



**DİKKAT EKSİKLİĞİ/HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU**

**OLAN ÇOCUKLARDA SERUM MANGANEZ**

**KONSANTRASYONLARI: SİSTEMATİK**

**BİR İNCELEME**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Enes ÖĞÜT**

**Eskişehir 2025**

**DİKKAT EKSİKLİĞİ/HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU OLAN  
ÇOCUKLARDA SERUM MANGANEZ KONSANTRASYONLARI:  
SİSTEMATİK BİR İNCELEME**

**Enes ÖĞÜT**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**  
**Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı**  
**Yüksek Lisans Programı**  
**Danışman: Prof. Dr. Sinem İLGİN**

**Anadolu Üniversitesi**  
**Lisansüstü Eğitim Enstitüsü**  
**Mayıs 2025**  
**Eskişehir**

## JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Enes ÖĞÜT'ün "Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Serum Manganez Konsantrasyonları: Sistematik Bir İnceleme" başlıklı tezi .../.../20... tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Yeterlik Tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Unvanı-Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
<b>Üye (Danışman)</b>	Prof. Dr. Sinem Ilgın, Anadolu Üniversitesi	.....
<b>Üye</b>	Prof. Dr. Özlem Atlı Eklioğlu, Anadolu Üniversitesi	.....
<b>Üye</b>	Prof. Gözde Aydoğan Kılıç Eskişehir Teknik Üniversitesi	.....

Prof. Dr. Nafiz Öncü CAN  
**Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü**

## ÖZET

### DİKKAT EKSİKLİĞİ/HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA SERUM MANGANEZ KONSANTRASYONLARI: SİSTEMATİK BİR İNCELEME

Enes ÖĞÜT

Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Programı

Anadolu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Mayıs 2025

Danışman: Prof. Dr. Sinem ILGIN

Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB), çocukluk çağında en sık görülen nörogelişimsel bozukluklardan biridir ve etiyojisinde genetik yatkınlık kadar çevresel toksik maruziyetlerin de rol oynadığı bilinmektedir. Son yıllarda, çevresel bir nörotoksin olan manganezin çocukların nörogelişimsel sağlığı üzerindeki potansiyel etkileri üzerine yapılan araştırmalar artmıştır. Manganezin, özellikle dopaminerjik sistem üzerine olan etkileri nedeniyle DEHB gelişiminde etkili olabileceği öne sürülmektedir. Bu tez çalışmasında, DEHB tanısı almış çocuklarda manganez seviyelerini değerlendiren çalışmaların sistematik olarak incelenmesi amaçlanmıştır. Bu kapsamda PubMed, Scopus, Science Direct ve Web of Science veri tabanlarında sistematik bir literatür taraması gerçekleştirilmiş; PRISMA kılavuzu doğrultusunda yapılandırılan seçim süreci sonucunda 30 çalışma sistematik derlemeye dahil edilmiştir. Çalışmalarda kullanılan tanı kriterleri (DSM-IV, DSM-V, ICD-10), biyolojik örnek türleri (kan, saç, idrar, tükürük, dış vb.) ve manganez ölçüm yöntemleri (AAS, ICP-MS, XRF vb.) detaylı biçimde analiz edilmiştir. Dahil edilen çalışmalar Joanna Briggs Enstitüsü'nün değerlendirme formları doğrultusunda metodolojik kalite ve önyargı riski açısından incelenmiştir. Analiz sonuçları, hem yüksek hem de düşük manganez seviyelerinin çocuklarda DEHB gelişme riskiyle ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur. Bulgular, manganezin nörogelişimsel gelişim üzerinde U-şekilli bir etki gösterebileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, çalışmalarda kullanılan örneklem büyüklüklerinin farklılığı, kontrol grubu eksiklikleri ve ölçüm yöntemlerindeki heterojenlik nedeniyle elde edilen verilerin nedensellik ilişkisi kurmak açısından sınırlı olduğu vurgulanmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** DEHB, Manganez, Manganez Toksisitesi

## ABSTRACT

### SERUM MANGANESE CONCENTRATIONS IN CHILDREN WITH ATTENTION DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER: A SYSTEMATIC REVIEW

Enes ÖĞÜT

Department of Pharmaceutical Toxicology

Programme in Master

Graduate School of Anadolu University, May 2025

Supervisor: Prof. Dr. Sinem ILGIN

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most common neurodevelopmental disorders in childhood, with both genetic predispositions and environmental toxic exposures playing a role in its etiology. In recent years, increasing attention has been directed toward manganese (Mn), an environmental neurotoxicant, due to its potential impact on children's neurodevelopment. Manganese may affect the dopaminergic system, which is known to be closely associated with the pathophysiology of ADHD. This thesis aimed to systematically review studies that evaluated manganese levels in children diagnosed with ADHD. A systematic literature search was conducted in PubMed, Scopus, Science Direct, and Web of Science databases. The study selection process was structured based on the PRISMA guidelines, and a total of 30 eligible studies were included in this systematic review. The included studies were analyzed in terms of diagnostic criteria (DSM-IV, DSM-V, ICD-10), types of biological samples (blood, hair, urine, saliva, teeth, etc.), and analytical methods used for manganese measurement (AAS, ICP-MS, XRF, etc.). The methodological quality and risk of bias were assessed using the critical appraisal checklists developed by the Joanna Briggs Institute. The analysis revealed that both elevated and reduced manganese levels may be associated with an increased risk of ADHD in children. These findings suggest a potential U-shaped relationship, indicating that both manganese deficiency and excess could have neurotoxic effects on neurodevelopment. However, due to variations in sample sizes, lack of control groups in some studies, and heterogeneity in measurement methods, the findings should be interpreted with caution, and causal inferences cannot be definitively established.

**Keywords:** ADHD, Manganese, Manganese Toxicity

## TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitim sürecim boyunca her zaman yanımda olan, zarıflığı ve kibarlığıyla sürekli destek olmaya çalışan ve hiçbir konuda desteklerini esirgemeyen, engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli danışman hocam Prof. Dr. Sinem **ILGIN**'a;

Anadolu Üniversitesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Bülent **ERGUN**'a, sayın hocam Prof. Dr. Özlem **ATLI EKLİOĞLU**'na,

Her şeyimi borçlu olduğum aileme, nişanlıma ve ailesine aynı zamanda bu süreçte yanımda olup desteklerini esirgemeyen dostlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Enes ÖĞÜT

## ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “Bilimsel İntihal Tespit Programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Enes ÖĞÜT

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK SAYFASI.....	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
ÖZET .....	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR .....	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ .....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	x
KISALTMALAR DİZİNİ .....	xi
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2 GENEL BİLGİLER .....	2
2.1 Dikkat Eksikliği / Hiperaktivite Bozukluğu .....	2
2.1.1 Dikkat Eksikliği / Hiperaktivite Bozukluğunun Nörobiyolojisi.....	2
2.1.2 Dikkat Eksikliği / Hiperaktivite Bozukluğuna Neden Olan Faktörler .....	3
2.1.2.1 Kalıtsal Faktörler .....	3
2.1.2.2 Çevresel Faktörler .....	5
2.1.3 Dikkat Eksikliği / Hiperaktivite Bozukluğunda Gen-Çevre Etkileşimi.....	6
2.2 Manganez ile İlgili Genel Bilgiler.....	7
2.2.1 Manganeze Maruziyet Yolları .....	8
2.2.2 Manganez Eksikliği ve Toksisitesi .....	9
3 YÖNTEM.....	12
3.1 Arama Stratejisi ve Çalışma Seçimi .....	12

3.2 Uygunluk Kriteri .....	12
3.3 Çalışma Tasarımı ve Kullanılan Yöntemler .....	13
3.4 Önyargı Değerlendirmesi Riski.....	13
<b>4 SONUÇLAR ve TARTIŞMA .....</b>	<b>15</b>
4.1 Çalışma Seçimi .....	15
4.2 Kaynakların Analizi ve Sistematik İncelemeye Dahil Edilen Çalışmaların Özetleri .....	17
4.3 Çalışmalardan Elde Edilen Temel Sonuçlar .....	37
4.3.1 Manganez Seviyeleri ve DEHB Arasındaki İlişki .....	38
4.3.2 Manganez Seviyelerinin Ölçüldüğü Biyolojik Örnek Tipine Göre Farklılıklar .....	41
4.4 Yöntemsel Kalite ve Kanıt Değerlendirmesi .....	44
<b>5 SONUÇ ve ÖNERİLER .....</b>	<b>46</b>
5.1 Sonuçlar .....	46
5.2 Öneriler.....	46
<b>KAYNAKÇA .....</b>	<b>49</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	

## TABLolar DİZİNİ

### Sayfa

<b>Tablo 3.1</b> PECOS parametrelerine göre araştırma sorusu oluşturma stratejisi ve çalışmaların dahil edilmesi ve hariç tutulmasına ilişkin kriterler.....	13
<b>Tablo 4.1</b> Çocuklarda manganez seviyeleri ile dikkat eksikliği – hiperaktivite bozukluğu arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalar (n = 27).....	18
<b>Tablo 4.2</b> Biyolojik örnek türüne göre manganez düzeyleri ile DEHB arasındaki ilişkinin dağılımı .....	45

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa

Şekil 4.1 PRISMA kılavuzuna dayalı çalışma seçiminin akış şeması .....	16
Şekil 4.2 Manganez Maruziyeti ile DEHB Riski Arasındaki İlişkiyi Gösteren Çalışmaların Yüzdesel Dağılımı .....	41

## KISALTMALAR DİZİNİ

BPA	: Bisfenol A
CADS	: Conners' DEHB DSM-IV Ölçekleri-Revize
CNV	: Kopya Sayısı Varyantları
D4-D5	: Dopamin 4 ve Dopamin 5 Reseptörü
DAT1	: Dopamin Taşıyıcısı
DEHB	: Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu
DISC-IV	: Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü Çocuklar İçin Tanı Görüşmesi Programı, Sürüm 4
DSM-4	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, Dördüncü Baskı kriterleri
DSM-5	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, Beşinci Baskı kriterleri
GABA	: Gama-Aminobütriik Asit
G-Ç	: Gen-Çevre
GRADE	: Önerilerin Derecelendirilmesi, Değerlendirilmesi, Geliştirilmesi ve Değerlendirilmesi
GWAS	: Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları
Hg	: Cıva
HTR1B	: 5-hidroksitriptamin Reseptörü 1B

ICD-10	: Hastalıkların ve Sağlık Sorunlarının Uluslararası Sınıflama Sistemi, Sürüm 10
IQ	: Zekâ Seviyesi
JBI	: Joanna Briggs Enstitüsü
KOMT	: Katekol-O-Metiltransferaz
K-SADS-E	: Okul Çağı Çocukları İçin Duygusal Bozukluklar ve Şizofreni Programı – Epidemiyolojik Versiyon
MMT	: Metilsiklopentadienil Manganez Trikarbonil
Mn	: Manganez
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PAE	: Ftalat
PCB	: Poliklorlu Bifeniller
PECOS	: Popülasyon, Maruziyet, Karşılaştırma, Sonuçlar ve Çalışma Dizaynını
PH	: Parkinson Hastalığı
PRISMA	: Sistematik İncelemeler ve Meta-Analizler için Tercih Edilen Raporlama Öğeleri
SLC6A3	: Sodyum Bağımlı Serotonin Taşıyıcısını Kodlar
SLC6A4	: Sodyum Bağımlı Serotonin Taşıyıcısını Kodlar
SNAP25	: Sinaptozomal İlişkili Protein-25
TAVIS-III	: Görsel dikkat testi
TPN	: Total Parenteral Beslenme

WCST : Wisconsin kart sıralama testi

WISC-III : Wechsler çocuklar için zeka ölçęđi, Sürüm 3



## 1 GİRİŞ VE AMAÇ

Nörogelişimsel bir bozukluk olan dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB), dikkatsizlik, dürtüsellik ve hiperaktivite ile karakterize edilmekte ve çeşitli yapısal ve fonksiyonel nöronal anormalliklerle ilişkilendirilmektedir (Degremont et al., 2021; Geçdek et al., 2023). Farklı yaş gruplarındaki bireyleri etkilemekte ve hem kendileri hem de aileleri için günlük aktivite ve yaşam kalitesi üzerine önemli etkiler meydana getirmektedir (Geçdek et al., 2023).

DEHB'nun etiyojisi henüz tam olarak bilinmemekle birlikte hem genetik hem de çevresel faktörler rol oynamaktadır. DEHB ile ilişkili genlerin çoğu, dopaminerjik sistemle ilişkilendirilmiştir. Aslında çok sayıda çalışma, DEHB'nun patofizyolojisinde nörotransmitter dopaminin önemli rolü olduğuna dikkat çekmiştir (Geçdek et al., 2023; Ode et al., 2015). Ayrıca, kurşun, cıva ve kalıcı klorlu bifeniller, fetal sigara ve alkol maruziyeti gibi çevresel maruziyetler de DEHB ile ilişkilendirilmiştir (Banerjee et al., 2007). Vücutta birçok metabolik fonksiyonda önemli rolü olan eser element manganezin de yüksek seviyeleri çocuklarda DEHB ile ilişkilendirilmiştir (Maryse Bouchard et al., 2007; Antonio C Farias et al., 2010). Manganezin, esas olarak dopaminerjik nöronların seçici olarak yok edilmesine neden olarak ve dopamin, dopamin reseptörleri ve dopamin taşıyıcı proteinlerin beyindeki ekspresyonunu değiştirerek sinir sistemi üzerinde toksik etkilere neden olduğu ifade edilmektedir (Banerjee et al., 2007). Ancak bugüne kadar DEHB tanısı alan çocuklarda manganez seviyesini araştıran çalışmaların yer aldığı sistematik bir inceleme yapılmamıştır. Bu nedenle bu tez çalışması kapsamında, DEHB tanısı alan çocuklarda manganez seviyelerinin değerlendirildiği çalışmaların sistematik analizinin gerçekleştirilmesi amaçlanmıştır.

## **2 GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Dikkat Eksikliği / Hiperaktivite Bozukluğu**

DEHB, işlevselliği ve/veya gelişimi engelleyen kalıcı bir dikkatsizlik ve/veya hiperaktivite-dürtüsellik örüntüsü ile karakterizedir. DEHB'nun çocuklarda/ergenlerde en sık görülen nörogelişimsel bozukluklardan biri olduğu bilinmekte ve dünya genelinde insidansı %5,9-7,1 olarak ifade edilmektedir. DEHB olan çocuklar genellikle kısıtlayıcı kontrol, çalışma belleği, bilişsel esneklik ve dikkat işlevini içeren yürütme işlevi gibi üst düzey bilişsel yeteneklerde sorunlar sergilemekte ve bunun altında yatan nedenler, birden fazla faktörün karmaşık bir etkileşimini içermektedir. DEHB ile ilgili araştırmalarda temel odak, dopamin sentezini, taşınmasını, metabolizmasını ve reseptör işlevini bozan nörokimyasal mekanizmalar üzerindedir. Ayrıca, erken gelişim sırasında toksik maddelere maruziyetin dopaminerjik sistemi olumsuz etkileyebilmekte, dolayısıyla DEHB'nun gelişimine önemli ölçüde katkıda bulunabilmektedir. Bu kapsamda endokrin bozucu kimyasalların, florürlerin, manganezin, klorpirifosun, diklorodifeniltrikloroetanın, tetrakloroetilenin, organoklorlu pestisitlerin, bisfenol A'nın ve ftalatların gelişimsel nörotoksik etkileri gözlenmiştir (Fang et al., 2024; Wang et al., 2024).

#### **2.1.1 Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğunun Nörobiyolojisi**

DEHB'nun nörobiyolojisi tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen, dopaminerjik ve noradrenerjik sistemlerdeki dengesizlikler bu bozukluğu karakterize eden temel semptomlarda rol oynamaktadır (Pliszka, 1998).

DEHB semptomlarının yaygınlığı, görülme sıklığı ve bozulma derecesinde büyük farklılıklar olduğu için, bununla ilişkili nörolojik ağlar oldukça heterojendir. Çalışmalar arasında tutarsızlıklar olmasına rağmen, yaşam döngüsü boyunca DEHB'na ilişkin nörobiyolojik, nörogörüntüleme ve nöropsikolojik çalışmalarda ortaya çıkan eksiklik örüntüsünün, frontal lob fonksiyonundaki eksikliklerin ve frontal lob ile temel subkortikal bölgeler arasındaki bağlantıların bu bozukluğun altında yattığı hipotezi desteklemesi dikkat çekicidir (Biederman, 2005). Görüntüleme çalışmaları, DEHB ile ilişkili beyin boyutlarındaki büyük anatomik değişiklikleri tanımlamıştır (Tripp & Wickens, 2009). Yapısal görüntüleme bulgularının yakın zamanda yapılan bir meta-analizi, DEHB'nda sağ kaudat çekirdek, serebellar vermis ve korpus kallozumun spleniumunda bölgesel azalmalar olduğu sonucuna vararak bu bulguların zaman testine dayandığını

doğrulamaktadır (Valera et al., 2007). Yapılan çalışmalarda, her ikisi de yüksek yoğunlukta dopamin reseptörü içeren kaudat çekirdek ve globus pallidusun DEHB'nda kontrol gruplarına göre daha küçük olduğu görülmüştür. Ayrıca bu patolojide striatum bölgelerindeki kan akışında azalmalar ve dopamin taşıyıcı bağlanmalarında değişiklikler tanımlanmıştır. DEHB'nun kaudat ve putamendeki yapısal değişikliklerle ilişkisi konusunda farklı çalışmalar arasında, özellikle de simetriyi bir ölçü olarak kullananlar arasında bazı tutarsızlıklar bulunmaktadır (Krain & Castellanos, 2006). Ancak yakın zamanda kaudat çekirdeğin baş ve gövdesinde bu tutarsızlıkları açıklayabilecek farklı anormallikler bildirmiştir (Tremols et al., 2008). Ventral striatumla ilgili ilk çalışmada - ödül işleme ile en sık ilişkilendirilen bölge - hem sağ hem de sol ventral striatumda önemli azalmalar olduğunu ve sağ ventral striatum hacminin annenin çocuk hiperaktivitesi/dürtüselligi derecelendirmeleriyle negatif korelasyon gösterdiğini bildirilmiştir (Carmona et al., 2009).

### **2.1.2 Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğuna Neden Olan Faktörler**

DEHB diğer yaygın tıbbi ve psikiyatrik bozukluklar gibi birden fazla kalıtsal faktörler, çevresel faktörler ve bunların etkileşiminden kaynaklanmaktadır (Thapar et al., 2012).

#### **2.1.2.1 Kalıtsal Faktörler**

DEHB kategorik bir tanı olmasına rağmen, ikiz çalışmalarından elde edilen sonuçlar, bunun bir veya daha fazla kalıtsal niceliksel özelliğin aşırı ve bozucu bir uzantısı olduğunu göstermektedir (Faraone et al., 2015). Bozukluk hem sabit genetik faktörlerden hem de çocukluktan yetişkinliğe kadar farklı gelişim aşamalarında ortaya çıkan faktörlerden etkilenmektedir. Dolayısıyla genler, muhtemelen sabit nörobiyolojik eksikliklerin yanı sıra gelişimi etkileyen olgunlaşma veya telafi süreçleri yoluyla DEHB'nin başlangıcına, devamlılığına ve gerilemesine katkıda bulunmaktadır. DEHB'yi karakterize eden dikkatsizlik ve hiperaktivite veya dürtüsellik ayrı psikopatoloji alanlarıdır ve genetik korelasyon yaklaşık 0,6'dır; bu da önemli genetik örtüşmenin yanı sıra alana özgü genetik etkileri de yansıtmaktadır. Diğer ruh sağlığı durumlarında olduğu gibi, DEHB etiyolojisinin, her biri nispeten küçük etkiye sahip birçok genin karmaşık bir etkileşimi ve gen  $\times$  çevre etkileşimleri ile açıklandığı anlaşılmıştır. Aile ve ikiz çalışmaları da DEHB ile davranış bozukluğu ve sorunları, bilişsel performans, otizm spektrum bozuklukları ve duygudurum bozuklukları dahil olmak üzere çok çeşitli diğer

nörogelişimsel ve psikopatolojik özellikler ve bozukluklar arasında genetik etkilerin paylaşıldığını göstermiştir (Cortese & Coghill, 2018; Faraone et al., 2015).

