

T.C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI

VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TANISI
OLAN ÇOCUKLARDA ANJİYOTENSİN I, II, III, ALAMANDİN PEPTİD,
ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM (ACE), NADPH OKSİDAZ
ENZİM SERUM DÜZEYLERİ VE ETYOPATOGENEZDEKİ YERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ÇİĞDEM TANRIVERDİ

TEZ DANIŞMANI

DR. ÖĞR. ÜYESİ ÖMER BAŞAY

DENİZLİ – 2020

T.C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK ve ERGEN RUH SAĞLIĞI

VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TANISI
OLAN ÇOCUKLARDA ANJİYOTENSİN I, II, III, ALAMANDİN PEPTİD,
ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM (ACE), NADPH OKSİDAZ
ENZİM SERUM DÜZEYLERİ VE ETYOPATOGENEZDEKİ YERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ÇİĞDEM TANRIVERDİ

TEZ DANIŞMANI

DR. ÖĞR. ÜYESİ ÖMER BAŞAY

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinasyon Birimi'nin **2019TIPF001** nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ – 2020

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince desteklerini esirgemeyen, bilgi ve birikimleriyle eğitimime katkı sağlayan, güler yüzlü, sıcak tutumları ve sağladıkları çalışma ortamıyla verimli bir asistanlık geçirmemi sağlayan değerli hocalarım Doç. Dr. Gülşen ÜNLÜ'ye, Dr. Öğr. Üyesi. Bürge KABUKÇU BAŞAY'a, Dr. Öğr. Üyesi Ömer BAŞAY'a, Dr. Öğr. Üyesi Ahmet BÜBER'e;

Tez sürecindeki ilgisi, desteği, hoşgörüsü, sonsuz sabrı, yardımları ve katkıları nedeniyle tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi. Ömer BAŞAY'a;

Rotasyon süresince ve daha sonrasında birlikte çalıştığım, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Psikiyatri Anabilim Dalı'nın değerli hocaları Prof. Dr. Nalan KALKAN OĞUZHANOĞLU'na, Prof. Dr. Osman ÖZDEL'e, Prof. Dr. Figen ÇULHA ATEŞCİ'ye, Prof. Dr. Gülfizar VARMA'ya, Prof. Dr. Selim TÜMKAYA'ya ve Psikiyatri Anabilim Dalı'nın tüm değerli çalışanlarına;

Çocuk Nörolojisi rotasyonu boyunca çalışma şansı bulduğum ve bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Prof. Dr. Mehmet Sait OKAN'a;

Birlikte çalışma şansı yakaladığım eşkıdemlilerim Dr. Zeliha TARAKCIO ve Dr. Damla TEZER'e, başta Dr. Hazal MUHSİNOĞLU ve Dr. Elif ÖZSAYGILI olmak üzere birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm Çocuk ve Ergen Psikiyatri asistanı arkadaşlarıma;

Rotasyonum sürecinde birlikte çalışma fırsatı bulduğum, daima desteklerini gördüğüm, birlikte çok şey öğrendiğim Denizli'yi güzelleştiren arkadaşlarım; Dr. Esen ÇİMEN, Dr. Baran SİYİLİ, Dr. Dilşad BİNGÖL ve Dr. Özge KARACA'ya;

Tezimin Biyokimya alanındaki yardımları için Prof. Dr. Süleyman DEMİR'e ve tezimdeki örneklerin biyokimyasal analizinin tüm aşamalarında görev alan Doç.Dr. Rukiye NAR'a;

İstatistikle ilgili süreçte yardımlarından ötürü Dr Öğr Üyesi Hande Şenol'a,
Çalışmaya gönüllü olarak katılan değerli çocuklar ve ailelerine;

Her aşamada sevgisini, desteğini ve anlayışını hissettiğim, yaşamımın her döneminde olduğu gibi tez dönemimde de desteklerini esirgemeyen aileme,

Sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XIII
TABLolar DİZİNİ.....	XIV
ÖZET.....	XVI
ABSTRACT.....	XVII
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	4
DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU.....	4
Tanım.....	4
Tarihçe.....	4
Epidemiyoloji.....	8
Etiyoloji.....	10
Klinik Özellikler.....	18
Tanı Ölçütleri.....	19
Değerlendirme.....	24
Ayırıcı Tanı.....	26
Eşlik Eden Bozukluklar.....	26
Tedavi.....	27
ANJİYOTENSİN SİSTEMİ.....	30
Renin Anjiyotensin Sistemi (RAS) ve Fonksiyonları.....	30
Psikiyatrik Bozukluklar ve Beyin Renin Anjiyotensin Sistemi.....	40
NADPH OKSİDAZ ENZİMİ (NOX).....	44
Psikiyatrik Bozukluklar ve NADPH Oksidaz.....	46
GEREÇ ve YÖNTEM.....	48
ÖRNEKLEM.....	48
Olgu Grubu.....	49
Kontrol Grubu.....	50
YÖNTEM.....	51
GEREÇLER.....	52
Sosyodemografik Veri Formu.....	52
Conners Anne-Baba Derecelendirme Ölçeği (CADÖ):.....	52
Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ):.....	53

Stroop Viktorya Testi.....	53
Memory Span Staircase Testi	54
Biyokimyasal Değerlendirme	54
VERİLERİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRMESİ.....	55
BULGULAR.....	56
KATILIMCILARIN DEMOGRAFİK VERİLERİ	56
Cinsiyet	56
Yaş	56
Kilo, Boy ve Beden kütle indeksi	57
Sistolik ve Diyastolik Kan Basıncı	57
Anne ve Babaların Eğitim Düzeyleri.....	58
Ailedeki Toplam Çocuk Sayısı.....	59
Aile Yapısı	59
Ailenin Gelir Düzeyi.....	60
Ders Başarısı.....	61
Çocuğun Ev, Okul ve Akran Uyumu.....	62
Ailede Ruhsal Hastalık Varlığı.....	64
KATILIMCILARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ	64
PSİKOMETRİK TESTLER	67
Stroop Viktorya.....	67
Memory Span Staircase	68
ANJİYOTENSİN I, II, III, ALAMANDİN PEPTİD, ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM (ACE) ve NADPH OKSİDAZ ENZİMİ PARAMETRELERİNE İLİŞKİN BULGULAR.....	69
KORELASYONTESTLERİ.....	70
Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Düzeylerinin Yaşla İlişkisi.....	70
Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Düzeylerinin Cinsiyetle İlişkisi.....	71
Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Düzeylerinin Birbirleriyle İlişkisi	72
Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Serum Düzeylerinin Connors Aile Derecelendirme Ölçeği Puanları ile İlişkisi	76
Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Serum Düzeylerinin Connors Öğretmen Derecelendirme Ölçeği Puanları ile İlişkisi	80

Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Serum Düzeylerinin Stroop Viktorya Alt Puanları ile İlişkisi	84
Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Serum Düzeylerinin Memory Span Staircase Test Puanları ile İlişkisi	86
TARTIŞMA.....	90
SOSYODEMOGRAFİK VERİLERE İLİŞKİN BULGULAR.....	90
OLGU GRUBUNUN KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	95
PSİKOMETRİK TESTLER	96
Stroop Viktorya Testi.....	96
Memory Span ‘‘Staircase’’ Testi.....	97
BİYOKİMYASAL PARAMETRELER	98
NADPH Oksidaz (NOX)	98
Anjiyotensin I Peptid (ANG I).....	100
Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE)	104
Anjiyotensin II Peptid (ANG II)	106
Anjiyotensin III Peptid (ANG III)	112
Alamandin Peptid	117
SONUÇLAR.....	122
KAYNAKLAR.....	127
EKLER.....	173

SİMGELER VE KISALTMALAR

AACAP	Amerikan Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Akademisi
ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ACE-2	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2
ACEİ	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder
ALS	Amyotropik Lateral Skleroz
AMPK	Adenozinmonofosfat- Aktive Protein Kinaz
ANG I	Anjiyotensin I
ANG II	Anjiyotensin II
ANG III	Anjiyotensin III
ANG IV	Anjiyotensin IV
ANG 1-7	Anjiyotensin 1-7
ANG 1-8	Anjiyotensin 1-8
ANG 1-9	Anjiyotensin 1-9
ANG 2-10	Anjiyotensin 2-10
ANG 3-10	Anjiyotensin 3-10
ANG 4-10	Anjiyotensin 4-10
APA	Aminopeptidaz A
APN	Aminopeptidaz N
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokeri
ATM	Atomoksetin
AT1R	Anjiyotensin II Tip 1 Reseptör
AT2R	Anjiyotensin II Tip 2 Reseptör
AT4R	Anjiyotensin Tip 4 Reseptör
BAIAP-2	Beyine Özgü Anjiyogenez İnhibitör1 ile İlişkili Protein 2
BDNF	Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
BKİ	Beden Kitle İndeksi
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BRAS	Beyin Renin Anjiyotensin Sistemi
CADDRA	Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance

CADÖ	Conners Anne-Baba Derecelendirme Ölçeği
CDH 13	Kadherin 13
CHRNA7	Kolinerjik Reseptör, Nöronal Nikotinik, Alfa Polipeptid 7
CNV	Kopya Gen Çalışmaları
CÖDÖ	Conners Öğretmen Değerlendirme Ölçeği
CRF	Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
DA	Dopamin
DAT 1	Dopamin Taşıyıcısı 1
DB	Davranım Bozukluğu
DEB	Dikkat Eksikliği Bozukluğu
DEHB	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DMH	Dorsomedial Hipotalamus
DNA	Deoksiribonükleik asit
DRD1	Dopamin Reseptör D1
DRD2	Dopamin Reseptör D2
DRD4	Dopamin Reseptör D4
DRD5	Dopamin Reseptör D5
DSM	Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders
DSM-II	Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders 2nd ed.
DSM-III	Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders 3rd ed.
DSM-III-R	Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders 3rd ed., Revision
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders 4th ed.
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders 4th ed., Text Revision
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders 5th ed.
EEG	Elektroensafalografi

ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
eNOS	Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
fMRI	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GABA	Gamma aminobütirik asit
GPCR	G Protein Coupled Receptor
GWAS	Genom İlişkilendirme Çalışmaları
HPA	Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal
HT	Hipertansiyon
HTR1B	Serotonin 1B Reseptör Geni
ICD	Uluslararası Hastalık Sınıflaması
ICD-10	Uluslararası Hastalık Sınıflaması 10.Gözden Geçirme
IFN- γ	İnterferon gamma
IL 6	İnterlökin 6
IL 8	İnterlökin 8
IL 17	İnterlökin 17
IL 17a	İnterlökin 17a
KGH	Kronik Granümatöz Hastalık
KOKGB	Karşıt Olma-Karşı Gelme Bozukluğu
LPHN 3	Latrofilin 3
LTP	Long Term Potentiation
MAP KİNAZ	Mitogen Activated Protein Kinaz
MRGD	Mas Related G Coupled Receptor Type D
MRGPR X2	Mas Related G Protein Coupled Receptor X2
mRNA	Messenger Ribonükleik asit
MPH	Metilfenidat
MTA	DEHB'si Olan Çocukların Multimodal Tedavi Çalışması
mTOR	Mammarian Target of Rapamycin
n	Örneklem Sayısı
NA	Noradrenalin
NE	Norepinefrin
NEP	Neprilysin
NET	Norepinefrin Taşıyıcısı
NF	Nörofibramin

NFkB	Nükleer Faktör Kappa B
NK1R	Nörokinin 1 Reseptörü
ng/ml	Nanogram/Mililitre
nm	Nanometre
NMDA	N Metil D Aspartat
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
NOX	NADPH Oksidaz
NOX 1	NADPH Oksidaz 1
NOX 2	NADPH Oksidaz 2
NOX 3	NADPH Oksidaz 3
NOX 4	NADPH Oksidaz 4
NOX 5	NADPH Oksidaz 5
NSCH	National Survey of Children's Health
Ort	Ortalama
OSB	Otizm Spektrum Bozukluğu
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1
PEBL	The Psychology Experiment Building Language
PCC	Posterior Cingulate Cortex
PFK	Prefrontal Korteks
pg	Pikogram
PRL	Prolaktin
PV	Parvalbumin
PVN	Paraventriküler Nükleus
RAS	Renin Anjiyotensin Sistemi
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SCH	Şizofreni
SNAP 25	Synaptosomal-associated protein 25
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SS	Standart Sapma
SSS	Santral Sinir Sistemi
Th 17	T Helper 17
TL	Türk Lirası
TLR-4	Toll Benzeri Reseptör 4

TNF-α	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TSSB	Travma Sonrası Stres Bozukluğu
VTa	Ventral Tegmental Alan
VST	Viktorya Stroop Test
WHO	World Health Organization – Dünya Sağlık Örgütü
X²	Ki kare
5HTT	Serotonin Taşıyıcı Geni



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

No

ŞEKİL 1

Beyin Renin Anjiyotensin Sistemi Yolakları

ve Reseptörleri..... 32



TABLolar DİZİNİ**Sayfa****No**

Tablo 1	Olgu ve kontrol grubundaki çocukların cinsiyetleri.....	56
Tablo 2	Olgu ve kontrol grubundaki çocukların yaşları.....	56
Tablo 3	Olgu ve kontrol grubu boy, kilo ve beden kütle indeksi.....	57
Tablo 4	Olgu ve kontrol grubu Sistolik ve Diyastolik Kan Basıncı.....	57
Tablo 5	Ebeveynlerin eğitim düzeyleri.....	58
Tablo 6	Olgu ve kontrol grubundaki çocukların ailelerindeki toplam çocuk sayısı.....	59
Tablo 7	Olgu ve kontrol grubundaki çocukların aile yapıları.....	60
Tablo 8	Olgu ve kontrol grubundaki çocukların ailelerinin aylık gelir düzeyi.....	61
Tablo 9	Çalışmada değerlendirilen çocukların ders başarı durumları.....	62
Tablo 10	Çocuğun Akran, Kardeş İlişkisi ve Ödev Yapabilme Becerisi.....	63
Tablo 11	Hasta ve Kontrol Grubunun Ailelerindeki Ruhsal Hastalıkların Karşılaştırılması.....	64
Tablo 12	Connors Anne-Baba Derecelendirme Ölçeğine Göre Katılımcıların Durumları.....	65
Tablo 13	Connors Öğretmen Derecelendirme Ölçeğine Göre Katılımcıların Durumları.....	66
Tablo 14	Stroop Viktorya testine göre Hasta ve Kontrol Grubunun Zaman ve Cevap Açısından Karşılaştırılması.....	68
Tablo 15	Katılımcıların Memory Span Staircase Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	68
Tablo 16	Katılımcıların Serum Anjiyotensin I, II, III, Alamandin Peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Düzeyleri.....	70
Tablo 17	Katılımcıların Serum Anjiyotensin I, II, III, Alamandin Peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Düzeylerinin Yaşla İlişkisi.....	71
Tablo 18	Katılımcıların Serum Anjiyotensin I, II, III, Alamandin Peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Düzeylerinin Cinsiyetle İlişkisi.....	72
Tablo 19	DEHB Grubundaki Katılımcıların Serum Anjiyotensin I, II, III, Alamandin	

	Peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Düzeylerinin Birbirleriyle İlişkisi.....	73
Tablo 20	Kontrol Grubundaki Katılımcıların Serum Anjiyotensin I, II, III, Alamandin Peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Düzeylerinin Birbirleriyle İlişkisi.....	74
Tablo 21	Katılımcıların Serum Anjiyotensin I, II, III, Alamandin Peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Düzeylerinin Birbirleriyle İlişkisi.....	76
Tablo 22	DEHB Grubundaki Katılımcıların Anjiyotensin I, II, III, Alamandin Peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Serum Düzeylerinin Connors Anne-Baba Derecelendirme Ölçeği Puanları ile İlişkisi.....	77
Tablo 23	Kontrol Grubundaki Katılımcıların Anjiyotensin I, II, III, Alamandin Peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Serum Düzeylerinin Connors Anne-Baba Derecelendirme Ölçeği Puanları ile İlişkisi.....	77
Tablo 24	Tüm Katılımcıların Anjiyotensin I, II, III, Alamandin Peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Serum Düzeylerinin Connors Anne-Baba Derecelendirme Ölçeği Puanları ile İlişkisi.....	80
Tablo 25	DEHB Grubundaki Katılımcıların Anjiyotensin I, II, III, Alamandin Peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Serum Düzeylerinin Connors Öğretmen Derecelendirme Ölçeği Puanları ile İlişkisi.....	81
Tablo 26	Kontrol Grubundaki Katılımcıların Anjiyotensin I, II, III, Alamandin Peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Serum Düzeylerinin Connors Öğretmen Derecelendirme Ölçeği Puanları ile İlişkisi.....	82
Tablo 27	Tüm Katılımcıların Anjiyotensin I, II, III, Alamandin Peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Serum Düzeylerinin Connors Öğretmen Derecelendirme Ölçeği Puanları ile İlişkisi.....	83
Tablo 28	DEHB Grubundaki Katılımcıların Anjiyotensin I, II, III, Alamandin Peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Serum Düzeylerinin Stroop Viktorya Test Alt Puanları ile İlişkisi.....	84
Tablo 29	Kontrol Grubundaki Katılımcıların Anjiyotensin I, II, III, Alamandin Peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Serum Düzeylerinin Stroop Viktorya Test Alt Puanları ile İlişkisi.....	85
Tablo 30	Tüm Katılımcıların Anjiyotensin I, II, III, Alamandin Peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Serum Düzeylerinin Stroop Viktorya Test Alt Puanları ile İlişkisi.....	86

Tablo 31	DEHB Grubundaki Katılımcıların Anjiyotensin I, II, III, Alamandin Peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz enzim Serum Düzeylerinin Memory Span Staircase Test Puanları ile İlişkisi.....	87
Tablo 32	Kontrol Grubundaki Katılımcıların Anjiyotensin I, II, III, Alamandin Peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH oksidaz Enzim Serum Düzeylerinin Memory Span Staircase Test Puanları ile İlişkisi.....	87
Tablo 33	Tüm Katılımcıların Anjiyotensin I, II, III, Alamandin Peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Serum Düzeylerinin Memory Span Staircase Test Puanları ile İlişkisi.....	88
Tablo 34	DEHB Grubundaki Katılımcıların Anjiyotensin I, II, III, Alamandin Peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Serum Düzeylerinin Sistolik ve Diyastolik Kan Basıncı ile İlişkisi.....	88
Tablo 35	Kontrol Grubundaki Katılımcıların Anjiyotensin I, II, III, Alamandin Peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Serum Düzeylerinin Sistolik ve Diyastolik Kan Basıncı ile İlişkisi.....	89
Tablo 36	Tüm Katılımcıların Anjiyotensin I, II, III, Alamandin Peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Serum Düzeylerinin Sistolik ve Diyastolik Kan Basıncı ile İlişkisi.....	89

ÖZET

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanısı Olan Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE), NADPH Oksidaz Enzim Serum Düzeyleri ve Etyopatogenezdeki Yeri

Dr. ÇİĞDEM TANRIVERDİ

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), etiyolojisi henüz net olarak aydınlatılamamış, nörobiyolojik, genetik ve çevresel faktörlerin etiyolojide birlikte rol aldığı düşünülen nörogelişimsel bir hastalıktır. Bu çalışmada; Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim serum düzeylerinin DEHB etyopatogenezindeki rolü araştırılmıştır. Çalışmaya 35 DEHB tanılı ve 34 sağlıklı gönüllü çocuk ve ergen dahil edilmiş, katılımcılar 6-18 yaş aralığında, başka herhangi bir fiziksel ya da psikiyatrik hastalık öyküsü olmayan ve son altı ay içinde psikotrop ilaç tedavisi almamış olan çocuk ve ergenler arasından seçilmiştir. Serum Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim düzeylerinin her biri Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile değerlendirilmiştir. Katılımcıların belirti düzeyleri, DSM-V'e dayalı klinik görüşme, Conners Anne-Baba ve Öğretmen Derecelendirme ölçekleri ile değerlendirilmiştir. Serum Anjiyotensin I, II, III, Alamandin ve NADPH oksidaz düzeyleri açısından olgu ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. DEHB'li grupta NADPH Oksidaz düzeyi yüksek bulunurken, Anjiyotensin I, II, III ve Alamandin düzeyleri düşük bulunmuştur. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim düzeyleri açısından olgu ve kontrol grupları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu parametrelerden hiçbirinin cinsiyet ile ilişkisi saptanmamış olup sadece Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE)'in yaş ile ilişkisi bulunmuştur. Yaş arttıkça ACE düzeyleri azalmaktadır. Beyin renin anjiyotensin sistemi ile ilişkili parametrelerin DEHB etyopatogenezindeki rolünün olabileceğini düşündüren ön bulgulara ulaşmamıza rağmen, bu ilişkinin anlaşılması için daha geniş örnekleme, DEHB alt tipleriyle birlikte ilişkili genetik, nörokimyasal ve görüntüleme yöntemlerinin de değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır

Anahtar Kelimeler: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Anjiyotensin I, Anjiyotensin II, Anjiyotensin III, Alamandin Peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE), NADPH Oksidaz

ABSTRACT

Angiotensin I, II, III, Alamandin Peptide, Angiotensin converting enzyme (ACE), NADPH Oxidase Enzyme Serum Levels and The Role In Etiopathogenesis In Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Dr. ÇİĞDEM TANRIVERDİ

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disease whose etiology has not been clearly clarified yet however it is a neurodevelopmental disease that is thought to have a role in the etiology of neurobiological, genetic and environmental factors. In this study; the role of Angiotensin I, II, III, Alamandin peptide, Angiotensin Converting Enzyme (ACE) and NADPH Oxidase Enzyme serum levels in ADHD etiopathogenesis is investigated. The study includes 35 diagnosed ADHD and 34 volunteered healthy children and adolescents. Participants were selected among children and adolescents between the ages of 6 and 18 who had no history of any other physical or psychiatric illness and had not received psychotropic medication in the past six months. Serum Angiotensin I, II, III, Alamandin peptide, Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) and NADPH Oxidase Enzyme levels were established using the Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method. The symptom levels of the participants were evaluated with DSM-V based clinical interview, Conners Parent and Teacher Rating scales. A statistically significant difference is found between the case and control groups in terms of serum Angiotensin I, II, III, Alamandin and NADPH oxidase levels. It is found that while high levels of NADPH Oxidase are seen in ADHD group, their Angiotensin I, II, III and Alamandin levels are found to be low. In terms of angiotensin converting enzyme levels, no significant relationship was found between the case and control groups. None of these parameters are found to be related to gender, and only the Angiotensin Transformation Enzyme (ACE) is found to be related to age. Although we have reached preliminary findings suggesting that parameters related to the brain renin angiotensin system may have a role in the etiopathogenesis of ADHD, studies in which larger genes, neurochemical and imaging methods are also evaluated together with ADHD subtypes to understand this relationship.

Key Words: Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Angiotensin I, Angiotensin II, Angiotensin III, Alamandine, Angiotensin Converting Enzyme (ACE), NADPH Oxidase

GİRİŞ

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) kişinin gelişim düzeyiyle uyumsuz kalıcı ve sürekli dikkat süresi kısalığı/dikkat dağınıklığı, kaotik hareketlilik, fevriyet ve engellenmeye yönelik denetimde eksikliklere bağlı dürtüsellikle karakterize, belirtileri büyük oranda yaşam boyu sürebilen nörogelişimsel bir bozukluktur (1). DEHB; ailenin ve çocuğun günlük yaşamındaki işlevselliğinde olumsuz sonuçlara yol açmasıyla beraber çocukta gelişimsel, kognitif, duygusal, sosyal ve akademik başarı gibi birçok alanda önemli bozulmalara neden olmaktadır (2).

Çocukluk çağında en sık görülen nörogelişimsel bozukluklarından biri olan DEHB'nin dünya çapındaki prevalansının %8 ile 12 arasında olduğu bildirilmektedir (3-5). Ülkemizde son yıllarda yapılan prevalans çalışmalarına göre DEHB prevalansının %8,1-13,38 olduğu tahmin edilmektedir (6,7). DEHB'nin erkek çocuklarda kız çocuklarına göre görülme oranı 3:1 ile 9:1 aralığında bildirilmiştir (8,9). Her ne kadar çocukluk çağındaki erkeklerde DEHB daha yaygın olsa da bu cinsiyet yanlılığının nedeni tam olarak bilinmemektedir (10).

Yapılan çalışmalar DEHB'si olan çocukların ebeveynlerinin DEHB açısından 2 ile 8 kat oranında olmak üzere, kardeşlerinde de DEHB açısından yüksek riskli grupta olduğu saptanmıştır. İki çift kör, vaka kontrol çalışmalarında özellikle çevresel faktörler de dikkate alındığında DEHB'si olan çocukların kardeşlerine yönelik risk incelendiğinde cinsiyet, ailenin yapısı ve sosyoekonomik statü gibi faktörler DEHB'nin ailesel geçişini doğrulamıştır. Ayrıca aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları, genlerin güçlü bir rol oynadığına dair güçlü kanıtlar sağlamıştır. 20 tane ikiz çalışmasını ele alan bir meta analiz çalışmasında DEHB'nin %76 oranında kalıtsal geçişinin olduğunu gösterilmiştir (11).

DEHB etiyolojisi henüz tam olarak anlaşılamamış, genetik, sosyal ve çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülen heterojen bir bozukluktur (12). Yapılan çalışmalarda DEHB tanılı bireylerde, sağlıklı bireylere kıyasla, bazı biyokimyasal farklılıklarının olduğu bilinmektedir. Bu farklılıkların saptanmasının hem tanı ve ayırıcı tanı hem de tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde veya bireysel tedavi oluşturulmasında faydalı olabileceği düşünülmektedir (13).

Renin böbrekte jukstaglomerüler hücrelerde üretilen proteolitik bir enzimdir. Renin karaciğerde üretilen α_2 globulin yapısındaki anjiyotensinojen ile reaksiyona

girerek anjiyotensinojeni anjiyotensin I (ang I)'e çevirir. Ang I, akciğer dolaşımında bulunan Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ile oktapeptid olan ang II'ye dönüştür (14,15).

Ang II'nin kardiyovasküler, nörolojik ve kan basıncının korunması dahil olmak üzere böbrek fizyolojisi, susuzluk hissi, baroreseptör refleksine cevap verme, böbrek kan akımını ve glomerüler filtrasyon hızını düzenleme, elektrolit ve su homeostazını sağlama gibi biyolojik işlevleri bulunmaktadır (16).

Ang II, vasküler tonusu düzenler, proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarıp, nükleer faktör kappa B (NF- κ B)'yi aktive ederek oksidatif stresi artırır ve nitrik oksit (NO) sentezini bastırır. Bu nedenle ang II proinflamatuvar rol oynar. Ang II'nin aterosklerozda, konjestif kalp yetmezliği, sedef hastalığı, atopik ve atopik olmayan dermatit, egzema, çeşitli akut, kronik iltihaplı hastalıklar, kanser, inme, bipolar bozukluk, şizofreni, demans, Alzheimer hastalığı (17) ve Parkinson hastalığı (18) gibi patolojilerde rol oynayabileceğini düşünülmektedir.

Ang I'in inaktif olduğu kabul edilirken; ang II ve III'ün, anjiyotensin II tip 1 reseptör (AT1R) ve anjiyotensin II tip 2 reseptör (AT2R) için tam agonist olduğu kabul edilmektedir (19). Anjiyotensin II anjiyotensinazlar ile yıkılır ve ang III, anjiyotensin IV (ang IV) gibi birçok peptid ortaya çıkar (14,15).

Ang III de Ang II gibi anjiyotensin II reseptör tip I (AT1R) ve anjiyotensin II reseptör tip 2 (AT2R) üzerinden etki etmektedir. İmmünohistokimyasal ve nörofarmakolojik çalışmalar ang III'ün bir nörotransmitter veya nöromodülatör olarak hipotalamik paraventriküler, supraoptik nükleus, ventrolateral medulla ve nükleus solitari'de etki ettiğini saptanması nedeniyle bu peptidin anjiyotensinerjik nöronal yolun bir komponenti olduğunu düşündürmektedir (20).

Anjiyotensin A (Ang A), ang II'den N-terminal aspartatın dekarboksilasyona uğramasıyla üretilen oktapeptidtir. Ang A'nın C-terminal amino asidini Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2 (ACE 2) ile hidrolize edilmesi ile veya anjiyotensin 1-7 (ang 1-7)'nin N-terminal aspartatının alanin içine dekarboksilasyonu ile alamandin peptid üretilir (21).

Yapılan fare çalışmalarında alamandinin vazodilatatör özellik gösterdiği ve bu vazodilatatör etkinin endotelial nitrik oksit sentaz (e-NOS) enziminin uyarılması sonucunda olduğu gösterilmiştir (22). Bazı çalışmalarda NO'nun dikkat süreçlerinin düzenlenmesi ve dopamin sistemleri üzerine etki göstermesi ile dikkat ve hiperaktivite üzerine etki ettiği ileri sürülmektedir (23,24). Ayrıca alamandinin

öncülü olan ang 1-7'nin öğrenme ve hafıza mekanizmalarındaki farklı işlevlerini gösteren limbik yapılarda Long Term Potentiation (LTP)'un indüklenmesini etkilediği bilinmektedir (25). Nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesi üzerine etkisinin ve öncülü olan ang 1-7'nin öğrenme ve hafıza mekanizmalarını etkilediği göz önüne alındığında alamandin peptidinin DEHB etiyolojisi ile ilişkili olabileceği düşünülmüş ancak literatürde DEHB tanılı çocuklarda ve diğer nöropsikiyatrik hastalıkları olan hastalarda alamandinin rolü ile ilgili yapılmış bir çalışmaya ulaşılamamıştır.

ACE ang I'i vazokonstriktör etkisi olan ang II'ye dönüştüren bir enzimdir ve ACE'nin renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi üzerinden hipertansiyon (HT) ile ilişkisi bilinmektedir (26). ACE ayrıca merkezi sinir sisteminde bir nörotransmitter ailesi olan nörokininlerin dejenerasyonunda da önemli bir rol oynar. Nörokininlerin duyguların düzenlenmesi, davranış ve hafızadaki işlevleri destekleme ile otizm gibi psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi bulunmaktadır (27). 33 şizofren (sch) hastası ve 92 sağlıklı kontrol grubunun olduğu bir çalışmada sch hastalarında ACE aktivitesi ile interlökin 17a (IL17a) seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (28). Ayrıca ACE'nin Parkinson hastalığı (29), Alzheimer hastalığı (30) patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir.

NADPH Oksidaz (NOX) enzimi, moleküler oksijenin azalmasıyla süperoksit üreten, çok proteinli, elektron taşıma sistemidir. NOX türevli reaktif oksijen türlerinin (ROS), immün sistem ve sinyal iletimi başta olmak üzere çeşitli fizyolojik işlevlerinin olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte son 10 yılda yapılan çalışmalarda NOX bağımlı oksidatif stresin DNA, proteinler, lipidler, amino asitler ve metallerin oksidasyonu gibi mekanizmalar ile Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir (31). Ayrıca yapılan çalışmalar NOX aracılı oksidatif stresin bipolar bozukluk (32,33), anksiyete bozukluğunda (33) ve otizm spektrum bozukluğunun (34) patogenezinde rol oynadığına dair kanıtlar bulunmuştur.

Çalışmamızda bu bilgilerden yola çıkarak Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz enzim serum düzeylerinin, DEHB etiyolojisindeki yerinin aydınlatılması ve bu bozuklukta bilişsel fonksiyonlardaki bozulma ile ilişkisinin belirlenmesine yönelik veriler elde edilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU

Tanım

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) kişinin gelişim düzeyiyle uyumsuz kalıcı ve sürekli dikkat süresi kısalığı/dikkat dağınıklığı, kaotik hareketlilik, fevriyet ve engellenmeye yönelik denetimde eksikliklere bağlı dürtüsellikle karakterize, belirtileri büyük oranda yaşam boyu sürebilen nörogelişimsel bir bozukluktur (1). DEHB; ailenin ve çocuğun günlük yaşamında işlevselliğini olumsuz etkilemesiyle beraber çocukta gelişimsel, kognitif, duygusal, sosyal ve akademik başarı gibi birçok alanda önemli sorunlara neden olmaktadır (2). Okul çağında DEHB tanılı olan çocukların bu tanıyı almayanlara göre akademik işlevselliklerinin daha kötü, ders başarısının daha düşük olduğu ve sınıf tekrarı yapma olasılığının arttığı bildirilmektedir (35,36).

Tarihçe

Güncel DEHB tanımı 2013'te Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (DSM-5)'da yapılmıştır (1). Tıbbi yazında ise 1789 tarihli kitabında hiperaktiviteden bahsetmese de huzursuzluk ve dikkat sorunlarıyla seyreden ve okul başarısını olumsuz etkileyen DEHB'nin dikkatsiz eksikliğinin ön planda olduğu alt tipine benzeyen bir tabloda ve olası olumsuz sonuçlarından ilk söz eden İskoç asıllı hekim Sir Alexander Crichton'dur (37).

