve psikolojik bozukluklar ortaya çıkarır (34). Kurşun zehirlenmesinde dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik, huzursuzluk gibi belirtiler görülebilmektedir (35). Ancak pek çok DEHB olan çocuk kurşunla hiç temas etmediği gibi, yüksek miktarlarda kurşunla temas eden bazı çocuklarda da bu belirtiler görülmemektedir.

Otoimmün nedenlerin de DEHB etyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Antinöronal antikorlara bağlı olarak oluştuğu düşünülen MSS disfonksiyonunun prototipi Sydenham koresinde, DEHB ile uyumlu olan dürtüsellik, dikkat süresinin kısalığı ve konsantrasyon güçlüğü görülmektedir. Bu çalışmalar Grup A (beta) hemolitik streptokok enfeksiyonlarıyla hiperaktivitenin birlikte olabileceğini ortaya koymaktadır (36).

Bakteriyel ya da viral menenjit sonrası dikkat ve davranış sorunlarının ortaya çıkabileceği bildirilmiştir. Bu gibi durumlarda dikkat eksikliğinin ortaya çıkış şekli tam olarak bilinmemektedir (37). Beyin tümörü nedeni ile ameliyat olan ya da radyoterapi uygulanan

olguların pek çoğunda ikincil bilissel etkilenme gerçekleşir. Hafızada ve uyarılabilirlikte azalma, dikkat eksikliği sıklıkla ortaya çıkar. Bu olgularda uyarıcıların olumlu etkisi olabilir ancak yaygın görüs, ciddi nöral hasarı olan olgularda uyarıcılara cevabın kötü olduğu seklindedir (38). Frajil-X gibi bazı genetik bozukluklarda sıklıkla es zamanlı DEHB bulunabilir, bu durumun birlikteliğinde uyarıcı ilaçların iyi sonuçları ile ilgili yayınlar bulunmaktadır (39).

KOMORBİDİTE VE EŞLİK EDEN BOZUKLUKLAR

Çalışmalar göstermektedir ki, DEHB’li çocukların %54-84’ü karşıt olma/karşıt gelme ve davranım bozukluğu kriterlerini de karşılamaktadır, %25-35 oranında öğrenme güçlüğü ile birliktelik görülmektedir, anksiyete bozuklukları ise DEHB’li olguların 1/3’üne eşlik etmektedir (40).

Obsesif-kompulsif bozukluk tanılı çocukların %30’u komorbid DEHB tanısı almaktadır, DEHB’li çocuklarda ise obsesif-kompulsif bozukluk görülme oranı %16’dır (40), Öğrenme güçlüğü olan çocukların sınıf içerisinde ve belli durumlarda gösterdikleri dikkat dağınıklığı ve huzursuzluk, DEHB ile ayırt edilmelidir, ayrıca DEHB’li çocukların da okul başarısının düşük olması tanıyı güçleştirmektedir (42).

DEHB ile tik bozuklukları arasında komorbidite sıkça vurgulanmıştır. DEHB’li olgularda tourette sendromu görülme oranı %25 tir ve tourette sendromu olan olgularda DEHB görülme oranı %60-70’tir (43).

DEHB tanılı adolesanlar arasında sigaraya erken yaşta başlama ve madde kullanım oranı, DEHB tanısı almayanlara göre anlamlı oranda fazladır (44).

DEHB'li çocuklarda depresif bozukluk eşlik etme oranı %29 'dur (40). Bipolar bozukluk tanısı almış olan çocukların yaklaşık %11-75'i hiperaktivite ve dikkat eksikliği bozukluğu tanısı almaktadır, yine hiperaktivite ve dikkat eksikliği bozukluğu tanısı almış olan çocukların da yaklaşık %7-23'ü bipolar bozukluk tanısı almaktadır (45,46).

TEDAVİ

DEHB özetlenebilir. Tedavisinde seçenekler farmakoterapi ve davranışçı terapiler olarak

a) Farmakoterapi:

DEHB tedavisinde günümüze kadar MSS stimulanları (metilfenidat, dekstro-amfetamin, pemolin), trisiklik antidepresanlar, MAO inhibitörleri, klonidin gibi ilaçlar kullanılmıştır (47). Günümüzde DEHB'nin tedavisinde psikostimülanlar ilk farmakolojik seçenek olmaya devam etmektedir. DEHB tedavisi için ilaç alan çocukların büyük bir yüzdesi stimulan kullanmaktadır ve geçtiğimiz son 20 yılda metilfenidatın DEHB tedavisinde kullanımı gittikçe artmaktadır (48). DEHB'nin tedavisinde sık olarak kullanılan metilfenidat, semptomimetik ve psikostimülan etki gösteren bir ilaçtır. Özellikle katekolaminlerin geri alımını bloke eder ve bu santral etkisini daha çok dopamin aracılığıyla yapar (48). Yapılan kapsamlı bir çalışmada (MTA-Multimodal Treatment Study of Children with ADHD), ilaç tedavisi, davranışsal terapi ve ikisinin bir arada uygulanması karşılaştırılmıştır. MTA çalışması (1999), yaşları 7-9 arası 579 çocukla stimulan kullanımından on dört ay sonraki sonuçları elde etmiş, ilaç tedavisinin ve kombine tedavinin tek başına davranışçı terapi uygulamaktan daha etkin olduğunu göstermiştir (49).

Stimulanlar:

Amfetamin:

Etkisini daha çok presinaptik dopamin ve noradrenalin terminallerinden katekolamin salınımını arttırarak gösterir (Adderall, Adderall XR, Dexedrine, Methamphetamin) (47).

Metilfenidat:

Dopamin ve noradrenalin reuptake inhibisyonu yaparak özellikle striatumda sinaptik aralıkta katekolamin miktarını arttırarak etki ederler. Striatal bölge sinaptik dopamin miktarındaki artış striatal-frontal yol aracılığıyla prefrontal kortikal fonksiyonların artmasında rol oynar (Methylphenidat, Dexmethylphenidat, Ritalin SR, OROS- metilfenidat) (50).

Tektaş Eyaleti Sağlık Hizmetleri Departmanı (Tektaş Department of State Health Service, DSHS) tarafından geliştirilen DEHB tedavi algoritması aşağıdaki gibidir (51):

1. seçenek stimulan tedavisi.
2. seçenek alternatif stimulan tedavisi.
3. seçenek Atomoksetin
4. seçenek Bupropion veya trisiklik antidepresanlar
5. seçenek alternatif tedaviler
6. seçenek Alfa agonistler

b) Non-farmakolojik Tedaviler:

Psikososyal eğitim, DEHB tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. DEHB tanısının sadece çocuklar üzerinde değil aileleri üzerinde de etkisi vardır. Bu etkiler hem olumlu hemde olumsuz olabilir. Hastalığın tedavisi ve gidişatı aileler tarafından merak edilen konulardandır. Bu nedenle tedavinin planlanması aile ve çocuk ile birlikte yapılmalıdır ve tedavi esnasında da aktif bir bilgilendirme yapılmalıdır (52).

DEHB tanısı konulmuş çocuklarda aile ilişkileri genel olarak olumsuz ve engelleyicidir. DEHB'li çocuklar diğer çocuklara göre aileleri tarafından daha fazla uyarılırlar. Bu nedenle ilaç dışı tedaviler içerisinde aile tedavisini eklemek gerekmektedir (52,53). Genellikle ortalama 1–2 saatlik 10–20 seans süren, DEHB hakkında bilgi veren, çocuğun yanlış davranışlarına daha dikkatli yaklaşmayı öğreten, ailelere yönelik eğitim programı uygulanmaktadır (54).

Bilişsel davranışçı tedavinin yardımıyla DEHB tanısı almış çocukların kendilerini ve davranışlarını kontrol etmeleri sağlanır. Verilen ödevler ve yapılan alıştırmalar sayesinde öfke dışı vurum davranışları ve sosyal durumlarla ilgili problem çözme yöntemleri öğretilir (55).

DEHB'de etkilenmiş alanlardan biri de sosyal becerilerdir ve bu alan tedaviye karşı oldukça dirençlidir. Sosyal eğitim çocuğun iletişim kurma becerilerini kendi sosyal çerçevesinde arttırmayı hedefler. Genellikle çocuğun kendi yaş ve okul grubundan oluşan küçük gruplarda bilişsel davranışçı teknikler kullanılarak sosyal eğitim gerçekleştirilir (55,56).

GİDİŞ VE SONLANIŞ

DEHB olan çocuklarda belirtiler 7 yaş öncesi başlar ve kronik bir gidişat gösterir. DEHB tanısı alan çocukların %30 ila %80'i adolesan dönemde de hiperaktivite belirtileri gösterir, % 65'i erişkin dönemde devam eder (47). Ailede DEHB öyküsü olması, eşlik eden davranım bozukluğu, duygudurum bozukluğu, anksiyete bozukluğu olması DEHB semptomlarının uzun süre devam etmesi için risk faktörleridir (32). Adolesan ve erişkin dönemde suça eğilim ve antisosyal kişilik bozukluğu, uzun süreli izlem çalışmalarında %25-%40 oranında gözlenmiştir (57). Özellikle de önceki davranım bozukluğu tanısı alan erkek çocuklarda daha sıktır ve karşıt olma ve agresif davranışların gözlenmesi kötü prognostik bulgudur (58).

DEHB tanısı almış olan çocukların normal kontrol grubuna göre adolesan dönemde daha fazla oranda uyuşturucu maddeleri denedikleri ve daha fazla oranda sigara kullandıkları bilinmektedir, genel popülasyondakinden yüksek olarak %30 oranında madde kullanımı bildirilmektedir (57).

TOXOPLASMA

Toxoplasma gondii toksoplazmoz hastalığının etkenidir. Son konağı evcil kediler veya kedigil ailesinin diğer üyeleridir, ara konağı ise insan ve diğer memelilerdir.(59)

Apicomplex gurubundaki *Toxoplasma* cinsinin insan, diğer memeliler ve kanatlılarda yerleşip hastalık etkeni olabilen tek türü *Toxoplasma gondii* (*T.gondii*)'dir. *Toxoplasma gondii* ilk kez Nicolle ve Manceaux isimli araştırmacılar tarafından, Kuzey Afrika'da 1908 yılında *Ctenodactylus gundi* denilen bir kemiricide görülüp tanımlanmıştır. Bu protozoonun

yaşam döngüsü ancak 1960'lı yıllarda tam olarak açıklığa kavuşmuştur. Buna göre *T.gondii*'nin son konağı kedi ve kedigiller, ara konağı ise başta insan olmak üzere çeşitli omurgalı canlılardır. Parazit ara konaklarda eşeysiz, son konağın bağırsak epitel hücrelerinde hem eşeyli hem de eşeysiz olarak çoğalır1.

Toxoplasma gondii zorunlu hücre içi parazittir. Çok defa hücre içinde, nadiren de hücre dışında tek tek, ikiye veya küçük ya da kalabalık gruplar halinde bulunur.(60)

Parazitin üç şekli vardır:

- A. Takizoit (trofozoit = endozoit); hızlı çoğalan form
- B. Bradizoit (kistizoit); doku kisti içinde yavaş çoğalan form
- C. Ookist; yalnızca kedi dışkıсында bulunan form(61,62)

Takizoitler:

Takizoitler (tachos = hız, Yunanca) Frenkel tarafından ara konakların her çeşit hücrelerinde ve son konakların bağırsakları dışında saptanmıştır. Takizoitler aynı zamanda trofozoit olarak da tanımlanmaktadır. Endodiyozoitler veya endozoitler gibi sinonim adları bulunmaktadır. İnvaziv şekil olan takizoitler çabuk çoğalan formlardır ve akut enfeksiyon esnasında görülmektedir. Portakal dilimi, muz, yarım ay veya oval olup, bir ucu sivri diğer ucu yuvarlaktır. Bu yapılar kamçı, kirpik ve yalancı ayaklara sahip değildir. Hareketlerini kayma ve burkulma ile sağlar. Dört – 8 µm boyunda ve 2–4 µm enindedir. Apicomplexa kök altının özelliği olan konoid yapısı (spiral dizimli mikrotübüllerin üzerindeki polar cisim) etkenin hücrelere girişinde darbeleme işlevi görür.(62) Ayrıca *T.gondii*'nin salgıladığı bir madde bu girişi kolaylaştırır. Hücreye giren takizoitler ikiye bölünme veya endodiyogeni (iç tomurcuklanma) ile çoğalır. Trofozoit formlarında elektron mikroskobu ile yapılan incelemelerde, konoid, kutup halkası, toksonem, golgi aparatı, endoplazmik retikulum, lizozomlar, nukleus gibi yapılar içerdiği görülmüştür.(61,62,63)

Bradizoit:

Parazitin ikinci şekli olan bu doku kistleri yuvarlak veya yuvarlağımsı olup, 10 – 200 µm çapında olabilmektedir. Büyüklükleri değişik olan bu kistler içinde birkaç adet veya bazen

10,000 adet bradizoit bulunabilmektedir. Frenkel, doku kistleri içinde yavaş hareket eden bu organizmalara (brady = yavaş = Yunanca) bradizoit adını vermiştir. Bu yavaş hareketin nedeni metabolik işlevlerinin yavaş olmasıdır. Bradizoitlere aynı zamanda sistozoit de denilmektedir.(64)

Bradizoitler çoğalma şekilleri ve yapı olarak takizoitlere benzerler. Ancak onlardan farklılığı nükleuslarının arka uca daha yakın olması ve glikojen taneciklerini takizoitlere göre daha çok bulundurmasıdır. Kist duvarı pepsin ve tripsin ile parçalandığında serbest kalan parazitlerin pepsin-HCL karışımı içinde 2 saat, tripsin içinde 6 saat canlı kalabildikleri, böylece normal sindirim periyodunda midede ve hatta daha uzun süre de duodenumda canlılıklarını yitirmedikleri bildirilmektedir. Ancak 61 °C nin üstünde 4 dakikada, ışınlama ile (25 rad'dan daha fazla) veya -20 °C de 18–24 saatte dondurularak öldüğü, 4 °C de ise 2 ay kadar canlılığını koruduğu tespit edilmiştir.(61,62)

Ookist:

Kesin konak olan kedilerin, vaşakların ve bazı kedigillerin dışkılarıyla çıkartılan ookistler oval, 11–14 µm büyüklüğünde olup, iki tabakalı bir duvarla çevrilidir. Enfektan olabilmesi için ookistin olgunlaşması (sporulasyonu) gerekmektedir. Sporulasyon +4 °C de 2–3 günde, +15 °C de 5–8 günde oluşmaktadır. Ookistlerin oda ısısında aylarca canlı kalabildiği, 4 °C de canlılığını bir yıldan fazla sürdürebildiği, 65 °C de ise öldüğü saptanmıştır.(61,62,65)

Toxoplasma gondii hücre içi bir parazittir. Bu nedenle yapay besiyerlerinde üretilemez. Bu amaçla embriyonlu tavuk yumurtası, doku kültürleri ve deney hayvanlarında üretilmektedir. Uygun deney hayvanı beyaz fare ve tavşandır.(61)

Evrin:

Son konak:

Toxoplasma gondii enfeksiyonu en popüler insan zoonozlarının biridir. *Toxoplasma gondii*'nin son konağı olan kedi ve kedigiller, ara konak olan parazitli küçük kemirgenleri, parazitli etleri yiyerek doku kistleriyle enfekte olurlar ve bu şekilde mide ve ince bağırsakta bradizoitler serbestleşir. Son konakta, aseksüel çoğalma döneminin sonu seksüel dönemin başlangıcına işaretler. Bu hayvanların ince bağırsak epitel hücrelerinde önce şizogoni (aseksüel çoğalma) ve daha sonra sporogoni ile seksüel çoğalmalarını sürdürürler. Daha sonra enfekte epitelyum hücreleri parçalanır ve sporsuz ookistleri içeren salgıları intestinal kanala dökülür ve bu şekilde milyonlarca olgunlaşmamış ookist enfekte hayvan dışkıyla dış ortama salınır. Ookistler dış ortamda, uygun ısı, nem ve oksijen varlığında 1–5 günde olgunlaşırlar ve içinde iki sporokist, bunların içinde de dörder tane sporozoit oluşur. Bu durumdaki ookist olgundur ve gerek insan, gerekse diğer ara konaklar için bulaşıcıdır¹, Kedilerin ookist çıkarması birinci haftanın sonundan üçüncü haftaya kadar devam eder ve her gram dışkı milyonlarca ookist içerir²⁴. Sporlanan *T.gondii* ookistleri, suda 4 °C'de en az 45 ay, toprakta ise 18 ay infektifitelerini devam ettirebilirler.⁽⁶⁶⁾