DEHB’de rol oynayan genleri bulmaya yönelik ilk yaklaşım 'aday gen' yaklaşımıydı. Bu yaklaşım, DEHB’nin patofizyolojisine dahil olduğu a priori olarak varsayılan proteinleri kodlayan genlerdeki varyantları belirlemeye odaklanmaktadır. Bu çalışmalarda sadece yaklaşık 10 genin önemli desteği olduğu tespit edilmiştir ve bunlar birlikte toplam DEHB kalıtımsallığının sadece küçük bir kısmını oluşturmaktadır. Bir sonraki ana yaklaşım olan ve tüm genom boyunca çok sayıda yaygın (yani popülasyonda %5’ten fazla sıklıkta bulunan) tek nükleotid polimorfizminin analiz edilmesine olanak tanıyan 'genom çapında ilişkilendirme çalışmaları' (GWAS), mevcut örneklem anlamlı bir etki gösteremeyecek kadar küçük olduğu için başlangıçta DEHB’de başarısız olmuştur. Bununla birlikte, büyük bir atılımla, ilk 12 bağımsız lokus yakın zamanda GWAS aracılığıyla tanımlanmıştır. İlişkiler, DEHB’nin nörobiyolojisi üzerine bir dizi yeni araştırma hattının önünü açarak, işlev kaybına toleranssız genlerde ve beyinde ifade edilen düzenleyici işaretlerde zenginleştirilmiştir (Demontis et al., 2019; Hawi et al., 2015).

Yaygın genetik varyantları araştıran GWAS, monoamin nörotransmitter sistemlerinde yer alan aday genlerin çalışmalarının meta-analizlerinden ilgi çekici sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bu sistemler, klinik tedavide kullanılan ilaçların etki mekanizmaları tarafından DEHB’nin patofizyolojisinde rol oynamıştır. Metilfenidat ve amfetamin, sodyum bağımlı dopamin taşıyıcısını (*SLC6A3* tarafından kodlanır) hedef almakta, atomoksetin sodyum bağımlı noradrenalin taşıyıcısını hedef almakta ve hem uzun salımlı guanfasin hem de uzun salımlı klonidin  $\alpha 2A$ -adrenerjik reseptörü hedef almaktadır. Monoamin sistemleri içinde, DEHB’yle ilişkisine dair en güçlü kanıt, D4 ve D1B dopamin reseptörlerini kodlayan genlerdeki varyantlardır (Gizer et al., 2009). DEHB ile olası ilişki gösteren diğer genler arasında *SLC6A4* (sodyum bağımlı serotonin taşıyıcısını kodlar), *HTR1B* (5-hidroksitriptamin reseptörü 1B’yi (serotonin reseptörü 1B olarak da bilinir) kodlar) ve *SNAP25* (sinaptozomal ilişkili protein-25’i kodlar) bulunmaktadır (Gizer et al., 2009). Bununla birlikte, dopamin, noradrenalin, serotonin ve nörit büyüme sistemlerinin rolü, bu sistemleri düzenleyen genlerin bir grup olarak DEHB ve hiperaktivite veya dürtüsellelikle ilişkili olduğunu bildiren genom çapında ilişki çalışması tabanlı gen seti analizleri tarafından desteklenmektedir (Faraone et al., 2015; Poelmans et al., 2011).

Son zamanlarda geliştirilen bir diğer yaklaşım ise nadir (yani genel popülasyonda %1’in altında bir sıklıkta görülen) 'kopya sayısı varyantlarına' (CNV) odaklanmaktadır (Thapar

& Cooper, 2016). Bir çalışma, DEHB olan hastaların %15,6'sının >500.000 baz çifti uzunluğunda büyük CNV'ler taşıdığını, bozukluğu olmayan bireylerin ise %7,5'inin taşıdığını göstermiştir. Büyük CNV taşıma oranı, hem DEHB hem de IQ'su  $70 \pm 5$ 'in altında olan kişilerde daha yüksek (%42,4) (zayıf adaptif işlevsellikle birlikte, zihinsel engeli tanımlar) belirlenmiştir (Williams et al., 2010).

### ***2.1.2.1 Çevresel Faktörler***

DEHB'yi etkileyen faktörler değerlendirilirken çevresel faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle doğum öncesi dönemde bu faktörlere maruz kalmanın, riskleri artıracağı belirtilmiştir (Kilic & Koksall, 2024). Çevresel etiyolojide annede enfeksiyon, sigara kullanımı, alkol/madde bağımlılığı, parasetamol ve valproat gibi bazı ilaçların kullanımı, annede var olan stres ve kaygı, hipotiroidizm, obezite, hipertansiyon, ileri anne yaşı, düşük folik asit düzeyi ve erken doğum, düşük doğum ağırlığı, yenidoğan komplikasyonları gibi prenatal faktörler yer almaktadır. Prematüre doğum DEHB ile en çok ilişkili çevresel faktör olarak düşünülmektedir. Öte yandan emzirmenin DEHB ile ilişkili olabileceği varsayılmıştır. Yeterince emzirilmeyen bebeklerde ilerleyen yıllarda DEHB riskinin yüksek olabileceği öne sürülmüştür. Birçok çalışmada, DEHB görülme sıklığının mama ile beslenen çocuklarda emzirilen çocuklara göre daha yüksek olduğu ve uzun süre emzirilen çocuklarda riskin daha düşük olduğu gösterilmiştir (Kilic & Koksall, 2024; Thapar et al., 2012). Yetersiz ebeveyn eğitimi, sosyal sınıf, yoksulluk, zorbalık/akran mağduriyeti, ebeveynlerin olumsuz davranışları, kötü muamele ve aile içi geçimsizlik gibi olumsuz sosyal ve aile ortamları da DEHB ile ilişkilendirilmektedir (Banerjee et al., 2007; San Mauro Martin et al., 2018; Thapar et al., 2012).

Bazı toksik maddeler de DEHB etiyolojisinde rol oynamaktadır. Son derece kararlı olan, besin zincirine katılan ve biyolojik dokularda birikme özelliğine sahip olan poliklorlu bifeniller (PCB'ler) gelişimsel toksisiteleri nedeniyle sıklıkla incelenmiştir. Vücuda girdiklerinde PCB'ler kolayca absorbe edilmekte, lipofilik ve metabolizmaya dirençli yapıları nedeniyle yağ dokusunda birikebilmekte ve süte geçebilmektedir. Doğuştan PCB zehirlenmesinin semptomları, intrauterin büyüme geriliği, cilt ve mukoza zarlarının kahverengi lekelenmesi, doğuştan dişler, geniş açık fontaneler ve sagittal sütürler ve diş etlerinin belirgin aşırı büyümesi ile karakterizedir. Çalışmalar, değişen derecelerde, doğum öncesi PCB maruziyetini daha düşük konsantrasyon veya odaklanılmış dikkat,

daha az doğru performans ve daha yavaş ortalama reaksiyon süresi ile ilişkilendirmiştir (Lackmann et al., 2004; Miller, 1985; Schantz et al., 2003).

Kurşun maruziyetinin de DEHB'nin profiline çok benzeyen dikkat dağınıklığı, hiperaktivite, huzursuzluk ve düşük entelektüel işlevlere yol açtığını gösterilmiştir (Needleman, 1982). Ancak, DEHB'li çocukların çoğunda kurşun kontaminasyonu gözlenmemektedir. Cıva ve manganez, DEHB semptomları ile ilişkili diğer gelişimsel toksik maddeler olarak kabul edilmektedir. Cıva, genellikle metilciva halinde diyet ile birlikte alınan güçlü bir nörogelişimsel toksik maddedir (Anderson et al., 1981). Manganezin gelişimsel nörotoksitesi son zamanlarda önemli bir halk sağlığı endişesi olarak ortaya çıkmıştır. Çocuklarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, manganez seviyeleri DEHB ile ilişkilendirilmiştir (Collipp et al., 1983).

### **2.1.3 DEHB'DE Gen-Çevre Etkileşimi**

Gen-çevre etkileşimi ( $G \times \text{Ç}$ ), genler ve çevre arasındaki etkileşimlerden kaynaklanan herhangi bir fenotipik olayı tanımlamaktadır.  $G \times \text{Ç}$ 'de genler, çevresel faktörlere verilen yanıtı etkileyerek faaliyet göstermektedir. Bugüne kadar, az sayıda moleküler genetik çalışma  $G \times \text{Ç}$  ve DEHB arasındaki bağlantıyı ele almıştır. DEHB'nin kalıtsallığının yaklaşık %77 olduğu tahmin edilmektedir. DEHB için bir dizi duyarlılık gen varyantı bulgusu (dopamin D4 ve D5 reseptörleri, katekol-o-metiltransferaz (KOMT), dopamin taşıyıcı ve SNAP-25) bağımsız olarak doğrulanmış ve meta-analizler önemli ilişki kanıtları ortaya koymuştur. Bununla birlikte, bu bozukluğun seyri yalnızca genlerle açıklanamamaktadır. Bir dizi çevresel faktör de DEHB ile önemli ölçüde ilişkilendirilmektedir (Faraone et al., 2005). Bir  $G \times \text{Ç}$  çalışması, DEHB'de davranış bozukluğu belirtileri gösteren ve aynı zamanda KOMT geni risk varyantı taşıyan çocuklar üzerinde yapılmıştır. Düşük doğum ağırlığına sahip çocukların DEHB gelişimi ile ilişkili daha fazla risk taşıdığı ifade edilmiştir (Thapar et al., 2005). Doğum öncesi sigaraya maruz kalmanın DEHB alt tipleri ile ilişkisini inceleyen bir başka çalışma, DAT1 440 alelini taşıyan ve doğum öncesi sigaraya maruz kalan ikizlerde risk aleli taşımayan ikizlere kıyasla 2,9 kat daha fazla olduğunu göstermiştir (Neuman et al., 2007). Kahn ve ark.'ları tarafından yapılan bir çalışmada, çocuklarda hiperaktivite ve dürtüselliğin 480-bp DAT1 risk aleli ile ilişkisinin ancak çocuğun doğum öncesi sigara maruziyeti ile ortaya çıkabileceği öne sürülmüştür (Kahn et al., 2003). DEHB'li çocuklar üzerinde yapılan bir başka prospektif çalışmada, annenin hamilelik sırasında alkol tüketmesi durumunda

DAT1 haplotipi ile DEHB arasında daha güçlü bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (Brookes et al., 2006). Jacobson ve ark.'ları tarafından yapılan bir çalışmada, annelerde ADH1B\*3 alelinin bulunması ve gebelik süresince alkol kullanımının bu annelerden doğan çocuklarda daha yüksek DEHB gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Jacobson et al., 2006).

## **2.2 Manganez ile İlgili Genel Bilgiler**

Manganez, insan sağlığı için kritik öneme sahip, dünya genelinde on ikinci en bol bulunan, gümüş-gri renkte ve çok kolay oksitlenebilen bir elementtir. Doğal olarak kayalarda, toprakta, suda ve yiyeceklerde bulunmaktadır. İnorganik ve organik olmak üzere manganez bileşikleri bulunmaktadır, inorganik formları çevrede en yaygın olanlardır. Manganez en yüksek konsantrasyonlarda fındık, tahıllar, baklagiller, meyveler, sebzeler ve çaylarda bulunmaktadır (A. Santamaria, 2008; Santamaria & Sulsky, 2010). Bununla birlikte vitaminler veya sağlık ürünleri yoluyla yapılan tamamlayıcı takviyeler de manganez seviyelerine dikkate değer bir katkı sağlamaktadır. Bebekler için ise faydalı olan manganez kaynağı, anne sütü ve mamadır (Evans & Masullo, 2023).

Manganezin kullanım alanları şunlardır: (i) demir ve çelik üretimi; (ii) kuru hücre pillerinin üretimi; (iii) potasyum permanganat ve diğer manganez kimyasallarının üretimi; (iv) hidrokinon üretimi; (v) cam üretimi; (vi) tekstil ağartma; (vii) kaynak çubuklarında elektrot kaplaması; (viii) kibrit ve havai fişek üretimi; ve (ix) derinin tabaklanması. Manganezin organik bileşikleri ise yakıtlarda, mantar ilaçlarında ve manyetik rezonans görüntüleme kullanılan kontrast maddelerde bulunmaktadır (A. Santamaria, 2008).

Manganez, insanlar, hayvanlar ve bitkiler için temel bir besindir aynı zamanda büyüme, gelişme ve sağlığın sürdürülmesi için de esansiyeldir (Santamaria & Sulsky, 2010). İskelet sistemi gelişimi, enerji metabolizması, belirli enzimlerin aktivasyonu, sinir sistemi fonksiyonu, immünolojik sistem fonksiyonu ve üreme hormonu fonksiyonu dahil olmak üzere çeşitli metabolik fonksiyonlarda rol oynamakta, ayrıca bir antioksidan olarak hücreleri serbest radikallerin neden olduğu hasardan korumaktadır (A. Santamaria, 2008; Santamaria & Sulsky, 2010). Santral sinir sisteminde ise nörotransmitter sentezi ve metabolizmasında rol oynayan enzimler de dahil olmak üzere çeşitli enzimler için önemli bir kofaktör olarak görev yapmaktadır (Aschner et al., 2007). Manganezin üç temel

metabolik işlevi bulunmaktadır: (i) glukoneojenik enzimler olan piruvat karboksilaz ve izositrat dehidrojenazın aktivatörü olarak görev yapmakta, (ii) süperoksit dismutaz aracılığıyla mitokondri membranlarının korunmasında rol oynamakta ve (iii) mukopolisakkarit sentezinde rol oynayan glikozil transferazı aktive etmektedir (Zlotkin et al., 1995).

### **2.2.1 Manganeze Maruziyet Yolları**

İnsanlar manganeze çeşitli çevresel kaynaklarla, çoğunlukla oral olarak maruz kalmaktadır (Chen et al., 2016; A. B. Santamaria, 2008). Manganez maruziyeti için içme suyu önemli bir kaynak olarak vurgulanmaktadır. Özellikle kuyu suyu, bitişik kaya yataklarından parçalanma yoluyla aşırı miktarda manganez içerebilmektedir. İçme sularında manganez varlığı karbon bakımından zengin toprak, tarımsal gübre içerikleri ve manganez bakımından zengin malzemeler ile bulaş (yanlış atılmış piller, maden tesislerinden gelen atıklar, kanalizasyon suyu) ile ilişkilendirilmektedir (Zlotkin et al., 1995). Solunum yoluyla maruz kalma, madencilik, kaynakçılık ve çelik üretimi gibi belirli meslekler için tipiktir. Benzin katkı maddesi, metilsiklopentadienil manganez trikarbonil havadaki ilave manganezin kaynağı olarak gösterilmektedir. Dermal maruziyet de, özellikle metilsiklopentadienil manganez trikarbonil gibi organik manganez bileşikleriyle çalışan kişiler için mesleki bir tehlikedir (Williams et al., 2013). Manganezin fazlası karaciğer tarafından safra yoluyla uzaklaştırılmaktadır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu manganez toksisitesi açısından bir risk faktörü olarak ifade edilmektedir. Bu hastalarda kanda manganez seviyeleri ve bazal ganglionlarda manganez seviyeleri yüksek ölçülmüştür (Evans & Masullo, 2023).

Su kaynaklarında manganez seviyesinin yüksek olduğu ülkelerde çocukların IQ puanlarında, hafızalarında, muhakeme yeteneklerinde ve akademik başarısızlıklarında azalma tespit edilmiştir (Evans & Masullo, 2023).

Anne sütüyle beslenen bebekler, toksisite riski olmaksızın gerekli manganez gereksinimlerini karşılamaktadır. Ana besin alımını bebek mamalarından sağlayanlar, tipik olarak kabul edilen değerlerin ötesinde daha yüksek manganez seviyeleri ile karşılaşabilmektedir (Frisbie et al., 2019). Bebekler yetişkinlerle karşılaştırılabilir önemli safra atılım mekanizmalarına sahip olmadığından toksisite açısından bu riskin göz önünde bulundurulması önemlidir (O'Neal & Zheng, 2015).

Havada manganez, duman, aerosol veya asılı partikül madde olarak bulunabilmektedir. Bu manganez "tozu" solunabilmekte ve üst veya alt solunum

yollarının bazı kısımlarına birikebilmektedir, burada manganez daha sonra kan dolaşımına katılabilmektedir (Allison W Dobson et al., 2004). Manganezin inhalasyonu, demir-çelik madenciliği ve kaynak ve akü montaj endüstrisinde çalışan işçiler için uzun süredir devam eden bir endişe kaynağıdır (Erikson et al., 2007). İçerisinde manganez gibi ağır metalleri eser miktarda bulunduran uçucu kül de dahil olmak üzere kömür yakan elektrik santrallerinin yan ürünlerini içeren kömür külü depolama sahalarının yakınında yaşayan çocukların manganeze maruziyetleri söz konusudur. Uçucu kül parçacıkları, kan dolaşımına katılabilecek ve kan beyin bariyerini geçebilecek küçük parçacıklar da dahil olmak üzere çeşitli boyutlarda olabilmektedir (Sears et al., 2021).

### **2.2.2 Manganez Eksikliği ve Toksisitesi**

Manganez eksikliğinin sonuçları arasında değişmiş karbonhidrat metabolizması, azalmış glukoz metabolizması, anormal lipid metabolizması ve bozulmuş insülin sentezi ve etkisi yer almaktadır (CL, 1994). İnsanlarda dermatit, saç ve tırnak büyümesinde yavaşlama, serum kolesterol seviyelerinde azalma ve pıhtılaşma proteinlerinde azalma gibi vakalar da bildirilmiştir (Finley et al., 2003; Friedman et al., 1987). Friedman ve ark.'ları, 39 gün boyunca Mn'den yoksun bir diyet uygulayarak yetişkin erkek deneklerde Mn eksikliğine neden olmuşlardır. Deneklerde geçici bir dermatit, artmış serum kalsiyum ve fosfor konsantrasyonları ve kemik rezorpsiyonunu düşündüren artmış alkalın fosfat aktivitesi gelişmiştir. Buna ek olarak, epilepsi, mseleni hastalığı (nadir görülen bir sendrom, kısa boy ve kısa parmak ve ayak parmaklarıyla karakterize ilerleyici bir sendrom), Down sendromu, osteoporoz ve Perthes hastalığı dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların düşük kan Mn konsantrasyonları ile karakterize olduğu bildirilmiştir. Manganez eksikliği ayrıca bazı konjenital malformasyonlar için olası bir etiyolojik faktör olarak gösterilmiştir ve bazı doğuştan metabolizma hataları zayıf Mn durumu ile ilişkilendirilmiştir (örneğin, fenilketonüri, akçaağaç şurubu idrar hastalığı) Bu hastalıklardan bazılarında sahip bireylerin alt gruplarında düşük kan Mn seviyelerinin bulunması önemlidir, çünkü kan Mn seviyeleri yumuşak doku Mn konsantrasyonlarını yansıtabilmektedir, ancak Mn eksikliğinin bu hastalıklardaki rolü belirsizdir (CL, 1994).

John Couper, 1837 yılında Fransa'daki bir Mn madenciliği tesisinde çalışan beş erkekte kas güçsüzlüğü, uzuv titremesi, fısıltılı konuşma, salya akması ve eğik bir duruş tanımladığında, bilimsel literatürde Mn'ye maruz kalma ile ilişkili nörolojik etkileri

bildiren ilk kişi olmuştur. Bu semptomlar topluluğuna daha sonra “manganizm” olarak tanınan “manganez kırıcı hastalığı” adını verdi (Couper, 1837).