Ancak tarihsel olarak bakıldığında hiperaktivite ile ilgili ilk bilgiler, 1846 yılında hem doktor hem yazar olan Henrich Hoffman tarafından yazılan "Der Struwwelpeter" adlı resimli çocuk hikâye kitabındaki orijinal adı "Die Geschichte vom Zappel-Philipp" olan, İngilizce çevirisi "The Story of Fidgety Philip (Kıpırdak Philip)" ismi ile basılan hikâyesinde yer almıştır, bu hikâyede dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik semptomları olan Philip isminde bir çocuğun davranışları, ebeveynleriyle yaşadığı sorunlarla ilgili tasvir ve gözlemlere yer verilmiştir (38,39). Ayrıca aynı kitapta yer alan başka bir hikâyede dikkat eksikliği nedeniyle sakarlıklar yaşayan, kaza geçiren Johnny isimli çocukta da bahsedilmiştir (40).

Sir George Frederic Still'in 1902'de "Goulstonian Lectures" ismi ile yayınlanan olgu serisi DEHB için yazılmış ilk modern bildirim olarak kabul

edilmektedir (40,41). Still ‘‘Goulstonian Lectures’’da olgulardaki dikkat eksikliği, hiperaktivite, impulsivite, hazzı ertelemede güçlük, ahlaki yetersizlik, karşı gelme, yasalara itaatsizlik ve dürtüsellik kavramlarından bahsetmiştir(41). Bu olgu serisinde; mental kısıtlılığı bulunmamasına rağmen hareketlerini denetlemekte zorluk yaşayan, hiperaktivitesi olan, davranışlarının sonuçlarını öngöremeyen, dikkat sorunları yaşayan, dürtü denetim güçlüğü yaşayan, irritabilitesi olan 20 çocuk olgudan bahsetmiş ve bir klinik sendrom olarak tanımladığı bu duruma ‘‘Ahlaki Kontrolde Marazi Yetersizlik’’ (Morbid Defect of Moral Control) adını vermiştir. Still’e göre kronik seyreden bu sendromun nedeni olarak ya genetikle geçen ya da prenatal veya postnatal zedelenmeye bağlı ortaya çıkan biyolojik bir sorun olduğu düşünülüyordu (42). Bu çalışmada DEHB’nin erkek çocuklarında kız çocuklarına oranla 3 kat daha sık görüldüğü ve DEHB sendromunun belirtilerinin genellikle 7 yaşından önce başladığı belirtilmiştir (40). Ayrıca Still; DEHB’si olan çocuklardaki davranım bozukluğu semptomlarının doğrudan bu sendromla ilişkili olmadığını, bu semptomların DEHB’si olan çocuklardaki hazzı erteleme ile ilgili yaşanan güçlük ve dürtüsellikle ilişkili olduğunu savunmuştur (40,43).

Tredgold 1908’de beyinde ahlak merkezinin bulunduğu bölgedeki doğum komplikasyonu ve perinatal asfiksi gibi nedenlerle ortaya çıkan erken beyin hasarı ile öğrenme güçlüğü ve davranım problemleri arasındaki ilişkiyi incelemiştir (44). Tredgold ve arkadaşları, 1917-18 yıllarında ortaya çıkan ve tüm dünyada 20 milyon kişinin ölümüne yol açtığı düşünülen influenza pandemisiyle eşzamanlı olarak Kuzey Amerika’da ortaya çıkan ensefalit salgını (von Economo hastalığı veya ensefalitis letarjika) olan ensefalit lethargica epidemisinde etkilenen çocuklarda DEHB’ye benzer şekilde hiperaktivite, distraktibilite, kognitif fonksiyonlarda değişiklik, irritabilite, dürtü denetim güçlüğü, emosyonel instabilite ve davranım bozukluğu belirtileri geliştiği saptamıştır. Bu tablo ‘‘postensefalitik davranış bozukluğu’’ olarak tanımlanmış ve bu bilişsel değişiklikler ve davranış sekeli ile hiperaktivite arasındaki ilişki araştırılmıştır (38,44,45).

Alman hekimler Franz Kramer ve Hans Pollnow tarafından 1932’de ‘‘Aşırı Hareketlilik Hastalığı’’ (Hyperkinetische Erkrankung) olarak adlandırılan; zekâ sorunları, huzursuzluk, distraktibilite, öğrenme güçlükleri, konuşma bozukluğu, epilepsi ile seyreden, otizm gibi psikoza benzer hastalıkların arasında tanımlanan nörolojik sendrom günümüzde ‘‘Kramer-Pollnow Sendromu’’ olarak bilinmektedir (38,45,46).

1934 yılında Eugene Kahn ve Louis Cohen emosyonel regülasyonda, odaklanma ve öğrenmekte zorluk yaşayan, sakarlık yapan ve patlayıcı davranışlar sergileyen çocuklardan oluşan olgu serilerini New England Tıp Dergisi'ndeki makalesinde yayınlamış, organik olduğu düşünülen “organic drivenness” adını verdikleri bu durumun doğum sırasında ya da sonrasında beyin sapında aktivite düzeyini kontrol eden merkezde meydana gelen zedelenmelerden kaynaklandığını düşünmüşlerdir (4,44,47). Kahn ve Cohen mevcut bu tablonun travmadan kaynaklanmadığını, konjenital olarak beyin belirli alanlarının yeterince gelişmemesinden kaynaklandığını öne sürmüşlerdir (45).

Ayrıca frontal lob ablasyonu yapılan primatlarda hiperaktivite ve dikkat eksikliği geliştiği farkedilmiş, bu durum hiperaktivite ile frontal lob bozuklukları arasında bağlantı bulunduğunu düşündürmüştür (45).

1937 yılında Charles Bradley uyarıcıların koroid pleksusu uyararak BOS sentezini artırıp baş ağrılarını azaltacağını düşünerek baş ağrısı çeken çocuklarda o dönemin en potent uyarıcısı olan, amfetamin türevi benzedrin sülfatı kullanmış, tedavi sonrası çocukların davranışlarında belirgin düzelme bulgulamıştır (48). Ayrıca Bradley 30 çocukla yaptığı çalışmada benzedrin uygulandıktan sonra çocukların davranışlarında, okul başarısında belirgin düzelme ve zekâ testi puanlarında artış olduğunu raporlamıştır (40). Bradley'in bu çalışması DEHB tedavisi için önemli bir buluş olarak kabul edilmektedir (49).

1947 yılında Strauss ve Lehtinen tarafından “Beyin Hasarlı Çocuk” kavramı ortaya atılmış olup, beyin hasarı net olarak gösterilemediği için 1960' lı yıllarda “minimal beyin hasarı” terimi kullanılmış, daha sonra davranış sorunları olan çocuklarda da beyin hasarı olması gerektiği düşünülerek The Oxford International Study Group of Child Neurology tarafından ismi “Minimal Beyin Disfonksiyonu” olarak düzenlenmiştir (45,50).

1944 yılında Leandro Panizzon tarafından geliştirilen “Ritalin” isimli preparat şeklinde piyasaya sürülen metilfenidat ilk olarak kronik yorgunluk, uyuşukluk, depresif bozukluk, psikoza ilişkili depresyon, narkolepsi gibi rahatsızlıklarda kullanılmıştır (40). Daha sonraki yıllarda Freed ve Peifer tarafından klorpromazin kullanarak klinik değişime entelektüel işlevsellikteki iyileşmenin de eşlik edebileceğine dair bazı kanıtlar sunulmuştur (51).

DEHB; 1957 yılında Maurice Laufer, Eric Denhoff ve Gerald Solomons tarafından ilk kez “Hiperkinetik Dürtü Bozukluğu” olarak adlandırılmıştır. Bu 3

Çalışmacı da benzedrinin ağır davranış bozukluklarında etkisi üzerine çalışmıştır (44).

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) sınıflaması içinde DSM I'de DEHB'den bahsedilmezken, DEHB'ye dair ilk tanımlama hiperaktivite belirtisini tanımlamak amacıyla 1968'de yayınlanan DSM II'de "ocukluğun Hiperkinetik Reaksiyonu" (Hyperkinetic Reaction of Childhood) terimi ile yer almıştır (52). Daha sonra Amerikan Psikiyatri Birliği'nin 1980'de çıkardığı DSM III'te "Dikkat Eksikliği Bozukluğu" (DEB) terimi kullanılmaya başlanmıştır (45,52). DSM III'te DEB hiperaktivitenin eşlik ettiği ve etmediği olmak üzere iki alt tipe ayrılmış ve belirtilerin yetişkinlikte de sürdüğü olgular için "reziduel tip DEB" tanımlanmış olup; temel belirtiler dikkat eksikliği, dürtüsellik ve huzursuzluk olarak belirtilmiştir. 1987 yılında tekrar revize edilen DSM III-R'de bozukluğun ismi şu an kullanılmakta olan "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu" olarak değiştirilmiştir. Belirtiler; dikkatsizlik, dürtüsellik ve hiperaktivite semptomlarını içeren 14 belirtili bir liste haline getirilmiş ve tanı kriterlerinin karşılanması için bunlardan en az 8 tanesinin olması koşulu aranmıştır (4,45).

1994 yılında yayınlanan DSM IV'te DEHB'nin tanı kriteri olarak 9 madde dikkat eksikliği, 6 madde hiperaktivite, 3 madde dürtüsellikle ilgili olmak üzere 18 madde liste haline getirilmiş olup; hiperaktivite-impulsivitenin nde geldiği tip, dikkatsizliğin nde geldiği tip ve bileşik tip olmak üzere üç alt tipi tanımlanmıştır (53). 2000 yılında revize edilen DSM IV TR'de bozukluğun adı ve tanı kriterleri değiştirilmemiştir (40).

1992 yılında yayınlanan International Classification of Diseases-10 (ICD-10)'da bu durum "Hiperkinetik Bozukluklar" olarak adlandırılmış olup, bu durum 5 yaşından önce başlayan, hemen her alanda dikkati sürdürme sorunları, impulsivite, saldırganlık ve hiperaktivite ile seyreden, motor ve dil gelişiminin sıklıkla geciktiği bir tablo olarak tanımlanmıştır (54).

2013 yılında yayınlanan ve günümüzde hala kullanılmakta olan DSM 5'te ise DEHB, 'nrogeleşişimsel bozukluklar' başlığı altında yer almış; "Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu", "Tanımlanmış Diğer Bir Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu" ve "Tanımlanmamış Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu" olarak üç alt başlıkta ele alınmıştır. DSM 5'te tanı ölçütlerinden hem "dikkatsizlik" hem de "aşırı hareketlilik ve dürtüsellik" ltlerinden 17 yaş ve

üzeri kişilerde tanı ölçütleri için en az 5 ölçütün, çocuk ve ergenler de ise en 6 ölçütün sağlanması yeterli bulunmuş, bu bozukluğa ilişkin kimi belirtilerin ortaya çıkması için öngörülen yaş 7'den 12'ye yükseltilmiştir. DSM-IV'te tanımlanan 3 alt tipte değişikliğe gidilmemekle birlikte alt grupları için "alt tip" terimi yerine "görünüm" terimi tercih edilmiştir. Ayrıca DSM IV'te otizm spektrum bozukluğu olanlara DEHB tanısı konulamazken, DSM 5'te otizm spektrum bozukluğu dışlama ölçütlerinden çıkarılmıştır (1).

Epidemiyoloji

DEHB, çocuk ve ergenleri en sık olarak etkileyen psikiyatrik bozukluklardan biridir (5). 2007 yılında yapılan kapsamlı meta analiz çalışmasında DEHB'nin tüm dünyadaki ortalama prevalansının %5.29 olduğu tahmin edilmektedir (55). Bu konu ile ilgili yapılmış birçok çalışma olmakla birlikte; bu çalışmalarda DEHB prevalansı ile ilgili %0,2-0,4 (56,57), ve %19,8-27 (56,58) şeklinde birbirinden farklı sonuçlar elde edildiği gözlemlenmiştir. DSM III, III R ve IV tanı ölçütlerine göre saptanan DEHB prevalansları karşılaştırıldığında prevalans oranları farklı bulunmuş, prevalans oranlarındaki bu heterojenitenin tanı kriterlerindeki değişimden kaynaklanabileceği de düşünülmüştür(59). Çalışmalarda elde edilen farklı sonuçların çalışmalarda kullanılan metodolojilerin farklı olmasından kaynaklanabileceği öne sürülmektedir. Anamnezin alındığı kişi, örneklemin alındığı yer (ev-okul-hastane), tanı kriterleri ve işlevsellikte bozulmanın değerlendirilip değerlendirilmemesi gibi birçok faktör çalışmalarda bulunan prevalans oranını etkilemektedir (55).

Polanczyk ve ark.'nın 2007 yılında; 171756 hastanın dahil edildiği dünya genelinde yapılan 102 çalışmayı incelediği meta analiz çalışmasında DEHB'nin kümülatif prevalansı (pooled prevalence) %5.29 bulunmuştur (Güvenlik aralığı %95, 5.01-5.56). Çocuk ve ergenlerde kümülatif prevalans sırasıyla %6.48 ve %2,74 olarak saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada DEHB'nin Afrika ve ortadoğudaki prevalans oranları ile Kuzey Amerika oranları karşılaştırıldığında farklı sonuçlar elde edildiği; Avrupa, Okyanusya ve Güney Amerika'daki DEHB prevalans oranları ile Kuzey Amerika oranları arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır. Bazı araştırmacılar da DEHB prevalansının Kuzey Amerika'da yüksek olmasından dolayı DEHB'nin batı kültürünün bir sonucu olduğunu düşünmektedir (55,56). 2012 yılında Winnicut DEHB prevalansı ile ilgili

literatürdeki ikinci kapsamlı çalışmayı yapmıştır; bu metaanaliz çalışmasında yalnızca DSM IV tanı ölçütlerini kullanan 86 çalışmanın sonuçları dâhil edilmiş, DEHB prevalansı %5,9-7,1 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada da daha önceki çalışma sonuçları ile benzer şekilde çalışmanın yapıldığı ülke veya coğrafi bölgenin prevalans değişkenliğini açıklamadığı bulgulanmıştır (60). Ayrıca 175 prevalans çalışmasının dâhil edildiği bir başka meta analiz çalışmasında da DEHB prevalansı %7,2 olarak rapor edilmiştir (Güvenlik Aralığı %95, %6,7-7,8) (59).

Ülkemizde son yıllarda yapılan prevalans çalışmalarına göre DEHB prevalansının %8,1-13,38 olduğu tahmin edilmektedir (6,7). Ülkemizde Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu sıklığı konusunda yapılmış en kapsamlı araştırmalardan birisi Mukaddes ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir. Yaşları 7-9 arasında değişen 620 (286 kız, 334 erkek) ilköğretim çocuğunu kapsayan, iki aşamalı (tarama ve klinik görüşme), iki tanı yaklaşımı (boyutsal ve kategorik) ve iki bilgi kaynağından (ebeveyn, öğretmen) yararlanarak yaptıkları bu çalışmada, ebeveynin boyutsal yaklaşımla %6,2, DEHB prevalansının ise %5 olduğu bildirilmiştir (7).

Erşan ve arkadaşlarının 2004 yılında Sivas il merkezinde 6-15 yaş aralığında 2000 ilköğretim öğrencisi ile yaptıkları çalışmada DEHB prevalansı %8,1 oranında bulunmuştur (61).

2012 yılında Zorlu ve arkadaşları tarafından Denizli’de ilköğretim çağındaki çocuklarla yapılan bir çalışmada DEHB prevalansının %8 olduğu, bu oranın kızlarda %5,5, erkeklerde ise %10,9 olduğu bildirilmiştir (6).

Yapılan birçok çalışmada DEHB prevalansının erkeklerde kızlara göre daha fazla olduğu bulgulanmıştır Erkek/kız oranı için 3/1 ile 9/1 aralığında değişen oranlar belirtilmiştir (8,9).

2003 National Survey of Children’s Health (NSCH)’de 102353 çocuk DEHB açısından değerlendirilmiş, DEHB tanısının erkeklerde kızlara oranla 2,5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Ayrıca 1978 ile 2005 yılları arasında DEHB prevalansı ile ilgili yapılan kapsamlı metaanaliz çalışmasında DEHB’nin erkeklerde kızlara oranla 2,4 kat daha sık görüldüğü şeklinde benzer sonuç alınmıştır (56,62).

Her ne kadar çocukluk çağındaki erkeklerde DEHB daha yaygın olsa da bu cinsiyet yanlılığının nedeni bilinmemektedir ancak klinik örnekleme görülen yüksek cinsiyet farkının erkeklerde yıkıcı davranım sorunlarının ve hiperaktivitenin daha fazla görülmesi nedeniyle daha sık kliniklere yönlendirilmesinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir (10,63). Yapılan çalışmaların bazılarında DEHB’nin

bileşik tipinin erkek çocuklarda, dikkat eksikliği baskın tipinin ise kız çocuklarında daha sık görüldüğü bildirilmekle birlikte (64); bazı çalışmalarda DEHB'nin tüm tiplerinin erkeklerde daha sık olduğu belirtilmektedir (65,66).

Ayrıca okul çağı çocuklarında DEHB sıklığının %3 ile %7 olduğu tahmin edilmektedir (8,9). 6-12 yaş ile 6-15 yaş arası çocuklarla yapılan bir prevalans çalışmasında DEHB prevalansı sırasıyla %8,1 ve %8,4 olarak saptanmıştır (67).

Yapılan çalışmalarda çocuklukta tanı konan olgularda DEHB belirtilerinin erişkinlikte devam ettiği bildirilmektedir. Uzunlamasına çalışmalarda, DEHB belirtilerinde yaşla birlikte net bir azalma olmakla birlikte, bireylerin bir kısmında belirtilerin devam ettiği ve bu kişilerin işlevselliğinde kontrollere göre bozulma olduğu görülmüştür. Kessler ve arkadaşlarının ABD'de erişkinlerle yaptıkları çalışmada DEHB prevalansının %4,4 olduğu saptanmıştır. Ayrıca DEHB belirtilerinin erişkin dönemde kişilerin %36,3'ünde devam ettiği tahmin edilmektedir (68).

Etiyoloji

DEHB'nin yapılan tüm araştırmalara rağmen henüz etiyolojisi ve patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Etiyolojisinde genetik, çevresel ve biyolojik faktörlerin olduğu düşünülen bir psikiyatrik bozukluktur (69). DEHB'nin etiyolojisinde kalıtımın rol oynadığı bilinmektedir ve bu durum birçok genin etkisi ile oluşmaktadır. Ayrıca yapısal ve işlevsel görüntüleme çalışmalarında frontal lob, nükleus kaudatus ve serebellar vermiste değişiklikler olduğu gösterilmiştir (70). Ayrıca 83 çalışmanın dâhil edildiği bir metaanaliz çalışmasında DEHB'de yürütücü işlevlerin bozulduğu, çalışma belleği, davranış inhibisyon mekanizmaları ile ilgili nöropsikolojik güçlükler olduğu saptanmıştır (71). Etiyolojisinde prenatal stres, düşük doğum ağırlığı, beyin hasarı gibi biyolojik etkenlerle; ihmal, istismar ve çocuğun yetiştirme şartları gibi çevresel faktörlerin de olması bu bozukluğun etiyolojisinin multifaktöryel olduğunu düşündürmektedir (72).

Genetik

DEHB'nin etiyolojisi heterojendir ve genetik etmenlerin önemli yer tuttuğu düşünülmektedir. Genetik geçişin rolünü araştırmak amacıyla aile, ikiz, evlat edinme ve gen analizi çalışmaları yapılmıştır. Aile çalışmaları ile genetik kalıtılabilirlik tutarlılık göstermektedir (73). Aile çalışmalarında DEHB tanısı olan çocukların birinci derece akrabalarında DEHB gelişme riskinin 2-8 ile 2-10 kat

oranlarında arttığı görülmektedir (11,74). Yapılan ikiz çalışmalarında DEHB'nin %70-80 civarı yüksek kalıtılabilir olduğu saptanmıştır. DEHB bu kalıtılabilirlik oranıyla genetik geçişin en çok görüldüğü psikiyatrik bozukluklardan biridir, bu durumun genetik etmenlerle çevresel etmenlerin etkileşiminden kaynaklandığı öne sürülmektedir (74). İkizlerle yapılan çalışmalarda DEHB konkordansı monozigot ikizlerde %50-80, dizigot ikizlerde ise yaklaşık %30'larda saptanmıştır (75).

Arcos-Burgos ve arkadaşları tarafından Kolombiyalı 16 geniş aileyle yapılan bir çalışmada bu ailelerin bazılarında, 4q13.2, 5q33.3, 8q11.23, 11q22 ve 17p11 kromozom bölgeleri ile DEHB arasındaki bağlantıyı destekleyen kanıtlar bulunmuş; bu kromozom bölgelerinin yakın zamanda DEHB ile tutarlı ilişkisi saptanan latrofilin 3 (LPHN3) geninin lokalizasyonunda olduğu saptanmıştır (76,77).

Ayrıca DEHB'yi tedavi eden ilaçlar dopaminerjik veya noradrenerjik iletimi hedef aldığı için birçok çalışmada bu yollardaki “aday genler” incelenmiştir. Gizer ve arkadaşlarının yaptığı metaanaliz çalışmasında birçok çalışmada 8 aday DNA varyantının DEHB ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olduğunu gösterilmiştir; serotonin taşıyıcı geni (5HTT), dopamin taşıyıcı geni (DAT1), D4 dopamin reseptörü geni (DRD4), D5 dopamin reseptörü geni (DRD5), serotonin 1B reseptörü geni (HTR1B) ve SNAP25 olarak bilinen sinaptik bir vezikülü düzenleyen proteini kodlayan gen olmak üzere 6 geni kapsamıştır (78). DEHB'si olan yetişkinlerin tüm genetik ilişkilendirme çalışmalarını kapsayan bir metaanaliz çalışması, yetişkin DEHB ile nöronal proliferasyon ve maturasyonda rol oynayan beyne özgü anjiyogenez inhibitörü 1 ile ilişkili protein 2 (BAIAP2) arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmiş; metilfenidatın da ratların serebral korteksinde BAIAP2 ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (79). Pek çok çalışma, dopamin taşıyıcı geninin (SLC6A3) DEHB ile ilişkisini incelemiştir, Cook ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DEHB ile bu genin 10 tekrarlı aleli arasında bir ilişki olduğunu bildirilmiştir (11). Bir meta-analiz çalışmasında yetişkinlerde 9R alelinin, artan DAT aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (80).

DEHB ile ilgili fenotiplerin tanısı için 5 tane genom çapında ilişki çalışması yapılmıştır. Bunlardan dördü, Uluslararası Çok Merkezli DEHB Genetiği (IMAGE) çalışmasının bir parçası olarak toplanan ve genetik dernek bilgi ağı'ndan (GAIN) fonlarla genotiplenen 958 ebeveyn-çocuk üçlüsünden oluşan bir örnekleme dayanmaktadır. Yapılan bu çalışmalarda genlerle DEHB arasında güçlü bir ilişki

bulunmamıştır. Çalışmaların üçünde kadherin13 (CDH13) ile ilişki bildirilmiş olup, çalışmalar arasında çok sınırlı bir örtüşme olduğu saptanmıştır (81). Ayrıca SLC9A9 ile zayıf bir bağlantı bulunmuştur. Ancak GWAS çalışmaları, DEHB’de her biri çok küçük etkilere sahip birçok ortak varyantın poligenik etkilerinin olduğunu göstermiştir (82).

Gen kopya farklılıklarının (CNV) değerlendirildiği 10 GWAS çalışması mevcut olup, Elia ve ark. tarafından 2010 yılında yapılan çalışmada 335 hasta ve 2026 kontrol olgusu değerlendirilmiş ancak DEHB olguları ile kontrol olguları arasında CNV açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Lionel ve ark. tarafından DEHB olgularında sık olarak saptanan nikotin reseptör geni olan CHRNA7 genini barındıran 15q13.3 duplikasyonu başka çalışmalarda da tespit edilmiş olup, CHRNA7 geninin daha önce şizofreni, OSB ve nikotin bağımlılığı ile ilişkili olduğunun gösterilmesine dikkat çekilmiştir (83).

Yapılan gen çalışmaları serotonerjik ve katekolaminerjik nörotransmitter sistemlerinin reseptörlerinin ve bu nörotransmitterlerin taşıyıcılarını kodlayan genlerin de hastalığın etiyolojisinde yer aldığını göstermiştir (74).

Yapısal Nedenler

DEHB’li bireylerde bozukluğun beyin bazı bölgeleri ile ilişkili olduğu düşünülmüş, DEHB’nin nörobiyolojik kökeniyle ilgili ipuçları elde edebilmek için birçok çalışma yapılmıştır (84,85). Yapılan çalışmalarda DEHB’li bireylerin sağlıklı kontrollere göre beyinlerinin daha küçük olduğu şeklinde (86) bir takım farklılıklar saptanmış olup, beyin görüntüleme çalışmalarının sonuçları hangi beyin bölgesi ya da bölgelerinin işlev kaybının DEHB’ye spesifik olduğu hakkında net bir veri sunamamakla birlikte güçlü kanıtlar öne sürmektedir (85).

Global Beyin Hacmi

DEHB anatomi çalışmalarının çoğunda yaş ve cinsiyet göz önüne alındığında; DEHB’si olanların kontrollere kıyasla toplam beyin hacminde genel bir azalma olduğu bulunmuştur (87).

Bu konu ile ilişkili 152 DEHB olgusu ile 139 sağlıklı kontrolün olduğu çocuk ve ergenlerle yapılan bir çalışmada; DEHB’si olanların serebral hacminin kontrol grubuna göre %3,2 daha küçük olduğu saptanmıştır (87). Beyin hacmindeki bu azalmanın daha çok sağ hemisferde olduğu, ancak her iki hemisferde de olabileceği; frontal lobda, özellikle de prefrontal alanda belirgin olmakla beraber tüm beyin loblarında etkilenmeye neden olduğu ortaya konulmuştur (88).

DEHB'li bireylerde beynin hacimsel olarak azlığının sadece kortikal alanlarda olmadığı, ayrıca korpus kallozum, serebellum ve striatal alanlarda da olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (85). 114 hasta ile yapılan 7 çalışmanın incelendiği bir metaanaliz çalışmasında sağ putamen ve globus pallidusta gri maddede belirgin azalma tanımlanmıştır (89). Ayrıca 378 DEHB'li çocuk ve yetişkinden, 344 sağlıklı kontrolden oluşan 14 çalışmanın yer aldığı ikinci meta-analiz çalışmasında ise; DEHB'li grupta putamen, globus pallidus ve kaudatın yer aldığı sağ bazal ganglionlarda hacim olarak azalma olduğu saptanmıştır (90).

Prefrontal Korteks (PFK)

Prefrontal korteks (PFK)'in dikkati sürdürme ve düzenleme, duygu, dürtü ve davranışların kontrolü ve planlama gibi görevleri bulunmaktadır. PFK birbirine bağlı piramidal hücrelerin ağları aracılığıyla dikkat ve davranışı düzenler. DEHB'lilerin görüntüleme çalışmaları, bu bölgenin beynin diğer kısımlarına olan bağlantılarının daha zayıf olduğunu göstermektedir (91). Sağ inferior PFK davranışsal yanıt ve bununla ilişkili olarak da inhibisyon düzenlemesinde rol oynamaktadır (92). Ayrıca DEHB'li bireylerde sağ lateral PFK'nın fonksiyonunda azalma olduğu, bunun da inhibisyonda azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır (93).

Yapılan çalışmalarda, PFK'nın DEHB'li çocuklarda kontrollerden anlamlı olarak daha küçük olduğu gösterilmiştir (87). Castellanos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DEHB'li çocuklarda sağlıklı kontrollere göre PFK hacim ölçümlerinin azaldığı raporlanmıştır (94). Bu durum da davranışsal yanıt düzenlemesinden sorumlu olan sağ PFK hacminin düşük olmasından kaynaklanmaktadır (95).

Prefrontal korteksin, orbitofrontal ve medial kısımları duyguların düzenlenmesi ve uygun sosyal davranış ortaya konmasını sağlamakta olup, bu bölgelerin disfonksiyonu DEHB'li bireylerde görülen sosyal ortam ve ilişkilerdeki problemlerle ilişkili olabilir (91). Ayrıca sağ ve sol PFK aktivitesindeki düşüklüğün dikkat sorunları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (96).

PFK'daki noradrenerjik alfa 2 (α_2) reseptörlerinin yohimbin ile blokajı DEHB benzeri belirtilere neden olmaktadır, α_2 stimülasyonunu sağlayan farmakolojik ajanlar ise PFK işlevlerini güçlendirmektedir. Metilfenidat ve atomoksetin dolaylı olarak α_2 ve D1 reseptörleri aracılığıyla endojen noradrenalin (NA) ve dopamin düzeylerini artırarak DEHB semptomlarını azaltmaktadır (91).

Bazı araştırmalarda DEHB olan bireyde sağ frontal lobun sola kıyasla daha küçük olduğu ortaya konmuştur (97). Ayrıca fonksiyonel manyetik rezonans

görüntüleme (FMRI) yöntemi kullanılarak yapılan çalışmalarda DEHB’li bireylerde frontostriatal, frontoparyetal ve frontoserebellar bölgelerde hipoaktivasyon olduğuna dair veriler sağlanmıştır (90).

Yapılan çalışmalar, DEHB tanılı çocuk/ergen ve yetişkin olgularda dinlenme esnasında “default mode network” olarak adlandırılan bölgeler olan anterior singulat korteks (ACC), posterior singulat korteks (PCC), frontostriatotalamik, frontotemporal ve sensorimotor bölgelerde zayıf nöronal bağlantıların olduğunu ortaya koymuştur (85,98).

Serebellum

Prefrontal korteks (PFK) ile bağlantılı olduğu bilinen serebellumun klinik, nöroanatomik, nöro-davranışsal ve fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmaları sonucunda dikkat dâhil bilişsel işlevlerde rol oynadığı gösterilmektedir. Araştırmalar serebellum hipoplazilerinin öğrenme güçlükleri ve hiperaktivite ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. DEHB’li çocuklarda yapılan serebellumun incelendiği çalışmalarda serebellar vermisin posterior lobülünde küçülme saptanmıştır (99).

Ayrıca fonksiyonel görüntüleme çalışmaları; DEHB ve ilgili bilişsel işlevlerle ilişkili semptomların serebellar hipoaktivasyon ile ilişkili olduğunu bildirmiş olup, psikostimulanlarla yapılan tedavi ile serebellar aktivasyonun arttığını göstermiştir (100,101).

Paryetal Korteks

Makris ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DEHB’li yetişkinlerde sağ lateral inferior pariyetal lobun kortikal kalınlığının daha ince olduğu saptanmıştır (102). Ayrıca DEHB’li çocuklarda yapılan görüntülemelerde pariyetal lobun hipoaktif olduğu gösterilmiştir (103).

Temporal Korteks

DEHB’li hastalarla yapılan çalışmalarda bilateral medial temporal loblarda volüm azalması tespit edilmiştir. Ayrıca DEHB’li bireylerde görülen davranışsal inhibisyonunda bozulmanın medial temporal loblardaki volüm azalmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür (104).

Nörokimyasal Nedenler

DEHB'nin klinik semptomları göz önüne alındığında dopaminerjik (DAnerjik) ve noradrenerjik (NAnerjik) sistemlerdeki dengesizliklerin DEHB etiyojisi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (105).

Dopamin (DA) ve noradrenalin (NA)'ın dikkati sağlama, konsantrasyon ve uyanıklık gibi diğer kognitif işlevlerdeki önemi bilinmektedir (106). Hayvan çalışmaları da DA ve NA'nın impulsivitede önemli rol oynadığını desteklemektedir (107). Ayrıca dikkat, çalışma belleği, karar verme ve engelleyici kontrol gibi birçok bilişsel ve yürütücü işlevlerde fonksiyonu olan PFK'nın fonksiyonlarının düzenlenmesinde DA ve NA önemli işleve sahiptir. Hem NA hem de DA; sinaptik iletim, hücre içi sinyalizasyon ve nöronal entegrasyon üzerinde etkiler yaparak prefrontal fonksiyonların yürütülmesinde kritik rol oynar (108).

