

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

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞUNDA  
OKSİDATİF METABOLİZMANIN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Müslüm KUL**

UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA  
TEMMUZ-2010

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

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞUNDA  
OKSİDATİF METABOLİZMANIN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Müslüm KUL**

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. M. FATİH ÜNAL

ANKARA  
TEMMUZ-2010

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın her aşamasında görüşlerini paylaşan ve yardımlarını esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. Fatih Ünal'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini güleryüz ve içtenlikle paylaşan, mesleki kimliğimin oluşumunda büyük katkıları bulunan, başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Bahar Gökler olmak üzere hocalarım Prof. Dr. Füsün Çuhadaroğlu, Prof. Dr. Psk. Ferhunde Öktem, Prof. Dr. Fatih Ünal, Doç. Dr. Berna Pehlivan Türk, Yrd. Doç. Dr. Sadriye Ebru Çengel Kültür, Yrd. Doç. Dr. Devrim Akdemir ve Uzm. Dr. Dilşad Özdemir'e,

Erişkin psikiyatrisi rotasyonumu tamamladığım Gaziantep Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı ve Çocuk Nörolojisi rotasyonumu tamamladığım Hacettepe Üniversitesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı Üyeleri değerli hocalarıma,

Çalışmanın laboratuvar aşamasındaki titiz katkılarından dolayı Hacettepe Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Kamer Kılınç ve Dr. Behram Sarkarati'ye,

Psikometrik değerlendirmeleri yapan Uzm. Psk. Zeynep Tüzün'e,

Tezin son düzenlenmesi sırasındaki katkılarından dolayı Dr. Mahmut Kara'ya,

Kan örneklerinin laboratuvara ulaştırılmasındaki katkısı nedeni ile Erdal Börekçi'ye,

Başta asistan arkadaşlarım olmak üzere tüm mesai arkadaşlarıma,

Annem'e,

Ve varlıklarıyla hayatıma anlam katan, hayatın anlamı kadar güzel olan eşim Gülşin ve kızım Evin'e teşekkür ederim.

## ÖZET

**Kul, M., Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Oksidatif Metabolizmanın Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Tezi, Ankara, 2010.** Bu çalışmada, nörolojik ya da sistemik hastalığı olmayan, karşı olma karşı gelme bozukluğu (KOKGB) dışında eşlik eden psikopatolojisi bulunmayan, normal zekaya sahip, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) olan 48 çocuk ve ergen hasta (34 erkek, 14 kız), yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş 24 sağlıklı kontrolle (17 erkek, 7 kız) serum toplam antioksidan seviye (TAS), toplam oksidan seviye (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSİ) düzeyleri bakımından karşılaştırıldı. Laboratuvar değerlendirilmesi sonucunda; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, DEHB grubunda serum TAS düzeyi, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük, TOS ve OSİ düzeyleri ise daha yüksek olarak bulundu. KOKGB eştanısı olan DEHB grubunda, eştanısı olmayan gruba göre TAS değerleri düşüktü. TOS ve OSİ açısından DEHB alt tipler arasında fark bulunmazken yalnız dikkat eksikliği olan alt tipte TAS değeri yüksekti. Sonuçlar, DEHB hastalarında daha önce yapılmış çalışma sonuçlarını destekler biçimde bu bozuklukta oksidatif dengenin bozulduğunu ve oksidatif stresin arttığını göstermektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, oksidatif stres, toplam oksidan seviye, toplam antioksidan seviye

**Destekleyen Kuruluş:** HÜTF proje no: 010 D02 101 007

## ABSTRACT

**Kul, M., Evaluation of oxidative metabolism in attention deficit and hyperactivity disorder, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Child and Adolescent Psychiatry, Ankara, 2010.** This study included 48 children and adolescents (34 male, 14 female) with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), who did not have any neurological or systemic disorders or comorbid psychiatric disorders except for oppositional defiant disorder (ODD), and 24 gender and age matched healthy controls (17 male and 7 female). Serum total antioxidant levels, total oxidant levels and oxidative stress indexes were compared in these two groups. Total antioxidant levels were significantly lower, total oxidant levels and oxidative stress indexes were higher in the ADHD group. Total antioxidant levels were lower in patients with comorbid ODD. While there was no difference in terms of total oxidant and oxidative stress indexes in ADHD sub-types, higher total antioxidant levels were found in attention-deficient subtype. These results were comparable with previously conducted studies: Oxidative balance is impaired and oxidative stress is increased in ADHD patients.

**Key words:** Attention deficit hyperactivity disorder, oxidative stress, total oxidant levels, total antioxidant levels

## İÇİNDEKİLER

|                                                             | Sayfa       |
|-------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>TEŞEKKÜR .....</b>                                       | <b>iii</b>  |
| <b>ÖZET .....</b>                                           | <b>iv</b>   |
| <b>ABSTRACT .....</b>                                       | <b>v</b>    |
| <b>İÇİNDEKİLER .....</b>                                    | <b>vi</b>   |
| <b>SİMGELER VE KISALTMALAR.....</b>                         | <b>x</b>    |
| <b>ŞEKİLLER DİZİNİ.....</b>                                 | <b>xii</b>  |
| <b>TABLolar DİZİNİ.....</b>                                 | <b>xiii</b> |
| <b>1.GİRİŞ .....</b>                                        | <b>1</b>    |
| 1.1.Konunun Önemi .....                                     | 1           |
| <b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>                               | <b>3</b>    |
| 2.1. DEHB'nin Tanım ve Tarihçesi .....                      | 3           |
| 2.2. DEHB Epidemiyolojisi .....                             | 4           |
| 2.3. DEHB'nin Klinik Belirtileri, Tanı ve Alt Tipleri ..... | 5           |
| 2.3.1.Klinik Belirtiler .....                               | 5           |
| 2.3.1.1.Dikkatsizlik .....                                  | 5           |
| 2.3.1.2.Hiperaktivite .....                                 | 5           |
| 2.3.1.3.Dürtüsellik .....                                   | 6           |
| 2.3.2.Tanı.....                                             | 6           |
| 2.3.3. Alt Tipler.....                                      | 6           |
| 2.4. DEHB Etiyolojisi.....                                  | 7           |
| 2.4.1. Genetik.....                                         | 7           |
| 2.4.1.1. Aile, İkiz ve Evlat Edinme Çalışmaları.....        | 7           |
| 2.4.1.2. DEHB ile ilişkili Genler .....                     | 8           |
| 2.4.2. Nörokimyasal Çalışmalar .....                        | 8           |
| 2.4.3. Nörogörüntüleme Çalışmaları .....                    | 9           |
| 2.4.4. Çevresel Etkenler.....                               | 11          |
| 2.4.4.1. Prenatal ve Perinatal Nedenler .....               | 11          |
| 2.4.4.2. Psikososyal Nedenler.....                          | 11          |

|                                                                                       |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.4.4.3. Diyet.....                                                                   | 12 |
| 2.4.4.4. Toksinler .....                                                              | 12 |
| 2.5. DEHB'ye Eşlik Eden Bozukluklar .....                                             | 13 |
| 2.6. DEHB Tedavisi ve Prognoz.....                                                    | 14 |
| 2.6.1. DEHB Tedavisi.....                                                             | 14 |
| 2.6.2. DEHB'de Prognoz.....                                                           | 15 |
| 2.7. OKSİDATİF METABOLİZMA .....                                                      | 15 |
| 2.7.1. Serbest Radikaller.....                                                        | 15 |
| 2.7.1.1. Reaktif Oksijen Türleri (ROT).....                                           | 16 |
| 2.7.1.1.1. Hidrojen Peroksit (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ) .....                   | 17 |
| 2.7.1.1.2. Süperoksit Radikalleri (O <sub>2</sub> ).....                              | 17 |
| 2.7.1.1.3. Hipoklorik Asit (HOCl).....                                                | 18 |
| 2.7.1.1.4. Singlet O <sub>2</sub> .....                                               | 18 |
| 2.7.1.1.5. Hidroksil Radikalleri (OH).....                                            | 18 |
| 2.7.1.2. Reaktif Nitrojen Türleri (NO, NO <sub>2</sub> , NO <sup>+</sup> ) (RNT)..... | 19 |
| 2.7.1.3. Vücutta Serbest Radikal Kaynakları.....                                      | 19 |
| 2.7.1.3.1 Endojen Serbest Radikal Kaynakları.....                                     | 20 |
| 2.7.1.3.2. Eksojen Serbest Radikal Kaynakları .....                                   | 20 |
| 2.7.1.4. Serbest Radikallerin Vücuttaki Başlıca Etkileri.....                         | 20 |
| 2.7.1.4.1. Serbest Radikallerin DNA Üzerindeki Etkileri.....                          | 20 |
| 2.7.1.4.2. Serbest Radikallerin Proteinler Üzerindeki Etkileri .....                  | 21 |
| 2.7.1.4.3. Serbest Radikallerin Lipitler Üzerindeki Etkileri.....                     | 21 |
| 2.7.1.4.4. Serbest Radikallerin Karbonhidratlar Üzerindeki Etkileri .....             | 22 |
| 2.7.1.5. Serbest Radikal Hasarı İle İlişkilendirilen Hastalıklar .....                | 22 |
| 2.7.2. Antoksidan Savunma Mekanizmaları .....                                         | 23 |
| 2.7.2.1. Enzimatik Yapıdaki Antioksidanlar .....                                      | 23 |
| 2.7.2.1.1. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) ve Glutasyon Redüktaz (GSH-Rd) .....         | 23 |
| 2.7.2.1.2. Süperoksit Dismutaz (SOD).....                                             | 24 |
| 2.7.2.1.3. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz.....                                         | 24 |
| 2.7.2.1.4. Katalaz.....                                                               | 25 |
| 2.7.2.1.5. Glutathion-S-Transferazlar (GST).....                                      | 25 |

|                                                                                                                                                                                                                                                   |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.7.2.2. Enzimatik Yapıda Olmayan Antioksidanlar .....                                                                                                                                                                                            | 25        |
| 2.7.2.2.1. Vitamin C (Askorbik Asit) .....                                                                                                                                                                                                        | 26        |
| 2.7.2.2.2. Vitamin A (Retinol) .....                                                                                                                                                                                                              | 26        |
| 2.7.2.2.3. Vitamin E .....                                                                                                                                                                                                                        | 26        |
| 2.7.2.2.4. Antioksidan Etkisi Bulunan Diğer Bileşikler .....                                                                                                                                                                                      | 27        |
| 2.7.3. Psikiyatrik Hastalıklarda Oksidatif Stres ile İlgili Çalışmalar .....                                                                                                                                                                      | 27        |
| <b>3.GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>                                                                                                                                                                                                                    | <b>29</b> |
| 3.1 Araştırmanın Örneklemi .....                                                                                                                                                                                                                  | 29        |
| 3.2. Araştırmanın Deseni .....                                                                                                                                                                                                                    | 29        |
| 3.3. Örneklem .....                                                                                                                                                                                                                               | 29        |
| 3.3.1. Araştırma Grubu.....                                                                                                                                                                                                                       | 29        |
| 3.3.2. Kontrol Grubu.....                                                                                                                                                                                                                         | 30        |
| 3.4. Uygulama.....                                                                                                                                                                                                                                | 31        |
| 3.5. Araştırmada Kullanılan Gereçler .....                                                                                                                                                                                                        | 32        |
| 3.5.1. Demografik Bilgi Formu.....                                                                                                                                                                                                                | 32        |
| 3.5.2. Hollingshead-Redlich Ölçeği.....                                                                                                                                                                                                           | 32        |
| 3.5.3. Çocuk ve Gençler için Duygulanım Bozukluğu ve Şizofreni Ölçeği-Şimdi<br>ve Yaşam Boyu Versiyonu (ÇGDBSÖ-SY;Schedule for Affective<br>Disorders and Schizophrenia for School Aged Children-Present and<br>Lifetime Version, K-SADS PL)..... | 33        |
| 3.5.4. Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği (CADÖ, Conners' Parent<br>Rating Scale, CPRS-28).....                                                                                                                                                | 33        |
| 3.5.5. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ, Conners' Teacher<br>Rating Scale, CTRS-28).....                                                                                                                                              | 34        |
| 3.5.6. Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı<br>Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (Atilla Turgay, YDB-TDÖ) .....                                                                                                            | 34        |
| 3.5.7. Klinik Global İzlenim (KGİ).....                                                                                                                                                                                                           | 35        |
| 3.5.8. Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği (Wechsler Intelligence Scales for<br>Children, WISC-R).....                                                                                                                                             | 35        |
| 3.6. Değişkenlerin Ölçümü ve Hesaplanması .....                                                                                                                                                                                                   | 35        |
| 3.6.1. Toplam Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü .....                                                                                                                                                                                               | 35        |

|                                                                                                              |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.6.2. Toplam Oksidan Seviyesi (TOS) Ölçümü.....                                                             | 36        |
| 3.6.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Hesaplaması .....                                                       | 37        |
| 3.7. Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistikler.....                                                       | 37        |
| <b>BULGULAR.....</b>                                                                                         | <b>38</b> |
| 4.1. Yaş, Cinsiyet ve Sosyoekonomik Düzeyin Karşılaştırılması.....                                           | 38        |
| 4.2. Hasta Grubunun Alt Tiplere Göre Dağılımı .....                                                          | 38        |
| 4.3 Hasta Grubunda KOKGB Eştanısı .....                                                                      | 38        |
| 4.4. Oksidatif Değerler .....                                                                                | 39        |
| 4.4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması .....                                                  | 39        |
| 4.4.2. Yalnız DEHB ve KOKGB Eştanılı DEHB Gruplarının Karşılaştırılması ..                                   | 41        |
| 4.4.3. DEHB Alt Tiplerinin Karşılaştırılması.....                                                            | 42        |
| 4.4.4. Hiperaktivite/Dürtüsellliği (H/D) Olan ve Olmayan DEHB Gruplarının<br>Karşılaştırılması.....          | 43        |
| 4.4.5. Kullanılan Ölçekler ile Oksidatif Parametreler Arasındaki İlişki .....                                | 44        |
| 4.4.5.1. KGI ile TAS Değerleri Arasındaki İlişki .....                                                       | 44        |
| 4.4.5.2. Turgay YDB-TDÖ'nin KOKG puanları ile TAS Değerleri Arasındaki<br>İlişki.....                        | 45        |
| 4.4.5.3. Turgay YDB-TDÖ'nin Hiperaktivite Puanları ile TAS Değerleri<br>Arasındaki İlişki .....              | 46        |
| <b>TARTIŞMA .....</b>                                                                                        | <b>48</b> |
| <b>SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>                                                                                | <b>55</b> |
| <b>KAYNAKLAR .....</b>                                                                                       | <b>56</b> |
| <b>EKLER.....</b>                                                                                            | <b>71</b> |
| EK 1: Hollingshead-Redich Ölçeği.....                                                                        | 71        |
| EK 2: Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği .....                                                           | 72        |
| EK 3: Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği .....                                                            | 73        |
| EK 4: Çocuk Ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı<br>Tarama Ve Değerlendirme Ölçeği ..... | 74        |
| EK 5: Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI) .....                                                               | 78        |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                                   |                                                                                              |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ca<sup>+2</sup></b>            | Kalsiyum                                                                                     |
| <b>CADÖ</b>                       | Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği                                                        |
| <b>COMT</b>                       | Ketakolometiltransferaz                                                                      |
| <b>CÖDÖ</b>                       | Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği                                                       |
| <b>Cu<sup>+2</sup></b>            | Bakır                                                                                        |
| <b>DAT</b>                        | Dopamin Taşıyıcı                                                                             |
| <b>DBH</b>                        | Dopamin Betahidroksilaz                                                                      |
| <b>DEHB</b>                       | Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu                                                     |
| <b>DEHB-B</b>                     | Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu-Bileşik Tip                                         |
| <b>DEHB-DE</b>                    | Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu-Dikkat Eksikliğinin Ön Planda Olduğu Tip            |
| <b>DEHB-H/D</b>                   | Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu-Hiperaktivite ve Dürtüselliğin Ön Planda Olduğu Tip |
| <b>DNA</b>                        | Deoksiribonükleik Asit                                                                       |
| <b>DRD4</b>                       | Dopamin D <sub>4</sub> Reseptör                                                              |
| <b>DRD5</b>                       | Dopamin D <sub>5</sub> Reseptör                                                              |
| <b>DSM</b>                        | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders                                        |
| <b>EEG</b>                        | Elektro Ensefalogram                                                                         |
| <b>E-DEHB</b>                     | Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu                                             |
| <b>Fe<sup>+2</sup></b>            | Demir                                                                                        |
| <b>GC</b>                         | Guanilat Siklaz                                                                              |
| <b>G6PDH</b>                      | Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz                                                                 |
| <b>GSH</b>                        | Glutasyon                                                                                    |
| <b>GSH-Px</b>                     | Glutasyon Peroksidaz                                                                         |
| <b>GSH-Rd</b>                     | Glutasyon Redüktaz                                                                           |
| <b>GST</b>                        | Glutation-S-Transferaz                                                                       |
| <b>OH</b>                         | Hidroksil Radikali                                                                           |
| <b>HOCl</b>                       | Hipoklorid Radikali                                                                          |
| <b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b> | Hidrojen Peroksit                                                                            |

|                                  |                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>KGi</b>                       | Klinik Global İzlenim                                                                                                                                                                                                 |
| <b>KOKGB</b>                     | Karşı Olma Karşı Gelme Bozukluğu                                                                                                                                                                                      |
| <b>K-SADS-PL</b>                 | Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children-Present and Lifetime Version (Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi – Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli) |
| <b>MDA</b>                       | Malondialdehid                                                                                                                                                                                                        |
| <b>MRG</b>                       | Manyetik Rezonans Görüntüleme                                                                                                                                                                                         |
| <b>NADH</b>                      | Nikotinamid Adenin Dinükleotid                                                                                                                                                                                        |
| <b>NADPH</b>                     | Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat                                                                                                                                                                                 |
| <b>NO</b>                        | Nitrik Oksit                                                                                                                                                                                                          |
| <b>NO<sub>2</sub></b>            | Nitrojen Dioksit                                                                                                                                                                                                      |
| <b>NOS</b>                       | Nitrik Oksit Sentaz                                                                                                                                                                                                   |
| <b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b> | Süperoksit                                                                                                                                                                                                            |
| <b>ONOO</b>                      | Peroksinitrit                                                                                                                                                                                                         |
| <b>OSİ</b>                       | Oksidatif Stres İndeksi                                                                                                                                                                                               |
| <b>PET</b>                       | Pozitron Emission Tomografi                                                                                                                                                                                           |
| <b>PUFA</b>                      | Poliansatüre Yağ Asitleri                                                                                                                                                                                             |
| <b>RNT</b>                       | Reaktif Nitrojen Türleri                                                                                                                                                                                              |
| <b>ROO</b>                       | Peroksil                                                                                                                                                                                                              |
| <b>ROT</b>                       | Reaktif Oksijen Türleri                                                                                                                                                                                               |
| <b>SOD</b>                       | Süperoksit Dismutaz                                                                                                                                                                                                   |
| <b>SPECT</b>                     | Single Photon Emission Tomografi                                                                                                                                                                                      |
| <b>SPSS</b>                      | Sosyal Bilimler için İstatistik Programı                                                                                                                                                                              |
| <b>TAS</b>                       | Toplam Antioksidan Seviye                                                                                                                                                                                             |
| <b>TOS</b>                       | Toplam Oksidan Seviye                                                                                                                                                                                                 |
| <b>WISC-R:</b>                   | Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği-yeniden gözden geçirilmiş formu (Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised)                                                                                                 |
| <b>YDB-TDÖ</b>                   | Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği                                                                                                                         |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

| Şekil                                                                                                                        | Sayfa |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 4.1. DEHB ve kontrol gruplarının TAS değerlerinin karşılaştırılması ( $\mu\text{mol TroloxEqv./L}$ ).....                    | 40    |
| 4.2. DEHB ve kontrol gruplarının TOS değerlerinin karşılaştırılması ( $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eqv. / L}$ ).....  | 40    |
| 4.3. DEHB ve kontrol gruplarının OSI değerlerinin karşılaştırılması (AU).....                                                | 41    |
| 4.4. Yalnız DEHB ve KOKGB eştanılı DEHB gruplarının TAS değerlerinin karşılaştırılması ( $\mu\text{mol TroloxEqv./L}$ )..... | 42    |
| 4.5. H/D'si olan ve olmayan DEHB hastalarının TAS değerlerinin karşılaştırılması ( $\mu\text{mol TroloxEqv./L}$ ).....       | 44    |
| 4.6. KGI ile TAS değerleri arasındaki ilişki.....                                                                            | 45    |
| 4.7. Turgay YDB-TDÖ'nin KOKG puanları ile TAS değerleri arasındaki ilişki.....                                               | 46    |
| 4.8. Turgay YDB-TDÖ'nin Hiperaktivite puanları ile TAS değerleri arasındaki ilişki.....                                      | 47    |

## TABLolar DİZİNİ

| Tablo                                                                                  | Sayfa |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 4.1. Katılımcıların yaş, cinsiyet ve sosyoekonomik düzey dağılımları .....             | 38    |
| 4.2. Hasta ve kontrol gruplarının TAS, TOS ve OSİ değerleri .....                      | 39    |
| 4.3. Yalnız DEHB ve KOKGB eştanılı DEHB gruplarının TAS, TOS ve OSİ<br>değerleri ..... | 41    |
| 4.4. DEHB alt tiplerinin TAS, TOS ve OSİ değerleri .....                               | 42    |
| 4.5. H/D'si Olan ve Olmayan DEHB hastalarının TAS, TOS ve OSİ<br>değerleri.....        | 43    |

## 1.GİRİŞ

### 1.1.Konunun Önemi

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) çocuğun yaşına ve gelişim düzeyine uygun olmayan dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik ile kendini gösteren nörogelişimsel bir bozukluktur. DEHB çocukluk çağının en sık psikiyatrik bozukluğu olup çocuğun sosyal, duygusal ve bilişsel alanlardaki gelişimini olumsuz yönde etkilemektedir (Faraone ve ark., 1999).

Bozukluğun sıklığı, DSM-IV'te %3-5 olarak bildirilmiştir (APA, 1994). DEHB'de eş hastalanım da oldukça sıktır. Eşlik eden psikiyatrik hastalıklar yüksek morbidite ve mortaliteye yol açar ve prognozu olumsuz etkiler. DEHB belirtileri çocukluk dönemiyle sınırlı kalmayıp, sıklıkla ergenlik ve erişkinlik dönemlerine de uzanır (Shaffer, 1994). Çocukluk çağında tanı konulmamış DEHB olgularının ergenlik döneminde sıklıkla eşlik eden diğer psikiyatrik hastalık yakınmalarıyla başvurdukları bilinmektedir (Çuhadaroğlu ve ark., 2007).