Manganezin striatal dopamin nörotransmisyonunu düzenlediği bildirilmiştir. Bu özellikle DEHB'nin patofizyolojisi ile ilgilidir. Manganeze aşırı maruz kalma, özellikle serebral nörotoksisite olmak üzere önemli sağlık riskleri oluşturmaktadır. Merkezi sinir sistemi, manganez toksisitesinin ana hedefidir. Manganez, özellikle bazal ganglionlarda olmak üzere beynin dopamin açasından zengin kortikal ve subkortikal bölgelerinde birikir. Manganeze maruz kalan beyinlerde yapılan otopsi çalışmaları, bazal ganglion çekirdeklerinin manganez nörotoksisitesi için birincil hedefler olduğunu, globus pallidus, putamen, kaudat çekirdeği ve subtalamik çekirdeği etkilediğini ortaya koymuştur (Hong et al., 2014). En sık etkilenen hücrenel bileşenler arasında ise mitokondri ve çekirdekler bulunur. Kronik maruziyet en yüksek mitokondri infiltrasyonuna yol açarken, akut maruziyetler çekirdek ve nükleolus içinde izole olma eğilimindedir (Morello et al., 2008).

Kronik maruziyet, bilişsel eksiklikler, Parkinson hastalığına benzeyen motor bozukluklar ve psikiyatrik rahatsızlıklar dahil olmak üzere çeşitli nörolojik semptomlarla sonuçlanabilir. Manganez nörotoksisitesinin altında yatan mekanizmalar oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve nörotransmitter sistemlerinin bozulmasını içermektedir (Liang et al., 2025).

Manganizm, Parkinson hastalığına (PH) benzeyen nörolojik bir sendromdur, ancak Mn'nin PH'da etkilenen beyin bölgelerinden farklı bölgelere tercihen zarar verdiğine dair önemli kanıtlar vardır (Calne et al., 1994; Olanow, 2004). Parkinson hastalığı ve manganizmin klinik belirtileri arasındaki benzerlikler arasında genelleştirilmiş bradikinezi ve yaygın rijidite bulunurken, farklılıklar arasında daha seyrek istirahat tremoru, daha sık distoni, etkilerin simetrisi, geriye doğru düşme eğilimi, manganizmde hastaların dirsekleri bükülü ve omurgaları dik olarak ayak parmakları üzerinde yürüdükleri karakteristik “horoz yürüyüşü” yer almaktadır (Calne et al., 1994). İki bozukluk arasındaki benzerlikler, bazal gangliyonların manganizmde diğer beyin bölgelerine kıyasla fazla Mn'nin çoğunu biriktirmesi ve bazal gangliyonlardaki işlev bozukluğunun Parkinson hastalığında rol oynamasıyla kısmen açıklanabilir (Allison W Dobson et al., 2004). Ancak manganez ve PH, farklı semptomlara, etkilenen farklı beyin bölgelerine ve farklı tedavi seçeneklerine sahip ayrı durumlardır. Parkinson hastalığı öncelikle substantia nigra içindeki dopaminerjik nöronların kaybıyla ilişkilidir, bu da

kaudat ve putamenlerin aşırı aktif hale gelmesine ve muhtemelen kortikospinal motor kontrol sistemine sürekli uyarıcı sinyal çıkışına neden olur. Substantia nigra, nigrostriatal sisteme postsinaptik yollarda globus pallidus içindeki GABAminerjik nöronların dejenerasyonu ile bağlantılı olan manganizmde korunur (McMillan, 1999; Pal et al., 1999). Manganizmi Parkinson hastalığından ayırt etmek için kullanılan yöntemler sonucunda nigrostriatal yoldaki dopaminerjik hücrelerin kaybı nedeniyle Parkinson hastalarının striatumunda tipik olarak 18F-6 florodopa alımında azalma olurken, manganizmde genellikle normal çıktığı, Manganizm genellikle MRG'de iki taraflı olarak globus pallidus, striatum ve substantia nigra da hiperintens sinyal anormallikleriyle ilişkilendirilirken, Parkinson hastalığı hastalarında MRG normal olduğu görülmüştür (A. Santamaria, 2008). PH'ye ilerleyici kişilik değişiklikleri ve depresyon eşlik edebilir ve genellikle giderek zayıflayan fiziksel semptomlarla da kendini gösterir. Buna karşılık, erken manganizm “mangan deliliği” veya magnica locura olarak bilinen ciddi psikolojik ve davranışsal bozukluklarla kendini gösterebilir, ancak bu belirtiler genellikle zamanla düzelir.(A. W. Dobson et al., 2004) Tedavi yanıtı açısından da farklılıklar vardır. Parkinson hastalığı için birincil tedavi seçeneği olan levodopaya başlangıçta yanıt alınabilmesine rağmen, manganizm hastalarında tipik olarak sürekli bir terapötik yanıt elde edilememektedir (Calne et al., 1994).

Yine yapılan çalışmalar sonucu Mn vücut yükü artmış çocuklarda azalmış görsel motor becerileri ve dikkat sorunları görülmüştür (Sears et al., 2021).

Erken yaşta manganez toksisitesinin etkileri üzerine yapılan araştırmalar, uterusu maruz kalan küçük çocuklarda bilişsel sonuçlarla ve çocuklukta maruz kaldıktan sonra bilişsel, motor ve davranışsal sonuçlarla sıklıkla olumsuz ilişkiler gözlemlemiştir. 2015 yılında yapılan bir derlemede, erken dönem manganez toksisitesine ilişkin 14 çalışmadan 12'sinde ileriye dönük ve eş zamanlı bilişsel sonuçlarla, özellikle de zeka ile hafıza ve dil alanlarında olumsuz ilişkiler tespit edildiği bildirilmiştir. Erken yaşta manganez maruziyeti ile DEHB ve diğer davranışsal sonuçlar dahil olmak üzere klinik gelişimsel sonuçlar arasındaki ilişkiler daha az tutarlı olmuştur; bazı çalışmalar daha yüksek manganez maruziyeti olan çocuklarda DEHB ve içe yönelim ve dışa yönelim sorunları riskinde artış bulurken, diğerleri bulmamıştır (Wylie & Short, 2023).

### **3 YÖNTEM**

Bu tez çalışması için Sistematik İncelemeler ve Meta-Analizler için Tercih Edilen Raporlama Öğeleri (The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses – PRISMA) kılavuzu takip edildi (Moher et al., 2009).

#### **3.1 Arama Stratejisi ve Çalışma Seçimi**

İki araştırmacı tarafından PubMed, Scopus, Science Direct ve Web of Science uluslararası veri tabanlarında yayımlanmış sistematik kaynak taraması gerçekleştirildi. Araştırmaya ilk olarak Tıbbi Konu Başlıkları'nın (Medical Subject Headings-MeSH) belirlenmesi ile başlandı. Tez kapsamında Tıbbi Konu Başlıkları “attention-deficit/hyperactivity disorder” and “manganese level” and “human” olarak ön görüldü.

#### **3.2 Uygunluk Kriteri**

İki araştırmacı, başlıklara ve özetlere göz atarak ön taramayı tamamlamak için bağımsız olarak çalıştı. Tam metinler incelendikten sonra araştırmaya dahil edilecek çalışmalar için nihai karar verildi.

Çalışmaların dahil edilmesi ve hariç tutulmasına ilişkin seçim kriterleri, Popülasyon, Maruziyet, Karşılaştırma, Sonuçlar ve Çalışma dizaynını içeren PECOS (Population, Exposure, Comparison, Outcomes and Study design) stratejisi kullanılarak gerçekleştirildi (National Toxicology, 2020). Buna göre bir çalışmayı bu sistematik incelemeye dahil etme veya hariç tutma kriterleri Tablo 3.1'de özetlenmiştir.

Tez çalışmasına dahil etme kriterleri aşağıda sunulmuştur.

- (1) Klinik araştırmalar, vaka-kontrol, kohort veya kesitsel çalışmalar.
- (2) 18 yaş altı DEHB olan hastalarının dahil edildiği çalışmalar.
- (3) manganez seviyesinin ölçüldüğü çalışmalar.
- (4) İngilizce olarak yayımlanmış çalışmalar.

Tez çalışmasına hariç tutma kriterleri aşağıda sunulmuştur.

- (1) derleme makaleleri, kitap bölümleri, konferans özetleri, mektuplar.
- (2) insan dışı çalışmalar.
- (3) manganez seviyesinin ölçülmediği çalışmalar.
- (4) İngilizce dışında farklı bir dilde yayımlanmış çalışmalar.

**Tablo 3.1**

*PECOS parametrelerine göre araştırma sorusu oluşturma stratejisi ve çalışmaların dahil edilmesi ve hariç tutulmasına ilişkin kriterler.*

Parametre	Dahil Etme Kriterleri	Hariç Tutma Kriterleri
Popülasyon	DEHB tanısı alan çocuklar (<18 yaş)	Yetişkinler (>18 yaş), insan dışı çalışmalar
Maruziyet	Manganez seviyesi ölçülen çalışmalar	Manganez seviyesinin ölçülmediği çalışmalar
Karşılaştırma	Sağlıklı kontrol çocuklar	
Sonuç	DEHB ve ilişkili semptomların varlığı	DEHB ve ilişkili semptomların yokluğu
Çalışma tasarımı	Vaka kontrol çalışmaları, kesitsel çalışmalar, kohort çalışmaları.	Derleme makaleleri, kitap bölümleri, konferans özetleri, anlatsal ve sistematik incelemeler ve meta-analizler, raporlar, anketler.

Kısaltmalar: DEHB, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu.

### 3.3 Çalışma tasarımı ve kullanılan yöntemler

Makalelerin başlıkları ve özetleri okunarak uygunluğu belirlendi. Dahil etme kriterlerini karşılamayan çalışmalar hariç tutuldu ve bu inceleme için seçilen araştırmaların tam bir kopyası elde edildi. Bağımsız olarak randomize edilen tüm çalışmalar okundu ve bir fikir birliğine varıldı. Her makalenin dahil edilip edilmeyeceğine karar vermek için doğrulama gerçekleştirildi. Yinelenen yayımlar belirlendi ve yazarları ve başlıkları çapraz kontrol edildikten sonra manuel olarak hariç tutuldu. Makale seçimi akış şeması Şekil 1'de gösterilmiştir.

### 3.4 Önyargı değerlendirme riski

Bu sistematik derlemede yer alan gözlemsel çalışmaların metodolojik kalitesini değerlendirmek amacıyla Joanna Briggs Enstitüsü (JBI) Kritik Değerlendirme Kontrol Listeleri (2022) kullanılmıştır (Joanna Briggs Institute, 2022). JBI, kesitsel ve vaka-kontrol çalışmaları için ayrı değerlendirme formları sunmakta olup, her bir çalışmanın tasarımına uygun form esas alınarak önyargı riski değerlendirilmiştir.

#### **Kesitsel çalışmalar için JBI değerlendirme başlıkları:**

1. Örneklem çerçevesi hedef popülasyonu temsil ediyor mu?

2. Katılımcıların dahil edilme kriterleri açıkça belirtilmiş mi?
3. Ölçüm araçları geçerli ve güvenilir mi?
4. Maruziyet ve sonuçlar objektif biçimde ölçülmüş mü?
5. İstatistiksel analiz yeterli mi?
6. Karıştırıcı etkenler tanımlanmış ve kontrol edilmiş mi?

**Vaka-kontrol çalışmaları için JBI başlıkları (ek olarak):**

1. Vaka ve kontroller benzer şekilde tanımlanmış mı?
2. Vaka ve kontroller benzer koşullardan mı seçilmiş?
3. Maruziyet ölçümü her iki grup için aynı şekilde yapılmış mı?

Dahil edilen 30 çalışmanın çoğunluğu kesitsel niteliktedir. Çoğu çalışmada DEHB tanısı için uluslararası kabul görmüş tanı kriterleri (DSM-IV, DSM-V, ICD-10) kullanılmıştır. Manganez seviyeleri ise çoğunlukla kan, saç veya idrarda ve standardize laboratuvar yöntemleriyle (grafit fırınlı AAS, ICP-MS, XRF gibi) ölçülmüştür.

JBI kriterlerine göre yapılan değerlendirmede:

**Düşük önyargı riski taşıyan çalışmalar (n ≈ 10–12):** Bu çalışmalar hem uygun örnekleme çerçevesi kullanmış hem de ölçüm araçlarının geçerliliği ve istatistiksel analizlerin yeterliliği açısından yüksek kalite göstermiştir. Ayrıca, karıştırıcı faktörlerin tanımlandığı ve kontrol edildiği belirtilmiştir (örneğin yaş, cinsiyet, sosyoekonomik düzey).

**Orta düzey önyargı riski taşıyan çalışmalar (n ≈ 12–14):** Katılımcı seçimi açıkça tanımlanmış olsa da maruziyet veya sonuç ölçümlerinin subjektif olabileceği, karıştırıcı değişkenlerin kontrol edilmediği veya analiz yöntemlerinin sınırlı olduğu çalışmalara bu gruba dahil edilmiştir.

**Yüksek önyargı riski taşıyan çalışmalar (n ≈ 4–6):** Özellikle kontrol grubu içermeyen ve sadece tek grubu değerlendiren çalışmalara bu grupta yer verilmiştir, ayrıca örnekleme çerçevesi, analiz şeffaflığı ve karıştırıcı değişken kontrolü açısından metodolojik zayıflıklar göstermiştir.

Bu sistematik derlemede yer alan çalışmaların çoğunluğu düşük ila orta düzeyde önyargı riski taşımaktadır. Kullanılan tanı ve ölçüm araçlarının büyük ölçüde standardize olması, genel olarak güvenilir sonuçlar elde edilmesini desteklemektedir. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda kontrol grubu bulunmaması, örneklemelerin temsiliyet sorunları veya karıştırıcı değişkenlerin dikkate alınmaması gibi nedenlerle metodolojik zayıflıklar dikkat çekmektedir. Dolayısıyla, bulguların yorumlanmasında bu sınırlılıklar göz önünde bulundurulmalı, elde edilen ilişkilerin nedensellik taşımadığı ve ileri düzey çalışmalarla desteklenmesi gerektiği vurgulanmalıdır.

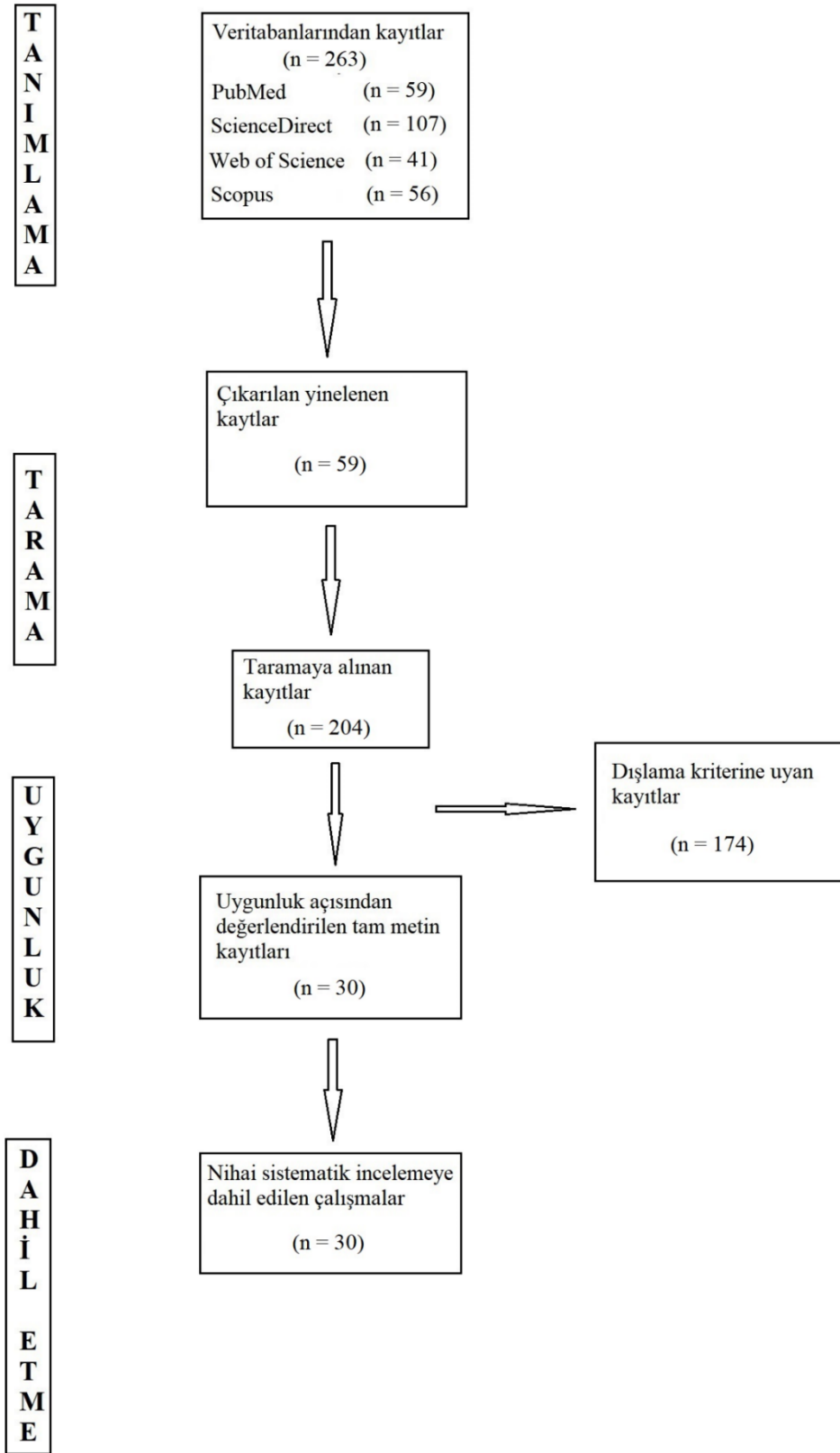
## **4 SONUÇLAR ve TARTIŞMA**

### **4.1 Çalışma Seçimi**

Bu sistematik derlemede çalışma seçim süreci, Sistematik İncelemeler ve Meta-Analizler için Tercih Edilen Raporlama Ögeleri (PRISMA) kılavuzu doğrultusunda yapılandırılmıştır. “Attention-deficit/hyperactivity disorder” ve “manganese level” terimleri kullanılarak PubMed, Science Direct, Web of Science ve Scopus veri tabanlarında gerçekleştirilen literatür taramaları sonucunda toplam 263 kayıt elde edilmiştir. Veri tabanları arası yinelenen çalışmaların kontrol edilmesiyle 59 mükerrer kayıt çalışma dışı bırakılmıştır. Yinelenen kayıtların çıkarılmasının ardından geriye kalan 204 kayıt, başlık ve özet düzeyinde taranmış ve 174’ü dışlama kriterleri kapsamında değerlendirme dışı bırakılmıştır. Uygun bulunan 30 çalışmanın tam metinlerine erişilmiş ve içerik açısından ayrıntılı biçimde incelenmiştir. Bu çalışmaların tümü, önceden belirlenmiş dahil edilme kriterlerini karşılamış olup, sistematik derlemenin nihai analizine tamamıyla dahil edilmiştir. Süreçte uygulanan seçim aşamaları ve kayıt sayıları, PRISMA akış diyagramında ayrıntılı şekilde sunulmuştur (Şekil 4.1).

## Şekil 4.1

PRISMA kılavuzuna dayalı çalışma seçiminin akış şeması



## **4.2 Kaynakların Analizi ve Sistemik İncelemeye Dahil Edilen Çalışmaların Özetleri**

Bu tez çalışmasına dahil edilen 30 çalışmanın özetleri aşağıda sunulmuştur. Ayrıca bu 30 çalışmanın 27'sinde manganez seviyeleri biyolojik örneklerde ölçülürken, 3'ünde manganez seviyesi toprak ve içme suyunda ölçülmüştür. Bu 3 çalışma hariç tutularak 27 çalışmanın manganez seviyelerinin ölçüldüğü biyolojik örnekleri, DEHB tanı kriteri, çalışmaya dahil edilen DEHB tanısı almış çocukların sayısı, yaş ortalaması, manganez seviyesi ve varsa sağlıklı kontrol çocukların sayısı, yaş ortalaması, manganez seviyesi, manganez seviyesinin ölçüldüğü analitik yöntem Tablo 4.1'de sunulmuştur.