DEHB tedavisinde psikostimülanların etkili olması (109); dopamin ile guanfasin, klonidin, bupropion ve atomoksetin gibi noradrenerjik etkilere sahip ilaçlarla yapılan çalışmalarda elde edilen nörofarmakolojik veriler de DEHB'nin merkezi bir DA/NA disregülasyonu sonucunda oluştuğu hipotezini desteklemektedir (110). Metilfenidatın dikkat ile ilgili olumlu etkileri, ventral striatum, prefrontal korteks (PFK) ve temporal kortekste artan dopamin seviyeleri ile ilişkilidir (111,112). Atomoksetin de PFK'da noradrenalin ve dopaminin düzeyini artırır (111). Metilfenidat bu etkisini dopamin ve noradrenalin taşıyıcılarını bloke ederek gösterirken; atomoksetin ise seçici olarak NA taşıyıcılarını bloke ederek gösterir (113).

DEHB ile DAT 1 ve DRD4 genleri arasındaki ilişki ile ilgili 8 tane moleküler genetik çalışma yayınlanmıştır (114). Yapılan meta analiz çalışmasında DRD5, DRD2 ve DRD4 polimorfizmlerinin DEHB için yüksek risk oluşturduğu saptanmıştır (115).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu etiyojisinde diğer önemli nörotransmitter olan noradrenalin ise prefrontal korteks işlevlerini postsinaptik $\alpha 2A$ reseptörleri üzerinden yürütür. DEHB tedavisinde kullanılan $\alpha 2$ agonistlerinin postsinaptik $\alpha 2A$ reseptörlerini uyararak prefrontal korteksin dikkat ve davranış üzerindeki etkisini güçlendirdiği; bu şekilde de çalışma hafızasını geliştirdiği ve DEHB belirtilerinin azalmasına yol açtığı saptanmıştır (116).

Son zamanlarda farelerle yapılan çalışmalarda hiperaktif farelere serotonerjik ajanlar verildiğinde sakinleştirici etki oluştuğu gözlenmiş, bu durum dopaminerjik

sistem ile serotonerjik sistem arasında karmaşık bir ilişki olduğunu düşündürmüştür (117).Nöroanatomik araştırmalar, serotoninin DEHB'de orbitofrontal-striatal devre üzerinden hiperaktivite ve dürtüsellik davranış alanlarını düzenleyebileceğini göstermektedir. DEHB ile ilgili yapılan hayvan çalışmaları da 5 hidroksitriptamin (5HT) ile dopaminerjik nörotransmisyon arasındaki yakın etkileşimi göstermektedir(118). Ayrıca 5 HT sisteminin, sıçan beynindeki inhibe edici görevler sırasında net olarak aktif olan tek nörotransmitter sistemi olduğu saptanmış olup; esas olarak prefrontal kortekse bağlı bilişsel bir işlev olan kognisyonda hem noradrenalin hem de 5 HT'nin önemli olduğu gösterilmiştir (119). Yapılan bir çalışmada DAT1'i nonfonksiyone olan fareler 5HT veya 5HT öncüsü (L-triptofan) ile tedavi edildiğinde, lokomotor hiperaktivitenin büyük ölçüde azaldığı saptanmış, dopamin konsantrasyonunda herhangi bir değişiklik olmaması da serotonerjik sistemin DEHB patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür (120).

GABAerjik (gama aminobütirik asit) ve glutamaterjik ara nöronlar uyarılabilirliği, nöron bütünlüğünü ve sinaptik plastisiteyi korur. Nörogelişimsel bozukluklarla ilgili birçok çalışmada glutamaterjik ve GABAerjik sistemdeki uyarıcı/inhibitör nörotransmitterlerin dengesizliğinin rol oynadığı gösterilmiştir(121). Bazı genetik çalışmalarında glutamat reseptörü gen varyantı ile DEHB arasında ilişki bildirilmiştir (122).

Nöronal nikotinik reseptörlerinin ve kolinerjik nörotransmisyonun DEHB patofizyolojisinde rol oynayabileceğine dair kanıtlar ortaya çıkmaktadır. Ayrıca nikotinin hem insanlarda hem de hayvanlarda bilişsel fonksiyonu etkilediği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar nikotinin hızlı görsel bilgi işlemeyi, reaksiyon süresini ve uyanıklığı arttırdığını göstermiştir. Epidemiyolojik veriler, sigara içme riskinin DEHB semptomlarının şiddeti ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermektedir (123).

Nörofizyolojik Çalışmalar

DEHB'si olan kişilerin rutin elektroensefalogramları (EEG) genellikle normal saptanmakla birlikte, DEHB'nin nöbet için artmış risk ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (124).Yapılan çalışmalarda DEHB tanılı çocuklarda EEG anormalliklerinin sık olduğu saptanmıştır. DEHB'li hastaların EEG'sinde geniş aralıklarda %5-60 oranında epileptiform anormalliklerin görüldüğü bildirilmiştir (124). Richer ve ark.nın çalışmasında DEHB'li çocukların %6.1'inde epileptiform

anormallik bildirilmiştir (125). Cavuzzuti ve ark.nın 6-13 yaş arası, nörolojik muayenesi normal olan ve nöbet öyküsü olmayan 3726 olguyla yaptıkları çalışmada da olguların %3.5'inde epileptiform anormallik saptanmıştır (126). Epileptiform aktivitenin nöron fonksiyonunu ve nöron gelişimini etkileyerek davranışsal ve bilişsel bozukluklara yol açabileceği düşünülmektedir (127).

Yapılan bir çalışmada DEHB grubunda kontrol grubuna göre frontal bölgelerdeki ortalama tüm frekans bantlarının güçleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. DEHB grubunda kontrol grubuna göre parietal kortekste anlamlı derecede yüksek delta, teta, alfa ve beta bant gücü olduğu saptanmıştır. Ayrıca çalışmada; teta frekans bandında ve teta / beta oranındaki gücün kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DEHB'de arttığı gösterilmiştir (128).

Çevresel Nedenler

DEHB'de genetik etkenlerin yanında kurşun, civa ve kadminyum gibi toksinlere maruziyet (129), gebelik ve doğum komplikasyonları (130,131), fetal alkol maruziyeti (130), gebelikte maternal sigara kullanımı (132) ve düşük doğum ağırlığı (133) gibi birçok çevresel faktör suçlanmaktadır.

DEHB etiyolojisinde diyetin de önemli olabileceği öne sürülmüş olup; yapılan olgu-kontrol çalışmalarında DEHB'li çocuklarda; yağ asitleri, demir ve çinko eksikliğinin daha sık olduğu gösterilmiştir (134,135). Bazı çalışmalarda DEHB ile doymuş yağ ve rafine şekerlerden yüksek, meyve ve sebzelerden düşük beslenme arasında ilişki gösterilmiştir (136). DEHB bulguları ile nutrisyonel eksiklikler arasında pozitif ilişki olduğunu ortaya koyan çalışmalar olmakla birlikte, bu eksikliklerin DEHB'nin etiyolojisinde rol oynayıp oynamadığı tam olarak aydınlatılamamıştır (137).

DEHB ve düşük sosyoekonomik düzey arasında da ilişki saptanmıştır (138). Ayrıca ihmal ve istismara maruz kalan çocuk ve erişkinlerde DEHB görülme sıklığının yüksek olduğu da bilinmektedir (139). Ebeveyn yokluğu ve bu durumun neden olduğu erken dönem fiziksel ve duygusal ihmalin de DEHB etiyolojisi ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Evlat edinilen çocukların çoğunda DEHB belirtilerinin sık görülmesi erken dönem fiziksel ve duygusal ihmalin DEHB üzerine etkisini doğrular niteliktedir (140,141). Ayrıca tutarsız ebeveyn varlığı (142), aile içi çatışmalar (143) ve maternal/paternal psikopatoloji (144) de DEHB etiyolojisinde suçlanmaktadır.

Viral ensefalitler, otoimmün hastalıklar, tiroid fonksiyon bozuklukları, anemi, kardiyak hastalıklar, epilepsi ve metabolik bozuklukların da DEHB benzeri belirtilere yol açabileceği belirtilmektedir (145,146).

Klinik Özellikler

DEHB kişinin gelişim düzeyiyle uyumsuz kalıcı ve sürekli dikkat süresi kısalığı/dikkat dağınıklığı, hiperaktivite ve dürtüsellikle karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur (1). Bu belirtiler normal gelişimsel düzeyine ve kişinin yaşı gözönüne alındığında; beklenilenden fazla ya da uygunsuz şiddette bulunmaktadır (4). Bu durum kişinin bilişsel, akademik, davranışsal, duygusal ve sosyal işlevselliğini bozarak akademik başarısını, akranları ve ailesi ile olan ilişkilerini, sosyal hayatını olumsuz etkilemektedir (147).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu olan çocukta; DSM 5'te de belirtildiği gibi gelişimsel olarak uygun olmayan düzeyde kısa dikkat süresi, ayrıntılara dikkat etmeme, dış uyaranlar karşısında dikkatin kolayca dağılması, dikkat gerektiren etkinliklerden kaçınma, unutkanlık, eşyalarını kaybetme şeklinde dikkat eksikliği belirtileri bulunmaktadır (1,148). DEHB'li çocuklar hayale dalıp gitme, distraktibilite, dikkat süresinde kısalık ve odaklanmakta güçlük yaşarken, özellikle de ilkokul çağındaki çocuklarda bu dikkatsizlik belirtisi belirginleşmektedir, bu durum da akademik alandaki işlevsellikte daha fazla bozulmaya neden olmaktadır (74). Bu çocuklar özellikle ödev yapma olmak üzere herhangi bir işi yapmakta, başlatmakta ve tamamlamakta sorunlar yaşayabilirler. Ayrıca bu çocuklar bir iş yaparken talimatları uygulamakta da güçlük yaşayabilirler. Öğretmenleri ise bu öğrencilerin ders dinlememeleri, verilen talimatları yerine getirmemeleri, dalgın olmaları ve sürekli eşyalarını kaybetmelerinden yakınabilirler (149).

Hiperaktivite bileşeni ile bu çocuklar oturması beklenen durumlarda genellikle kıpır kıpır olma, koşma, tırmanma, aşırı miktarda konuşma, sessiz ya da hareketsiz duramama, sırasını beklemekte zorlanma ve başkalarını rahatsız etme gibi belirtilerle yaşına uygun olmayan düzeyde hareketlilik sergiler ve davranışlarını kontrol etmekte güçlük yaşar (148).

Dürtüsellik bileşeni; DEHB'li çocuklarda isteklerini ertelemekte ve sırasını beklemekte zorluk yaşama, başkalarının sözlerini kesme, soru bitmeden yanıt verme, acelecilik gibi davranışlarla kendini göstermektedir. Bu davranışlar

nedeniyle çocuğun işlevselliği olumsuz etkilenmektedir. Bu çocuklar yapacakları işleri beklemeden veya uygun ortam oluşmadan hızlı bir şekilde karar verip uyguladıklarından dolayı riskli durumlarla karşı karşıya kalabilir, yaralanma ya da zarar görme şeklinde olumsuzluklar yaşayabilirler. Ayrıca bu çocuklar başkalarının duygularını önemsemeden ya da kendileri açısından sonuçlarını düşünmeden konuşabilirler (150).

Okul öncesi dönemde de bu çocukların okul çağı ve adolesan grupla benzer semptomlara sahip olduğu gözlemlenmiştir. Okul öncesi dönemde hiperaktivite ve dürtüsellik baskın olarak görülmektedir. Okul öncesi dönemde de bu çocuklarda dikkat testlerinde bozulmuş performans dahil olmak üzere; sırasını bekleme, sessizce oynamakta zorluk yaşama, görev dışı davranışların sıklığı, daha kısa oyun süresi veya kısa dikkat aralığı ile daha fazla motor aktivite, mobilite bulunmaktadır (151).

Okul döneminde bu çocuklar sınıf ortamına uygun davranışlar ortaya koyamayabilir, akranları ile olumlu sosyal ilişkiler geliştirmekte zorlanabilirler. Öğretmenlerden; bu çocukların dersi dinlemekte, sırasında oturmakta, ev ödevlerini yapmakta ya da tamamlamakta zorlanması, ders esnasında konuşması gibi davranışlarından dolayı şikâyetler gelebilir (152). Ayrıca okul çağı çocuklarında DEHB semptomları yıkıcı davranışlar sergileyecek hal alabilir, bu durum öğretmenlerin ve ebeveynlerin daha çok yaptırım uygulamasına yol açabilir, bu davranışlar nedeniyle akranları ile de sorun yaşayabilirler (151).

Ergenlik döneminde ise dikkatsizlik, plan yapmakta zorluk, okul ödevleri ve yapması gereken diğer işlerle ilgili unutkanlık şeklindeki yakınmaları ön plandadır (152). Bu dönemde klinik tablo akademik başarısızlık, sorunlu akran ilişkileri, öfke kontrol güçlükleri ve riskli davranışlar sergileme şeklindedir (153). Hiperaktivite semptomları genelde ergenlikle birlikte azalırken dikkat eksikliği semptomları planlamada yetersizlik, dürtüsellik semptomları ise iç huzursuzluk şeklinde devam eder(74).Ayrıca ergenlik dönemindeki normal popülasyona göre DEHB’li olanlarda antisosyal davranış sergileme, adli sorunlar yaşama ve madde kullanımının daha yüksek oranlarda olduğu bildirilmiştir (154).

Tanı Ölçütleri

DSM-5’e Göre Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanı Ölçütleri (1)

A. Aşağıdakilerden (1) ve/ya da (2) ile belirli, işlevselliği ya da gelişimi bozan, süregiden bir dikkatsizlik ve/ ya da aşırı hareketlilik – dürtüsellik örüntüsü:

1. Dikkatsizlik: Gelişimsel düzeye göre uygun olmayan ve toplumsal ve okulla/işle ilgili etkinlikleri doğrudan olumsuz etkileyen, aşağıdaki altı (ya da daha çok) belirti en az altı aydır sürmektedir:

Not: Belirtiler, yalnızca, karşıt olmanın, karşı gelmenin, düşmancıl tutumun ya da verilen görevleri ya da yönergeleri anlayamamanın bir dışavurumu değildir. Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde (17 yaşında ve daha büyük olanlarda) en az beş belirti olması gerekir.

a. Çoğu kez, ayrıntılara özen göstermez ya da okul çalışmalarında (derslerde), işte ya da etkinlikler sırasında dikkatsizce yanlışlar yapar.

b. Çoğu kez, iş yaparken ya da oyun oynarken dikkatini sürdürmekte güçlük çeker.

c. Çoğu kez, doğrudan kendisine doğru konuşulurken, dinlemiyor gibi görünür.

d. Çoğu kez, verilen yönergeleri izlemez ve okulda verilen görevleri, sıradan günlük işleri ya da işyeri sorumluluklarını tamamlayamaz.

e. Çoğu kez, işleri ve etkinlikleri düzenlemene koymakta güçlük çeker.

f. Çoğu kez, sürekli bir zihinsel çaba gerektiren işlerden kaçınır, bu tür işleri sevmez ya da bu tür işlere girmek istemez.

g. Çoğu kez, işi ya da etkinlikleri için gerekli nesneleri kaybeder.

h. Çoğu kez, dış uyaranlarla dikkati kolaylıkla dağılır.

i. Çoğu kez, günlük etkinliklerinde unutkanır.

2. Aşırı hareketlilik ve dürtüsellik: Gelişimsel düzeye göre uygun olmayan ve toplumsal ve okulla/işle

ilgili etkinlikleri doğrudan olumsuz etkileyen, aşağıdaki altı (ya da daha çok) belirti en az altı aydır sürmektedir:

Not: Belirtiler, yalnızca karşıt olmanın, karşı gelmenin düşmancıl tutumun ya da verilen görevleri ya da yönergeleri anlayamamanın bir dışavurumu değildir. Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde (17 yaşında ve daha büyük olanlarda) en az beş belirti olması gerekir.

- a. Çoğu kez, kıpırdanır ya da ellerini ya da ayaklarını vurur ya da oturduğu yerde kıvranır.
- b. Çoğu kez, oturmasının beklendiği durumlarda oturduğu yerden kalkar.
- c. Çoğu kez, uygunsuz ortamlarda, ortalıkta koşturur durur ya da bir yere tırmanır. (Not: Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, kendini huzursuz hissetmekle sınırlı olabilir.)
- d. Çoğu kez, boş zaman etkinliklerine sessiz bir biçimde katılamaz ya da sessiz bir biçimde oyun oynayamaz.
- e. Çoğu kez, “her an hareket halindedir”, “kıcına bir motor takılmış” gibi davranır.
- f. Çoğu kez aşırı konuşur.
- g. Çoğu kez, sorulan soru tamamlanmadan yanıtını yapıştırır.
- h. Çoğu kez sırasını bekleyemez.
- i. Çoğu kez, başkalarının sözünü keser ya da araya girer.

B. On iki yaşından önce birkaç dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellik belirtisi olmuştur.

C. Birkaç dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellik belirtisi iki ya da daha çok ortamda vardır.

D. Bu belirtilerin, toplumsal, okulla ya da işle ilgili işlevselliği bozduğuna ya da işlevselliğin niteliğini düşürdüğüne dair açık kanıtlar vardır.

E. Bu belirtiler, yalnızca, şizofreni ya da psikozla giden başka bir bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

Belirteçler:

Bileşik görünüm: Son altı ay içinde hem A1 (dikkatsizlik) hem de A2 (aşırı hareketlilik/dürtüsellik) tanı ölçütleri karşılanmıştır.

Dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm: Son altı ay içinde A1 (dikkatsizlik) tanı ölçütü karşılanmış, ancak A2 (aşırı hareketlilik/dürtüsellik) tanı ölçütü karşılanmamıştır.

Aşırı hareketliliğin/dürtüsellüğün baskın olduğu görünüm: Son altı ay içinde A2 (aşırı hareketlilik/dürtüsellik) tanı ölçütü karşılanmış, ancak A1 (dikkatsizlik) tanı ölçütü karşılanmamıştır.

Tam olmayan yatışma gösteren: Daha önceden bütün tanı ölçütleri karşılanmış olmakla birlikte, son altı ay içinde bütün tanı ölçütlerinden daha azı karşılanmıştır ve belirtiler bugün için de toplumsal, okulla ya da işle ilgili işlevsellikte bozulmaya neden olmaktadır.

Ağır olmayan: Tanı koymak için gerekli belirtilerden, varsa bile, biraz daha çoğu vardır ve belirtiler toplumsal ya da işle ilgili işlevselliği çok az bozmaktan öteye gitmemiştir.

Orta derecede: Belirtiler ya da işlevsellikte bozulma “ağır olmayan” ile “ağır” arasında orta bir yerdedir.

Ağır: Tanı koymak için gerekli belirtilerden çok daha çoğu ya da birkaç, özellikle ağır belirti vardır ya da belirtiler toplumsal ya da işle ilgili işlevselliği ileri derecede bozmuştur.

Hiperkinetik Bozukluklar için ICD-10 Tanı Ölçütleri (155)

G1 Çocuğun yaş ve gelişim düzeyine göre evde dikkat, hareketlilik ve impulsivitede (1), (2) ve (3) maddelerde belirtilen gösterilebilir anormallik:

1. İzleyen dikkat sorunlarından en az üçü:

- a. Kendiliğinden etkinliklerin süresinin kısa olması;
- b. Sıklıkla oyun etkinliklerini tamamlamadan ayrılma;
- c. Bir etkinlikten diğerine sık geçiş;
- d. Yetişkinlerin düzenlediği görevlerde sürekliliğin olmaması;

e. Ev ödevleri ya da okuma görevleri gibi çalışmalar sırasında yüksek düzeyde dikkatsizlik.

2. Ek olarak aşağıdaki hareketlilik sorunlarından en az üçü:

a. Uygun olmayan durumlarda oldukça sık aşırı koşma ya da tırmanma; hareket etmeden duramıyor görünme,

b. Kendiliğinden etkinlikler sırasında yerinde duramama, kıpır kıpır olma;

c. Görece olarak hareketsiz olması beklenen ortamlarda belirgin aşırı etkinlik (örn. sofrada, yolculukta, misafirlikte);

d. Sınıf içi ya da diğer oturması beklenen ortamlarda sıklıkla oturamama;

e. Sessizce oyun oynamakta sıklıkla zorlanma;

3. Ek olarak aşağıdaki impulsivite sorunlarından en az biri:

a. Oyunlar ya da grup etkinliklerinde sıranın kendine gelmesini beklemede sıklıkla güçlük çekme;

b. Sıklıkla diğerlerini bölme, araya girme (örn. diğerlerinin oyunlarını ya da konuşmalarını bölme);

c. Sıklıkla soru tamamlanmadan cevaplamaya çalışma.

G2 Çocuğun yaş ve gelişim düzeyine göre okulda ya da kreşte dikkat ve hareketlilikte (1) ve (2) maddelerde belirtilen gösterilebilir anormallik:

1. Aşağıdaki dikkat sorunlarından en az ikisi:

a. Görevleri tamamlayamama;

b. Yüksek oranda distraktibilite (örn. çok sık dış uyaranlara yönelme);

c. Seçime izin verildiğinde etkinlikler arasında sık değişimler;

d. Oyun etkinliklerinin çok kısa sürmesi.

2. Ve aşağıdaki hareketlilik sorunlarının en az üçü:

a. Serbest etkinliğe izin verilen durumlarda sürekli (ya da hemen hemen sürekli) ve aşırı hareketlilik (koşma zıplama gibi);

b. Yapılandırılmış durumlarda belirgin yerinde duramama, kıpır kıpır olma;

c. Görevler sırasında sıklıkla görevin kesintiye uğraması;

d. Oturması gerektiğinde sıklıkla oturamama;

e. Sakince oynamada sıklıkla zorlanma.

G3 Dikkat veya hareketlilikte doğrudan gözlemlenen anormallik. Bu durum çocuğun yaşı ve gelişim düzeyine göre aşırı olmalıdır. Kanıt aşağıdakilerden herhangi biri olabilir:

1. G1 ya da G2'deki ölçütlerin doğrudan gözlenmesi; sadece anne-baba veya öğretmen bildirimini yeterli değildir.

2. Ev ya da okul dışında bir ortamda (örn. klinik veya laboratuvar) aşırı hareketlilik, işleri bitirmeden bırakma ya da etkinliklerde sürekliliğin olmamasının anormal düzeyde gözlenmesi.

3. Dikkate ilişkin psikometrik test performansında belirgin yetersizliğin olması.

G4 Yaygın Gelişimsel Bozukluklar (F84), mani (F30), depresif (F32), ya da anksiyete bozukluklarının (F41) tanı ölçütlerini karşılamaz.

G5 Başlangıç yedi yaştan öncedir.

G6 Süre en az altı aydır.

G7 IQ 50'nin üzerindedir.

Değerlendirme

DEHB; alınan öykü ve psikiyatrik muayene sonucu konulan tanısı klinik bir tanıdır. Ayrıca semptomların şiddeti ve akademik sorunların belirlenmesi ile zihinsel gelişim düzeyinin saptanması için birtakım ölçekler ve testler uygulanabilir.

Eksiksiz değerlendirme için çocukla ve ebeveyn ile ayrı ayrı görüşme yapmak, öğretmen ve sosyal çevre gibi farklı bilgi kaynaklarından bilgi almak önemlidir. Klinik görüşmede ilk önce çocuk ve ebeveyni kliniğe başvurmaya iten ana şikâyet tespit edilir ve her semptomun zamansal, mekânsal ve değiştirici faktörler ile semptomun şiddeti belirlenir. Bu aşamada DEHB'ye ait 3 ana gruba ayrılmış olan semptomlar teker teker sorgulanmalı ve bu semptomların hastanın işlevselliği üzerindeki etkileri değerlendirilmelidir.

Çocuk ya da ergenle klinik görüşme; çocuğun bilişsel durumunu belirlemek, bilinç, görünüm, duygudurum, düşünce içeriğinin değerlendirildiği ruhsal durum muayenesini yapmak ve eşlik eden tanıları saptamak açısından önemlidir. Küçük

çocukların mevcut semptomlarının farkında olmaları güç olmakla birlikte; okul çağındaki çocuklar ve ergenler genellikle bu semptomlarının farkında olmaktadır ancak semptomlarının şiddeti hakkında doğru bilgi vermeyebilirler. Çocuğun gelişim düzeyine uygun görüşme yapılarak belirti ve bulgular saptanabilir, bu şekilde çocuğun dersi dinleyip dinleyemediği, diğer çocuklara göre daha hareketli olup olmadığı, ebeveynleri, öğretmenleri ve akranları ile sorun yaşayıp yaşamadıkları soruları ile bazı bilgiler elde edilebilir.

Ebeveyn ya da bakım verenle de klinik görüşme yapılarak belirtilere yönelik ayrıntılı değerlendirme yapılmalı, bu belirtiler nedeniyle daha önce klinik başvurusunun olup olmadığı, tedavi alıp almadığı öğrenilmelidir. Ayrıca ebeveynle yapılan görüşmede çocuğun gelişim ve tıbbi öyküsü detaylandırılmalı, çocuğun tıbbi bir hastalığının ve ilaç kullanımının olup olmadığı, kaza ya da cerrahi operasyon geçirip geçirmediği öğrenilmeli, sosyal, akademik açıdan da bilgi alınmalıdır.

Ebeveynle yapılan görüşmede aile öyküsü ve aile işleyişi detaylı bir şekilde değerlendirilmeli ve anne-babanın psikiyatrik durumu ortaya konmalıdır. DEHB yüksek kalıtsal özellik göstermektedir, çocuğun ailesinde ya da kardeşlerinde de bulunabilir.

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu için değerlendirmeye alınan olgular genel fiziksel değerlendirilmeye alınmalıdır. Klinik değerlendirme sonucunda DEHB tanısı netleştirildikten sonra eğer medikal tedavi başlanması planlanmışsa kan basıncı, nabız kontrolü yapıp, boy ve kilosu ölçülmelidir.

Ayrıca kurşun maruziyeti, ensefalit, ciddi kafa travması, demir eksikliği anemisi, epilepsi ve hipertiroidi gibi DEHB'ye neden olabilen veya DEHB belirtilerini taklit edebilen durumlar gözden geçirilmelidir. DEHB tedavisine engel oluşturabilecek epilepsi, kardiyak hastalıklar, hipertansiyon gibi rahatsızlıkların olup olmadığı da ortaya konmalıdır.

Ayrıca kullanılan derecelendirme ölçekleri semptom şiddetini belirlemek, hastanın tedaviye yanıtını takip etmek açısından önemli bilgiler verebilir. Ölçekler aracılığıyla bilgi edinmenin yanı sıra öğretmenlerden çocuğun sosyal ve akademik işlevselliği ile ilgili daha detaylı bilgi de istenebilir.

DEHB tanısı DSM 5 ve ICD 10'a göre konulan klinik bir tanıdır. DEHB tanısı koymak için kullanılan herhangi bir psikometrik test bulunmamaktadır. Özellikle akademik başarısızlığı olan çocuklarda değerlendirmede akademik

testlerin yanı sıra zihinsel gelişimi değerlendiren testlerinde kullanılması önemlidir. Zekâ düzeyinin belirlenmesi, gelişimsel düzeye uygun terapi yönteminin seçilmesi ve öğrenme bozukluğuyla (ÖB) ayırıcı tanı yapılması bakımından yararlı olabilir (72,156). DEHB’li çocukların genel bilgi, aritmetik, şifre ve sayı dizisi alt testlerinden daha düşük puanlar aldığı belirtilmiştir (157). Ayrıca DEHB’ye komorbid olarak bulunan hastalıkların da muayene sırasında değerlendirilmesi önemlidir (72,156).

Ayırıcı Tanı

DEHB tanısı koyulurken bu bozukluğunun semptomlarını taklit eden diğer bozuklukların dışlanması gerekir, bu yüzden de DEHB’nin ayırıcı tanısı detaylı bir şekilde yapılmalıdır.

DEHB ayırıcı tanısında; öğrenme bozuklukları, bipolar bozukluk, davranım bozukluğu (DB), otizm spektrum bozuklukları, tik bozuklukları, karşıt olma karşı gelme bozukluğu (KOKGB), mental retardasyon, psikotik bozukluklar, obsesif kompulsif bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu, major depresyon gibi psikiyatrik hastalıklarla birlikte; görme veya işitme duyu kusuru, tiroid fonksiyon bozuklukları, anemi, kafa travması, kurşun zehirlenmesi, hipoglisemi, uyku bozuklukları, frajil X sendromu başta olmak üzere diğer genetik sendromlar, fetal alkol spektrum bozukluğu, nörofibrinomatosis, fenilketonüri gibi DEHB’ye neden olabilecek ya da DEHB’yi taklit edebilecek tıbbi durumlar bulunmaktadır. Ayrıca mood stabilizatörleri ile beta agonistler ve dekonjestanlar gibi psikomotor aktivasyon yapan medikal tedavilere bağlı durumlarla, yetersiz ebeveynlik, çocuk ihmal ve istismarı ve son olarak bağlanma bozukluğu gibi durumlar da ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır (158).

Eşlik Eden Bozukluklar

DEHB ile birçok psikiyatrik bozukluk komorbid bulunabilir. DEHB tanısı konulurken yapılan değerlendirmede olguların çoğunda eşlik eden en az bir psikiyatrik bozukluk ya da öğrenme bozukluğu olduğu saptanmıştır (72). Komorbid durumların varlığında hangi sorunun öncelikle tedavi edileceğinin belirlenmesi gerekir. Komorbidite varlığında DEHB tedavisi planlanırken tanısız kesinlik, hastanın ve ailenin tercihi, birincil tanının ve daha fazla işlevsellikte bozulmaya neden olan durumun ne olduğu, hangi bozukluğun tedaviye daha iyi

yanıt vereceği ya da mevcut tedavi imkânları gibi faktörler göz önüne alınmalıdır. DEHB’de kullanılan medikal tedavi tercihi ve tedavi dozu eşlik eden komorbid durumlara göre belirlenir (159,160). Ayrıca komorbiditenin eşlik ettiği olgularda DEHB semptom şiddetinin, ailede psikopatoloji varlığının, işlevsellikte bozulmanın daha fazla olduğu, tedavi uyumunun ve yanıtının daha olumsuz olması nedeniyle de DEHB gidişinin daha olumsuz prognozda olabileceği düşünülmektedir (161,162).

Araştırmalarda DEHB olan çocuk ve ergenlerde davranım bozukluğu (DB) ve karşıt olma karşı gelme bozukluğu (KOKGB) komorbiditesinin sıklıkla görüldüğu saptanmıştır (163). Ayrıca erken başlangıçlı DEHB olgularında KOKGB ve DB komorbiditesi daha sık görülürken, geç başlangıçlı olgularda ise depresif bozukluk ve anksiyete bozukluğu komorbiditesinin daha sık olduğu bildirilmiştir (161,162). Ayrıca DEHB’nin hiperaktif ve bileşik görünümde olan tiplerinde daha fazla KOKGB ve DB komorbiditesi bildirilmektedir (164). Yıkıcı davranış bozukluğu komorbiditesinin ergenlikte artmış madde kullanım sıklığıyla, anksiyete bozukluğu komorbiditesinin ise artmış depresyon sıklığıyla ilişkili olması bazı komorbid durumların başka komorbid durumlar için ek risk oluşturabildiğini göstermektedir (165).

KOKGB (%50-60), DB (çocuklarda %20-50 ve ergenlerde %40-50), depresif bozukluk (% 16-26), anksiyete bozukluğu (% 10-40), bipolar bozukluk (% 11-75), tik bozukluğu (% 20), obsesif kompulsif bozukluk (% 6-15) ve otizm spektrum bozukluğu (%65-80) DEHB de en sık görülen komorbid bozukluklardır (158,166).

Ayrıca DEHB’li olan bireylerde özel öğrenme bozuklukları eş tanısı ortalama %45 oranındadır ve her iki bozukluk benzer yakınmalarla başvurabilmektedir (166). DEHB olan çocukların yaklaşık %70’inde hafif veya şiddetli uyku bozukluğu görülmektedir. Özellikle DEHB hastaları sağlıklı akranlarına göre çok daha yüksek oranda uyku problemi yaşamaktadır (166).

Tedavi

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tedavisinde ilk ve en önemli basamak tanının doğru olarak konulmasıdır. Tanı konulduktan sonra ise çocuğa ve ebeveynlere hastalık ve tedavi hakkında psikoeğitim verilmesi önemlidir. DEHB tedavisinde medikal tedavi ve medikal tedavi dışı tedaviler (davranışçı, aile eğitimi

gibi) mevcuttur. Ayrıca medikal tedavi; psikososyal girişimler, psikoeğitim, davranış ve eğitim ile ilgili konularda bilgilendirme ve yönlendirmeleri içeren kapsamlı bir tedavi planının bir parçası olarak değerlendirilmelidir. Ayrıca değerlendirme yapılırken eşlik eden diğer psikiyatrik bozukluklar, tedaviye uyum, sosyal destek gibi tedaviye yanıtı etkileyebilecek faktörler de göz önüne alınmalıdır (72,167).