Ara konak:

Toxoplasma gondii'nin aseksüel evresi olan takizoit ve bradizoitler hem insan hem de hayvanlarda hastalık oluşturabilirler. Birinci aseksüel form olan takizoitler, makrofajlar dahil tüm hücreleri enfekte edebilir ve bu hücrelerde hızlıca çoğalarak ölümlerine neden olurlar. İkinci aseksüel form ise bradizoitler olup, farklı dokularda yavaşça çoğalırlar ve kistler oluştururlar. Takizoitin replikasyonu akut hastalığa neden olurken, bradizoitler kist içinde uzun süre, yavaşça yaşamını sürdüren ve latent enfeksiyondan sorumlu olan formdur. Kistler nedeniyle dokuda bir inflamasyon ortaya çıkmaz ve hücre görevini çok fazla etkilemez ancak, bu kistlerin parçalanması sonucu ortaya çıkan bradizoitler takizoitlere dönüşüp nekroz ve inflamasyona neden olurlar. Bu şekilde bradizoitler kronik enfeksiyonlarda kistlerin oluşmasından sorumludur¹, Bradizoitlerin, ookistlerle enfeksiyondan sonra en erken 6-7 günde oluştukları bildirilmiştir⁽⁶⁷⁾ Doku kistleri sinir ve kas dokularına yüksek afinite gösterirler ve predominant olarak santral sinir sisteminde bulunurlar. Ayrıca konağın göz, iskelet ve kardiyak kaslarında, daha az oranda akciğerler, karaciğerler ve böbreklerde bulunurlar.^(67,68) Doku kistleri ara konakta yaşam döngüsünün son aşamasıdır ve enfeksiyözdürler. Bazı ara konak türlerinde ömür boyu kalırlar, ancak bu devamlılığın mekanizması bilinmemektedir. Bazı araştırmacılara göre, konakta doku kistleri periyodik olarak

parçalanırlar. Açığa çıkan bradizoitler takizoitlere dönüşüp yeni konak hücrelerine girerler ve tekrar bradizoitlere dönüşerek yeni doku kistlerini oluştururlar.(69) Bu yüzden bu doku kistlerinin hem diagnostik, hem de immün sistemi baskılanmış kişilerde parazit kaynağı olarak önemi vardır.(59)

Epidemiyolojisi ve Bulaşması:

Toxoplasma gondii, insan dahil, hemen hemen bütün memelileri ve bütün kuşları enfekte edebilir. İnsandan ve hayvanlardan izole edilen suşlar arasında morfolojik veya antijenik bir fark bulunmamıştır. Enfeksiyon çok defa belirtisiz seyreder bu nedenle klinik belirti veren hasta sayısının az olmasına karşılık, kanlarında antikor bulunanların oranı çok yüksektir.(60) Amerika Birleşik Devletlerinin farklı bölgelerinde yapılan serolojik incelemeler sonucu insanların %5-50'sinin serum örneklerinde antikor bulunmuştur.(65,59) Sıcak nemli yerlerde kuru yerlere oranla daha yüksek olarak bulunduğu bildirilmektedir.(62)

Toksoplazmozun birçok bölgede yaygın olmasının nedeni *T.gondii*'nin çeşitli türleri, etobur ve kuşlar gibi ot yiyen hayvanları da enfekte edebilme yeteneğine bağlıdır32. Bilindiği gibi enfeksiyonun insan ve hayvanlara bulaşmasında kedigiller ailesinden ev kedilerinin rolü çok fazladır.

İnsan toksoplazmozunu için kaynaklar şunlardır:

1. Dışkıları ile ookist atan kediler
2. Parazitin takizoit ve bradizoitlerini içeren etler
3. Vücudunda paraziti barındıran anne
4. Toksoplazmozlu kişiden nakledilen kan ve doku

Toxoplasma gondii ve toksoplazmoz, yurdumuzun hemen her yöresinde, her yaş ve her sosyo-ekonomik grupta, kadın ve erkeklerde ve besi hayvanlarımızda yaygındır. Özellikle kadınlarda görülme oranı yaşla doğru orantılı olarak artmaktadır. Bunun da nedeni kadınların, hem kedi dışkısıyla, hem de bulaşlı etlerle temas etme olasılıklarının yüksek olmasıdır. Toplumda hemen her sosyo-ekonomik ve eğitim düzeyindeki kişilerin çiğ köfte, bat gibi

yiyeceklere düşkünlüğü de zaten bu yüksek oranı açıklamaktadır. Toplumlarda toksoplazmozun yaygınlığı %7 ile %94 arasında değişmektedir; hatta bazı ileri yaş gruplarında %100'e bile ulaşmaktadır. Genelde yaş ilerledikçe seropozitiflik ve hücrel bağışıklık oranı yükselmektedir¹.

Patogenez:

Toksoplazmoz konjenital veya sonradan kazanılmış olabilir. Organizmaya giren *T.gondii* her tip hücreyi enfekte edebilir ve hücre içinde çoğalır.(60,65) İnsanda ve hayvan modelinde toksoplazmoz enfeksiyonunun seyrini etkileyen birçok faktör bulunmaktadır, bunlardan; alınan doz, organizmanın virulansı, genetik durum, cinsiyet, yaş ve kişinin bağışıklık durumu en önemlilerindendir. Ayrıca stresle ilişkili olan hastalıklar ve bağışıklığın baskılanması gibi durumlar konağın *T.gondii*'ye karşı duyarlılığını artırabilir.(62,70,71) Kuluçka dönemi 1–3 hafta kadardır²¹. Enfeksiyonun primer olarak ağız yolu ile girip enfeksiyonun ilerlemesi ile gastrointestinal sistemden lokal lenf organlarına ve sonrada diğer organlara yayıldığı farelerde kanıtlanmış olmakla birlikte insanda bu basamakların tümü gösterilememiştir². Fareler tarafından alınan bradizoitler ilk olarak ince bağırsak epitelyum hücrelerine lokal invazyon yaparlar. Takizoitler birçok hücreyi aktif olarak invaze etme yeteneğine sahiptirler ve parazitoform vaküollerde replike olabilirler. Bu vaküoller içinde parazit proteinleri salgılanır, bu protein normalde konak hücreleritarafından salgılanan ve fagozom maturasyonundan sorumlu olan proteinlerin salgılanmasını engeller, bu şekilde lizozom füzyonunu engellemiş olurlar.(62)

İn vivo olarak bradizoitler hızlıca takizoitlere dönüşürler. İn vitro ise bradizoit kistlerinin oluşması için farklı yöntemlerle enfekte hücrelere stres uygulanabilir ki bunlar pH ve ısı değişikliği veya değişik mitokondiriyal zehirler olabilir.(72)

Enfeksiyonun lokal başlangıç bölgesinden yayılmasında lamina propria'da bulunan monositlerin enfeksiyonu anahtar rol oynar. Hem insan hem de farelerde bu hücreler *T.gondii* replikasyonunu sağlayarak parazitin çok farklı dokulara yayılmasından sorumludurlar. Takizoitler akut enfeksiyonda, başta kalp kaslarında olmak üzere, karaciğer, dalak, lenf

düğümleri ve merkezi sinir sisteminde bulunurlar. İlk patolojik lezyon parazitli hücrelerin ölümüne bağlı olarak gelişen nekrozla birlikte ciddi akut iltihabi reaksiyondur. Hastalığın seyri esnasında çok sayıda lenfosit infiltrasyonu görülür fakat gerçek granülom oluşmaz. Eğer konak takizoitlerin replikasyonunu etkili olarak kontrol edebilirse dokular skar bırakmadan yenilenir ve kistleri içeren uzun ömürlü bradizoitler asemptomatik olarak kalırlar.(72)

KLİNİK BELİRTİLER

Toxoplasma gondii fırsatçı bir patojendir, kişilerin ona karşı direnci farklıdır. İnsanın en duyarlı olduğu yaş fetüs dönemidir. Bu dönemdeki bulaşma çoğunlukla ölümle sonuçlanır. Daha ileri yaşlarda veya erişkinlerde enfeksiyon sessiz seyredebileceği gibi, olguların %10'nun kendiliğinden iyileştiği bildirilmiştir. Konjenital, transplasental enfeksiyonlarda veya bağışıklığı baskılanmış hastalarda enfeksiyon çok ağır seyreder.(73)

Doğumdan sonra (edinsel) toksoplazmoz:

Çocuk ve yetişkinlerde (hamile kadınlar dahil) *T.gondii*'nin oluşturduğu primer enfeksiyon hastaların % 90'ında asemptomatik seyreder. Olguların %10'u kendinden iyileşir ve spesifik olmayan hastalık oluşturur, nadiren tedavi gerektirir. Toksoplazmozun genel olarak tipik belirtileri servikal veya oksipital lenfadenopati (4–6 hafta kadar büyük kalır), lenf düğümlerinin sertleşmesidir. Bazı durumlarda da kroniklenfadenopatinin aylarca devam ettiği bildirilmiştir. Daha az sıklıkla miyokardit, polimiyosit, pnömonit, hepatit veya ensefalit gelişebilir. Genellikle hamile kadınlarda oluşan akut toksoplazmoz enfeksiyonu asemptomatik seyir gösterir.(62,74)

Konjenital toksoplazmoz:

Konjenital toksoplazmoz düşüğe, ölü doğuma, erken doğuma yol açabilir veya çocuk hasta olarak doğar ve hastalık belirtileri doğumdan hemen veya birkaç hafta sonra fark edilir. Annedeki enfeksiyon gebeliğin ne kadar erken döneminde olursa çocuğun enfekte olması ve bu enfeksiyonun ağır seyretmesi olasılığı o kadar artar. Başlıca belirtiler koryoretinit, serebral kalsifikasyon, hidrosefali veya mikrosefali, mikroftalmi, konvülsiyon, avuç içi ve ayak tabanları dışında papüler veya purpurik döküntüler, sarılık, hepatomegali ve splenomegalidir.

Sonradan kazanılmış toksoplazmoz akut, subakut veya belirtisiz seyredebilir. Kuluçka devri bilinmemektedir. Laboratuvar incelemeleri, erişkinlerde enfeksiyonun düşünüldüğünden çok fazla olduğunu, fakat çok büyük kısmının asemptomatik olduğunu göstermiştir. Sonradan kazanılmış toksoplazmoz klinik belirtilere göre lenfatik, serebral ve döküntülü toksoplazmoz olarak da sınıflandırmak mümkündür.(60)

Konjenital toksoplazmoz düşük, yeni doğan ölümü veya fetüs anomalisine neden olup, körlük ve zeka geriliğine neden olur. Her 10,000 düşük olgusunun 1-10'nun sebebi konjenital toksoplazmoz olarak bildirilmiştir²⁰. Fetüse *T.gondii*'nin neden olduğu enfeksiyonun etkisi, enfeksiyonun alındığı gebelik dönemine göre değişir.(69.75)

Konjenital toksoplazmoz enfeksiyonunda, gebelikte annenin tedavi verilmesinin, enfeksiyonun sıklığını ve şiddetini etkilemediği, ancak spiramisin vertikal bulaşı %60'a kadar indirdiği belirtilmiştir.(62) Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada konjenital toksoplazmozun oluşturduğu mali yükün yılda 7,7 milyar \$ olduğu bildirilmiştir. (76)

Oküler toksoplazmoz:

Toksoplazmik korioretinit, konjenital olarak veya doğum sonrası (akut enfeksiyon veya reaktivasyon sonucu) ortaya çıkabilir. Toksoplazmik korioretinit kişinin akut enfeksiyon geçirmesi veya akut enfeksiyonun salgını sonucunda gelişebilir. Erişkinlerde, korioretinit olgularının büyük çoğunluğu konjenital enfeksiyonun ileri yaşlarda ortaya çıkması veya reaktivasyonu sonucu görülmekte, ancak enfeksiyonun reaktivasyon mu yoksa akut enfeksiyon sonucunda mı oluştuğunu belirlemek zor olmaktadır⁴². Semptomatik bulgular hayatın ikinci ve üçüncü on yıllık döneminde en yüksek insidansa olup klinik olarak 40 yaşın üzerinde görülür. Karakteristik lezyon fokal nekrotizan retinittir. Fundusta sarımsı beyaz kümeler belirlenir. Kümelerdeki lezyonlar çeşitli yaşlardadır. İyileşme ile lezyonlar solar, atrofiye uğrar ve siyah pigmentler gelişir. Panüveit, korioretinite eşlik eder. Papillit, genellikle belirgin santral sinir sistemi hastalıkları ile birlikte dir. Edinsel toksoplazmik korioretinit unilateral, konjenital toksoplazmik korioretinit ise bilateral dir. Akut korioretinitte ağrı, fotofobi, göz yaşarması görülür. Makulanın enfeksiyona uğraması ile santral görme kaybı

gelişir. İnflamasyonun kaybolması ile görme düzelir. Göz dibi incelemesinde bilateral makuler enfeksiyon, korioretinal dejenerasyon, çabuk gelişen optik sinir atrofisi, vitreus ve humor aköz sıvılarının berraklığı gözlenir. Spesifik tedaviden sonra bile hastaların %13-30'unda korioretinit tekrarlayabilmektedir.(62,74)

HIV ve immün sistemi baskılanmış kişilerde toksoplazmoz:

Bu tabloda, hemen hemen tüm olgular kronik toksoplazmoz enfeksiyonunun reaktivasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Santral sinir sistemi tipik olarak toksoplazmoz enfeksiyonundan etkilenmektedir.(74) Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)'li hastalarda akut toksoplazmoz en sık beyinde toksoplazmik ensefalite, akciğerde pnömoniye ve gözde korioretinite neden olur. Çeşitli organların tutulması sonucu miyokardit, fokal pnömoni, hepatik nekrozun oluşabildiği toksoplazmozda, akut solunum yetmezliği ile beraber hemodinamik bozukluklar da bildirilmiştir. Toksoplazmoz saptanan AIDS hastalarının %70'inde 1 yıl içinde ölüm görülmüştür.(62)

AIDS'lilerde görülen oküler toksoplazmoz, latent enfeksiyonun reaktivasyonu şeklinde ortaya çıkmaktadır. İmmün sistemi baskılanmış AIDS'li olmayan olgularda konjenital enfeksiyona bağlı gelişen korioretinitte aktif lezyonlar eski skarlara yakın iken, AIDS'lilerde eski lezyonla ilgisi olmayan, daha geniş ve multiple lezyonlar görülmektedir. Lezyonların bu karakteri korioretinitin lokal reaktivasyonundan çok hematogen yayılmaya sekonder geliştiğini düşündürmektedir.(62)

İMMÜNOLOJİ

Toksoplazmoza karşı kişilerde iki temel bağışıklık söz konusudur; doğal bağışıklık ve kazanılmış bağışıklık. Bunlardan birincisinde kişi, *T.gondii* veya ürünleri ile hiç karşılaşmadan, parazitin vücudunda yerleşmesine karşı belli bir direnç gösterir. İkincisinde ise parazitin kendisi veya ürünleri ile yaşamının bir döneminde karşılaşmıştır, bu karşılaşma sonucunda da vücudunda parazite karşı bir takım savunma mekanizmaları gelişmiştir.