**Tablo 4.1**

*Çocuklarda manganez seviyeleri ile dikkat eksikliği – hiperaktivite bozukluğu arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalar. (n = 27)*

<b>Biyolojik örnek</b>	<b>Teşhis kriteri</b>	<b>Alt grupların sayısı (n)</b>	<b>Alt grupların yaş ortalaması (ortalama ± standart sapma)</b>	<b>Mn seviyesinin ölçülmesinde kullanılan teknik</b>	<b>Mn seviyesi (ortalama ± standart sapma veya 25th, 75th %)</b>	<b>Kaynak</b>
Kan	DSM-IV	<b>DEHB:</b> 43 (kız – 9 ; erkek – 34)  <b>K:</b> 43 (kız – 17 ; erkek – 26)	<b>DEHB:</b> 9.3 ± 1.2  <b>K:</b> 9.8 ± 1.9	Grafit fırınlı atomik absorpsiyon spektroskopisi	<b>DEHB:</b> 9.7 ± 3.3 µg/L  <b>K:</b> 8.4 ± 3.7 µg/L	Farias ve ark., 2010
Kan	DSM-IV	<b>DEHB:</b> 18  <b>K:</b> 74	8.3 ± 1.8	İndüktif olarak eşleşmiş plazma kütle spektrometrisi	<b>DEHB:</b> 0.588 µg/L (0.019)  <b>K:</b> 0.329 µg/L (0.005)	Yousef ve ark., 2011

Kan	DSM-IV	<b>DEHB:</b> 1001 (kız – 474 ; erkek – 527)	<b>DEHB:</b> 9.0 ± 50.71	Atomik absorpsiyon spektroskopisi	<b>DEHB:</b> 14,42 µg/L ± 4,10	Bhang ve ark., 2013
Saç	TAVIS-III WCST WISC-III alt testleri (Digit Span, Block Design)	<b>DEHB:</b> 70 (kız – 36;erkek – 34)	<b>DEHB:</b> 9.43 ± 1.64	Grafit fırınlı atomik absorpsiyon spektrometrisi	<b>DEHB:</b> 14,6 mg/g ± 11,8	Carvalho ve ark., 2014
Kan	DISC-4	<b>DEHB:</b> 43 (kız – 7; erkek – 36 ) <b>K:</b> 847 (kız – 411; erkek – 436)	<b>DEHB:</b> 9.05 ± 0.75 <b>K:</b> 9.05 ± 0.70	Grafit fırınlı atomik absorpsiyon spektrometrisi	<b>DEHB:</b> 13.55 µg /L ± 1.37 <b>K:</b> 13.88 µg /L ± 1.34	Hong ve ark., 2014
Kan	DSM-IV	<b>DEHB:</b> 231 (kız – 100; erkek – 131)	<b>DEHB:</b> 4.8 ± 1.2	Atomik absorpsiyon spektroskopisi	<b>DEHB:</b> 17.98 µg/L (15.08, 21.40)	Liu ve ark., 2014

Saç	DSM-IV, Conners' Derecelendirme Ölçeği	<b>DEHB:</b> 313 (kız – 169; erkek – 149)	<b>DEHB:</b> 10.25 ± 2.49	İndüktif olarak eşleşmiş plazma kütle spektrometrisi	<b>DEHB</b> 0.78µg/g	Oulhote ve ark., 2014
Diş	DSM-IV	<b>DEHB:</b> 266 (kız – 128; erkek-138)	<b>DEHB:</b> 12 ± 0,82	İndüktif olarak eşleşmiş plazma optik emiyon spektrometrisi	<b>DEHB:</b> 3.1 ± 2.9 µg/g	Chan ve ark., 2015
Kan	DSM-V	<b>DEHB:</b> 1001 (kız – 474; erkek – 527)	<b>DEHB:</b> 9.05 ± 0.70	Grafit fırınlı atomik absorpsiyon spektrometresi	<b>DEHB:</b> 13.82 µg/L ± 1.35	Hong ve ark., 2015
Göbek Kordonu	DSM-IV	<b>DEHB:</b> 166 (kız – 17; erkek – 149) <b>K:</b> 166 (kız – 31; erkek – 135)	<b>DEHB:</b> 4.77 ± 2.1 <b>K:</b> 4.77 ± 3.8	İndüktif olarak eşleşmiş plazma kütle spektrometrisi	<b>DEHB:</b> 4.77 µg/L ± 2.2 <b>K:</b> 4.67 µg/L ± 3.4	Ode ve ark., 2015

Saç	DSM-IV	<b>DEHB:</b> 40 (kız – 6; erkek – 34) <b>K:</b> 43 (kız – 7 ; erkek – 36)	<b>DEHB:</b> 9.35 ± 2.95 <b>K:</b> 10.27 ± 3.14	İndüktif olarak eşleşmiş plazma kütle spektrometrisi	<b>DEHB:</b> 0.31 ppm ± 0.46 <b>K:</b> 0.22 ppm ± 0.10	Shin ve ark., 2015
Saç	DSM-V	<b>DEHB:</b> 35 (kız – 16; erkek – 19) <b>K:</b> 35 (kız – 17; erkek – 18)	<b>DEHB:</b> 6-8 yaş aralığı <b>K:</b> 6-8 yaş aralığı	İndüktif olarak eşleşmiş plazma kütle spektrometrisi	<b>DEHB:</b> 1.84 ± 0.4 µg/g <b>K:</b> 1.18 ± 0.1 µg/g	Tabatadze ve ark., 2018
Kan	DSM-V	<b>DEHB:</b> 29 (kız – 7; erkek – 22) <b>K:</b> 30 (kız – 10; erkek – 20)	<b>DEHB:</b> 8.31 ± 1.72 <b>K:</b> 7.93 ± 1.77	Atomik absorpsiyon spektroskopisi	<b>DEHB:</b> 7.44 ng/dl ± 1.42 <b>K:</b> 6.7 ng/dl ± 1.39	Hawari ve ark., 2020

İdrar	DSM-V	<b>DEHB:</b> 178 (kız – 17; erkek – 161) <b>K:</b> 106 (kız – 53; erkek – 53)	<b>DEHB:</b> 8.30 $\pm 1.77$  <b>K:</b> 8.93 $\pm$ 1.44	İndüktif olarak eşleşmiş plazma kütle spektrometrisi	<b>DEHB:</b> 1,09 $\mu\text{g/g}$ (0.205, 2.35)  <b>K:</b> 0,685 $\mu\text{g/g}$ (0,06-1,66)	Li ve ark., 2020
Saç	ICD-10	<b>DEHB:</b> 52 (erkek – 52) <b>K:</b> 52	<b>DEHB:</b> 5.15 $\pm$ 0.97 <b>K:</b> 5.13 $\pm$ 1.05	İndüktif olarak eşleşmiş plazma kütle spektrometrisi	<b>DEHB:</b> 0.235 $\mu\text{g/g}$ (0.16- 0.402) <b>K:</b> 0.282 $\mu\text{g/g}$ (0.2- 0.388)	Skalny ve ark., 2020
Saç	ICD-10	<b>DEHB:</b> 90 (kız – 41;erkek – 49) <b>K:</b> 90 (kız – 41;erkek – 49)	<b>DEHB:</b> 5.47 $\pm$ 1.57  <b>K:</b> 5.47 $\pm$ 1.57	İndüktif olarak eşleşmiş plazma kütle spektrometrisi	<b>DEHB:</b> 0.211 $\mu\text{g/g}$ (0.135– 0.323)  <b>K:</b>	Tinkov ve ark., 2020

					0.29 µg/g (0.179– 0.401)	
Diş	DSM-V	<b>DEHB:</b> 10 (kız – 2; erkek – 8) <b>K:</b> 15 (kız – 7; erkek – 8)	<b>DEHB:</b> 8.5 (7.2; 10.0) <b>K:</b> 8.8 (7.1; 9.4)	İndüktif olarak eşleşmiş plazma kütle spektrometrisi	<b>DEHB:</b> 0.58 µg/g (0.48, 0.94) <b>K:</b> 1.02 µg/g (0.44, 1.20)	Yalçın ve ark., 2020
Kan	DSM-V	<b>DEHB:</b> 10 (kız – 2; erkek – 8) <b>K:</b> 15 (kız – 7; erkek – 8)	<b>DEHB:</b> 8.5  <b>K:</b> 8.8	İndüktif olarak eşleşmiş plazma kütle spektrometrisi	<b>DEHB:</b> 9.8 µg/L (7.6, 12.1) <b>K:</b> 10.3 µg/L (8.3, 14.5)	Yalçın ve ark., 2020
Kan	Conners' Derecelendirme Ölçeği	<b>DEHB:</b> 428 (kız – 176; erkek – 252)	<b>DEHB:</b> 4.85 ± 1.49	İndüktif olarak eşleştirilmiş kütlesi spektrometresi	<b>DEHB:</b> 33.97 µg/L (20.83, 36.05)	He ve ark., 2021

Kan	ICD-10	<b>DEHB:</b> 705 (kız – 185 ;erkek – 520) <b>K:</b> 1034 (kız – 329; erkek – 705)	<b>DEHB:</b> 2  <b>K:</b> 2	İndüktif olarak eşleştirilmiş plazma sektör alanı kütle spektrometrisi	<b>DEHB:</b> 9.97 µg/L <b>K:</b> 10.2 µg/L	Skogheim ve ark., 2021
Saç	CADS	<b>DEHB:</b> 222 (kız – 169; erkek – 53)	<b>DEHB:</b> 9.8 ± 1.7	Röntgen-floresans spektrometrisi	<b>DEHB:</b> 0.237 µg/g ± 0.441	Stein ve ark., 2022
İdrar	DSM-IV	<b>DEHB:</b> 977 (kız – 474; erkek – 503)	<b>DEHB:</b> 5.7 ± 0.7	İndüktif olarak eşleşmiş plazma kütle spektrometrisi	<b>DEHB:</b> 0.33 ± 3.35 µg/g kreatinin (0.13, 0.68 µg/g kreatinin)	Huang ve ark., 2023
Süt dişi	Conners' Derecelendirme Ölçeği	<b>DEHB:</b> 125 (kız – 68; erkek – 57)	<b>DEHB:</b> 11.9 ± 0.9	Lazer ablasyon- indüktif olarak eşleştirilmiş plazma kütle spektrometrisi	<b>DEHB:</b> Mn/Ca oranı ( <sup>55</sup> Mn: <sup>43</sup> Ca × 10 <sup>4</sup> )	Schildroth ve ark., 2023

İdrar	TAVIS-III WCST WISC-III alt testleri (Digit Span, Block Design)	<b>DEHB:</b> 220 (kız – 90; erkek – 130)	<b>DEHB:</b> $5.3 \pm 0.3$	İndüktif olarak eşleştirilmiş plazma kütle spektrometrisisi	<b>DEHB:</b> <b>1 yaşındaki çocuklar</b> $0.48 \mu\text{g/L} \pm$ $0.6$ <b>5 yaşındaki çocuklar</b> $0.53 \pm 0.5$ $\mu\text{g/L}$	Liao ve ark., 2024
Tükürük	DSM-IV	<b>DEHB:</b> 110 (kız – 32; erkek – 78) <b>K:</b> 173 (kız – 89 ;erkek – 84)	<b>DEHB:</b> 12 <b>K:</b> 12	İndüktif olarak eşleştirilmiş plazma optik emisyon spektrometrisisi	<b>DEHB:</b> $2.19 \mu\text{g/L}$ (0.47–19.09) <b>K:</b> $1.86 \mu\text{g/L}$ (0.40–15.42)	Robinson ve ark., 2024
Saç	DSM-IV	<b>DEHB:</b> 707 (kız – 340; erkek – 367)	<b>DEHB:</b> $12:3 \pm 0:9$	İndüktif olarak eşleşmiş plazma kütle spektrometrisi	<b>DEHB:</b> $0.05 \mu\text{g/g}$ (0.08, 0.15)	Schildroth ve ark., 2024

Saç	DSM-V	<b>DEHB:</b> 126 (kız – 37; erkek – 89) <b>K:</b> 126 (kız – 87; erkek – 39)	<b>DEHB:</b> 8.44 ± 2.27 <b>K:</b> 8.80 ± 3.19	Atomik absorpsiyon spektroskopisi	<b>DEHB:</b> 2.10 µg/g ± 1.54 <b>K:</b> 1.11 µg/g ± 0.69	Hussein ve ark., 2025
Plasenta	Conners' Derecelendirme Ölçeği	<b>DEHB:</b> 119 <b>K:</b> 2035 <b>T:</b> 2154 (kız – 1055; erkek – 1099)	<b>DEHB:</b> 3 <b>K:</b> 3	İndüktif olarak eşleşmiş plazma kütle spektrometrisi	<b>DEHB:</b> 314.20 ng/g ± 318.17 <b>K:</b> 273.05 ng/g± 247.71	Zhou ve ark., 2025

**Kısaltmalar:** **CADS:** Conners' DEHB DSM-IV Ölçekleri-Revize; **DISC-IV:** Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü Çocuklar İçin Tanı Görüşmesi Programı, Sürüm 4; **DSM-4:** Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, Dördüncü Baskı kriterleri; **DSM-5:** Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, Beşinci Baskı kriterleri; **DEHB:** Dikkat eksikliği – hiperaktivite bozukluğu; **ICD-10:** Hastalıkların ve Sağlık Sorunlarının Uluslararası Sınıflama Sistemi, Sürüm 10; **K:** Kontrol; **K-SADS-E:** Okul Çağı Çocukları İçin Duygusal Bozukluklar ve Şizofreni Programı – Epidemiyolojik Versiyon; **Mn:** Manganez; **TAVIS-III:** Görsel dikkat testi; **WCST:** Wisconsin kart sıralama testi; **WISC-III:** Wechsler çocuklar için zeka ölçeği, Sürüm 3

Bouchard ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, içme suyuyla manganeze maruz kalan çocuklarda davranışsal sorunların ortaya çıkma riski incelenmiştir. Çalışmada içme sularındaki manganez seviyeleri ile çocukların saçlarındaki manganez seviyeleri ilişkilendirilmiş, bu seviyelerin davranışsal sorunlarla ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışmaya 6 – 15 yaş arasındaki DEHB tanısı alan 46 çocuk dahil edilmiştir. Çocukların içme suyu ihtiyaçlarını karşıladığı iki farklı kuyunun su magnezyum seviyeleri belirlenmiştir. Çocuklardan toplanan saç örneklerinde manganez seviyeleri ölçülmüştür. Yüksek manganez seviyesine sahip çocuklarda hiperaktivite ve opozisyonel davranışlar gibi davranışsal sorunlar izlenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre manganez maruziyetinin çocukların davranışsal gelişimi üzerinde olumsuz etkiler oluşturabileceği ifade edilmiştir (M. Bouchard et al., 2007).

Farias ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, DEHB tanısı alan çocuklar ile sağlıklı çocukların manganez seviyeleri ve DEHB teşhisi olan çocuklarda metilfenidat tedavisinin kan manganez seviyeleri üzerine etkileri incelenmiştir. Çalışmada, DEHB tanısı alan çocuklar ile sağlıklı çocuklar arasındaki kan manganez seviyelerini karşılaştırılmıştır. Ayrıca, DEHB tanısı alan fakat tedavi görmeyen çocuklar ile DEHB tanısı alan metilfenidat tedavisi gören çocuklar arasındaki kan manganez seviyeleri karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 43 DEHB tanısı alan ve 43 sağlıklı kontrol toplam 86 çocuk dahil edilmiştir. Çocukların kan manganez seviyeleri belirlenmiştir. DEHB tanısı alan metilfenidat tedavisi görmeyen çocukların kan manganez seviyeleri sağlıklı kontrol çocuklardan daha yüksek ölçülmüştür. DEHB tanısı alan metilfenidat tedavisi gören çocukların kan manganez seviyeleri sağlıklı kontrol çocuklardan farksızdır. Çalışmanın sonuçlarına göre metilfenidatın DEHB tedavisinde sadece dopamin taşıyıcılarını inhibe ederek değil, aynı zamanda manganezin nörotoksik etkilerini azaltarak da nöroprotektif bir rol oynayabileceği ifade edilmiştir (A. C. Farias et al., 2010).

Yousef ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, çocuklarda kurşun, manganez ve çinko gibi metallerin seviyeleri ile DEHB arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmaya 5 – 15 yaş arasındaki 18 DEHB tanısı alan ve 74 sağlıklı kontrol toplam 92 çocuk dahil edilmiştir. Çocukların kan kurşun, manganez ve çinko seviyeleri belirlenmiştir. DEHB tanısı alan çocukların kan kurşun, manganez ve çinko seviyeleri sağlıklı kontrol çocuklardan daha

yüksek ölçülmüştür. Çalışmanın sonuçlarına göre ağır metal maruziyetinin çocuklarda ciddi sağlık problemlerine neden olabileceği ifade edilmiştir (Yousef et al., 2011).

Bhang ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, çocuklarda manganez maruziyeti ile nörobilişsel ve nörodavranışsal gelişim arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmaya 8 – 11 yaş arasındaki DEHB tanısı alan 1089 çocuk dahil edilmiştir. Çocukların kan manganez ve kurşun seviyeleri ve idrar kotinin seviyeleri belirlenmiştir. Hem düşük hem de yüksek kan manganez seviyelerinin çocukların nörobilişsel ve nörodavranışsal gelişimini olumsuz etkilediği gözlenmiştir (Bhang et al., 2013).

Carvalho ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, çocuklarda manganez maruziyeti ile nörobilişsel ve nörodavranışsal gelişim arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmaya en az 1,5 yıl süresince manganez alaşımı üretim tesisinin yakınında yaşayan 7 – 12 yaş arasındaki DEHB tanısı alan 70 çocuk dahil edilmiştir. Çocukların saç manganez seviyeleri belirlenmiştir. Saç manganez seviyesinin yüksek olduğu çocuklarda bilişsel performansın azaldığı gözlenmiştir. Ayrıca bu çocuklarda aşırı dürtüsel davranışlar izlenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre manganez maruziyetinin çocuklarda nörobilişsel gelişimi olumsuz etkileyebileceği ifade edilmiştir (Carvalho et al., 2014).

Hong ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, DEHB tanısı alan çocuklarda manganez maruziyetine karşı genel popülasyona göre daha hassas olup olmadığı incelenmiştir. Çalışmaya 8 – 11 yaş arasındaki 43 DEHB tanısı alan ve 847 sağlıklı kontrol toplam 890 çocuk dahil edilmiştir. Çocukların kan manganez seviyeleri belirlenmiştir. DEHB tanısı alan çocuklarda kan manganez seviyeleri ile davranışsal-duygusal sorunlar arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. DEHB tanısı alan yüksek manganez seviyelerine sahip çocuklarda, Çocuk Davranış Değerlendirme Ölçeği puanlarında daha fazla sorun yaşadığı gözlenmiştir. Bu ilişki, DEHB tanısı alan çocuklarda manganez maruziyetine karşı daha yüksek bir duyarlılığın göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre DEHB tanısı alan çocukların, çevresel nörotoksinlere, özellikle manganeze, daha duyarlı oldukları ve bunun davranışsal ve duygusal sorunların artmasına neden olabileceği ifade edilmiştir (Hong et al., 2014).

Liu ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, çocuklarda kurşun, kadmiyum ve manganez gibi ağır metal maruziyeti ile DEHB semptomları arasındaki ilişki incelenmiştir. Ayrıca, serum S100b proteininin, ağır metallerin çocuk davranışları üzerindeki etkilerini yansıtan

bir biyomarker olarak kullanılabilirliği değerlendirilmiştir. Çalışmaya, elektronik atık geri dönüşüm bölgesinde yaşayan ve 3 – 7 yaşları arasındaki DEHB tanısı alan 240 çocuk dahil edilmiştir. Çocukların kan örneklerinde S100b protein seviyeleri ve kurşun, kadmiyum ve manganez seviyeleri ölçülmüştür. Çalışmaya dahil edilen çocuklarda DEHB semptomlarının prevalansı %18.6 olarak hesaplanmıştır. Manganez seviyeleri ile dikkat dağınıklığı, hiperaktivite ve antisosyal davranışlar gibi davranışsal bozukluklar arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Serum S100b seviyeleri, kan ağır metal seviyeleriyle ve DEHB ile ilişkili davranışsal bozukluklarla pozitif korelasyon göstermiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre elektronik atık geri dönüşüm bölgeleri gibi çevresel ağır metal maruziyetinin, çocuklarda nörodavranışsal gelişim üzerinde olumsuz etkilere ve davranışsal problemlere yol açabileceği ifade edilmiştir. Ayrıca, S100b proteini, çevresel nörotoksinlere bağlı beyin hasarını değerlendirmek için potansiyel bir biyogösterge olarak kullanılabilirliği vurgulanmıştır (Liu et al., 2014).