Günümüzde DEHB tanısı fenomenolojik temele dayanmaktadır. Klinik değerlendirmenin ve nöropsikolojik testlerin yanı sıra, çocuğun davranışlarının farklı alanlardaki görünümelerini belirlemek amacıyla anne-baba ve öğretmen derecelendirme ölçekleri kullanılmaktadır (Corkum ve ark., 1999). Diğer psikiyatrik bozukluklara benzer şekilde; iyi bir öykü ve klinik değerlendirmenin yerini tutabilecek, yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip psikolojik ya da biyolojik tanı araçları bulunmamaktadır (APA, 1994).

Özellikle son yıllarda DEHB'nin nörobiyolojik temellerine yönelik araştırmaların sayısı ve elde edilen veriler artmaktadır. Bu amaçla yapılan çalışmalarda araştırılan konulardan bir tanesi de oksidatif metabolizmadır. Vücudumuzda oksijenin de içinde bulunduğu indirgenme tepkimeleri sonucunda oksidan denilen atık moleküller ortaya çıkmaktadır. Bir miktar yararlı etkileri de olan

oksidanların zararlı etkilerinden korunmak için hücrelerde antioksidan sistemler bulunmaktadır. Oksidanların oluşum hızı ile bunları etkisizleştiren antioksidanlar arasındaki denge, oksidanlar yönünde bozulursa, hücrede oksidan miktarı artar. Artan oksidanlar hücre membranının iki tabakalı lipid yapısı ile reaksiyona girerek toksik madde salınımına, proteinlerle reaksiyona girerek enzim inaktivasyonuna yol açar ki bu da hücresel işlevlerde bozulmaya neden olabilmektedir. Oksidanların artışı ile hücre işlevleri üzerinde yaptıkları biyolojik hasar için “oksidatif stres” tanımı kullanılmaktadır (Haddad, 2004).

Günümüzde birçok tıbbi hastalıkta, oksidatif metabolizmanın bozulduğu bilinmektedir. Son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalarda ise birçok psikiyatrik hastalıkta oksidatif dengenin bozulduğu gösterilmiş ve bu dengesizliğin hastalıkların oluşumunda rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Psikiyatrik hastalıklarda oksidan-antioksidan metabolizmayla ilgili azımsanmayacak sayıda çalışma bulunmaktadır. Fakat çocuk ve ergenlerde en sık psikiyatrik bozukluk olan DEHB’de yapılmış çok az sayıda çalışma ve dolayısıyla çok az bilgi vardır. Bu çalışmada; DEHB’si olan çocuk ve ergenlerde oksidatif metabolizmanın değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. DEHB'nin Tanım ve Tarihçesi

DEHB, çocuğun yaşına ve gelişim düzeyine uygun olmayan aşırı hareketlilik, ataklık ve dikkat süresinin kısalığı ile kendini gösteren süreğen bir bozukluktur (APA, 1994). Başlangıcı genellikle 3 yaş dolaylarında olmakla birlikte; tanı, düzenli öğrenim için gerekli dikkat süresi ve yoğunlaşmanın gelişmesinin beklendiği ilkökul yıllarında konmaktadır (Kovacs ve ark., 1988).

DEHB'ye ilişkin terminoloji yıllar içerisinde belirgin değişiklikler göstermiştir. Yazında DEHB'ye ilişkin ilk kaynak, 1865 yılında Alman hekim Heinrich Hoffman tarafından kaleme alınan, hareketli ve dürtüsel bir çocuğun anlatıldığı "Kıpır kıpır Philip" adlı çocuk şiiridir. Tıp yazınında ise ilk olarak 1902 yılında George Still adındaki bir İngiliz hekim tarafından tanımlanmıştır. Still; huzursuzluk, dürtüsellik, dikkat dağınıklığı, davranış sorunları bulunan çocukları anlattığı yazısında, bu durumu, ahlaki değerlerin davranışlar üzerindeki kontrolünün kaybı (moral control defect) olarak yorumlamıştır (Weis ve Weis, 2002 ).

Amerika Birleşik Devletlerinde 1919-1920 yıllarında ortaya çıkan ensefalit salgını sonrası çocuklarda Still'in tanımladığı belirtiler görülmesi üzerine, bu bozukluğun beyindeki bir hasardan kaynaklandığı düşünülmüş ve Hohman tarafından 1922'de "Organik Dürtüsellik" tanımı getirilmiştir (Weis ve Weis, 2002).

Strauss ve Lehtinen (1947) tarafından yapılan çalışmalarda, mental retarde bir grup çocukta, hiperaktivite, dürtüsellik ve dikkat problemleri saptanmış; bu çocuklarda herhangi bir beyin hasarı gösterilemese de tablo, yazarlar tarafından "minimal beyin hasarı sendromu" olarak adlandırılmıştır. 1962 yılında Clements ve Peters "minimal beyin hasarı" terimi yerine "minimal beyin disfonksiyonu" terimini kullanmaya başlamışlardır (Weis ve Weis, 2002).

Tanı için geçerli ve güvenilir sınıflandırma çabaları ise ICD-9 (WHO, 1965) ve DSM-II (APA, 1968) ile birlikte, hastalığın "çocukluk çağı hiperkinetik sendromu"

olarak tanımlanması ile başlamıştır. DSM-III sınıflama sisteminde (APA,1980) “Dikkat Eksikliği Bozukluğu” tanımlaması yapılmış; bozukluk hiperaktiviteli ve hiperaktivitesiz olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır. DSM-III-R (APA, 1987)’de “Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu” tanımlanması yapılmış olup bozukluğun 14 belirtisi sıralanmış ve tanı için 7 belirtinin olması şartı getirilmiştir. Ayrıca bir önceki DSM’ de tanımlanan alt tiplere bu çalışmada yer verilmemiştir. Bozukluk, DSM-IV’te (APA, 1994) günümüzde halen kullanılan 3 alt tipi ve 18 belirtisi ile tanımlanmış olup; tanı için her bir belirti kümesindeki dokuz maddeden altısının bulunması zorunluluğu getirilmiştir.

## 2.2. DEHB Epidemiyolojisi

DEHB çocukluk çağı psikiyatrik hastalıkları içerisinde en sık karşılaşılan rahatsızlıktır (Faraone ve ark., 1999). DEHB yaygınlığına ilişkin yapılan çalışmaların sonuçları, desenlerindeki farklılıklardan dolayı tutarlılık göstermemektedir. 1997-2007 arasında yapılan, DSM (III, III-R, IV)’ye ya da ICD (9, 10)’ye göre tanı konmuş 71 çalışma gözden geçirildiğinde, çocuk ve ergenlerde DEHB yaygınlığının %0.2 ile %27 arasında değiştiği bildirilmektedir (Polanczyk ve Jensen, 2008).

Bozukluğun sıklığı, DSM-IV’te %3-5 olarak belirtilirken (APA, 1994), global ADHD çalışma grubu verilerine göre ise bozukluğun tüm dünya çapında çocukların yaklaşık olarak % 4-8’ini etkilediği bulunmuştur (Global ADHD Working Group 2005). Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise ilkökul çağındaki çocuklarda, DEHB yaygınlığı % 5 olarak bulunmuştur (Motavallı, 1994).

DEHB, en sık okul çağı çocuklarında görülür ve daha ileri yaşlarda yapılan çalışmalarda sıklık düşer (Burd ve ark., 2003). Buna karşın DEHB tanılı çocukların büyük kısmı (%60-85) ergenlik döneminde de DEHB tanısını karşılamaktadır (AACAP, 2007). Erişkin DEHB tanı ölçütleri üzerinde fikir birliği bulunmamakla birlikte bozukluğun erişkinlerdeki oranının %4 dolayında olduğu belirtilmektedir (Faraone ve ark., 2003).

Çocuklarda DEHB alt tiplerinin sıklığının araştırıldığı saha çalışmalarında, dikkat eksikliği önde olan alt tipinin yaygınlığı %4.7-9, hiperaktivite/dürtüsellik önde olan alt tipin yaygınlığı % 3.4-3.9, bileşik tipin yaygınlığı ise %4.4-4.8 olarak bildirilmektedir (Biederman, 2005).

DEHB, hem klinik hem de toplum örneklemelerinde erkeklerde daha sık görülmekte olup; yakın dönemde yapılan bir meta analiz çalışmasında erkek/kız oranının 2.4/1 olduğu bildirilmektedir (Polanczyk ve ark., 2007).

### **2.3. DEHB'nin Klinik Belirtileri, Tanı ve Alt Tipleri**

#### **2.3.1.Klinik Belirtiler**

DSM-IV tanı sistemine göre DEHB'de dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik olmak üzere üç farklı belirti kümesi vardır.

##### **2.3.1.1.Dikkatsizlik**

Dikkatin odaklanması ve sürdürebilmesinde güçlük, dış uyaranlarla dikkatin kolayca dağılması, okul eşyalarını ve oyuncaklarını kaybetme, günlük faaliyetlerde unutkanlık ve dağınıklık gibi belirtiler dikkat sorunlarının göstergeleridir (Ercan ve Aydın, 2007).

##### **2.3.1.2.Hiperaktivite**

Kıpır kıpır, aşırı hareketli, kontrol edilmeleri güç çocuklardır. Oturmaları ya da yerinde sabit durmaları gereken durumlarda zorluk çekerler ve sık sık ayağa kalkıp gezinirler. Çok konuşur ve etkinlikler sırasında gürültü yaparlar. Bu belirtileri nedeni ile okulda öğretmenleri ve arkadaşları tarafından sürekli şikayet edilirler. Hiperaktivitenin normal hareketlilikten ayırt edilebilmesi önemlidir. Bunun için; çocuğun kendi yaşlarıyla karşılaştırıldığında belirgin olarak fazla

hareketli olması ve işlev kaybına yol açması gerekmektedir (Ercan ve Aydın, 2007).

### **2.3.1.3.Dürtüsellik**

İsteklerini erteleyememe, sırasını beklemekte güçlük çekme, sorular tamamlanmadan yanıt verme, söz kesme, fiziksel kazalara neden olabilen tehlikeli aktivitelerin varlığı gibi davranışlar dürtüsellüğün klinikte sıklıkla karşılaşılan belirtileridir (Ercan ve Aydın, 2007).

### **2.3.2.Tanı**

DEHB klinik bir tanıdır. Tanıyı kesinleştirmeye yönelik herhangi bir özgün test yoktur. Klinisyenin tanı araçları; yarı yapılandırılmış aile ve çocuk görüşmeleri, anne-baba ve öğretmen değerlendirme ölçekleri ile psikometrik testlerdir. DEHB’de belirtilerin en az 6 ay sürmesi, 7 yaşından önce başlaması ve en az iki ortamda (örn. evde ve okulda ya da işte) ortaya çıkması gerekmektedir (APA, 1994). Psikometrik değerlendirmeler tanı için yararlı olup, kişinin normal performans göstermesi DEHB tanısını dışlamaz (Dulcan ve ark., 2003).

### **2.3.3. DEHB Alt Tipleri**

Alt tip ayrımı son altı aydır baskın olan belirtiler göz önüne alınarak yapılır.

- 1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Bileşik Tip (DEHB-B):** Hem dikkatsizlik hem de hiperaktivite-impulsivite belirti kümelerinden her birinde altı ölçüt vardır. DEHB’si olan çocuk ve ergenlerin büyük kısmı bu grupta yer alır.
- 2. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Dikkatsizliğin önde Geldiği Tip (DEHB-DE) :** Dikkatsizlik belirtilerinden en az altısı vardır. Hiperaktivite ve dürtüsellik belirleri ise tanı ölçütlerini karşılayacak düzeyde değildir.

**3. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Hiperaktivite-Dürtüselliğin Önde Geldiği Tip (DEHB-H/D):** Hiperaktivite-impulsivite belirtilerinin en az altısı vardır. Dikkatsizlik belirtileri ise tanı ölçütlerini karşılayacak düzeyde değildir.

## **2.4. DEHB Etiyolojisi**

DEHB etiolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamış bir bozukluktur. Konu ile ilgili yapılan araştırmaların vardığı ortak sonuç, bozukluğun gelişiminde biyopsikososyal etkenlerin birlikte rol oynadığıdır.

### **2.4.1. Genetik**

#### **2.4.1.1. Aile, İkiz ve Evlat Edinme Çalışmaları**

Aile çalışmaları, DEHB olan çocukların ailelerinde bozukluk görülme sıklığını sağlıklı kontrollerle karşılaştırmışlardır. Bu alanda yapılan çalışmalar gözden geçirildiğinde, DEHB olan çocukların anne-baba ve kardeşlerinde DEHB riskinin 2-8 kat arttığı bulunmuştur (Faraone ve Biederman, 2000).

Evlat edinme çalışmalarında da genetik geçişi işaret eden verilere ulaşılmıştır. DEHB tanısı alan çocuk ve ergenlerin biyolojik akrabalarında, kontrollerin ve evlat edinen ailelerin akrabalarına göre daha fazla DEHB belirtilerine rastlandığı belirtilmektedir (Sprich ve ark., 2000). DEHB'si olan evlat edinilmiş çocukların biyolojik olmayan ebeveynlerinde, hastalık oranının kontrollere benzer olduğu bildirilmektedir (Thapar ve ark., 1999).

Bu alanda yapılan ikiz çalışmaları genetik kalıtımla ilgili daha değerli sonuçlar vermektedir. Monozigot ikizlerde, dizigotik ikizlere göre eşhastalanımın daha yüksek olması, hastalığın genetik geçişinin en önemli göstergelerindendir. Faraone ve arkadaşları (2005), farklı merkezlerde yapılan 20 ikiz çalışmasını gözden geçirmiş ve DEHB için ortalama kalıtım değerinin %76 olduğunu

göstermişlerdir. Bu da DEHB'yi kalıtlılabirliğı en yüksek olan bozukluklar arasına koymaktadır.

Sonuç olarak aile, evlat edinilme ve ikiz çalışmaları DEHB gelişiminde güçlü bir genetik bileşen olduğunu göstermektedir.

#### **2.4.1.2. DEHB ile İlişkili Genler**

DEHB etyolojisini saptamaya yönelik çok sayıda genom araştırması yapılmıştır. Bu çalışmalarda DEHB ile ilişkisi olabileceğı tahmin edilen çok sayıda gen incelenmiş ve bazı genlerle DEHB ilişkisi gösterilmiştir. Meta analizler sonucu; *dopamin D4 reseptör geni (DRD4)* (Li ve ark., 2006), *dopamin D5 reseptör geni (DRD5)* (Li ve ark., 2006), *dopamin betahidroksilaz geni (DBH)* (Faraone ve ark., 2005), *sinaptosomal asosiye protein 25 geni (SNAP25)* (Faraone ve ark., 2005), *serotonin taşıyıcı geni (SLC6A4)* (Faraone ve ark., 2005) ve *serotonin 1B reseptör geni (HTR1B)* (Faraone ve ark., 2005) DEHB ile güçlü ilişkisi olduğu düşünülen genlerdir. DEHB tedavisinde kullanılan psikostimulan ajanların hedefi olan Dopamin taşıyıcı genin (DAT1) ise DEHB ile zayıf ilişkisi olduğu düşünülmektedir (Yang ve ark., 2007). Yapılan çalışmalar ile DRD4-4 tekrar alelinin DEHB riskini azalttığı gösterilirken (Li ve ark., 2006), DRD4-7 tekrar alelinin ise DEHB sıklığını ve sürekliliğini arttırdığı bulunmuştur (El-Faddagh ve ark., 2004).

Sonuç olarak bu alanda yapılan çalışmalarda çeşitli ilişkili genler tanımlanmış olsa da, henüz bu genlerin hastalığın oluşumuna etkisi tam olarak açıklanamamıştır (Spencer ve ark., 2007).

#### **2.4.2. Nörokimyasal Çalışmalar**

DEHB nörobiyolojisi tamamen anlaşılamamakla beraber, bu alanda yapılan çalışmaların sonuçları; dopaminerjik ve noradrenerjik sistemdeki anormalliklerin hastalığın oluşumunda rolü olduğuna işaret etmektedir (Spencer ve ark., 2007).

DEHB olan bireylerin, beyindeki dopamin ve nöradrenalin düzeylerini arttıran psikostimülanlara verdiği olumlu yanıt, her iki sistemde de işlev bozukluğu olabileceği görüşünü desteklemektedir (Cantwell, 1996). Yine DEHB tedavisinde etkili olduğu gösterilmiş olan selektif noradrenalin geri alım inhibitörlerinin, prefrontal kortekste dopamin ve noradrenalin düzeyini artırarak etki etmesi de bu görüşü destekler niteliktedir (Stahl, 2003).

Dopamin ve dopaminden sentezlenen noradrenalinin; dikkat, odaklanma ve bunlarla ilgili motivasyon, uyanıklık gibi bilişsel işlevlerdeki önemi bilinmektedir (Stahl, 2003). Mezo-limbo-kortikal dopamin sistemindeki bozukluk; davranış, dikkat ve dürtüsellikle ilişkilendirilirken nigro-striatal dopamin sistemindeki bozukluk ise yürütücü işlevler ve motor kontrol alanlarındaki belirtiler ile ilişkilidir (Dewey ve ark., 2002).

Beyin omurilik sıvısı, kan ve idrar örneklerinde yapılan birçok çalışmada; dopamin, noradrenalin ve bu nörotransmitterlerin yıkım ürünlerinin, sağlıklı kontrollere göre DEHB grubunda daha düşüktür (Castellanos ve Rapoport, 1992).

Single photon emission tomografi (SPECT) ve Pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi ileri teknikler kullanılarak yapılan çalışmalarda da DEHB'li çocukların bazal ganglionlarında bir dopaminerjik sistem bozukluğu olduğu bildirilmektedir (Cheon ve ark., 2003; Spencer ve ark., 2006).

#### **2.4.3. Nörogörüntüleme Çalışmaları**

Bu çalışmalarda beyin yapı ve işlevlerinde bozukluğa özgül bir anomali saptanamamıştır. Bununla birlikte bulgular, yürütücü işlevlerden sorumlu beyin bölgelerindeki yapısal ve işlevsel anomalileri desteklemektedir. Valera ve arkadaşlarının (2007) yaptığı bir meta analizde; 21 manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmasının sonuçları incelenmiş ve sağ tarafta daha belirgin olmak üzere genel bir hacim azalması saptanmış ve hacim azalmasının

hem gri hem de beyaz maddeyi tuttuğu bulunmuştur. Ayrıca bu meta analizde; en büyük hacim farkının serebellar postero-inferior vermis, korpus kallozumun splenumu, toplam ve sağ serebral hacim ve sağ kaudatta olduğu bulunmuştur. Ellison-Wright ve arkadaşlarının (2008) yaptığı, DEHB olgularında gri cevher değişikliklerini araştıran 7 çalışmayı içeren bir meta analizde normal kontrollere göre sağ putamen ve globus pallidus gri cevherinde azalma olduğu gösterilmiştir. Shaw ve arkadaşlarının (2006) yaptığı bir MRG izlem çalışmasında ise DEHB'nin prognozu ve kortikal kalınlık arasında ilişki incelenmiştir. Bu çalışmada DEHB'li bireylerde kortikal kalınlığın, normal kontrollerden başlangıçta ve izlemde hep daha ince olduğu bulunmuştur.

Lou ve arkadaşları (1998) yaptıkları SPECT çalışmalarının sonucunda, striatal perfüzyonda azalma saptanırken; duyu ve motor bölge kanlanmasında ise artış bulunmuştur. Başka bir SPECT çalışmasında ise, metilfenidat ile dorsolateral prefrontal korteks, kaudat ve talamusda bilateral serebral kan akımında artma olduğu gösterilmiştir (Kim ve ark., 2001). Erişkin DEHB olgularında yapılan PET çalışmalarında, kontrollere göre, genel beyin ve dorsal anterior singulat korteks, premotor ve somatosensoryel alanlarda glukoz metabolizmasında azalma olduğu saptanmıştır (Zametkin ve ark., 1990). Fakat daha sonra DEHB olan ergenlerle yapılan çalışmalarda bu fark gösterilememiştir (Zametkin ve ark., 1993).

DEHB'li olguların sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığı fMRG çalışmalarında; hasta grubunda, kontrollere göre sağda dorsolateral ve inferior prefrontal kortekste, dorsal anterior singulat kortekste; solda ise kaudat ve striatumda hipoaktivite bulunmuştur (Smith ve ark., 2008; Plichta ve ark., 2009).

DEHB'de en sık görülen EEG bulguları; yavaş dalga aktivitesinin ve teta dalgasının artması, alfa ve beta dalgalarının azalmasıdır (Matsuura ve ark., 1993; Lazzaro ve ark., 1998). Buna ek olarak DEHB'li çocukların EEG'lerinde %5-7 oranında epileptiform aktivite görüldüğü bildirilmiştir (Dunn, 2006).

#### **2.4.4. Çevresel Etkenler**

##### **2.4.4.1. Prenatal ve Perinatal Nedenler**

Hamilelikte annenin sigara içmesi ile bebekte DEHB tanısı arasında ilişki olduğunu gösteren birçok çalışma vardır. Bu çalışmalar, hamileliğinde sigara içen annelerin bebeklerinde DEHB riskinin 2 kattan daha fazla arttığını göstermiştir (Langley ve ark., 2005). Fakat bu etkinin doğrudan mı, yoksa araya giren diğer değişkenlerden mi kaynaklandığı tam olarak açıklanamamıştır. Hayvan çalışmalarında, prenatal dönemde, nikotinin beyin gelişimini etkilediği ve kalıcı kolinerjik ve serotonerjik hipoaktiviteye neden olduğu, bunun da dikkat ve öğrenmeyi olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (Slotkin ve ark., 2007). Annenin gebelik sırasında alkol kullanımı da DEHB riskini arttırdığı bildirilmiştir (Shaywitz ve ark., 1980).

Perinatal dönemde merkezi sinir sistemini etkileyen; enfeksiyonlar başta olmak üzere, toksik ve metabolik olayların neden olduğu gizli ya da açık beyin hasarının, hastalığın ortaya çıkmasında ya da şiddetinde etkili olduğu düşünülmektedir. DEHB'ye eşlik eden silik nörolojik belirtiler, öğrenme bozuklukları, özgün olmayan EEG bozuklukları ve epilepsi gelişme riskinin normal popülasyondan fazla olması bu hasarı destekler niteliktedir (Türkbay ve Söhmen, 2000; Şenol ve ark., 2006)

Çok düşük doğum ağırlığı ve erken doğum da DEHB riskini 2 kattan fazla arttırdığı bulunmuştur (Bhutta ve ark., 2002). Szatmari ve arkadaşları (1990) 1000 gramdan daha düşük doğum ağırlığı ile doğan çocuklarda DEHB oranını %16 bulurken, kontrollerde bu oran %6.9 olarak bulunmuştur.