Doğal Direnç:

Bu tip dirençte yaş faktörü önemlidir. *Toxoplasma gondii* enfeksiyonuna karşı fetüs son derece duyarlı ve dirençsiz iken, ileri yaşlardaki çocuk ve erişkinler doğal dirence sahiptirler. Buna bağlı olarak da parazit ya vücutta yerleşemez veya yerleşse bile sessiz bir enfeksiyon oluşturur ya da kendiliğinden iyileşme görülür. İki yaşın üzerindeki olguların serumlarında fonksiyonu tam olarak bilinmeyen ısıya dayanıklı bir faktör olduğu fakat altı aydan küçük çocukların serumunda bu faktörün olmadığı tespit edilmiştir. Yardımcı faktör diye bilinen bu ürün Sabin- Feldman boya testi ile indirek immün floresan antikor testinin yapılması için gereklidir. Toksoplazmozda özgül olmayan hücresel bağışıklık mekanizmasının koruyuculuğu önem taşımaktadır. Bu bağışıklık mekanizması bozulmuş olanlarda ve bağışıklığı baskılayan ilaç alanlarda *T.gondii*'nin kolayca yerleştiği, hatta ölümlere neden olduğu görülmüştür¹. Furuta ve arkadaşları tarafından 2006 yılında yapılan bir çalışmada, ince bağırsakta bulunan TLR2 ve TLR4 reseptörlerinin (toll-like receptor) *T.gondii* enfeksiyonuna karşı doğal savunmada koruyucu rolünün olduğu bildirilmiştir.⁽⁷⁷⁾

Kazanılmış bağışıklık:

Enfeksiyonun kontrolünde antikorun rolü hücresel immünitinin sekonder etkisi olarak görülür. Doğal ve kazanılmış bağışıklık arasındaki denge toksoplazmoz immünpatogenezinde proinflamatuvar ve düzenleyici cevabı sağlar.⁽⁷²⁾

Hücresel cevap: *Toxoplasma gondii* enfeksiyonu IL-12, INF γ ve TNF α içeren proinflamatuvar sitokinlerin oluşumuyla karakterize olan, kuvvetli ve devamlı Th1 cevabı oluşturur. Bu sitokinler diğer bağışıklık mekanizmalarıyla birlikte takizoitlerin süratle replikasyonunu ve bunu takiben gelişen patolojik değişikliklerden konağı korumaktadırlar. Eritrositlerin invazyonundan sonra *T.gondii* intestinal lamina propria'daki antijen sunucu hücreleri enfekte eder ve geçici lokal Th1 cevabını indükler. Deneysel hayvan çalışmalarında intra epitelyal CD8+ lenfositlerin uzun süreli koruma sağladığı gösterilmiştir. Dendritik hücreler *T.gondii*'nin tekrarlamasına karşı bağışıklık cevapta önemli rol oynayabilirler. IL-12 salgılayan dendritik hücreler Th1 bağışıklık cevabının başlıca aktivatörüdür. Granülositler de IL-12'nin erken oluşumuna yardımcıdır. Aktive makrofajlar, hücre içi *T.gondii*'yi inhibe eder

veya öldürürler. Bununla beraber parazit enfeksiyonunun erken dönemlerinde bu etkiye kısmen karşı koyabilir. Duyarlaştırılmış CD4⁺ ve CD8⁺ T lenfositler, *T.gondii* ile enfekte hücrelere sitotoksik etki yaparlar. Proinflamatuvar (INF γ ve TNF α) ve anti-inflamatuvar (IL-10, Transforming growth factor- β) sitokinler bu cevabın dengelenmesinde rol oynarlar. Akut enfeksiyon esnasında $\gamma\delta$ T hücrelerinin oranı artmaktadır. Sağlıklı kişilerde etkili ve dengeli bağışıklık cevabı enfeksiyonu kontrol etmektedir. Olguların çoğunda organ zararı az olmakla birlikte enfeksiyon eradike edilemez. Bradizoit kistler çok az bağışıklık cevabı oluştururlar ve konakta hayat boyu kalabilirler. Konak bağışıklık fonksiyonunun değişmesi takizoitlerin replikasyonunu reaktifte edebilir. Bu durum hücrel bağışıklık mekanizması ile kontrol edilir. Eğer konak bu cevabı oluşturamazsa yaygın organ zararı ortaya çıkar.(72,74)

Antikor cevabı: Toksoplazmozda, bulaşmadan iki hafta sonra birçok *T.gondii* proteinlerine karşı oluşan IgG, IgM, IgA ve IgE antikorları saptanabilir.(74) *Toxoplasma gondii*'nin vücutta yerleşmesine bağlı olarak enfekte kişilerde antikor yapımı görülür.(61)

IgG: Bu tip antikorlar geç oluşur (1–2 ay içinde pik yapar), yavaş yükselir, sonra seviyesi yine yavaş yavaş düşer. Genellikle ömür boyu düşük bir seviyede (1/64 titre) pozitif olarak kalır.(65,78) Hamilelik öncesi herhangi bir titrede IgG pozitif olan kadınların toksoplazma enfeksiyonunu fetüse geçirmedikleri bildirilmiştir. Antikoru bulunmayan kadınlar ise enfeksiyon riski altında sayılırlar.(73)

IgM: Toksoplazmoz enfeksiyonunda ilk ortaya çıkan immunogloblin IgM'dir. Bu tip antikorlar 2–3 ayda en yüksek seviyesine ulaşır, sonra titresi düşmeye başlar. Bu nedenle, yeni başlamış enfeksiyonun saptanmasında tanısal değeri vardır. Erken oluşup, erken kaybolan komplemanı bağlayan antikorları saptayan kompleman birleşmesi deneyi bir diğer serolojik yöntemle birlikte yapılırsa tanısal değer taşır. İmmünesuprese hastalarda IgM antikorlarının saptanamaması nedeni ile IgA antikorlarının tanıda değer taşıdığı bilinmektedir. (61)

IgA: Klasik olarak, toksoplazmoz tanısı IgG ve IgM saptanmasına dayanırken, son zamanlarda özellikle konjenital ve akut toksoplazmoz tanısında IgA'ların son derece değerli olduğu bildirilmektedir³. IgA titresi parazite karşı birkaç ay hatta bir yıl kadar yüksek kalabilir. IgA'nın akut toksoplazmoz tanısında değeri az iken, fetüs ve yeni doğanlarda

enfeksiyonun tanımlanmasında önemlidir. IgM negatif saptanan bazı konjenital toksoplazmozlu yenidoğanlarda IgG ve IgA antikorları pozitif olarak tespit edilmiştir.(78)

IgE: Akut enfeksiyon geçiren yetişkinlerin, konjenital toksoplazmozlu yenidoğan ve konjenital toksoplazmik korioritenitli çocukların serumunda IgE antikor ELISA yöntemiyle saptandığı, IgM ve IgA'ya göre daha hızlı kaybolduğu bildirilmiştir. Son zamanda IgE'nin kazanılmış toksoplazmoz tanısında değerli olduğu belirtilmektedir.(78)

TANI:

Toksoplazmozda klinik belirtiler, özellikle doğumdan sonraki bulaşmalarda çok tipik değildir. Konjenital bulaşmada doğumda görülen koryoretinit, serebral kalsifikasyonlar, hidrosefali veya mikrosefali bu parazitoza işaret edebilir. Kesin tanı laboratuvar bulgularına göre konur. Laboratuvar toksoplazmozun tanısında aşağıdaki yöntemlerden bir veya birkaçı birden kullanılır, bu seçim laboratuvar koşullarına bağlıdır. Toksoplazmozun tanısında, etkenin izolasyonu, moleküler yöntemler, histopatolojik inceleme, deney hayvanları ve deri testi gibi tanı yöntemleri kullanılmaktadır.(73)

Direkt =doğrudan tanı yöntemleri:

Etkenin izolasyonu: Parazitin çeşitli evrim dönemlerinden her hangi birinin, beyin omurilik sıvısı (BOS), lenf bezi, deri lezyonlarından alınan materyal, kemik iliği veya otopsi materyali gibi örneklerde görülmesiyle tanı konur. Alınan örnek ya direkt olarak lam- lamel arasında mikroskopta incelenir veya bu örnekten yayma preparatlar hazırlanır, boyanır ve bu preparatlar değerlendirilir. BOS örneğinde boya ile ve / veya BOS'un doku kültüründe pozitif takizoitler bulunması, akut akciğer hastalarında, bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısından Giemsa boyası ile etkenin gösterilmesi tanıda çok önemlidir. Yapılan çalışmalara göre bazen hücre dışında bazen de pnömositlerin içinde yer aldıkları gösterilmiştir.(73,78)

Deney hayvanları: Toxoplasma gondii'nin izole edilmesi için tercih edilen yol klinik örneklerin birkaç fare, kobay veya hamster'in beyin içine veya peritonu içine zerk edilmesidir. Deney hayvanları burun yolundan veya örnek yedirilerek de enfekte edilebilir. En çok fare kullanılır, fakat mümkün olduğunda diğer deney hayvanlarına da zerk edilmelidir.

Hayvana vermeden önce latent bir toksoplazmoz bulunup bulunmadığı araştırılmalıdır.(60) Vücut sıvı örneklerinin fareye inokülasyonu ile fare periton sıvısı 3-4 gün içinde incelenip toksoplazmalar izole edilebilir. Fareler 6 hafta yaşarlarsa toksoplazma antikorları, ölürlerse beyinde ve periton eksudasında *T.gondii* aranır. Ölen enfekte farelerin beyin süspansiyonu veya 6 hafta yaşayan seropozitif farelerin karaciğer, dalak ve beyin süspansiyonu yeni deney hayvanlarına zerk edilir. Pasaj hemen yapılmayacaksa 4 °C de bir gece saklanabilir.(60,62) Fare inokülasyonu, *T.gondii*'nin doku ve vücut sıvılarından izolasyonunda duyarlı bir yöntem olmasına rağmen, bazı fare çalışmaları toksoplazmaya duyarlılıkları ve enfeksiyonun dönemini etkileyebilen bazı faktörler vardır ki bunlar; enfeksiyonun oluşturma şekli ve verilen dozdur. Ayrıca toksoplazma suşlarının virulansındaki farklılıkları nedeniyle bazıları farelerde zayıf hastalık oluştururlar.(79)

Histopatoloji:

Vücut sıvılarından yapılan preparatlardan veya doku kesitlerinde takizoitlerin görülmesi akut toksoplazmoz için iyi bir yöntem olup, inflamatuvar nekrotik lezyonun çevresinde çoklu kistler görülmesi tanı koydurucudur. AIDS'li hastalarda toksoplazmik ensefalitte yapılan biopsilerde sadece %5 olguda toksoplazmoza özgül histolojik yapı saptanmıştır. Özellikle duyarlı ve özgül bir test olan peroksidazantiperoksidaz tekniği, AIDS'li, santral sinir sistemi hastalarında etkeni göstermek açısından başarılıdır. Hızlı elektron mikroskobu toksoplazmik ensefalitin tanısını yapabilir. Wright ve Giemsa boyama yöntemleri ile boyanan BOS sedimenti, beyin aspirasyon materyali veya biopsi yaymaları ile de hızlı tanı sağlanabilir.(62)

Moleküler yöntemler (Polimeraz zincir reaksiyonu -PZR):

Patojen mikroorganizmaların kültürü zor olduğunda veya klinik örneğin miktarı az olduğu zaman dokularda mikroorganizmaların DNA'sını saptamak son derece değerlidir. (80,81) Serolojik yöntemler konak cevabını araştırırken, biyolojik örneklerde moleküler yöntem olan PZR *T.gondii*'nin genetik materyalinin direk olarak saptanmasını sağlar ve organizmanın var olduğunu kanıtlar.(64,82) Serolojik tanı yöntemleri ile doğum öncesinde ve immün sistemi baskılanmış hastalarda toksoplazmoz tanısını koymak zordur. Bu gibi durumlarda moleküler tanı yöntemleri önem taşımaktadır ve bu tür hastalarda hastanın immünolojik durumundan bağımsız olarak tanı koyulabilir. Ayrıca immünolojik durumun

toksoplazmozun gelişmesinde önemli rolü olmasına rağmen bazı çalışmalarda *T.gondii*'nin virölansı ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir.(64)

Konjenital, göz, serebral ve dissemine (yaygın) toksoplazmoz tanısında PZR yöntemiyle *T.gondii* DNA'sının, vücut sıvılarında ve dokularında başarıyla saptandığı belirtilmiştir.(62,78, 83,84)

PZR yönteminin duyarlılığı, klinik örneğin alınması, taşınması ve saklama koşulları, geçmişte anti-*T.gondii* ilaç kullanımı gibi faktörlerle ilişkilidir. Eğer bir kontaminasyon söz konusu değilse PZR yönteminin özgüllüğü ve pozitif prediktif değeri %100 olarak bildirilmektedir.(74) PZR yöntemi, gebelerde konjenital toksoplazmozun tanısının invaziv işlemlere başvurmadan ve fetüse zarar vermeden yapılmasını sağlar. Konjenital hastalık ihtimali olan tüm yeni doğanların kan, BOS ve idrar örnekleri PZR yöntemiyle incelenmelidir. Tipik olmayan retinal lezyonlu hastalarda, anti-toksoplazmoz tedaviye cevap vermeyen veya immün yetmezlikli olgularda vitröz veya aköz sıvı örnekleri alınarak tanı konulabilir. Toksoplazmoz ihtimali olan tüm immün yetmezlikli hastaların kan, vücut sıvıları (BAL, BOS, plevral, periton veya göz sıvıları), kemik iliği aspiratı veya dokularının PZR yöntemiyle incelenmesi tanıya yardımcı olur.(74)

İndirek = dolaylı tanı yöntemleri:

Serolojik tanı

Toxoplasma gondii'nin tanısı için, serolojik tanı yöntemleri yaygın bir şekilde kullanılmakta olup, farklı konaklarda *T.gondii* tanımlanması için birçok serolojik test geliştirilmiştir. İnsanlarda toksoplazma antikorları yüksek seviyede ($\geq 1/512$ IFA) yıllarca kalabilmektedir.(62) Toksoplazmozun serolojik tanısının yapılabilmesi ve anlaşılabilmesi için enfeksiyon süresince antikor cevapları bilinmesi gerekmektedir. Akut ve konjenital toksoplazmoz enfeksiyonunda, IgA ve IgM incelenmesi gereken ilk antikorlardır. Normalde IgA ve IgM plasenta bariyerini geçme yeteneğine sahip değildirler ve bu antikorlar konjenital enfeksiyonun göstergesidirler. IgA ve IgM ilk haftalarda yükselmeye başlar ve bu pozitiflik bir yıl veya daha fazla devam edebilir. Bazen postenfeksiyon sürecinde (5–6 haftada) IgA ve

IgM titreleri tanımlanamayacak kadar düşer, bazen de enfeksiyonu belirleyici olarak 3–4 ay devam eden yüksek titrede saptanır.(73)

1. Sabin Feldman Dye Testi (DT):

Sabin ve Feldman tarafından 1948 yılında geliştirilen ve toksoplazmoz enfeksiyonunun farklı popülasyonlarda yüksek yaygınlığını ortaya çıkaran serolojik bir testtir. Dye testi toksoplazmaya özgün antikorların ölçülmesinde referans yöntem olarak kabul edilmiştir. Testin prensibi komplemana bağlı nötralizan antijen-antikor reaksiyonudur. Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) bu testi IgG referans serumlarını IÜ/ml olarak titre etmekte kullanmaktadır. İncelenen antikor, trofozoitlerin proliferasyon fazında oluşan IgG olup, parazitin membranı ile reaksiyona girer.(84) Sabin Feldman testinin temeli aktivatör olarak isimlendirilen bir maddenin ortamdaki varlığında antikorla muamele edilmiş *T.gondii*'nin metilen mavisi ile boyanma özelliğini kaybetmesine dayanır. Bu testte kullanılan antijenler canlı takizoitler olup, enfekte farelerin periton sıvısından elde edilir. Sabin Feldman testi çok duyarlı olmakla beraber uygulamasında çok deneyim gerektirmesi ve canlı *T.gondii* sağlanmasının güç olması nedeniyle günümüzde yerini başka testlere bırakmıştır.(63)

2. İndirekt Fluoresan Antikor Testi (IFAT IgM ve IgG) :

İlk defa 1963 yılında toksoplazmoz tanısında kullanılmıştır. Bu test Dye testi ile aynı antikoru (IgG) ölçmektedir, titreleri Dye test titreleri ile paralellik göstermektedir. Daha kolay yapılması, daha emniyetli (çalışan açısından) ve ekonomik olması nedeniyle geniş kullanım alanı bulmaktadır.