Oulhote ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, çocukların içme suyuyla manganeze maruziyeti ile nörobilişsel ve nörodavranışsal gelişimi arasındaki ilişki incelenmiştir. Su kaynağındaki manganez seviyelerinin, çocukların saçlarındaki manganez seviyesi ile ilişkilendirilmesi, saç manganez seviyelerinin ise nörobilişsel ve nörodavranışsal fonksiyonlarla ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışmaya 6 – 13 yaş arasındaki DEHB tanısı alan 313 çocuk dahil edilmiştir. Çocukların evlerinden içme suyu örnekleri alınarak su magnezyum miktarı belirlenmiştir. Çocuklardan toplanan saç örneklerinde manganez seviyeleri ölçülmüştür. Yüksek manganez seviyesine sahip çocuklarda hafıza ve dikkat fonksiyonlarında kötüleşme izlenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre manganez maruziyetinin çocukların bilişsel ve davranışsal gelişimi üzerinde olumsuz etkiler oluşturabileceği ifade edilmiştir (Oulhote et al., 2014).

Chan ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, çocuklarda manganez, demir, kurşun ve kalsiyum gibi metal maruziyeti ile DEHB semptomları arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmaya 11 – 13 yaş arasındaki DEHB tanısı alan 266 çocuk dahil edilmiştir. Çocukların dökülen süt dişlerinde manganez, demir, kurşun ve kalsiyum seviyeleri ölçülmüştür. Çalışmada, diş manganez seviyeleri ile DEHB semptomları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak, düşük kalsiyum seviyeleri ile hiperaktivite/impulsivite ve inatçılık gibi DEHB semptomları arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur. Kurşun seviyeleri ile hiperaktivite, dikkatsizlik ve inatçılık gibi DEHB semptomları arasında

pozitif bir korelasyon gözlenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre kalsiyum ve kurşunun çocuklarda nörodavranışsal gelişim üzerine etkili olabileceği, ancak manganezin bu bağlamda herhangi bir etkiye sahip olmadığı ifade edilmiştir (Chan et al., 2015).

Hong ve ark.'larının yaptığı diğer bir çalışmada, çocuklarda kurşun ve manganez maruziyeti ile zekâ seviyesi ve DEHB semptomları arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmaya DEHB tanısı alan 1001 çocuk dahil edilmiştir. Çocukların kan kurşun ve manganez seviyeleri belirlenmiştir. Çocuklarda manganez seviyeleri ile inatçılık ve dürtüsellik gibi DEHB semptomları arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir. Ancak çocuklarda kurşun seviyeleri ile zekâ seviyesi ve DEHB semptomları arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir (Hong et al., 2015).

Ode ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, doğum öncesi dönemde manganez ve selenyum maruziyeti ile çocukluk döneminde DEHB tanısı arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmaya 1978 – 2000 yılları arasında Malmö, İsveç'te doğan 166 DEHB tanısı alan ve 166 sağlıklı kontrol toplam 332 çocuk dahil edilmiştir. Çocukların doğumda sırasında göbek bağlarından alınan kanlarında manganez ve selenyum seviyeleri ölçülmüştür. Çalışmada fetal dönemde manganez seviyeleri ile DEHB tanısı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak, fetal dönemde selenyum seviyesi yüksek olan çocukların, düşük selenyum seviyesine sahip çocuklara göre DEHB tanısı alma olasılığı 2.5 kat daha fazla hesaplanmıştır (Ode et al., 2015).

Shin ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, çocuklarda manganez maruziyeti ile DEHB semptomları arasındaki ilişkisi incelenmiştir. Çalışmaya, 6 – 15 yaş arasındaki 40 DEHB tanısı alan ve 43 sağlıklı kontrol toplam 83 çocuk dahil edilmiştir. Çocukların saç manganez seviyeleri belirlenmiştir. Saçtaki manganez seviyeleri normal ve anormal aralıkta olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. DEHB tanısı alan çocukların saçlarındaki manganez seviyelerinin anormal aralıkta olma oranı, sağlıklı kontrol çocuklara kıyasla yüksek olarak tespit edilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre aşırı veya yetersiz manganez seviyelerinin DEHB gelişim riskiyle ilişkili olabileceği ve çocuklardaki DEHB semptomlarını etkileyebileceği ifade edilmiştir (Shin et al., 2015).

Tabatadze ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, çocuklarda mikro element ve ağır metal maruziyeti ile nörodavranışsal gelişim arasındaki etkileşim incelenmiştir. Çalışmaya 6 – 8 yaş arasındaki 35 DEHB tanısı alan ve 35 sağlıklı kontrol toplam 70 çocuk dahil

edilmiştir. Çocukların saçlarında mikro element ve ağır metal seviyeleri ölçülmüştür. DEHB tanısı alan çocukların saç örneklerinde sağlıklı kontrol çocuklara göre azalmış çinko, demir ve kobalt seviyeleri, artmış kurşun ve cıva seviyeleri tespit edilmiştir. Bakır, selenyum ve manganez seviyeleri ile DEHB semptomları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tabatadze et al., 2018).

Broberg ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, çocuklarda toprakla manganez maruziyeti ile DEHB benzeri davranış problemleri arasındaki ilişkisi, bu ilişkinin cinsiyet ve manganez taşıyıcı genlerindeki (SLC30A10 ve SLC39A8) genetik varyantlarla nasıl değiştiği incelenmiştir. Çalışmaya 11 – 14 yaş arasında 645 DEHB tanısı alan çocuk dahil edilmiştir. Çocuklarda manganez maruziyeti, çocukların evlerinin yakınındaki toprakta ölçülmüş ya da coğrafi modellemeyle tahmin edilmiştir. Çalışmada toprakta bulunan manganez seviyesi arttıkça, çocuklarda davranış problemleri skorlarında artış gözlemlenmiştir. Ayrıca manganez düzenlemesi daha iyi olan çocuklarda davranış problemleri skoru daha düşük, manganez düzenlemesi zayıf çocuklarda skorlar belirgin olarak yüksek olarak tespit edilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre manganez maruziyeti ile DEHB benzeri davranış sorunları arasındaki ilişkinin bireylerin genetik yapısına göre farklılık gösterdiği ifade edilmiştir. Manganezi vücuttan etkin şekilde atamayan genotipe sahip çocukların, davranış problemleri açısından daha duyarlı olduğu vurgulanmıştır (Broberg et al., 2019).

Hawari ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, Suriye krizinde doğmuş veya büyümüş Suriyeli çocuklarda manganez seviyeleri ile otizm spektrum bozukluğu ve DEHB arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmaya 3 – 12 yaş arasındaki 31 otizm spektrum bozukluğu, 29 DEHB ve 11 otizm spektrum bozukluğu ile comorbid DEHB tanısı alan ve 30 sağlıklı kontrol toplam 101 çocuk dahil edilmiştir. Çocukların kan örneklerinde manganez, çinko ve kurşun seviyeleri ölçülmüştür. Tanısı alan çocuklarda kan kurşun seviyelerinin sağlıklı kontrol çocuklara kıyasla yüksek olduğu tespit edilmiştir. Otizm spektrum bozukluğu ve DEHB tanısı alan çocuklarda manganez seviyelerinin sağlıklı kontrol çocuklara kıyasla azaldığı, çinko seviyelerinin ise değişmediği belirlenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre kurşun ve manganez seviyelerinin otizm spektrum bozukluğu ve DEHB'nin gelişimiyle ilişkilendirilebileceği ve bu metallerin nörogelişimsel bozuklukların etiolojisinde rol oynayabileceği ifade edilmiştir (Hawari et al., 2020).

Li ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, çocuklarda manganez seviyeleri ile DEHB arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmaya 6 – 14 yaş arasındaki 178 DEHB tanısı alan ve 106 sağlıklı kontrol toplam 284 çocuk dahil edilmiştir. Çocukların idrar örneklerinde krom, manganez, kobalt, nikel, bakır, molibden, kadmiyum, kalay, baryum ve kurşun seviyeleri ölçülmüştür. DEHB tanısı alan çocuklarda krom, manganez, kobalt, nikel, bakır, molibden, kalay, baryum ve kurşun seviyelerinin sağlıklı kontrol çocuklara göre arttığı tespit edilmiştir. Özellikle kobalt, bakır ve kalay seviyelerinin artması, DEHB gelişim riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre çevresel ağır metal maruziyetinin DEHB gelişimi ile ilişkili olabileceği ifade edilmiştir (Li et al., 2020).

Schullehner ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, içme suyuyla manganez maruziyetinin çocukluklarda DEHB gelişimi ile ilişkisi incelenmiştir. Çalışmada çocukların yaşamlarının özellikle ilk 5 yılındaki manganez maruziyetinin, sonraki yıllarda DEHB gelişimine etkisi araştırılmıştır. Çalışmaya Danimarka'da 1992 – 2007 yılları arasında doğan 643,401 çocuk dahil edilmiştir. Çocuklar, beşinci doğum günlerinden sonra DEHB tanısı alana kadar izlenmiştir. Çalışmada çocukların yaşadığı bölgelerden 82,574 içme suyu örneği alınmış ve sulara manganez seviyeleri belirlenmiştir. Bu seviyeler, çocukların yaşamlarının ilk 5 yılı boyunca maruz kaldıkları manganezin uzun vadeli etkilerini incelemek için kullanılmıştır. DEHB-dikkatsiz alt tip tanısı alan çocukların yüksek manganez seviyesine sahip içme sularını tükettikleri tespit edilmiştir. Ancak DEHB-karma tip ile manganez maruziyeti arasında belirgin bir ilişki bulunmamıştır (Schullehner et al., 2020).

Skalny ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, çocuklarda iz element ve mineral seviyeleri ile otizm spektrum bozukluğu ve DEHB arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmaya, 53 otizm spektrum bozukluğu, 52 DEHB ve 56 otizm spektrum bozukluğu ile comorbid DEHB tanısı alan ve 52 sağlıklı kontrol toplam 213 çocuk dahil edilmiştir. Çocukların saç örneklerinde kobalt, magnezyum, manganez, bakır, çinko, demir ve vanadyum seviyeleri ölçülmüştür. Otizm spektrum bozukluğu ve DEHB tanısı alan çocuklarda kobalt, magnezyum, manganez ve vanadyum seviyelerinin sağlıklı kontrol çocuklara göre azaldığı tespit edilmiştir. Özellikle otizm spektrum bozukluğu ile comorbid DEHB tanısı olan çocuklarda bu elementlerdeki eksiklik daha belirgindir. Çalışma sonuçlarına göre

magnezyum, manganez ve çinkonun hem otizm spektrum bozukluğu hem de DEHB gelişiminde önemli bir rol oynayabileceği ifade edilmiştir (Skalny et al., 2020).

Tinkov ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, çocuklarda metal seviyeleri ile DEHB arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmaya 4 – 10 yaş arasındaki 90 DEHB tanı alan ve 90 sağlıklı kontrol toplam 180 çocuk dahil edilmiştir. Çocukların saç örneklerinde kobalt, bakır, manganez, silikon, çinko ve magnezyum seviyeleri ölçülmüştür. DEHB tanısı alan çocuklarda kobalt, bakır, manganez, silikon ve çinko seviyelerinin sağlıklı kontrol çocuklara göre azaldığı tespit edilmiştir. DEHB tanısı alan çocuklarda özellikle magnezyum seviyeleri kontrol grubuna göre %29 oranında daha düşük ölçülmüştür. Saçtaki çinko seviyeleri ile DEHB tanısı arasında negatif korelasyon gözlenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre çinko ve magnezyum eksikliklerinin çocuklarda nörodavranışsal bozukluklara katkıda bulunabileceği ifade edilmiştir. Bu metal eksikliklerinin DEHB semptomlarının şiddetini etkileyebileceği ve bu çocuklarda çinko ve magnezyum takviyelerinin potansiyel faydalar sağlayabileceği vurgulanmıştır (Tinkov et al., 2020).

Yalçın ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, çocuklarda metal seviyeleri ile otizm spektrum bozukluğu ve DEHB arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmaya, 6 – 12 yaş arasındaki otizm spektrum bozukluğu veya DEHB tanısı alan 10 ve sağlıklı kontrol 15 toplam 25 çocuk dahil edilmiştir. Çocukların diş ve kan örneklerinde kalsiyum, fosfor, magnezyum, demir, çinko, bakır, krom, manganez, cıva, kurşun, kadmiyum, molibden ve stronsiyum seviyeleri ölçülmüştür. Otizm spektrum bozukluğu veya DEHB tanısı alan çocukların diş örneklerinde manganez seviyeleri sağlıklı kontrol çocuklara kıyasla daha düşük ölçülmüştür. Kan örneklerinde ise, manganez seviyeleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Çalışma sonuçlarına göre düşük manganez seviyelerinin, otizm spektrum bozukluğu veya DEHB tanısı alan çocuklarda nörogelişimsel bozuklukların bir işareti olabileceği ifade edilmiştir (Yalçın et al., 2020).

He ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, ağır metal maruziyetinin okul öncesi çocuklarda nörodavranışsal belirtilerle ilişkisi ve bu ilişkide amino asit nörotransmitterlerin rolü incelenmiştir. Çalışmaya 428 çocuk dahil edilmiştir. Çocukların kan örneklerinde kurşun, çinko, arsenik, selenyum, cıva, manganez seviyeleri ile glutamat, serin, glisin, GABA seviyeleri ölçülmüştür. Çalışmada DEHB tanısı alan çocuklarda manganez seviyelerinin

azaldığı tespit edilmiştir. Bu düşük manganez seviyelerine azalmış glutamat ve glisin seviyeleri eşlik etmiştir. Bu nörotransmitter seviyelerindeki azalmalar DEHB tanısı alan çocuklarda davranışsal bozukluk semptomları ile ilişkilendirilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre manganez seviyelerinin DEHB'nin gelişiminde ve şiddetinde önemli bir rol oynayabileceği ifade edilmiştir. Manganezin, nörotransmitterlerin fonksiyonlarını düzenleyen bir element olarak, DEHB'li çocuklarda potansiyel bir biyomarker olabilebileceği vurgulanmıştır. Bu bağlamda, çocuklarda manganez seviyelerinin izlenmesi ve takviye edilmesi, DEHB'li çocuklarda potansiyel bir tedavi stratejisi olarak ifade edilmiştir (Yalçın et al., 2020).

Skogheim ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, gebelik döneminde anne kanındaki metal ve element maruziyeti ile doğacak çocuklarda otizm spektrum bozukluğu ve DEHB gelişimi arasındaki ilişki incelenmiştir. Gebeliğin 17. haftasında annelerden alınan kan örneklerinde arsenik, kadmiyum, sezyum, kobalt, bakır, kurşun, magnezyum, manganez, selenyum, çinko ve cıva seviyeleri ölçülmüştür. Bu annelerden doğan çocuklar takip edilmiş ve süreçte bu çocuklar DEHB tanısı almış ya da almamıştır. Norveç Anne, Baba ve Çocuk Kohort Çalışması kullanılarak gerçekleştirilen bu çalışmaya, 397 otizm spektrum bozukluğu ve 705 DEHB tanısı alan ve 1034 sağlıklı kontrol toplam 2136 çocuk dahil edilmiştir. Anne kanında artan kadmiyum ve magnezyum seviyeleri ile çocuklarda DEHB gelişim riskinin arttığı tespit edilmiştir. Hem düşük hem de yüksek maternal Mn seviyelerinin, çocuklarda daha sonra DEHB gelişme riski ile pozitif ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Manganez seviyelerinin aşırı düşük veya aşırı yüksek olduğu durumlarda, çocuklarda DEHB tanısı alma olasılığı artmıştır. Çalışma sonuçlarına göre gebelik döneminde anne kanındaki arsenik, kadmiyum, manganez ve magnezyum seviyelerinin çocuklarda otizm spektrum bozukluğu ve DEHB gelişim riskini artırabileceği ifade edilmiştir. Bu metal ve elementlerin, nörogelişimsel bozuklukların erken tanısı ve yönetimi için dikkate alınması gerektiği vurgulanmıştır (Skogheim et al., 2021).

Stein ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, bazı ağır metal seviyeleri ile çocukların bilişsel, dikkat ve davranışsal fonksiyonları arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmaya 6 – 12 yaş arasındaki 222 çocuk dahil edilmiştir. Çocukların saç örneklerinde arsenik, kadmiyum, manganez ve kurşun seviyeleri ölçülmüştür. Yüksek manganez seviyesine sahip çocuklarda daha düşük IQ skorları, dikkatsizlik ve hiperaktivite-dürtüsellik gibi DEHB benzeri davranışlarda artış ve planlama, organize olma ve dikkat kontrolü gibi

becerileri ölçen yürütücü fonksiyonlarda bozulma tespit edilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre orta çocukluk döneminin metal maruziyetine karşı nörogelişimsel açıdan duyarlı bir dönem olabileceği ifade edilmiştir (Stein et al., 2022).

Huang ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, çocuklarda çeşitli nörotoksik ağır metal seviyeleri ile DEHB belirtileri ve diğer psikososyal davranışlar arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmaya 5 – 6 yaş arasında 977 çocuk dahil edilmiştir. Çocukların sabah ilk idrarları toplanmış ve idrar örneklerinde kadmiyum, manganez, arsenik, krom, kurşun ve nikel seviyeleri ölçülmüştür. Manganez seviyeleri ile akran ilişkileri sorunlarıyla anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir. Fakat manganez seviyeleri ile DEHB (hiperaktivite/dikkatsizlik) puanları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Manganez maruziyetinin tek başına DEHB gelişimi ile güçlü bir ilişki göstermemiş olsa da sosyal ilişkiler açısından bazı olumsuz etkiler oluşturabileceği ifade edilmiştir. Ağır metallere karışık maruziyetin, çocuklarda hiperaktivite ve dikkatsizlik riskini arttırabileceği vurgulanmıştır (Huang et al., 2023).

Schildroth ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, erken yaşamda manganez maruziyetinin ergenlik döneminde dikkatle ilgili davranışlar üzerine etkileri incelenmiştir. Çalışmada, manganezin beyin gelişimi üzerindeki etkilerinin farklı maruziyet dönemleri (prenatal, postnatal ve çocukluk dönemi) açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada PHIME (Public Health Impact of Metals Exposure) çalışmasından elde edilen 125 İtalyan ergenin verilerini kullanmıştır. Çocukların bebeklik, erken çocukluk ve çocukluk dönemlerine ait dışlarında manganez seviyeleri ölçülmüştür. Çalışmada prenatal ve postnatal manganez maruziyetinin, dikkatle ilgili davranışlar üzerinde olumlu etkilere neden olduğu tespit edilmiştir. Özellikle prenatal manganez maruziyeti, öğretmenler tarafından bildirilen dikkat eksikliği skorlarını %5,3 oranında azaltmıştır. Benzer şekilde, postnatal manganez seviyeleri ebeveyn raporlarına göre DEHB indeksini iyileştirmiştir. Ancak, çocukluk döneminde maruz kalınan manganez seviyeleri, dikkatle ilgili davranışlar üzerinde olumsuz etkilerle ilişkilendirilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre manganezin nörotoksik etkilerinin maruziyet zamanına bağlı olarak değişebileceği ve özellikle prenatal ve postnatal maruziyetin dikkatle ilgili davranışları iyileştirebileceği vurgulanmıştır. Çocukluk döneminde ise manganez maruziyetinin dikkatle ilgili davranışlar üzerinde olumsuz etkilere yol açabileceği ifade edilmiştir (Schildroth et al., 2023).