##### **2.4.4.2 Psikososyal Nedenler**

Psikososyal etkenlerin, DEHB gelişiminde temel bir etkenden çok, hazırlayıcı ve ortaya çıkışını hızlandırıcı etkileri olduğu düşünülmektedir. Yapılan çeşitli

çalışmalarda, parçalanmış veya kaotik aile yapısının, ebeveynde sürekli bir psikiyatrik bozukluğun mevcudiyetinin, tek ya da ilk ocuk olma oranlarının bozukluğu olan grupta kontrollerden daha fazla olduğu bildirilmiştir. Yetiştirme yurdundaki çocukların aşırı hareketli ve dikkat sürelerinin kısa olduğu gözlenmiş; bunun uzun süren duygusal yoksunlukla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Canat, 1998; Türkbay ve Söhmen, 2000).

Sosyoekonomik düzeyin DEHB gelişiminde önemi bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (Kaplan ve ark., 1994).

#### **2.4.4.3. Diyet**

çekerler, esansiyel yağ asitleri, doğal salisilatlar, gıda boyaları gibi katkı maddelerinin DEHB belirtileri üzerine etkilerini araştıran çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte, bu çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. Gıda katkı maddelerinin ve doğal salisilatların yiyeceklerden çıkarılmasıyla oluşan Feingold diyeti ile ilgili ilk çalışmalar, diyetin hastalık belirtilerini azalttığını ileri sürmüştür. Fakat sonraki çalışmalar diyetten gıda katkı maddelerinin çıkarılmasının tedavide etkili olmadığını göstermiştir (Wender, 1986). Yüksek miktarda şeker tüketimi ile DEHB belirtileri arasında ilişki olduğunu gösteren araştırmalar yayınlanmışsa da, daha sonra bu konuda yapılan kontrollü araştırmalar bu sonucu desteklememiştir (Faraone ve Biederman, 1998).

Diyet ile DEHB ilişkisine yönelik çalışmaların sonuçları tutarsız olmakla birlikte omega 3 gibi yağ asitlerinin kullanımının DEHB belirtilerini azaltabileceği iki ayrı çalışmada bulunmuştur (Richardson, 2006; Joshi ve ark., 2006).

#### **2.4.4.4. Toksinler**

Mineraller başta olmak üzere çeşitli toksinlerin DEHB gelişiminde rolleri araştırılmıştır. Bu araştırmalarda özgün bir toksin ile DEHB arasında kesin bir ilişki bulunamamıştır. Bu konuda, yazında, en çok kurşun ve DEHB arasındaki

ilişkiyi inceleyen çalışma bulunmaktadır. Kurşun zehirlenmesinde; dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik, huzursuzluk gibi belirtiler görülebildiği bildirilmiştir (Minder ve ark., 1994). Ancak DEHB olan pek çok çocuğun kurşunla hiç teması olmadığı gibi, uzun süre ve yüksek miktarlarda kurşunla karşılaşan bazı çocuklarda da bu belirtiler görülmemektedir.

## **2.5. DEHB'ye Eşlik Eden Bozukluklar**

DEHB'de diğer psikiyatrik bozukluklarla birliktelik oldukça sıktır. Bozukluğu olan çocukların %50-80'inin başka psikiyatrik bozukluklardan en az birinin tanı ölçütlerini karşıladıkları görülmüştür (Jensen ve ark., 1997). En sık görülen komorbid hastalık, olguların yaklaşık % 60'ında bulunan KOKGB'dir (Biederman, 2005). Aynı çalışmada anksiyete bozukluklarının sıklığı %30, öğrenme bozukluklarının sıklığı %25 ve davranım bozukluğunun sıklığı %15 olarak bildirilmiştir.

DEHB'li çocuklarda; depresif bozukluk eşlik etme oranı %29 (Spencer ve ark., 2007), Tourette sendromu görülme oranı %25 (Swain ve ark., 2007), obsesif-kompulsif bozukluk görülme oranı %16 (Geller ve ark., 1996) olarak bildirilmiştir. DEHB tanılı ergenler arasında sigaraya erken yaşta başlama ve madde kullanma oranı, DEHB tanısı almayanlara göre anlamlı oranda fazla olduğu bildirilmiştir (Szobot ve ark., 2007). DEHB'de normal kontrollere göre bipolar bozukluk görülme riskinin (%11-28) yüksek olduğu bulunmuştur (Biederman ve ark., 1998; Byun ve ark., 2006).

Anksiyete bozuklukları dışında eştanıların hepsinin, erkek DEHB olgularında daha sık olduğu bildirilmiştir (Biederman, 2005).

## **2.6. DEHB Tedavisi ve Prognoz**

### **2.6.1. DEHB Tedavisi**

DEHB ilaç tedavisi protokollerinde ilk sıra ilaç olarak stimülanlar kullanılmakta; seçilen stimulanın yan etki nedeniyle uzun süreli kullanılamadığı ya da yanıt alınamadığı durumlarda diğer bir stimülana geçilmesi önerilmektedir (Pliszka ve ark., 2006; AACAP, 2007). Psikostimülanlar güvenli ve yüksek etkinliğe sahip ilaçlar olarak kabul edilmekte olup, ilaca klinik yanıt oranı % 73-77 olarak bildirilmektedir (Turgay, 2004). Psikostimülanlar DEHB'nin çekirdek belirtilerinin yanında akademik başarı, toplumsal ilişkiler ve karşı olma belirtilerinde de olumlu etkiye sahip olduğu belirtilmektedir (Turgay, 2008).

İki farklı stimülan denendiği halde yanıt alınamadığı durumlarda ise atomoksetine geçilmesi önerilmektedir. Madde kötüye kullanımı, anksiyete ya da tik bozuklukları gibi komorbid durumların olması halinde, atomoksetinin ilk sırada tercih edilebileceği belirtilmektedir (AACAP, 2007). Her iki ilacın etkisiz olduğu ya da yan etkileri nedeni ile kullanılamadığı durumlarda ise antidepresanlarla (imipramin, nortriptilin ya da bupropiyon) tedavi önerilmektedir (Pliszka ve ark., 2006). Bunlara yanıt alınamadığı durumlarda ise klonidin, guanfasin gibi alfa agonistlerin son seçenek olarak kullanılabileceği bildirilmektedir.

DEHB tedavisinde; farmakolojik müdahale ile aile eğitimi, okula yönelik düzenleme, bilişsel davranışçı tedavi, sosyal eğitim gibi psikososyal müdahaleyi birleştiren çoklu yaklaşım modelleri en etkili yöntemler olarak bulunmuştur (Kelly ve Aylward, 1992). Psikososyal müdahale teknikleri; hafif DEHB olgularında, ailenin ilaç tedavisini kabul etmediği, tanının kesin olmadığı, ana-baba ve öğretmen bildirimleri arasında belirgin uyumsuzlukların olduğu durumlarda tek başına denenebilir.

### 2.6.2. DEHB’de Prognoz

DEHB’nin zamanla azalarak ergenlikte kaybolduğu görüşü günümüzde geçerliliğini yitirmiştir. Hiperaktivite belirtilerinin zamanla azalmasına karşın, DEHB, uzun sürelidir ve sıklıkla ömür boyu sürebilir. Çocuklukta DEHB tanısı konulan olguların %30-70’inde belirtiler erişkinlik döneminde sürmekte olup, bunların yaklaşık %30-40’ı DEHB tanı ölçütlerini karşıladığı bulunmuştur (Yargıç ve Özdemiroğlu, 2008).

DEHB’si olan çocuklarda, ileriki yıllarda başka psikiyatrik bozukluklar, kontrol grubuna göre çok yüksek oranda çıkmaktadır. Örneğin; DEHB olan çocukların yaklaşık üçte birlik kısmında, erişkin dönemde, alkol-madde kullanım bozukluğu, anti sosyal kişilik özellikleri, depresyon ve anksiyete bozuklukları görülmektedir (Weis ve Weis, 2002). Yine kontrollere oranla daha erken cinsel etkinliğin başladığı, daha sık ve daha fazla eş değiştirdikleri ve erken hamilelik risklerinin arttığı bulunmaktadır (Barkley RA, 2006). Başka bir çalışmada ise erişkin DEHB olgularının sık iş değiştirdikleri, daha çok işten atıldıkları, sürücülük becerilerinin daha düşük olduğu ve daha fazla kaza yaptıkları bildirilmektedir (Spetie ve Arnold, 2007).

## 2.7. OKSİDATİF METABOLİZMA

### 2.7.1. Serbest Radikaller

Serbest radikaller, en dış yörüngelerinde bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektron içeren moleküllerdir. Bu eşleşmemiş elektron, serbest radikali kararsız duruma getirir. Serbest radikalın kararlı bir yapıyı tekrar kazanması için elektronunu bir başka elektronla eşleştirmesi gerektiğinden, bu durum serbest radikale kimyasal olarak büyük bir aktivite kazandırır (Haliwell, 1996; Harris, 1992). Eşleşmemiş elektron, molekülün kimyasal simgesinin üst kısmına yazılan bir nokta veya çizgi ile ifade edilir (Haliwell, 1994).

Serbest radikallerin zararlı etkilerinden korunmak için hücrelerde antioksidan sistemler bulunur. Serbest radikallerin oluşum hızı ile bunları nötralize eden antioksidanlar arasındaki denge serbest radikaller yönünde bozulursa, hücrede serbest radikaller artar. Serbest radikallerin artışı ile hücre işlevleri üzerinde yaptıkları hasarı tanımlamak için “oksidatif stres” terimi kullanılır (Haddad, 2004).

Serbest radikaller üç yolla oluşurlar: (Akkuş, 1995)

1. Kovalent bağlı molekülün her bir parçasında, ortak elektronlarından birisinin kalarak homolitik bölünmesi.
2. Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı veya bir molekülün heterolitik bölünmesi.
3. Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi.

Serbest radikaller biyolojik ortamlarda Reaktif Oksijen Türleri (ROT) ve Reaktif Nitrojen Türleri (RNT) olmak üzere iki şekilde bulunurlar. ROT; oksijen radikallerini ve radikal olmayan reaktif oksijen türevlerini kapsayan genel bir terimdir. Aynı şekilde RNT'ler de, fizyolojik önemi olan serbest radikal türlerini kapsamaktadır (Halliwell, 2006).

#### **2.7.1.1. Reaktif Oksijen Türleri (ROT)**

Vücudumuzda serbest radikallerin en önemli kaynağı oksijendir ve oksijenden oluşan serbest radikaller genel olarak reaktif oksijen türevleri (ROT) şeklinde adlandırılırlar (Halliwell, 2000). Oksijen; organik moleküllerin temel yapısal atomlarından birisi olması ve aerobik canlıların enerji metabolizmasında oynadığı önemli rol nedeni ile hayati bir öneme sahiptir. Biyolojik faaliyetleri için mutlak oksijene gereksinim duyan canlılarda oksijenin yer aldığı biyokimyasal tepkimeler sonucunda bazı toksik ürünler ortaya çıkmaktadır. Oksijenin canlılardaki asıl toksik etkisi ise “oksijen radikalleri” olarak isimlendirilen ve oksijenin vücuttaki metabolizması sırasında meydana gelen reaktif türlerden

kaynaklanmaktadır (Kılınç ve Kılınç, 2002). Normal şartlarda, fizyolojik miktarlarda üretilen oksijen türevi radikaller, biyolojik sistemin en iyi bilinen serbest radikalleridir. Oldukça reaktif olan bu moleküller, tüm hücre bileşenleri ile kolayca etkileşebilme özelliklerinden dolayı aşırı oluştuklarında hücre ve dokuların hasarına neden olmaktadır (Kılınç ve Kılınç, 2002; Kuppusamy ve ark., 2005).

#### **2.7.1.1.1. Hidrojen Peroksit ( $H_2O_2$ )**

$H_2O_2$ ; oksijenin enzimatik olarak indirgenmesi ya da süperoksitlerin enzimatik ve nonenzimatik dismutasyon tepkimeleri sonucunda meydana gelir (Blakely ve ark., 2003). Yapısında eşlenmemiş elektron bulunmadığından, aslında bir radikal değildir. Oksidatif metabolizmadaki önemi, metal iyonlarının varlığında hidroksil radikallerinin (OH) oluşumuna neden olmasıdır. Özellikle proteinlerin hem grubunda bulunan demir ile etkileşerek, yüksek oksidasyon özelliğine sahip reaktif demir formları oluşturabilir. Oluşan bu demir formları ise güçlü oksitleyici özellikleriyle hücre zarlarında lipid peroksidasyonuna neden olabilmektedir (Jensen, 2003).

#### **2.7.1.1.2. Süperoksit Radikalleri ( $O_2^-$ )**

Süperoksit radikali ( $O_2^-$ ) canlılarda olduğu gösterilen ilk radikaldir. Hücrelerde redükte elektron taşıyıcılarının otooksidasyonu yoluyla üretilmektedir. Oksidasyon özelliği zayıf olan bu moleküller, etkilerini asıl olarak oksidatif strese yol açabilen bir dizi kimyasal reaksiyonu başlatarak oluşturmaktadır (Brent, 1993). Bu reaksiyonların en önemlisi Haber-Weiss reaksiyonudur. Bu reaksiyonda  $O_2$  ve  $H_2O_2$  ortamda serbestleşmiş halde bulunan demir veya bakır katalizörlüğünde, birbirleri ile reaksiyona girerek güçlü bir radikal olan OH radikallerini oluştururlar. Oluşan bu OH radikali DNA gibi yapılarla reaksiyona girerek önemli hasarlara yol açabilir (Dizdaroğlu, 1999).

#### 2.7.1.1.3. Hipoklorik Asit (HOCl)

Başta nötrofil olmak üzere, fagositik hücrelerin bakterileri öldürülmesinde önemli rol oynayan HOCl, kimyasal yapısı nedeni ile aslında bir radikal olmadığı halde ROT içinde yer almaktadır. Radikal üretimi, fagositik hücrelerin bakterileri öldürmesinde kritik öneme sahiptir. Fagositik hücreler, miyeloperoksidaz enzimleriyle önce  $O_2$  radikalini oluştururlar, daha sonra dismutasyonu ile oluşan hidrojen peroksiti klorür iyonu ile birleştirilerek güçlü bir antibakteriyel ajan olan HOCl'ı meydana getirirler (Hawkins ve ark., 2003).

#### 2.7.1.1.4. Singlet $O_2$

Reaktivitesi oldukça yüksek bir oksijen türüdür. Singlet  $O_2$ , kimyasal yapısında  $H_2O_2$  gibi eşleşmemiş elektron içermez. Dolayısı ile aslında bir serbest radikal olmadığı halde serbest radikal reaksiyonlarını başlatabildiğinden, serbest radikal sınıfına dahil edilir. Oksidatif metabolizmadaki önemi başlıca iki nedenledir. Birincisi doymamış yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye girerek peroksil radikalini oluşturabilir. İkincisi ise hidroksil radikali kadar etkin bir şekilde lipid peroksidasyonunu başlatabilir (Akkuş, 1995; Çavdar ve ark., 1997).

#### 2.7.1.1.5. Hidroksil Radikalleri (OH)

Canlılarda Hidroksil radikali (OH) oluşumundaki en önemli mekanizma,  $H_2O_2$ 'nin eksik indirgenmesidir.  $H_2O_2$ 'nin iki elektron ile indirgenmesi sonucunda su; tek elektron ile indirgenmesi sonucunda ise OH meydana gelir. Bu mekanizmada demir ( $Fe^{+2}$ ) ve bakır ( $Cu^{+2}$ ) gibi iyonlar katalizör görevi yapar (Scandalios, 2002).

Biyolojik sistemlerdeki en reaktif ve en sitotoksik radikal olan OH, su dahil ortamda rastladığı her molekülle tepkimeye girerek hasar oluşturabilme özelliğine sahiptir (Nova ve Parola, 2008). DNA ile etkileşerek baz delesyonlarına, baz modifikasyonlarına ve zincir kırılmalarına neden olabilir.

Proteinler ile etkileşerek yapılarında yol açtığı değişiklikler, proteinlerin enzimatik yıkımına neden olur. Hücre zarında bulunan yağ asitleri ile etkileşmesi zar lipidlerinin peroksidasyonuna yol açar. Bu durum zar yapısının bozulmasına ve hücre ölümüne neden olabilir. Hidroksil radikali ile oluşan en iyi tanımlanmış biyolojik hasar, lipid peroksidasyonu olarak bilinen serbest radikal zincir reaksiyonudur (Akkuş, 1995; Kılınç ve Kılınç, 2002).

#### **2.7.1.2. Reaktif Nitrojen Türleri (NO, NO<sub>2</sub>, NO<sup>+</sup>) (RNT)**

Nitrik oksit (NO), vücudumuzda çok önemli işlevleri olan nitrojen kaynaklı bir radikaldir. Lipofilik özelliği, oksijensiz ortamda stabil kalabilmesi ve düşük molekül ağırlığı önemli özellikleridir (Moncada ve ark., 1991). Oksijen radikallerinin aksine, vücudumuzda NO sentezini sağlayan mekanizmalar son derece kısıtlıdır. NO'nun küçük bir kısmı besinler yoluyla alınan nitrojen bileşiklerinin metabolizması sırasında oluşurken, büyük kısmı damar endotel hücrelerinde Nitrik Oksid Sentaz (NOS) enzimi tarafından L-arjininden sentezlenir. Oksijen radikallerinden diğer bir farkı ise, NO'yu ortamdan uzaklaştıran herhangi bir özel enzimin bulunmamasıdır (Marletta, 1993).

NO, vasküler tonusun kontrolünde etkilidir. Bu etkisini düz kasta guanilat siklaz (GC) enzimi üzerinden cGMP sentezini artırarak sağlar. Bunun dışında NO'nun; nörotransmisyon, öğrenme ve hafıza başta olmak üzere insan vücudu için çok önemli olan işlevleri bulunmaktadır (Moncada ve ark., 1991). NO'nun, O<sub>2</sub><sup>-</sup> ile reaksiyona girerek peroksinitrit (ONOOH) gibi çeşitli reaktif nitrojen türevlerine dönüşmesi ise, molekülün doku hasarına yol açıcı etkisinden sorumludur (Pryor ve ark., 2006).

#### **2.7.1.3. Vücutta Serbest Radikal Kaynakları**

Serbest radikal kaynaklarını ekzojen ve endojen olmak üzere iki grupta inceleyebiliriz.

### **2.7.1.3.1 Endojen Serbest Radikal Kaynakları**

Normal oksijen metabolizması, reaktif oksijen türevlerinin ana kaynağı olduğundan, mitokondriyal elektron transport sistemi serbest radikal üretiminin en büyük bölümünü oluşturmaktadır. Serbest radikal oluşumunda diğer bir kaynak, endoplazmik retikulumda bulunan sitokrom P-450 enzim sistemidir. Redoks döngüsü, fagositer hücreler, otooksidasyon ve araşidonik asit metabolizması diğer önemli endojen serbest radikal üretim kaynaklarıdır (Halliwell, 1991; Kowaltowski ve ark., 2009).

### **2.7.1.3.2. Eksojen Serbest Radikal Kaynakları**

Asbest, slika gibi inorganik partiküller; sigara dumanı, azot dioksit, karbon monoksit gibi çeşitli zehirli gazlar; tetrasiklinler, aminoglikozitler, bleomisin, metotreksat, penisilamin, sülfasalazin gibi bazı ilaçlar, kanserojen maddeler, radyasyon, ağır metaller ve alkol en önemli eksojen serbest radikal üretim kaynaklarıdır (Sözmen, 2002).

### **2.7.1.4. Serbest Radikallerin Vücuttaki Başlıca Etkileri**

#### **2.7.1.4.1. Serbest Radikallerin DNA Üzerindeki Etkileri**

Serbest radikal oluşumundaki artma, antioksidan savunma düzeylerindeki azalma ve/veya DNA onarım mekanizmalarındaki yetersizlik, oksidatif DNA hasarının artmasına yol açmaktadır. Oksidatif stres ile DNA hasarı; oksidasyon, metilasyon, depürinasyon ve deaminasyon, tek ve çift dal kırıkları, baz modifikasyonları, şeker hasarı veya DNA ile protein arasında çapraz bağlanma gibi pek çok yolla olabilmektedir (Cooke ve ark., 2003). Bu mekanizmalar dışında, oksidanlar, gen ekspresyonunu düzenleyen transkripsiyon etkenleri veya enzimlerde meydana gelen değişiklikler yoluyla da DNA hasarına yol açabilirler (Yu, 1994).

#### **2.7.1.4.2. Serbest Radikallerin Proteinler Üzerindeki Etkileri**

Proteinlerin serbest radikallerin hasarından etkilenme derecesi, yapılarında hangi çeşit aminoasit bulunduğuyula ilişkilidir. Özellikle prolin, histidin, arjinin, sistein ve metiyonin aminoasitleri radikal hasarına açıktır. Bu aminoasitlerin oksidasyonu proteinlerin parçalanmasına, çapraz bağ oluşumuna ve agregasyona yatkın hale gelmelerine neden olmaktadır (Rice-Evans, 1995; Sözmen, 2002). Serbest radikaller; IgG, albümin ve hem proteinleri gibi bileşikleri de etkileyerek üç boyutlu yapılarında bozulmaya neden olarak işlevlerini bozarlar (Kayalı ve Çakatay, 2004).

#### **2.7.1.4.3. Serbest Radikallerin Lipitler Üzerindeki Etkileri**

Serbest radikallerin hücredeki en önemli etkisi, başlıca hidroksil radikali tarafından başlatılan lipit peroksidasyonudur. Memeli hücre membranları, peroksidatif hasara karşı oldukça duyarlı olan fazla miktarda poliansatüre yağ asitleri (PUFA) içermektedir. Bu yağ asitlerinin peroksidasyonu, hücresel hasarın en önemli nedenlerinden biridir. Yağ asidi ile birleşen serbest radikaller bir dizi tepkimeyi başlatmaktadır. İlk olarak yağ asidi radikalının oksijenle birleşmesi sonucunda lipit peroksit radikali (ROO<sup>•</sup>) oluşurken, ileri basamaklarda hidroperoksitler meydana gelir. Hidroksiperoksitler daha ileri aşamalarda aldehitler, malonildialdehitler (MDA) gibi diğer toksik moleküllerin oluşumu katalizler. Lipit peroksidasyonu, hücre zarına bağlı enzimlerde ve reseptörlerde hasara yol açar. Bu da hücre zarının akışkanlığının ve permabilitesinin azalması yoluyla zar bütünlüğünün bozulmasına ve hücre içi Ca<sup>+2</sup> artışına neden olur. Hücre içi serbest Ca<sup>+2</sup> artışına bağlı olarak artan fosfolipaz ve proteaz aktivitesi katabolik süreçleri tetiklemektedir. Lizozomal membran hasarı ise hidrolitik enzimlerin salınmasına ve hücre içi sindirime neden olur (Sözmen, 2002). Lipit peroksidasyonunun son ürünlerinden biri olan MDA, oksidatif stresin iyi bir

göstergesi olduğu için oksidan hasarı değerlendirmede sıkça kullanılmaktadır (Jain, 1984; Wasowics ve ark.,1993).