İndirek Fluoresan Antikor Testi, IgG antikorlarına göre daha erken ortaya çıkıp daha hızlı düşen IgM antikorlarını da gösterir. Enfeksiyonun ilk haftasından itibaren hızla yükselir, sonra düşük titrelerle düşer ve birkaç ayda da kaybolur. Düşük titreler bazı hastalarda bir yıl veya daha uzun süre kalabilir. Test IgG veya IgM 'ye karşı hazırlanan fluoresans işaretli anti-serumla çalışır.(62)

3. Aglütinasyon testi:

Bu test IgG antikorlarına çok hassastır. Doğal IgM antikorları serumda özgül olmayan aglutinasyona neden olmaktadır. Böyle durumda IFA ve Dye Test ile bu serumlar negatif sonuç vermektedir. Bu problem testin 2 mercaptoethanolle kaplanması sonucunda ortadan kaldırılır. Bu yöntem IgM antikorlarını ölçmek için kullanılmaz. Ucuz, doğru, basit ve gebeler için ideal bir yöntemdir.(62)

4. İndirekt Hemaglutinasyon Testi (IHA):

Jacobs ve Luude 1957 yılında toksoplazmoz tanısında IHA yöntemi uygulamasını geliştirmişlerdir. Yüksek titre, veya aynı hastadan yaklaşık bir ay ara ile alınan iki serum örneğinde saptanan en az iki basamak titre yükselmesi aktif enfeksiyona işaret eder. Pozitifliği çoğunlukla düşük titrelerde yıllarca devam eder. Duyarlı bir deneydir. IHA, uygun kitler olduğu sürece, hemen her yerde uygulanabilen ve güvenilir sonuç veren bir testtir.(65,84)

5. Kompleman Birleşmesi Deneyi (KBD):

Aktif ve yeni enfeksiyonun saptanmasında yararlıdır. Fakat tek başına kullanılmaz, Dye testte yüksek titre gösteren hastalarda ve ilk toksoplazmoz görülen hastalarda kullanılır. KBD toksoplazmoz tanısında Dye testle saptanan antikorlardan birkaç hafta sonra oluşan antikorları ölçer ve onlardan daha erken düşer. KBD yıllarca olumlu kalabilir, olumlu olması enfeksiyonun akut olduğunu veya negatif olması da hastalığın olmadığını göstermez. Duyarlılığı az olup kronik toksoplazmozda negatiftir.(65 62, 84)

6. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA):

Son yıllarda parazitozların tanısında çok kullanılan bu yöntem toksoplazmozun tanısında da yararlıdır. Hazır kitler ve özel okuyucular kullanılarak yapılmaktadır. Toksoplazmoz tanısında serolojik yöntem olarak ELISA'nın tek başına kullanılmaması, Dye test, Aglutinasyon ve Immunosorbent Aglutinasyon Assay (ISAGA) gibi yöntemlerden en az üç tanesinin beraber uygulanması önerilmektedir.(84)

IgG Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA-IgG) testi çok yaygın kullanılmakta olup duyarlılığı ve özgüllüğü %100 olarak bildirilmiştir. Bazı çalışmalara göre ise bütün bu testlerle uyumsuz olduğum bildirilmektedir.(62,84)

IgA ELISA; özgül IgA antikorları akut enfekte erişkinlerde ve konjenital toksoplazmozlu yeni doğanda ELISA ve ISAGA yöntemleriyle serumda saptanmaktadır. Erişkin toksoplazmik korioretinitli hastalarda %86 IgA antikorları belirlenmiştir. Toksoplazmik ensefalitli AIDS hastalarının serumunda IgA antikorları ELISA yöntemiyle nadir olarak tespit edilebilmiştir.(62,84)

IgE ELISA; akut enfekte erişkinlerde, konjenital toksoplazmozlu yeni doğanda ve konjenital toksoplazmoz korioretinitli çocuklarda serumda ELISA ile IgE antikorları saptanabilir. AIDS'li toksoplazmik ensefalitli hastaların % 40'ında IgE antikorları gösterilmiştir.(62,84)

IgM capture ELISA, konjenital toksoplazmozdan ve akut enfeksiyondan şüphelenilen olgularda IgM-IFAT yöntemine göre çok daha hassas bir yöntem olarak önerilmektedir.(84)

7. Double Sandwich IgM ELISA (DS-IgM-ELISA):

IgM ELISA ve IFA testlerine göre daha hassas ve özgül bir testtir. Romatoid faktör veya anti-nükleer antikorların (ANA) neden olduğu yalancı pozitiflik bu yöntemde görülmemektedir²⁰. Konjenital toksoplazmozda, doğum öncesi ve doğum sonrasında alınmış olan kandan elde edilen serumda çok spesifik ve hassas olan DS-IgM-ELISA yöntemi ile IgM seviyesindeki yükseklik toksoplazmoz lehine değerlendirilmektedir.(84)

8. IgM Immunosorbent Agglutination Assay (ISAGA-IgM):

Formalinle fikse edilmiş organizmalar veya antijenle kaplı lateks partikülleri IgM antikorlarını yakalamak için kullanılır. Her ikiside özgül ve duyarlıdır. Ortamda fazla miktarda *Toxoplasma* IgG varlığında görülen yalancı negatifliklerin veya ortamda romatoid faktör, ANA varlığında konvansiyonel ELISA ve IFAT'da görülen yalancı pozitifliklerin,

ayrıca IgA ve IgE ile oluşan çapraz reaksiyonların engellenmesi amacıyla bu test geliştirilmiştir. IgM ELISA’da olduğu gibi enzime bağlı bir konjugat kullanılmaması ve aglütinasyon testlerinin uygulanılabilirliğinin basit olması bu testin avantajları olarak bildirilmektedir.(84) Romatoid faktör veya ANA'nın varlığı yalancı pozitif sonuçlara neden olmaz. IgA ve IgE'yi saptamak için ISAGA tekniği ile benzer yöntemler uygulanmaktadır. (62) ISAGA ile %80 hastada reaksiyonun enfeksiyonun başlangıcından itibaren 1 yıl kadar korunduğu gösterilmiş, immün sistemi sağlam kişilerde bu sürenin 24 aya kadar uzayabileceği bildirilmiştir.(84)

9. Avidite Testi:

IgG avidite testi, özgül IgG’nin multivalan toksoplazma antijenine bağlanma gücünü temel almaktadır. Anti-*T.gondii* antikorlarının avidite değerlerinin hamileliğin ilk üç ayında IgG ve IgM antikorları ile beraber belirlenmesinin eski ya da yeni enfeksiyon ayırımının yapılmasında etkili olduğu gösterilmiştir⁶⁴. Antijen bağlayan avidite testleri *T.gondii*’ye bağlanan antikorun aviditesinden yola çıkılarak enfeksiyonun süresini saptamakta kullanılan yöntemlerdir. Enfeksiyonun erken dönemlerinde saptanan düşük aviditeli antikorların, enfeksiyonun ileri dönemlerinde yerlerini yüksek aviditeli antikorlara bıraktıklarından, antijenin bağlanma gücü, ELISA avidite testleri ile hesaplanmaya çalışılır. Bu test ELISA ve ISAGA IgM testleri pozitif olan hastalara, konjenital olarak enfekte bebeklere, reaktivasyon geçiren AIDS’lilere ve transplantasyon alıcılarına ait örneklerin incelenmesinde önerilir.(84)

10. Deri Testi:

Toksoplazmoz tanısında kullanılan deri testine Toksoplasmin deri testi denir. Toksoplasmin, toksoplazmozlu olguların geç tip aşırı duyarlılığını saptayan bir cilt testidir. Testte, 0,1 ml antijenin ön kol iç yüzüne deri içine verilmesinden 48–72 saat sonra oluşan 5 mm’lik endürasyon pozitif olarak değerlendirilir⁶³. Deney tek başına aktif enfeksiyonun varlığını göstermez. Fakat bir hamilelik olayının fetüs açısından tehlikeli olup olmadığına karar vermede önem taşır. Çünkü toksoplazmozda esas koruyucu fonksiyonun hücresel bağışıklığa bağlı olduğu kabul edilmiştir¹. Derideki gecikmiş aşırı duyarlılık toksoplazmozda aylar hatta yıllar sonra olduğu için bu yöntem, kronik latent enfeksiyon tanısının konulmasında en uygun yöntem olarak önerilmiştir. Ancak toksoplazmin deri testinin son yıllarda tanısal değeri önemini kaybetmiştir.(84)

TEDAVİ

İmmün mekanizması normal olan kişilerde ilaç tedavisine gerek olmadan vücut kendini savunabilmektedir.(72) Ancak, bağışıklığı tam olan erişkinlerde belirtiler şiddetlenmedikçe sağaltıma gerek görülmezken, bağışıklık yetmezliği olan hastalarda mutlaka sağaltım yapılmalıdır.(61) Konjenital toksoplazmozda, semptomatik veya asemptomatik durumlarda, primetamin ve sulfadiazinin kombine olarak kullanılmasıyla müdahale edilir. Bir ay süre ile kullanılan bu ilaçlar kombine halde sinerjistik olarak hareket etmekte parazitin dihidrofolat redüktaz üretimini durdurarak DNA, RNA ve protein sentezini engellemektedir. Bu ilaçlar aynı şekilde immün yetmezliği olan ve enfeksiyonun yayıldığı hastalar için de etkilidir.(59) Akut enfeksiyon bağışıklık sistemi normal olan kişilerde kendiliğinden iyileşir, ancak bu hastalarda korioretinit bulguları varsa tedavi edilmelidir.(59)

Diaminoprimidinler (primetamin) parazitin proliferasyonunu engeller. Yan etki olarak doza bağlı kemik iliği supresyonuna da yol açabilirler. Bu nedenle sağaltım sürecinde perifer kan ve trombosit sayımı yapılmalıdır.(61) Kan tablosunun olumsuz etkilenmesini önlemek için hastaya folinik asit veya ekmek mayası verilmelidir. Bu ilaç, parazitin kist dönemlerine etkisizdir. Sulfadiazine alternatif olarak klindamisin önerilmektedir1. Hamilelerde ise spiramisin kullanılır. Trimetoprim-sulfametaksazol ile 10 günlük bir tedavinin de başarılı olduğu bildirilmiştir.

KORUNMA

Toxoplasma gondii'nin oluşturduğu toksoplazmoz hastalığından korunmak konjenital toksoplazmoz insidansının azaltılması ile ilişkilidir. Aynı zamanda gebelerin bilinçlendirilmeleri de büyük önem taşımaktadır66. Toksoplazmoza yakalanmada ve korunmada, kişinin yeme alışkanlığı büyük önem taşır. Her türlü etin iyi pişirerek yenmesi, kedi ve kedigillerden, onların dışkıları ile bulaşmış yiyecek ve içeceklerden sakınmak çok önemlidir. Bu parazitin çok yaygın olduğu ve hala yayılmaya devam ettiği yurdumuzda, bu konuda ulusal bir savaş yürütülmemektedir. Toksoplazmozun, kişisel sağlığı olumsuz

etkilemesi dışında, konjenital bulaşma yoluyla, nesillerin geleceğini tehdit ettiği, iş gücü kaybına ve körlüğe neden olabildiği unutulmamalıdır.(65)

Aşağıdaki tabloda gebelik döneminde toksoplazmozdan korunmak için yapılması gereken bazı öneriler açıklanmıştır.(85)

- Sebzelerin ve meyvelerin iyice yıkanması
- Yıkanmamış sebze ve pişmemiş etlere temastan sonra ellerin iyice yıkanması
- Toprak ve kumla direk temastan kaçınılması
- Evlerde kedilerin dışkıladığı toprakları değiştirirken eldiven kullanılması ve ellerin yıkanması
- Sadece iyi pişmiş etlerin yenmesi, domuz eti, koyun, inek, dana ve tavuk etlerinin en iç kısmında ısı 80 °C ye ulaşana kadar pişirilmesi

YÖNTEM VE GEREÇLER

YÖNTEM:

Olgu Grubu:

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Birimi tarafından DEHB tanısı ile takip edilen 6 ila 18 yaşları arası 107 çocuk çalışmaya alınmıştır. Olgu grubunun ön tanıları, DSM-IV-TR kriterlerine göre, aynı birimde görev yapan hekimler tarafından konulmuştur. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi pediatri polikliniğinden takipli DSM-IV-TR kriterlerine göre, DEHB tanısı almayan, sağlıklı 107 çocuk kontrol grubuna dahil edilmesi planlandı. Bu birimlerden takip edilmekte olan 6 ila 18 yaş grubu arası hastalardan çalışmamıza katılmak isteyenler, ebeveyn ve çocukların yazılı onayları alınarak çalışmaya alınmıştır.

Sabah alınan kan örneklerinden Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile anti-Toxoplasma IgG ve IgM antikor düzeyleri çalışılacaktır. Hastaların toplanma aşamasında 5 ml alınan kanlar steril şartlarda 1000 rpm de santrifüj edilerek serumu ayrıştırılacak, -30 derecede saklanacak ve çalışılacağı güne kadar dolaptan çıkarılmayacaktır. Serum toxoplazma antikorları 1:20 dilusyonunda National Committee on Clinical Laboratory standartlarına göre ölçülecek, ELISA testleri için, absorbans değerleri <0.9 olursa negatif olarak kabul edilecek, absorbans değerleri 0.9 ile 1.1 arasında olursa eşikaltı olarak kabul edilecektir. Eşikaltı olarak kabul edilen vakaların onaylanması için 2-3 hafta sonra başka bir test kullanılacaktır. Absorbans değerleri >1.1 olursa pozitif olarak kabul edilecektir. ELISA testiyle onaylanan latent toxoplazma enfeksiyonu (pozitif IgG, negatif IgM), altın standart olan Sabin-Feldman boya testiyle onaylanacaktır. Sabin-Feldman boya testi için pozitiflik indeksi > 16 dır. (Abbott Laboratories Wiesbaden, Germany)

ARAŞTIRMAYA DAHİL OLMA VE ARAŞTIRMAYA DAHİL OLMAMA KRİTERLERİ

ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

- A.** Çalışma grubu için; kliniğimizden DEHB tanısı ile takipli olmak
- B.** 6-18 yaş arasında olmak
- C.** Yaygın gelişimsel bozukluk ya da mental retardasyon (IQ<70) tanısı almamak
- D.** Çalışmaya katılmak için gönüllü olmak
- E.** Kontrol grubu için; DEHB tanısı almıyor olmak

ÇALIŞMAYA ALINMAMA KRİTERLERİ

- A.** 6 yaştan küçük, 18 yaştan büyük olmak
- B.** Yaygın gelişimsel bozukluk veya mental retardasyon (IQ<70) tanısı almak
- C.** Çalışmaya katılmak için gönüllü olmam
- D.** Kontrol grubu için; DEHB tanısı alıyor olmak

GEREÇLER

Olgu grubundaki DEHB tanılı vakalara, çalışmamızın amacı anlatılmış ve görüşmeyi kabul eden kişiler değerlendirilmeye alınmıştır.