Avrupa temelli kılavuzlarda 6 yaş öncesi olarak bilinen okul öncesi dönem çocuklarında farmakolojik tedavi önerilmemektedir. 6 yaş öncesi dönem çocuklarına psikoeğitim, psikoterapi ve ebeveyn eğitimi tavsiye edilmektedir. 6 yaşından büyük çocuklar için ise grup temelli psikoeğitim, bilişsel davranışçı yöntemler, sosyal beceri eğitimi ve öğretmenlerin davranışsal müdahale eğitimi gibi seçenekler tedavide ilk seçenek olmalı, davranışçı yöntemlerin işe yaramadığı ya da ağır derece belirtilerin olduğu vakalarda onaylanmış ilaç tedavisi multimodal tedavi yaklaşımının bir parçası olarak önerilmektedir (167).

İlaç tedavilerinin tek başına etkin olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır ancak psikososyal yöntemler de tek başına ve/veya ilaç tedavileri ile kombine olarak DEHB tedavisinde yerini almıştır. Medikal tedavi ile kombine edilen psikososyal girişimlerin hastalığın semptomlarını azalttığı, ilaç dozunun daha az kullanımı sağladığı ve ek olarak ilişki, okul, aile sorunları, emosyon regülasyonu, hatta yürütücü işlevler üzerine olumlu etkileri olduğu ortaya konmuştur. Bu konu ile ilişkili en kapsamlı çalışmalardan biri olan multimodal tedavi çalışmasının (MTA) uzun dönem sonuçları da DEHB tedavisindeki kombine tedavinin etkin olduğunu göstermiştir (168).

Avrupa temelli kılavuzlardan farklı olarak 6 yaşından küçük çocuklar için Amerikan Pediatri Birliği kılavuzunda ise davranışçı yöntemlerin (psikoterapi ve psikoeğitimin) işe yaramadığı işlevselliğin ciddi bozulduğu olgularda ise metilfenidat reçete edilebileceğini belirtilmektedir (169).

DEHB tedavisinde kullanılabilen ilaçlar (72):

•Psikostimulan ilaçlar

- Metilfenidat (MPH)
- Dekstroamfetamin
- Metamfetamin
- Dekstroamfetamin / amfetamin tuzları
- Transdermal metilfenidat

- Deksmetilfenidat
- Lisdeksamfetamin
- Özgün noradrenalin gerialım inhibitörü
 - Atomoksetin (ATM)
- Antidepresanlar
 - Bupropion
 - Venlafaksin
 - Trisiklik antidepresanlar
 - İmipramin
 - Nortriptilin
 - Alfa-2 adrenerjik ajanlar
 - Klonidin
 - Guafasin
 - Dopaminerjik ajanlar
 - Modafinil

Psikostimulanlar DEHB tedavisinde ilk seçenek ilaçlardır ve etkinlikleri birçok bilimsel çalışmada gösterilmiştir (170). Kanada DEHB kılavuzuna göre ise atomoksetin de psikostimulan ilaçlarla birlikte ilk seçenek ilaç olarak belirtilmektedir (158).

Atomoksetin DEHB tedavisinde kullanımı FDA tarafından onaylanan ilk nonstimulan ilaçtır. Amerikan Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Akademisi (AACAP), DEHB'ye eşlik eden anksiyete bozukluğu ya da tik bozukluğu veya aktif olarak madde kullanım bozukluğu olanlarda atomoksetinin ilk seçenek olabileceğini belirtmektedir (72). DEHB'ye eşlik eden sosyal fobi, yaygın kaygı bozukluğu veya ayrılma kaygısı bozukluğu varlığında hem DEHB hem de anksiyete semptomlarında belirgin düzelme oluşturduğu bildirilmiştir (171,172).

Bir noradrenalin/dopamin geri alım inhibitörü olan bupropion, stimülanlara benzer etki mekanizması göz önünde bulundurularak DEHB tedavisinde denenmiştir. Çocuklarla yapılmış herhangi bir çalışma olmasa da erişkinlerle yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Ayrıca kısıtlı sayıda çalışmada venlafaksin ve diğer antidepresanların semptomlarda orta düzeyde iyileşme sağladığı gösterilmiştir (173).

Alfa 2 agonist olan guanfazin ve klonidinin yavaş salınımlı formlarının DEHB'si olan 6 yaş üstü çocuk ve ergenlerin tedavisinde tek başına veya stimulanlarla kombine şekilde kullanımları FDA tarafından onaylanmıştır. Ancak etki profili stimulanlarla karşılaştırıldığında terapötik etkinliklerinin geç başladığı, etki boyutlarının daha düşük olduğu saptanmış, bu yüzden bu ajanların DEHB tedavisinde ikinci seçenek olarak ya da tedavide güçlendirme amacıyla tercih edilebileceği veya tik bozukluğu eş tanısı varlığında kullanılabileceği öne sürülmüştür (159,174–176).

Ayrıca tamamlayıcı ve/veya alternatif tedavi yöntemleri olarak tanımlanan; neurofeedback, ağır metal şelasyonu, diyet uygulamaları, esansiyel yağ asitleri, vitamin ve mineraller, egzersiz, masaj, meditasyon, yoga, çeşitli yerel ot ve yağ gibi gıda türevleri ve akapunktura kadar pek çok yöntem DEHB tedavisinde önerilmekte ve uygulanmakta olup, DEHB semptomlarını tedavi ettiğini ileri sürmek için daha iyi kanıtların gerekli olduğu belirtilmiştir (170,177–181).

Ayrıca davranışsal ebeveyn eğitimi ile çeşitli teknikler kullanılarak çocuğun olumsuz davranışlarının düzeltilmesi DEHB'de etkili bulunmuştur. Aynı zamanda okula yönelik düzenlemeler ilaç tedavisi ve anne-babanın eğitimiyle bir arada uygulandığında çok önemli boyutlarda olan problemler bile çözülebilmektedir (182,183).

ANJİYOTENSİN SİSTEMİ

Renin Anjiyotensin Sistemi (RAS) ve Fonksiyonları

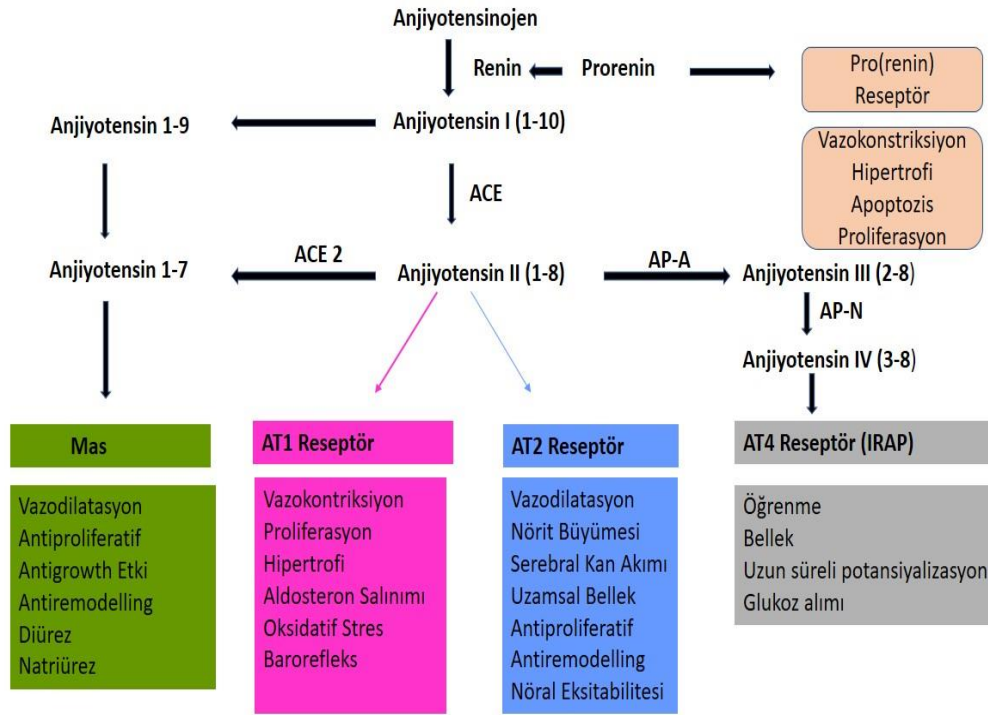
1898 yılında Tigerstedt ve Bergman'ın böbrek ekstraktlarından renin adını verdikleri vasopressör maddeyi keşfinden sonra renin anjiyotensin sistemi (RAS) ile ilgili çalışmalara başlanmıştır (184). Beyin anjiyotensin sistemi ile ilgili elemanlar enzimler ve reseptörler şekil 1 de özet bir şekilde verilmiştir.

RAS'ın kalp damar ve böbrek hastalıklarındaki önemli rolü ve temel bileşenleri 1970'li yılların başlarında keşfedilmiş olup yeni bileşenleri ve işlevleri hala tam olarak aydınlatılamamıştır. 1970'lerin ortalarında RAS'ın renin, ang II ve ang I'den ang II peptide dönüşümü sağlayan ACE'den oluştuğu düşünülüyordu. RAS'ın ana efektörü olarak kabul edilen ang II'nin, sadece anjiyotensin reseptörleri olan AT1R ve AT2R yoluyla dolaşımdaki bir hormon gibi davrandığına inanılıyordu. Ancak günümüzde birçok organda lokal doku ve hücrel RAS sistemleri tanımlanmıştır. Günümüzde RAS etkilerinin hem

endokrin sistem hem de dokularda parakrin/intrakrin sistem şeklinde olduğu ile ilgili pek çok çalışma bulunmaktadır (185).

Bilinen tek anjiyotensin peptid kaynağı olan anjiyotensinojen beyinde astroglia hücrelerinde üretilir. Anjiyotensinojen daha çok beyinde homeostazisin kontrolü için önemli olan hipotalamus ve beyin sapında bulunmaktadır. Çok sayıda nörofizyolojik çalışma; beyin RAS'ının kardiyovasküler ve sıvı-elektrolit homeostazının modülasyonunda, otonom sinir sistemi, hipotalamik hipofiz eksen ve vazopressin salınımının aktivitesini modüle ederek, barorefleks duyarlılığı ve susuzluğu uyarıcı etkisiyle rol aldığını göstermiştir. Ayrıca bu sistemin hafıza, biliş ve stres gibi beyin fonksiyonlarında da etkisi olduğu düşünülmektedir (186).

Renin böbrekte jukstaglomerüler hücrelerde üretilen proteolitik bir enzimdir. Renin karaciğerde üretilen alfa 2 (a₂) globulin yapısındaki anjiyotensinojenle reaksiyona girerek anjiyotensinojeni ang I'e çevirir. Ang I, akciğer dolaşımında bulunan ACE ile oktapeptid olan ang II'ye dönüşür. Ang II direkt vasküler etki ile vazokonstriksiyon, aldosteron salgılatıcı etki ile sıvı ve sodyum tutulumuna neden olur. Ang II'nin yarılanma ömrü yaklaşık 1 dakikadır. Anjiyotensinazlar ile yıkılır ve ang III, ang IV gibi birçok peptid ortaya çıkar (14,15). ACE'nin %90'ı dokuda bulunur. Plazmadaki ACE ancak %10'luk bir oranı oluşturur (187,188). Anjiyotensin II değişik dokuların plazma membranlarındaki protein yapısındaki reseptörlere bağlanarak etkisini gösterir. Bu reseptörler, anjiyotensin II tip 1 (AT1R) ve anjiyotensin II tip 2 (AT2R) reseptörleri olarak adlandırılır (189).



Şekil 1; Beyin Renin Anjiyotensin Sistemi Yolağı ve Reseptörleri (190)
(Yazardan izin alınarak kullanılmıştır)

Anjiyotensin I Peptid (Ang I)

Ang I dekapeptid yapıda, inaktif bir prohormon olup; kan basıncı ve homeostaz düzenleyici sistemlerinden biri olan renin anjiyotensin sisteminin (RAS) önemli bir üyesidir. Ang I; dolaşımdaki preprohormon olan anjiyotensinojenin renin ile enzimatik reaksiyonu sonucunda oluşur. Günümüze kadar ang I’i farklı veya zıt fizyolojik etkilere sahip anjiyotensin peptidlerinde işleme yeteneğine sahip birçok proteaz tanımlanmıştır (191).

Ang II güçlü bir vazokonstriktördür, AT1R veya AT2R’üne bağlanarak birçok fizyolojik fonksiyonu da modüle eder. Ang II, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) veya insan mast hücresi tarafından katalizlenen karboksi terminal proteoliz ile üretilebilir (192). Ang 1-7 de Ang II’nin aksine vazodilatör özelliktedir ve Ang II’nin birçok fizyolojik etkisini antagonize ettiği bilinir ve Ang I’den doğrudan (193) ya da Ang II ve anjiyotensin 1-9 (ang 1-9)’dan üretilebilir(194).

Anjiyotensin peptidlerinin birçoğunun, kan basıncının ve homeostazın düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynadığı, ayrıca inflamasyon (195–197), hücre çoğalması (198,199) ve nöronal işlemlerin düzenlenmesi (200) gibi diğer fizyolojik işlemlerde yer aldığı bildirilmektedir.

Tüm anjiyotensin peptidleri Ang I'in C terminal kısmının katalizlenmesinin ürünüdür. Yapılan bir çalışmada Ang I'in Ang 1-9, Ang 1-8, Ang 1-7, Ang 2-10, Ang 3-10, Ang 4-10 gibi peptidlere dönüştüğünü, ancak bu dönüşümün erkek ya da kadın plazmasında herhangi bir farklılık göstermediği saptanmıştır(191). Ayrıca yapılan çalışmalar sonucunda aminopeptidaz A ve neprilysin (NEP)'nin Ang I'in glomerüllerde Ang 1-7 ve Ang 2-10 peptidlerine dönüşümü katalizlemesinde ACE'den daha fazla katkıda bulunduğu düşünülmektedir (201).

Anjiyotensin II Peptid (Ang II)

Ang I bir çinko dipeptidil karboksipeptidaz olan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından RAS sisteminin önemli komponenti olan Ang II'ye dönüştürülmektedir (202).

Ang II, 8 aminoasitten oluşan güçlü bir vazoaktif peptit olup çok hızlı şekilde metabolize olmakta, insan dolaşımında 2 dakika içerisinde yıkılmaktadır (203). Ang II aminopeptidaz enzimleriyle Ang III ve Ang IV'e de parçalanabilmektedir (185,204).

Ang II kan basıncı, tuz ve su dengesini, vasküler homeostazı düzenlemekte önemli bir göreve sahiptir, ayrıca damar duvarının fizyolojik ve kardiyovasküler hipertrofi gibi patolojik süreçlerinde görev almaktadır (205,206). Ayrıca Ang II, büyüme, migrasyon ve fibrozis gibi hücrel değişikliklere yol açarak vasküler yeniden şekillenmede rol oynamaktadır (203,207).

Ang II böbrek, kalp, beyin gibi organlar üzerine olumlu etkilerinin yanında olumsuz etkiler de göstermektedir (208,209). Ang II beyindeki reseptörleri uyarak otonomik, endokrin ve davranışsal düzenlemede rol oynar. Kan basıncını, su-tuz alımını, natriürez, vazopressin, oksitosin, adrenokortikotropik hormon ve diğer hipofiz hormonları ve beyin katekolamin salınımını düzenler (210).

Ang II fonksiyonlarını G protein bağlı Anjiyotensin II reseptör tip 1 (AT1R) ve Anjiyotensin II reseptör tip 2 (AT2R) ile gerçekleştirir (185,211).

Anjiyotensin II reseptör tip 1 (AT1R) 3q kromozomu üzerinde bulunan bir gen tarafından kodlanan bir 359 amino asite sahip G protein couple reseptör (GPCR)'dür (212). AT1R ağırlıklı olarak Gq yapıdadır ve AT1R aktivasyonu fosfolipaz C, Mitogen Activated Protein Kinaz (MAP kinazı) veya transkripsiyon yolları ile ilgili yolları aktive ederek intraselüler değişikliklere yol açar (213). Anjiyotensin II reseptör tip 2 (AT2R) ise X kromozomunda bulunan bir gen tarafından kodlanır ve amino asit sekansının %32'ini AT1R ile paylaşır (214,215).

AT1 reseptörlerinin adrenal korteks, medulla, renal glomerüller ve proksimal tübüller, vasküler düz kaslar, kalp kası ve beyin gibi anjiyotensinin fizyolojik eylemleri için hedef olduğu bilinen bölgelerde bulunduğu kanıtlanmıştır (216). RAS'ın sıvı ve tansiyon homeostazındaki klasik olarak kabul edilen etkilerinin çoğuna AT1R aracılık eder. AT1R'ler beyin ve periferik dokularda eksprese edilir. Santral sinir sistemi (SSS) reseptörleri, kan basıncı düzenlemesinde, içme ve su dengesinin düzenlenmesinde kilit rol oynar (217). Ang II'nin bilinen etkilerinin çoğu, vazokonstriksiyon, hücresel büyüme ve proliferasyon da dahil olmak üzere AT1R aktivasyonundan kaynaklanmaktadır (218). Ayrıca AT1R aldosteron ve vazopressin sentezi ve salgılanmasını sağlayarak sodyum ve su tutulumuna yol açar (219).

AT1R aktivasyonu, Gq protein bağımlı fosfolipaz C ve inositol-1,4,5-trifosfat aktivasyonu ile hücre içi kalsiyumu artırarak sinyalizasyonunu uyarır. AT1R sinyalleri MAP kinaz enzimini aktive eder ve membran NADPH oksidaz enzim aktivasyonu ile reaktif oksijen türlerini (ROS) üretilir. AT1R'nin Ang II ile uyarılması sonucu ROS oluşumu; NADPH oksidaz, mitokondriyal solunum kompleksi ve nitrik oksit (NO) sentaz enzim aktivasyonu ile gerçekleştirilir (218). Ang II'nin AT2R'ye bağlanmasıyla nitrik oksit (NO) salınımını artırarak vazodilatasyon, hücre proliferasyonunda ve büyümesinde azalma görülmektedir. AT2R'nin ise AT1R'nin etkilerini önleyerek vazodilatasyon, apoptoz ve antigrowth etki gösterdiği varsayılmaktadır (206,220).

Periferik sinir sisteminde Ang II reseptörleri hem sempatik hem de parasempatik ganglionlarda bulunur ve sempatik iletimi güçlendirir, asetilkolin salınımını önler (221). Ayrıca AT1R ve AT2R'leri adrenal medulla içinde de bulunur, burada adrenal ve noradrenalin salınımını güçlendirir (222).

AT1R'leri, primer duyuşal afferent nöronlarda dorsal kök ganglionlarının hücre gövdelerinde ve bu nöronların terminal bölgelerinde omuriliğin dorsal laminasında bulunur (223,224). Fasiyal, koklear, vestibuler veya görsel duyuşal afferent nöronlarda AT1R bulunmaz. Ayrıca nodöz ganglionunun hücre gövdelerinde ve nükleus solitarii traktta bulunur, baroreseptör refleksinde rol oynar (223).

Santral sinir sistemi içinde AT1R'leri, kan basıncının düzenlenmesinde, vücut sıvısı homeostazında ve nöroendokrin fonksiyonunda yer alan bölgelerde baskındır. AT1R'leri santral sinir sisteminde ventriküllerin çevresinde, median preoptik

nükleusta, paraventriküler çekirdekte bulunur ve kardiyovasküler regülasyonda rol oynar (225). Son in vivo çalışmalar periventriküler alandaki Ang II reseptörlerinin stimülasyonunun paraventriküler ve supraoptik nükleustan doza bağımlı katekolamin salınımına yol açarak kan basıncını arttırdığını ortaya koymuştur (210). Ayrıca lamina terminalis, subfornikal organ ve preoptik bölgede de bulunur ve Ang II'nin dipsojenik etkisinden sorumludur. Ek olarak vazopressin, oksitosin, adrenokortikotropik hormon ve diğer hipofiz hormonlarının salınımını düzenleyen supraoptik çekirdek gibi bölgelerde ve duyuşsal bilgileri düzenleyen trigeminal sinirin spinal nükleusunda bulunurlar (221,226).

AT2R'leri ise ağırlıklı olarak limbik sistem ile duyuşsal bilgi ve motor kontrolünde yer alan bölgelerde dağılmış olarak bulunur. AT2R'leri majör olarak talamusta bulunur (226). İşitsel bilgiyi ileten medial geniculate body'de ve retinadan görsel bilgileri işleyen ventroateral ve dorsolateral geniculate nükleusta bulunur. Aynı zamanda, superior kolikulus ve motor kontrolünü düzenleyen accessory ve inferior olivary nükleus gibi bölgelerde de bulunur (221). Motor bilgisini beyin sapı ve omurilikten entegre ederek koordinasyonun korunmasında temel bir rol oynar (226).

İnsan beyinde anjiyotensin II reseptörleri, bazal gangliyonlarda ve serebellumda eksprese edilir. AT1R'leri bazal gangliyonlarda baskınken AT2R'leri ise serebellumda baskındır (210). Ayrıca AT2R limbik sistemin içinde yer alan lateral septal nükleus ve medial amigdaloid nükleusta bulunur. AT2R'lerinin sayısı fetal beyin dokusu ile karşılaştırıldığında yetişkinlerde çok daha düşük miktarda bulunmaktadır. Bu durum AT2R'lerinin gelişim sırasında işitsel, görsel, motor ve limbik oluşumda rol oynadığını düşündürmektedir (226).

Bazal ganglionların DEHB etiyolojisinde yer aldığı ve motor hareketin kontrolünde merkezi bir rol oynadığı düşünülmektedir. İnsanlarda yapılan radioligand bağlanma çalışmalarında nigrostriatal sinir terminalleri, globus pallidus ve substantia nigra pars kompakta gibi bölgelerde spesifik olmayan Ang II reseptör bağlanma bölgeleri eksprese edilmiştir ve bu bölgeler nigrostriatal dopaminerjik sistem ile ilişkilidir (227).

Ayrıca AT1R ve AT2R'leri dikkat ve dikkat performansında önemli olduğu düşünülen lokus seruleus, hafızada merkezi bir rol oynadığı düşünülen hipokampusta da eksprese edilmektedir(228).

AT1R ve AT2R'lerinin aktivasyonu düşünüldüğünde, Ang II' nin noradrenerjik (229), serotonerjik (230), dopaminerjik (231) nörotransmitter sisteminin fonksiyonunu etkilediğine dair kanıtlar vardır. Ayrıca Ang II' nin glutamat (232), GABA (232,233), adrenokortikotropik hormon, kortikotrofin salgılatıcı hormon (CRF) (234) fonksiyonunu etkilediğine dair veriler bulunmaktadır.

Ayrıca yapılan bir çalışmada Ang II'nin protein bozulmasına ve iskelet kası atrofisine neden olduğu gösterilmiş ve kemirgenlerde yiyecek alımını azalttığı saptanmıştır. Ang II'nin hipotalamusta adenoazinmonofosfat aktive protein kinaz (AMPK) fosforilasyonunu, oreksijenik nöropeptid Y (NPY) ve oreksin ekspresyonunu azaltarak anoreksiya gibi kaşeksiye yol açan rahatsızlıklarda rol oynayabileceği gösterilmiştir (235).

Anjiyotensin III Peptid (Ang III)

Böbrekte anjiyotensin II (Ang II), aminopeptidaz A (APA) ile anjiyotensin III'e (Ang III) metabolize edilir. Ang III, anjiyotensin IV'e (Ang IV) aminopeptidaz N (APN) ile metabolize edilir (204).

Ang III, AT1R ve AT2R aracılığıyla fonksiyon gösterir. Yapılan birkaç çalışmada Ang III'ün kan basıncının kontrolünde ve vazopressin (AVP) salınımında RAS'ın gerçek efektörü olabileceği öne sürülmüştür (236).

Hem normal sıçanlardan hem de spontan hipertansif sıçanlardan izole edilen paraventriküler çekirdek (PVN) nöronal hücrelerinde bulunan AT1R'lerden gelen tepkileri ortaya çıkarmada Ang III'ün Ang II'den daha güçlü olduğu gösterilmiştir (237).

Birçok çalışmada Ang III ve Ang II'nin kardiyovasküler ve sıvı değişikliği etkilerinde eşdeğer olduğu ileri sürülmüştür(238).Ang II ve Ang III c-fos, c-jun ve krox 24 gibi transkripsiyon faktörlerinin merkezi ekspresyonunu indüklemektedir (239).Yapılan çalışmalarda hem Ang II hem de Ang III'ün benzer şekilde ERK1 / 2 MAP kinazlarının ve stresle aktive olan protein kinaz / Jun-terminalinin (SAPK / JNK) fosforilasyonuna neden olduğu gösterilmiştir.

Bu benzerliklerin yanı sıra, Ang III'ün astrositlerin çoğalmasına neden olma kabiliyetinin Ang II'den farklı olduğu gösterilmiştir. Düşük dozlarda Ang III, Ang II ile benzer bir etki sergilemiştir; ancak peptidlerin daha yüksek dozlarında astrositlerin Ang II'ye daha duyarlı olduğu saptanmıştır (240,241).

Ratlarla yapılan çalışmalar, Ang III'ün aldosteron salgılanmasını spesifik olarak uyardığını ortaya koymuştur. Ang III ayrıca glomerüler filtrasyon hızını artırarak doğrudan böbrek fonksiyonlarını da etkilemekte ve tübüler reabsorpsiyonu azaltmaktadır (236).

İntraserebroventriküler olarak enjekte edilen Ang II ve Ang III peptidlerinin vazopressin salımı ve kan basıncında benzer artışlara neden olduğu saptanmış olup; vazopressin salınımı ve kan basıncının kontrolünde beyindeki Ang III'ün baskın rolü olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (242).

Bennett ve Snyder'in çalışmasında beyin anjiyotensin reseptörlerine Ang III'ün Ang II'ye göre daha yüksek afiniteye sahip olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ise, AT1R'nin Ang II için Ang III'ten biraz daha yüksek bir afiniteye sahip olduğu ve AT2R'nin ise Ang III için Ang II'den biraz daha yüksek bir afiniteye sahip olduğu bildirilmiştir (242). Bazı çalışmalarda ise Ang III'ün AT1R ve AT2R'ye eşit afiniteyle bağlandığı saptanmış, fizyolojik etkileri göz önüne alındığında da Ang II'ye göre Ang III'ün beyin RAS ekseninde merkezi efektör olduğu düşünülmüştür (243).

Ayrıca Ang III, MAS1 ve Mas-related G-protein coupled receptor X2 (MRGPR X2) reseptörlerini aktive etmektedir, mas reseptörünün beyinde birçok alanda eksprese edildiği ve Ang 1-7'nin nöromodülatör etkilerine ve bilişsel fonksiyonlardaki rolüne aracılık ettiği bilinmektedir (244).

Son zamanlarda aminopeptidaz A inhibitörleri kullanılmaya başlanmış olup, Ang II'den Ang III oluşumu bloke edilmektedir. Bu durumun AT1R stimülasyonunu azaltarak stroke sonrası nöroproteksiyonu indüklediği bildirilmiştir. Bu durum da Ang III'ün beyin RAS'ında işlevi olduğunu düşündürmektedir (245).

Ang III, membranda bulunan alanil aminopeptidaz N enzimi ile anjiyotensin IV (Ang IV)'e metabolize edilir (221). Ang II ve III'ün aksine, Ang IV'ün fizyolojik etkilerine Ang II reseptörlerinden AT1R ve AT2R'leri aracılık etmez (246). Ang IV etkilerini anjiyotensin tip reseptörü (AT4R) olarak adlandırılan farklı bir reseptör aracılığıyla gösterir (247).Yapılan otoradyografi çalışmalarında hipokampus, neokorteks ve bazal ganglionlar dahil olmak üzere bilişsel süreçler için çok önemli olan beyin bölgelerinde Ang IV için bağlanma bölgeleri lokalize edilmiştir (248–250). Ang IV kolinerjik sistem (özellikle muskarinik ve nikotinik

ACH reseptör aktivitesi), adenozin ve dopaminerjik sistemler üzerine etkisi ile bilişsel olarak olumlu etki gösterir (251,252).

Alamandin Peptid

Öncüsü Ang II olan anjiyotensin A (Ang A) Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2 (ACE2) tarafından alamandin peptide hidroliz edilir. Ayrıca alamandin peptid dekarboksilaz yoluyla doğrudan Anjiyotensin 1-7 (Ang 1-7)'den de üretilir(253). Son zamanlarda, Ang 1-7'nin Mas related G couple reseptör tip D (MrgD) için zayıf bir ligand olduğu ve bu reseptörün Ang 1-7/ACE2 ekseninde muhtemel bir rol oynadığı düşünülmüştür. Alamandinin, Ang 1-7 ile benzer bir yapıya sahip olduğu ve MrgD reseptörünü kullandığı saptanmıştır (254).

Alamandin peptid fonksiyonu ile ilgili çok şey bilinmemekte olup, son zamanlarda araştırılmaya başlanmıştır. Ang 1-7'ye benzer şekilde alamandinin de ratların ve sıçanların aort halkasında endotel bağımlı vazodilatasyon yaptığı bilinmektedir (253).

.MrgD reseptörü ratlarda, sıçanlarda ve insanlarda bulunmaktadır(255). MrgD reseptörleri esas olarak dorsal kök ve duyu ganglionlarda eksprese edilir; testis, idrar kesesi, arter ve uterus orta düzeyde, serebellum, adipoz doku, gastrointestinal sistemde düşük düzeyde eksprese edilir (256). Yapılan küçük çalışmalarda MrgD reseptörünün nosiseptif nöronlarla sınırlı olduğu belirtilmiştir ancak daha geniş çalışmalarda bu reseptörün kas, kalp ve testis dahil farklı dokularda da eksprese edildiği saptanmıştır (257,258).

MrgD'nin sinyal iletimini kalsiyum salımı ve fosfokinaz A aktivasyonu ile gerçekleştirdiği bilinmekle birlikte hala belirsizliğini korumaktadır (256).

MrgD reseptörü, nöropatik ağrının modülasyonunda ve kaşıntı algısında rol oynamaktadır. Ayrıca kardiyovasküler alanda ise arteriyel düz kas hücrelerinde, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) pozitif endotel hücrelerinde ve aterosklerotik plaklarda da eksprese edilmiştir (259). Oliveira ve ark. MrgD reseptörünün kan damarlarında, kardiyomiyositlerde ve fare beyninin kardiyovasküler merkezinde lokalize olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca MrgD eksikliği olan farelerin incelendiği bir çalışmada kalbin sistolik fonksiyonunun belirgin bir şekilde azaldığı ve sol ventrikülde dilate kardiyomiyopatiye neden olduğu saptanmıştır (260).

N-terminal aspartatın yerini alan bir alanin ile yapısal olarak Ang 1-7'den farklı ve görece yeni bir heptapeptid olan alamandinin NO bağımlı vazodilatör etkilerine MrgD reseptörünün aracılık ediyor olabileceği düşünülmektedir (254).

Fonksiyonel çalışmalarda MrgD reseptörü transfer edilmiş hücrelerde ve alamandinin yükseldiği durumlarda endotelial nitrik oksit sentaz (e-NOS) aracılığıyla nitrik oksit (NO)'in yükseldiği gösterilmiştir (253,254).

Alamandinin kan basıncını düşürdüğü, antiinflamatuvar etki gösterdiği gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada da hipertansif ratlarda normotansiflere göre MrgD reseptör ekspresyonunun arttığı, Ang II uygulanmasının kardiyomyositlerde MrgD reseptörünü arttırdığı saptanmıştır (261).

Alamandinin leptinin salgılanmasını, ekspresyonunu ve kan seviyelerini azalttığı saptanmıştır. Ayrıca alamandinin adipoz dokuda ve izole edilmiş adipositlerde indüklenmiş nitrik oksit sentaz (i-NOS) ve plazminojen aktivatör inhibitör-1'in (PAI-1) ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir (259).

Alamandinin öncül molekülü olan Anjiyotensin 1-7 (Ang 1-7)'nin kan basıncını düşürmek ve barorefleks duyarlılığını artırmak gibi fonksiyonu bulunan beyin RAS'ının aktif hormonlarından biri olduğu bilinmektedir (262). Ang 1-7, Mas reseptörünü kullanır. Ang 1-7'nin santral sinir sisteminde görevli nöromodülatör olduğu bilinmekte olup, beyindeki Mas reseptörü yoluyla bilişsel süreçlerde rol oynadığı saptanmıştır (263).

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE)

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), Ang I peptidi vazokonstriktör özellikteki Ang II peptide dönüştüren bir enzimdir ve ACE'nin renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi üzerinden hipertansiyon (HT) ile ilişkisi bilinmektedir (264).Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), RAS'ın önemli bir bileşenidir ve kardiyovasküler sistemde birçok sistemik ve lokal etkiye aracılık eder. ACE, ACE inhibitörleri tarafından inhibe edilen bir transmembran proteini olarak somatik dokuların endotelinde üretilir (265).