#### **2.7.1.4.4. Serbest Radikallerin Karbonhidratlar Üzerindeki Etkileri**

Serbest radikallerin karbonhidratlar üzerindeki etkilerinin ana mekanizması monosakkarid oksidasyonudur. Monosakkaritlerin oksidasyonu sonucunda başta hidrojen peroksid olmak üzere, peroksitler ve okzoaldehitler oluşurlar. Oluşan bu ürünler bir mukopolisakkarit olan hyalüranoik asid ile etkileşerek yapısında ve işlevlerinde bozulmaya yol açarlar. Hyalünorik asit, eklemlerde ve gözün vitröz sıvısında bol miktarda bulunur. Oksidanların bu yolla çeşitli eklem hastalıklarının ve kataraktın patogenezinde etkili olduğu düşünülmektedir (Mccord, 1993). Ayrıca diabetes mellitus hastalığının mikroanjiopati, nöropati gibi erken ve geç dönem komplikasyonların patogenezinde de oksidanların karbonhidrat metabolizması üzerindeki etkisinin önemi bilinmektedir (Altan ve ark., 2006).

#### **2.7.1.5. Serbest Radikal Hasarı İle İlişkilendirilen Hastalıklar**

Geri dönüşümsüz oksidatif hasar; önce hücre, daha sonra doku ve organ sistemlerinde yapısal ve işlevsel bozukluklara neden olmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar neticesinde, çeşitli santral sinir sistemi patolojileri, aterosklerozun etkili olduğu kardiyovasküler sistem patolojileri, bazı gastrointestinal sistem patolojileri, lösemi başta olmak üzere birçok kanser türü, çeşitli nörodejeneratif hastalıklar, romatoid artrit, osteoartrit başta olmak üzere çeşitli kollejen doku hastalıkları, çeşitli enfeksiyon hastalıkları, esansiyel hipertansiyon, astım, diyabetes mellitus gibi birçok hastalık oksidatif stresle ilişkilendirilmektedir (Halliwell ve Gutteridge, 2000; Dröge, 2002; Valko ve ark., 2007).

## 2.7.2. Antioksidan Savunma Mekanizmaları

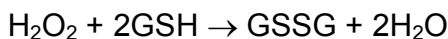
Serbest radikallerin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta çeşitli savunma mekanizmaları bulunmaktadır. Bunlar, genel olarak “antioksidan savunma sistemleri” şeklinde adlandırılırlar. Antioksidan moleküller eksojen ve endojen kaynaklı yapılar olup, oksidatif hasarı hem hücre içi hem de hücre dışı savunma ile etkisizleştirirler (Altan ve ark., 2006). Antioksidan molekülleri enzimatik ve enzimatik olmayanlar şeklinde iki ana başlık altında inceleyebiliriz.

### 2.7.2.1. Enzimatik Yapıdaki Antioksidanlar

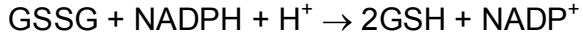
Hücre içerisinde etkinlik gösteren bu enzimler, toplam antioksidan kapasitenin büyük bölümünden sorumludurlar (Ceballos ve ark., 1992).

#### 2.7.2.1.1. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) ve Glutasyon Redüktaz (GSH-Rd)

Glutasyon peroksidaz (GSH-Px), özellikle karaciğer ve eritrositlerde etkin bir enzimdir. Selenyuma bağımlı ve bağımsız olmak üzere iki tipi mevcuttur. Selenyuma bağımlı olan formu, hem  $H_2O_2$  hem de lipit hidroperoksitleri metabolize eder. Selenyumdan bağımsız olan formu ise, sadece lipit hidroperoksitleri metabolize eder. Böylece lipit peroksidasyonunun başlamasını ve ilerlemesini önleyerek, hücrelerin oksidatif hasara karşı korunmasında etkin rol oynar (Michiels ve ark., 1994). GSH-Px, hücrede katalaz ile birlikte  $H_2O_2$ 'nin temizlenmesinden sorumludur. GSH-Px, hidrojen peroksiti suya indirgemek için indirgenmiş glutasyonu (GSH) kullanır. Bu reaksiyon sonucunda okside glutasyon ve su oluşur (Halliwell ve Gutteridge, 2000).



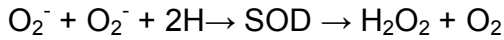
Okside glutatyon kimyasal olarak aktif değildir. Etkinliği için tekrar aktif formu olan redükte hale getirilmesi gerekmektedir. Bu işlem NADPH bağımlı bir enzim olan glutatyon redüktaz tarafından katalizlenir( Novo ve Parola, 2008).



Glutatyon redüktaz enziminin etkinliği için gerekli olan NADPH ise glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PDH) enzimi aracılığıyla pentoz fosfat yolundan sağlanmaktadır. Tüm bunlardan dolayı glutatyon, glutatyon redüktaz ve G6PDH antioksidan savunma sisteminde oldukça önemlidirler (Yu, 1994).

#### **2.7.2.1.2. Süperoksit Dismutaz (SOD)**

SOD'un görevi, hücreyi  $\text{O}_2^{\cdot-}$ 'nin toksik etkisinden korumaktır. SOD,  $\text{O}_2^{\cdot-}$ 'yi  $\text{H}_2\text{O}_2$  ve moleküler oksijene çeviren bir metalloenzimdir.



Memeli hücrelerinde sitozolik, mitokondrial ve ekstrasellüler olmak üzere üç tip SOD vardır. Bakır, çinko ve mangan enzimin kofaktörü olarak görev yaparlar (Lai ve ark.,1994). Mitokondrideki SOD toplam hücre SOD'unun %60'ını oluşturmaktadır. Süperoksit radikali ve SOD arasındaki dengenin, özellikle inflamatuvar hastalıklar başta olmak üzere, iskemi ve perfüzyon hasarı, nörodejeneratif hastalıklar ve kanser gibi pek çok hastalıkta rolü bulunmaktadır (McCord ve Edeas, 2005).

#### **2.7.2.1.3. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz**

Hücre içi solunum zincirinin son enzimidir. Sitokrom oksidaz,  $\text{O}_2^{\cdot-}$ 'yi detoksifiye ederek antioksidan etkinlik göstermektedir (Akkuş, 1995).



#### **2.7.2.1.4. Katalaz**

Katalaz yapısında dört tane hem grubu bulunan, esas olarak peroksizomlarda lokalize bir metalloproteindir. Karaciğer, böbrek ve eritrositlerde aktivitesi oldukça yüksektir (Guemori ve ark., 1991). Antioksidan etkinliğinin küçük bir kısmını hidrojen peroksitin hidroksil radikaline dönüşümünü engelleyerek gösterirken, asıl kısmını ise hidrojen peroksiti su ve oksijene dönüştürerek yapar (Notarjan, 1994; Nordberg ve Arner, 2001).



#### **2.7.2.1.5. Glutation-S-Transferazlar (GST)**

GST, hücresel detoksifikasyon başta olmak üzere çok sayıda işleve sahip protein yapıda bir moleküldür. GST hepatositlerdeki başlıca detoksifiye edici sistemdir (Shidhu, 2004). Ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda önemli role sahiptirler. Hem, bilirubin ve kortikosteroidler gibi endojen maddeleri bağlayarak bunların hücre içinde transportunda görev alırlar. Başta araşidonik asit ve linoleat hidroperoksitleri olmak üzere, lipid hidroperoksitlere karşı selenyumdan bağımsız GSH-Px aktivitesi gösterirler. GST'ler, glutatyonun reaktif metabolitlerle konjugasyonu yoluyla organizmadan uzaklaşmasını sağlarlar (Liebert ve ark., 2005).

#### **2.7.2.2. Enzimatik Yapıda Olmayan Antioksidanlar**

Bunlar; serbest radikalleri, radikal olmayan moleküllere dönüştüren serbest radikal toplayıcılarıdır. Besinlerle alınanların (E vitamini, askorbik asit ve karotenoidler) yanı sıra, endojen olarak üretilen serbest radikal toplayıcıları da (ürik asit, melatonin, koenzim Q) bulunmaktadır (Sencer ve Orhan, 2005).

#### **2.7.2.2.1. Vitamin C (Askorbik Asit)**

Çok sayıda bilimsel araştırma, C vitamininin etkili bir anti-kanser ajan olduğu sonucunda birleşmektedir. Bu etkisinin güçlü antioksidan özelliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. C vitamini antioksidan etkisini çeşitli mekanizmalar aracılığıyla göstermektedir. Lipid peroksidasyonunu tetikleyen radikallerin etkilerini yok ederek, hücre membran ve DNA'sını hasardan korur. E vitaminin rejenerasyonunda görev alarak, bu vitaminin antioksidan etkinliğinin devamını sağlar. Antiproteazların oksidan maddeler ile inaktif olmasını engeller. Ayrıca fagositoz sırasında ortaya çıkan oksidatif parçalanma ürünlerine karşı hücreleri koruyucu özelliği vardır (Sies ve ark., 1992; Sencer ve Orhan, 2005).

#### **2.7.2.2.2. Vitamin A (Retinol)**

Retinol ve provitamini olan  $\beta$ -karoten, vücuttaki etkili antioksidan moleküller arasında bulunurlar. Karotenoid ailesi içinde yer alan en güçlü antioksidan etkinliği bulunan molekül ise laykopen'dir (Rao ve ark., 2006). Antioksidan etkinliklerindeki en önemli mekanizma, serbest radikalleri biyolojik hedeflerle etkileşmeden yakalayarak etkisizleştirmeleridir. Hem hücre DNA'sının korunmasında hem de fagositik hücrelerin otooksidatif hasardan korunmasında rolü vardır (Sies ve ark., 1992). Antioksidan özellikleri nedeniyle karotenoidler, patogenezlere oksidatif stresin rol aldığı düşünülen birçok kronik hastalığın tedavisinde ya da bu hastalıklardan korunma amacıyla denenmektedir (Sencer ve Orhan, 2005).

#### **2.7.2.2.3. Vitamin E**

Antioksidan olarak en önemli görevi, hücre membran lipidlerindeki çoklu doymamış yağ asitlerini (PUFA) serbest radikal hasarından korumaktır. Peroksil radikalleri E vitamini ile PUFA'lardan 1000 kat fazla bir hızla reaksiyona girer.

Böylece E vitamini serbest radikalleri kendi üstüne çekerek PUFA'ları korumuş olur. Bu etki vücuttaki birçok hücre için yaşamsal öneme sahiptir. E vitamininin antioksidan etkisi, yüksek oksijen konsantrasyonunda daha fazladır. Bundan dolayı eritrosit ve solunum sistemi membranları gibi oksijen yoğunluğunun en yüksek olduğu hücre lipid yapılarında etkileri daha belirgindir (Sencer ve Orhan, 2005; Burton ve Traber, 1990).

#### **2.7.2.2.4. Antioksidan Etkisi Bulunan Diğer Bileşikler**

Transferin, laktoferrin, ferritin gibi demir bağlayan bileşikler; seruloplazmin, albumin gibi bakır bağlayan bileşikler; hemoglobin, haptogloblin, hemopeksin gibi hem proteinleri; ayrıca ürik asit, ubikinon, bilirubin, melatonin, melanin, lipoik asit yazında adı geçen diğer antioksidan bileşiklerdir (Sözmen, 2002).

#### **2.7.3. Psikiyatrik Hastalıklarda Oksidatif Stres ile İlgili Çalışmalar**

Son yıllarda psikiyatrik bozukluklardaki oksidatif metabolizmayı araştıran ve çeşitli dengesizlikler olduğunu gösteren yayınların sayısı artmıştır. Bu araştırmaların bir kısmında özgül oksidan ve antioksidan moleküller çalışılırken, bir kısmında ise TAS, TOS ve OSI değerlendirilmiştir. Yapılan araştırmalar neticesinde; otistik bozukluk, DEHB, şizofreni, ikiçülu bozukluk başta olmak üzere pek çok psikiyatrik hastalıkta oksidatif dengenin bozulduğu gösterilmiştir (Zoroğlu ve ark., 2002; Pasca ve ark., 2006; Machado-Vieira ve ark., 2007; Selek ve ark., 2008).

Çalışmalarda, oksidatif metabolizmadaki dengesizliklerin hangi yolla psikiyatrik bozukluğa neden olabileceği konusu tartışmalıdır. Bu konudaki en güçlü varsayım, oksidanların zarla ilişkili proteinlerle tepkimeye girerek, doğal işleyişteki enzimler veya nörotransmitterlerin alımını engelleyerek hastalığa katkılaştıracı bir etmen olabileceğidir. Çünkü oksidanlar, merkezi sinir sisteminde zar patolojileriyle ilişkilidir ve nöropsikiyatrik bozukluklarda önemli rol oynayabilirler (Kuloğlu ve ark., 2002).

Bu alanda yapılan çalışmalara göre, psikiyatrik hastalıklarda bozulmuş bir oksidatif denge söz konusudur. Mevcut bulgular, bazı psikiyatrik hastalıklarda tedaviye klinik yanıtı karşın bu dengesizliğin sürdüğünü, bazı hastalıklarda ise tedavi ile düzeldiğini göstermektedir. Oksidatif dengesizlikle ilgili veriler henüz psikiyatrik tabloları tam olarak açıklamaktan uzaktır. Bununla birlikte alternatif tedavilerin bulunması ve tedavi yanıtının biyolojik işaretçilerle daha özgül olarak izlenmesi gibi konulara ışık tutma potansiyeli barındırmaktadır. Özellikle son yıllarda, başta Türkiye olmak üzere psikiyatrik bozukluklarda oksidatif stresle ilgili çalışmalar ve veriler giderek artmaktadır. ocuk ve ergen DEHB olguları ile bu alanda yapılan çalışmalar çok azdır. Mevcut çalışmalarda çeşitli oksidan ve antioksidan moleküller incelenmiş olup, oksidatif metabolizmanın genel bir değerlendirmesini yapan çalışma bulunmamaktadır.

Bu araştırmada; DEHB'si olan ocuk ve ergenlerde, hastalığın patogenezinde olası risk etmenlerden birisi olabileceği düşünülen oksidatif metabolizmanın değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Oksidan ve antioksidan parametrelerdeki olası değerimleri göstermek, hastalığın etyolojisine yönelik bilime katkıda bulunabileceği gibi koruyucu ruh sağlığı çalışmalarına ve yeni tedavi yöntemlerine de zemin hazırlayabilir.

Bu araştırmanın varsayımları, DEHB'si olan ocuk ve ergenlerde kontrol grubuna göre total oksidan seviyenin ve oksidatif stres indeksinin artacağı şeklindedir.

### **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1 Araştırmanın Örneklemi**

Bu araştırma Aralık 2009 ve Nisan 2010 tarihleri arasında yapıldı. Araştırmaya Hacettepe Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran, psikiyatrik değerlendirmelerinde DSM-IV'e göre DEHB tanısı konulan ve araştırmaya katılmaya gönüllü olan 48 hasta alındı. Araştırmanın kontrol grubu ise Hacettepe Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran, psikiyatrik değerlendirmelerinde herhangi bir psikopatoloji saptanmayan ve araştırmaya katılmaya gönüllü olan 24 çocuk ve ergenden oluşturuldu. Araştırma, Ankara 3 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 19.11.2009 tarihinde 2539 sayı numarası ile onaylandı. Katılımcılar ve ailelerinden yazılı onay alındı.

#### **3.2. Araştırmanın Deseni**

Araştırma kontrollü ve kesitsel bir çalışma olarak tasarlandı.

#### **3.3. Örneklem**

##### **3.3.1. Araştırma Grubu**

Araştırma grubu için çalışmaya alınma ölçütleri şunlardır.

- 1- DSM-IV'e göre konulmuş DEHB tanısı olması
- 2- KOKGB dışında ek psikiyatrik komorbidite olmaması
- 3- 7-18 yaş arasında olması
- 4- Mental Retardasyon olmaması
- 5- Kronik nörolojik ve/veya metabolik bir hastalığının olmaması
- 6- Son 1 hafta içinde enfeksiyon tablosu ve ilaç kullanım öyküsünün olmaması
- 7- Sigara ve/veya bağımlılık özelliği olan madde kullanmıyor olması

Araştırma grubu için çalışmadan dışlanma ölçütleri şunlardır.

- 1- KOKGB dışında ek psikiyatrik komorbidite olması
- 2- Mental Retardasyon olması
- 3- Kronik nörolojik ve/veya metabolik bir hastalığının olması
- 4- Son 1 hafta içinde enfeksiyon tablosu ve ilaç kullanım öyküsünün olması
- 5- Sigara ve/veya bağımlılık özelliği olan madde kullanıyor olması

### **3.3.2. Kontrol Grubu**

Kontrol grubu için çalışmaya alınma ölçütleri şunlardır.

- 1- DSM-IV'e göre yapılan psikiyatrik değerlendirmede psikopatoloji saptanmaması
- 2- 7-18 yaş arasında olması
- 3- Mental Retardasyon olmaması
- 4- Kronik nörolojik ve/veya metabolik bir hastalığının olmaması
- 5- Son 1 hafta içinde enfeksiyon tablosu ve ilaç kullanım öyküsünün olmaması
- 6- Sigara ve/veya bağımlılık özelliği olan madde kullanmıyor olması

Kontrol grubu için çalışmadan dışlanma ölçütleri şunlardır.

- 1- DSM-IV'e göre yapılan psikiyatrik değerlendirmede psikopatoloji saptanması
- 2- Mental Retardasyon olması
- 3- Kronik nörolojik ve/veya metabolik bir hastalığının olması
- 4- Son 1 hafta içinde enfeksiyon tablosu ve ilaç kullanım öyküsünün olması
- 5- Sigara ve/veya bağımlılık özelliği olan madde kullanıyor olması

### 3.4. Uygulama

Hacettepe Üniversitesi Çocuk-Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran çocuk ve ergenlerle, araştırmacı tarafından DSM-IV tanı ölçütlerinin esas alındığı, yarı yapılandırılmış bir görüşme yapıldı. Bu görüşmede ek olarak Çocuk ve Gençler için Duygulanım Bozukluğu ve Şizofreni Ölçeği-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children- Present and Lifetime Version, K-SADS-PL) uygulandı. Ayrıca anne-babalar Conners ana-baba derecelendirme ölçeği ile Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği'ni (Atilla Turgay, YDB-TDÖ) doldurdu. Conners öğretmen formu da sınıf öğretmenleri tarafından doldurulmak üzere aileye verildi. Bölümümüzde görevli psikologlar tarafından tüm katılımcılara Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği (WISC-R) testi uygulandı. DEHB tanısı alan ve KOKGB dışında eştanısı olmayan çocuk veya ergenlerde hastalığın klinik şiddeti, KGI ölçeği kullanılarak kaydedildi. Aileye ve çocuğa tanı açıklandıktan sonra "gönüllülük" esasıyla çalışmaya katılmaları konusunda gerekli izinler alındı. Çalışmaya alınan hastalardan, toplam antioksidan seviyesi (TAS), toplam oksidan seviyesi (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSİ) çalışmak için 5 cc. kadar kan alındı.

Kontrol grubundaki katılımcılar, Hacettepe Üniversitesi Çocuk-Ergen Ruh Sağlığı polikliniğinde başvuran ve yapılan psikiyatrik görüşme, K-SADS-PL, psikometrik değerlendirme sonucunda herhangi bir psikopatolojiye rastlanmayan hastalar arasından seçildi. İlgili çalışma, aileye ve çocuğa anlatıldı. Katılmayı kabul edenler kontrol grubuna dahil edilerek TAS, TOS ve OSİ çalışmak üzere 5 cc. kadar kan alındı.

Alınan kanlar 3000 devirde 10 dk santrifüj edilip, -80 derecede saklandı. Daha sonra H.Ü.T.F Biyokimya A.D'da Erel yöntemi ile TAS, TOS ve OSİ çalışıldı.

### **3.5. Araştırmada Kullanılan Gereçler**

#### **3.5.1. Demografik Bilgi Formu**

Bölümümüz tarafından hazırlanan bu formda; deneklerin adı ve soyadı, cinsiyeti, doğum tarihi ve yeri, ev adresi, ev telefon numarası, annesinin ve babasının adı, yaşı, eğitimi ve işi, ailesinin tipi (çekirdek, geniş, parçalanmış), kardeşlerinin sayısı, soy geçmiş bilgileri ve sosyal, gelişimsel, eğitimsel sorunları olup olmadığı sorgulandı. Bu formlar anne ya da babadan alınan bilgiler doğrultusunda dolduruldu.

#### **3.5.2. Hollingshead-Redlich Ölçeği**

Ailenin sosyoekonomik-sosyokültürel düzeyini belirlemek amacıyla, Hollingshead-Redlich ölçeği kullanılmıştır. Ölçek anne ve babanın meslek ve eğitim durumlarını esas alarak, belirli bir süre için ulaşılmış en üst düzeyi yansıtan genel bir ölçüm yapar. Ölçekte beş ayrı sosyoekonomik-sosyokültürel düzey tanımlanmıştır. “Varlıklı, eğitilmiş toplumsal katmanda aile” “1” olarak, “üniversite eğitimi almış, meslek sahibi ya da yüksek idari konumda anne-baba” “2” olarak, “küçük iş adamı, memur ya da vasıflı işçi, lise mezunu anne-baba” “3” olarak, “yarı vasıflı işçi, lise düzeyinin altında eğitilmiş anne-baba” “4” olarak, “yarı vasıflı işçi, eğitimsiz, ilkokul düzeyinde eğitilmiş anne-baba” “5” olarak kodlanır. Ailenin sosyoekonomik düzeyi belirlenirken anne ya da babadan en yüksek düzeyde olanın durumu esas alınır.

### **3.5.3. Çocuk ve Gençler için Duygulanım Bozukluğu ve Şizofreni Ölçeği-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (ÇGDBSÖ-SY;Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children-Present and Lifetime Version,K-SADS PL)**

K-SADS–PL, çocuk ve ergenlerin DSM-III ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini saptamak amacıyla Kaufman ve arkadaşları (1997) tarafından geliştirilmiş, yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur. Formun Türkçe'ye çeviri-geri çevirisi, geçerlik ve güvenirlik çalışması Hacettepe Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalında çalışan bir ekip tarafından yapılmıştır (Gökler ve ark., 2004). Formun ilk kısmında çocuğun demografik bilgileri, gelişim öyküsü, sağlık durumu, okul durumu ve arkadaş ilişkileri gibi bilgiler yapılandırılmamış bir görüşme ile alınır. İkinci kısım, 200 kadar özgül belirti ve davranış değerlendirir. Üçüncü kısım, genel değerlendirme ve gözlem sonuçlarından oluşur. Her bir bilgi kaynağından alınan bilgiler ayrı ayrı ve sonunda klinisyenin gözlemleriyle de birlikte birleştirilerek puanlanır.