Çalışmaya katılma ölçütlerini karşılayan olgu grubundaki çocuk ve gençlerin tümü ile önce DSM-IV-TR tanı ölçütlerinin göz önünde bulundurulduğu ayrıntılı bir psikiyatrik

değerlendirme yapılmıştır. Değerlendirmeden önce ebeveynlerden sosyodemografik veriler elde edilmiştir (yaş, cinsiyet, eğitim, premorbid özellikler). Başvuran ebeveynlerle görüşülmüş ve çocuklar ile ayrıca yüz yüze psikiyatrik görüşme yapılmıştır. Çalışmaya katılan tüm olgular için:

1) Sosyodemografik özellikler formu doldurulmuştur. 24 itemlik bu formda yaş, cinsiyet, eğitim, premorbid özellikler, genel tıbbi durum gibi sosyodemografik verileri toplama amacı ile görüşme formu kullanılmıştır.

2) Daha sonra tüm katılımcılara Okul Çağı Çocukları (6-18) için Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (K-SADS PL) Türkçe Uyarlamasının,(ÇDŞG-ŞY-T) DEHB ilgili kısmı uygulanmıştır. ÇDŞG-ŞY-T anne-baba ve çocuğun kendisiyle görüşme yoluyla uygulanmaktadır ve en sonunda tüm kaynaklardan alınan bilgilerin doğrultusunda değerlendirme yapılmaktadır. Çalışmamızda ergenlik öncesi döneme uygulanırken önce anne-baba ile görüşme yapılmıştır. Ergenlerle görüşme yapılırken ise önce ergenin kendisiyle görüşülmüştür. Farklı kaynaklardan gelen bilgiler arasında uyumsuzluk olması durumunda çalışmacı, kendi klinik yargısını kullanmıştır.

3) Dikkat Eksikliği / Hiperaktivite Bozukluğu – Değerlendirme Ölçeği - (ADHD-RS-IV Inventory Parent Version): DuPaul DEHB Ölçeği, DEHB'nin DSM-IV tanısında bulunan 18 semptomunun her biri için 1 madde bulunan 18 maddeli bir ölçektir. Du Paul ve ark. (1998) tarafından geliştirilmiş olan değerlendirme ölçeği geçmiş hafta boyunca semptomun ciddiyetini değerlendirir. Ölçek, birlikte olmasa da ebeveyn ve hastayla yapılan bir görüşmeye dayanarak araştırma merkezinde deneyimli bir personel tarafından puanlandırılır (92).

Verilen ölçeklerin doldurulmasından yaklaşık bir hafta sonrası için, klinik ortamda ayrıntılı değerlendirilme amacıyla kendilerine İstanbul Üniversitesi, Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı polikliniğinden randevü verildi. Farklı kaynaklardan alınan form bilgileri ve klinik görüşme sonuçlarına göre yapılan değerlendirmeler sonucu psikiyatrik tanı alan çocuklar, tedavi süreci açısından değerlendirmeye onayları ile alınarak mevcut

psikopatolojilerin tedavileri başlatıldı.

Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi veYaşam Boyu Şekli (K-SADS-PL) Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T)

Çocuk ve ergenlerde görülen psikiyatrik bozuklukların değerlendirilmesinde ve araştırmalarda kullanılmak üzere çok sayıda yapılandırılmış ya da yarı yapılandırılmış görüşme çizelgesi bulunmaktadır. Bu görüşme ölçekleri arasında K-SADS-PL oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. K-SADS-PL çocuk ve ergenlerin DSM-III-R (APA 1987) ve DSM-IV (APA 1994) tanı ölçütlerine göre geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini saptamak amacıyla Kaufman ve arkadaşları (1997)(102) tarafından geliştirilmiş, yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur. DSM-IV, 1994 yılında yayımlandıktan sonra K-SADS-PL Kaufman ve arkadaşları tarafından K-SADS-P'den uyarlanmıştır. Kaufman ve arkadaşları (1997) KSADS-PL'nin geçerli ve güvenilir bir tanı ölçeği olduğunu bildirmişlerdir (93).

Form üç bölümden oluşmaktadır. 'Yapılandırılmamış başlangıç görüşmesi' olarak adlandırılan ilk bölümde çocuğun demografik bilgileri, sağlık durumu, şu andaki yakınması, geçmişte aldığı psikiyatrik tedavilere ilişkin bilgilerle birlikte çocuğun okuldaki durumu, hobileri, arkadaş ve aile ilişkileri gibi bilgiler edinilir. İkinci bölüm olan 'tanı amaçlı tarama görüşmesi' 200 kadar özgül belirti ve davranışı değerlendirir. Her bir belirtiyi değerlendirmek için belli tarayıcı sorular ve değerlendirme ölçütleri verilmiştir. Tarama görüşmesi ile pozitif belirtiler varsa tanıyı doğrulamak amacıyla aşağıdaki 5 tanı alanında ek puanlama yapılmaktadır: Duygulanım bozuklukları, psikotik bozukluklar, anksiyete bozuklukları, davranış bozuklukları, madde kötüye kullanımı ve diğer bozukluklar. Her bir ek belirti listesi, tarama soruları ve bozukluğun şimdiki ve geçmişteki en ağır ataklarını değerlendirmek üzere ölçütler içermektedir. Her bir tanı için DSM-III-R (APA 1987) ve DSM-IV (APA 1994) tanı ölçütleri verilmiştir. Çocuğun şu andaki işlev düzeyini belirlemek için düzenlenen üçüncü bölüm ise 'çocuklar için genel değerlendirme ölçeği' olarak adlandırılır (93).

K-SADS-PL belirti şiddetini "yok", "eşik altı" ve "eşik" şeklinde derecelendirir, tanı

konulan bireylerde belirtilerin varlığına ilişkin bilgi verir, belirtilerin şiddetini değerlendirmez. K-SADS-PL, anne-baba ve çocuğun kendisiyle görüşme yoluyla uygulanır ve en sonunda tüm kaynaklardan (anne-baba, çocuk, okul v.b.) alınan bilgiler doğrultusunda değerlendirme yapılır. Ergenlik öncesi döneme uygulanırken önce anne-baba ile görüşme yapılır. Ergenlerle çalışılıyorsa, önce ergenin kendisi ile görüşülür. Eğer farklı kaynaklardan gelen bilgiler arasında uyumsuzluk varsa klinisyen kendi klinik yargısını kullanır (93).

Testin Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği 2004 yılında Bahar Gökler, Fatih Ünal, Berna Pehlivan Türk, Ebru Çengel Kültür, Devrim Akdemir, Yasemen Taner tarafından yapılmıştır (94).

Biz çalışmamızda DEHB ön tanısıyla yönlendirilmiş hastalarda tanıyı doğrulamak amacıyla tüm çocuklara, davranış bozuklukları modülü Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu bölümünü uyguladık.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRMELER

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS 15.0 programından yararlanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi ve gerektiğinde Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılmıştır. Tüm analizlerde $p < 0.05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Ki-kare Testi

Bağımsız iki grup oranının karşılaştırılmasında en sık kullanılan testtir. Ki-kare testinde bir nominal değişkenin diğer bir nominal değişkenle ilişkili olup olmadığı araştırılır. Değişkenlerden birinin ya da ikisinin ordinal olduğu durumlarda da ki-kare testi

uygulanabilir. Sayısal değişkenlerin kategorize edilerek nominal ya da ordinal değişkenlere dönüştürülmesi ile veri kaybına neden olunur.

Ki-kare testinin en önemli varsayımı, oranların karşılaştırıldığı grupların bağımsız olmasıdır. Ki-kare testinin uygulanabilmesi için beklenen sayıların çok küçük olmaması gerekir. Gözlerdeki beklenen sayılardan herhangi birinin 2'den küçük ya da gözlerin yarısından çoğundaki beklenen sayıların 5'ten küçük olması durumunda ki-kare testinin yapılması doğru değildir. Bazı yazarlar bu konuda daha konservatif davranarak, herhangi bir gözdeki beklenen değerin 5'ten küçük olması durumunda ki-kare testinin yapılmasının hatalı olacağını ileri sürmektedir.

Gözlenen sayılar 5'ten küçük olsa bile, beklenen sayılar yeterince büyükse ki-kare testi yapılabilir.

2x2'den daha büyük ki-kare tablolarda, 5'ten küçük frekanslar nisbeten daha az sorun oluşturduğundan, hiçbir beklenen frekans 1'den küçük olmamalı ve beklenen frekansların %20'den fazlası 5'ten küçük olmamalıdır. Bu mümkün değilse, beklenen frekansları büyütmek için, satır ya da sütun kategorileri bazen birleştirilebilir. Böylece, denekler daha az sayıda kategori içinde gruplandırılarak hücre sayısı azaltılabilir. Gözlenen frekanslar ile ilgili herhangi bir varsayım yapılmaz.

Fisher kesin (tam) ki-kare testi

Beklenen sayılar küçükse, ki-kare testi yerine Fisher kesin ki-kare testi uygulanabilir. Fisher testinde t, F, c2 gibi bir test istatistiği yoktur. Doğrudan p değerini verir. Ki-kare testi ile 2x2'den büyük çapraz tablolar için de değişkenler arası ilişki analizi yapılabilirken, Fisher testi yalnız 2x2'lik çapraz tablolarda kullanılabilir.

Ki-kare testi sıra ve sütun değişkenlerinin birbirinden bağımsız olup olmadığını test eder. Bulunan p değeri >0.05 ise, değişkenler bağımsızdır. Ancak ki-kare testi önemli fark olduğu sonucunu verirse, yani $p<0.05$ bulunursa, değişkenlerin bağımlı olduğu söylenebilir, ama bağımlı değişken ordinalse, bu değişkenin düzeyleri ile bağımsız değişkenin düzeyleri arasındaki ilişkinin yönü hakkında bilgi vermez. Ki-kare testi, değişkenlerin bağımlı olup olmadıklarını test eder, ya da değişkenler arasındaki ilişkiyi genel olarak değerlendirir.(136)

BULGULAR

İki gruba ait genel özellikler

Yapılan istatistiksel çalışmada %95 güven düzeyinde %80 güç ile %20'lik farkın anlamlı çıkabilmesi için, her bir gruptan 107 kişinin alınması hesaplandı.

Çalışma grubu; 6-17 yaş arasında değişen 107 DEHB tanısı alan çocuklar (86'sı erkek %80.3, 21'i kız,%19.6) ve 107 sağlıklı çocuktan (57'si erkek %53.2, 50'si kız %46.7) oluşmaktadır. Çalışmaya katılan DEHB olgularının yaş ortalaması 10.84' tür. Çalışmaya katılan kontrol grubu olgularının yaş ortalaması ise 10.71' dir.

	N toplam	Erkek	Kız
VAKA	107	86(%80.3)	21(%19.6)
KONTROL	107	57(%53.2)	50(%46.7)

Tablo 1 vaka ve kontrol gruplarının cinsiyete göre dağılımı

	Enküçük yaş	En büyük yaş	Ortalama yaş
vaka	6	17	10.84
kontrol	6	17	10.71

Tablo 2 vaka ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları

Vaka ve kontrol grubunu oluşturan çocukların serum Toxoplasma gondii IgG

antikorlar düzeyleri karşılaştırıldığında, 107 DEHB vakasının 8' inde (%7.47) pozitif, 107 kontrol grubunun 3' de (%2.8) pozitif bulunmuştur. Her iki grupta bakılan serum Toxoplasma gondii IgM antikor düzeyleri hepsinde negatif bulunmuştur.

	Kontrol	Vaka	P
Toxoplasma IgG Pozitif	3	8	0.215
Toxoplasma IgM Negatif	104	99	
Toplam	107	107	

Tablo 3 kontrol ve vaka gruplarının Toxoplasma gondii IgG antikor pozitiflik düzeylerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi (Fisher kesin ki-kare testi kullanılmıştır.)

Kontrol ve vaka grupları arasında Toxoplasma gondii IgG pozitifliği açısından, istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.(P=0.215)

	Kontrol	Vaka	P
Toxoplasma IgM Pozitif	0	0	1
Toxoplasma IgM Negatif	107	107	
Toplam	107	107	

Tablo 4 kontrol ve vaka gruplarının Toxoplasma gondii IgM antikor pozitiflik düzeylerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi (Fisher kesin ki-kare testi kullanılmıştır.)

Kontrol ve vaka grupları arasında Toxoplasma gondii IgM pozitifliği açısından,

istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.(P=1)

TARTIŞMA

İstanbul Tıp Fakültesi (İTF) Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinden takipli DEHB tanılı 107 çocuk ve İTF Pediatri polikliniğine başvurmış DEHB tanısı almayan 107 sağlam çocukda Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile anti-Toxoplasma IgG ve IgM antikor düzeyleri çalışılması, iki grubun sonuçlarının karşılaştırılması planlandı. Çalışma sonucunda; DEHB tanısı alan çocuklarda etyolojide Toxoplasma enfeksiyonunun bir yeri olup olmadığı ve buna göre tedavi algoritmasına katkı sağlayabilirliği konusunun tartışılması düşünüldü.

Toxoplasma gondii dünya nüfusunun yaklaşık% 30' nu enfekte etmiştir ancak insanların sadece küçük bir oranında açık klinik belirtilere neden olur. Son yıllarda, enfekte olmuş fareler ve sıçanların davranışlarını ve insanların kişilik özelliklerini değiştirebilme yeteneğinin olduğu bildirilmiştir. Ayrıca çok sayıda çalışma artık insanlarda şizofreni ve depresyon gelişimi için bir risk faktörü olarak T. gondii enfeksiyonunu ileri sürmüşlerdir. T. gondii kronik enfeksiyon sırasında beyin dahil olmak üzere çeşitli anatomik yerlerde kistler oluşturur. Toxoplasma gondii genomu potansiyel olarak doğrudan dopamin ve / veya serotonin biyosentezini etkileyen 2 aromatik amino asit hydroxylases içerdiği bilinmektedir. Bununla birlikte, bağışıklık sisteminin uyarılması da son zamanlarda insanlarda ruh hali ve davranışsal değişiklikler ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. (86)

Nöromodülasyon mekanizmalarından biri; nörotransmitter düzeylerindeki değişiklikler olabilir. Gerçekten de, iyi alıntılanan çalışmada Stibbs; kronik olarak enfekte olmuş farelerde toplam beyin dopamin, seviyesinin, enfekte edilmemiş farelere göre % 114 kadar yüksek olduğunu ve diğer nörotransmitter seviyelerinin değişmediğini buldu. (95)

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, kist içeren beyin hücrelerinde yüksek konsantrasyonlarda dopamin içerdiği ve in vitro enfeksiyonun yüksek miktarda dopamin yapımını uyardığı, bulundu. (96) Bu nedenle enfeksiyon, dopamin seviyesi üzerinde lokal etki yaratarak, dopamin yapımını uyarır. Enfeksiyonun, paketlenme ve katekolaminlerin serbest bırakılması için gerekli olan proteinleri sentezleyen, nöral hücre hattının, aşırı dopamin sentezine ve serbest bırakılmasına neden olduğu bulunmuştur. Bu sonuç; üretilen büyük miktardaki dopaminin, enfekte nöronlardan serbest bırakılması için uygun bir şekilde paketlenmiş olduğunu gösterir. İn vivo doku kistleri in vitro doku kistlerine göre yüz kat daha fazla parazit içerir ve bu nedenle enfekte nöronlar, enfekte olmamış nranlara göre, yüzlerce kat fazla dopamin salgılayabilir. Bu mekanizma sayesinde T. gondii spesifik nöronlarda dopamin seviyesini gizlice değiştirebilir.