Robinson ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, ergenlerde temel iz elementlerinin seviyeleri ile DEHB arasındaki ilişki incelenmiştir. Ayrıca çalışmada bu elementlerin seviyelerinin DEHB alt tipleri (dikkat eksikliği, hiperaktif-impulsif ve birleşik tip) ile olan ilişkisi de araştırılmıştır. Çalışmaya Family Life Project verileri kapsamında 110 DEHB tanısı alan ve 173 sağlıklı kontrol toplam 283 ergen dahil edilmiştir. Çocukların tükürük örneklerinde bakır, manganez ve çinko seviyeleri ölçülmüştür. Artan bakır, manganez ve çinko seviyelerinin ergenlerde DEHB gelişme riskini arttırdığı tespit edilmiştir. Ergenlerden manganez seviyelerindeki artış özellikle birleşik tip DEHB gelişim riski ile ilişkilendirilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre tükürük çevresel metal maruziyetlerini değerlendiren non-invaziv bir biyolojik örnek olarak ifade edilmiştir (Robinson et al., 2024).

Liao ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, postnatal dönemde (1 yaşından önce) ağır metallerle maruziyetin çocukların davranışsal gelişimi üzerindeki etkileri incelenmiştir. Çalışmaya 220 çocuk dahil edilmiştir ve bu çocuklardan 1 ve 5 yaşında olmak üzere toplam 2 kez idrar örnekleri toplanmıştır. Çocukların idrar örneklerinde arsenik, kadmiyum, krom, kurşun, manganez ve vanadyum seviyeleri ölçülmüştür. Çalışmada manganez maruziyetinin çocukların duygusal ya da davranışsal gelişimi üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı gözlenmiştir. Ancak, özellikle arsenik ve kadmiyum maruziyetinin çocuklarda duygusal ve davranışsal sorunlara neden olduğu tespit edilmiştir (Liao et al., 2024).

Schildroth ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, ergenlerde sanayiye dayalı metal karışımına (kurşun, manganez, krom ve bakır) maruziyetin dikkatle ilgili davranışlar üzerindeki etkileri ile birlikte bu etkide demir durumunun (ferritin, hemoglobin, transferrin seviyeleri) rolü incelenmiştir. Çalışmaya İtalya'nın Brescia şehrinde bulunan ferroalaşım endüstrisi yakınlarında yaşayan 10 – 14 yaş arasında 707 çocuk dahil edilmiştir. Çocukların saç örneklerinde manganez, krom ve bakır ve kan örneklerinde kurşun seviyeleri ölçülmüştür. Metal karışımının tamamı (özellikle manganez), ergenlerin kendi bildirdikleri dikkatle ilişkili davranışlarda bozulma ile ilişkilendirilmiştir. DEHB ile ilgili davranışsal semptomlar en çok manganez maruziyeti ile ilişkilendirilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre çocuklarda metal maruziyetinin azaltılmasına yönelik stratejilerin geliştirilmesinin önemi vurgulanmıştır (Schildroth et al., 2024).

Hussein ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, çocuklarda kurşun ve manganez seviyeleri ile DEHB arasındaki ilişki incelenmiştir. Ayrıca, çocuklardaki bu bozuklukların gelişiminde, psikososyal ve çevresel destek faktörlerin de etkisi araştırılmıştır. Çalışmaya 126 DEHB tanısı alan ve 126 sağlıklı kontrol toplam 252 çocuk dahil edilmiştir. DEHB tanısı alan çocuklarda kurşun ve manganez seviyeleri sağlıklı kontrol çocuklara göre daha yüksek ölçülmüştür. Çalışma sonuçlarına göre DEHB'nin çok faktörlü bir bozukluk olduğu ve gelişiminde çevresel risk faktörlerinin önemli bir rolü ifade edilmiştir (Hussein et al., 2025).

Zhou ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, prenatal dönemde plasentada biriken ağır metaller ile çocukluk döneminde otizm spektrum bozukluğu ve DEHB gelişim riski arasındaki ilişki incelenmiştir. Ayrıca, çocuklardaki bu bozuklukların gelişiminde, psikososyal ve çevresel faktörlerin de rolü araştırılmıştır. Çalışmaya Ma'anshan Doğum Kohortundan 2154 anne-çocuk dahil edilmiştir. Plasentada kadmiyum, manganez, bakır, çinko ve selenyum seviyeleri ölçülmüştür. Bu seviyeler 3 yaşındaki çocukların otizm spektrum bozukluğu ve DEHB tanılarıyla ilişkilendirilmiştir. Plasentada yüksek kadmiyum, manganez ve bakır seviyelerinin, 3 yaşındaki çocuklarda DEHB gelişim riskini arttırdığı tespit edilmiştir. Placenta çinko ve selenyum seviyeleri ise DEHB gelişimi ile negatif bir korelasyon göstermiştir. Çalışma sonuçlarına göre prenatal dönemde ağır metal maruziyetinin çocukların nörogelişimini olumsuz etkileyebileceği ve çevresel desteklerin bu etkileri azaltmada önemli bir rol oynayabileceği ifade edilmiştir. Bu bağlamda, erken çocukluk döneminde sağlanan psikososyal desteğin, özellikle çevresel tehlikelere maruz kalan çocuklarda davranışsal bozuklukların önlenmesinde etkili olabileceği vurgulanmıştır (Zhou et al., 2025).

Tablo 4.1.

### **4.3 Çalışmalardan Elde Edilen Temel Sonuçlar**

Bu sistematik derleme kapsamında çocuklarda manganez seviyelerinin değerlendirilmesine yönelik 30 çalışma analiz edilmiştir. Çalışmalarda kullanılan biyolojik örnekler; kan (n=13), saç (n=9), idrar (n=3), süt dişi (n=2), göbek kordonu (n=1), plasenta (n=1) ve tükürük (n=1) olarak çeşitlilik göstermiştir. Manganez seviyelerinin ölçümünde en sık tercih edilen yöntem ise indüktif olarak eşleşmiş plazma

kütle spektrometresi (ICP-MS) olmuştur. Ayrıca 3 çalışmada manganez seviyeleri çocukların yaşadığı bölgelerdeki toprak ve içme sularında ölçülmüştür.

#### **4.3.1 Manganez Seviyeleri ve DEHB Arasındaki İlişki**

Teze dahil edilen 30 çalışmanın 15'inde DEHB tanısı alan çocukların manganez seviyeleri sağlıklı kontrol çocuklar ile karşılaştırılmış, gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğu ortaya konmuştur. Farias ve ark. (2010), Yousef ve ark. (2011), Ode ve ark. (2014), Shin ve ark., (2015), Tabatadze ve ark. (2018), Hawari ve ark. (2020), Li ve ark. (2020), Robinson ve ark. (2024), Hussein ve ark. (2025), Zhou ve ark. (2025) tarafından yapılan toplam 10 çalışmada, DEHB tanısı alan çocuklarda manganez seviyeleri, sağlıklı kontrol çocuklara kıyasla daha yüksek tespit edilmiştir. Diğer taraftan Hong ve ark. (2014), Skalny ve ark. (2020), Tinkov ve ark. (2020), Yalçın ve ark. (2020) yaptığı çalışmalar olmak üzere toplam 4 çalışmada, DEHB tanısı alan çocuklarda manganez seviyeleri, sağlıklı kontrol çocuklara kıyasla daha düşük ölçülmüştür. Son olarak Skogheim ve ark. (2021) yaptığı çalışmada hem düşük hem de yüksek manganez seviyelerinin çocuklarda dikkat problemlerine yol açtığı tespit edilmiştir.

Bhang ve ark. (2013), Carvalho ve ark. (2014), Liu ve ark. (2014), Oulhote ve ark. (2014), Chan ve ark. (2015), Hong ve ark. (2015), He ve ark. (2021), Stein ve ark. (2022), Huang ve ark. (2023), Schildroth ve ark. (2023), Liao ve ark. (2024), Schildroth ve ark. (2024) yaptığı çalışmalar olmak üzere toplam 12 çalışmada çocuklar tek bir grup altında toplanmış, DEHB tanısı almış ya da sağlıklı olarak sınıflandırılmamıştır. Bhang ve ark. (2013) çalışmasında hem düşük hem de yüksek manganez seviyelerinin çocuklarda dikkat problemlerine yol açtığı tespit edilmiştir. Carvalho ve ark. (2014) çalışmasında, yüksek manganez seviyelerinin çocuklarda bilişsel fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkiler oluşturduğu bulunmuştur. Liu ve ark. (2014), Stein ve ark. (2022), Schildroth ve ark. 2024 çalışmalarında, yüksek manganez seviyelerinin çocuklarda DEHB gelişim riskini arttırdığı ve semptomları şiddetlendirdiği tespit edilmiştir. Chan ve ark. (2015), Hong ve ark. (2015), Huang ve ark. (2023), Liao ve ark. (2024) çalışmalarında çocuklarda düşük veya yüksek manganez seviyeleri ile DEHB semptomları arasında bir ilişki bulunmamıştır. Oulhote ve ark. (2014) çalışmasında, yüksek manganez seviyelerinin çocuklarda hafıza, dikkat ve motor fonksiyonları olumsuz etkilediği gözlenmiş, ancak manganez seviyeleri ile hiperaktivite davranışı ilişkilendirilmemiştir. He ve ark. (2021)

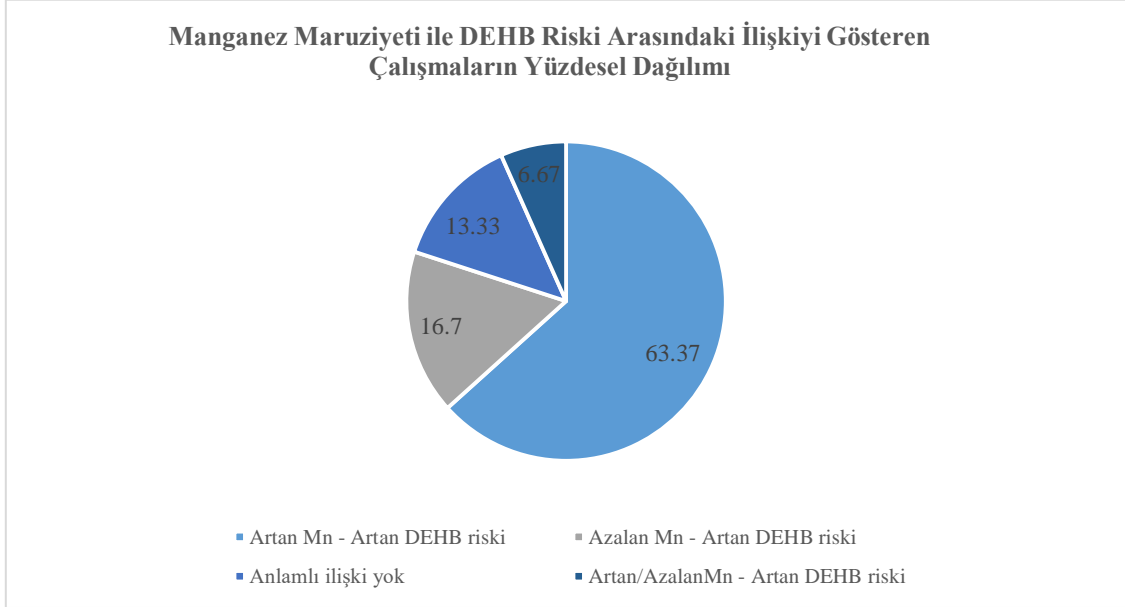
çalışmasında, düşük manganez seviyeleri ile DEHB semptomları arasında pozitif ilişki kurulmuştur. Schildroth ve ark. 2023 yılında yaptığı çalışmada prenatal ve postnatal manganez maruziyeti dikkat fonksiyonlarında iyileştirici etki gösterirken, çocukluk dönemi maruziyeti ise olumsuz etki göstermiştir.

Teze dahil edilen 30 çalışmanın 3'ünde çocuklarda değil içme suyu ve toprakta manganez seviyeleri belirlenmiş ve bu seviyeler çocukların maruziyeti ile ilişkilendirilmiştir. Bouchard ve ark. (2007) yaptığı çalışmada, içme suyundaki manganez seviyeleri 160 µg/L ile 610 µg/L arasında değişmiştir. 610 µg/L manganez seviyesindeki suyu tüketen çocuklarda hiperaktivite ve karşıtlık davranışları gözlenmiştir. Broberg ve ark. (2019) çalışmada, toprak manganez seviyeleri 660 ppm ile 1009 ppm arasında değişmiştir. Yüksek manganez içeriğine sahip bölgelerde yaşayan çocuklarda nörodavranışsal bozuklukların gelişme riskinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Schullener ve ark. (2020) yaptığı çalışmada, içme suyundaki manganez seviyelerinin 100 µg/L'yi aştığı suları tüketen çocuklarda özellikle DEHB-Dikkatsizlik alt tipi daha sık gözlenmiştir.

Artan manganez seviyeleriyle DEHB gelişme riski veya semptomların şiddetinde artış bildiren çalışma sayısı 19 (%63,33), azalan manganez seviyeleriyle DEHB gelişme riski veya semptomların şiddetinde artış bildiren çalışma sayısı 5 (%16,7), manganez seviyeleri ile DEHB gelişme riski veya semptomların şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmeyen çalışma sayısı 4 (%13,33) ve hem yüksek hem de düşük manganez seviyeleri ile DEHB gelişme riski veya semptomların şiddetinde artış bildiren çalışma sayısı 2 (%6,67) olarak belirlenmiştir. Manganez maruziyeti ile DEHB riski arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaların yüzdesel dağılımı Şekil 4.2' de gösterilmiştir.

## Şekil 4.2

*Manganez Maruziyeti ile DEHB Riski Arasındaki İlişkiyi Gösteren Çalışmaların Yüzdesel Dağılımı*



Bu dağılım, özellikle artmış manganez maruziyeti ile DEHB ve ilişkili semptomlar arasında baskın olarak pozitif bir korelasyon olduğu söylenebilmektedir. Yani, manganez seviyelerinin yükselmesi DEHB riskini ve semptom şiddetini artırabilmektedir. Bununla birlikte, az sayıda çalışmada düşük manganez seviyelerinin de benzer etkilere neden olabileceğini bildirmektedir. Bu durum, doza bağlı çift yönlü bir etki (örneğin U-şekilli ilişki) olasılığını desteklemektedir ve manganez için hem eksiklik hem de fazlalığın potansiyel nörogelişimsel riskler barındırabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, bu sistematik derlemede değerlendirilen çalışmalar, çocukluk dönemindeki manganez maruziyetinin DEHB gelişimi üzerinde potansiyel bir risk faktörü olabileceğini, ancak bu ilişkinin doza, maruziyet süresine, biyolojik örnek tipine ve bireysel farklılıklara bağlı olarak değişkenlik gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Bu bulgular, çevresel nörotoksinlerin çocukların nörogelişimsel sağlığı üzerindeki etkilerini değerlendirme ve önleme çalışmalarında manganezin dikkate alınması gereken önemli bir element olduğunu göstermektedir.

#### 4.3.2. Manganez Seviyelerinin Ölçüldüğü Biyolojik Örnek Tipine Göre Farklılıklar

Bu tez çalışmasına dahil edilen 30 çalışmada, manganez seviyeleri farklı biyolojik örnekler kullanılarak ölçülmüştür. En sık kullanılan örnek türleri: kan, saç, idrar ve diş olup, bazı çalışmalarda göbek kordonu, tükürük ve plasenta da değerlendirilmiştir. Bu çeşitlilik, manganez biyoyararlanımı, metabolizması ve doku dağılımı ile ilgili yorumları da etkilemektedir.

Kan örneklerinin kullanıldığı 10 çalışmanın 5'inde yüksek manganez seviyeleri ile DEHB riski arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (A. C. Farias et al., 2010; Hawari et al., 2020; He et al., 2021; Liu et al., 2014; Yousef et al., 2011). Kan örneklerinin kullanıldığı 10 çalışmanın 2'sinde hem düşük hem yüksek manganez seviyeleri ile DEHB riski arasında pozitif bir ilişki olduğunu ortaya koyulmuşken (Bhang et al., 2013; Skogheim et al., 2021), 10 çalışmanın 3'ünde herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir (Hong et al., 2014; Hong et al., 2015; Yalçın et al., 2020). Sonuç olarak çalışmaların çoğunda DEHB tanısı alan çocuklarda kan manganez seviyelerinin sağlıklı kontrol çocuklara kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bildirilmiş ve manganez maruziyetinin DEHB gelişimiyle pozitif yönde ilişkili olabileceği vurgulanmıştır. Daha az sayıda yapılan çalışmada ise hem düşük hem de yüksek manganez seviyelerinin DEHB riskini artırabileceği yönünde bulgular sunulurken, DEHB tanısı alan çocuklar ile sağlıklı kontrol çocuklar arasında kan manganez seviyeleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu farklılıkların, çalışmalarda kullanılan ölçüm tekniklerinden, örneklem büyüklüklerinden, yaş aralıklarından, coğrafi ve çevresel maruziyet farklılıklarından ya da genetik varyasyonlardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Genel olarak değerlendirildiğinde, kan manganez seviyelerinin kısa vadeli maruziyeti ve sistemik yükü yansıtan bir biyogösterge olması nedeniyle, DEHB gibi nörodavranışsal bozukluklarla olan ilişkisini saptamada diğer biyolojik örneklerle kıyasla daha güçlü korelasyon gösterdiği söylenebilmektedir. Bu durum, özellikle çocukluk çağında artan çevresel manganez maruziyetinin DEHB gelişimi üzerindeki olası etkilerini daha duyarlı bir şekilde yansıtması bakımından önem arz etmektedir. Ancak, yalnızca yüksek manganez düzeylerine odaklanmak yerine, optimal referans aralıklarının belirlenmesi ve hem eksiklik hem de fazlalığın klinik sonuçlarının değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmalıdır.

9 çalışmada manganez seviyeleri çocukların saçlarında ölçülmüştür. Saç örneklerinin kullanıldığı 9 çalışmanın 6'sinde yüksek manganez seviyeleri ile DEHB riski arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Carvalho et al., 2014; Hussein et al., 2025; Oulhote et al., 2014; Schildroth et al., 2024; Shin et al., 2015; Stein et al., 2022). Saç örneklerinin kullanıldığı 9 çalışmanın 2'sinde düşük manganez seviyeleri ile DEHB riski arasında pozitif bir ilişki olduğunu ortaya koyulmuşken (Skalny et al., 2020; Tinkov et al., 2020), 9 çalışmanın 1'inde herhangi bir ilişki tespit (Tabatadze et al., 2018). Saç örneği, çevresel maruziyetin özellikle uzun dönemli ve kronik yönünü yansıtan bir biyogösterge olarak değerlidir. Saçın büyüme hızı, metabolik entegrasyonu ve dışsal kontaminasyona karşı görece korunaklı yapısı, özellikle prenatal ve erken yaşam dönemlerindeki birikimleri yansıtmaya potansiyelini artırmaktadır. İncelenen çalışmaların çoğunda saçtaki yüksek manganez seviyeleri ile DEHB riski veya semptomlarının artışı arasında pozitif bir korelasyon bildirilmiştir. Bu bulgular, manganezin nörotoksik potansiyelini desteklemekte ve maruziyet arttıkça yürütücü fonksiyonlarda zayıflama, dikkat eksikliği ve dürtüsellik gibi nörogelişimsel etkilerin şiddetlendiğine işaret etmektedir. Daha az sayıda yapılan çalışmada ise düşük manganez seviyelerinin DEHB riskini artırabileceği yönünde bulgular sunulurken, DEHB tanısı alan çocuklar ile sağlıklı kontrol çocuklar arasında kan manganez seviyeleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu tür bulgular saç örneklerinin dışsal faktörlerden etkilenebilirliğini (örneğin saç hijyeni, şampuanlar, boya, çevresel toz) ve ölçüm yöntemlerindeki farklılıkları gündeme getirmektedir. Sonuç olarak, saç örnekleriyle yapılan çalışmaların çoğunluğu yüksek manganez maruziyetinin DEHB gelişimiyle ilişkili olduğunu bildirirse de bazı bulgularda ters yönlü ya da ilişkisi olmayan sonuçlar elde edilmiştir. Bu durum, saç örneklerinin kronik maruziyeti yansıtmaya açısından değerli ancak biyolojik anlam çıkarımını açısından dikkatli yorumlanması gereken bir matris olduğunu ortaya koymaktadır.