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

### **3.5.4. Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği (CADÖ, Conners' Parent Rating Scale, CPRS-28)**

Toplam 48 maddeden oluşur. Türkçe geçerliliği ve güvenirliliği Dereboy ve arkadaşları tarafından yapılmış olan ölçeğin Cronbach alfa iç tutarlılık katsayısı dört alt ölçek için .67 ve .92 arasında bulunmuştur (Şener ve ark., 1995).

Ölçekteki sorular anne babalar tarafından 4'lü likert ölçeği üzerinden yanıtlanmaktadır.

### **3.5.5. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ, Conners' Teacher Rating Scale, CTRS-28)**

Conners tarafından öğrencilerin sınıf içi davranışlarını değerlendirmek için geliştirilmiştir. 28 maddeden oluşur. Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği gösterilmiş olan ölçeğin Cronbach alfa iç tutarlılık katsayısı .95'dir (Şener ve ark., 1995). CÖDÖ dikkat eksikliği ve yıkıcı davranım bozukluklarını taramak amacıyla kullanılmaktadır. Sorular 4'lü likert ölçeği üzerinden yanıtlanmaktadır. Ölçekten alınan yüksek puanlar yıkıcı bozukluklara özgü belirtilerin yoğunluğunu göstermektedir.

### **3.5.6. Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (Atilla Turgay, YDB-TDÖ)**

DSM-IV ölçütlerine göre geliştirilmiştir. Ölçeğin DEHB belirti gruplarından dikkatsizliği sorgulayan 9, aşırı hareketliliği sorgulayan 6 ve dürtüselliği sorgulayan 3 maddesi bulunmaktadır. Ölçekte, DSM-IV ölçütleri anlamları değiştirilmeden soru şekline çevrilmiştir. Ölçekteki maddeler 0-3 arasında değerlendirilmektedir. DEHB tanısı için dikkat eksikliğini sorgulayan 9 maddenin en az 6'sının 2 ya da 3; hiperaktivite ve dürtüselliği sorgulayan 9 maddenin en az 6'sının 2 ya da 3 olarak karşılanması gerekmektedir. KOKGB tanısı için 8 maddenin en az 4'ünün 2 ya da 3 olarak karşılanması, DB içinse 15 maddenin en az 2'sinin 6 ay ya da 1 yıl süre ile karşılanması gerekmektedir. Türkiye' de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ercan ve arkadaşları tarafından 2001 yılında yapılmıştır.

### **3.5.7. Klinik Global İzlenim (KGİ)**

KGİ, hastalığın şiddeti (severity), iyileşme (improvement), tedavinin etkinlik endeksini (efficacy index) değerlendiren 3 maddeli bir ölçektir. Tedavi etkinlik endeksi, ilacın etkisi (effect) ve yan etkisi (adverse effect) olarak iki alt bölümden oluşmaktadır.

### **3.5.8. Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği (Wechsler Intelligence Scales for Children, WISC-R)**

6-17 yaş arasındaki çocuk ve ergenlerin zeka düzeylerini ölçmek için Wechsler (1974) tarafından geliştirilmiştir. Türkçe'ye çevrilmesi, geçerlilik ve güvenirlik çalışması Savaşır ve Şahin (1995) tarafından yapılmıştır. WISC-R, gittikçe zorlaşan sorular aracılığıyla sözel ve performans zeka düzeyini ölçmek üzere oluşturulan iki bölümden oluşmaktadır. Sözel bölüm; genel bilgi, yargılama, sayı dizisi, aritmetik ve benzerlikler olmak üzere 5 testten oluşmaktadır. Performans bölümünde ise resim tamamlama, küplerle desen, resim düzenleme, parça birleştirme ve şifre olmak üzere 5 alt test bulunmaktadır. Test, uygulanan bireyin zeka düzeyine ilişkin “genel zeka bölümü”, “sözel zeka bölümü”, “performans zeka bölümü” olmak üzere üç ölçü vermektedir. Zeka bölümleri standart puan olarak elde edilmektedir.

## **3.6. Değişkenlerin Ölçümü ve Hesaplanması**

### **3.6.1. Toplam Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü**

#### **Reaktifler**

Erel tarafından (Erel, 2004a) geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun toplam antioksidan kapasitesini ölçen bir metottur.

**Reaktif-1:** 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde 10 mM o-Dianisidine ve 45 AM  $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  çözülerek hazırlanır.

**Reaktif-2:** 7,5 mM hidrojen peroksit 75mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde karıştırılarak hazırlanır.

### İlke

$\text{Fe}^{2+}$ –o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü, indirgen düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar, bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir (Erel, 2004b).

### 3.6.2. Toplam Oksidan Seviyesi (TOS) Ölçümü

Erel tarafından (2005) geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir.

### Reaktifler

**Reaktif 1:** 140 mM'lık NaCl çözeltisi içerisine 25 mM  $\text{H}_2\text{SO}_4$  çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce %10 oranında gliserol çözülüp daha sonra toplam hacimde 250  $\mu\text{M}$  Xlenol orange çözülerek hazırlanır.

**Reaktif 2:** Ana çözelti içerisinde önce 10 mM o-Dianisidine dihidrochloride çözülüp sonra 5 mM amonyom ferröz sülfat çözülerek reaktif hazırlanır.

### İlke

Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine bileşkesini ferrik iyon

oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xilenol orange ile renkli bir bileşke oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (Erel 2005).

### **3.6.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Hesaplaması**

Toplam Oksidan Seviyesi (TOS)/Toplam Antioksidan Seviyesi (TAS) şeklinde bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı (Kösecik, 2005).

### **3.7. Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistikler**

İstatistiksel analiz SPSS 11.5 versiyonu kullanılarak yapıldı. Tüm istatistiksel işlemlerde anlamlılık düzeyi en az  $p \leq 0.05$  olarak kabul edildi. Sayımla belirtilen verilerin değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanıldı. Hasta ve kontrol grupları arasındaki oksidatif değişkenlerin karşılaştırmalarında bağımsız örneklerde t testi, ikiden çok kategorili veriler için tek yönlü ANOVA ve bonferroni testi yapıldı. Kullanılan ölçekler ile değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için ise Pearson'ın bağıntı analizi uygulandı. Tüm analizler iki uçlu yapıldı.

## BULGULAR

### 4.1. Yaş, Cinsiyet ve Sosyoekonomik Düzeyin Karşılaştırılması

Her üç değişken için hesaplanan değerler benzer olup gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Katılımcıların yaş, cinsiyet ve sosyoekonomik düzey dağılımları

|                                                           | DEHB            | Kontrol         | İstatistik              |
|-----------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------|
| <b>Yaş (yıl)</b><br>(ortalama $\pm$ ss)                   | 9.90 $\pm$ 2.40 | 9.96 $\pm$ 2.16 | t=0.12<br>p=0.90        |
| <b>Cinsiyet</b><br>(erkek/kız)                            | 34/14           | 17/7            | $\chi^2=0.0$<br>p=1     |
| <b>Sosyoekonomik düzey</b><br>(Hollingshead-Redich 2/3/4) | 5/33/10         | 3/16/5          | $\chi^2=0.07$<br>p=0.96 |

ss: standart sapma

### 4.2. Hasta Grubunun Alt Tiplere Göre Dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların % 58.3'ü (n=28) DEHB-B, %27.1'i (n=13) DEHB-DE ve %14.6'sı (n=7) DEHB-H/D tanısı aldı.

### 4.3 Hasta Grubunda KOKGB Eştanısı

Çalışmaya alınan hastaların %45.8'inde (n=22) KOKGB eştanısı varken, %54.2'sinde (n=26) herhangi bir eştanı bulunmamaktaydı.

#### 4.4. Oksidatif Değerler

##### 4.4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması

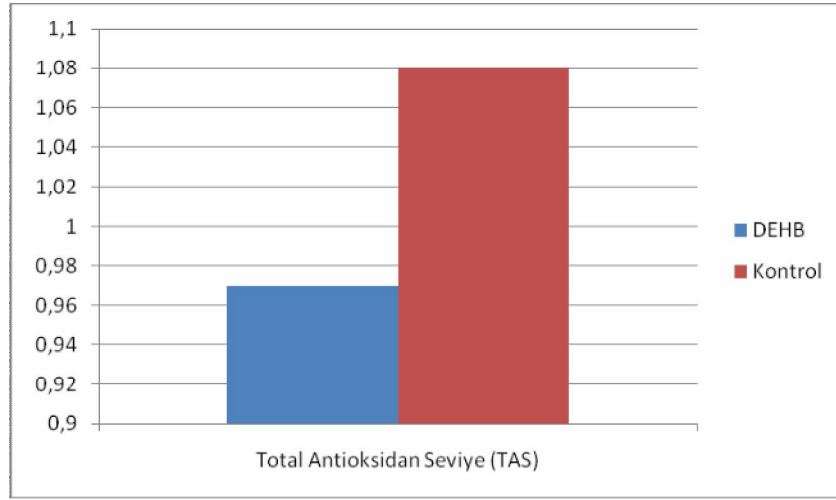
Toplam antioksidan seviye (TAS) değeri kontrol grubunda yüksek bulunurken, toplam oksidan seviye (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSİ) değerleri hasta grubunda yüksekti. Her üç değişken açısından gruplar arasında istatistiksel fark vardı (Tablo 4.2 ve Şekil-1, 2, 3).

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol gruplarının TAS, TOS ve OSİ değerleri

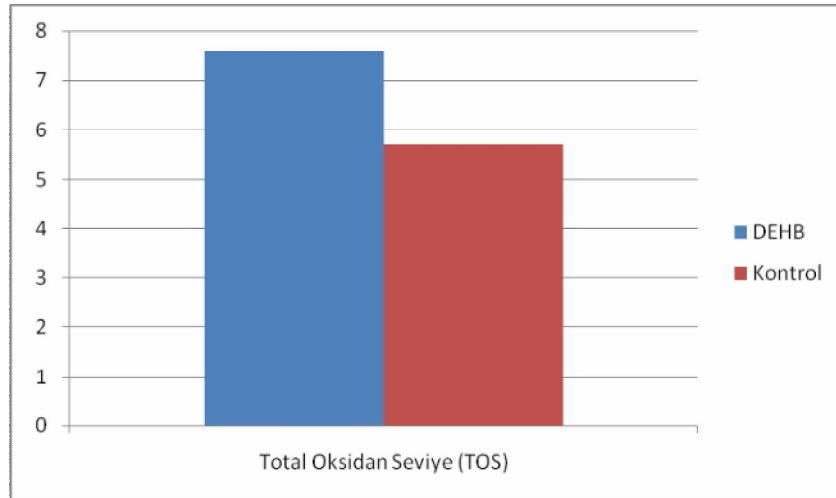
|                                                          | <b>DEHB</b><br>(ortalama ± ss) | <b>Kontrol</b><br>(ortalama ± ss) | <b>İstatistik</b>         |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|
| <b>S</b>                                                 | 48                             | 24                                |                           |
| <b>TAS</b> (µmol Trolox Eqv./L)                          | 0.97± 0.23                     | 1.08± 0.23                        | t:2.3<br><b>p= 0.024</b>  |
| <b>TOS</b> (µmol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Eqv. / L) | 7.60± 2.63                     | 5.72 ± 1.68                       | t: 3.2<br><b>p= 0.002</b> |
| <b>OSİ</b> (AU)                                          | 8.06± 3.42                     | 5.44± 1.77                        | t: 3.5<br><b>p= 0.001</b> |

S: sayı

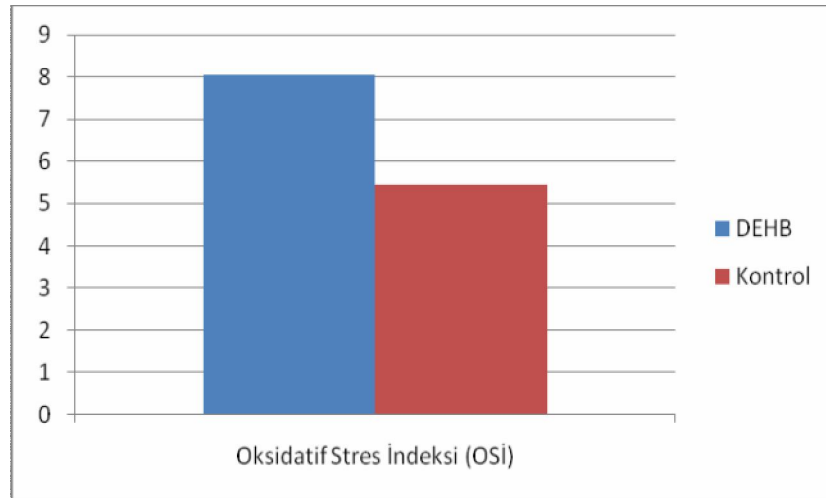
ss: standart sapma



Şekil 4.1. DEHB ve kontrol gruplarının TAS değerlerinin karşılaştırılması (μmol TroloxEqv./L)



Şekil 4.2. DEHB ve kontrol gruplarının TOS değerlerinin karşılaştırılması (μmol H2O2 Eqv. / L)



Şekil 4.3. DEHB ve kontrol gruplarının OSİ değerlerinin karşılaştırılması (AU)

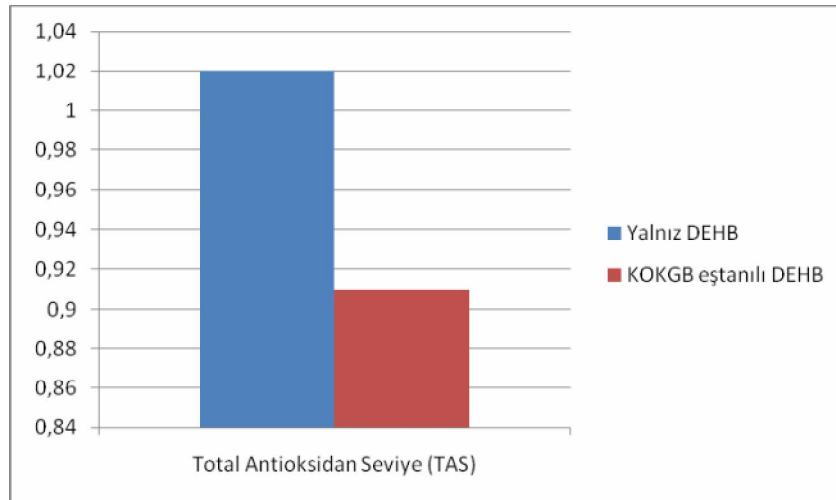
#### 4.4.2. Yalnız DEHB ve KOKGB Eştanılı DEHB Gruplarının Karşılaştırılması

Gruplar arasında TOS ve OSİ değerleri yönünden fark saptanmazken, TAS değerleri KOKGB eştanılı DEHB grubunda düşüktü (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Yalnız DEHB ve KOKGB eştanılı DEHB gruplarının TAS, TOS ve OSİ değerleri

|                                                          | Yalnız DEHB<br>(ortalama ± ss) | KOKGB<br>Eştanılı DEHB<br>(ortalama ± ss) | İstatistik               |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------|
| <b>S</b>                                                 | 26                             | 22                                        |                          |
| <b>TAS</b> (µmol Trolox Eqv./L)                          | 1.02 ± 0.16                    | 0.91 ± 0.18                               | F: 4.46<br><b>p=0.04</b> |
| <b>TOS</b> (µmol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Eqv. / L) | 7.78 ± 2.91                    | 7.38 ± 2.31                               | F: 0.27<br>p= 0.6        |
| <b>OSİ</b> (AU)                                          | 7.61± 2.48                     | 8.59 ± 4.28                               | F: 0.96<br>p= 0.3        |

ss: standart sapma



Şekil 4.4. Yalnız DEHB ve KOKGB eştanılı DEHB gruplarının TAS değerlerinin karşılaştırılması (µmol TroloxEqv./L)

#### 4.4.3. DEHB Alt Tiplerinin Karşılaştırılması

Alt tipler arasında TOS ve OSİ değerleri yönünden fark gözlenmezken, TAS değerleri DEHB-DE alt tipinde daha yüksekti (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. DEHB alt tiplerinin TAS, TOS ve OSİ değerleri

|                                                          | DEHB-B<br>(ortalama±ss) | DEHB-DE<br>(ortalama±ss) | DEHB-H/D<br>(ortalama±ss) | İstatistik               |
|----------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|
| <b>S</b>                                                 | 28                      | 13                       | 7                         |                          |
| <b>TAS</b> (µmol TroloxEqv./L)                           | 0.92 ± 0.16             | <b>1.09 ± 0.16*</b>      | 0.93 ± 0.21               | F:4.45<br><b>p= 0.04</b> |
| <b>TOS</b> (µmol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Eqv. / L) | 7.42 ± 2.28             | 7.72 ± 2.82              | 8.13 ± 3.80               | F:0.21<br>p=0.81         |
| <b>OSİ</b> (AU)                                          | 8.40 ± 3.92             | 6.99 ± 2.12              | 8.68 ± 3.20               | F:0.89<br>p=0.42         |

\*: Benferroni testi sonucunda DE grubunda TAS değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

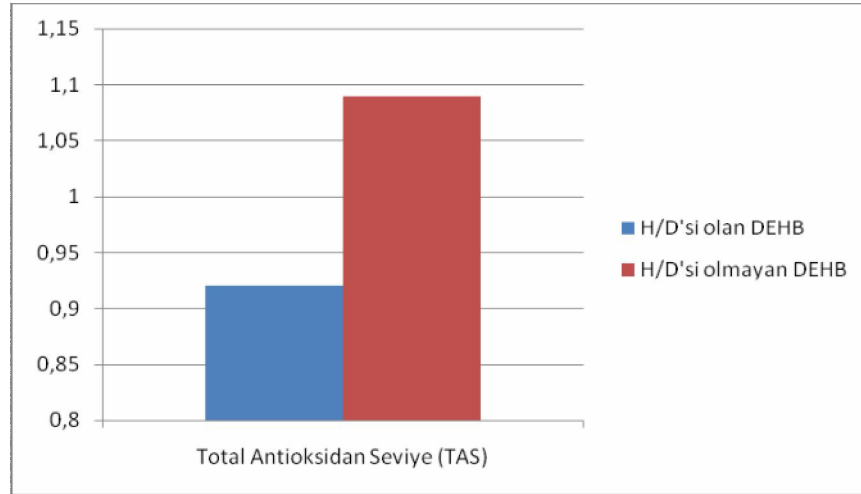
#### 4.4.4. Hiperaktivite/Dürtüselliği (H/D) Olan ve Olmayan DEHB Gruplarının Karşılaştırılması

Hastalar H/D'si olan ve olmayan iki gruba ayrılarak oksidatif parametreler açısından karşılaştırıldı. TOS ve OSİ açısından gruplar arasında fark saptanmazken, TAS değeri H/D'si olmayan grupta yüksekti (tablo 4.5 ve şekil 4.5).

Tablo 4.5. H/D'si Olan ve Olmayan DEHB hastalarının TAS, TOS ve OSİ değerleri

|                                                          | <b>H/D'si Olan<br/>DEHB<br/>(ortalama±ss)</b> | <b>H/D'si Olmayan<br/>DEHB<br/>(ortalama ± ss)</b> | <b>İstatistik</b>       |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------|
| <b>N</b>                                                 | 35                                            | 13                                                 |                         |
| <b>TAS</b> (μmol Trolox Eqv./L)                          | 0.92 ± 0.17                                   | 1.09 ± 0.16                                        | t:3.0<br><b>p=0.004</b> |
| <b>TOS</b> (μmol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Eqv. / L) | 7.56 ± 2.60                                   | 7.72 ± 2.82                                        | t:0.19<br>p=0.85        |
| <b>OSİ</b> (AU)                                          | 8.46± 3.74                                    | 6.99 ± 2.12                                        | t:1.33<br>p=0.19        |

ss: standart sapma



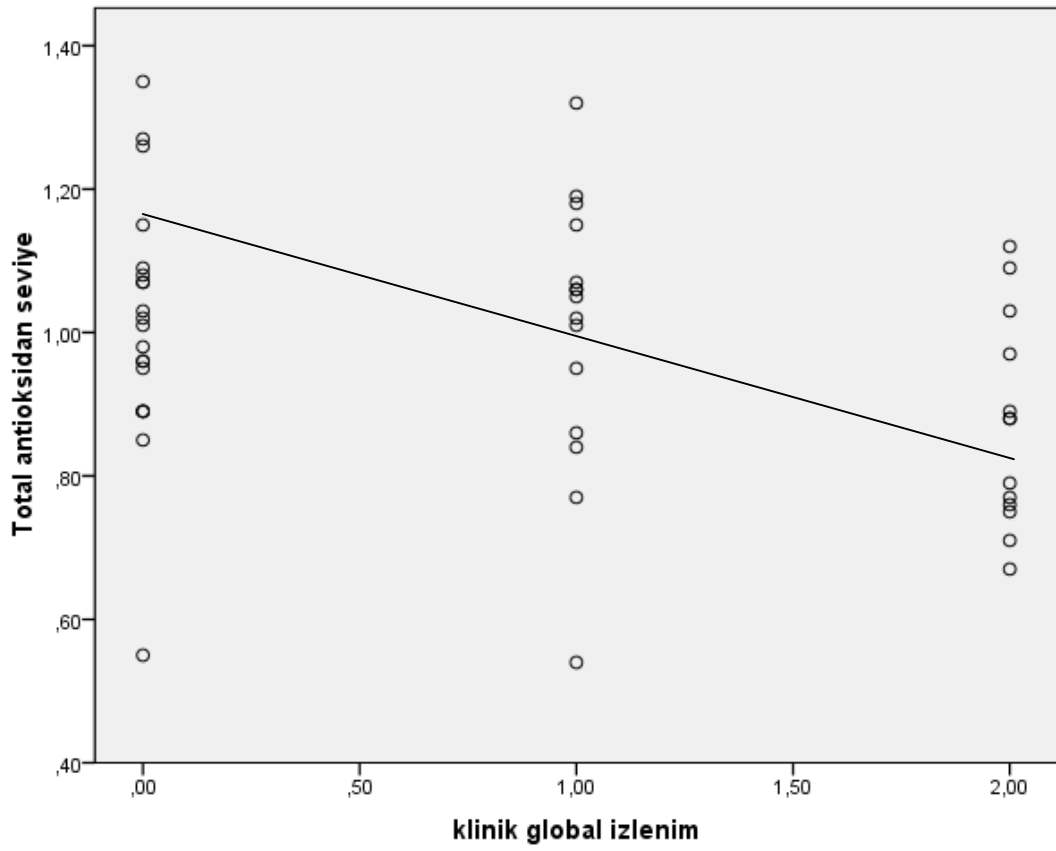
Şekil 4.5. H/D'si olan ve olmayan DEHB hastalarının TAS değerlerinin karşılaştırılması (µmol TroloxEqv./L)

#### 4.4.5. Kullanılan Ölçekler ile Oksidatif Parametreler Arasındaki İlişki

Çalışmamızda, kullanılan KGİ, CADÖ, CÖDÖ ve YDB-TDÖ ölçek puanları ile oksidatif değerler arasındaki ilişki de araştırıldı. CADÖ, CÖDÖ ölçek puanları ile oksidatif parametreler arasında ilişki bulunmazken, KGİ ve YDB-TDÖ'nün KOKG ve hiperaktivite puanları ile TAS arasında ilişki gözlemlendi.