Toxoplasma gondii, nöronlarda bir tirosin hidroksilaz sentezlererek, doğrudan dopamin üretimini artırabilir,(97) tirozin hidroksilaz, tirozin aminoasidini dopamin öncüsü olan L-DOPA' ya dönüştürür

Toxoplasma dopamin sentezi için iki gene sahiptir, TgAaaH2, TgAaaH1, bu genler Tirosinden L-DOPA sentezinde rol oynarlar. TgAaaH2 rnleri tirozine fenilalanine göre 3 kat daha fazla afinite gösterir, oysa TgAaaH1 rnleri tirozine 2 kat afinite gösterir. Toxoplasma enzimleri triptofanı kullanamazlar, bu enzimler serotonin sentezi için anahtar enzimlerdir. Enzimin ift yönlü aktivitesi yüzünden sadece tirozinden L-DOPA sentezlemez aynı zamanda fenilalaninden tirozin sentezler.(97)

TgAaaH2 geni doku kisti içerisinde tirozin hidroksilaz enzimi görevi görür, oysa TgAaaH1 geni temel görevi büyüyen takozoidlerin içinde fenilalanin hidroksilaz servisi yaparak fenilalaninden tirozin sentezler. Toxoplasmanın davranış değişikliğine sebep olmasının ilk kanıtı, tirozin hidroksilaz enzimine sahip olmasıdır.

Dopaminerjik nöronlarda dopamin sentezinin hız sınırlayıcı basamağı, tirozinden sentezlenen L-DOPA dır. Dolayısıyla, dopamin düzeyi tirosin hidroksilaz aktivitesi ile doğrudan orantılıdır. Gerçekten de, Parkinson hastalığının tedavisi için kullanılan eksojen L-DOPA (rneğin levodopa), dopaminerjik nöronlarındaki dopamin üretiminin artışına neden olur. Dopamin bazı hücrelerde noradrenaline (norepinefrin) metabolize edilir. Enfekte beyin hücrelerinde Toxoplasma gondii doku kistlerinin tirosin hidroksilaz iħtiva ettiği bulundu.

(96) Henüz test edilmemiş olmasına rağmen, bu enzim parazit tarafından dışarı, yani kistin içine salgılanarak, katalitik bir fonksiyon görevi görüyor olabilir. Bu durum enfekte canlının immün yanıtına ve diğer nörotransmitterlerin değişmesine bağlı olabilir, örneğin; GABA ya da glutamat ve Kynurenic asit artışı, NMDA antagonist özelliklerini artırılması, dopamin metabolizmasının değişikliğine yol açabilir.(98)

T. gondii enfeksiyonu ile ilişkili davranış değişiklikleri insanlarda ciddi nörolojik bozukluklara neden olabilir. Çeşitli çalışmalarda şizofreni ile T. gondii seroprevalansı arasında bir ilişki gözlemlenmiştir.(99,100) Dopamin düzensizliği potansiyel glutamat metabolizması ile birlikte, şizofrenide merkezi bir rol oynadığı önerilmiştir. Dopamin değişikliği şizofrenide rol oynar ancak; ne kadar rol oynadığı henüz bilinmiyor. Toxoplasma enfeksiyonunda dopamin birikmesi ve dopaminin serbest bırakılmasındaki artış şizofreni ile ilişkili olması mümkündür. Şizofreni tedavisinde kullanılan temel ilaçlardan Haloperidol, Toxoplasma ile enfekte olmuş sıçanların davranış değişikliklerini önlediği bildirilmiştir.

2005 yılında Toxoplasmanın şizofreniyle ilişkisini araştırmak için yapılan bir çalışmada 75 şizofreni hastasının ve 85 kontrol grubunun serum toxoplasma Ig G antikor düzeyi enzim immunoassay (EIA) testi kullanılarak ölçülmüş, şizofren hastalarının antikor düzeyi kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (%80-%52.9) (88)

Bazal ganglia değişiklikleri OKB gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir. OKB fronto- striatal lob disfonksiyonu ve frontal farklılaşmasıyla ilgilidir, bunun sonucu olarak otomatik davranış inhibisyonu ile kendini gösterir. (101)

T. gondii'nin bağışıklık sistemi üzerine etkisi , merkezi sinir sistemi üzerindeki etkisi ile paraleldir. Bir nörotropik ajan olan Toxoplasma; direkt olarak nörotransmitter aktivitesini ve bilişsel fonksiyonları etkiler. İn vitro çalışmalarda enfekte beyin hücreleriyle, beyin hücresi olmayan diğer hücrelerde, benzer gen ekspresyonu ve immün yanıtlar alınmıştır. (102). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, T. gondii akut enfeksiyon sırasında, kontollere göre homovanillic asit düzeyleri % 40 artış, noradrenalin seviyelerinde de bir azalma rapor edilmiştir. (103) Toxoplasma enfeksiyonu sırasında bağışıklık tepkisi ve hipotalamus-hipofiz-böbrek üstü bezi eksenini değiştirdi, (104) hormonal disfonksiyonlar, OKB etiyolojisinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. (105)

Toxoplasmanın obsesif kompulsif bozuklukla ilişkisiyle ilgili 2010 yılında Afyon Kocatepe tıp fakültesinde bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada 100 gönüllü ve 42 OKB hastası seçilmiş Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) ile anti-Toxoplasma IgG antikorları için sero-pozitiflik oranı araştırılmıştır, Anti-T için sero-pozitiflik oranı. OKB hastalarının (47.62%), sağlıklı gönüllülerin (% 19) oranında pozitif olduğu görülmüş ve anlamlı olarak gondii IgG antikorları OKB hastalarında daha yüksek bulunmuştur. Bu da Toksoplazma enfeksiyonuyla OKB arasında bir ilişki olabileceğini göstermiştir. (90)

Ayrıca Toxoplasma enfeksiyonu kas reaksiyon sürelerinin uzaması ile motor performans reflekslerinde, konsantrasyon ve öğrenme kapasitesinde azalma gibi anormallikler nedeniyle insanlarda trafik kazalarına rol oynayabileceği öne sürülmüştür.(106,107,108) Bu davranış değişikliklerin nedeni; nörotropik kistlerin metabolik ürünleri, direkt serbest bıraktırmayla ilgili olabilir. (109,110) Bu nöropsikolojik mekanizma tam olarak bilinmiyor, fakat enfekte farelerin beyin dokularında artmış dopamin konsantrasyonu ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.(111) Bununla birlikte enfekte fareler, enfekte olmayan farelere göre daha kötü psikomotor performans göstermiştir.(112) Toxoplasma bellek ve öğrenme kapasitesinde azalmaya,(118) reaksiyon sürelerinde uzama,(113) enfekte kemirgenlerin aktivitesinde artmaya neden olduğu bilinmektedir. (110,114) Yukarıda anlatılan nörotransmitter değişiklikleri aynı zamanda kişilik değişikliğine de neden olduğu ileri sürülmüştür. (115,116) . Flegr et al. (117)

Charles Üniversitesi'nden Jaroslav Flegr tarafından yapılan bir çalışmada; Dr. Flegr Toxoplasma ile trafik kazaları arasındaki ilişkiyi inceleyerek, Toxoplasma enfeksiyonu yaşayan yaya ve sürücülerin trafik kazalarına neredeyse üç kat daha fazla karıştıklarını bulmuştur. Celal Bayar Üniversitesi'nden Kor Yereli de benzer sonuçlara ulaşmıştır. Dr Flegr ayrıca enfeksiyon kapamayan insanların tepki sürelerinin azaldığını, dolayısıyla da kaza istatistiklerinin yükseldiğini tespit etmiştir.(118)

Merkezi sinir sisteminde dopamin, hareket, biliş, affekt ve nöroendokrin sekresyonları kontrol eder (72). PFK'de en fazla bulunan D1 reseptör ailesi aracılığıyla PFK fonksiyonu üzerinde güçlü etkileri bulunmaktadır (73). D1 reseptör stimülasyonunun az ya da fazla olması PFK fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilemektedir. D2, D3 ve D4 reseptörlerini içeren D2 reseptör ailesinin rolleri hakkında ise daha az şey bilinmektedir; yine de D4 reseptörünün stimülasyonunun stresle tetiklenen PFK disfonksiyonuna katkı sağladığı öne

sürülmüştür (119). İlginç bir şekilde, D4 reseptörü dopamine seçici olmayıp tersine noradrenaline daha fazla affinite göstermektedir (120). D4 reseptörünün uyarılmasının PFK'de GABA sekresyonunu inhibe edebildiği ve bu durumun yüksek kognitif veya yürütücü fonksiyonları modüle etme ile ilişkisinin netleştirilmesi gerektiği söylenmektedir (121).

Noradrenalin dikkati düzenleme, işleyen bellek, davranışsal inhibisyon, uyanıklık, vijilans ve planlama becerilerinin düzenlenmesiyle ilişkilidir (122,123). DA'ya benzer şekilde, NA'nın ortalama düzeylerde olması PFK fonksiyonunu iyileştirmede faydalı iken stresle ilişkili aşırı düzeyler bozucu etki oluşturabilmektedir (73). NA postsinaptik α -2a adreno reseptörler üzerinden etkilerle PFK fonksiyonunu iyileştirmektedir. (73,123) NA'nın diğer adrenerjik reseptörlerle karşılaştırıldığında D4 reseptörüne çok daha fazla affinite göstermesi önemlidir (124). NA'nın fonksiyonel açıdan yararlı bilişsel etkilerine aracılık eden α -2a adreno reseptörlerin çoğu NA terminallerine yakın postsinaptik merkezlerde bulunmaktadır (125).

Çeşitli deneysel çalışmalardan edinilen veriler, PFK bilişsel fonksiyonları üzerine olan DA ve NA etkilerinin bu nörotransmitterlerin konsantrasyon düzeyleri veya reseptörlerin uygun olmasına göre değiştiğini ve ideal fizyolojik fonksiyonun ortaya çıkabilmesi için olasılıkla belirli bir nörotransmitter düzey aralığının olması gerektiğini işaret etmektedir. Yani, nöronal iletişimin etkin olabilmesi için nörotransmitter konsantrasyonları optimum aralıkta olmalıdır (122). Hem DA hem de NA taşıyıcılarının (DAT, NET) hücre dışındaki veya sinaptik aralıktaki DA ve NA'ya nöronlara geri depolanmak üzere el koyduğu bilinmektedir

DA düzeylerini düzenleyen bir diğer aracı da katekolamin metabolizmasında önemli rolü olan katekol-O-metiltansferaz (COMT) enzimidir (126). Bu enzimin prefrontal DA sistemlerinin modülasyonunda önemli bir rol oynadığına inanılır. COMT enziminin yüksek aktivite gösterdiği durumların kortikal hipodopaminerjiye neden olduğu öne sürülmüştür (126). Ma ve ark. (2002) gerçekleştirdikleri bir hayvan çalışmasında dLPFK'deki α -2 adreno reseptörlerin motor aktivite üzerine olan inhibitör kontrolden sorumlu olduklarını göstermiştir. Bir α -2 adrenerjik antagonist olan yohimbin ile tedavi edilen maymunlar, α -2 reseptörlerinin blokajına bağlı olarak motor aktivitede dramatik bir artış sergilemişlerdir (127). PFK'de α -2 adrenerjik reseptörlerin blokajı DEHB'dekine benzer belirtiler oluştururken bu reseptörlerin uyarılması ise davranışı iyileştirmiş ve distraktibilitiyi

azaltmıştır (73). Bu reseptörlerin DEHB ile ilişkili hiperaktivite ve dikkat eksikliği belirtilerinin her ikisinde de rolü olabileceği öne sürülmüştür (128).

DEHB’de katekolamin dışı diğer nörotransmitterlerin de rolü olabileceği ve bunun da DEHB semptomlarının heterojenitesi ve bozuklukta komorbid durumların sık görülmesi ile açıklanabileceği iletilmiştir (128). Genetik çalışmalarda seçilmiş serotonerjik genler; özellikle de HTR1B geni ve DEHB arasında bir ilişki olduğu öne sürülmüştür (129). Smoller ve ark. (2006) bu gendeki varyasyonun DEHB’nin dikkat eksikliği ile giden tipini özgül olarak etkileyebileceğini bildirmiştir (130). Bu ve benzeri çalışmalardan yola çıkılarak, serotonerjik girdilerin dopaminin hiperaktivite/impulsivite ve dikkat üzerine olan etkilerini düzenlemesine aracı olduğu bilgisi gündeme gelmiştir (130). Yine, hem DA hem de NA için affinitesi olan D4 reseptörünün postsinaptik uyarılmasının PFK’de GABA sekresyonunu inhibe ettiği belirtilmiştir (121). Gebeliklerinde sigara içen annelerin çocuklarında DEHB riskinin arttığının ifade edilmesi ve DEHB tanısı olan hastaların da daha erken yaşta sigara içmeye başlaması ve alışkanlık geliştirmesi (131,132) gibi bulgular göz önüne alınarak kolinerjik sistemdeki disfonksiyon ile DEHB arasındaki ilişkinin araştırılabileceği belirtilmiştir (133). Nikotinin ventral striatumda DA’yı artırdığı gösterilmiş olduğundan kolinerjik agonistlerin DEHB’de etkin oldukları sonucuna varılırsa bunun katekolaminerjik sistem üzerinden olan dolaylı etkileri ile olabileceği öne sürülmüştür (133).

Dopamin metabolizmasının bozukluğu insan davranışının üzerinde ciddi etkileri vardır. Dopamin fonksiyon bozukluğu, şizofreni, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, tik bozuklukları, diskinezi ve Tourette sendromu ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmalar Toxoplasmanın direkt olarak dopamin seviyesini değiştirebildiğini gösterir ancak toxoplasma ile şizofreni ve diğer psikiyatrik hastalıklarla direkt olarak ilişkisini göstermese de, nöropsikiyatrik hastalıklarla toxoplasma arasındaki mekanizmayı anlamamız için önemli olabileceğini göstermektedir. (134,135)

Çalışma grubu; 6-17 yaş arasında değişen 107 DEHB tanısı alan çocuklar (86’sı erkek %80.3, 21’i kız,%19.6) ve 107 sağlıklı çocuktan (57’si erkek %53.2, 50’si kız %46.7) oluşmaktadır. Çalışmaya katılan DEHB olgularının yaş ortalaması 10.84’ tür. Çalışmaya katılan kontrol grubu olgularının yaş ortalaması ise 10.71’ dir. Vaka ve kontrol grubunu oluşturan çocukların serum Toxoplasma gondii IgG antikorlar düzeyleri karşılaştırıldığında, 107 DEHB vakasının 8’ inde (%7.47) pozitif, 107 kontrol grubunun 3’de (%2.8) pozitif

bulunmuştur. Her iki grupta bakılan serum *Toxoplasma gondii* IgM antikor düzeyleri bireylerin hepsinde negatif bulunmuştur.

Bizim yaptığımız çalışmada kontrol ve vaka grupları arasında *Toxoplasma gondii* IgG ve IgM pozitifliği açısından, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Toxoplasma gondii beyine yerleşmesi ve nörotransmitterler üzerinde değişiklik yapabilme yeteneğine sahip olması, DEHB ve diğer psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi açısından daha geniş çaplı araştırma ve çalışmalara ihtiyaç duymaktadır.



KAYNAKLAR

1. Thorley G, 1984, 'Hyperkinetic syndrome of childhood: Clinical characteristics' Br. J Psychiatry 144;16-34
2. Weiss G., 1996, 'Attention deficit hyperactivity disorder' Ed: M. Lewis 1996, second edition, Williams Wilkins.
3. Polanczyk G, de Lima M, Horta B ve ark. The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Metaregression Analysis. Am J Psychiatry. 2007; 164:942–948
4. Wozniak J, Biederman J, Kiely K ve ark., 1995, 'Mania-like symptoms suggestive of childhood-onset bipolar disorder in clinically referred children.' J Am Acad Child and Adolesc Psychiatry, 34(7):867-876
5. Pliszka SR, 2000, 'Patterns of psychiatric comorbidity with attention-deficit/hyperactivity disorder.' Child Adolesc Psychiatry Clin N Am, 9(3):525-540
6. Biederman J., 2003. 'Pediatric Bipolar Disorder Coming of Age.' Biol Psychiatry 2003; 53:931-934.
7. Mutavallı NM, 1994, 'Kentsel kesimde Türk İlkokul çocuklarında ADHD'nin nozolojik bağlamda prevalansının araştırılması', Uzmanlık tezi, İstanbul
8. Faraone SV, Perlis RH, , Doyle AH, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P, 2005, 'Molecular Genetics of Attention Deficits/Hyperactivity Disorder' Biol Psychiatry, 57:1313-1323
9. Spencer TJ, Biederman J, Mick E., 2007, 'Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology.' J Pediatr Psychol. 2007 Jul;32(6):631-6
10. Zoroglu SS, Erdal ME, Erdal N, Ozen S, Alasehirli B, Sivasli E, 2003, 'No evidence for an association between the T102C and 1438 G/A polymorphisms of the serotonin 2A receptor

gene in attention deficit/hyperactivity disorder in a Turkish population.' Neuropsychobiology. 2003;47(1):17-20.42.