İdrar örneklerinin kullanıldığı 3 çalışmanın 2'sinde yüksek manganez seviyeleri ile DEHB riski arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Li et al., 2020; Liao et al., 2024). İdrar örneklerinin kullanıldığı 3 çalışmanın 1'inde manganez seviyeleri ile DEHB riski arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir (Huang et al., 2023). İdrardaki manganez seviyeleri de genellikle kısa süreli veya akut maruziyeti yansıttığı için, klinik korelasyonu sınırlandıracağı düşünülmektedir. Diğer taraftan manganez seviyeleri idrarda ölçülerek, DEHB ile olası ilişkisi de değerlendirilmiştir. İdrar, özellikle son dönemdeki manganez

maruziyetinin ve vücuttan atılım miktarının değerlendirilmesi açısından sık kullanılan, kolay erişilebilen ve invazif olmayan bir biyolojik matrikstir. İdrardaki manganez seviyeleri de genellikle akut ya da kısa süreli maruziyeti yansıttığı için sistemik yükü tam anlamıyla temsil etmeyebilmektedir. İncelenen çalışmalarda yüksek idrar manganez seviyeleri ile DEHB riski arasında pozitif bir ilişki çocukluk çağında artan çevresel manganez maruziyetinin bu metalin vücuttan atılımını da arttırdığını ve bu artışın, eş zamanlı olarak DEHB semptomlarıyla ilişkilendirilebileceği şeklinde değerlendirilmektedir. Ancak manganez metabolizması, bireysel atılım oranları, beslenme durumu, hidrasyon düzeyi ve idrar örnekleme zamanının etkili değişkenler olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca idrarda ölçülen manganez seviyeleri, sistemik toksik etkiyi değil yalnızca atılım sürecini yansıttığından, bu biyolojik matriksten elde edilen bulguların temkinli bir şekilde yorumlanması gerekmektedir.

3 çalışmada manganez seviyeleri çocukların süt dişlerinde ölçülmüştür. Diş örneklerinin, özellikle prenatal ve erken postnatal dönemdeki maruziyeti yansıttığı için değerli olabileceği düşünülmektedir. Çalışmalarda birbiriyle çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Süt dişlerinin kullanıldığı 3 çalışmanın 1'inde yüksek manganez seviyeleri ile DEHB riski arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Schildroth et al., 2023). Yalçın ve ark. 2020 yapılan çalışmada diş manganez seviyeleri ile DEHB arasında negatif bir korelasyon tespit edilmiştir. Chan ve ark., 2015 tarafından yapılan çalışmada diş manganez seviyeleri ile DEHB arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Diş dokusu ise özellikle prenatal ve erken postnatal dönemlerdeki çevresel maruziyeti uzun vadeli olarak yansıtan bir biyolojik arşiv niteliği taşıması açısından önemli bir matriks olarak kabul edilmektedir. Diş, maruz kalınan elementlerin gelişimsel zaman çizelgesini bölgesel olarak koruyabildiği için nörogelişimsel bozuklukların etiolojisinde çevresel etkileri incelemek amacıyla tercih edilmektedir. Çocuklarda süt dişlerinin biyolojik örnek olarak kullanıldığı çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, diş örnekleri üzerinden manganez seviyeleri ile DEHB arasındaki ilişkinin yönü konusunda bir tutarlılık bulunmadığı görülmektedir. Bu durum, hem ölçüm yöntemlerindeki farklılıklardan hem de çalışmalarda kullanılan örnek tiplerinin farklı olmasından kaynaklanabilmektedir. Ayrıca bireysel biyolojik farklılıklar, diş dökülme zamanı, dişin gelişim dönemi ve çevresel eş maruziyetler de bu bulguları etkilemiş olabilmektedir. Sonuç olarak, süt dişi örnekleri çevresel manganez maruziyetinin geçmişe dönük değerlendirilmesinde kıymetli bir araç

sunmakla birlikte, mevcut bulgular diş manganez seviyeleri ile DEHB arasındaki ilişki konusunda tutarlı ve genellenebilir sonuçlar sunmaktan uzaktır.

Biyolojik örnek olarak plasentanın (Zhou et al., 2025), göbek kordonunun (Ode et al., 2015) ve tükürüğün (Robinson et al., 2024) kullanıldığı birer çalışmada yüksek manganez seviyeleri ile DEHB riski arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir. Son olarak 3 çalışmada çevresel maruziyeti yansıtan toprak ve içme sularındaki manganez seviyeleri ile DEHB riski arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (M. Bouchard et al., 2007; Broberg et al., 2019; Schullehner et al., 2020).

**Tablo 4.2**

*Biyolojik örnek türüne göre manganez düzeyleri ile DEHB arasındaki ilişkinin dağılımı*

<b>Biyolojik Örnek Türü</b>	<b>Çalışma Sayısı</b>	<b>Pozitif Korelasyon</b>	<b>Negatif Korelasyon</b>	<b>Korelasyon yok</b>	<b>Hem Pozitif Hem Negatif Korelasyon</b>
Kan	10	5	-	3	2
Saç	9	6	2	1	-
İdrar	3	2	-	1	-
Diş	3	1	1	1	-
Diğer (Göbek kordonu, tükürük, plasenta)	3	3	-	-	-

#### **4.4 Yöntemsel Kalite ve Kanıt Değerlendirmesi**

Bu sistematik derleme çalışmasında, DEHB tanısı alan çocuklarda manganez seviyelerini değerlendiren gözlemsel araştırmalar, PRISMA kılavuzu doğrultusunda sistematik bir biçimde analiz edilmiştir. Çalışma, PubMed, Science Direct, Web of Science ve Scopus veri tabanlarında yapılan kapsamlı bir literatür taramasına dayanmakta olup, toplam 30 çalışmanın detaylı içerik değerlendirmesi yapılmış ve bunlardan 27'si tabloya dahil edilerek karşılaştırmalı analiz gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen yayınların büyük çoğunluğu kesitsel (cross-sectional) tasarıma sahip olup, bazıları vaka-kontrol özellikleri göstermektedir. Bu yönüyle, Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (2011) kanıt düzeyi sınıflandırmasına göre incelenen çalışmalar çoğunlukla Seviye 4 (cross-sectional, gözlemsel çalışmalar) düzeyindedir (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, 2011). Nedensel bir ilişki kurmak açısından sınırlı olmakla birlikte, hipotez üretimi ve çevresel risk faktörlerinin tanımlanması açısından anlamlı katkılar sunmaktadırlar.

Sistemik derleme kapsamında değerlendirilen çalışmalar, GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) yaklaşımı ile değerlendirildiğinde, kanıt kalitesi başlangıç düzeyinde düşük (low) olarak sınıflandırılmaktadır (Atkins et al., 2004). Bunun temel nedeni, dahil edilen çalışmaların deneysel olmaktan ziyade gözlemsel nitelik taşımasıdır. Bununla birlikte, çalışmalarda gözlenen tutarlı bulgular, bazı araştırmalarda bildirilen doz-yanıt ilişkisi ve örneklem çeşitliliği, bu kanıt düzeyinin orta (moderate) seviyeye çıkarılmasını destekleyebilecek unsurlar arasında yer almaktadır.

Ancak, çalışmalar arasında belirgin metodolojik farklılıkların (örnek türü, manganez ölçüm tekniği, tanı kriterleri) bulunması, heterojenliği artırmakta ve yorumların genellenebilirliğini kısıtlayabilmektedir. Dahil edilen 30 çalışmadan 12'sinde, DEHB tanısı almış çocuklara ait manganez seviyeleri sağlıklı çocuklarla karşılaştırılmamış, yalnızca tek gruba odaklanılmıştır. Bu durum, söz konusu çalışmaların iç geçerliliğini (internal validity) sınırlamakta ve dışsal yorumları zayıflatmaktadır.

Sonuç olarak, mevcut sistemik derleme, literatürdeki önemli bir boşluğu doldurmakta ve çocukluk çağındaki manganez maruziyetinin DEHB ile potansiyel ilişkisini çok yönlü biçimde ele almaktadır. Bulguların daha yüksek düzeyde kanıt oluşturması için, prospektif kohort veya deneysel tasarımlı çalışmalarla desteklenmesi gerektiği düşünülmektedir.

## 5 SONUÇ ve ÖNERİLER

### 5.1 Sonuçlar

Bu sistematik derleme, çocukluk çağında manganez maruziyeti ile DEHB arasındaki ilişkiyi inceleyen literatürü kapsamlı biçimde analiz etmiş ve manganez seviyelerinin çocukların nörogelişimsel sağlığı üzerindeki potansiyel etkilerine dair önemli bulgular ortaya koymuştur. Değerlendirilen 30 çalışmadan elde edilen veriler, artmış manganez seviyelerinin DEHB gelişme riski ve semptomların şiddeti ile pozitif yönde ilişkilendirildiğini gösteren bulguların ağırlıkta olduğunu ortaya koymuştur. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda düşük manganez seviyelerinin de benzer riskler doğurabileceği bildirilmiş, bu da manganez ile DEHB arasındaki ilişkinin hem eksiklik hem de fazlalık durumlarında nörotoksik etki gösterebileceğine işaret etmektedir. Özellikle U-şekilli ilişki olasılığına dair veriler, bu elementin optimal aralık dışında kaldığında nörogelişimsel işlevleri olumsuz etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Manganez seviyelerinin değerlendirildiği biyolojik örneklerin çeşitliliği (kan, saç, idrar, diş, göbek kordonu, plasenta, tükürük) ve kullanılan ölçüm yöntemlerindeki heterojenlik, elde edilen bulguların doğrudan karşılaştırılabilirliğini zorlaştırmakla birlikte, genel eğilim çevresel manganez maruziyetinin DEHB ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Ayrıca, bazı çalışmalarda kontrol grubunun bulunmaması, karıştırıcı değişkenlerin dikkate alınmaması veya düşük örneklem büyüklükleri, bu alandaki metodolojik sınırlılıkları ortaya koymuştur.

Tüm bu veriler ışığında, manganez seviyelerinin nörogelişimsel bozuklukların gelişiminde dikkate alınması gereken çevresel bir risk faktörü olduğu ve DEHB etiolojisinde potansiyel bir belirleyici olarak rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır.

### 5.2 Öneriler

Bu sistematik derlemenin çeşitli yönleriyle hem metodolojik hem de içeriksel olarak önemli güçlü yanları bulunmaktadır. İlk olarak, PubMed, Science Direct, Web of Science ve Scopus olmak üzere çalışmanın dört farklı uluslararası veri tabanını kapsayacak şekilde geniş bir literatür taramasına dayanması, alan yazındaki kapsamlı bilgiye erişim sağlanmasına olanak tanımıştır. PRISMA kılavuzuna uygun olarak yapılandırılan çalışma

seçim süreci ve açıkça tanımlanmış dahil/dışlama kriterleri, metodolojik şeffaflık açısından önemli bir kalite göstergesidir. Buna ek olarak, dahil edilen çalışmaların sistematik biçimde tablollanması; biyolojik örnek türü, manganez ölçüm yöntemi, tanı kriteri, örneklem sayısı ve yaş ortalaması gibi parametrelerin detaylı şekilde raporlanması, elde edilen verilerin hem içerik hem de karşılaştırma açısından güvenilirliğini artırmıştır. Farklı biyolojik örnek türlerinin (kan, saç, idrar, tükürük, diş, plasenta) dikkate alınmış olması, manganez seviyelerinin değerlendirilmesinde çok boyutlu bir yaklaşım sunmuştur. Öte yandan, bu sistematik derlemenin bazı sınırlılıkları da bulunmaktadır. Dahil edilen çalışmaların büyük çoğunluğu kesitsel (cross-sectional) ya da gözlemsel nitelikte olup, nedensellik ilişkisi kurma açısından sınırlı bilimsel değer taşımaktadır. Gözlemsel tasarıma sahip çalışmalar, genellikle düşük kanıt düzeyinde yer almakta ve karıştırıcı değişkenlerden etkilenme olasılığı daha yüksek olmaktadır. Ayrıca, çalışmalar arasında manganez seviyelerinin farklı biyolojik örneklerde ölçülmesi, kullanılan analitik yöntemlerdeki çeşitlilik ve tanı kriterlerindeki heterojenlik derleme sonuçlarının doğrudan karşılaştırılabilirliğini zorlaştırmaktadır. Ek olarak, 30 çalışmadan 12'sinde yalnızca DEHB tanısı almış çocuklar değerlendirilmiş, bu çalışmalarda sağlıklı bir kontrol grubunun bulunmaması, sonuçların genellenebilirliğini ve iç geçerliliğini sınırlamaktadır. Bu durum, manganez seviyelerinin yüksekliğinin ya da düşüklüğünün normatif değerlerle karşılaştırılmasını güçleştirmektedir. Tüm bu sınırlılıklara rağmen, bu sistematik derleme, DEHB tanısı alan çocuklarda manganez seviyeleri üzerine yapılmış ilk kapsamlı analizlerden biridir.

Bu sistematik derleme, DEHB tanısı almış çocuklardaki serum manganez seviyelerine ilişkin mevcut literatürü kapsamlı bir şekilde analiz ederek önemli bulgular ortaya koymuştur. Ancak, literatürdeki metodolojik çeşitlilik ve sınırlılıklar göz önünde bulundurulduğunda, alana daha fazla bilimsel katkı sağlanabilmesi için gelecekte yapılacak araştırmalarda bazı hususlara dikkat edilmesi gerekmektedir. Öncelikle, manganez seviyelerinin belirlenmesinde biyolojik örnek türleri standardize edilmeli ve özellikle serum veya tam kan örnekleri gibi sistemik düzeyi daha doğru yansıtan örnekler tercih edilmelidir. Ayrıca, kullanılan analitik yöntemlerin duyarlılık, özgüllük ve karşılaştırılabilirlik açısından standart hale getirilmesi, çalışmalar arası tutarlılığı artıracaktır. Tanı kriterlerinde görülen heterojenliği azaltmak amacıyla, tanıda uluslararası kabul görmüş ölçütlerin (örneğin DSM-5 veya ICD-10) kullanılması önerilmektedir. Bunun yanı sıra, DEHB'li çocuklarla birlikte yaş, cinsiyet ve

sosyoekonomik durum açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrol gruplarının dahil edilmesi, bulguların genellenebilirliğini ve i geçerliliğini artıracaktır. Özellikle prospektif, çok merkezli ve deneysel tasarıma sahip çalışmaların planlanması, manganez maruziyeti ile nörogelişimsel bozukluklar arasındaki nedensel ilişkinin daha net biçimde ortaya konulmasına katkı sağlayacaktır. Bu tür çalışmalar, aynı zamanda çevresel toksik elementlerin ocuk sağlığı üzerindeki etkilerinin belirlenmesine yönelik politika ve müdahale stratejilerinin geliŐtirilmesine de bilimsel zemin hazırlayacaktır.



## KAYNAKÇA

- Anderson, R. J., Hart, G. R., Crumpler, C. P., & Lerman, M. J. (1981). Clonidine overdose: report of six cases and review of the literature. *Annals of Emergency Medicine*, *10*(2), 107-112.
- Aschner, M., Guilarte, T. R., Schneider, J. S., & Zheng, W. (2007). Manganese: recent advances in understanding its transport and neurotoxicity. *Toxicology and applied pharmacology*, *221*(2), 131-147.
- Atkins, D., Best, D., Briss, P. A., Eccles, M., Falck-Ytter, Y., Flottorp, S., Guyatt, G. H., Harbour, R. T., Haugh, M. C., Henry, D., Hill, S., Jaeschke, R., Leng, G., Liberati, A., Magrini, N., Mason, J., Middleton, P., Mrukowicz, J., O'Connell, D., . . . Zaza, S. (2004). Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*, *328*(7454), 1490. <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7454.1490>
- Banerjee, T. D., Middleton, F., & Faraone, S. V. (2007). Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta paediatrica*, *96*(9), 1269-1274.
- Bhang, S.-Y., Cho, S.-C., Kim, J.-W., Hong, Y.-C., Shin, M.-S., Yoo, H. J., Cho, I. H., Kim, Y., & Kim, B.-N. (2013). Relationship between blood manganese levels and children's attention, cognition, behavior, and academic performance—a nationwide cross-sectional study. *Environmental research*, *126*, 9-16.
- Biederman, J. (2005). Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biological psychiatry*, *57*(11), 1215-1220.
- Bouchard, M., Laforest, F., Vandelac, L., Bellinger, D., & Mergler, D. (2007). Hair manganese and hyperactive behaviors: pilot study of school-age children exposed through tap water. *Environmental health perspectives*, *115*(1), 122-127.
- Bouchard, M., Laforest, F., Vandelac, L., Bellinger, D., & Mergler, D. (2007). Hair manganese and hyperactive behaviors: pilot study of school-age children exposed through tap water. *Environ Health Perspect*, *115*(1), 122-127. <https://doi.org/10.1289/ehp.9504>
- Broberg, K., Taj, T., Guazzetti, S., Peli, M., Cagna, G., Pineda, D., Placidi, D., Wright, R. O., Smith, D. R., & Lucchini, R. G. (2019). Manganese transporter genetics and sex modify the association between environmental manganese exposure and neurobehavioral outcomes in children. *Environment international*, *130*, 104908.
- Brookes, K.-J., Mill, J., Guindalini, C., Curran, S., Xu, X., Knight, J., Chen, C.-K., Huang, Y.-S., Sethna, V., & Taylor, E. (2006). A common haplotype of the dopamine transporter gene associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and interacting with maternal use of alcohol during pregnancy. *Archives of general psychiatry*, *63*(1), 74-81.
- Calne, D., Chu, N.-S., Huang, C.-C., Lu, C.-S., & Olanow, W. (1994). Manganism and idiopathic parkinsonism: similarities and differences. *Neurology*, *44*(9), 1583-1583.
- Carmona, S., Proal, E., Hoekzema, E. A., Gispert, J.-D., Picado, M., Moreno, I., Soliva, J. C., Bielsa, A., Rovira, M., & Hilferty, J. (2009). Vento-striatal reductions underpin symptoms of hyperactivity and impulsivity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*, *66*(10), 972-977.
- Carvalho, C. F., Menezes-Filho, J. A., de Matos, V. P., Bessa, J. R., Coelho-Santos, J., Viana, G. F., Argollo, N., & Abreu, N. (2014). Elevated airborne manganese and

- low executive function in school-aged children in Brazil. *Neurotoxicology*, 45, 301-308.
- Chan, T. J., Gutierrez, C., & Ogunseitan, O. A. (2015). Metallic Burden of Deciduous Teeth and Childhood Behavioral Deficits. *Int J Environ Res Public Health*, 12(6), 6771-6787. <https://doi.org/10.3390/ijerph120606771>
- Chen, P., Culbreth, M., & Aschner, M. (2016). Exposure, epidemiology, and mechanism of the environmental toxicant manganese. *Environmental Science and Pollution Research*, 23, 13802-13810.
- CL, K. (1994). Nutritional and toxicological aspects of manganese intake: an overview. *Risk assessment of essential elements*, 221-235.
- Collipp, P., Chen, S., & Maitinsky, S. (1983). Manganese in infant formulas and learning disability. *Annals of nutrition and metabolism*, 27(6), 488-494.
- Cortese, S., & Coghill, D. (2018). Twenty years of research on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): looking back, looking forward. *Evid Based Ment Health*, 21(4), 173-176. <https://doi.org/10.1136/ebmental-2018-300050>
- Couper. (1837). On the effects of black oxide of manganese when inhaled into the lungs. *Br Ann Med Pharmacol*, 1, 41-42.
- Degremont, A., Jain, R., Philippou, E., & Latunde-Dada, G. O. (2021). Brain iron concentrations in the pathophysiology of children with attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review. *Nutrition reviews*, 79(5), 615-626.
- Demontis, D., Walters, R. K., Martin, J., Mattheisen, M., Als, T. D., Agerbo, E., Baldursson, G., Belliveau, R., Bybjerg-Grauholm, J., Bækvad-Hansen, M., Cerrato, F., Chambert, K., Churchhouse, C., Dumont, A., Eriksson, N., Gandalf, M., Goldstein, J. I., Grasby, K. L., Grove, J., . . . Neale, B. M. (2019). Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nat Genet*, 51(1), 63-75. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0269-7>
- Dobson, A. W., Erikson, K. M., & Aschner, M. (2004). Manganese neurotoxicity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1012(1), 115-128.
- Dobson, A. W., Erikson, K. M., & Aschner, M. (2004). Manganese neurotoxicity. *Ann N Y Acad Sci*, 1012, 115-128. <https://doi.org/10.1196/annals.1306.009>
- Erikson, K. M., Thompson, K., Aschner, J., & Aschner, M. (2007). Manganese neurotoxicity: a focus on the neonate. *Pharmacology & therapeutics*, 113(2), 369-377.
- Evans, G. R., & Masullo, L. N. (2023). Manganese toxicity. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Fang, Y., Sun, F., Wang, Z., Yang, Y., Lau, M., Huang, K., Yeung, M. K.-C., Kranz, G. S., & Chan, C. C. (2024). Cognitively combined/engaged physical activity for the executive function, symptomology, and motor competence of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. *Research in Developmental Disabilities*, 155, 104880.
- Faraone, S. V., Asherson, P., Banaschewski, T., Biederman, J., Buitelaar, J. K., Ramos-Quiroga, J. A., Rohde, L. A., Sonuga-Barke, E. J. S., Tannock, R., & Franke, B. (2015). Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(1), 15020. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.20>
- Faraone, S. V., Perlis, R. H., Doyle, A. E., Smoller, J. W., Goralnick, J. J., Holmgren, M. A., & Sklar, P. (2005). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*, 57(11), 1313-1323.