##### 4.4.5.1. KGİ ile TAS Değerleri Arasındaki İlişki

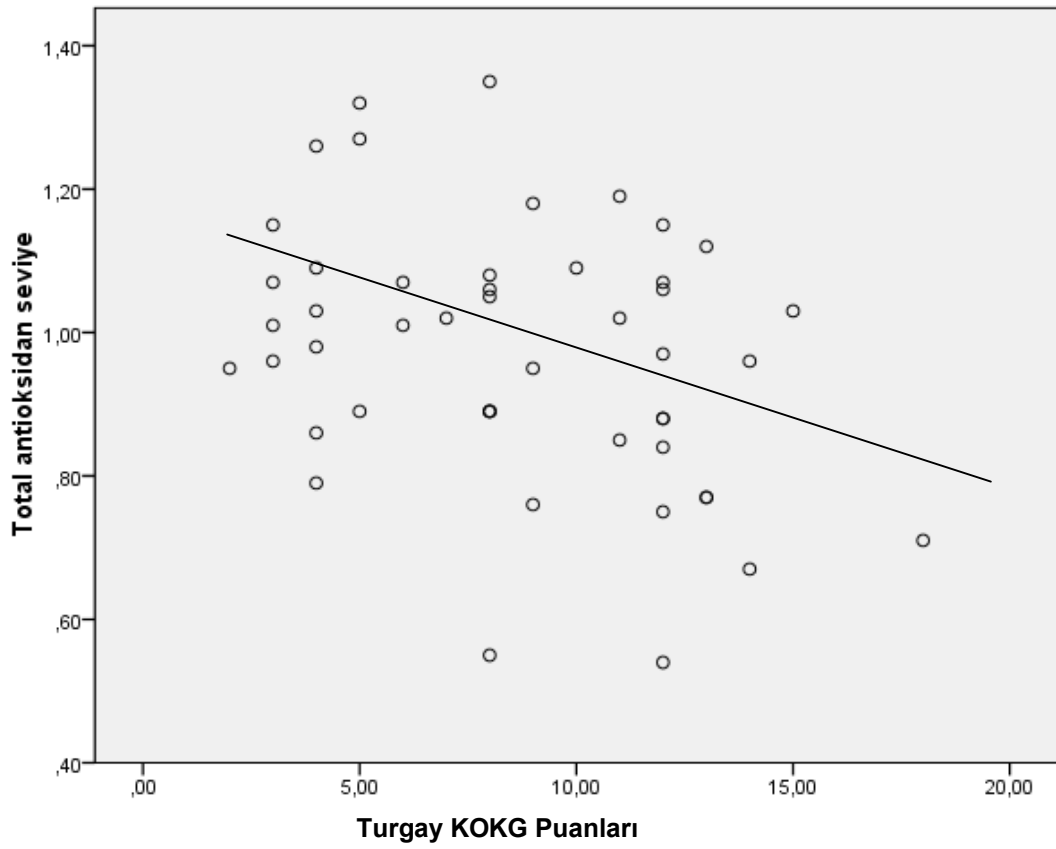
Yapılan analizlerde KGİ şiddeti ile TAS değerleri arasında negatif ilişki ( $r = -0.313$ ,  $p = 0.03$ ) saptandı (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. KGI ile TAS Değerleri Arasındaki İlişki

#### 4.4.5.2. Turgay YDB-TDÖ'nün KOKG Puanları ile TAS Değerleri Arasındaki İlişki

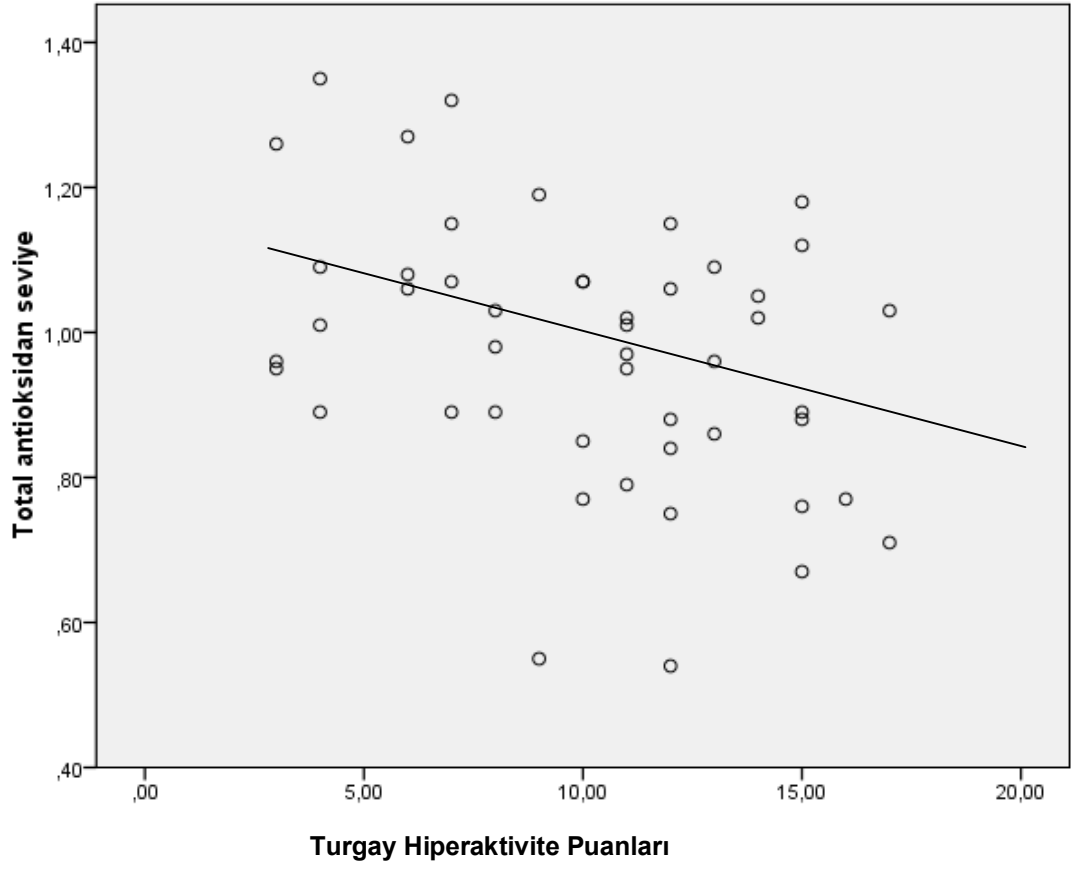
YDB-TDÖ'nin KOKG puanları ile TAS arasında negatif ilişki ( $r = -0.339$ ,  $p = 0.019$ ) bulundu (Şekil 4.7).



Şekil 4.7.Turgay YDB-TDÖ'nün KOKG Puanları ile TAS Değerleri Arasındaki İlişki

#### 4.4.5.3. Turgay YDB-TDÖ'nün Hiperaktivite Puanları ile TAS Değerleri Arasındaki İlişki

YDB-TDÖ'nin hiperaktivite puanları ile TAS arasında negatif ilişki ( $r = -0.381$ ,  $p = 0.08$ ) gözlemlendi (Şekil 4.8).



Şekil 4.8.Turgay YDB-TDÖ'nün Hiperaktivite Puanları ile TAS Değerleri Arasındaki İlişki

## **TARTIŞMA**

### **Klinik Özellikler**

Çalışmaya alınan toplam 48 hastanın % 58.3'ü DEHB-B, %27.1'i DEHB-DE ve %14.6'sı DEHB-H/D tanısı aldı. Alt tiplerin dağılımı açısından hasta grubumuz yazın bilgisi ile benzerlik göstermektedir. Son yıllarda yapılan ve klinik örnekleme DEHB alt tiplerinin dağılımını araştıran çalışmalarda, DEHB-B %43-79 ile en sık iken, bunu %8-37 ile DEHB-DE ve %5-29 ile DEHB-H/D izlemektedir (Hurtig ve ark., 2007; Montiel ve ark., 2008).

Bu çalışmada, birçok psikiyatrik hastalıkta oksidatif parametrelerde değişiklikler olduğu şeklindeki yazın bilgisinden hareketle, hasta grubunun homojen olmasına özellikle dikkat edildi. Bu amaçla KOKGB haricindeki eştanılar dışlandı. Çalışmaya alınan hastaların %45.8'inde KOKGB eş tanısı varken, %54.2'sinde herhangi bir eştanı bulunmamaktadır. DEHB grubundaki KOKGB eştanı oranı, bu bozukluğun DEHB'ye yaklaşık %60 oranında eşlik ettiği şeklindeki çalışma sonuçlarıyla uyumludur (Biederman, 2005).

### **Toplam Oksidan Seviye**

Çalışmamızın ilk bulgusu, DEHB grubunda kontrol grubuna oranla TOS düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olmasıdır. Son yıllarda, psikiyatrik bozukluklardaki oksidatif metabolizmayı araştıran çalışmaların sayısı artış göstermektedir. Ancak DEHB'de oksidatif metabolizmayı araştıran çalışmaların sayısı sınırlıdır. Ceylan tarafından (2009) yapılan çalışmada, çocuk ergen DEHB grubunda NO ve MDA düzeyleri kontrol grubuna oranla yüksek bulunmuştur. Erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda (E-DEHB) Selek ve arkadaşlarının (2008) çalışmalarında NO'nun; Bulut ve arkadaşlarının (2007) çalışmalarında ise MDA'nın arttığı gösterilmiştir. Selek ve arkadaşları başka bir çalışmada ise E-DEHB hasta grubunda kontrol grubuna oranla TOS'u yüksek bulmuşlardır (Selek, 2007). Çalışmamızda kontrol grubuna oranla TOS

düzeyinde artış saptanması önceki çalışma sonuçları ile uyumludur. Bununla birlikte, Taş ve arkadaşları (2006) yıkıcı davranış bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde yaptıkları çalışmada NO'nun düşük olduğunu bulmuşlardır. Bu alanda yapılacak yeni ve kapsamlı çalışmalar çocuk ve ergen DEHB hasta grubunda birbirleri ile çelişen sonuçların açıklanmasını sağlayacaktır. Ancak, özgül bir molekül düşüklüğü ya da yüksekliğinin TOS gibi toplam oksidan kapasiteyi gösteren değerler ile karşılaştırılmasının çelişkili sonuçlara neden olabileceği unutulmamalıdır.

Psikiyatrik bozukluklardaki oksidatif metabolizmayı araştıran ve çeşitli dengesizlikler olduğunu gösteren çok sayıda yayın mevcuttur. Otistik bozuklukta bir oksidan olan Nitrik Oksit (NO) düzeylerinin (Söğüt ve ark., 2003; Zoroğlu ve ark., 2003) ve lipid peroksidasyon ürünü olan MDA düzeylerinin arttığı bulunmuştur (Chauhan ve ark. 2004, Bakkaloğlu, 2007). Şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda; Zoroğlu ve arkadaşları (2002) NO düzeylerini, Derin ve arkadaşları (2001) ise MDA düzeylerini yüksek bulmuşlardır. Bipolar bozukluk hastaları ile yapılan çalışmalarda da şizofreni çalışmalarına benzer şekilde oksidan moleküllerin arttığı ve oksidatif dengenin bozulduğu gösterilmiştir (Yanık ve ark., 2004; Yumru ve ark., 2009; Gergerlioğlu ve ark., 2007; Frey ve ark., 2007; Machado-Vieira ve ark., 2007).

Artmış oksidanlar ve bozulmuş oksidatif dengenin, psikiyatrik bozuklukların etyopatogenezi üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Oksidatif stresin beyin gelişimi üzerine olan etkisi ile ilgili yapılan çalışmalarda çeşitli sonuçlara ulaşılmıştır. Serbest radikallerin, nöron hücrelerinin göçünde bozulmaya neden olabilecekleri (Mahadik ve Mukherjee, 1996), beyin gelişimindeki önemli genlerin ekspresyonlarında değişikliğe yol açarak veya bu genlerde mutasyona neden olarak beyin gelişimini olumsuz etkileyebilecekleri bildirilmiştir (Mahadik ve Mukherjee, 1996; Mukherjee ve ark., 1996). Artmış oksidatif stresin bipolar bozuklukta DNA hasarı ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar yapılmıştır (Andreazza ve ark., 2007; Frey ve ark., 2007 ). DEHB'de artmış oksidatif stres beyindeki

çeşitli nörotransmitterleri düzenleyen genlerde hasara yol açarak hastalık gelişimine zemin hazırlamış olabilir.

Ayrıca artmış oksidanların hedefi durumundaki nöronal hücre zarlarında meydana gelen bozulmaların; serotonin, norepinefrin, opiyatlar ve dopamin dahil olmak üzere nörotransmitterlerin bağlanma affinitelerinin ve nörotransmisyonun düzenlenmesi ile ilgili sorunlara yol açabileceği bildirilmiştir (Reddy ve Yao., 1996). DEHB nörobiyolojisi tamamen anlaşılamamakla beraber bu alanda yapılan çok sayıda çalışmanın sonuçları, dopaminerjik ve noradrenerjik sistemdeki anormalliklerin hastalığın oluşumunda rolü olduğuna işaret etmektedir. Diğer nörotransmitterlere oranla dopamin artmış oksidatif stres durumunda otooksidasyona daha duyarlıdır (Akyol ve ark., 2004). Artmış oksidanlar ve bozulmuş oksidatif denge, başta dopamin olmak üzere nörotransmitterlerin yapı ve işlevini değiştirerek DEHB'nin ortaya çıkmasına neden olabilir.

Artmış oksidanların merkezi sinir sisteminde zar patolojileriyle ilişkili olarak nöropsikiyatrik bozukluklara zemin hazırlayabileceğini bildiren çalışmalar vardır (Kuloğlu ve ark., 2002). Ayrıca zar yapısındaki bozulmanın, nöronların reseptör yapılarının ve işlevlerinin bozulmasına neden olabileceği öne sürülmüştür. (Yorbık ve ark., 2002a). Yine artmış oksidatif stresin proteinlerde hasara yol açarak enzimlerin biyolojik etkinlikleri bozdukları bildirilmiştir (Mahadik ve Mukherjee, 1996; Mukherjee ve ark., 1996). DEHB hastalarında artmış oksidanlar hücre zar proteinlerini etkileyerek enzim ve/veya nörotransmitterlerin alımı ve fonksiyonlarını bozarak hastalığa zemin hazırlamış olabilir.

Psikiyatrik bozukluklarda artmış oksidatif stres birçok çalışmanın ortak bulgusudur. Buna karşın artmış oksidatif stres ile psikiyatrik hastalıklar arasındaki neden-sonuç ilişkisi henüz açık değildir. Artmış oksidatif stresin mi psikiyatrik bozukluklara zemin hazırladığı yoksa psikiyatrik bozukluğun mu oksidatif dengesizliğe yol açtığı bilinmemektedir. Özellikle DEHB gibi etyolojisinde birçok etkenin rol oynadığı bir hastalıkta oksidatif dengesizliğin tek

başına hastalığa yol açtığını söylemek eldeki veriler ışığında mümkün görünmemektedir. Oksidatif strese artmaya neden olan herhangi bir çevresel veya biyolojik etken başta genetik yatkınlık olmak üzere diğer etkenlerle birlikte DEHB tablosunun ortaya çıkmasına neden olabilecek şekilde beyin yapı ve metabolizmasında değişikliğe yol açmış olabilir. Yinede oksidatif dengesizliğin psikiyatrik hastalıkların ortaya çıkışında ortak bir nörobiyokimyasal yol olabileceği hipotezi üzerinde çalışılmaya değer görünmektedir.

### **Toplam Antioksidan Seviye**

Çalışmamızın diğer bir bulgusu, DEHB grubunda kontrol grubuna oranla TAS düzeylerinin anlamlı olarak düşük olmasıdır. Ceylan ve arkadaşlarının (2009) çalışmasında, çocuk ve ergen DEHB olgularında GSH-Px enzim aktivitesi azalmış bulunurken; katalaz ve SOD enzim aktivitelerinde kontrol grubuna göre farklılık bulunmamıştır. İki ayrı çalışmada ise antioksidan savunma mekanizmalarında rolleri olan bakır ve çinko gibi eser elementlerin plazma düzeylerinin DEHB olan çocuklarda, kontrollere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (Yorbık ve ark., 2004; Starobrat-Hermelin, 1998). Diğer bir çalışmada E-DEHB hastalarında kontrol grubuna göre SOD aktivitesi düşük bulunmuştur (Selek ve ark., 2008). Çalışmamızın TAS'a ilişkin bulgusu yazın ile uyumludur. Ancak Selek (2007) tarafından yapılan çalışmada, E-DEHB hasta grubunda kontrol grubuna oranla TAS yüksek bulunmuş ve bu artış yazarlarca yaklaşık 7 kat artan TOS düzeyine ikincil olarak yorumlanmıştır. Bulgumuzun bu çalışmanın bulgusu ile çelişmesinin nedeni hastalık süreleri ile ilgili olabilir. Her iki çalışmadaki hasta/hastalık yaşları arasında fark dikkate alındığında, TOS düzeyindeki artışın zamanla belirginleştiği ve buna ikincil olarak TAS düzeyinin arttığı şeklindeki varsayım dikkate değer görünmektedir. DEHB grubunda tespit edilen TAS düzeylerindeki azalma, oksidan artışının neden olduğu düşünülen mekanizmaların etkisini arttırarak hastalık gelişimine katkı sunmuş olabilir.

Çeşitli psikiyatrik hastalıklarda, antioksidan moleküllerle yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Otistik hasta grubunda yapılan çok sayıda çalışmada; plazma glutatyon peroksidaz, SOD, retinol, Vitamin-C, Vitamin-E seruloplazmin transferin ve katalaz gibi antioksidan molekül düzeyleri sağlıklı kontrollerden düşük bulunmuştur (Bakkaloğlu ve ark., 2007; Paska ve ark., 2006; Zoroğlu ve ark., 2004; Chauhan ve ark. 2004; Yorbık ve ark., 2002b). Erişkin yaş grubu şizofreni ve bipolar hastalarda yapılan çalışmalarda SOD'un arttığı tespit edilmiştir (Yao, 1998; Khan, 2002; Kuloğlu ve ark., 2002; Savaş ve ark., 2006). Başka bir çalışmada ise erişkin bipolar hasta grubunda kontrol grubuna oranla TAS yüksek bulunmuştur (Yumru ve ark., 2009). Yazarlar antioksidan moleküllerin artışlarını, oksidan artışını kompanse etmeye dönük, reaktif artışlar olarak yorumlamışlardır (Yumru ve ark., 2009; Savaş ve ark., 2006).

### **Oksidatif Stres İndeksi**

Çalışmamızın üçüncü bulgusu, DEHB grubunda kontrol grubuna oranla OSİ düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olmasıdır. OSİ, TOS'un TAS'a bölünmesiyle elde edilmekte olup oksidatif stresle ilgili genel değerlendirme amacıyla kullanılmaktadır. E-DEHB, Bipolar bozukluk ve Şizoafektif bozukluk hastalarında yapılmış üç ayrı çalışmada, OSİ'nin kontrol grubuna oranla anlamlı şekilde arttığı bulunmuştur (Sele, 2007; Bülbül, 2008; Yumru ve ark., 2009).

### **KOKGB Eştanısında ve DEHB Alt Tiplerinde Oksidatif Parametreler**

KOKGB eştanılı olgular ile yalnız DEHB'li olgular oksidatif parametreler açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında TOS ve OSİ değerlerinde fark bulunmamıştır. Buna karşın, KOKGB eştanılı DEHB grubunda TAS değeri düşük bulunmuştur. Bu bulgumuzu, YDB-TDÖ'nün KOKG puanları ile TAS arasında tespit edilen negatif ilişki de desteklemektedir. Bu da DEHB'deki toplam oksidan artışının KOKGB eştanısından bağımsız olduğunu; fakat eştanı varlığının antioksidan savunmaları olumsuz şekilde etkilediğini göstermektedir. Çalışmamızda ayrıca DEHB alt tipleri oksidatif parametreler açısından birbirleri

ile karşılaştırıldı. TOS sonuçları her üç alt tipte birbirlerine oldukça yakındı. TAS değerleri ise kombine ve hiperaktif alt tipte birbirlerine benzer olup; DE alt tipinde diğer alt tiplere oranla yüksekti. Yine OSİ değerleri kombine ve hiperaktif alt tipte birbirlerine benzer olup; DE alt tipinde diğer alt tiplere oranla istatistiksel anlamlılık olmamakla beraber daha düşüktü. Benzer sonuçlar, hastaların H/D'si olan ve olmayanlar şeklinde iki gruba ayrıldığı analizlerde de bulunmuştur. Sonuç olarak, herhangi bir alt tip daha fazla oksidan artışına neden olmamaktadır. Hastalık, kendi içinde oksidan düzeyleri açısından biyolojik olarak bir bütünlük göstermektedir. Bununla birlikte; DEHB-B ve DEHB-H/D alt tiplerinin, DEHB-DE alt tipine göre TAS düzeylerinin düşük olması dikkat çekicidir. Bu bulgumuzu, YDB-TDÖ'nün hiperaktivite puanları ile TAS arasında tespit edilen negatif ilişki de desteklemektedir. Bu bulgulara ilişkin karşılaştırma yapabilecek yazın bilgisi bulunmamaktadır. Yine de H/D'si olan DEHB hastalarının, yalnız DE olan hastalardan farklı olarak antioksidan savunma mekanizmalarının bozulduğu şeklindeki veri, ileriye yönelik çalışmalarda üzerinde durulması gereken bir noktadır.

Çalışmamızın bir diğer bulgusu ise KGI şiddeti arttıkça TAS değerlerin azaldığıdır. KGI ile TOS ve OSİ arasında ise ilişki gözlenmemiştir. Erişkin DEHB hastalarında Selek tarafından yapılan çalışmada (2007), hastalık şiddeti ile her üç oksidatif parametre arasında ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda Conners ölçek puanları ile oksidatif parametreler arasında ilişki saptanmamıştır.