11. Larsson J, Larson H, Lichtenstein P, 2004, 'Genetic and Environmental Contributions to Stability and Change of ADHD Symptoms Between 8 and 13 Years of Age: A Longitudinal Twin Study' J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 43:10, October 2004

12. Goodman R. Stevenson J, 1989, 'A twin study of hyperactivity: II. The aetiologic role of genes, family relationships and perinatal adversity' J Child Psychol Psychiatry 30:691-709.64.

13. Şenol S., 2007, 'Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu' Psikiyatri Temel Kitabı, Ed: Köroğlu E., Güleç C., HYB Basım Yayın, Ankara , 2. baskı,

14. Arnsten Amy FT, 2003, 'Neurobiology of Attention Regulation and its Disorder' Pediatric Psychopharmacology Ed: Martin A, Scahill L, Charney D, Leckman J., Oxford University Press 2003.

15. McCracken JT, 1991, 'A two part model of stimulant action on attention deficit disorder with hyperactivity in children.' J Neuropsychiatry 3:201-209

16. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W ve ark. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2002; 288:1740-1748.

17. Durston S, Casy BJ. What have we learned about cognitive development from neuroimaging?. Neuropsychologia. 2006; 44(11):2149-57.

18. Ernest M, Zametkin AJ, Matochik JA ve ark. Effects of intravenous dextroamphetamine on brain metabolism in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Preliminary findings. Psychopharmacol Bull. 1994; 30: 219-225.

19. Durston S. A review of the biological bases of ADHD: What have we learned from imaging studies?. Ment Retard Dev Disabilities Res Rev. 2003; 9:184-195.

- 20.** Callicott JH, Matlay VS, Bertolino A, ve ark. Physiological characteristics of capacity constraints in working memory as revealed by functional MRI. *Cereb Cortex*. 1999; 9:20- 26.
- 21.** van Dyck CH, Quinlan DM, Cretella LM ve ark. Unaltered dopamine transporter availability in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 2002; 159 (2): 309- 312.
- 22.** Jucaite A, Fernell E, Halldin C ve ark. Reduced midbrain dopamine transporter binding in male adolescents with attention deicit/ hyperactivity disorder: association between striatal dopamine markers and motor hyperactivity. *Biol Psychiatry*. 2005; 57(3):229- 238.
- 23.** Prince J. Catecholamine Dysfunction in Attention Deficit/ Hyperactivity Disorder: An Update. *J Clin Psychopharmacol*. 2008; 28: S39- S45.
- 24.** Dunn DW., 2006, ‘Attentio Deficit Hyperactivity Disorder, Attention Problems and Epilepsy’ *Psychiatric Issues in Epilepsy: A Practical Guide to Diagnosis and Treatment* Ed: Ettinger AE, Kanner AM. Lippincott Williams & Wilkins; 2 edition ,December 1, 2006
- 25.** Castellanos FX, Tannock R, 2002, ‘Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder : the search for endophenotypes .’ *Nat Rev Neeurosci* 2002;3:617-628
- 26.** Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF., 2005, ‘Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review.’ *Biol Psychiatry*. 2005 Jun 1;57(11):1336-46.
- 27.** Ribasés M, Hervás A, Ramos-Quiroga JA ve ark. Association Study of 10 Genes Encoding Neurotrophic Factors and Their Receptors in Adult and Child Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry*. 2008; 63:935–945.

- 28.** Hyman C, Hofer M, Barde YA ve ark. BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra. *Nature*. 1991; 350:230–2.
- 29.** Spina MB, Squinto SP, Miller J ve ark. Brain derived neurotrophic factor protects dopamine neurons against 6-hydroxydopamine and N-methyl-4-phenylpyridinium ion toxicity: involvement of the glutathione system. 1992; *J Neurochem*, 59:99–106.47
- 30.** Solanto MV. Dopamine dysfunction in AD/HD: integrating clinical and basic neuroscience research. *Behav Brain Res*. 2002;130:65–71.
- 31.** Tsai SJ. Attention-deficit hyperactivity disorder may be associated with decreased central brain-derived neurotrophic factor activity: clinical and therapeutic implications. *Med Hypotheses*. 2007; 68:896–9.
- 32.** American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescent with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 46(7):894-921.
- 33.** Cantwell DP. Attention deficit disorder: A review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*.1996; 35:978–986.
- 34.** Taylor, E., *Syndromes of Overactivity and Attention Deficit*. In Rutter M, Hersov L eds. *Child and Adolescent Psychiatry*. 2nd edition. Oxford, Blackwell. 1985; 424-43.
- 35.** Minder B, Das Smaal EA, Brand EF ve ark. Exposure to lead and specific attentional problems in schoolchildren. *J Learn Disabil*. 1994; 27:393–399.
- 36.** Yorbık Ö, Akın R, Yavaş İ. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu etyopatogenezi üzerine varsayımlar. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*. 1999; 4(3):171-178.
- 37.** Wait JW, Stanton L, Schoeman JF. Tuberculosis meningitis and attention deficit hyperactivity disorder in children. *J Trop Pediatr*. 2002; 48(5):294-299.
- 38.** Weber P, Lütschg J. Methylphenidate treatment. *Pediatr Neurol*. 2002;26(4): 261-266.

39. Kora M, Alyanak B, Motovallı NM. Dikkat eksikligi hiperaktivite bozuklugu belirtileri gösteren iki fragil-X sendromu olgusunda metilfenidat tedavisi. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 1999; 9(3):170-172.
40. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 2007, 'Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescent with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder' J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2007 Jul;46(7):894-921.
41. Geller D, Biederman J, Griffin S, Jones J, Lefkowitz TR ,1996, 'Comorbidity of juvenile obsessive-compulsive disorder with disruptive behavior disorders.' J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 35: 1637-1646
42. Spencer TJ, Biederman J, Mick E., 2007, 'Attention-deficit/hyperactivity disorder:diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology.' J Pediatr Psychol. 2007 Jul;32(6):631 642.
43. Swain J, Scahill L, Lombroso P, King R, Leckman J, 2007, 'Tourette syndrom and Tic Disorder: A decade of Progress' J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 46:8 August 2007 947-968.
44. Szobot CM, Rohde LA, Bukstein O, Molina BS, Martins C, Ruaro P, Pechansky F., 2007, 'Is attention-deficit/hyperactivity disorder associated with illicit substance use disorders in male adolescents? A community-based case-control study.' Addiction Volume 102 Issue 7 Page 1122-1130, July 2007
45. Biederman J., 2003. 'Pediatric Bipolar Disorder Coming of Age.' Biol Psychiatry 2003; 53:931-934.
46. Diler RS, Uguz S, Seydaoglu G, Erol N, Avci A., 2007, 'Differentiating bipolar disorder in Turkish prepubertal children with attention-deficit hyperactivity disorder.' Bipolar Disord 9: 243–251.

- 47.** Weiss M, Weiss G, 2002, 'Attention Deficit Hyperactivity Disorder' Child and Adolescent Psychiatry –A Comprehensive Textbook-, Ed: Lewis M. 3. basım, Lippincott Williams and Wilkins s:645
- 48.** Reich W, Huang H, Todd RD , 'ADHD Medication Use in a Population-Based Sample of Twins' J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 45:7, July 2006.
- 49.** Jensen PS, Arnold LE, Richters JE ve ark., 1999, 'A 14 month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit hyperactivity disorder' Arch Gen Psychiatry 56:1073-1086
- 50.** Ford RE, Greenhill L, 2003, 'Stimulants', Pediatric Psychopharmacology Ed: Martin A, Scahill L, Charney D, Leckman J., Oxford University Press 2003.
- 51.** Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW, Corners CK, Emslie GJ ve ark., 2006, 'The Texas Children Medication algorithm Project: Revision of the algorithm for Pharmacotherapy of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder' J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2006 Jun; 45(6):642-57.
- 52.** Barkley RA. Psychosocial treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder in children. J Clin Psychiatry. 2002; 63(12):36-43.
- 53.** Waslick B, Greenhill L. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Wiener J, Dulcan M (eds). Text Book of Child and Adolescent Psychiatry (3.ed). Washington DC, American Psychiatric Press. 2004; 485-509.
- 54.** American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescent with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2007; 46(7):894-921.
- 55.** Weiss M, Weiss G. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Lewis M (ed). Child and Adolescent Psychiatry (3. ed). Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins. 2002; 645-670.

- 56.** Tutty S, Gephart H, Wurzbacher K. Enhancing behavioral and social skill unctioning in children newly diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder in a pediatric setting. *Journal Dev Behav Pediatr.* 2003; 24(1):51-57.
- 57.** Biederman J, Monuteaux MC, Mick E, Spencer T, Wilens TE, Silva JM, Snyder LE, Faraone SV, 2006, ‘Young adult outcome of attention deficit hyperactivity disorder: a controlled 10-year follow-up study’ *Psychol Med.* 2006 Feb;36(2):167-79.
- 58.** Faranoe SV, Biederman J, Mennin D ve ark., 1997, ‘Attention-deficit/hyperactivitiy disorder with bipolar disorder: A Familial subtype.’ *J Am Acad Child and Adolesc Psychiatry.* 36(10):1378-1387
- 59.** Levinson W, Jawetz E. *Medical Microbiology and Immunology.* 4th ed. Samford: Appleton and Lange; 1996.p. 276-77.
- 60.** Çetin ET, Anđ Ö, Töreci K. *Tıbbi Parazitoloji.* Beşinci baskı. İstanbul: İ.Ü. Basımevi ve Film Merkezi; 1995.
- 61.** Altıntaş K. *Tıbbi Parazitoloji.* İstanbul: Kozan Ofset Nobel Tıp Kitabevleri; 2002.
- 62.** Kuman HA, Altıntaş N, Üstün Ş, Gürüz AY. Toksoplazmoz. İçinde; Özcel MA, editör. *İmmün Yetmezlikte Önemi Artan Parazit Hastalıkları.* Bornova- İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 1995.p. 121-135.
- 63.** Mete M. *Toxoplasma gondii.* İçinde: Ustaçelebi Ş, editör. *Temel ve Klinik Mikrobioloji.* Ankara: Güneş Kitabevi; 1999.p. 1231-34.
- 64.** Switaj K, Master A, Skrzypczak M, Zaborowski P. Recent trends in molecular diagnosis for *Toxoplasma gondii* infections. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 170- 6.
- 65.** Saygı G. *Temel Tıbbi Parazitoloji.* İkinci baskı. Sivas: Es-Form Ofset Ltd. Şti; 2002.
- 66.** Dumetre A, Darde M. How to detect *Toxoplasma gondii* oocyst environmental samples?. *FEMS Microbiol Rev* 2003; 27: 651- 61.

67. Dubey J, Lindsay D, Speed C. Structures of *Toxoplasma gondii* Tachyzoites, Bradyzoites, and Sporozoites and Biology and Development of Tissue Cysts. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11(2): 267-99.
68. Biesiada G, Kalinowski-Nowak A, Czepiel J, Mach T. Toxoplasmosis epidemiology, clinical manifestation and infection in pregnant women *Int J Parasitol* 2006; 36(13):1373- 82.
69. Tenter AM, Heckeroth AR, Weiss LM. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. *Int J Parasitol* 2000;30:217-58.
70. Nishiya K, Norose K, Aosai F, Chen M, Mun HS., Kang HK, et al. Heat stress-induced modulation of host defense against *Toxoplasma gondii* infection in mice. *J Parasitol* 2005; 91(3): 702- 6.
71. Kankova S, Sulc C, Nouzova K, Fajfrlik K, Frynta D, Flegr J. Women infected with parasite *Toxoplasma* have more sons. *Naturwissenschaften* 2007; 94(2): 122-7.
72. Schwartzman JD, Toxoplasmosis. In: Gillespie SH, Pearson RD, editors. *Principles and Practice of Clinical Parasitology*. Chichester: John Wiley and Sons Ltd; 2001.p.113-38.
73. Garcia L. *Diagnostic Medical Parasitology*. 4th ed.. California: ASM Press; 2001.
74. Montoya J, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet* 2004; 363: 1965- 76.
75. Nimri L, Pelloux H, Elkhatib L. Detection of *Toxoplasma gondii* DNA Specific Antibodies in High-Risk Pregnant Women. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 71(6): 831- 5.
76. Jones JL, Lopez A, Wilson M, Schulkin J, Gibbs R. Congenital toxoplasmosis. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56(5): 296–305.
77. Furuta T, Kikuchi T, Akira S, Watanabe N, Yoshikawa Y. Roles of the small intestine for induction of toll-like receptor 4-mediated innate resistance in naturally acquired murine toxoplasmosis. *Int Immunol* 2006; 18: 1655- 62.

- 78.**Montoya JG. Laboratory Diagnosis of *Toxoplasma gondii* Infection and Toxoplasmosis. JID 2002; 185: 73–82.
- 79.** Derouin F, Mazon MC, Garin YJ. Comparative study of tissue culture and mouse inoculation methods for demonstration of *Toxoplasma gondii*. J Clin Microbiol 1987; 25(9):1597–1600.
- 80.** Durmaz R. Uygulamalı Moleküler Mikrobiyoloji. ikinci baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2001.
- 81.** Macpherson MM, Gajadhar AA. Sensitive and Specific Polymerase Chain Reaction Detection of *Toxoplasma gondii* For Veterinary and Medical Diagnosis. Can J Vet Res 1993; 57: 45- 8.
- 82.** Jones C, Okbravi N, Adamson P, Tasker S. Comparison of PCR Detection Methods for B1, P30, and 18S r DNA Genes of *T.gondii* in Aqueous Humor. IOVS 2000; 41(3): 634- 644.
- 83.** Burney DP, Chavkin MJ, Dow SW, Potter TA, Lappin MR. Polymerase chain reaction for the detection of *Toxoplasma gondii* within aqueous humor of experimentally-inoculated cats. Vet Parasitol 1998; 79: 181- 6.
- 84.** Jalal S, Nord C, Lappalainen M, Evengard B. Rapid and sensitive diagnosis of *Toxoplasma gondii* infections by PCR. Clin Microbiol Infect 2004; 10: 937- 9.
- 84.** Özcel MA, Altıntaş N. Parazit Hastalıklarında Tanı. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 1997.
- 85.** Many A, Koren G. Toxoplasmosis during pregnancy. CFP 2006; 52: 29–32.
- 86.** Strathclyde Institute of Pharmacy and Biomedical Sciences, University of Strathclyde, 27 Taylor Street, Glasgow, UK.

87. Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Addis Ababa University [Folia Parasitol \(Praha\)](#). 2010 Jun;57(2):105-13.

88. Parasitology and Medical Entomology, High Institute of Public Health, Alexandria University [J Egypt Public Health Assoc.](#) 2005;80(5-6):509-24.

89. Department of Electrical and Computer Engineering, Virginia Tech, Blacksburg, Virginia 24061, USA. [J Parasitol.](#) 2012 Dec;98(6):1296-9. doi: 10.1645/GE-2760.1. Epub 2012 Apr

90. Department of Microbiology, Afyon Kocatepe University Medical Faculty, Afyonkarahisar, Turkey. [Psychiatry Res.](#) 2010 May 15;177(1-2):263-5. doi: 10.1016/j.psychres.2009.12.013. Epub 2010 Jan 27.

91. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı

92. Dupaul G, Anastopoulos A, Power T ve ark. ADHD Rating Scale IV: Checklists, norms and clinical interpretation. 1998; New York: Guilford.

93. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, Wiliamson D, Ryan N, 1997, 'Schedule for affective disorders and schizophrenia for schoolage children-present and lifetime version (K-SADS-PL):initial reliability and validity data'. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 36(7):980-988

94. Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, Kültür EÇ, Akdemir D, Taner Y, 2004, 'Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi -Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli- Türkçe Uyarlamasının Geçerlik ve Güvenilirliği' Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi :11 (3) 2004

95. Stibbs, H. H. (1985). Changes in brain concentrations of catecholamines and indoleamines in *Toxoplasma gondii* infected mice. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **79**, 153-157.

96. Prandovszky, E., Gaskell, E. A., Martin, H., Dubey, J. P., Webster, J. P. And McConkey, G. A. (2011). The neurotropic parasite *Toxoplasma gondii* increases dopamine metabolism. *PLoS ONE* **6**, e23866.

97. Gaskell, E. A., Smith, J. E., Pinney, J. W., Westhead, D. R. and McConkey, G. A. (2009). A unique dual activity amino acid hydroxylase in *Toxoplasma gondii*. *PLoS ONE* **4**, e4801.

98. Mortensen, P. B., Nørgaard-Pedersen, B., Waltoft, B. L., Sørensen, T. L., Hougaard, D. and Yolken, R. H. (2007). Early infections of *Toxoplasma gondii* and the later development of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* **33**, 741-744.

99. 10. Brown AS, Derkits EJ (2010) Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am J Psychiatry* 167: 261–280.
100. 13. Torrey EF, Bartko JJ, Lun ZR, Yolken RH (2007) Antibodies to *Toxoplasma gondii* in patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 33: 729–736.
101. Laplane, D., Levasseur, M., Pillon, B., Dubois, B., Baulac, M., Mazoyer, B., et al., 1989. Obsessive compulsive and other behavioural changes with bilateral basal ganglia lesions. A neuropsychological, magnetic resonance imaging and positron tomography study. *Brain* 112, 699–725.
102. Carruthers, V.B., Suzuki, Y., 2007. Effects of *Toxoplasma gondii* infection on the brain. *Schizophrenia Bulletin* 33 (3), 745–751.
103. Stibbs, H.H., 1985. Changes in brain concentrations of catecholamines and indoleamines in *Toxoplasma gondii* infected mice. *Annals of Tropical Medical Parasitology* 79, 153–157.
104. Henriquez, S.A., Brett, R., Alexander, J., Pratt, J., Roberts, C.W., 2009. Neuropsychiatric disease and *Toxoplasma gondii* infection. *Neuroimmunomodulation* 16, 122–133.
105. Westenberg, H.G., Fineberg, N.A., Denys, D., 2007. Neurobiology of obsessive compulsive disorder: serotonin and beyond CNS. *Spectrums* 12 (3), 14–27.
106. J. Havlicek, Z. Gasova, A.P. Smith, K. Zvara, J. Flegr, Decrease of psychomotor performance in subjects with latent “asymptomatic” toxoplasmosis, *Parasitology* 22 (2001) 515–520.
107. W.M. Hutchison, P.P. Aitken, B.W.P. Wells, Chronic *Toxoplasma* infections and motor performance in the Mouse, *Ann. Trop Med. Parasitol.* 74 (1980) 507–510.
108. P.A. Witting, Learning capacity and memory of normal and *Toxoplasma*-infected laboratory rats and mice, *Z. Parasitenkd.* 61 (1979) 29–51.
109. R.E. Holliman, Toxoplasmosis, behaviour and personality, *J. Infect.* 35 (1997) 105–110.
110. [21] J. Hay, W.M. Hutchison, P.P. Aitken, D.I. Graham, The effect of congenital and adult-acquired *Toxoplasma* infections on activity and responsiveness to novel stimulation in mice, *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 77 (1983) 483–495.
111. H.H. Stibbs, Changes in brain concentrations of catecholamines and indoleamines in *Toxoplasma gondii* infected mice, *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 79 (1985) 153–157.
112. E.F. Torrey, R.H. Yolken, *Toxoplasma gondii* and schizophrenia, *Emerg. Infect. Dis.* 9(2002) 1375–1380.
113. S. Hrda, J. Votypka, P. Kodym, J. Flegr, Transient nature of *Toxoplasma gondii* induced behavioral changes in mice, *J. Parasitol.* 86 (2000) 657–663

- 114.**J.P. Webster, The effect of *Toxoplasma gondii* and other parasites on activity levels in wild and hybrid *Rattus norvegicus*, *Parasitology* 109 (1994) 583–589.
- 115.**C.R. Cloninger, D.M. Svrakic, T.R. Przybeck, A psychobiological model of temperament and character, *Arch. Gen. Psychiatry* 50 (1993) 975–990.
- 116.**F. Curtin, J.P. Walker, L. Peyrin, V. Soulier, M. Badan, P. Schulz, Reward dependence is positively related to urinary monoamines in normal men, *Biol. Psychiatry* 42 (1997) 275–281
- 117.**J. Flegr, J. Havlicek, P. Kodym, M. Maly, Z. Smahel, Increased risk of traffic accidents in subjects with latent toxoplasmosis: a retrospective case–control study, *BMC Infect. Dis.* 2 (1) (2002) 1
- 118.** (Flegr J, Havlíček J, Kodym P, Malý M, Smahel Z (July 2002).
- 119.**Eaton WW, Anthony JC., Gallo J., ve ark. , 1997, ‘Natural history of diagnostic interview Schedule/DSM-IV Major Depression.’ *Arch. Gen Psychiatry* 54:993-999
- 120.**Ball WA., Whyrow PC., 1993, ‘Biology of depression and mania’, *Current opinion in Psychiatry*, 6:27-34.
- 121.** Delbello MP, Kowatch RA, 2003, ‘Neuroimaging in Pediatric Bipolar Disorder’, *Bipolar Disorder in Childhood and Early Adolescence*, Ed: Geller B., Delbello M.P., The Guilford Press New York, s:168
- 122.** Mick E., Spencer T., Wozniak J., 2005, ‘Heterogeneity of Irritability in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Subjects With and Without Mood Disorders’ *Biological Psychiatry* 2005;58:576–582
- 123.**Faedda GL, Baldessarini RJ., Suppes T., Tondo L., Becker I., Lipschitz D.S., 1995, ‘Pediatric-onset bipolar Disorder: A neglected clinical and public health problem.’ *Harvard Review of Psychiatry*, 3, 171-195
- 124.**Yazıcı O, 1995, ‘Duygudurum Bozuklukları’, *Psikiyatri Ders Kitabı*, birinci baskı, Ed:Adam E., Tükel R., Yazıcı O. s:94
- 125.**Diler RS, Uguz S, Seydaoglu G, Erol N, Avci A., 2007, ‘Differentiating bipolar disorder in Turkish prepubertal children with attention-deficit hyperactivity disorder.’ *Bipolar Disord* 9: 243–251.
- 126.**Segal H, 1979, ‘Depressive Position’, Klein, William Collins Sons&Co. Ltd., Glasgow s:78
- 127.**Fenichel O, 1974, ‘Nevrozların Psikanalitik Teorisi’, *Ege Üniversitesi Matbaası*, İzmir, s:372
- 128.**Ford RE, Greenhill L, 2003, ‘Stimulants’, *Pediatric Psychopharmacology* Ed: Martin A, Scahill L, Charney D, Leckman J., Oxford University Press 2003.

- 129.** Beck AT, Rush JA ve ark., 1983, ‘Cognitve Therapy of Depression’, Guilford Press, New York
- 130.** Pavuluri MN., Birmaher B., Naylor MW., 2005, ‘Pediatric Bipolar Disorder: A Review of the Past 10 Years’, J.Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 44:9, September, 2005, 846-871
- 131.** Akiskal HS., 1995, ‘Developmental pathways to bipolarity: are juvenile-onset depressions pre-bipolar?’, J.Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 34:754-763
- 132.** Birmaher B, 2007, ‘Longitudinal course of pediatric bipolar disorder’ Am J Psychiatry Apr;164(4):537-9.
- 133.** National Institute of Mental Health research roundtable on prepubertal bipolar disorder ‘J.Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 2001, Aug .40(8):871-878
- 134.** Brynska A, Tomaszewicz-Libudzie E, Wolanczyk T (2001) Obsessive-compulsive disorder and acquired toxoplasmosis in two children. European child & adolescent psychiatry 10: 200–204.
- 135.** Miman O, Kusbeci OY, Aktepe OC, Cetinkaya Z (2010) The probable relation between Toxoplasma gondii and Parkinson’s disease. Neuroscience letters 475: 129–131
- 136.** Çapacı, Kazım, Ege. Fiz. Tıp. Reh. Dergisi. 2000. 27-35

HASTA TAKİP FORMU

1.Sosyodemografik Özellikler

Hastanın Adı ve Soyadı:

Doğum Yeri:

Doğum Tarihi:

Dosya Numarası:

Cinsiyet: ☐ Kadın ☐ Erkek

El Dominansı: ☐ Sağ ☐ Sol ☐ Her İki El

Okul:

Kardeş Sayısı:

Akraba Evliliği ☐ Var ☐ Yok

Adres:

Annenin Yaşı:

Annenin Eğitim Durumu:

Annenin Mesleği:

Telefon:

Babanın Yaşı:

Babanın Eğitim Durumu:

Babanın Mesleği:

Telefon:

2.Gelişimsel Özellikler:

Hamilelik Süreci:

Doğum Şekli:

Motor Gelişim: Oturma:

Yürüme:

Dil Gelişimi: Kelime:

Cümle:

İlk Klinik Başvuru Yaşı:

Başvuru Şikayeti:

Psikiyatrik Ek Tanılar:

Özgeçmiş:

Soygeçmiş:



BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU (BGOF)

I-Araştırmayla İlgili Bilgiler:

1.“ Kınığımızden Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanısı ile Takipli Çocuklarda Serum Toxoplasma antikor Düzeylerinin Değerlendirilmesi ” başlıklı çalışmaya katılacaksınız. Bu çalışmanın amacı; dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) hastalığının oluşum nedenlerini araştırmak, serum Toxoplasma antikor düzeyleri ile hastalık arasında herhangi bir bağlantı olup olmadığını saptamaktır.

2.Bu çalışma kapsamında çocuğunuza ayrıntılı psikiyatrik değerlendirme yapılacak ve serum Toxoplasma antikorlarının düzeyini saptayabilmek için kan testi yapılacaktır.

3.Çalışma sırasında çıkabilecek herhangi bir istenmeyen etki veya risk bulunmamaktadır.

4. Bu çalışmaya yaklaşık 214 kişi alınacaktır.

5.Bu çalışmada dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısı almış fakat ilaç kullanmayan hastalarda serum Toxoplasma antikor düzeyi bakılacak ve vitamin düzeyleri, DEHB tanısı almayan sağlam çocukların vitamin düzeyleri ile karşılaştırılacak, hastalık oluşumu ile ilişkisi araştırılacaktır.Sonuç olarak çalışmamızın hastalığın oluşum mekanizması ve tedavisiyle ilgili bilime katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

II-Gönüllünün Haklarıyla İlgili Bilgi Verilmesi:

1. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkınız vardır.
2. Gönüllü istediği zaman araştırmacıya haber vererek çalışmadan çekilebilir ya da araştırmacı tarafından gerek görüldüğünde haber verilerek araştırma dışı bırakılabilir.
3. Araştırmaya katıldığınız için rutin tedavi masraflarınız dışında bir parasal sorumluluk altına girmeyeceksiniz.
4. Bilgileriniz yalnızca adı geçen çalışmada kullanılacaktır.
5. Dosyalarınızdan ya da sizden alınan bilgiler, sadece çalışmaya katılan hekimler ve siz arasında kalacaktır, üçüncü şahıslara aktarılmayacaktır. Kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır.
6. Herhangi bir sorunuz olduğunda araştırmayı yürüten Dr.İsmail Akalatun’a 0505 657 13 28 no’lu telefondan her zaman ulaşabilirsiniz.

Sayın Dr.İsmail Akalatun tarafından İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih



T. C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

DİKKAT EKSİKLİĞİ / AŞIRI HAREKETLİLİK BOZUKLUĞU DEĞERLENDİRME FORMU

Adı Soyadı :
Yaşı :

Tarih : / / 20.....

Aşağıda çocuğunuzun dikkat ve hareketliliği ile ilgili bazı tanımlamalar bulacaksınız. Lütfen her birini dikkatle okuyunuz. Tarif edilen durum çocuğunuzda

- ♦ *Hiç YOK ise* 0
- ♦ *BAZEN ya da HAFİF ise* 1
- ♦ *ÇOĞUNLUKLA ise* 2
- ♦ *HER ZAMAN ise* 3

olarak işaretleyiniz

- | | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 1. Çoğu zaman dikkatini ayrıntılara vermez ya da okul ödevlerinde işlerinde ya da diğer etkinliklerinde dikkatsizce hatalar yapar | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 2. Çoğu zaman üzerine aldığı görevlerinde ya da oyun etkinliklerinde dikkati dağınık | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 3. Doğrudan kendisiyle konuşulduğunda dinlemiyormuş gibi görünür..... | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 4. Çoğu zaman talimattan izlemeyi ve okul ödevlerini, ufak tefek işleri ya da çalışma alanındaki görevlerini tamamlayamaz | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 5. Çoğu zaman üzerine aldığı görevleri ve etkinlikleri düzenlemekte zorluk çeker | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 6. Çoğu zaman sürekli zihinsel çaba gerektiren görevlerden kaçınır, bunları sevmez ya da bunlarda yer almada isteksizdir. | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 7. Çoğu zaman üzerine aldığı görevler ya da etkinlikler için gerekli olan şeyleri (Örneğin: Oyuncaklar, okul ödevleri, kalemler, kitaplar ya da araç gereçler) kaybeder | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 8. Çoğu zaman dikkati dış uyanılarla kolaylıkla dağınık | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 9. Günlük etkinliklerde çoğu zaman unutkanlıktır. | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 10. Çoğu zaman elleri ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanıp durur | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 11. Çoğu zaman sınıfta ya da oturması gereken durumlarda oturduğu yerden kalkar . | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 12. Çoğu zaman uygunsuz durumlarda koşuturup durur ya da tırmanır | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 13. Çoğu zaman sakin bir biçimde oynayamaz ya da boş zamanları geçirme etkinliklerine katılamaz | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 14. Çoğu zaman hareket halindedir ve sanki bir motor tarafından sürülüyormuş gibidir | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 15. Çoğu zaman çok konuşur | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 16. Çoğu zaman soruları soru tamamlanmadan önce cevabı yapıştırır | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 17. Çoğu zaman sırasını bekleme gücülüğü vardır | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 18. Çoğu zaman başkalarının sözünü keser ya da yaptıklarının arasına girer. Örneğin: Konuşmalara ya da oyunlara müdahale eder | 0 | 1 | 2 | 3 |



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



Sayı : 1204

Tarih : 02.09.2013

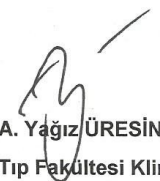
Konu : Doç.Dr.Behiye ALYANAK

Sayın, Doç.Dr.Behiye ALYANAK
Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi : Çocuk Ruh Sağ. ve Hast. Anabilim Dalının 05/08/2013 gün 765 sayılı yazı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr.İsmail AKALTUN'un yürüteceği 2013/1052 dosya numaralı "Kiniğimizden Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanısı ile Takipli Çocuklarda Serum Toxoplasma Antikor Düzeylerinin Değerlendirilmesi " başlıklı çalışma kurulumuzun 16/08/2013 gün ve 14 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.


Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