ACE yalnızca Ang I'i Ang II'ye değil, aynı zamanda Ang 1-7'yi Ang 1-5'e ve des-Asp-Ang I'i Ang III'e dönüştürebilir. Ayrıca, ACE vazodilatör peptid olan bradikininin etkisiz hale getirir, nörotensin, dynorphin, enkefalin ve substance P dahil olmak üzere bir dizi başka peptidin metabolizmasında da rol oynar (221). ACE, bradikininin karboksi ucundan Phe-Arg dipeptidini kopararak onu inaktive eder ve bu nedenle kininaz II olarak da adlandırılır (266). Bununla birlikte, ACE

Ang II'yi hidrolize edememekte, bunun nedeninin His-Pro bağı parçalayamaması olduğu düşünülmektedir (221).

ACE, akciğer başta olmak üzere böbrek, testis, beyin gibi dokularda; semen ve plazma gibi fizyolojik sıvıların yanı sıra makrofajlar ile kan damarlarında önemli oranlarda bulunur (265).

ACE, SSS'de geniş bir dağılıma sahiptir. Periferik dolaşımında Ang I'i Ang II'ye dönüştürerek etki ettiği göz önüne alındığında, daha sonra bu bölgelerde bulunan reseptörlere etki ettiği de düşünülmektedir (267).

Yapılan çalışmalarda, ACE mRNA'sı rat beyinde koroid pleksus, kaudat nükleus, putamen, substantia nigra gibi nigrostriatal yolakta, serebellum, beyin sapı ve hipokampüste eksprese edilmiştir (268,269).

Hipofiz bezinin anterior lobu ve medial habenular nükleusun ön loblarında da yüksek ACE aktivitesi saptamıştır. Ang II uygulanması ile ön hipofize doğrudan bir etki ederek büyüme hormonu (BH) ve prolaktin (PRL) salgılanmasında azalmaya neden olmaktadır. Bulgular ışığında ön hipofizde endojen anjiyotensin sisteminin varlığı, çeşitli ön hipofiz hormonlarının düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalarda vazopressini eksik olan farelerde ACE aktivitesi artırılarak kompanse edildiği düşünülmektedir, bu durum hipofizin posterior ve intermediate lobları ile vazopressin ve anjiyotensin sisteminin etkileşimi ile açıklanabilir (270).

BOS'taki ACE düzeyleri ile nörolojik hastalıkların ilişkili olabileceği düşünülmektedir (271).

Ayrıca ACE postsinaptik membranda da bulunur, santral ve periferik sinir sisteminde nöropeptid vericisi olan Substance P'nin metabolik olarak yıkımından sorumludur. Substance P ise beyinde substantia nigra ve bazal ganglionlarda yüksek miktarda bulunur, nörotransmitter olarak işlev gördüğü ve birçok nöropsikiyatrik hastalığın patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (272).

ACE geninde yaklaşık 100 polimorfizm tanımlanmıştır. Bunlar arasında ACE insersiyon/delesyon (I/D) polimorfizminin obeziteyle ilişkili olduğu bulunmuştur (273).

Psikiyatrik Bozukluklar ve Beyin Renin Anjiyotensin Sistemi

Son dönemde yapılan çalışmalar RAS'la ilişkili bileşenlerin nigrostriatal yolak gibi motor kontrolde işlevi olan beyin bölgelerinde yer aldığını göstermiştir.

Ayrıca RAS elemanları lokalize olduğu beyin bölgelerinde nöromediatör olarak işlev görmektedir. Bu bilgilerden dolayı RAS'ın nöropsikiyatrik hastalıklarla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (221). Son yıllarda bu konuda hayvan model çalışmaları daha çok olmak üzere çalışmalar yapılmaya başlanmıştır.

Beyin Ang II, AT1R aracılığıyla motor hareketin kontrolü, biliş, emosyon ve stres yanıtlarından sorumlu olan dopaminerjik, glutamaterjik ve GABAerjik nörotransmisyonu modüle eder (274). RAS bileşenlerinin fonksiyonlarında değişikliklerle depresyon, Parkinson, Alzheimer ve şizofreni gibi nöropsikiyatrik hastalıklar ilişkilendirilmiştir (274). Bu anlamda, ACE ve AT1R'lerinin değişen işlevselliği ile bu patolojilerin ortaya çıkmasının artan duyarlılık ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda, RAS'ı inhibe eden tedavi alan hipertansif hastalarda alzheimer hastalığı insidansının daha düşük olduğu gösterilmiştir; bu arada klinik öncesi çalışmalar RAS'ı parkinson ve depresyon ile ilişkilendirmektedir (274).

Ang I'in herhangi bir biyolojik fonksiyona sahip olup olmadığı bilinmemektedir ancak Ang II ve diğer anjiyotensin peptidleri için önemli bir substrattır (14). Ang I'in değerlendirildiği herhangi bir nörolojik ya da psikiyatrik bozukluk bulunmamaktadır.

Yapılan bir çalışmada Ang II'nin AT1R ile dopaminerjik nöronal bir hücrede otofajiyi aktive ederek apoptozu tetiklediğine dair kanıtlar bulunmuştur. Parkinson hastalarının striatum ve substantia nigralarında Ang II düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu bulgular parkinson hastalığının patogenezinde Ang II'nin rolü olduğuna dair veriler sağlamıştır (275).

AT1R dorsomedial hipotalamus (DMH) ve amigdala dâhil strese duyarlı beyin yapılarında eksprese edilmiştir (33). Depresyon ve anksiyete bozukluklarında hipotalamik-pitüter-adrenal (HPA) aksın rol oynadığı bilinmekle birlikte (276,277); araştırmalar beyindeki endojen Ang II'nin stres sırasında sempatik adrenomedüller sistem aktivitesinin kontrolünde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (278).

Panik belirtileri olan ratlara AT1R antagonisti losartan enjeksiyonu yapıldıktan sonra anksiyete belirtilerinin engellendiği gözlemlenmiştir. Ek olarak bu ratların dorsomedial hipotalamusuna Ang II enjeksiyonu yapıldıktan sonra da anksiyete belirtilerinin gözlemlenmesi RAS'ın anksiyete bozuklukları etiolojisinde rol aldığını düşündürmüştür (279).

Çalışmalarda AT1R blokajının, korku belleğini etkileyerek hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) aksını etkileyip etkilemediği incelenmiş; HPA aksının akut stres yanıtını etkileyerek travma sonrası stres bozukluğunda (TSSB) rol oynadığı gösterilmiştir (280).

Beyin RAS'ının sürekli aktivasyonu ile NOX türevi reaktif oksijen türleri (ROS) tarafından bilişsel fonksiyonlar bozulmaktadır. İnsan renin ve insan anjiyotensinojen geni kimerik transgenik farelerde, Ang II ekspresyonunun hem beyin hem de plazmada önemli ölçüde arttığı gözlemlenmiş, bu durum da kimerik çift transgenik farelerde kaçınma davranışında artış ile NADPH oksidaz (NOX)'dan türetilen beyin süperkoksit üretiminde artışla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca AT1R antagonisti olmesartanın bu farelerde bilişsel işlevi olumlu yönde etkilediği ve oksidatif stresi azalttığı saptanmıştır. Beyin RAS'ının sürekli aktivasyonunun hem AT1R'ler hem de NADPH oksidaz (NOX) ile oluşan ROS yoluyla bilişsel işlevleri bozduğu düşünülmektedir. Kanıtlar ayrıca NOX kaynaklı ROS'un anksiyete ve bipolar bozuklukların patofizyolojisinde yer aldığı hipotezini de desteklemektedir. Beyin RAS'ının da NOX aktivasyonu ile bu durumu etkiliyor olabileceği düşünülmektedir (33,281).

Yapılan bir çalışmada, AT1R antagonisti telmisartan ile yardımcı tedavinin şizofreni semptomlarına olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bunu da oksidatif stresi azaltıp BDNF'i artırarak sağladığı düşünülmektedir (282).

Son zamanlarda yapılan çalışmalardaki sonuçlar serebellumun dikkat ve bilişsel kontrolde rolü olduğunu göstermektedir. Serebellumda D4 reseptör fonksiyonunun düzensizliği DEHB gibi nörogelişimsel bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. D4 reseptörünün işlev bozukluğunun altında yatan mekanizmalar bilinmemektedir, AT1R ile D4 reseptörleri arasındaki etkileşimindeki bozuklukların DEHB gibi nörogelişimsel bozukluklarla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (283).

Ang III, AT1R ve AT2R'ler aracılığıyla fonksiyon gösterir (236). AT1R ve AT2R'lere olan etkisi ile anksiyete ve bilişte rol oynamaktadır (284). Ang III ile yapılmış çok az çalışma bulunmaktadır.

Alzheimer hastalığıyla ilgili bir çalışmada hem Ang II hem de Ang III düzeylerinin yaş uyumlu kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmış, ayrıca Ang II yerine Ang III'ün A β ve tau protein miktarı ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur (243).

Alamandin peptid endotel bağımlı vazodilatasyon yaptığı bilinen bir RAS peptididir. Psikiyatrik hastalıklarda ve nörodejeneratif hastalıklarda daha önce araştırılmamıştır. Endotelyal nitrik oksit sentaz (e-NOS) enziminin uyarılmasına aracılık ettiği bilinen alamandinin NO üzerinden yaptığı etki göz önünde bulundurulduğunda dikkat süreçlerini düzenleme dopamin sistemleri üzerine etki göstererek dikkat ve hiperaktivitede rol oynadığı düşünülmektedir (22–24).

Ayrıca alamandinin öncü molekülü olan ve benzer fizyolojik etkilere sahip Ang 1-7 molekülü ile ilgili farelerde yapılan bir çalışmada hipokampüsün CA1 bölgesinde uzun süreli potansiyeli (LTP)'yi arttırdığı saptanmıştır, bu peptidin hafıza ve öğrenmede etkili olduğu düşünülmektedir. Bu etkisinin de Mas reseptörüne bağlandıktan sonra prostanoid ve NO salınımına yol açması, özellikle de hipokampusta araşidonik asitin LTP'ye aracılık ediyor olmasından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir (25). Son zamanlarda ratlarla yapılan araştırmalarda, Ang 1-7'nin bilişsel işlev bozukluğu ve beyin iskemisine karşı nöroprotektif etki sağladığı bulunmuş, bu nöroprotektif etki, artmış nitrik oksit üretimi, azalmış nöron kaybı ve hipokampusta baskılanmış astrosit proliferasyonu ile ilişkilendirilmiştir. (285). Yapılan çalışmalarda Ang 1-7 infüzyonu yapıldığında vücut gerginliği ve korkularda azalma olmuş(286), ayrıca Ang 1-7 reseptörü olan Mas reseptörü eksik olan ratlara Ang 1-7 ve fluoksetin uygulandığında depresyon ve anksiyete belirtilerinin azaldığının saptanmış olup (287) bu bulgular Ang 1-7'nin anksiyete bozukluklarında da rolü olabileceği yönünde kanıtlar sunmaktadır.

ACE aynı zamanda merkezi sinir sisteminde nörotransmitterlerin bir ailesi olan nörokininlerin dejenerasyonunda da önemli bir rol oynar. Nörokininlerin ise otizmde bozulan emosyon, biliş, davranış ve hafıza düzenlenmesinde işlevleri bulunmaktadır. Beyin Ang II'nin reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi yoluyla dopaminerjik hücre ölümünü indüklediği, dopamin salgılama kapasitesinin azalmasının yanı sıra, ortaya çıkan nöroinflamatuvar sonuçların otizme ve diğer nörogelişimsel bozukluklara yol açtığı varsayılmaktadır (27,288). Otizm spektrum bozukluğu olan 84'ü erkek, 26'sı kız 120 çocukla yapılan bir çalışmada ACE I/D'nin DD genotipi ve D allelinin otizmle ilişkili olduğunu gösterilmiş, bu genotipte ACE geninin serum ACE aktivitesini arttırdığı ve bunun sonucunda daha yüksek Ang II seviyeleri ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (27).

Şizofrenide (SCH) ACE'nin rolü ile ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmekle birlikte, birçoğunda ACE düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır (289). Bununla birlikte, yüksek ACE düzeyi ile sch patofizyolojisi ilişkisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Sch hastalarında ACE aktivitesi ile immün-inflamatuar mediatörler arasında korelasyon olduğu düşünülmektedir. ACE seviyesi, artmış Th-17 hücre fonksiyonları ile de ilişkili olup, son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar sch ile Th-17 yanıtı arasında bir bağlantı olduğunu göstermiştir (28).

Arregui ve ark. Huntington hastalığı olan hastalarla postmortem yaptıkları araştırmada substantia nigra, globus pallidus ve korpus striatumda ACE aktivitesinde seçici bir azalma gözlemlemiştir. Alzheimer hastalığı olan hastalarda da kaudat ve bazı kortikal bölgelerde artmış ACE aktivitesi bildirilmiştir (290).

Oksanen ve ark. nörosarkoidozda beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda ACE düzeylerinin yükselmiş olduğunu saptamış, Zubenko ve ark ise alzheimer, parkinson hastalığı ve supranükleer palside azalmış olarak raporlamışlardır (291).

NADPH OKSİDAZ ENZİMİ (NOX)

NADPH oksidaz (NOX), ROS (Reaktif oksijen türleri) üretimini katalize eden enzimlerdendir. Fagositik hücreler tarafından mikroorganizmaların öldürülmesinde etkili olan süper oksit, fagositik vakuolün duvarı boyunca sitoplazmada NADPH'den elektronları moleküler oksijene pompalayan membrana bağlı bir elektron taşıma kompleksi olan NADPH oksidaz sistemi tarafından üretilir (292).

NADPH oksidaz sistemi plazma membranına bağlı enzimlerden biridir. P67phox, p40phox, p47phox, p22phox ve p91phox olmak üzere beş ana bileşeni vardır. Gp91phox adlı bir büyük subunit ve flavositokrom b558 olarak da bilinen p22phox adlı bir küçük subunit membran ilişkili proteinlerdir. Ayrıca p22phox küçük subunitte fagosit NADPH oksidazının tüm elektron transportunda görevli aparatı bulunur ve bu sayede bu subunit membran boyunca elektron transportu için fiziksel bir iletim hattı olarak görev yapar (293).

NADPH oksidaz enzim ailesinin Nox 1, Nox 2, Nox 3, Nox 4, Nox 5, Duox1 ve Duox 2 olmak üzere 7 üyesi bulunmaktadır(294).Bu enzimler

NADPH'yi bir elektron donörü gibi kullanarak elektronların moleküler oksijene transferini katalizleyerek superoksit ve hidrojen peroksit oluşumu sağlar (295).

NOX enzimlerinin immün sistemde, protein translayonunda, hücrel sinyal iletimi ve gen ekspresyonunda işlevleri bulunmaktadır. Ayrıca bu enzimlerin hücrenin büyüme, diferansiyasyon, migrasyon ve proliferasyon gibi fonksiyonlarıyla ilişkili redoks duyarlı sinyal yolunun modülasyonunda önemli oldukları belirlenmiştir (294).

Bazı NOX enzimleri bazı organ ve dokularda daha yüksek ekspresyona sahiptir; örneğin kolonda NOX1, fagositlerde NOX2, iç kulakta NOX3, böbrekte NOX4, testis ve lenfoid dokularda NOX5 ve tiroide DUOX1 ve 2 bulunur (296).

Beyindeki bağ dokusu eksikliğinden dolayı, SSS (Santral Sinir Sistemi) hücreleri genellikle periferik dokulardaki hücrelerden çok daha yakındır, bu nedenle NOX eksprese eden hücreler tarafından hücre dışı ROS üretiminin komşu hücreler üzerinde doğrudan etkilere sahip olabileceği düşünülmektedir. ROS, nöronlar tarafından N-metil-D-aspartat (NMDA) aracılı hücre dışı süperoksit oluşumunda olduğu gibi komşu hücreler için de toksik olabilir. Ayrıca NOX2 aracılığıyla üretilen ROS tarafından immünolojik olarak T hücre aktivasyonu şeklinde parakrin düzenlemede de rol oynayabileceği düşünülmektedir (297).

Nöronlarda NOX1, NOX2, NOX3, NOX4 bulunur ve patolojik durumlarda da indüklendiği düşünülmektedir (298). Nöronal NOX tiplerinin ekspresyonu hakkında ayrıntılı bilgi bulunmamakla birlikte, dopaminerjik (DA) nöronlarda NOX1 ve NOX2'nin de CA1 hipokampal nöronlarında ekspresyonu olduğu bilinmektedir. Ayrıca hipokampal nöronlarda ve ayrıca sosyal olarak izole edilmiş farelerin piramidal nöronlarında NOX2 p47phox subuniti, dorsal kök gangliyonlarında ve stroke sonrası bazal ganglion ve kortikal nöronlarda NOX4 eksprese edilir (297).

NOX1'in ratlarda genetik olarak silinmesinin kan basıncını düşürerek Ang II'ye yanıt olarak aort diseksiyonuna karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir. Nörolojik fonksiyonlarla ilgili olarak NOX1 eksikliğinin lokomotor aktiviteyi veya motor koordinasyonu değiştirmediği saptanmıştır (298). Ayrıca net olmamakla birlikte NOX1'in inflamasyona bağlı ağrıda rol oynadığı, bu nedenle NOX1 eksikliğinin inflamasyon esnasındaki mekanik hiperaljeziyi azalttığı düşünülmektedir (299).

NOX2 enzim eksikliğinin insanda kronik granüloamatöz hastalığın (KGH) patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir. NOX2 enziminin genlerindeki mutasyonlar da immün sistemi olumsuz etkilemektedir. KGH hastaları ve KGH olan ratlarla NOX2 ile ilgili çalışmalar yapılmış, bu çalışmalarda KGH olan hastaların bilişsel eksikliklerinin yaygın olduğu saptanmıştır (300). KGH belirtilerini göstermeyen NOX2 ve p47phox eksikliği olan ratlarla yapılan çalışmalarda da bellekle ilgili fonksiyonların bozulduğu gösterilmiştir (301). NOX2'nin SSS gelişimi sırasında ve/veya SSS işlevleri ile ilgili rolü olduğu dūřınılmaktadır(298). ROS'un sinaptik plastisite ve hafıza oluşumunun altında yatan mekanizmalarda yer alan önemli sinyal molekülleri olması da bu hipotezi desteklemektedir (302).

Farelerde NOX3 mutasyonunun iç kulakta otokonia oluşumunu etkileyerek vestibüler kusurlara neden olduğu saptanmıştır. NOX4'ün genetik değişiminin etkileri hakkında insanlarda ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda herhangi bir bilgi rapor edilmemiştir (298).

NADPH oksidaz fonksiyonunun nöronal sinyal iletimi, bellek ve kardiyovasküler sistemin merkezi homeostazı gibi sūreler için gerekli olduğu gürılmaktadır, ancak ROS'un aşırı üretimi nörotoksisite, nörodejenerasyon ve kardiyovasküler hastalıklara neden olmaktadır (303).

Fare ve ratların hipokampus bölgelerinde NADPH oksidaz subunitlerinin hipokampuse bağımlı hafıza ve LTP gibi bilişsel işlevlerde fonksiyonu olduğu bilinmektedir. Ancak aşırı oksidatif stres durumlarında ise hücrenel sūreler bozulur ve bu durumun nöron apoptozuna yol açabileceği dūřınılmaktadır (303).

Psiikiyatrik Bozukluklar ve NADPH Oksidaz

Beyindeki NOX, nükleus traktus solitari, hipokampus ve prefrontal kortekste somatodendritik ve aksonal nöron uzantılara dağılır, NOX'un nükleus traktus solitarideki düzensizliğinin, sadece hipertansiyona neden olmakla kalmayıp aynı zamanda anksiyete bozukluklarında da kardiyovasküler homeostazı bozabileceği dūřınılmaktadır (33).

Beyin RAS'ının sürekli aktivasyonu sonucu aktive olan NOX ile oluşan ROS'un bilişsel fonksiyonları olumsuz etkilediği bilinmektedir (304).

Yapılan çalışmalarda stresli uyaranlara maruz kalmanın hayvanlarda yaygın fizyolojik ve davranışsal etkiler yarattığı gösterilmiştir (305,306). Son çalışmalarda,

oksidatif stresin anksiyete ile ilişkili davranışlarda rolü olduğu düşünülmektedir (305,306). Ayrıca ratlarla yapılan bir çalışmada NADPH oksidaz inhibitörü olan apokinin kullanımının anksiyolitik etkileri olduğu gösterilmiştir (307).

Farelerle yapılan stres kaynaklı bir çalışmada, akut kısıtlamanın beyindeki oksidatif stresin artmasına neden olduğu ve in vitro olarak glukokortikoidin NADPH oksidazı arttırdığı gösterilmiştir. Sürekli olarak, tekrarlanan kısıtlamaların beyindeki NADPH oksidazın p47phox ve p67phox'in anahtar alt birimlerinin ekspresyonunu arttırdığı saptanmıştır. Stres veya stres sonrası dönemde NADPH oksidazın NADPH oksidaz inhibitörü apokinin tarafından farmakolojik inhibisyonu, depresif davranışta düzelmeye yol açmış, bu sonuçlar da tekrarlanan stresin NADPH oksidazın ve sonuçta ortaya çıkan metabolik oksidatif stresin artmasıyla depresif davranışı arttırdığını, NADPH oksidazın inhibisyonunun ise antidepresan etkileri olduğunu göstermiştir (308).

Daha önce yapılmış çalışmalarda oksidatif stres ile suisid davranışı arasında ilişki olabileceği düşünülmüş, ayrıca postmortem beyin örnekleri ile yapılan bir çalışmada beyindeki NOX2 kaynaklı oksidatif stresin arttığı gösterilmiştir. Bu durum da NOX2'nin suisidal davranışa yol açan nöropatolojik yollarda rol alabileceğini düşündürmüştür (309).

Yapılan bir çalışmada otizmlilerin T hücreleri üzerinde Toll benzeri reseptor-4 (TLR-4) ekspresyonunun arttığı gösterilmiş, bu durumun da artmış NOX2 ekspresyonu ve ROS üretimi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (34).

ROS ürettiği bilinen NOX enzimlerinin Alzheimer, Parkinson, Huntington, amiotropik lateral skleroz (ALS) gibi nörodejeneratif hastalıkların patolojisindeki oksidatif strese bağlı nöron hasarından sorumlu olabileceği düşünülmektedir (310).

GEREÇ ve YÖNTEM

AMAÇ

Çalışmamızda yukarıda bahsedilen bilgilerden yola çıkarak Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz enzim serum düzeylerinin, DEHB etiyolojisindeki yerinin aydınlatılması ve bu bozuklukta bilişsel fonksiyonlardaki bozulma ile ilişkisinin belirlenmesine yönelik veriler elde edilmesi amaçlanmıştır.

VARSAYIMLAR

- 1) Çocuk ve ergenlerde periferik kan dolaşımındaki diğer anjiyotensin peptidlerin substratı olan Anjiyotensin I düzeyi DEHB grubunda yüksektir
- 2) Çocuk ve ergenlerde periferik kan dolaşımındaki Anjiyotensin II düzeyi DEHB grubunda yüksektir.
- 3) Çocuk ve ergenlerde periferik kan dolaşımındaki Anjiyotensin III düzeyi DEHB grubunda yüksektir.
- 4) Çocuk ve ergenlerde periferik kan dolaşımındaki Alamandin düzeyi DEHB grubunda yüksektir.
- 5) Çocuk ve ergenlerde periferik kan dolaşımındaki Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) düzeyi DEHB grubunda yüksektir
- 6) Çocuk ve ergenlerde periferik kan dolaşımındaki NADPH Oksidaz enzim düzeyi DEHB grubunda yüksektir.
- 7) İlgili peptidler ve enzimlerin serum düzeyleri arasında korelasyon bulunmaktadır.

ÖRNEKLEM

Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenen ve Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanan bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında yapılmıştır.

Olgu Grubu

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu belirtileri ile başvuran 6-18 yaş arasında çocuk ve ergenler araştırmacı tarafından değerlendirmeye alınmıştır. Bu hastalardan DSM 5 tanı kriterlerine göre dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısı alan ve araştırmaya dahil olma kriterlerini karşılayan her iki cinsiyetten 6-18 yaş arası toplam 35 çocuk ve ergen çalışmaya dahil edilmiştir.

Olgu Grubu İçin Dahil Olma Kriterleri

1-6-18 yaş aralığında olmak

2-Araştırmacının klinik değerlendirmesi sonucu Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu tanısı almak ve/ veya bu tanı için son 6 aydır tedavi almamış olmak

3- Herhangi bir tıbbi hastalık veya DSM 5 tanı kriterlerine göre Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu dışında başka bir psikiyatrik bozukluk tanısı almamış olmak

4-Son iki hafta içerisinde enfeksiyon tablosu ve ilaç kullanım öyküsü olmamak

5-Klinik olarak zekâ geriliği düşündürecek belirtileri olmamak

6-Olguların ve ebeveynlerinin araştırmacı ve merkez personeli ile yeterli biçimde iletişim kurabiliyor olması

7-Olgular ve ebeveynlerin/yasal vasilerin, araştırmacı tarafından protokülün gerektirdiği klinik değerlendirmeler ve bütün test ve incelemeler için randevularına uyacakları konusunda güvenilir bulunması

8-Çalışmaya katılım öncesinde olgunun ve ebeveyn/yasal vasisinin olguya ait verilerin kullanılmasına yönelik yazılı onam vermiş olması

Olgu Grubu İçin Dışlama Kriterleri

1-Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu için son 6 ay içerisinde tedavi almış olmak

2-Son iki hafta içerisinde enfeksiyon tablosu ve ilaç kullanım öyküsü olmak

3-Klinik olarak zekâ geriliği düşündürecek belirtileri olmak

4-Başka bir tıbbi hastalık veya psikiyatrik bozukluk tanısı olmak

5-Olguların ve ebeveynlerinin araştırmacı ve merkez personeli ile yeterli biçimde iletişim kuramıyor olması

6-Gerekli değerlendirmeler ve tetkikleri tamamlamamak veya çalışmaya katılmaktan vazgeçmek

Kontrol Grubu

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği epidemiyolojik alanından seçilen 6-18 yaş arasında çocuk ve ergenler araştırmacı tarafından değerlendirmeye alınmıştır. Bu bireylerden herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı almayan ve araştırmaya dahil olma kriterlerini karşılayan her iki cinsiyetten 6-18 yaş arası 34 çocuk ve ergen çalışmaya dahil edilmiştir.

Kontrol Grubu İçin Dahil Olma Kriterleri

1-6-18 yaş aralığında olmak

2- Herhangi bir tıbbi hastalık veya DSM 5 tanı kriterlerine göre herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı almamış olmak

3-Son iki hafta içerisinde enfeksiyon tablosu ve ilaç kullanım öyküsü olmamak

4-Klinik olarak zekâ geriliği düşündürecek belirtileri olmamak

5-Olguların ve ebeveynlerinin araştırmacı ve merkez personeli ile yeterli biçimde iletişim kurabiliyor olması

6-Olgular ve ebeveynlerin/yasal vasilerin, araştırmacı tarafından protokolün gerektirdiği klinik değerlendirmeler ve bütün test ve incelemeler için randevularına uyacakları konusunda güvenilir bulunması

7-Çalışmaya katılım öncesinde olgunun ve ebeveyn/yasal vasisinin olguya ait verilerin kullanılmasına yönelik yazılı onam vermiş olması

Kontrol Grubu İçin Dışlama Kriterleri

1- Başka bir tıbbi hastalık veya psikiyatrik bozukluk tanısı olmak

2-Son 6 ay içerisinde herhangi bir psikotrop ilaç tedavisi almış olmak

3-Son iki hafta içerisinde enfeksiyon tablosu ve ilaç kullanım öyküsü olmak

4-Olguların ve ebeveynlerinin araştırmacı ve merkez personeli ile yeterli biçimde iletişim kuramıyor olması

5-Gerekli değerlendirmeler ve tetkikleri tamamlamamak veya çalışmaya katılmaktan vazgeçmek

YÖNTEM

Araştırma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında yürütülmüştür.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne DEHB belirtileri ile başvuran hastalardan çalışmaya katılmayı kabul eden çocuk ve ergenlere ve Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği epidemiyolojik alanından seçilmiş olgu grubuna benzer yaş ve cinsiyetteki çocuk ve ergenler, ebeveynleriyle birlikte klinik görüşme için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na davet edilmiştir.

Bu aşamada tüm klinik görüşmeler, araştırmacı tarafından sürdürülmüştür. Sosyodemografik veri formu yüz yüze görüşme tekniğiyle araştırmacı tarafından doldurulmuştur. Klinik görüşmede olgu ve kontrol grubundaki çocuk ve ergenler ile ailelerine sosyodemografik özelliklerin detaylı olarak sorgulandığı sosyodemografik veri formu, Conners Anne-Baba Derecelendirme Ölçeği formu, öğretmenlerine ulaştırılmak üzere Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği formu ve çalışmaya dâhil olan çocuk ve ergenlere Stroop Testi'nin bilgisayar versiyonu olan The Psychology Experiment Building Language(PEBL)-"Victoria Stroop Task" ile Memory Span Task'ının "Staircase" testi uygulanmıştır. Olgu ve kontrol grubundaki çocuk ve ergenlerin boy, kilo, kan basıncı ölçümleri yapılmış, beden kütle indeksi hesaplanmıştır. Araştırmacı tarafından yapılan klinik değerlendirme sonucu değerlendirmeye alınan olgulardan dokuzu ek psikiyatrik bozukluk (5 olgu öğrenme bozukluğu, 2 olgu Davranım Bozukluğu, 2 olgu Anksiyete Bozukluğu) tanısı alması sebebi ile çalışma dışı bırakılmış ayrıca kan örneği vermek istemeyen 1 olgu da tüm değerlendirmeleri tamamlanmasına rağmen çalışmaya dahil edilememiştir. Araştırmacının DSM 5'e dayalı klinik değerlendirmesine göre yalnızca DEHB tanısı alanlar olgu grubu olarak tanımlanmış, herhangi bir tanı almayanlar ise kontrol grubu olarak belirlenmiştir.

Toplanan form ve ölçekler Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda değerlendirmeye alınmıştır. Ebeveynler tarafından doldurulan Conners Anne Baba Derecelendirme Ölçeği, öğretmenler tarafından doldurulan Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği-

Kısa Form ile araştırmacı tarafından çalışmaya katılan çocuk ve ergenlere uygulanan Stroop Testi'nin bilgisayar versiyonu olan The Psychology Experiment Building Language (PEBL)- ‘‘Victoria Stroop Task’’ ile Memory Span Task'ının ‘‘Staircase’’ test sonuçları belirlenmiş ve araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir.

Araştırmaya katılan tüm çocuk ve ergenler ile aileleri Helsinki deklarasyonuna uygun olacak şekilde çalışma hakkında bilgilendirilmiştir. Hem ebeveynlerden hem de çocuk ve ergenlerden yazılı onam alınmıştır. Araştırma öncesi Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 04.12.2018 tarih ve 82813 sayılı onam alınmış, olgu grubu sayısının 35, kontrol grubu sayısının 34 kişi olması ile ilgili Etik kurula tekrar başvurularak bu konuda sakınca olmadığı ile ilgili 19.02.2020 tarih ve 60116787-020/15140 sayı ile izin alınmıştır. Bu araştırma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 2019TIPF001 nolu kararı ile desteklenmiştir.

GEREÇLER

Sosyodemografik Veri Formu

Olguların sosyodemografik verilerini belirlemek için tarafımızca düzenlenmiş olan bilgi formudur. Çalışmaya alınan bireylere, anne veya babalarına yüz yüze görüşme tekniğiyle uygulanmıştır. Form aracılığıyla çocuğa ait bilgiler (adı, soyadı doğum tarihi, okulu vb.) ile aileye ait bilgiler (ebeveynlerin yaşları, eğitim düzeyleri, meslekleri, vb.) öğrenilerek sosyodemografik verilerin elde edilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca ailenin ve çocuğun tıbbi öyküsü ile ilgili de bilgi edinilmesi sağlanmıştır.

Conners Anne-Baba Derecelendirme Ölçeği (CADÖ):

Conners tarafından geliştirilen ölçeğin Türkçe uyarlama çalışması Dereboy ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Toplam 48 maddeden oluşan bir ölçektir. Dikkat eksikliğini tarayan 5, aşırı hareketlilik belirtilerini tarayan 4, KOKGB belirtilerini tarayan 5, DB belirtilerini tarayan 11 madde bulunmaktadır. Ölçekte sorular ana-babalar tarafından dördütlü Likert skalası üzerinde yanıtlanmakta ve ‘‘Hiçbir zaman’’, ‘‘nadiren’’, ‘‘sıklıkla’’ ve ‘‘her zaman’’ seçenekleri sırasıyla; ‘‘0’’, ‘‘1’’, ‘‘2’’ ve ‘‘3’’ olarak puanlanmaktadır. Bu çalışmada ölçeğin toplam puanı değerlendirmeye alınmıştır (311,312).

Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ):

Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeğinde sorular öğretmenler tarafından 4'lü likert skalası üzerinden cevaplandırılmıştır. Ölçeğin 28 maddelik formu kullanılarak toplam puanı üzerinden değerlendirme yapılmıştır (312).

Stroop Viktorya Testi

Stroop testi, seçici dikkat ve bilişsel esnekliğin zamanlanmış bir ölçüsüdür. Stroop testinin çeşitli versiyonları bulunmaktadır, bu çalışmada Viktorya versiyonu kullanılmıştır.

Stroop testi bilişsel bataryaya dahil edildi. Testte öncelikle rakamların temsil ettiği renkler (yeşil-mavi- kırmızı-sarı, 1-2-3-4) program tarafından rastgele belirlenir. Renklerin karşılığı olan sayılara ilişkin bu görevin üç bölümü bulunmaktadır:

Birinci bölüm (Part D) 4 sütun ve 6 satırdan oluşan yuvarlak şekillerden oluşur. Katılımcılardan bu noktaların rengini temsil eden rakamları en hızlı ve hatasız şekilde tuşlamaları istenir. Katılımcıların görevi tamamlama süresi ve yapılan hata sayısı pebl programı tarafından kaydedildi.

İkinci bölüm (Part W) 4 satır ve 6 sütundan oluşan 4 kelimeden oluşur. Bu kelimeler (zayıf, kadar, ise, orta)'ın her biri farklı renkte yazılmış olup, hangi renkte yazılmışsa o rengi ifade eden rakamın en hızlı ve hatasız şekilde tuşlanması istendi. Testin bu partında da görev süresi ve yapılan hata sayısı pebl programı tarafından kaydedildi.

Üçüncü bölüm (Part C) ise Stroop'un Viktorya Versiyonunun en zor bölümüdür. Bu bölümde katılımcıların daha az olumlu ama doğru bir cevap için olağan tepkileri bastırma yeteneğini değerlendirmektedir. Bu bölümde kırmızı, sarı, yeşil, mavi kelimeleri kendi renginde ya da farklı renklerde yazılmış olup, kelimeyi okumadan hangi renkte yazılmış ise o rengi temsil eden rakamın tuşlanması istenmiştir. Bu bölümde kelimeyi okumak yerine kelime hangi renkte yazılmış ise o rengi temsil eden rakamın tuşlanması istenir. Bu bölümde katılımcının, hata yapmaması için kelimeyi okumayı otomatik olarak engellemesini gerektirir. Bu bölümde de görevi tamamlama zamanı ve hata sayısı kaydedildi.

Gerçek test başlamadan önce, birey testin her bölümünde ne yapmaları gerektiğini öğrenme fırsatı buldu. Testin birinci ve ikinci kısmı bilişsel hızı

ölçmek için kullanılırken, testin üçüncü kısmı yanıt inhibisyonunu ölçmek için kullanılmıştır. Testin bilgisayar programı (pebl) temelli yönetimi, eğer bir hata yapılırsa, katılımcının bir sonraki maddeye devam etmeden önce hatayı düzeltmesi ve bunun testin bitim süresine yansımaları gerektirmiştir. Viktorya Stroop Test (VST) verim skoru, C (renkli kelimeler kısmı) D (nokta parçası) ile bölünerek hesaplandı (313).

Memory Span Staircase Testi

Bellek, tek bir andaki bir dizi birimi kavramak ve hemen yeniden üretme kabiliyetidir. Belleğin değerlendirmesi, rakamlar, harfler, kelimeler, sesler gibi farklı uyaranların serilerini hatırlama becerisini ölçer. Memory span testinin staircase versiyonu da temel olarak bireyin ekranda gösterilen resimleri doğru sırayla hatırlayıp hatırlamadığını test ederek belleği ölçmeye yarayan bir testtir. Testte 9 tane resim bulunmaktadır. (Elma-otobüs-geyik-armut-ağaç-kuş-sincap-balık-uçak). Testin başlangıcında resimlerden 4 tanesi karışık olarak gösterilir. Katılımcının hangi resimleri hangi sırada gördüğünü işaretlemesi beklenir. Doğru işaretlendikçe gösterilen resim sayısı arttırılır, yanlış bildiğinde ise gösterilen resim sayısı azaltılıp sonrasında yine kademeli olarak arttırılır (314).

Biyokimyasal Değerlendirme

Olgu ve kontrol grubuna dahil edilen çocuk ve ergenlerden, 12 saatlik açlık sonrasında antekübital venden 10 cc venöz kan biyokimya tüpüne alınmış, örnekler yaklaşık 15 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra 5 dakika boyunca 3000 devirde santrifüj edilmiş ve elde edilen serum örnekleri anjiyotensin I, anjiyotensin II, anjiyotensin III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz düzeyleri için analiz yapılana kadar -80 °C'de saklanmıştır. Human anjiyotensin I (CEA811Hu), Human anjiyotensin II (CEA005Hu), Human anjiyotensin III (CEC312Hu), Human Anjiyotensin 1-7 (CES085Mi) ve Human anjiyotensin I konverting enzim (SEA004Hu) testleri Cloud-Clone (Cloud-Clone Corp., USA) ticari kitleri kullanılarak, Human NOX (201-12-7314) testi ise Sunred (Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd, China) ticari kiti kullanılarak çalışılmıştır. Analiz öncesi toplanan bütün örnekler ve kitler oda sıcaklığına getirilmiştir. Çalışmada kullanılan kitlerin standart ve kimyasalları hazırlandıktan sonra mikropalakada bulunan kuyucuklara standartlar ve örnekler pipetlenmiştir.

Ardından prospektüste anlatılan adımlar izlenerek örneklerin testlerin konsantrasyonlarına göre renklendirilmesi sağlanmıştır. Renk oluşumu gözlemlendikten sonra 450 nanometrede (nm) Biotek Elx800 Mikroplaka okuyucu (BioTek Instruments Inc., USA) kullanılarak kuyucukların absorban değerleri okunmuştur. Gen5 data analiz programı ile serum absorban değerleri kullanılarak konsantrasyonlar hesaplanmıştır. Bulunan değerler anjiyotensin I, anjiyotensin II, anjiyotensin III, Alamandin için pikogram/mililitre (pg/ml), NADPH Oksidaz ve anjiyotensin I konverting enzim (ACE) için nanogram/mililitre (ng/ml) birimleri şeklindedir.

VERİLERİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRMESİ

Veriler SPSS 22.0[IBM SPSS Statistics 22 software(Armonk,NY: IBM Corp.)] paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Bağımsız gruplarda t testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Ayrıca sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analiziyle ve kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare testi ile incelenmiştir. Tüm incelemelerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

KATILIMCILARIN DEMOGRAFİK VERİLERİ

Cinsiyet

Olgu grubunun %31,4'ü (n=11) kız, %68,6'sı (n=24) erkek, kontrol grubunun %35,3'ü (n=12) kız, %64,7'si (n=22) erkektir. Olgu grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Olgu ve kontrol grubundaki çocukların cinsiyetleri

Cinsiyet*	Olgu		Kontrol		Toplam	
	N	%	N	%	n	%
Erkek	24	68,6	22	64,7	46	66,7
Kız	11	31,4	12	35,3	23	33,3
Toplam	35	100	34	100	69	100
p= 0,733						

* χ^2 testi kullanılmıştır. $p<0.05$ anlamlıdır.

Yaş

Olgu grubunun yaş ortalaması $10,06\pm 2,68$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise $10,29\pm 2,26$ yıldır. Yaş açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Olgu ve kontrol grubundaki çocukların yaşları

	Olgu (n=35)		Kontrol (n=34)		p
	Ort± SS	Med(%25-75)	Ort± SS	Med(%25-75)	
*Çocuk yaşı	10,06±2,68	9 (8- 12)	10,29±2,26	10,5 (8- 12)	0,383

* Mann Whitney U testi kullanılmıştır. $p<0.05$ anlamlıdır

Kilo, Boy ve Beden kütle indeksi

Olgu grubu ile kontrol grubu boyları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,186$). Olgu grubu ve kontrol grubu arasında kilo ve beden kitle indeksi (BKI) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,305$, $p=0,602$) (Tablo 3).

Tablo 3. Olgu ve kontrol grubu boy, kilo ve beden kütle indeksi

	Olgu (n:35)		Kontrol (n:34)		p
	Ort± SS	Med(%25-75)	Ort± SS	Med(%25-75)	
*Boy	140,3±16,36	135 (128 -158)	143,35±15,17	138,5 (133-153)	0,186
*Kilo	36,17±13,54	31(26,8-45,85)	38,5±13,91	34,7(28,82-45,32)	0,305
*Beden kitle indeksi	17,75±3,09	17,15 (15,44-19,67)	18,24±3,45	17,38 (15,97-18,95)	0,602

* Mann Whitney U testi kullanılmıştır. $p<0.05$ anlamlıdır.

Sistolik ve Diyastolik Kan Basıncı

Olgu grubu ile kontrol grubu sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (sırasıyla $p=0,536$, $p=0,159$) (Tablo 4).

Tablo 4. Olgu ve kontrol grubu Sistolik ve Diyastolik Kan Basıncı

	Olgu (n:35)		Kontrol (n:34)		p
	Ort±SS	Med(%25-75)	Ort±SS	Med(%25-75)	
Sistolik Kan Basıncı*	103,86±10,92	100(95- 110)	105,59±12,17	107,5(100-110)	0,536
Diyastolik Kan Basıncı**	63,57±7,13	60 (60- 70)	67,06±10,53	65 (60- 72,5)	0,159

* Bağımsız gruplarda t testi ** Mann Whitney U testi kullanılmıştır. $p<0.05$ anlamlıdır.

Anne ve Babaların Eğitim Düzeyleri

Olgu grubundaki çocukların annelerinin %17,1'i (n=6) ilkokul mezunu, %17,1'i (n=6) ortaokul mezunu, %34,3'ü (n=12) lise mezunu, %31,4'ü (n=11) üniversite mezunudur. Kontrol grubundaki çocukların annelerinin %38,2'i (n=13) ilkokul mezunu, %8,i (n=3) ortaokul mezunu, %26,5'i (n=9) lise mezunu, %26,5'i (n=9) üniversite mezunudur. Her iki grupta da annesi okuryazar olmayan katılımcı bulunmamaktadır.

Olgu ve kontrol grupları arasında annelerin eğitim düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,233) (Tablo 5).

Olgu grubundaki çocukların babalarının %31,4'ü (n=11) ilkokul mezunu, %14,3'ü (n=5) ortaokul mezunu, %31,4'ü (n=11) lise mezunu, %22,9'u (n=8) üniversite mezunudur. Kontrol grubundaki çocukların babalarının %38,2'si (n=13) ilkokul mezunu, %14,7'si (n=5) ortaokul mezunu, %17,6'sı (n=6) lise mezunu, %29,4'ü (n=10) üniversite mezunudur. Her iki grupta da babası okuryazar olmayan katılımcı bulunmamaktadır.

Olgu ve kontrol grupları arasında babaların eğitim düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,600) (Tablo 5).

Tablo 5.Ebeveynlerin eğitim düzeyleri

	Olgu		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Anne Eğitimi*						
İlkokul	6	17,1	13	38,2	19	27,5
Ortaokul/	6	17,1	3	8,8	9	13
Lise	12	34,3	9	26,5	21	30,4
Üniversite	11	31,4	9	26,5	20	29,0
Toplam	35	100	34	100	69	100
p = 0,233						
Baba Eğitimi*						
İlkokul	11	31,4	13	38,2	24	34,8
Ortaokul	5	14,3	5	14,7	10	14,5
Lise	11	31,4	6	17,6	17	24,6
Üniversite	8	22,9	10	29,4	18	26,1
Toplam	35	100	34	100	69	100
p = 0,600						

* χ^2 testi uygulanmıştır. p<0.05 anlamlıdır.

Ailedeki Toplam Çocuk Sayısı

Olgu grubundaki çocukların ailelerinde median çocuk sayısı 2 (%25-75 persentil=2-3) iken, kontrol grubunda median çocuk sayısı 2 (%25-75 persentil=2-3) olarak bulunmuştur. Olgu ve kontrol grupları ailedeki çocuk sayısı açısından karşılaştırıldıklarında olgu ve kontrol grubu arasında ailedeki çocuk sayısı açısından anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p=0.904$) (Tablo 6).

Tablo 6. Olgu ve kontrol grubundaki çocukların ailelerindeki toplam çocuk sayısı

	Olgu (n=35)		Kontrol (n=34)		
	Ort+ SS	Med(%25-75)**	Ort+ SS	Med(%25-75)**	p
Çocuk sayısı*	2,26±0,66	2 (2-3)	2,24±0,78	2 (2-3)	0,904

*Mann Whitney U testi kullanılmıştır. $p<0.05$ anlamlıdır.

**Min-Max= Minimum ve Maximum çocuk sayıları

Aile Yapısı

Olgu grubunun %71,4'ünün (n=25) çekirdek aile yapısına sahip olduğu, %8,6'sının (n=3) geniş ailede yaşadığı, %20'sinin ise (n=7) ebeveynlerinin boşanmış olduğu ya da ayrı yaşadığı bulunmuştur. Kontrol grubunun ise %97,1'inin (n=33) çekirdek aile yapısına sahip olduğu, %2,9'unun (n=1) geniş ailede yaşadığı, ebeveynleri boşanmış olduğu ya da ayrı yaşayan olmadığı belirlenmiştir.

Olgu grubu ile kontrol grubu aile yapıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur, olgu grubunda parçalanmış aile oranının daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0,003$) (Tablo 7).

Tablo 7. Olgu ve kontrol grubundaki çocukların aile yapıları

Aile Yapısı*	Olgu		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Çekirdek	25	71,4	33	97,1	58	84,1
Geniş	3	8,6	1	2,9	4	5,8
Parçalanmış	7	20,0	0	0	7	10,1
Toplam	35	100	34	100	69	100
p=0,003						

* χ^2 testi uygulanmıştır. $p<0.05$ anlamlıdır.

Ailenin Gelir Düzeyi

Aylık gelir düzeyi ailenin belirlemesi esas alınarak 3000 ₺’den az, 3000-5000 ₺ arası, 5000 ₺’den fazla olarak gruplandırılmıştır. Olgu grubundaki çocukların aile gelir düzeyleri değerlendirildiğinde; %45,7’si (n=16) 3000 ₺ altı, %22,9’u (n=8) 3000-5000 ₺ arası, %31,4’ü (n=11) 5000 ₺ fazla olarak saptanmıştır. Kontrol grubundaki çocukların aile gelir düzeyleri değerlendirildiğinde; %29,4’ü (n=10) 3000 ₺ altı, %35,3’ü (n=12) 3000-5000 ₺ arası, %35,3’ü (n=12) 5000 ₺ fazla olarak saptanmıştır.

Olgu ve kontrol grupları ailelerinin aylık gelir düzeyleri açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (**p=0,331**) (Tablo 8).

Tablo 8. Olgu ve kontrol grubundaki çocukların ailelerinin aylık gelir düzeyi

Gelir düzeyi*	Olgu		Kontrol		Toplam	
	N	%	n	%	n	%
3000 ₺(TL) altı	16	45,7	10	29,4	26	37,7
3000—5000 ₺(TL) arası	8	22,9	12	35,3	20	29
5000 ₺ (TL)'dan fazla	11	31,4	12	35,3	23	33,3
Toplam	35	100	34	100	69	100
p=0,331						

* χ^2 testi uygulanmıştır. $p<0.05$ anlamlıdır.

Ders Başarısı

Çalışmaya dahil edilen çocukların ders başarıları bir önceki dönem karnelerindeki not ortalamasına göre değerlendirilmiş, ortalama 0-50 puan arası zayıf, 51-69 puan aralığı orta, 70 ve üstü iyi olarak tanımlanmıştır. Buna göre olgu grubundaki çocukların ders başarıları dağılımları, %68,6'sı (n=24) iyi, %22,9'u (n=8) orta ve %8,5'i (n=3) oranında zayıf olduğu bulunmuştur. Kontrol grubundaki çocukların ders başarıları dağılımları, %85,3'ü (n=29) iyi, %14,7'si (n=5) orta olduğu, ders başarıları zayıf olan olmadığı bulunmuştur.

Olgu ve kontrol grupları ders başarıları açısından kıyaslandıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,051$) (Tablo 9).

Tablo 9. Çalışmada değerlendirilen çocukların ders başarı durumları

Ders başarısı*	Olgu		Kontrol		Toplam	
	N	%	N	%	n	%
İyi	24	68,6	29	85,3	53	76,8
Orta	8	22,9	5	14,7	13	18,8
Zayıf	3	8,5	0	0	3	4,3
Toplam	35	100	34	100	69	100
p=0,051						

* Fisher Exact Test. $p < 0.05$ anlamlıdır.

Çocuğun Ev, Okul ve Akran Uyumu

Olgu grubundaki çocukların akran ilişkisi %28,6'sı (n:10) çok iyi, %34,3'ü (n:12) iyi, %28,6'sı (n:10) orta, %8,6'sı (n:3) sorunlu olduğu bulunmuştur. Kontrol grubundaki çocukların akran ilişkisi %47,1'i (n:16) çok iyi, %44,1'i (n:15) iyi, %8,8'i (n:3) orta olduğu, akran ilişkisi sorunlu olan olmadığı bulunmuştur.

Olgu ve kontrol grupları akran ilişkisi açısından kıyaslandıklarında olgu grubunun akran ilişkisinin istatistiksel olarak daha sorunlu olduğu bulunmuştur (**p=0,002**) (Tablo 10).

Olgu grubundaki çocukların kardeş ilişkisi %5,7'si (n:2) çok iyi, %11,4'ü (n:4) iyi, %42,9'u (n:15) orta, %28,6'sı (n:10) sorunlu, %5,7'si (n:2) çok sorunlu olduğu, %5,7'sinin (n:2) kardeşi olmadığı bulunmuştur. Kontrol grubundaki çocukların kardeş ilişkisi %20,6'sı (n:7) çok iyi, %32,4'ü (n:11) iyi, %20,6'ü (n:7) orta, %8,8'i (n:3) sorunlu olduğu, kardeş ilişkisi çok sorunlu olan olmadığı ve %17,6'sının (n:6) kardeşi olmadığı bulunmuştur.

Olgu ve kontrol grupları kardeş ilişkisi açısından kıyaslandıklarında olgu grubunun kardeş ilişkisinin istatistiksel olarak daha sorunlu olduğu bulunmuştur (**p=0,003**) (Tablo 10).

Olgu grubundaki çocukların okul ödevlerini yapabilme becerisi %8,6'sı (n:3) çok iyi, %17,1'i (n:6) iyi, %28,6'sı (n:10) orta, %45,7'si (n:16) sorunlu olduğu bulunmuştur. Kontrol grubundaki çocukların okul ödevlerini yapabilme becerisi

%35,3'ü (n:12) çok iyi, %38,2'si (n:13) iyi, %26,5'i (n:9) orta ve %0,0'ı (n:0) sorunlu olarak bulunmuştur.

Olgu ve kontrol grupları okul ödevlerini yapabilme becerisi açısından kıyaslandıklarında olgu grubunun daha sorunlu olduğu bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 10).

Tablo 10.Çocuğun akran, kardeş ilişkisi ve ödev yapabilme becerisi

	Olgu		Kontrol		Toplam	
	N	%	n	%	n	%
Akran İlişkileri*						
Çok iyi	10	28,6	16	47,1	26	37,7
İyi	12	34,3	15	44,1	27	39,1
Orta	10	28,6	3	8,8	13	18,8
Sorunlu	3	8,6	0	0,0	3	4,3
Toplam	35	100	34	100	69	100
p=0,002						
Kardeş İlişkisi*						
Çok iyi	2	5,7	7	20,6	9	13
İyi	4	11,4	11	32,4	15	21,7
Orta	15	42,9	7	20,6	22	31,9
Sorunlu	10	28,6	3	8,8	13	18,8
Çok Sorunlu	2	5,7	0	0	2	2,9
Kardeşi yok	2	5,7	6	17,6	8	11,6
Toplam	35	100	34	100	69	100
p=0,003						
Ödev Yapma Becerisi*						
Çok iyi	3	8,6	12	35,3	15	21,7
İyi	6	17,1	13	38,2	19	27,5
Orta	10	28,6	9	26,5	19	27,5
Sorunlu	16	45,7	0	0	16	23,2
Toplam	35	100	34	100	69	100
p<0,001						

* χ^2 testi uygulanmıştır. $p<0.05$ anlamlıdır.

Ailede Ruhsal Hastalık Varlığı

Olgu grubundaki çocukların ailelerinde ruhsal hastalık öyküsü %48,6'sında (n:17) var, kontrol grubundaki çocukların ailelerinde ruhsal hastalık öyküsü %32,4'ünde (n:11) var olarak bulunmuştur.

Olgu ve kontrol grupları ailelerinde ruhsal hastalık varlığı açısından kıyaslandıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,170) (Tablo 11).

Tablo 11. Hasta ve Kontrol Grubunun Ailelerindeki Ruhsal Hastalıkların Karşılaştırılması

Ailede Ruhsal Hastalık Varlığı*	Olgu		Kontrol		Toplam	
	N	%	n	%	n	%
Var	17	48,6	11	32,4	28	40,6
Yok	18	51,4	23	67,6	41	59,4
Toplam	35	100	34	100	69	100
p=0,170						

* χ^2 testi uygulanmıştır. p<0.05 anlamlıdır.

KATILIMCILARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Conners Anne-Baba Derecelendirme Ölçeğine göre olgu ve kontrol gruplarındaki çocuklar davranım sorunu puanlarına göre karşılaştırıldıklarında olgu ve kontrol grubundaki çocukların davranım sorunu puanları açısından anlamlı farklılık gösterdiği, olgu grubunda davranım sorunları puanlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (**p=<0.001**) (Tablo 12).

Conners Anne-Baba Derecelendirme Ölçeğine göre olgu ve kontrol gruplarındaki çocuklar kaygı sorunu puanlarına göre karşılaştırıldıklarında olgu ve kontrol grubundaki çocukların kaygı sorunu puanları açısından anlamlı farklılık saptanamamıştır. (p=0,332) (Tablo 12).

Conners Anne-Baba Derecelendirme Ölçeğine göre olgu ve kontrol gruplarındaki çocuklar psikosomatik sorun puanlarına göre karşılaştırıldıklarında

olgu ve kontrol grubundaki çocukların psikosomatik sorun puanları açısından anlamlı farklılık saptanamamıştır. ($p=0,056$) (Tablo 12).

Conners Anne-Baba Derecelendirme Ölçeğine göre olgu ve kontrol gruplarındaki çocuklar dikkat eksikliği puanlarına göre karşılaştırıldıklarında olgu ve kontrol grubundaki çocukların dikkat eksikliği puanları açısından anlamlı farklılık gösterdiği, olgu grubunda dikkat eksikliği puanlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. ($p<0,001$) (Tablo 12).

Conners Anne-Baba Derecelendirme Ölçeğine göre olgu ve kontrol gruplarındaki çocuklar hiperaktivite puanlarına göre karşılaştırıldıklarında olgu ve kontrol grubundaki çocukların hiperaktivite puanları açısından anlamlı farklılık gösterdiği, olgu grubunda hiperaktivite puanlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. ($p=0,028$) (Tablo 12).

Tablo 12. Conners Anne-Baba Derecelendirme Ölçeğine Göre Katılımcıların Durumları

Puan*	Olgu (n=35)		Kontrol (n=34)		p
	Ort± SS	Med(%25-75)	Ort± SS	Med(%25-75)	
Dikkat eksikliği	7±2,94	6 (5- 9)	3,59±2,51	3,5 (1,75- 5)	<0,001
Hiperaktivite	3,69±1,97	3 (2- 5)	2,68±1,75	3 (1- 4)	0,028
Davranım sorunu	11,37±6,92	10 (6- 16)	4,91±5,31	2,5 (1- 10)	<0,001
Kaygı	7,54±3,54	8 (4- 11)	6,68±3,82	7 (3- 10)	0,332
Psikosomatik	3,14±2,92	2 (1- 5)	1,97±2,39	1 (0- 3)	0,056

* Mann Whitney U testi kullanılmıştır. $p<0.05$ anlamlıdır.

Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeğine göre olgu ve kontrol gruplarındaki çocuklar hiperaktivite sorunu puanlarına göre karşılaştırıldıklarında

olgu ve kontrol grubundaki çocukların hiperaktivite sorunu puanları açısından anlamlı farklılık gösterdiği, olgu grubunda hiperaktivite puanlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$) (Tablo 13).

Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeğine göre olgu ve kontrol gruplarındaki çocuklar dikkat eksikliği sorunu puanlarına göre karşılaştırıldıklarında olgu ve kontrol grubundaki çocukların dikkat eksikliği sorunu puanları açısından anlamlı farklılık gösterdiği, olgu grubunda dikkat eksikliği puanlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0.001$) (Tablo 13).

Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeğine göre olgu ve kontrol gruplarındaki çocuklar davranım sorunu puanlarına göre karşılaştırıldıklarında olgu ve kontrol grubundaki çocukların davranım sorunu puanları açısından anlamlı farklılık gösterdiği, olgu grubunda davranım sorunları puanlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0.001$) (Tablo 13).

Tablo 13. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeğine Göre Katılımcıların Durumları

Puan*	Olgu (n=35)		Kontrol (n=34)		p
	Ort± SS	Med(%25-75)	Ort± SS	Med(%25-75)	
Hiperaktivite	10,03±4,33	11 (7- 13)	4,97±4,22	5 (1- 7)	<0,001
Dikkat eksikliği	6,31±3,98	6 (3- 9)	3,56±3,46	2,5 (1- 5,25)	0,001
Davranım Sorunları	4,94±3,71	4 (2- 7)	1,74±3	0 (0- 2)	<0,001

* Mann Whitney U testi kullanılmıştır. $p<0.05$ anlamlıdır.

PSİKOMETRİK TESTLER

Stroop Viktorya

Part D (Dots, yuvarlak şekiller, nokta)

Stroop Viktorya testine göre olgu ve kontrol grubundaki çocuklar Part D (Yuvarlak Şekil, Nokta) bitirme zamanı açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir (**p=0,013**) (Tablo 14).

Stroop Viktorya testine göre olgu ve kontrol grubundaki çocuklar (Part D) hatalı cevap sayıları açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir (**p=0,010**) (Tablo 14).

Part W (Words, Nötr/renkli olmayan kelime bölümü)

Stroop Viktorya testine göre hasta ve kontrol grubundaki çocuklar Part W (Kelime görevi)'yi bitirme süreleri açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı farkın görüldüğü, hasta grubundaki çocukların Part W (Kelime bölümü) bitirme sürelerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (**p=0,020**) (Tablo 14).

Stroop Viktorya testine göre olgu ve kontrol grubundaki çocuklar Part W (Kelime bölümü) hatalı cevap sayıları açısından karşılaştırıldıklarında; iki grubun arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmediği belirlenmiştir (**p=0,059**) (Tablo 14).

Part C (Renk Görevi)

Stroop Viktorya testine göre hasta ve kontrol grubundaki çocuklar Part C (Renk görevi)'yi bitirme süreleri açısından karşılaştırıldıklarında; iki grubun arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmediği belirlenmiştir (**p=0,275**) (Tablo 14).

Stroop Viktorya testine göre olgu ve kontrol grubundaki çocuklar Part C (Renk bölümü) hatalı cevap sayıları açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir (**p=0,024**) (Tablo 14).

Tablo 14. Stroop Viktorya testine göre Hasta ve Kontrol Grubunun zaman ve cevap açısından karşılaştırılması

Stroop Viktorya	Olgu (n:35)		Kontrol (n:34)		p
	Ort± SS	Med(%25-75)	Ort±SS	Med(%25-75)	
Part D zaman	105,18±59,22	92,73 (65,36-135,87)	73±26,16	64,09 (57,60- 90,11)	0,013
Part D cevap	26,94±3,48	26 (24- 28)	25,06±1,32	25 (24- 25,25)	0,010
Part W zaman	86,77±49,66	79,73 (52,44- 107,42)	62,29±24,11	55,18 (45,52- 71,23)	0,020
Part W cevap	25,54±1,96	25 (24- 26)	24,76±1,13	24 (24- 25)	0,059
Part C zaman	94,56±52,61	75,68 (60,84- 124,94)	78,65±34,64	68,11 (53,81- 104,10)	0,275
Part C cevap	27,23±3,74	26 (25- 28)	25,94±3,43	25 (24- 26)	0,024

* Mann Whitney U testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ anlamlıdır.

Memory Span Staircase

Olgu ve kontrol gruplarındaki çocuklar memory span staircase skorlarına göre karşılaştırıldıklarında olgu ve kontrol grubundaki çocukların memory span skorları açısından anlamlı farklılık gösterdiği, kontrol grubunda memory span skor puanlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p = < 0,001$) (Tablo 15).

Tablo 15. Katılımcıların Memory Span Staircase Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Memory Span Staircase	Olgu (n:35)		Kontrol (n:34)		p
	Ort± SS	Med(%25-75)	Ort± SS	Med(%25-75)	
Memory span skor	3,8±0,48	3,69 (3,5-4)	4,38±0,55	4,38 (4,13-4,62)	<0,001

* Mann Whitney U testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ anlamlıdır

**ANJİYOTENSİN I, II, III, ALAMANDİN PEPTİD, ANJİYOTENSİN
DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM (ACE) ve NADPH OKSİDAZ ENZİMİ
PARAMETRELERİNE İLİŞKİN BULGULAR**

Anjiyotensin I değerleri açısından olgu ve kontrol grupları karşılaştırıldığında, kontrol grubundaki çocukların değerlerinin DEHB grubundan yüksek olduğu görülmüş olup aralarında istatistiksel olarak da anlamlı fark saptanmıştır (**p=<0,001**) (Tablo 16).

Anjiyotensin II değerleri açısından olgu ve kontrol grupları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak olgu grubunda daha düşüktür (**p=0,023**) (Tablo 16).

Anjiyotensin III değerleri açısından olgu ve kontrol grupları karşılaştırıldığında, kontrol grubundaki çocukların değerlerinin DEHB grubundan yüksek olduğu görülmüş olup aralarında istatistiksel olarak da anlamlı fark saptanmıştır (**p=<0,001**) (Tablo 16).

Alamandin peptid değerleri açısından olgu ve kontrol grupları karşılaştırıldığında, kontrol grubundaki çocukların değerlerinin DEHB grubundan yüksek olduğu görülmüş olup aralarında istatistiksel olarak da anlamlı fark saptanmıştır (**p=0,011**) (Tablo 16).

ACE değerleri açısından olgu ve kontrol grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (**p=0,869**) (Tablo 16).

NADPH Oksidaz enzim değerleri açısından olgu ve kontrol grupları karşılaştırıldığında, olguların değerlerinin kontrol grubundan yüksek olduğu görülmüş olup aralarında istatistiksel olarak da anlamlı fark saptanmıştır (**p=0,002**) (Tablo 16).

Tablo 16. Katılımcıların Serum Anjiyotensin I, II, III, Alamandin Peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Düzeyleri

	Olgu (n=35)		Kontrol (n=34)		p	Effect size
	Ort±SS	Med (%25-75)	Ort±SS	Med (%25-75)		
Ang I* (pg/ml)	34,98±10,09	35,25 (29,96-41,45)	47,41±14,8	45,98 (36,26- 58,63)	<0,001	0,20
Ang II* (pg/ml)	180,4±68,98	182,09 (142,61-223,94)	225,99±92,09	227,56 (158,67-282,02)	0,023	0,07***
Ang III* (pg/ml)	21,26±6,87	21,21 (16,30- 26,24)	27,86±7,62	29,3 (21,54- 32,39)	<0,001	0,18***
Alamandin* (pg/ml)	121,02±37,61	123,09 (94,95- 148,38)	147,76±47,09	149,52 (106,79-177,89)	0,011	0,09***
ACE* (ng/ml)	858,65±324,27	830,12 (585,31-1101,49)	846,04±307,58	872,45 (594,23- 1105,85)	0,869	-
NADPH Oksidaz** (ng/ml)	35,79±30,22	25,13 (21,53- 37,48)	24,13±17,46	19,52 (16,87- 28,67)	0,002	0,14*** *

*Student t testi kullanılmıştır. **Mann Whitney U testi kullanılmıştır. p<0,05 anlamlıdır.