### **Klinik Etki**

Çalışmamızın 3. basamak sağlık kuruluşunda yapılması ve katılımcı sayısının sınırlı olması, bulguların tüm hastalara genellenmesini güçleştirmektedir. Bununla birlikte, tüm katılımcılara K-SADS-PL uygulanarak KOKGB haricinde eştanıların dışlanması, WISC-R yapılarak MR'nin dışlanması, katılımcıların psikiyatrik ilaçlar dahil herhangi bir ilaç kullanmıyor olması çalışmamızın güçlü yanlarını oluşturmaktadır.

DEHB’de oksidatif sistemi düzenlemeye yönelik tedaviler ilk kez 1970’lerde denenmiştir. İlk çalışmalarda antioksidan özellikleri olan yüksek doz vitamin kullanılmış fakat belirgin bir etki gözlenmemiştir (Green, 1995). Ancak son yıllarda yağ asitleri kombinasyonlarının kullanıldığı araştırmalar başta olmak üzere bu alanda yapılan yeni çalışmalar yayımlanmaktadır. Bilindiği gibi oksidan moleküllerin hücre zarındaki başlıca hedefi lipid tabakasındaki yağ asitleridir. Bu yağ asitlerinin peroksidasyonu, hücresel hasarın en önemli nedenlerinden biridir. DEHB olguları ile yapılan çalışmalarda, yağ asitlerinin oksidatif çözülmelerindeki artışın hücre zarında omega-3 bileşikleri düzeyinde düşüklüğe neden olduğu bulunmuştur (Brookes ve ark., 2006). Çeşitli çalışmalarda omega 3 ve omega 6 yağ asidi kombinasyonlarının DEHB belirtilerini azaltmada etkili olduğu bildirmiştir (Burgess, 1998; Richardson ve ark. 2006; Johnson ve ark., 2009). Joshi ve ark (2006) ise Omega 3 ve antioksidan kombinasyonların birlikte kullanımının DEHB belirtilerinde azalmaya yol açtığını bildirmişlerdir. Richardson ve Puri (2002) yaptıkları çift kör plasebo kontrollü çalışmada yağ asidi kullanımının dikkatte, odaklanmada ve davranışlarda iyileşme sağladığını bildirmişlerdir. Bu alandaki en kapsamlı çalışma ise Richardson ve Montgomery tarafından yapılan Oxford-Durham (2005) çalışmasıdır. Bu çalışmada gelişimsel koordinasyon bozukluğu ile birlikte DEHB, disleksi belirtileri bulunan öğrencilerde yağ asidi desteğinin öğrenmeye etkisi çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada araştırılmıştır. 6 aylık çalışmanın sonunda yağ asidi desteği yapılan grupta, plasebo grubuna göre DEHB derecelendirmelerine bağlı bütün genel skalalarda anlamlı azalma tespit edilmiştir. Ayrıca okuma yazma ve odaklanmada anlamlı iyileşme gözlenmiştir. Antioksidan tedavinin dikkat üzerine olan etkisi hayvan deneylerinde de çalışılmıştır. Güçlü bir oksidan olan NO’nun nöronal nitrik oksit sentaz inhibitörü uygulanarak bloke edildiği DEHB’li ratlarda hiperaktivite azalırken, seçici olmayan dikkatte artış olduğu bulunmuştur (Aspide, 1998; Grammatikopoulos, 2002). Bu konuda yapılan sınırlı çalışmanın verileri ileriye yönelik umut vaatetmekle birlikte henüz DEHB tedavisinde güçlü alternatif olmaktan uzaktır. Bunun için bu verilerin tekrarlayan çalışmalarda doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

DEHB'nin nörobiyolojik temellerine yönelik araştırmaların sayısı ve elde edilen veriler artmasına karşın bu konu henüz aydınlatılamamıştır. Bu amaçla yapılan çalışmalar gözden geçirildiğinde, kanıtlar, bu hastalığın ortaya çıkmasında gelişimsel süreçlerde ortaya çıkan bazı aksaklıkların temel rol oynayabileceği varsayımını güçlendirmektedir. Çalışmalar, beynin belirli bir bölgesi veya özgün bir biyolojik moleküldeki olası sorundan çok beyindeki bazı mekanizmaların etkilendiği izlenimini desteklemektedir. Bu amaçla yapılan çalışmalarda araştırılan konulardan bir tanesi de oksidatif metabolizmadır. Bu tez çalışması, çocuk ve ergen DEHB olgularında toplam oksidatif metabolizmayı araştıran ilk çalışmadır. Daha önce yapılan ve çeşitli oksidatif moleküllerin incelendiği çalışmalardan farklı olarak oksidatif metabolizmanın genel durumu değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda çocuk ve ergen DEHB olgularında oksidanların arttığı, buna karşılık antioksidanların azaldığı bulunmuştur. Sonuçlarımız, DEHB'de oksidatif dengenin bozulduğu ve oksidatif stresin arttığı yönündedir.

Bulgularımız hastalığın etyolojisine yönelik veri sağlamakla beraber, katkı sunabileceği bir diğer alan da tedavi yaklaşımlarıdır. Oksidatif dengeyi düzenlemeye ve oksidatif stresin neden olduğu hasarları azaltmaya yönelik tedavilerin, DEHB belirtilerini azaltmada etkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Yapılacak yeni ve kapsamlı çalışmaların sağlayacağı veriler, tedaviye katkının düzeyini gösterecektir.

Geniş örneklemelerde yapılacak yeni çalışmalarda; bulgularımızın doğrulanmasına, bozulmanın oksidatif metabolizmada rol alan hangi moleküllerde olduğunun gösterilmesine ve kullanılan tedavilerin oksidatif metabolizmaya etkisinin incelenmesine gereksinim vardır.

## KAYNAKLAR

1. Akkuş İ (1995), Serbest radikaller. "Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri" 1. baskı içinde. Konya: Mimoza Yayınları, s:13-19.
2. Akyol O, Zoroglu SS, Armutcu F ve ark. (2004), Nitric oxide as a physiopathological factor in neuropsychiatric disorders. *In Vivo*, 18:377-390.
3. Altan N, Dinçel AS, Koca C (2006), Diabetes mellitus ve oksidatif stres. *Turk J Biochem*, 31 (2):51-56.
4. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) (2007), Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention deficit/ hyperactivity disorder. [http://www.aacap.org/galleries/PracticeParameters/New\\_ADHD\\_parameter.pdf](http://www.aacap.org/galleries/PracticeParameters/New_ADHD_parameter.pdf)
5. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (2007), Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescent with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 46(7):894-921.
6. American Psychiatric Association (APA) (1968), Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 2. baskı (DSM-II). Washington, DC: American Psychiatric Association Press.
7. American Psychiatric Association (APA) (1980), Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 3. baskı (DSM-III). Washington, DC: American Psychiatric Association Press.
8. American Psychiatric Association (APA) (1987), Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders gözden geçirilmiş 3. baskı (DSM-III-R). Washington, DC: American Psychiatric Association Press.
9. American Psychiatric Association (APA) (1994), Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4. baskı (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association Press.
10. Andreazza AC, Noronha Frey B, Erdtmann B ve ark. (2007), DNA damage in bipolar disorder. *Psychiatry Res*, 153:27-32.

11. Aspide R, Gironi Carnevale UA, Sergeant JA ve ark. (1998), Non-selective attention and nitric oxide in putative animal models of attention-deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Res*, 95:123-133.
12. Bakkaloğlu B (2007), Otistik bozuklukta antioksidan enzim ve antioksidan vitamin düzeyleri. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, Ankara.
13. Barkley RA (2006), History. Attention deficit hyperactivity disorder. "A Handbook for Diagnosis and Treatment" 3. baskı içinde. RA Barkley (ed). New York: Guilford Pres, s:3-75
14. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH ve ark. (2002), Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA*, 288(6):728-737.
15. Biederman J (2005), Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective over-view. *Biol Psychiatry*, 57(11):1215-1220.
16. Biederman J, Faraone SV, Taylor A ve ark. (1998), Diagnostic continuity between child and adolescent ADHD: Findings from a longitudinal clinical sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 37(3):305-313.
17. Blakely S, Herbert A, Collins M. ve ark. (2003), Lutein interacts with ascorbic acid more frequently than with alpha-tocopherol to alter biomarkers of oxidative stress in female Zucker obese rats. *J Nutr*, 133(9):2838-2844.
18. Brent JA, Rumack HH (1993), Role of free radicals in toxic hepatic injury. *J Clinical Toxicology*, 49:481-493.
19. Brookes KJ, Chen W, Xu X ve ark. (2006), Association of fatty acid desaturase genes with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 60:1053-1061.
20. Bulut M, Selek S, Gergerlioglu HS ve ark. (2007), Malondialdehyde levels in adults attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychiatry Neurosci*, 32(6):435-438.
21. Burd L, Klug MG, Coumbe MJ ve ark. (2003), Children and adolescents with attention deficit-hyperactivity disorder: 1. Prevalence and cost of care. *J Child Neurol*, 18(8):555-561.
22. Burgess JR (1998), Attention deficit hyperactivity disorder; observational and interventional studies. NIH workshop on omega-3 essential fatty acids in psychiatric disorder; National Institutes of Health, Bethesda, USA, Sept 2-3.

23. Burton G, Traber M (1990), Vitamin E: Antioxidant activity biokinetics and bioavailability. *J Annu Rev Nutr*, 10:357–382.
24. Byun H, Yang J, Lee M ve ark. (2006), Psychiatric comorbidity in Korean children and adolescents with ADHD: Psychopatology according to subtype. *Yonsei Medikal Journal*, 47(1):113-121.
25. Bülbul F (2008), Şizoaffectif Bozukluklu hastalarda oksidatif metabolizmanın değerlendirilmesi. Gaziantep Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, Gaziantep.
26. Canat S (1998), Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. “Psikiyatri Temel Kitabı” 1. baskı içinde. Güleç C, Köroğlu E (ed). Ankara: Hekimler Yayın Birliği, s:1119-1131.
27. Castellanos FX, Rapoport JL (1992), Etiology of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am*, 1:373-384.
28. Ceballos L, Triver JM, Nicole A (1992), Age corralated modifications of cupper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activies in human erythrocytes. *J Clin Chem*, 36:66–70.
29. Ceylan MF (2009), Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde oksidan ve antioksidan paremetrelerin araştırılması. Gazi Üniversitesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, Ankara.
30. Chauhan A, Chauhan V, Brown WT ve ark. (2004), Oxidative stress in autism: Increased lipid peroxidation and reduced serum levels of ceruloplasmin and transferrin-the antioxidant proteins. *Life Sci*, 75:2539–2549.
31. Cheon KA, Ryu YH, Kim YK ve ark. (2003), Dopamine transporter density in the basal ganglia assessed with IPT SPECT in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 30:306–311.
32. Corkum P, Rimer P, Schachar R (1999), Parental knowledge of attention-deficit hyperactivity disorder and opinions of treatment options: impact on enrollment and adherence to a 12-month treatment trial. *Can J Psychiatry*, 44(10):1043-1048.
33. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M ve ark. (2003), Oxidative DNA damage: Mechanisms, mutation, and disease. *Faseb J*, 17:1195-1214.
34. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T (1997), Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 3(4):92-95.

35. Çuhadaroğlu Çetin F, Ulay T, Dinç G, Tüzün Z ve ark. (2007), Çocuklukta dikkat eksikliği hiperaktivite rahatsızlığı (DEHR) tanısı almış olan ergenlerde psikiyatrik komorbidite. HÜTF Bilimsel araştırmalar birimi destekli tamamlanmış proje, Proje no : 0501101008, Ankara.
36. Derin D, Yazıcı A, Erkoç Ş (2001), Şizofrenik bozukluğu olan hastalarda serbest radikal metabolizması ve nonenzimatik antioksidan savunma elemanlarının incelenmesi. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 11:174-182.
37. Dewey D, Kaplan BJ, Crawford SG ve ark. (2002), Developmental coordination disorder: associated problems in attention, learning and psychosocial adjustment. Hum Mov Sci, 21(5-6):905-918.
38. Dizdaroğlu M (1999), Mechanisms of oxidative DNA damage; Lesion and their measurement. Kluwer Academic/Plenum Publishers, 302:67-87.
39. Dröge W (2002), Free radicals in the physiological control of cell function. Physiol Rev, 82: s.48.
40. Dulcan M, Martini DR, Lake MB (2003), Concise guide to child and adolescent psychiatry. American Psychiatric Publishing, s:23-63.
41. Dunn DW (2006), Attention deficit hyperactivity disorder, attention problems and epilepsy. "Psychiatric Issues in Epilepsy: A Practical Guide to Diagnosis and Treatment" 2. baskı içinde. Ettinger AE, Kanner AM (ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, s: 236-251
42. El-Faddagh M, Laucht M, Maras A ve ark. (2004), Association of dopamine D4 receptor (DRD4) gene with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in a highrisk community sample: a longitudinal study from birth to 11 years of age. J Neural Transmis, 111(7):883-889.
43. Ellison-Wright I, Ellison-Wright Z, Bullmore E (2008), Structural brain change in attention deficit hyperactivity disorder identified by meta-analysis. BMC Psychiatry, 30(8):51.
44. Ercan ES, Aydın C (2007), Çocuklarda ve erişkinlerdeki belirtileri. "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Özellikleri-Tedavisi" 14. baskı içinde. İstanbul: Gendaş A. Ş, s:41-61.
45. Erel O (2004a), A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. Clin Biochem, 37:112-119.
46. Erel O (2004b), A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. Clin Biochem, 37:277-285.

47. Erel O (2005), A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*, 38:1103-1111.
48. Faraone SV, Biederman J (2000), Nature, nurture, and attention deficit hyperactivity disorder. *Dev Rev*, 20:568–81.
49. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE ve ark. (2005), Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 57(11):1313–1323.
50. Faraone S, Biederman J (1998), Neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 44:951–958.
51. Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C ve ark. (2003), The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry*, Jun 2(2):104-113.
52. Faraone SV, Biederman J, Weiffenbach B ve ark. (1999), Dopamine D4 gene 7-repeat allele and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 156(5):768-770.
53. Frey BN, Andreazza AC, Kunz M ve ark. (2007), Increased oxidative stress and DNA damage in bipolar disorder: a twin-case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31:283–285.
54. Geller D, Biederman J, Griffin S ve ark. (1996), Comorbidity of juvenile obsessive-compulsive disorder with disruptive behavior disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35:1637-1646.
55. Gergerlioglu HS, Savaş HA, Bulbul F ve ark. (2007), Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31:697-702.
56. Global ADHD Working Group (2005), Global Consensus on ADHD/HKD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 14:127-137.
57. Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, Çengel Kültür SE, Akdemir D, Taner Y (2004), Okul çağı çocukları için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşe çizelgesi şimdi ve yaşam boyu versiyonu – Türkçe versiyonu'nun (ÇDSG-SY-T) geçerlilik ve güvenirliği. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 11(3):109-116.
58. Grammatikopoulos G, Pignatelli M, D'Amico F ve ark. (2002), Selective inhibition of neuronal nitric oxide synthesis reduces hyperactivity and increases non-selective attention in the naples high-excitability rat. *Behav Brain Res*, 130:127-132.

59. Green WH (1995), The treatment of attention deficit hyperactivity disorder with nonstimulant medications. *Child Adolesc Psychiatric Clin North Am*, 4:169-195.
60. Guemori L, Arthur Y, Herbeth B (1991), Biological variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase in blood. *Clin Chem*, 37:1932-1937.
61. Haddad JJ (2004), Oxygen sensing and oxidant/redox-related pathways. *Biochem Biophys Res Commun*, 316:969-977.
62. Halliwell B (1996), Antioxidants in human health and disease. *Annu Rev Nutr*, 16:33-50.
63. Halliwell B (1994), Free radicals, anti oxidants, and human disease: Curiosity, cause, or consequence? *The Lancet*, 344:721-724.
64. Halliwell Barry (2006), Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiology*, 141:312-322.
65. Halliwell B, Gutteridge JMC (2000), Free radicals and antioxidants in the year 2000: A historical look to the future. *Ann N Y Acad Sci*, 899:136-147.
66. Halliwell B (1991), Reactive oxygen species in living systems: Source, biochemistry and role in human disease. *Am J Med*, 91:14–22.
67. Harris ED (1992), Regulation of antioxidant enzymes. *Faseb J*, 6:2675-83.
68. Hawkins CL, Pattison DI, Davies MJ (2003), Hypochlorite-induced oxidation of amino acids, peptides and proteins. *Amino Acids*, 25:259-274.
69. Hurtig T, Ebelling H, Taanila A ve ark. (2007), ADHD symptoms and subtypes: relationship between childhood and adolescent symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 46(12):1605-13.
70. Jain SK (1984), The accumulation of malonyldialdehyde, a product of fatty acid peroxidation, can disturb aminophospholipid organization in the membrane bilayer of human erythrocytes. *J Biol Chem*, 259:3391–3394.
71. Jensen SJK (2003), Oxidative stress and free radicals. *Journal of Molecular Structure*, 666:387-392.

72. Jensen PS, Martin D, Cantwell, DP (1997), Comorbidity in ADHD: implications for research, practice, and DSM-V. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(8):1065-1079.
73. Johnson M, Ostlund S, Fransson G, ve ark. (2009), Omega-3/omega-6 fatty acids for attention deficit hyperactivity disorder: a randomized placebo-controlled trial in children and adolescents. *J Atten Disord*, Mar 12(5):394-401.
74. Joshi K, Lad S, Kalea M ve ark. (2006), Supplementation with flax oil and vitamin C improves the outcome of attention deficit hyperactivity disorder. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 74:17-21.
75. Kaufman J, Birmaher B, Brent D ve ark. (1997), Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(7):980-988.
76. Kaplan HI, Sadock BJ, Greeb JA (1994), Attention-deficit disorders. "Synopsis of Psychiatry" 7. baskı içinde. Kaplan HI, Sadock BJ (ed). Baltimore: Williams and Wilkins, s:1063-1069.
77. Kayalı R, Çakatay U (2004), Protein oksidasyonunun ana mekanizmaları, *Cerrahpaşa J Med*, 35:83-89.
78. Kelly DP, Aylward GP (1992), Attention deficits in school-aged children and adolescents. Current issues and practice. *Pediatr Clin North Am*, 39 (3):487-512.
79. Khan MM, Evans DR, Gunna V ve ark. (2002), Reduced erythrocyte membrane essential fatty acids and increased lipid peroxides in schizophrenia at the never-medicated first-episode of psychosis and after years of treatment with antipsychotics. *Schizophr Res*, 58:1-10.
80. Kılınç K, Kılınç A (2002), Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp dergisi*, 33:110-118.
81. Kim BN, Lee JS, Cho SC, Lee DS (2001), Methylphenidate increased regional cerebral blood flow in subjects with attention deficit/hyperactivity disorder. *Yonsei Med J*, 42:19-29.
82. Kosecik M, Erel O, Sevinc E ve ark (2005), Increased Oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol*, 100:61-64.
83. Kovacs M, Paulauskas S, Gatsonis C, Richardds C (1988), Depressive disorders in childhood: A longitudinal study of comorbidity with and risk for conduct disorders. *J Affect Disord*, 15:205-217.

84. Kowaltowski AJ, de Souza-Pinto NC, Castilho RF ve ark. (2009), Mitochondria and reactive oxygen species. *Free Radic Biol Med*, 47(4):333-343.
85. Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E ve ark. (2002), Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology*, 46:27-32.
86. Kuppusamy UR, Dharmani M, Kanthimathi MS ve ark. (2005), Antioxidant enzyme activities of human peripheral blood mononuclear cells exposed to trace elements. *Biol Trace Elem Res*, 106:29-40.
87. Lai CC, Huang W, Askari A ve ark. (1994), Differential regulation of superoxide dismutase in copper deficient rat organs. *Free Radic Biol Med*, 16:613-620.
88. Langley K, Rice F, van den Bree MB ve ark. (2005), Maternal smoking during pregnancy as an environmental risk factor for attention-deficit hyperactivity disorder behaviour. A review. *Minerva Pediatr*, 57(6):359-371.
89. Lazzaro I, Gordon E, Whitmont S ve ark. (1998), Quantitative EEG activity in adolescent attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Electroencephalogr*, 29:37-42.
90. Li D, Sham PC, Owen MJ ve ark. (2006), Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Hum Mol Genet*, 15(4):2276-2284.
91. Liebert J, Matlawska I, Bylka W ve ark. (2005), Protective effect of *aquilegia vulgaris* on APAP induced oxidative stress in rats. *J Ethnopharm*, 97:351-358.
92. Lou HC, Andresen J, Steinberg B ve ark. (1998), The striatum in a putative cerebral network activated by verbal awareness in normals and in ADHD children. *Eur J Neurol*, 5:67-74.
93. Machado-Vieira R, Andreazza AC, Viale CI ve ark. (2007), Oxidative stress parameters in unmedicated and treated bipolar subjects during initial manic episode: a possible role for lithium antioxidant effects. *Neurosci Lett*, 421:33-36.
94. Mahadik SP, Mukherjee S (1996), Free radical pathology and antioxidant defense in schizophrenia: a review. *Schizophrenia Res*, 19:1-17.
95. Marletta MA (1993), Nitric oxide synthase structure and mechanism. *J Biol Chem*, 268:123-125.

96. Matsuura M, Ojubo Y, Toru M, Kojima ve ark. (1993), A cross national EEG study of children with emotional and behavioural problems: A WHO collaborative study in the Western Pacific region. *Biol Psychiatry*, 34:52–58.
97. McCord JM, Edeas MA (2005), SOD, oxidative stress and human pathologies: a brief history and a future vision. *Biomed Pharmacother*, 59(4):139-142.
98. Mccord JM (1993), Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem*, 26:351–357.
99. Michiels C, Raes M, Toussaint O ve ark. (1994), Importance of Seglutathione peroxidase, catalase, Cu-Zn superoxide dismutase for cell survival against oxidative stress. *Free Radic Biol Med*, 17:235-248.
100. Minder B, Das Smaal EA, Brand EF ve ark. (1994), Exposure to lead and specific attentional problems in schoolchildren. *J Learn Disabil*, 27:393–399.
101. Moncada S, Palmer RMJ, Higs EA (1991), Nitric oxide: Physiology, patophysiology, and pharmacology. *J Pharmacol Review*, 43:109-137.
102. Montiel-Nava C, Pena JA, Montiel-Barbero ve ark. (2008), Prevelance rates of attention deficit hyperactivity disorder in a school sample of venezuelan children. *Child Psychiatry Hum Dev*, 39:311-322.
103. Motavallı, MN (1994), Kentsel kesimdeki Türk ilkokul çocuklarında dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu sıklığının incelenmesi. İstanbul Üniveresitesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Üst ihtisas tezi, İstanbul.
104. Mukherjee S, Mahadik SP, Scheffer R ve ark. (1996), Impaired antioxidant defense at the onset of psychosis. *Schizophrenia Res*, 19:19-26.
105. Nordberg J, Arner ES (2001), Reactive oxygen species; antioxidants and the mammalian thioredoxin system. *Free Radic Biol Med*, 31 (11):1287-1312.
106. Notarjan D (1994), Oxidants and signal transduction in vasler endothelium. *J Clin Med*, 125:26–37.
107. Novo E, Parola M (2008), Redox mechanisms in hepatic chronic wound healing and fibrogenesis. *Fibrogenesis & Tissue Repair*, 13(1):5.