- Farias, A. C., Cunha, A., Benko, C. R., McCracken, J. T., Costa, M. T., Farias, L. G., & Cordeiro, M. L. (2010). Manganese in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: relationship with methylphenidate exposure. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 20(2), 113-118. <https://doi.org/10.1089/cap.2009.0073>
- Farias, A. C., Cunha, A., Benko, C. R., McCracken, J. T., Costa, M. T., Farias, L. G., & Cordeiro, M. L. (2010). Manganese in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: relationship with methylphenidate exposure. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 20(2), 113-118.
- Finley, J. W., Penland, J. G., Davis, C. D., & Pettit, R. E. (2003). Dietary manganese intake and type of lipid do not affect clinical or neuropsychological measures in healthy young women. *The Journal of nutrition*, 133(9), 2849-2856.
- Friedman, B., Freeland-Graves, J. H., Bales, C. W., Behmardi, F., Shorey-Kutschke, R. L., Willis, R. A., Crosby, J. B., Trickett, P. C., & Houston, S. D. (1987). Manganese balance and clinical observations in young men fed a manganese-deficient diet. *The Journal of nutrition*, 117(1), 133-143.
- Frisbie, S. H., Mitchell, E. J., Roudeau, S., Domart, F., Carmona, A., & Ortega, R. (2019). Manganese levels in infant formula and young child nutritional beverages in the United States and France: Comparison to breast milk and regulations. *PLoS One*, 14(11), e0223636.
- Gędek, A., Modrzejewski, S., Gędek, M., Antosik, A. Z., Mierzejewski, P., & Dominiak, M. (2023). Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and monocyte to lymphocyte ratio in ADHD: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Psychiatry*, 14, 1258868.
- Gizer, I. R., Ficks, C., & Waldman, I. D. (2009). Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet*, 126(1), 51-90. <https://doi.org/10.1007/s00439-009-0694-x>
- Hawari, I., Eskandar, M. B., & Alzeer, S. (2020). The Role of Lead, Manganese, and Zinc in Autism Spectrum Disorders (ASDs) and Attention-Deficient Hyperactivity Disorder (ADHD): a Case-Control Study on Syrian Children Affected by the Syrian Crisis. *Biol Trace Elem Res*, 197(1), 107-114. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02146-3>
- Hawi, Z., Cummins, T. D., Tong, J., Johnson, B., Lau, R., Samarrai, W., & Bellgrove, M. A. (2015). The molecular genetic architecture of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*, 20(3), 289-297. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.183>
- He, B., Wang, Y., Li, S., Zhao, Y., Ma, X., Wang, W., Li, X., & Zhang, Y. (2021). A cross-sectional survey of preschool children: Exploring heavy metal exposure, neurotransmitters, and neurobehavioural relationships and mediation effects. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 220, 112391.
- Hong, S.-B., Kim, J.-W., Choi, B.-S., Hong, Y.-C., Park, E.-J., Shin, M.-S., Kim, B.-N., Yoo, H.-J., Cho, I.-H., & Bhang, S.-Y. (2014). Blood manganese levels in relation to comorbid behavioral and emotional problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry research*, 220(1-2), 418-425.
- Hong, S. B., Im, M. H., Kim, J. W., Park, E. J., Shin, M. S., Kim, B. N., Yoo, H. J., Cho, I. H., Bhang, S. Y., Hong, Y. C., & Cho, S. C. (2015). Environmental lead exposure and attention deficit/hyperactivity disorder symptom domains in a community sample of South Korean school-age children. *Environ Health Perspect*, 123(3), 271-276. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307420>

- Huang, C. C., Pan, S. C., Chin, W. S., Hsu, J. F., & Guo, Y. L. (2023). Urinary heavy metals and attention-deficit/hyperactivity symptoms of preschool children: a mixed-exposure analysis. *Ecotoxicol Environ Saf*, 268, 115714. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.115714>
- Hussein, R. A., Refai, R. H., El-Zoka, A. H., Azouz, H. G., & Hussein, M. F. (2025). Association between some environmental risk factors and attention-deficit hyperactivity disorder among children in Egypt: a case-control study. *Ital J Pediatr*, 51(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s13052-025-01843-w>
- Jacobson, S. W., Carr, L. G., Croxford, J., Sokol, R. J., Li, T.-K., & Jacobson, J. L. (2006). Protective effects of the alcohol dehydrogenase-ADH1B allele in children exposed to alcohol during pregnancy. *The Journal of pediatrics*, 148(1), 30-37.
- Joanna Briggs Institute. (2022). *Critical Appraisal Tools*. JBI. Retrieved [accessed 2022 June 26 from <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>
- Kahn, R. S., Khoury, J., Nichols, W. C., & Lanphear, B. P. (2003). Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviors. *The Journal of pediatrics*, 143(1), 104-110.
- Kilic, E. B., & Koksak, E. (2024). The Interaction Between Attention Deficit and Hyperactivity Disorder and Nutrition. *Current Nutrition Reports*, 14(1), 1.
- Krain, A. L., & Castellanos, F. X. (2006). Brain development and ADHD. *Clinical psychology review*, 26(4), 433-444.
- Lackmann, G.-M., Schaller, K.-H., & Angerer, J. (2004). Organochlorine compounds in breast-fed vs. bottle-fed infants: preliminary results at six weeks of age. *Science of the total environment*, 329(1-3), 289-293.
- Li, Y., Cha, C., Lv, X., Liu, J., He, J., Pang, Q., Meng, L., Kuang, H., & Fan, R. (2020). Association between 10 urinary heavy metal exposure and attention deficit hyperactivity disorder for children. *Environ Sci Pollut Res Int*, 27(25), 31233-31242. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-09421-9>
- Liang, X., Wang, L., Xu, L., Chi, H., & Lin, W. (2025). Development of a novel NIR-II fluorescence probe for monitoring serum albumin fluctuation in cerebra neurotoxicity induced by manganese exposure. *Journal of Hazardous Materials*, 485, 136936. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2024.136936>
- Liao, S.-L., Lai, S.-H., Hsu, Y.-T., Chen, L.-C., Tsai, M.-H., Hua, M.-C., Yao, T.-C., Su, K.-W., Yeh, K.-W., & Chiu, C.-Y. (2024). Early postnatal and concurrent exposure to metals and neurobehavioral outcomes at 5 years: Associations with individual environmental exposures and mixtures. *Neurotoxicology*, 105, 58-66.
- Liu, W., Huo, X., Liu, D., Zeng, X., Zhang, Y., & Xu, X. (2014). S100 $\beta$  in heavy metal-related child attention-deficit hyperactivity disorder in an informal e-waste recycling area. *Neurotoxicology*, 45, 185-191.
- McMillan, D. (1999). A brief history of the neurobehavioral toxicity of manganese: some unanswered questions. *Neurotoxicology*, 20(2-3), 499-507.
- Miller, R. W. (1985). Congenital PCB poisoning: a reevaluation. *Environmental health perspectives*, 60, 211-214.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*, 6(7), e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Morello, M., Canini, A., Mattioli, P., Sorge, R. P., Alimonti, A., Bocca, B., Forte, G., Martorana, A., Bernardi, G., & Sancesario, G. (2008). Sub-cellular localization of manganese in the basal ganglia of normal and manganese-treated rats An

- electron spectroscopy imaging and electron energy-loss spectroscopy study. *Neurotoxicology*, 29(1), 60-72. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2007.09.001>
- National Toxicology, P. (2020). NTP Research Reports. In *NTP Research Report on the Scoping Review of Prenatal Exposure to Progestogens and Adverse Health Outcomes: Research Report 17*. National Toxicology Program. <https://doi.org/10.22427/ntp-rr-17>
- Needleman, H. L. (1982). Lead and impaired abilities.
- Neuman, R. J., Lobos, E., Reich, W., Henderson, C. A., Sun, L.-W., & Todd, R. D. (2007). Prenatal smoking exposure and dopaminergic genotypes interact to cause a severe ADHD subtype. *Biological psychiatry*, 61(12), 1320-1328.
- O'Neal, S. L., & Zheng, W. (2015). Manganese toxicity upon overexposure: a decade in review. *Current environmental health reports*, 2, 315-328.
- Ode, A., Rylander, L., Gustafsson, P., Lundh, T., Källén, K., Olofsson, P., Ivarsson, S. A., & Rignell-Hydbom, A. (2015). Manganese and selenium concentrations in umbilical cord serum and attention deficit hyperactivity disorder in childhood. *Environmental research*, 137, 373-381.
- Olanow, C. W. (2004). Manganese-induced parkinsonism and Parkinson's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1012(1), 209-223.
- Oulhote, Y., Mergler, D., Barbeau, B., Bellinger, D. C., Bouffard, T., Brodeur, M., Saint-Amour, D., Legrand, M., Sauvé, S., & Bouchard, M. F. (2014). Neurobehavioral function in school-age children exposed to manganese in drinking water. *Environ Health Perspect*, 122(12), 1343-1350. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307918>
- Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. (2011). *Levels of evidence (March 2009)*. Centre for Evidence-Based Medicine. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>
- Pal, P. K., Samii, A., & Calne, D. (1999). Manganese neurotoxicity: a review of clinical features, imaging and pathology. *Neurotoxicology*, 20(2-3), 227-238.
- Pliszka, S. R. (1998). Comorbidity of attention-deficit/hyperactivity disorder with psychiatric disorder: an overview. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59(7), 50-58.
- Poelmans, G., Pauls, D. L., Buitelaar, J. K., & Franke, B. (2011). Integrated genome-wide association study findings: identification of a neurodevelopmental network for attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 168(4), 365-377. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10070948>
- Robinson, D. M., Edwards, K. L., Willoughby, M. T., Hamilton, K. R., Blair, C. B., Granger, D. A., & Thomas, E. A. (2024). Increased risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents with high salivary levels of copper, manganese, and zinc. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 33(9), 3091-3099. <https://doi.org/10.1007/s00787-024-02381-2>
- San Mauro Martin, I., Blumenfeld Olivares, J. A., Garicano Vilar, E., Echeverry Lopez, M., Garcia Bernat, M., Quevedo Santos, Y., Blanco Lopez, M., Elortegui Pascual, P., Borregon Rivilla, E., & Rincon Barrado, M. (2018). Nutritional and environmental factors in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): A cross-sectional study. *Nutritional neuroscience*, 21(9), 641-647.
- Santamaria, A. (2008). Manganese exposure, essentiality & toxicity. *Indian Journal of Medical Research*, 128(4), 484-500.
- Santamaria, A. B. (2008). Manganese exposure, essentiality & toxicity. *Indian Journal of Medical Research*, 128(4), 484-500.

[https://journals.lww.com/ijmr/fulltext/2008/28040/manganese\\_exposure\\_essentiality\\_toxicity.11.aspx](https://journals.lww.com/ijmr/fulltext/2008/28040/manganese_exposure_essentiality_toxicity.11.aspx)

- Santamaria, A. B., & Sulsky, S. I. (2010). Risk assessment of an essential element: manganese. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 73(2-3), 128-155.
- Schantz, S. L., Widholm, J. J., & Rice, D. C. (2003). Effects of PCB exposure on neuropsychological function in children. *Environmental health perspectives*, 111(3), 357-576.
- Schildroth, S., Bauer, J. A., Friedman, A., Austin, C., Coull, B. A., Placidi, D., White, R. F., Smith, D., Wright, R. O., Lucchini, R. G., Arora, M., Horton, M., & Claus Henn, B. (2023). Early life manganese exposure and reported attention-related behaviors in Italian adolescents. *Environ Epidemiol*, 7(6), e274. <https://doi.org/10.1097/ee9.0000000000000274>
- Schildroth, S., Kordas, K., White, R. F., Friedman, A., Placidi, D., Smith, D., Lucchini, R. G., Wright, R. O., Horton, M., & Claus Henn, B. (2024). An Industry-Relevant Metal Mixture, Iron Status, and Reported Attention-Related Behaviors in Italian Adolescents. *Environ Health Perspect*, 132(2), 27008. <https://doi.org/10.1289/ehp12988>
- Schullehner, J., Thygesen, M., Kristiansen, S. M., Hansen, B., Pedersen, C. B., & Dalsgaard, S. (2020). Exposure to Manganese in Drinking Water during Childhood and Association with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Nationwide Cohort Study. *Environ Health Perspect*, 128(9), 97004. <https://doi.org/10.1289/ehp6391>
- Sears, L., Myers, J. V., Sears, C. G., Brock, G. N., Zhang, C., & Zierold, K. M. (2021). Manganese body burden in children is associated with reduced visual motor and attention skills. *Neurotoxicology and teratology*, 88, 107021.
- Shin, D. W., Kim, E. J., Lim, S. W., Shin, Y. C., Oh, K. S., & Kim, E. J. (2015). Association of hair manganese level with symptoms in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Investig*, 12(1), 66-72. <https://doi.org/10.4306/pi.2015.12.1.66>
- Skalny, A. V., Mazaletskaya, A. L., Ajsuvakova, O. P., Bjørklund, G., Skalnaya, M. G., Notova, S. V., Chernova, L. N., Skalny, A. A., Burtseva, T. I., & Tinkov, A. A. (2020). Hair trace element concentrations in autism spectrum disorder (ASD) and attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 61, 126539.
- Skogheim, T. S., Weyde, K. V. F., Engel, S. M., Aase, H., Surén, P., Øie, M. G., Biele, G., Reichborn-Kjennerud, T., Caspersen, I. H., & Hornig, M. (2021). Metal and essential element concentrations during pregnancy and associations with autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Environment international*, 152, 106468.
- Stein, C. R., Wu, H., Bellinger, D. C., Smith, D. R., Wolff, M. S., & Savitz, D. A. (2022). Exposure to metal mixtures and neuropsychological functioning in middle childhood. *Neurotoxicology*, 93, 84-91.
- Tabatadze, T., Kherkheulidze, M., Kandelaki, E., Kavlashvili, N., & Ivanashvili, T. (2018). ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER AND HAIR HEAVY METAL AND ESSENTIAL TRACE ELEMENT CONCENTRATIONS. IS THERE A LINK? *Georgian Med News*(284), 88-92.

- Thapar, A., & Cooper, M. (2016). Attention deficit hyperactivity disorder. *The Lancet*, 387(10024), 1240-1250. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00238-X](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00238-X)
- Thapar, A., Cooper, M., Jefferies, R., & Stergiakouli, E. (2012). What causes attention deficit hyperactivity disorder? *Archives of disease in childhood*, 97(3), 260-265.
- Thapar, A., Langley, K., Fowler, T., Rice, F., Turic, D., Whittinger, N., Aggleton, J., Van den Bree, M., Owen, M., & O'Donovan, M. (2005). Catechol O-methyltransferase gene variant and birth weight predict early-onset antisocial behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of general psychiatry*, 62(11), 1275-1278.
- Tinkov, A. A., Mazaletskaya, A. L., Ajsuvakova, O. P., Bjørklund, G., Huang, P. T., Chernova, L. N., Skalny, A. A., & Skalny, A. V. (2020). ICP-MS Assessment of Hair Essential Trace Elements and Minerals in Russian Preschool and Primary School Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Biol Trace Elem Res*, 196(2), 400-409. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01947-5>
- Tremols, V., Bielsa, A., Soliva, J.-C., Raheb, C., Carmona, S., Tomas, J., Gispert, J.-D., Rovira, M., Fauquet, J., & Tobeña, A. (2008). Differential abnormalities of the head and body of the caudate nucleus in attention deficit-hyperactivity disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 163(3), 270-278.
- Tripp, G., & Wickens, J. R. (2009). Neurobiology of ADHD. *Neuropharmacology*, 57(7-8), 579-589.
- Valera, E. M., Faraone, S. V., Murray, K. E., & Seidman, L. J. (2007). Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*, 61(12), 1361-1369.
- Wang, L.-J., Chao, H.-R., Chen, C.-C., Chen, C.-M., You, H.-L., Tsai, C.-C., Tsai, C.-S., Chou, W.-J., Li, C.-J., & Tsai, K. F. (2024). Effects of urinary organophosphate flame retardants in susceptibility to attention-deficit/hyperactivity disorder in school-age children. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 287, 117281.
- Williams, M., Todd, G. D., Roney, N., Crawford, J., Coles, C., McClure, P. R., Garey, J. D., Zaccaria, K., & Citra, M. (2013). Toxicological profile for manganese.
- Williams, N. M., Zaharieva, I., Martin, A., Langley, K., Mantripragada, K., Fossdal, R., Stefansson, H., Stefansson, K., Magnusson, P., Gudmundsson, O. O., Gustafsson, O., Holmans, P., Owen, M. J., O'Donovan, M., & Thapar, A. (2010). Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis. *Lancet*, 376(9750), 1401-1408. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)61109-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61109-9)
- Wylie, A. C., & Short, S. J. (2023). Environmental toxicants and the developing brain. *Biological psychiatry*, 93(10), 921-933.
- Yalçın, S. S., Çak, T., & Yalçın, S. (2020). Lower strontium in two different body matrices in neurodevelopmental disorders: a preliminary report. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 62, 126553.
- Yousef, S., Adem, A., Zoubeydi, T., Kosanovic, M., Mabrouk, A. A., & Eapen, V. (2011). Attention deficit hyperactivity disorder and environmental toxic metal exposure in the United Arab Emirates. *J Trop Pediatr*, 57(6), 457-460. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmq121>
- Zhou, J., Tong, J., Liang, C., Wu, P., Ouyang, J., Cai, W., Sheng, J., Gao, G., Yan, S., Tao, F., & Huang, K. (2025). Prenatal placental metal accumulation and its association with child attention deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder symptom at 3 years of age: The role of psychosocial-

environmental support in infancy. *Environ Res*, 274, 121294.  
<https://doi.org/10.1016/j.envres.2025.121294>

Zlotkin, S. H., Atkinson, S., & Lockitch, G. (1995). Trace elements in nutrition for premature infants. *Clinics in perinatology*, 22(1), 223-240.



## ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı : Enes ÖĞÜT

Yabancı Diller : İngilizce

### **Eğitim Bilgileri:**

2022-halen, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı. Tezli Yüksek Lisans Programı

2015-2020, Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi

### **Mesleki Deneyimi:**

2020-2022 – Eczane Eczacılığında Yardımcı ve İkinci Eczacılık

2022-devam ediyor – Zonguldak Uzunmehmet Göğüs ve Meslek Hastalıkları Hastanesi Eczacısı

### **Mesleki Kuruluş Üyelikleri**

2020, Ankara Eczacı Odası, Ankara.

2020, Türk Eczacılar Birliği, Ankara.