***Effect size Student t testi için standart formül ile hesaplanmıştır.

****Effect size Mann Whitney U testi için $r=z/\sqrt{n}$ formülü ile hesaplanmıştır.

++KORELASYONLAR

Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Düzeylerinin Yaşla İlişkisi

Katılımcıların yaşları ile serum Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid ve NADPH oksidaz enzim düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir (her biri için p>0.05) (Tablo 17).

Katılımcıların yaşları ile serum ACE düzeyleri arasında istatistiksel olarak orta düzeyde negatif korelasyon. ($r=-0,301$, $p=0.012$) saptanmıştır (Tablo 17). Yaş arttıkça ACE düzeyleri azalmaktadır.

Tablo 17. Katılımcıların Serum Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Düzeylerinin Yaşla İlişkisi

		AngI	AngII	AngIII	Alamandin	ACE	NADPH oksidaz
Yaş	r	0,006	0,009	-0,038	-0,028	-0,301**	-0,089
	p	0,962	0,942	0,755	0,820	0,012	0,468

*Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. ** orta düzey korelasyon

Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Düzeylerinin Cinsiyetle İlişkisi

Kızlarda, ortalama serum Anjiyotensin I düzeyi 32,47 pg/ml, Anjiyotensin II düzeyi 155,19 pg/ml, Anjiyotensin III düzeyi 21,21 pg/ml, Alamandin peptid düzeyi 102,98 pg/ml, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) düzeyi 564,56 ng/ml ve NADPH oksidaz enzim düzeyi 17,78 ng/nl olarak belirlenmiştir.

Erkeklerde, ortalama serum Anjiyotensin I düzeyi ortalama 31,43 pg/ml, Anjiyotensin II düzeyi 150,51 pg/ml, Anjiyotensin III düzeyi 18,25 pg/ml, Alamandin peptid düzeyi 106,61 pg/ml, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) düzeyi 602,11 ng/ml ve NADPH oksidaz enzim düzeyi 18,19 ng/ml olarak belirlenmiştir.

Kızlar ile erkekler arasında bu altı parametre açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (her biri için $p > 0.05$) (Tablo 18).

Tablo 18. Katılımcıların Serum Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Düzeylerinin Cinsiyetle İlişkisi

	Kız (n: 23)		Erkek (n:46)		p
	Ort±SS	Med(%25-75)	Ort±SS	Med(%25-75)	
Ang I	41,23±12,76	32,47 (22,15-38,36)	41,04±14,73	31,43 (22,81-36,82)	0,958
Ang II	212,52±87,78	155,19 (87,41-223,94)	198,03±82,29	150,51 (43,62-186,28)	0,522
Ang III	23,92±6,54	21,21 (15,64-24,13)	24,80±8,59	18,25 (15,09-24,98)	0,669
Alamandin	130,77±33,36	102,98 (87,49-135,18)	135,91±49,15	106,61 (75,24-132,04)	0,653
ACE	803,35±376,81	564,56 (264,81-779,50)	876,98±278,61	602,11 (498,76-889,46)	0,449
NADPH Oksidaz	30,46±33,88	17,78 (11,48-22,04)	29,83±20,11	18,19 (16,02-22,40)	0,611

. *Spearman korelasyon testi uygulanmıştır.

Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Düzeylerinin Birbirleriyle İlişkisi

DEHB grubu incelendiğinde serum Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz enzim düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. ($p>0.05$) (Tablo 19)

Tablo 19. DEHB Grubundaki Katılımcıların Serum Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Düzeylerinin Birbirleriyle İlişkisi

		Ang I	Ang II	Ang III	Alamandin	ACE	NADPH Oksidaz
AngI*	r	1	-0,058	0,131	0,278	-0,159	0,133
	p		0,741	0,453	0,106	0,362	0,447
Ang II*	r	-0,058	1	0,051	0,047	0,059	-0,298
	p	0,741		0,770	0,786	0,736	0,082
Ang III*	r	0,131	0,051	1	0,123	0,006	0,130
	p	0,453	0,770		0,481	0,973	0,458
Alamandin*	r	0,278	0,047	0,123	1	0,059	-0,123
	p	0,106	0,786	0,481		0,735	0,481
ACE*	r	-0,159	0,059	0,006	0,059	1	-0,121
	p	0,362	0,736	0,973	0,735		0,489
NADPH Oksidaz**	r	0,133	-0,298	0,130	-0,123	-0,121	1
	p	0,447	0,082	0,458	0,481	0,489	

*Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. $p < 0.05$

Kontrol grubunda; serum Anjiyotensin I düzeyi ile serum Anjiyotensin II, III ve Alamandin düzeyleri arasında orta düzeyde pozitif korelasyon **[(sırasıyla ($r=0,585$, $p<0,001$), ($r=0,698$, $p<0,001$), ($r=0,506$, $p=0,002$)]** saptanmıştır (Tablo 20).

Kontrol grubunda; serum Anjiyotensin II düzeyi ile serum Anjiyotensin I ve Anjiyotensin III düzeyi arasında orta düzeyde pozitif korelasyon **[(sırasıyla ($r=0,585$, $p<0,001$), ($r=0,358$, $p=0,038$)]** saptanmıştır (Tablo 20).

Kontrol grubunda; serum Anjiyotensin III düzeyi ile serum Anjiyotensin I, II ve Alamandin düzeyleri arasında orta düzeyde pozitif korelasyon **[(sırasıyla ($r=0,698$, $p<0,001$), ($r=0,358$, $p=0,038$), ($r=0,487$, $p=0,003$)]** saptanmıştır (Tablo 20).

Kontrol grubunda; serum Alamandin düzeyi ile serum Anjiyotensin I ve III düzeyleri ile arasında orta düzeyde pozitif korelasyon [(sırasıyla ($r=0,506$, $p=0,002$), ($r=0,487$, $p=0,003$)], serum Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ile orta düzeyde negatif korelasyon ($r=-0,394$, $p=0,021$)] saptanmıştır (Tablo 20).

Kontrol grubunda serum NADPH oksidaz düzeyleri ile serum Anjiyotensin I, II, III, Alamandin, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. ($p>0.05$) (Tablo 20).

Tablo 20. Kontrol Grubundaki Katılımcıların Serum Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Düzeylerinin Birbirleriyle İlişkisi

		Ang I	Ang II	Ang III	Alamandin	ACE	NADPH Oksidaz
Ang I*	r	1	0,585**	0,698**	0,506**	-0,201	0,018
	p		<0,001	<0,001	0,002	0,255	0,918
Ang II*	r	0,585**	1	0,358**	0,145	-0,060	0,245
	p	<0,001		0,038	0,412	0,736	0,163
Ang III*	r	0,698**	0,358**	1	0,487**	-0,093	0,046
	p	<0,001	0,038		0,003	0,600	0,794
Alamandin*	r	0,506**	0,145	0,487**	1	-0,394**	-0,086
	p	0,002	0,412	0,003		0,021	0,630
ACE*	r	-0,201	-0,060	-0,093	-0,394**	1	0,070
	p	0,255	0,736	0,600	0,021		0,695
NADPH Oksidaz*	r	0,018	0,245	0,046	-0,086	0,070	1
	p	0,918	0,163	0,794	0,630	0,695	

*Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. $p < 0.05$ ** orta düzey korelasyon

Katılımcıların serum Anjiyotensin I düzeyi ile Anjiyotensin II, Anjiyotensin III ve Alamandin arasında orta düzeyde pozitif korelasyon **[(sırasıyla ($r=-0,367$, $p=0,002$), ($r=0,553$, $p<0,001$), ($r=0,495$, $p<0,001$)]** saptanmıştır (Tablo 21).

Katılımcıların serum Anjiyotensin II düzeyi ile Anjiyotensin I ve Anjiyotensin III arasında orta düzeyde pozitif korelasyon **[(sırasıyla ($r=0,367$, $p=0,002$), ($r=0,316$, $p=0,008$)]** saptanmıştır (Tablo 21).

Katılımcıların serum Anjiyotensin III ile Anjiyotensin I, Anjiyotensin II ve Alamandin ile orta düzeyde pozitif korelasyon **[(sırasıyla ($r=0,553$, $p<0,001$), ($r=0,316$, $p=0,008$), ($r=0,442$, $p<0,001$)]** saptanmıştır (Tablo 21).

Katılımcıların serum Alamandin düzeyi ile Anjiyotensin I ve Anjiyotensin III arasında orta düzeyde pozitif korelasyon **[(sırasıyla ($r=0,495$, $p<0,001$), ($r=0,442$, $p<0,001$)]** saptanmıştır (Tablo 21).

Tablo 21. Katılımcıları Serum Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Düzeylerinin Birbirleriyle İlişkisi

		Ang I	Ang II	Ang III	Alamandin	ACE	NADPH Oksidaz
Ang I*	r	1	0,367**	0,553**	0,495**	-0,152	-0,112
	p		0,002	<0,001	<0,001	0,213	0,358
Ang II*	r	0,367**	1	0,316**	0,203	-0,012	-0,091
	p	0,002		0,008	0,095	0,921	0,458
Ang III*	r	0,553**	0,316**	1	0,442**	-0,017	-0,100
	p	<0,001	0,008		<0,001	0,891	0,414
Alamandin*	r	0,495**	0,203	0,442**	1	-0,162	-0,223
	p	<0,001	0,095	<0,001		0,183	0,054
ACE*	r	-0,152	0,012	-0,017	-0,162	1	-0,017
	p	0,213	0,921	0,891	0,183		0,892
NADPH Oksidaz*	r	-0,112	-0,091	-0,100	-0,233	-0,017	1
	p	0,358	0,458	0,414	0,054	0,892	

*Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. p <0.05 ** orta düzey korelasyon

Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Serum Düzeylerinin Connors Aile Derecelendirme Ölçeği Puanları ile İlişkisi

DEHB grubunda Anjiyotensin II serum düzeyleri ile CADÖ kaygı puanı arasında istatistiksel olarak orta düzeyde anlamlı negatif korelasyon (**r=-0,348, p=0,041**) saptanmıştır. Anjiyotensin II ile CADÖ diğer puanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 22).

DEHB grubunda Anjiyotensin I, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz enzim serum düzeyleri ile CADÖ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Her biri için $p>0.05$) (Tablo 22).

Tablo 22. DEHB Grubundaki Katılımcıların Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Serum Düzeylerinin Connors Anne-Baba Derecelendirme Ölçeği Puanları ile İlişkisi

		Davranım sorunu	Kaygı	Psikosomatik	Dikkat eksikliği	Hiperaktivite
Ang I	r	0,130	-0,197	0,043	-0,223	0,188
	p	0,456	0,256	0,807	-0,223	0,279
Ang II	r	-0,111	-0,348**	0,097	-0,264	-0,003
	p	0,527	0,041	0,579	0,126	0,985
Ang III	r	-0,025	-0,035	0,200	-0,329	0,190
	p	0,886	0,842	0,250	0,053	0,275
Alamandin	r	0,248	-0,084	0,633	-0,072	0,139
	p	0,151	0,633	0,681	0,680	0,425
ACE	r	-0,124	-0,066	0,050	-0,202	0,035
	p	0,477	0,707	0,773	0,244	0,841
NADPH Oksidaz	r	-0,024	-0,175	-0,040	0,048	-0,024
	p	0,893	0,314	0,820	0,783	0,892

*Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. ** orta düzey korelasyon

Kontrol grubunda Anjiyotensin II serum düzeyleri ile CADÖ kaygı alt puanı arasında istatistiksel olarak zayıf düzeyde anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ($r=-0,275$, $p=0,022$) (Tablo 23).

Kontrol grubunda Anjiyotensin III serum düzeyleri ile CADÖ psikosomatik alt puanı arasında istatistiksel olarak orta düzeyde anlamlı negatif korelasyon ($r=-0,509$, $p=0,002$) saptanmıştır. Anjiyotensin III ile CADÖ diğer puanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 23).

Kontrol grubunda Anjiyotensin I, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz enzim serum düzeyleri ile CADÖ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. (Her biri için $p>0.05$) (Tablo 23).

Tablo 23. Kontrol Grubundaki Katılımcıların Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Serum Düzeylerinin Connors Anne-Baba Derecelendirme Ölçeği Puanları ile İlişkisi

		Davranım sorunu	Kaygı	Psikosomatik	Dikkat eksikliği	Hiperaktivite
Ang I	r	-0,036	-0,282	-0,304	-0,141	-0,301
	p	0,838	0,106	0,080	0,427	0,084
Ang II	r	-0,197	-0,275*	-0,080	- 0,221	-0,180
	p	0,105	0,022	0,514	0,067	0,138
Ang III	r	-0,268	-0,315	-0,509**	0,022	-0,276
	p	0,125	0,070	0,002	0,903	0,114
Alamandin	r	-0,062	0,058	-0,239	0,053	-0,303
	p	0,727	0,745	0,173	0,765	0,081
ACE	r	0,145	-0,082	-0,066	0,128	0,031
	p	0,414	0,643	0,709	0,469	0,862
NADPH Oksidaz	r	-0,013	-0,171	0,115	-0,109	0,199
	p	0,942	0,334	0,517	0,538	0,259

*Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. *zayıf düzey korelasyon ** orta düzey korelasyon

Tüm örneklem incelendiğinde; Anjiyotensin I ile CADÖ kaygı alt puanı arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon ($r=-0,295$, $p=0,014$), dikkat eksikliği alt

puanı arasında orta düzeyde negatif korelasyon (**$r=-0,387$, $p=0,001$**) saptanmıştır (Tablo 24).

Tüm örneklem incelendiğinde; Anjiyotensin II ile CADÖ kaygı alt puanı arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır (**$r=-0,271$, $p=0,024$**) (Tablo 24).

Tüm örneklem incelendiğinde; Anjiyotensin III ile CADÖ davranım sorunu ve dikkat eksikliği alt puanları arasında orta düzeyde negatif korelasyon [(sırasıyla (**$r=-0,333$, $p=0,005$**), (**$r=-0,359$, $p=0,002$**)] kaygı ve psikosomatik alt puanları arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon [(sırasıyla (**$r=-0,245$, $p=0,043$**), (**$r=-0,280$, $p=0,020$**)] saptanmıştır (Tablo 24).

Tüm örneklem incelendiğinde; Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz enzim serum düzeyleri ile CADÖ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. (Her biri için $p>0.05$) (Tablo 24).

Tablo 24. Tüm Katılımcıların Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Serum Düzeylerinin Conners Anne-Baba Derecelendirme Ölçeği Puanları ile İlişkisi

		Davranım sorunu	Kaygı	Psikosomatik	Dikkat eksikliği	Hiperaktivite
Ang I	r	-0,173	-0,295*	-0,223	-0,387**	-0,181
	p	0,154	0,014	0,065	0,001	0,137
Ang II	r	-0,163	-0,271*	-0,047	-0,256	-0,098
	p	0,180	0,024	0,698	0,034	0,423
Ang III	r	-0,333**	-0,245*	-0,280*	-0,359**	-0,130
	p	0,005	0,043	0,020	0,002	0,285
Alamandin	r	-0,072	-0,046	-0,220	-0,193	-0,155
	p	0,559	0,705	0,070	0,113	0,204
ACE	r	0,007	-0,070	-0,005	-0,049	0,023
	p	0,955	0,569	0,969	0,687	0,852
NADPH Oksidaz	r	0,209	-0,100	0,175	0,180	0,210
	p	0,085	0,413	0,150	0,139	0,083

*Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. *zayıf düzey korelasyon **orta düzey korelasyon

Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Serum Düzeylerinin Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği Puanları ile İlişkisi

DEHB grubunda Anjiyotensin III serum düzeyleri ile Conners Öğretmen Derecelendirme ölçeği hiperaktivite puanı arasında istatistiksel olarak orta düzeyde anlamlı pozitif korelasyon (**r=0,383, p=0,023**) saptanmıştır. Anjiyotensin III ile Conners Öğretmen Değerlendirme Ölçeğinin diğer puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 25).

DEHB grubu Anjiyotensin I, II, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz enzim serum düzeyleri ile Conners Öğretmen Derecelendirme ölçeği puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. (Her biri için $p>0.05$) (Tablo 25).

Tablo 25. DEHB Grubundaki Katılımcıların Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Serum Düzeylerinin Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği Puanları ile İlişkisi

		Conners Dikkat Eksikliği	Conners Hiperaktivite	Conners Davranım Bozukluğu
Ang I	r	-0,297	0,086	0,218
	p	0,083	0,624	0,208
Ang II	r	0,039	0,037	0,037
	p	0,825	0,831	0,835
Ang III	r	-0,011	0,383**	-0,067
	p	0,948	0,023	0,703
Alamandin	r	-0,141	0,002	0,212
	p	0,421	0,993	0,221
ACE	r	0,070	0,091	-0,006
	p	0,690	0,605	0,972
NADPH Oksidaz	r	-0,220	0,008	-0,294
	p	0,204	0,965	0,087

*Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. ** orta düzey korelasyon

Kontrol grubu Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz enzim serum düzeyleri ile Conners Öğretmen Derecelendirme ölçeği puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. (Her biri için $p>0.05$) (Tablo 26).

Tablo 26. Kontrol Grubundaki Katılımcıların Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Serum Düzeylerinin Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği Puanları ile İlişkisi

		Conners Dikkat Eksikliği	Conners Hiperaktivite	Conners Davranım Bozukluğu
Ang I	r	-0,113	-0,149	-0,149
	p	0,524	0,399	0,399
Ang II	r	-0,057	-0,083	-0,239
	p	0,751	0,641	0,173
Ang III	r	-0,303	-0,122	-0,122
	p	0,081	0,493	0,493
Alamandin	r	-0,036	-0,230	-0,230
	p	0,839	0,191	0,191
ACE	r	-0,221	0,056	0,056
	p	0,209	0,751	0,751
NADPH Oksidaz	r	-0,039	0,188	0,188
	p	0,828	0,287	0,287

*Spearman korelasyon testi uygulanmıştır.

Tüm örneklem incelendiğinde; Anjiyotensin I serum düzeyleri ile Conners Öğretmen Derecelendirme ölçeği dikkat eksikliği, hiperaktivite ve davranım bozukluğu alt puanları arasında istatistiksel olarak orta düzeyde anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır [(sırasıyla ($r=-0,367$, $p=0,002$), ($r=-0,311$, $p=0,009$), ($r=-0,316$, $p=0,008$)] (Tablo 27).

Tüm örneklem incelendiğinde; Anjiyotensin II serum düzeyleri ile Conners Öğretmen Derecelendirme ölçeği davranım bozukluğu alt puanı arasında istatistiksel olarak zayıf düzeyde anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ($r=-0,243$, $p=0,045$) (Tablo 27).

Tüm örneklem incelendiğinde; Anjiyotensin III serum düzeyleri ile Conners Öğretmen Derecelendirme ölçeği dikkat eksikliği ve davranım bozukluğu alt puanları arasında istatistiksel olarak orta düzeyde anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır [(sırasıyla ($r=-0,347$, $p=0,003$), ($r=-0,407$, $p=0,001$)] (Tablo 27).

Tüm örneklem incelendiğinde; Alamandin serum düzeyleri ile Conners Öğretmen Derecelendirme ölçeği hiperaktivite alt puanı arasında istatistiksel olarak

zayıf düzeyde anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ($r=-0,287$, $p=0,017$) (Tablo 27).

Tüm örneklem incelendiğinde; NADPH Oksidaz serum düzeyleri ile Conners Öğretmen Derecelendirme ölçeği hiperaktivite alt puanı arasında istatistiksel olarak orta düzeyde anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,331$, $p=0,005$) (Tablo 27).

Tablo 27. Tüm Katılımcıların Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Serum Düzeylerinin Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği Puanları ile İlişkisi

		Conners Dikkat Eksikliği	Conners Hiperaktivite	Conners Davranım Bozukluğu
Ang I	r	-0,367**	-0,311**	-0,316**
	p	0,002	0,009	0,008
Ang II	r	-0,103	-0,173	-0,243*
	p	0,402	0,154	0,045
Ang III	r	-0,347**	-0,163	-0,407**
	p	0,003	0,180	0,001
Alamandin	r	-0,207	-0,287*	-0,149
	p	0,088	0,017	0,221
ACE	r	-0,046	0,072	0,024
	p	0,706	0,559	0,846
NADPH Oksidaz	r	0,064	0,331**	0,190
	p	0,604	0,005	0,117

*Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. *zayıf düzeyde korelasyon ** orta düzeyde korelasyon

Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Serum Düzeylerinin Stroop Viktorya Alt Puanları ile İlişkisi

DEHB Grubu incelendiğinde Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz enzim serum düzeyleri ile Stroop Viktorya alt puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. (Her biri için $p>0.05$) (Tablo:28)

Tablo 28. DEHB Grubundaki Katılımcıların Anjiyotensin I, II, III, Alamandin Peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH oksidaz Enzim Serum Düzeylerinin Stroop Viktorya Test Alt Puanları ile İlişkisi

		AngI	AngII	AngIII	Alamandin	ACE	NADPH oksidaz
Part D zaman	r	-0,092	0,017	-0,109	0,090	0,259	-0,001
	p	0,597	0,922	0,533	0,607	0,132	0,997
Part D cevap	r	-0,045	-0,157	-0,264	-0,152	-0,001	0,090
	p	0,798	0,367	0,125	0,383	0,994	0,608
PartW zaman	r	0,014	-0,011	-0,019	0,200	0,193	-0,159
	p	0,938	0,948	0,915	0,249	0,266	0,363
PartW cevap	r	0,252	0,080	-0,097	0,175	-0,329	0,129
	p	0,143	0,649	0,578	0,315	0,054	0,459
Part C zaman	r	-0,102	0,024	0,052	0,112	0,183	-0,107
	p	0,559	0,891	0,767	0,521	0,291	0,540
Part C cevap	r	-0,136	-0,077	-0,091	-0,011	0,093	-0,028
	p	0,436	-0,077	0,602	0,949	0,595	0,874

*Spearman korelasyon testi uygulanmıştır.

Kontrol Grubu incelendiğinde Anjiyotensin I ile Stroop Viktorya testinin Part W bölümü zaman arasında orta düzeyde pozitif korelasyon (**$r=0,360$, $p=0,036$**), Stroop Viktorya testinin Part W bölümü cevap arasında orta düzeyde negatif korelasyon (**$r=-0,341$, $p=0,048$**) saptanmıştır (Tablo 29).

Kontrol Grubu incelendiğinde Anjiyotensin II ile Stroop Viktorya testinin Part W bölümü cevap arasında orta düzeyde negatif korelasyon (**r=-0,529, p=0,001**) saptanmıştır (Tablo 29).

Tablo 29. Kontrol Grubundaki Katılımcıların Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH oksidaz Enzim Serum Düzeylerinin Stroop Viktorya Test Alt Puanları ile İlişkisi

		AngI	AngII	AngIII	Alamandin	ACE	NADPH oksidaz
Part D zaman	r	0,117	0,184	0,135	0,217	0,105	-0,055
	p	0,508	0,298	0,446	0,218	0,555	0,755
Part D cevap	r	-0,333	-0,233	-0,274	0,234	-0,238	-0,135
	p	0,054	0,184	0,117	0,182	0,175	0,447
Part W zaman	r	0,360**	0,309	0,330	0,192	0,262	0,127
	p	0,036	0,075	0,330	0,277	0,134	0,473
Part W cevap	r	-0,341**	-0,529**	-0,249	-0,137	-0,019	-0,270
	p	0,048	0,001	0,156	0,439	0,917	0,123
Part C zaman	r	0,200	0,294	0,193	0,118	0,231	0,128
	p	0,258	0,091	0,273	0,506	0,188	0,470
Part C cevap	r	-0,235	-0,139	-0,068	0,219	-0,101	-0,180
	p	0,182	0,432	0,702	0,213	0,572	0,307

*Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. ** orta düzey korelasyon

Tüm örneklem incelendiğinde; Anjiyotensin I ve II serum düzeyleri ile Stroop Viktorya Part D cevap ile arasında istatistiksel olarak zayıf düzeyde anlamlı negatif korelasyon [(sırasıyla (**r=-0,277, p=0,021**), (**r=-0,258, p=0,032**)], Anjiyotensin III serum düzeyi ile Stroop Viktorya Part D cevap arasında istatistiksel olarak orta düzeyde anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (**r=-0,365, p=0,002**) (Tablo 30).

Tüm örneklem incelendiğinde; Anjiyotensin II serum düzeyleri ile Stroop Viktorya Part W cevap ile arasında istatistiksel olarak zayıf düzeyde anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ($r=-0,268$, $p=0,026$) (Tablo 30).

Tablo 30. Tüm Katılımcıların Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH oksidaz enzim Serum Düzeylerinin Stroop Viktorya Test Alt Puanları ile İlişkisi

		AngI	AngII	AngIII	Alamandin	ACE	NADPH oksidaz
Part D zaman	r	-0,124	0,020	-0,138	0,016	0,191	0,138
	p	0,308	0,872	0,259	0,897	0,116	0,257
Part D cevap	r	-0,277*	-0,258*	-0,365**	-0,105	-0,096	0,075
	p	0,021	0,032	0,002	0,392	0,434	0,540
PartW zaman	r	0,042	0,059	-0,011	0,086	0,203	0,133
	p	0,735	0,629	0,931	0,485	0,094	0,275
PartW cevap	r	-0,133	-0,268*	-0,195	-0,057	-0,166	0,043
	p	0,277	0,026	0,109	0,644	0,172	0,724
Part C zaman	r	-0,012	0,120	0,017	0,070	0,206	0,064
	p	0,920	0,327	0,891	0,570	0,089	0,599
Part C cevap	r	-0,239*	-0,162	-0,171	0,025	0,027	-0,028
	p	0,047	0,185	0,160	0,838	0,823	0,817

*Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. *zayıf düzey korelasyon ** orta düzey korelasyon

Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Serum Düzeylerinin Memory Span Staircase Test Puanları ile İlişkisi

DEHB Grubunda serum Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) düzeyi ile Memory Span Staircase test puanı arasında orta düzeyde anlamlı negatif korelasyon ($r=-0,467$, $p=0,005$) saptanmıştır (Tablo 31).

DEHB Grubunda serum Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid ve NADPH oksidaz enzim düzeyleri ile Memory Span Staircase test puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. (Her biri için $p>0.05$) (Tablo 31).

Tablo 31. DEHB Grubundaki Katılımcıların Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH oksidaz enzim Serum Düzeylerinin Memory Span Staircase Test Puanları ile İlişkisi

		AngI	AngII	AngIII	Alamandin	ACE	NADPH oksidaz
Memory Span	r	-0,012	-0,132	0,294	-0,112	-0,467**	0,015
	p	0,945	0,449	0,086	0,522	0,005	0,933

*Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. ** orta düzey korelasyon

Kontrol Grubunda serum Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH oksidaz enzim düzeyleri ile Memory Span Staircase test puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. (Her biri için $p>0.05$) (Tablo 32).

Tablo 32. Kontrol Grubundaki Katılımcıların Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Serum Düzeylerinin Memory Span Staircase Test Puanları ile İlişkisi

		AngI	AngII	AngIII	Alamandin	ACE	NADPH oksidaz
Memory Span	r	-0,042	-0,080	-0,123	-0,169	0,211	0,182
	p	0,813	0,654	0,489	0,338	0,231	0,302

*Spearman korelasyon testi uygulanmıştır.

Tüm örneklem incelendiğinde; serum Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH oksidaz enzim düzeyleri ile Memory Span Staircase test puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. (Her biri için $p>0.05$) (Tablo 33).

Tablo 33. Tüm Katılımcıların Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Serum Düzeylerinin Memory Span Staircase Test Puanları ile İlişkisi

		AngI	AngII	AngIII	Alamandin	ACE	NADPH oksidaz
Memory Span	r	0,196	0,027	0,223	0,060	-0,138	-0,130
	p	0,106	0,826	0,066	0,626	0,260	0,288

*Spearman korelasyon testi uygulanmıştır.

Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Serum Düzeylerinin Sistolik ve Diyastolik Kan Basıncı ile İlişkisi

DEHB grubunda serum Alamandin düzeyi ile diyastolik kan basıncı arasında orta düzeyde pozitif korelasyon (**r=0,352, p=0,038**) saptanmıştır. DEHB grubunda serum Alamandin düzeyleri ile sistolik kan basınç düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. (Her biri için $p>0.05$) (Tablo 34).

DEHB grubunda serum Anjiyotensin I, II, III peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH oksidaz enzim düzeyleri ile sistolik ve diyastolik kan basınç düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. (Her biri için $p>0.05$) (Tablo 34).

Tablo 34. DEHB Grubundaki Katılımcıların Anjiyotensin I, II, III, Alamandin Peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH oksidaz enzim Serum Düzeylerinin Sistolik ve Diyastolik Kan Basıncı ile İlişkisi

		AngI	AngII	AngIII	Alamandin	ACE	NADPH Oksidaz
Sistolik kan basıncı	r	0,020	-0,009	0,143	0,185	-0,102	-0,118
	p	0,911	0,961	0,412	0,288	0,558	0,500
Diyastolik kan basıncı	r	0,294	-0,112	0,283	0,352**	0,132	-0,163
	p	0,086	0,520	0,099	0,038	0,450	0,349

*Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. ** orta düzey korelasyon

Kontrol grubunda serum Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH oksidaz enzim düzeyleri ile

sistolik ve diyastolik kan basınç düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. (Her biri için $p>0.05$) (Tablo 35).

Tablo 35. Kontrol Grubundaki Katılımcıların Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Serum Düzeylerinin Sistolik ve Diyastolik Kan Basıncı ile İlişkisi

		AngI	AngII	AngIII	Alamandin	ACE	NADPH Oksidaz
Sistolik kan basıncı	r	-0,099	-0,215	-0,185	0,215	-0,095	-0,018
	p	0,579	0,221	0,296	0,223	0,595	0,921
Diyastolik kan basıncı	r	0,116	-0,080	0,128	0,159	-0,140	0,137
	p	0,512	0,652	0,471	0,368	0,431	0,441

*Spearman korelasyon testi uygulanmıştır.

Tüm örneklem incelendiğinde; Anjiyotensin III ve Alamandin serum düzeyleri ile diyastolik kan basınç düzeyi arasında istatistiksel olarak zayıf düzeyde anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır [(sırasıyla ($r=0,259$, $p=0,032$), ($r=0,279$, $p=0,020$)] (Tablo 36).

Tablo 36. Tüm Katılımcıların Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz Enzim Serum Düzeylerinin Sistolik ve Diyastolik Kan Basıncı ile İlişkisi

		AngI	AngII	AngIII	Alamandin	ACE	NADPH Oksidaz
Sistolik kan basıncı	r	0,0001	-0,114	0,013	0,228	-0,110	-0,127
	p	0,998	0,350	0,913	0,060	0,368	0,297
Diyastolik kan basıncı	r	0,228	-0,069	0,259*	0,279*	-0,008	-0,065
	p	0,059	0,575	0,032	0,020	0,947	0,593

*Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. *zayıf düzey korelasyon

TARTIŞMA

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) kişinin gelişim düzeyiyle uyumsuz kalıcı ve sürekli dikkat süresi kısalığı/dikkat dağınıklığı, kaotik hareketlilik, fevrlilik ve engellenmeye yönelik denetimde eksikliklere bağlı dürtüsellelikle karakterize, belirtileri büyük oranda yaşam boyu sürebilen nörogelişimsel bir bozukluktur (1).

Son yıllarda yapılan kapsamlı meta analiz çalışmasında DEHB'nin tüm dünyadaki ortalama prevalansının %5.29 olduğu saptanmıştır (55). DEHB'nin yapılan tüm araştırmalara rağmen henüz etiyolojisi ve patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır (69).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, psikiyatrik bozuklukların etyolojisinde beyin renin anjiyotensin sisteminin (221,274,278,289,290) ve NADPH oksidazın (298,300,308) da rol oynayabileceğini düşündürmüştür.

Bu çalışmada Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz enzim serum düzeylerinin, DEHB etiyolojisindeki yerinin aydınlatılması ve DEHB'de görülen bilişsel fonksiyonlardaki bozulma ile ilişkisinin belirlenmesine yönelik veriler elde edilmesi amaçlanmıştır.

SOSYODEMOGRAFIK VERİLERE İLİŞKİN BULGULAR

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu belirtileri ile başvuran 6-18 yaş arasında çocuk ve ergenler araştırmacı tarafından değerlendirmeye alınmıştır. Bu hastalardan DSM 5 tanı kriterlerine göre dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısı alan ve araştırmaya dahil olma kriterlerini karşılayan her iki cinsiyetten 6-18 yaş arası toplam 35 çocuk ve ergen olgu grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği epidemiyolojik alanından seçilen 6-18 yaş arasında çocuk ve ergenler araştırmacı tarafından değerlendirmeye alınmıştır. Bu bireylerden herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı almayan ve araştırmaya dahil olma kriterlerini karşılayan her iki cinsiyetten 6-18 yaş arası 34 çocuk ve ergen kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Major depresyon, anksiyete bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu, duygudurum bozuklukları ve şizofreni gibi eş tanı ya da eşlik eden diabetes mellitus, hipertansiyon, Alzheimer, Parkinson hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar, renal hastalıklar, serebrovasküler sistem hastalıkları, tiroid ile ilgili hastalıklar, akut/kronik inflamatuvar hastalıklar gibi bazı tıbbi hastalıkların varlığında da; serum Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim ve NADPH Oksidaz enzim düzeylerinin değişebildiği bilinmekte, bu nedenle bu hastalıklara sahip olanlar çalışmamıza dahil edilmemiştir (17,205,315–324).