108. Pasca SP, Nemes B, Vlase L ve ark. (2006), High levels of homocysteine and low serum paraoxonase 1arylesterase activity in children with autism. *Life Sci*, 78:2244–2248.
109. Plichta MM, Vasic N, Wolf C ve ark. (2009), Neural hyporesponsiveness and hyperresponsiveness during immediate and delayed reward processing in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 65(1): 7-14.
110. Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW ve ark. (2006), The Texas children's medication algorithm project: revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 45(6):642-657.
111. Polanczyk G, Jensen P (2008), Epidemiologic considerations in atteintion deficit hyperactivity disorder: a review and update. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am*, 17:245-260.
112. Polanczyk G, Lima MS, Horta BL ve ark. (2007), The worlwide prevalence of adhd: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*, 62 (11):1275-1278.
113. Pryor WA, Houk KN, Foote CS ve ark. (2006), Free radical biology and medicine: It is a gas, man! *AJP-Regul Integr Comp Physiol*, 21:491-511.
114. Rao AV, Ray MR, Rao LG (2006), Lycopene. *Adv Food Nutr Res*, 51:99-164.
115. Reddy RD, Yao JK (1996), Free radical pathology in schizophrenia:a review. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 55:33-43.
116. Rice-Evans C (1995), Oxidative stress, lipoproteins and cardiovascular dysfunction. "Free Radicals and Antioxidants in Normal and Pathological Processes" 2. baskı içinde. Rice-Evans C, Bruckdorfer KR (ed). Cambridge: Portland Press Ltd, s:1-33.
117. Richardson AJ (2006), Omega-3 fatty acids in ADHD and related neurodevelopmental disorders. *Int Rev Psychiatry*, 18(2):155-172.
118. Richardson AJ, Puri BK (2002), A randomized double-blind, placebo-controlled study of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on ADHD-related symptoms in children with specific learning difficulties. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 26(2):233-239.
119. Richardson AJ, Montgomery P (2005), The Oxford-Durham study: a randomized, controlled trial of dietary supplementation with fatty acids in

- children with developmental coordination disorder. *Pediatrics*, 115(5):1360-1366.
120. Savaş HA, Gergerlioglu HS, Armutcu F ve ark. (2006), Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolar patients: impact of past episodes. *World J Biol Psychiatry*, 7:51-55.
  121. Savaşır I, Şahin N (1995), Wechsler çocuklar için zekâ ölçeği (WISC-R) el kitabı. Ankara: Türk Psikologlar Derneği Yayınları.
  122. Scandalios JG (2002), The rise of ROS. *TRENDS in Biochemical Sciences*, 27:483-486.
  123. Selek S (2007), Erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu hastalarında oksidatif metabolizmanın değerlendirilmesi. Gaziantep Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, Gaziantep.
  124. Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS ve ark. (2008), Oxidative imbalance in adult attention deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psycho*, 79(2): 256-259.
  125. Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS ve ark. (2008), The course of nitric oxide and superoxide dismutase during treatment of bipolar depressive episode. *J Affect Disord*, 107(1-3):89-94.
  126. Sencer E ve Orhan Y (2005), Vitaminler. "Klinik Beslenme" 1. baskı içinde. Sencer E ve Orhan Y (ed). Çapa-istanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, s:166-170, 176-187, 208-212.
  127. Shaffer D (1994), Attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Psychiatry*, 151(5):633-638.
  128. Shaw P, Lerch J, Greenstein D ve ark. (2006), Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attentiondeficit / hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 63(5):540–549.
  129. Shaywitz SE, Cohen DJ, Shaywitz BA (1980), Behavior and learning difficulties in children of normal intelligence born to alcoholic mothers. *J Pediatr*, 96:978-982.
  130. Shidhu P (2004), Protective role of zinc in nickel induced hepatotoxicity in rats. *Chemico-Biol Interact*, 150:199-209.

131. Sies H, Stahl W, Sundquist AR (1992), Antioxidants function of vitamins E and C, beta carotene and other carotenoids. *Ann NY Acad Sci*, 30(669): 7–20.
132. Slotkin TA, MacKillop EA, Rudder CL ve ark. (2007), Permanent, sex-selective effects of prenatal or adolescent nicotine exposure, separately or sequentially, in rat brain regions: indices of cholinergic and serotonergic synaptic function, cell signaling, and neural cell number and size at 6 months of age. *Neuropsychopharmacology*, 32:1082-1097.
133. Smith AB, Taylor E, Brammer M ve ark. (2008), Reduced activation in right lateral prefrontal cortex and anterior cingulate gyrus in medication-naïve adolescents with attention deficit hyperactivity disorder during time discrimination. *J Child Psychol Psychiatry*, 49(9):977-985.
134. Söğüt S, Zoroglu SS, Ozyurt H ve ark. (2003), Changes in nitric oxide levels and antioxidant enzyme activities may have a role in the pathophysiological mechanisms involved in autism. *Clin Chim Acta*, 331: 111-117.
135. Sözmen EY (2002), Yaşlanma biyokimyası. “İnsan Biyokimyası” 1. baskı içinde. Onat T, Emerk K, Sözmen EY (ed). Ankara: Palme yayıncılık. s: 665-674.
136. Spencer TJ, Biederman J, Mick E (2007), Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *J Pediatr Psychol*, 32(6):631-642.
137. Spencer TJ, Biederman J, Ciccone PE ve ark. (2006), PET study examining pharmacokinetics, detection and likeability, and dopamine transporter receptor occupancy of short- and long-acting oral methylphenidate. *American Journal of Psychiatry*, 163(3):387-395.
138. Spetie L ve Arnold LE (2007), Attention deficit hyperactivity disorder. “Lewis’s Child and Adolescent Psychiatry a Comprehensive Textbook” içinde. Martin A, Volkmar FR (ed). Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, s:623-645
139. Sprich S, Biederman J, Crawford MH ve ark. (2000), Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39(11):1432-1437.
140. Stahl SM (2003), Neurotransmission of cognition, part 3. Mechanism of action of selective NRIs: both dopamine and norepinephrine increase in prefrontal cortex. *J Clin Psychiatry*, 64(3):230-231.

141. Starobrat-Hermelin B (1998), The effect of deficiency of selected bioelements on hyperactivity in children with certain specified mental disorders. *Ann Acad Med Stetin*, 44:297-314.
142. Strauss AA, Lehtinen LE (1947), *Psychopathology and Education in the Brain Injured Child*. New York, Grune & Stratton.
143. Swain J, Scahill L, Lombroso P ve ark. (2007), Tourette syndrom and tic disorder: A decade of progress. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 46(8):947-968.
144. Szatmari P, Saigal S, Rosenbaum P ve ark. (1990), Psychiatric disorders at five years among children with birthweights less than 1000g: a regional perspective. *Dev Med Child Neurol*, 32:954-962.
145. Szobot CM, Rohde LA, Bukstein O (2007), Is attention deficit/hyperactivity disorder associated with illicit substance use disorders in male adolescents? A community-based case-control study. *Addiction*, 102(7):1122-1130.
146. Şener Ş, Dereboy Ç, Dereboy İF ve ark. (1995), Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği Türkçe uyarlaması-1. *Turk J Child Adolesc Ment Health*, 2:131-141.
147. Şenol S, İşeri E, Şener Ş (2006), Çocuk ve ergenlerde görülen ruhsal bozukluklar. "Ruhsal Hastalıklar" 3. baskı içinde. N Yüksel (ed). Ankara: MN Medikal& Nobel Tıp Kitap Sarayı, s:529-604.
148. Thapar A, Holmes J, Poulton K ve ark. (1999), Genetic basis of attention deficit and hyperactivity. *Br J Psychiatry*, 174:105-111.
149. Turgay A (2004), Aggression and disruptive behavior disorders in children and adolescents. *Expert Rev Neurother*, 4(4):623-632.
150. Turgay A (2008), Psikostimulanlar. "Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı" 1. baskı içinde. Çuhadaroğlu Çetin F. ve ark (ed). Ankara: Hekimler Yayın Birliği, s:647-660.
151. Türkbay T, Söhmen T (2000), Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. *Psikiyatri Dünyası*, 4(2):57-63.
152. Valera EM, Faraone SV, Murray KE ve ark. (2007), Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 61(12):1361-1369.

153. Valko M, Leibfritz D, Moncol J ve ark. (2007), Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*, 39:44-84.
154. Varol Tas F, Guvenir T, Tas G ve ark. (2006), Nitric oxide levels in disruptive behavioral disorder. *Neuropsychobiology*, 53:176-180.
155. Wasowics W, Neve S, Peretz A (1993), Optimized steps in fluorometric determination of thiobarbituric acid reactive substances in serum: importance of extraction pH and influence of sample preservation and storage. *Clin Chem*, 39:2522-2526.
156. Wechsler D (1974), WISC-R, manual for the Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised. New York (US): Psychological Corporation.
157. Weis M, Weis G (2002), Attention deficit hyperactivity disorder. "Child and Adolescent Pschiatry" 3. baskı içinde. Lewis M (ed). Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, s:645-670.
158. Wender EH (1986), The food additive-free diet in the treatment of behavior disorders: a review. *J Dev Behav Pediatr*, 7(1):35-42.
159. World Health Organization (WHO) (1965), International statistical classification of diseases and related health problems. 9. Revizyon (ICD-9). Geneva: World Health Organization.
160. World Health Organization (WHO) (1992), International statistical classification of diseases and related health problems. 10. Revizyon (ICD-10). Geneva: World Health Organization.
161. Yang B, Chan RC, Jing J ve ark. (2007), Ameta-analysis of association studies between the 10-repeat allele of a VNTR polymorphism in the 30-UTR of dopamine transporter gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 144B(4):541-550.
162. Yanik M, Vural H, Tutkun H ve ark. (2004), The role of the arginine nitric oxide pathway in the pathogenesis of bipolar affective disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 254:43-47.
163. Yao JK, Reddy R, McElhinny LG ve ark. (1998), Effects of haloperidol on antioxidant defense system enzymes in schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 32:385-391.
164. Yargıç İ, Alyanak Özdemiroğlu F (2008), Erişkinlerde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. "Güncel Klinik Psikiyatri" 1. baskı içinde. Asimetrik Parelel, s:477-492.

165. Yorbık O, Cansever A, Söhmen T (2002a), Otizmde nöronal görüşler. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi, 9:118-127.
166. Yorbık O, Sayal A, Akay C (2002b), Investigation of antioxidant enzymes in children with autistic disorder. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 67:341-343.
167. Yorbık Ö, Olgun A, Kırmızıgül P ve ark. (2004), Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan erkek çocuklarda plazma çinko ve bakır düzeyleri. Klinik Psikiyatri, 7:80-84.
168. Yu BP (1994), Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. Physiol Rev, 74 (1):139-162.
169. Yumru M, Savas HA, Kalenderoglu A ve ark. (2009), Oxidative imbalance in bipolar disorder subtypes: a comparative study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 33(6):1070-1074.
170. Zametkin AJ, Nordahl TE, Gross Mn ve ark. (1990), Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. N Engl J Med, 323:1361–1366.
171. Zametkin AJ, Liebenauer LL, Fitzgerald GA ve ark. (1993), Brain metabolism in teenagers with attention-deficit hyperactivity disorder. Arch Gen Psychiatry, 50:333-340.
172. Zoroğlu SS, Herken H, Yurekli M ve ark. (2002), The possible pathophysiological role of plasma nitric oxide and adrenomedullin in schizophrenia. J Psych Research, 36:309-315.
173. Zoroğlu SS, Yurekli M, Meram I ve ark. (2003), Pathophysiological role of nitric oxide and adrenomedullin in autism. Cell Biochem Funct, 21:55-60.
174. Zoroğlu SS, Armutcu F, Ozen S ve ark. (2004), Increased oxidative stress and altered activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes in autism. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 254:143–147.

## EKLER

### EK 1: Hollingshead-Redich Ölçeği

#### Hollingshead-Redich Ölçeği

Ailenin (Ebeveynin) Sosyoekonomik-Sosyokültürel Düzeyi Her iki ebeveynin de meslek ve eğitim durumlarını esas alan, standart Hollingshead- Redich Ölçeğini kullanarak sosyoekonomik sosyokültürel düzeyi özetleyin (belirleyin). Bu belirli bir süre için ulaşılmış en üst düzeyi yansıtan “genel ya da “gestalt” bir ölçüm olacaktır. Eger beklenmedik durumlar meydana gelmişse bunu not ediniz (örneğin; baba uzun yıllar büyük bir şirketin yöneticisi iken ağır bir depresyon nedeni ile elli yaşından sonra işsiz kalmışsa. Bu örnek bir miktar şüphe ile Kesinlik arz etmeden “1” şeklinde kodlanmalıdır).

|                                                                               |   |
|-------------------------------------------------------------------------------|---|
| -Varlıklı, eğitilmiş toplumsal katmanda aile                                  | 1 |
| -Üniversite eğitimi almış, meslek sahibi ya da yüksek idari konumda anne-baba | 2 |
| -Küçük iş adamı, beyaz yakalı ya da vasıflı işçi, lise mezunu anne-baba       | 3 |
| -Yarı vasıflı işçi, lise düzeyinin altında eğitilmiş anne-baba                | 4 |
| -Yarı vasıflı işçi, eğitimsiz, ilk okul düzeyinde eğitilmiş anne-baba         | 5 |
| -Bilinmeyen                                                                   | 9 |

## EK 2: Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği

### ÖĞRETMEN DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

Öğrencinin Adı Soyadı:

Tarih: / /

Öğretmenin Adı Soyadı:

Okulu:

Sınıfı:

|                                                                                | Hiçbir zaman | Nadiren | Sıklıkla | Her zaman |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------|----------|-----------|
| 1. Kıpır kıpırdır, yerinde duramaz.                                            | ( )          | ( )     | ( )      | ( )       |
| 2. Zamansız ve uyumsuz sesler çıkarır.                                         | ( )          | ( )     | ( )      | ( )       |
| 3. İstekleri hemen yerine getirilmelidir.                                      | ( )          | ( )     | ( )      | ( )       |
| 4. Bilmiş tavırları vardır. Bilgiçlik taslar.                                  | ( )          | ( )     | ( )      | ( )       |
| 5. Aniden parlar, ne yapacağı belli olmaz.                                     | ( )          | ( )     | ( )      | ( )       |
| 6. Eleştiriyi kaldıramaz.                                                      | ( )          | ( )     | ( )      | ( )       |
| 7. Dikkati dağınıktır. Uzun süre sürdüremez.                                   | ( )          | ( )     | ( )      | ( )       |
| 8. Diğer çocukları rahatsız eder.                                              | ( )          | ( )     | ( )      | ( )       |
| 9. Hayallere dalar.                                                            | ( )          | ( )     | ( )      | ( )       |
| 10. Somurtur, surat asar.                                                      | ( )          | ( )     | ( )      | ( )       |
| 11. Bir anı bir anını tutmaz, duyguları çabuk değişir.                         | ( )          | ( )     | ( )      | ( )       |
| 12. Kavgacıdır.                                                                | ( )          | ( )     | ( )      | ( )       |
| 13. Büyüklerinin sözünden çıkmaz.                                              | ( )          | ( )     | ( )      | ( )       |
| 14. Hareketlidir, durmak oturmak bilmez.                                       | ( )          | ( )     | ( )      | ( )       |
| 15. Heyecana kapılıp, düşünmeden hareket eder.                                 | ( )          | ( )     | ( )      | ( )       |
| 16. Öğretmenin ilgisi hep üzerinde olsun ister.                                | ( )          | ( )     | ( )      | ( )       |
| 17. Görüldüğü kadarıyla, arkadaş grubuna alınmıyor.                            | ( )          | ( )     | ( )      | ( )       |
| 18. Görüldüğü kadarıyla, başka çocuklar tarafından kolaylıkla yönlendiriliyor. | ( )          | ( )     | ( )      | ( )       |
| 19. Oyun kurallarına uymaz, mızıkçıdır.                                        | ( )          | ( )     | ( )      | ( )       |
| 20. Görüldüğü kadarıyla, liderlik özelliği yoktur.                             | ( )          | ( )     | ( )      | ( )       |
| 21. Başladığı bir işin sonunu getiremez.                                       | ( )          | ( )     | ( )      | ( )       |
| 22. Olduğundan daha küçükmüş gibi davranır.                                    | ( )          | ( )     | ( )      | ( )       |
| 23. Hatalarını kabul etmez, suçu başkalarının üzerine atar.                    | ( )          | ( )     | ( )      | ( )       |
| 24. Diğer çocuklarla iyi geçinemez.                                            | ( )          | ( )     | ( )      | ( )       |
| 25. Sınıf arkadaşlarıyla yardımlaşmaz.                                         | ( )          | ( )     | ( )      | ( )       |
| 26. Zorluklardan hemen yılar.                                                  | ( )          | ( )     | ( )      | ( )       |
| 27. Öğretmenle işbirliğine girmez.                                             | ( )          | ( )     | ( )      | ( )       |
| 28. Zor öğrenir.                                                               | ( )          | ( )     | ( )      | ( )       |

### EK 3: Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği

#### ANABABA DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

| Adı Soyadı:                                                                                | Tarih:       | /       | /        |       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------|----------|-------|
|                                                                                            | Hiçbir zaman | Nadiren | Sıklıkla | Her 2 |
| 1. Eli boş durmaz, sürekli birşeylerle (tırnak, parmak, giysi gibi...) oynar.              | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 2. Büyüklere karşı arsız ve küstah davranır.                                               | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 3. Arkadaşlık kurmada ve sürdürmede zorlanır.                                              | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 4. Çabuk heyecanlanır, ataktır.                                                            | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 5. Herşeye karışır ve yönetmek ister.                                                      | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 6. Birşeyler çiğner veya emer (parmak, giysi gibi)                                         | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 7. Sık sık ve kolayca ağlar.                                                               | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 8. Her an sataşmaya hazırdır.                                                              | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 9. Hayallere dalar.                                                                        | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 10. Zor öğrenir.                                                                           | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 11. Kıpır kıpırdır, tez canlıdır.                                                          | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 12. Ürkektir (yeni durum, insan ve yerlerden).                                             | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 13. Yerinde duramaz, her an harekete hazırdır.                                             | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 14. Zarar verir.                                                                           | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 15. Yalan söyler, masallar uydurur.                                                        | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 16. Utangaçtır.                                                                            | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 17. Yaştlarından daha sık başını derde sokar.                                              | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 18. Yaştlarından farklı (çocuksu, zor anlaşılır, kekeleyerek gibi...) konuşur.             | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 19. Hatalarını kabullenmez, başkalarını suçlar.                                            | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 20. Kavgacıdır.                                                                            | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 21. Somurtkan ve asık suratlıdır.                                                          | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 22. Çalma huyu vardır.                                                                     | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 23. Söz dinlemez ya da isteksiz ve zoraki dinler.                                          | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 24. Başkalarına göre endişelidir. (yalnız kalma , hastalanma, ölüm gibi konularda)         | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 25. Başladığı bir işin sonunu getiremez.                                                   | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 26. Hassastır, kolay incinir.                                                              | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 27. Kabadaiılık taslar, başkalarını rahatsız eder.                                         | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 28. Tekrarlayıcı, durduramadığı hareketleri vardır.                                        | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 29. Kaba ve acımasızdır.                                                                   | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 30. Yaşına göre daha çocuksudur.                                                           | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 31. Dikkati kolay dağılır ya da uzun süre dikkatini toplayamaz.                            | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 32. Baş ağrıları olur.                                                                     | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 33. Ruh halinde ani ve göze batan değişiklikler olur.                                      | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 34. Kurallar ve kısıtlamalardan hoşlanmaz ve uymaz.                                        | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 35. Sürekli kavg eder.                                                                     | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 36. Kardeşleriyle iyi geçinemez.                                                           | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 37. Zora gelemmez.                                                                         | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 38. Diğer çocukları rahatsız eder.                                                         | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 39. Genelde hoşnutsuz bir çocuktur.                                                        | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 40. Yeme sorunları vardır.(sofradan sık sık kalkar, iştahsızdır gibi...)                   | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 41. Karın ağrıları olur.                                                                   | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 42. Uyku sorunları vardır (uykuya dalamam, erken uyanma, gece kalkma gibi...)              | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 43. Çeşitli ağrı ve sancıları olur.                                                        | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 44. Bulantı kusmaları olur.                                                                | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 45. Aile içinde daha az kayırdıldığını düşünür.                                            | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 46. Övünür böbürlenir.                                                                     | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 47. İtilip kakılmaya müsaittir.                                                            | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |
| 48. Dışkılama sorunları vardır (sık ishal, kabızlık, düzensiz tuvalet alışkanlığı gibi...) | ( )          | ( )     | ( )      | ( )   |

## **EK 4: Çocuk Ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama Ve Değerlendirme Ölçeği**

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

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

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

**SOYADI:**

**ADI:**

**YAŞ:**

**CİNSİYET:**

**BUGÜNÜN TARİHİ:**

**FORMU DOLDURAN KİŞİNİN ÇOCUK / GENCE OLAN YAKINLIĞI:**

---

Telif hakkı Integrative Therapy Institute'a aittir. Dr.Atilla Turgay'ın izni ile kullanılmaktadır. Atilla Turgay M.D. , Clinical Director, Scarborough General Hospital, Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health Division

## I.BÖLÜM

## A.DİKKATSİZLİK

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

IA bölümünde karşılanan ölçüt sayısı

...../

IA bölümünden alınan toplam puan

...../

## B.AŞIRI HAREKETLİLİK- DÜRTÜSELLİK

### AŞIRI HAREKETLİLİK

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

### DÜRTÜSELLİK

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

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

## II. BÖLÜM

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

II bölümde karşılanan ölçüt sayısı

...../8

II bölümde alınan toplam puan

...../24

## EK 5: Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI)

Hastanın Adı-Soyadı:  
Yaş-Cinsiyet:

Tarih:  
Değerlendirici:

### KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)

#### Hasta Şiddeti:

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

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

#### Düzelme:

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

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

#### Yan Etki Şiddeti:

Bu maddeyi sadece ilaç etkisini göz önüne alarak değerlendiriniz. İyi ifade eden seçeneği işaretleyiniz.

1. Hiç yok
2. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor.
3. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor
4. Terapötik etkinin yaralarını göz ardı ettirecek düzeyde etkiliyor.