Ayrıca serum Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim ve NADPH Oksidaz enzim düzeylerinin, hangi ilaçtan hangi düzeyde etkilendiği konusunda yeterli literatür bilgisi olmadığı için, en az 6 aydır psikotrop ilaç kullanmamış olan katılımcılar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmamızda olgu grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Olgu grubunun %31,4'ü (n=11) kız, %68,6 'sı (n=24) erkektir ve e/k oranı yaklaşık 2/1'dir. DEHB, toplum tabanlı prevalans çalışmalarında erkeklerde kızlardan daha yaygındır ve erkek/kız 2/1 ile 3/1 oranında saptanmıştır (325), ayrıca klinik tabanlı çalışmalar ise bu oranın 9/1'e kadar yükselebildiğini göstermiştir (326). Polanczyk ve arkadaşlarının yaptıkları meta-analiz çalışmasında ise DEHB'de erkek/kız oranının 2.4/1 olduğu saptanmıştır (55). Çalışmamızda olgu grubundaki kız/erkek oranının daha önceden yapılan çalışmalarda belirtilen oranlarla uyumlu olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda olgu grubunun yaş ortalaması $10,06 \pm 2,68$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması $10,29 \pm 2,26$ yıldır. Yaş açısından olgu ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Çocuk ve ergenler için DEHB belirtileri nedeniyle kliniğe yapılan başvurular 4-17 yaş arasında değişmekle birlikte; kliniğe en sık 9-17 yaşları arasında başvuru bildirilmektedir (327). Ayrıca ülkemizde yapılan çocuk ve ergen psikiyatrisi kliniğine başvuran hastaların dağılımının incelendiği bir çalışmada da DEHB tanısının tüm yaş gruplarında en sık gözlenen tanı olduğu saptanmış, DEHB tanılı çocukların yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında, en sık 7-11 yaş arasındaki çocuklarda saptandığı bulunmuştur (328). Çalışmamıza katılan çocukların ortalama yaşları da yapılan diğer çalışmaların bulgularıyla uyumluluk göstermektedir.

Çalışmamızda olgu ve kontrol grupları ebeveynlerin eğitim düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

saptanmamıştır. Chu ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada DEHB tanısı olan olgu ve kontrol gruplarının ailelerinin eğitim düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (329). Ülkemizde de Erdem ve Pak'ın; DEHB tanılı çocukların sosyodemografik özelliklerini incelediği çalışmada da daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde ebeveynlerin eğitim düzeyleri açısından olgu ve kontrol grubu arasında olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (330). Daha önce yapılmış çalışmalarda ortaya konulan sonuçlar, çalışmamızda bulunan ebeveyn eğitim düzeylerine ilişkin sonuçlarla benzerlik göstermektedir.

Olgu ve kontrol grupları ailedeki toplam çocuk sayısı açısından karşılaştırıldıklarında, kardeş sayısı ortanca değeri her iki grupta da 2 olarak bulunmuş, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yapılan çalışmalarda da kardeş sayısı ile DEHB arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (331,332). Kardeş sayısının fazla olmasının kardeş rekabetini ve agresyonu arttırdığı, bu durumun da içselleştirici ya da dışsallaştırıcı davranışları teşvik ettiği bildirilmiştir (333). Literatürde DEHB tanısı olan kardeş varlığında DEHB ile ilişkili semptomların arttığını, DEHB gelişimi açısından risk faktörü olduğunu ileri süren çalışmalar yanında, doğum sırasının DEHB gelişimi açısından anlamlı bulunmadığı çalışmalar da bulunmaktadır (334). Bu anlamda çalışmamız bu çalışmaların sonuçları ile uyumludur.

Olgu grubu ile kontrol grubu aile yapıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur, olgu grubunda parçalanmış aile oranının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Yapılan bir çalışmada bekar/boşanmış ailelerin çocuklarında diğer ailelere kıyasla DEHB tanısı konma olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (335). Ayrıca DEHB tanılı çocuk varlığının aile ve evlilik işlevlerinde bozulma riskini arttırdığı, ebeveyn-çocuk ilişkisinin bozulmasına, ebeveyn stresinin artmasına neden olduğu sonucuna varılmıştır (336). DEHB tanılı bir çocuğa sahip olan ailelerde, DEHB tanılı çocuğu olmayan ailelere kıyasla ebeveynlerin ayrılma riskinin önemli ölçüde arttığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (337). Bu kapsamda değerlendirildiğinde çalışmamız bu çalışmaların sonuçları ile uyumludur.

Olgu ve kontrol grupları ailelerinin aylık gelir düzeyleri açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. 42 çalışmanın incelendiği bir derlemede; 35'inde sosyoekonomik düzeyi düşük ailelerin çocuklarında sosyoekonomik düzeyi yüksek ailelerin çocuklarına kıyasla DEHB olma olasılığının daha yüksek olduğu bulunmuş, düşük sosyoekonomik düzey ile

DEHB gelişme riski açısından ilişki saptanmıştır (338). Yine bir başka çalışmada DEHB'nin sosyoekonomik düşüklük ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu belirlenmiştir (339). Bizim çalışmamızda bu açıdan farklılık saptanmamış olması katılımcı sayısının azlığından ve çalışma deseninin farklı olmasından (örneklem çeşidi, ek dahil olma ve dışlama kriterleri vb) kaynaklanabilir.

Olgu ve kontrol grupları ders başarıları açısından kıyaslandıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasa da anlamlılığa yakın derecede DEHB grubunun ders başarısında düşüklük saptanmıştır. Literatür, DEHB tanısı olan okul çağındaki çocukların akademik ve eğitimsel sorunlar yaşadığını göstermektedir (340). Loe ve Feldman'ın yaptığı bir derlemede; DEHB'nin kötü akademik performans ve sınıf tekrarı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (341). Çalışmamızdaki sonuçlar DEHB'lilerin daha kötü ders başarıları gösterdiği şeklindeki literatür bulgularını destekler niteliktedir. Ancak bu sonucu yorumlarken ders başarısının objektif yöntemler yerine başka faktörlerin etkileyebileceği karne puan ortalamasına göre ayrıldığı da akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızda olgu ve kontrol grupları okul ödevlerini yapabilme becerisi açısından kıyaslandıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş, olgu grubunun okul ödevlerini yapabilme becerisi açısından kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük performans gösterdiği belirlenmiştir. Yapılan çalışmalar DEHB tanılı çocukların ödevlerini tamamlamada belirgin zorluk dahil olmak üzere kısa ve uzun süreli akademik zorluklar yaşadıklarını göstermektedir (342,343). Çalışmamız da okul ödevlerini yapabilme becerisi açısından daha önce yapılan çalışmalar ile uyumludur.

Olgu ve kontrol grupları akran ilişkisi açısından kıyaslandıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş, olgu grubunun akran ilişkisi açısından kontrol grubuna göre daha çok sorun yaşadığı belirlenmiştir. Yapılan bir çalışmada; DEHB semptomları şiddetli olan çocukların, duygusal destek sağlamada ve kişiler arası çatışmayı yönetmede düşük semptomlu yaşlılarından daha fazla zorluk yaşadıkları bildirilmiştir (344). 7-13 yaş aralığında DEHB tanılı 87 çocuk ile 46 sağlıklı çocuğun karşılaştırıldığı bir çalışmada da DEHB tanılı çocukların oyun kurallarını daha fazla ihlal ettikleri ve daha fazla çatışma yaşadıkları tespit edilmiştir (345). Bu kapsamda değerlendirildiğinde çalışmamız bu çalışmaların sonuçları ile uyumludur.

Olgu ve kontrol grupları kardeş ilişkisi açısından kıyaslandıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş, olgu grubunun kardeş ilişkisi açısından kontrol grubuna göre daha çok sorun yaşadığı belirlenmiştir. Cesur ve Akyol'un çalışmasında DEHB tanılı çocuklarda sıklıkla kardeş kavgalarının ve aile bireyleri arasında çatışmaların yaşandığı rapor edilmiştir (346). Bu anlamda çalışmamız bu çalışmanın sonuçları ile uyumludur.

Olgu ve kontrol gruplarının ailelerinde ruhsal hastalık varlığı açısından kıyaslandıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. DEHB'li çocuklar genellikle stresli, talepkar, ısrarcı ve müdahale edici yapıda olmaları nedeniyle diğer aile üyeleriyle olumsuz ilişkiler kurmaktadır ve bu durum aile içi ilişkiler ve ebeveynlerin ruh sağlığı üzerinde olumsuz etkiler yapmaktadır (347). DEHB'li çocukların aileleri, bu çocukların davranış sorunlarıyla başa çıkmaya çalışmanın yanı sıra, medikal tedavileri, okul başarısındaki bozulmanın düzeltilmesi gibi ek sorunlarla da mücadele etmek zorunda kalmaktadır (348). Yapılan çalışmalar DEHB'li çocukların anne babalarında kontrol grubuna göre daha fazla psikiyatrik bozukluk olduğunu göstermiştir (347,349). Özellikle depresyon, anksiyete bozukluğu (özellikle de panik bozukluğu), artmış alkol ve madde kullanımı bu anne babalarda kontrol gruplarına göre daha sık görülmektedir (349). Ailesel ve çevresel risk faktörleri açısından 275 çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada ailedeki psikopatolojinin varlığı dikkat eksikliği belirtileri ile güçlü bir şekilde ilişkili bulunurken, hiperaktivite ve dürtüsellik belirtileri için anlamlı risk artışına sebep olmadığı bulunmuştur (350). Küçük bir örneklem grubunda ek tanıların dışlandığı bir olgu grubunda çalışmamızdan dolayı yazındaki bu ilişki bizim çalışmamızda bulunamamış olabilir.

Olgu grubu ile kontrol grubu arasında boy, kilo ve beden kitle indeksi (BKI) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. DEHB tanılı 158 çocukla yapılan bir çalışmada DEHB'nin birleşik alt tipine sahip olanlarla ve ergenlik döneminin başında olan çocukların obez veya aşırı kilolu olma riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (351). Yapılan bir çalışmada DEHB tanılı çocuklardaki aşırı kilolu olma durumunun davranım sorunları ile ilişkili olduğu saptanmıştır (352). İran'da 5-6 yaşlarında DEHB tanılı 32 erkek çocuk ile 32 sağlıklı erkek çocuğun karşılaştırıldığı bir çalışmada ise DEHB'li çocuklarla sağlıklı çocukların boy, kilo, BKİ açısından farklılık göstermediği saptanmıştır. Ancak Spencer ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada DEHB tanılı erkek çocukların boylarının DEHB tanısı

olmayanlara göre az miktarda farklılık gösterdiği rapor edilmiş, bu durum psikostimülan kullanımından ziyade DEHB tanılı çocukların daha yavaş büyüme gelişme gösterebileceğini düşündürmüştür (353). Ayrıca Biederman ve ark. 6-17 yaş arası DEHB tanılı ve sağlıklı erkek ve kız çocukları ile yaptıkları bir çalışmada DEHB varlığı ile boy arasında ilişki saptanmamıştır (354) Çalışmamız DEHB’de boy ve kilo ile ilgili farklılık bulmayan çalışmalarla tutarlıdır. Çalışmamızın dizaynı gereği kesitsel olması, örneklem sayısı, yaş aralığı eşlik eden psikiyatrik tanılar, tıbbi tanılar ile ilaç kullanımının dışlanması, gibi faktörlerden dolayı bu bulguları yorumlarken dikkatli olmalıdır.

Çalışmamızda olgu grubu ile kontrol grubunun sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Alman ergenlerle yapılan bir çalışmada düşük sistolik ve diyastolik kan basıncı ile DEHB belirtileri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (355). Fuemmeler ve arkadaşları ise DEHB’li hastalarda sistolik ve diyastolik tansiyon değerlerinde yükseklik saptamışlardır. Ancak bu çalışmada hasta grubunda vücut kitle indeksi yüksek saptanmış, DEHB’li hastalardaki kan basıncı yüksekliğinin obezite ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (356). Bizim çalışmamızda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olmamakla birlikte; olgu grubunun sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük çıkması bu konuda yapılan çalışmalar ile uyumludur.

OLGU GRUBUNUN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Conners Anne Baba Derecelendirme Ölçeği ve Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği ile elde edilen veriler göz önüne alındığında olgu grubunun dikkat eksikliği, hiperaktivite ve davranım sorunu puanlarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmış ancak psikosomatik ve kaygı puanları arasında fark bulunmamıştır.

Olgu grubunun dikkat eksikliği ve hiperaktivite puanlarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmış olması olgu grubundaki bireylerin DEHB tanısını desteklemektedir.

Ayrıca olgu grubunun Davranım Bozukluğu puanları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Bununla birlikte bu belirtilerin DB tanısı koyduracak düzeyde olmadığı ve eş tanı oluşturmadağı gözlenmiştir. Bu durum

DEHB tanılı bireylerin kurallara uymakta daha çok güçlük yaşamalarından ve sıklıkla dürtüsel davranışlarda bulunmalarından, dolayısıyla daha gürültülü tabloya sahip olmalarından kaynaklanıyor olabilir. Mannuzza ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada; DEHB'li çocuklarda DB eşlik etmese bile ergenlik ve erişkinlik döneminde antisosyal davranış sergileme, madde kullanım bozukluğu geliştirme ve suça eğilim riskinde artış olduğunu göstermişlerdir (357). Bu nedenle DEHB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı DB belirtileri olması beklenen bir bulgu olarak yorumlanmıştır.

Olgu ve kontrol grupları arasında psikosomatik ve kaygı alt ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıkmamıştır. Bunun nedeni de olgu grubunda DEHB dışındaki tüm psikiyatrik ek tanılarının, kontrol grubunda da tüm psikiyatrik tanılarının dışlanmış olması olabilir.

PSİKOMETRİK TESTLER

Stroop Viktorya Testi

Spren ve Strauss (1998) tarafından geliştirilen Viktorya versiyonu olan Stroop Renk-Kelime Testi, Stroop testinin kısa versiyonudur (358).

DEHB'li bireylerle yapılan araştırmalarda inhibisyon yetersizliğini araştırmak amacıyla daha çok Stroop Viktorya testinin renk-kelime bölümü değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda DEHB'li bireylerin renk-kelime bölümünde daha düşük performans sergiledikleri saptanmıştır (359). Bizim çalışmamızda da DEHB grubunun Stroop testinin dikkatin sürdürülmesini ölçen bölümünü; normal kontrollere göre daha uzun sürede tamamladıkları görülmüştür. Part W zaman ve Part D zaman olmak üzere iki süre de hasta grubunda daha uzundur ve istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır. Ayrıca Part C zaman da istatistiksel olarak anlamlı olamamakla birlikte hasta grubunda kontrol grubuna göre daha uzundur. Çalışmamızda önceki çalışmalarla uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Stroop testinin üçüncü kısmı (Part C), yazının rengi ile kelimenin ifade ettiği renk farklı olan bölümdür. Kelimenin okunması otomatik bir işlemdir ve bu nedenle de kontrol edilen renk adlandırma işleminden daha hızlıdır. Bireyler bu bölümde mürekkep rengini adlandırmak yerine yazılmış kelimeyi okuma eğilimindedirler. Bu durum ketlemenin kontrol gerektiren bir işlem olması

nedeniyle yazılan kelimeyi okumanın otomatik cevap olarak daha hızlı yapılmasından kaynaklanmaktadır. Bu görevde kelime okuma ile renk adlandırma arasında rekabet bulunmakta, bu da hatalı cevap, performans düşüşü ve okuma süresinin artışı ile sonuçlanmaktadır (360). DEHB’de davranışsal ketleme ve bununla ilişkili dört yürütücü işlev alanında eksiklikler olduğu öne sürülmektedir (361). Stroop Viktorya testine göre hasta ve kontrol grubundaki çocuklar Part C (Renk görevi)’yi bitirme süreleri açısından karşılaştırıldıklarında; iki grubun arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. Ancak yürütücü işlevler ve ketlemede eksiklikleri olduğu bilinen DEHB’li grup ve kontrol grubundaki çocuklar Part C (Renk bölümü) hatalı cevap sayıları açısından karşılaştırıldıklarında DEHB’li grubun istatistiksel olarak anlamlı olarak daha çok hatalı cevap verdikleri saptanmıştır. Bu bulgular literatürle uyumludur.

Memory Span ‘‘Staircase’’ Testi

Çalışmamızda kullandığımız memory span ‘‘staircase’’ task da bireyin ekranda gösterilen resimleri doğru sırayla hatırlayıp hatırlamadığını test ederek visual belleği ölçmeye yarayan bir testtir (314).

Bellek; kodlama, kaydetme ve bilgi almanın da dahil olduğu zihinsel bir süreçtir (362). Bellek sorunları; kayıt yeteneği, zihinsel izleme, bellek aralığı ve öğrenme ile ilişkilidir (363). Beynin frontal lobunun ön ve arka kısmının hafızada önemli rol oynadığı, DEHB’de ise bu bölgedeki hasar nedeniyle belleğin olumsuz etkilendiği bilinmektedir (364).DEHB’li çocuklarla yapılan bir çalışmada Benton Visual Retention Testi uygulanmış, sağlıklı kontrollerin test performansının DEHB’li gruba göre daha iyi olduğu saptanmıştır (365). DEHB’li çocuklarla yapılan başka bir çalışmada da Visual Serial Addition Task uygulanmış, DEHB’li çocuklar sağlıklı akranlarına göre daha düşük test performansı sergilemiş, bu durum da DEHB’li çocuklarda çalışan belleğin verimsiz işlev gösterdiğini düşündürmüştür (366). Çalışmamızda olgu ve kontrol gruplarındaki çocuklar memory span staircase skorlarına göre karşılaştırıldıklarında daha önceki çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde olgu ve kontrol grubundaki çocukların anlamlı farklılık gösterdiği, olgu grubunun memory span skor puanlarının daha düşük olduğu belirlenmiştir.

BİYOKİMYASAL PARAMETRELER

NADPH Oksidaz (NOX)

Çalışmamızda olgu grubundaki çocukların NADPH Oksidaz enzim değerleri ortalaması $35,79 \pm 30,22$ ng/ml, kontrol grubundaki çocukların NADPH Oksidaz enzim değerleri ortalaması $24,13 \pm 17,46$ ng/ml'den istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde fazla bulunmuştur, ancak düşük bir etki büyüklüğüne sahiptir ($p=0,002$, $\eta^2=0,14$). NOX düzeyi ile yaş ve cinsiyet arasında ilişki saptanmamıştır. NOX ile tüm katılımcıların CÖDÖ hiperaktivite alt puanı arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır.

NADPH oksidaz enzimleri, NADPH'dan moleküler oksijene elektronları plazma boyunca aktaran süperoksit üreten membrana bağlı, çok alt birimli ROS kaynaklarından biri olan enzim kompleksleridir. NADPH oksidazların konakçı savunması, hücresel sinyal üretimi, gen ekspresyonunun düzenlenmesi, hücre farklılaşması, metabolizma, proteinlerin posttranslasyonel işlemi, stres yanıtı ve doku homeostazı gibi işlevleri bulunmaktadır (294,367).

Literatürde DEHB'de serum NADPH oksidaz enzim düzeyinin araştırıldığı bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Ancak beyinde oksidatif stres artışının ve bunlara bağlı meydana gelen nöronal hasarın nöropsikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde rol oynayabileceği öne sürülmektedir (368). Sezen ve arkadaşlarının, DEHB'li çocuklarda oksidatif stres araştırıldığı bir çalışmada total oksidatif stres ve oksidatif stres indeks DEHB'li grupta kontrollere göre yüksek saptanmıştır (294). Ayrıca Güney ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; total oksidan düzeyleri ve oksidatif stres indeks değerleri DEHB grubunda kontrollere göre anlamlı olarak yüksek saptanmış, total antioksidan değerlerinde ise olgu ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (369). Bir gözden geçirme çalışmasında DEHB'lilerle kontrol grubu arasında antioksidan düzeyleri arasında fark bulunamazken, DEHB'li olguların oksidatif strese yetersiz yanıt verdikleri ve bu durumun oksidatif hasara yol açtığı belirtilmiştir (370). Oksidatif stresin nöron hücre membranlarında bozulmaya yol açtığı, bu durumun da norepinefrin ve dopamin başta olmak üzere nörotransmitterler ile ilgili sorunlara neden olabileceği bildirilmiştir (371). Çalışmamızda oksidatif stresle ilişkili olduğu bilinen NADPH oksidaz enzim düzeylerinin olgu grubunda kontrol grubuna göre yüksekliği DEHB'nin oksidatif stresle ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarla uyumludur.

NADPH oksidaz tarafından üretilen ROS, redoksensitif sinyal yollarının aktivasyonuna ek olarak DNA, proteinler, lipidler, amino asitler ve metallerin oksidasyonu gibi farklı mekanizmalar yoluyla nörodejenerasyona yol açmaktadır (31). Alzheimer, amyotropik lateral skleroz (ALS), Huntington ve Parkinson hastalığı gibi SSS'nin nörodejeneratif hastalıklarında NADPH oksidaz enzimlerinin aktivasyonunun arttığı gösterilmiştir (372–376). Özellikle mikrogial NOX 2'nin nöroinflamasyon aracılı kronik nörodejenerasyonda ana rolü olduğu, SSS'nin oksidatif stresine ve nöronal hasara katkıda bulunduğu düşünülmektedir (377). DEHB'de mikrogia aktivasyonunun daha fazla proinflamatuvar sitokin üretimine yol açarak nöroinflamasyona neden olabileceği ileri sürülmektedir (378). Ancak DEHB'de mikrogia aktivasyonu ile ilgili bir çalışma mevcut değildir. NADPH oksidazın nörodejeneratif hastalıklarda da rol oynadığı göz önünde bulundurulduğunda, çalışmamızda saptadığımız yüksek NOX düzeylerinin DEHB'de de nöroinflamasyona neden olarak bozukluğa katkıda bulunabileceği düşünülebilir. Ancak DEHB'de mikrogia ve NOX ilişkisini inceleyen bir çalışmaya ihtiyaç vardır.

Başka bir nörogelişimsel bozukluk olan otizm tanılı çocuklarda Toll benzeri reseptör 4 (TLR 4)'ün NOX2'den üretilmiş ROS'un artmasına yol açtığı gösterilmiştir (34). Bir genom boyu ilişki çalışması DEHB ile Toll benzeri reseptör alanları ve komşu gen bölgeleri arasında bir ilişki saptamıştır (379). Ratlarla yapılan bir çalışmada da TLR 4 sinyalizasyonunun ventral tegmental alan (VTA)'daki dopaminerjik nöronlar üzerinden dürtüselliğe katkıda bulunduğu gösterilmiştir (380). Otizm çalışmasındaki sonuç bu iki çalışmayla birlikte değerlendirildiğinde NOX sisteminin DEHB ile ilişkisinin olabileceği düşünülmüş, çalışmamızda DEHB'de bulunan yüksek NOX düzeyi ile tutarlı olduğu değerlendirilmiştir.

Bizim çalışmamızda tüm katılımcıların serum NOX düzeyi ile CÖDÖ hiperaktivite alt puanı arasındaki orta düzey pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu ilişkinin rastlantısal bir ilişki olduğu dikkate alınmakla birlikte, aşağıda bahsedilen NOX sistemi ve lokomotor sistemi arasındaki etkileşim genel olarak hareket sistemi ile ilgili bağlantılar taşıyor olabilir. Çalışmamızda DEHB'li grupta NOX düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen DEHB'li grupta NOX ile hiperaktivite ilişki bulunamamıştır. Bu ilişki için yeterli olgu sayısına ulaşamamaktan kaynaklanmış olabilir. NOX' un DEHB'lilerde gösterilen artmış

oksidatif stres (294,369,371) ile ilişkili olarak beyindeki dopaminin salınımı ve işlevini etkilediği düşünülebilir. Hareket sistemi ile ilgili bazal ganglion bozuklukları olan Parkinson, Huntington gibi hastalıklarda da (376-380) NOX bozuklukları olduğu bilinmektedir. Bu bilgiler teorik olarak NOX enzim sisteminin basal ganglia işlev ve çalışmasını etkilediğini göstermektedir. Çalışmamızda bulunan bu ilişki NOX'un lokomotor sistemi üzerinde bahsedilen bağlantılardan dolayı bir etkisi olabileceğini düşünmemize neden olmuştur. Ancak bu ilişkiyi tam olarak anlamak için NOX ve lokomotor sistem arasındaki ilişkiyi inceleyen daha çok hayvan ve insan çalışmalarına ihtiyaç vardır.

DEHB'de beyin kan akımında azalma olduğu ve metilfenidat tedavisi ile beyin kan akımının arttığı gösterilmektedir (381). Düşük ve orta düzeydeki ROS metabolitlerinin serebral vazodilatör olarak rol aldığı, ancak ROS düzeyleri belirli kritik düzeyleri geçtiğinde beyin kan akımını azalttığı gösterilmiştir (382). Bu açıdan bakıldığında DEHB'li grupta saptanan yüksek NOX düzeyleri DEHB'deki beyin kan akımındaki bozukluklarla ilişkili olabilir. Bunu değerlendirmek ve kanıtlamak için NOX düzeyleri ile beyin kan akımı arasındaki ilişkiyi inceleyen görüntüleme çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Çocuklarla yapılan bir çalışmada serum NADPH Oksidaz düzeylerine bakılmış, cinsiyet açısından fark bulunamamıştır (383). Bizim çalışmamızda da bu çalışmayla uyumlu şekilde; serum NADPH Oksidaz düzeyi cinsiyetler arasında farklı bulunamamıştır.

Çalışmamızda yaş ile NOX düzeyleri arasında bir ilişki bulunamamıştır. Hiperkolestremisi olan çocuklarla, hiperkolesterolemisi olmayan çocukların karşılaştırıldığı bir çalışmada NOX-2 düzeyleri 6 yaşından küçük çocuklarda 6-7 yaş çocuklara göre fazla saptanmıştır. Aynı çalışmada 6-7 yaş, 8-9 yaş, 10-11 ve 12-13 yaşları arasında ise NOX-2 düzeyleri açısından fark olmadığını gösterilmiştir (383). Çalışmamızdaki çocukların yaş ortalaması ve yaş aralıkları düşünüldüğünde bu çalışmanın sonuçlarıyla uyumludur. Ancak bizim çalışmamızda tüm NOX düzeylerine diğer çalışmada sadece NOX-2 düzeylerine bakıldığı yorumlanırken akılda tutulmalıdır.

Anjiyotensin I Peptid (ANG I)

Çalışmamızda olgu grubundaki çocukların Anjiyotensin I değerleri ortalaması (34,98±10,09 pg/ml), kontrol grubundaki çocukların Anjiyotensin I değerleri

ortalamasından ($47,41 \pm 14,8$ pg/ml) istatistiksel olarak düşük bulunmuştur, ancak düşük bir etki büyüklüğüne sahiptir ($p=0,0001$, $\eta^2=0,20$). Ang I ile yaş ve cinsiyet arasında ilişki saptanmamıştır. Ang I ile kontrol grubu ve tüm katılımcılarda Ang II, Ang III ve Alamandin serum düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Ang I ile tüm katılımcıların CADÖ kaygı alt puanı arasında zayıf ve dikkat eksikliği alt puanı arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır. Ang I ile tüm katılımcıların CÖDÖ dikkat eksikliği, hiperaktivite ve davranım bozukluğu alt puanları arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır. Ang I ile kontrol grubu Stroop Viktorya Part W zaman ile pozitif, Part W cevap ile orta düzeyde negatif korelasyon; tüm katılımcılarda ise Part D cevap ile zayıf düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır.

Renin kana salındıktan sonra, karaciğerde üretilen anjiyotensinojeni Ang I'e dönüştürür. Ang I fizyolojik olarak inaktif olsa da anjiyotensin II için bir öncü görevi görür (191,384). Literatürde Anjiyotensin I peptid düzeyinin araştırıldığı herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Beyin renin anjiyotensin sisteminin 2 yolağı vardır. Birinci yolakta anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE)/Anjiyotensin II (Ang II)/Anjiyotensin tip 1 reseptörü (AT1R) bulunmaktadır ve bu yolağın artmış aktivasyonu oksidatif stres, apoptoz ve nöroinflamasyon ile ilişkilidir. İkincisinde, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2)/Anjiyotensin 1-7/Mas reseptörü (MASR) yer almaktadır, bu yolak da ACE/Ang II/AT1R ekseninin beyindeki nöronlar üzerindeki olumsuz etkilerine karşı nöroprotektif etkiler göstermektedir (385). DEHB'de oksidatif stres (370) ve nöroinflamasyonun (386) rol aldığı göz önüne alındığında; bizim çalışmamızda DEHB grubunda düşük bulunan Ang I düzeyleri yukarıda birinci yolakta bahsedilen inflamatuvar yolakta tüketilmiş olabilir. Diğer bir olasılıkta da DEHB'nin patogenezinde yer alan mekanizmaların nöronlar üzerindeki olumsuz etkilerine karşı Ang I'in nöroprotektif yolak tarafından sağlıklı gelişenlere göre daha çok kullanılmasıdır. Şimdiye kadar Ang I ile ilgili hiç çalışma olmaması bu sonuçları yorumlamayı zorlaştırdığından bu konuda yapılacak çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Ang 1-7'nin substantia nigral tirozin hidroksilaz (TH) ekspresyonunu ve striatal dopamin (DA) içeriğini arttırarak dopaminerjik nöronal sinyalin korunmasında rol oynadığı, NET sentezini uyararak, NE gerialımını arttırdığı bildirilmiştir (387–389). Striatal dopamin taşıyıcılarındaki ve noradrenerjik sistemdeki anormallikler DEHB'nin patofizyolojisinde rol oynamaktadır (390,391).

Bizim çalışmamızda da olgu grubunda kontrol grubuna göre Anjiyotensin I düzeylerinin daha düşük bulunmasını, DEHB’de yukarıda bahsedilen dopaminerjik yolağı korumak ve noradrenerjik sistemi düzenlemek için nöroprotektif etkili olduğu bilinen Anjiyotensin 1-7 sentez yolağının daha baskın kullanıyor olması ve Ang I’i bu yolda daha çok tüketmesi açıklayabilir.

Tüm anjiyotensin peptidleri Ang I’in C terminal kısmının katalizlenmesinin ürünüdür (191). Bizim çalışmamızda da serum Anjiyotensin I düzeyleri ile Anjiyotensin II, Anjiyotensin III ve Alamandin peptid arasında orta düzeyde korelasyon bulunması fizyolojik anjiyotensin yolaklarıyla uyumludur (bakınız şekil 1). Çalışmamızda bu parametreler olgu grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır. Bu ön bulgularımız olgu grubunda normal fizyolojik yolağın bozulduğuna işaret edebilir ve bu nedenle beklenen fizyolojik ilişkiyi bulamamamıza neden olmuş olabilir.

Ang I düzeyleri ile CADÖ’deki dikkat alt puanları, CÖDÖ’de ise dikkat eksikliği ve hiperaktivite ve davranım sorunları alt puanlarıyla arasında negatif ilişki saptanmıştır. Bu ilişkinin sadece tüm grupta bulunması bu ilişki için gerekli olgu sayılarına ulaşamamaktan kaynaklanabileceği gibi, beyindeki dikkat ve lokomotor sistem ile Ang I arasındaki ilişki nedeni ile olabilir. Yapılan bir çalışmada ACEİ kullanımı sonrası ratların, hiperaktivite ve dürtüselliklerinin ortadan kalktığı bulunmuştur. Ayrıca anjiyotensin reseptörlerinin motor aktiviteyi düzenlenmesinde beyin renin anjiyotensin sistemi (BRAS) ve Nörokinin 1 Reseptör (NK1R) arasında ilişki olduğu, NK1R defektinde bu durumun bozulduğu, DEHB benzeri belirtilerin olduğu saptanmıştır (221). Ratlarla yapılan başka bir çalışmada da NK1R fonksiyonunda bozulmanın DEHB belirtileri olan hiperaktivite, dikkat eksikliği, dürtüsellik semptomlarına yol açtığı, bilişsel performansı bozduğu gösterilmiştir (392). Bu bilgilerle birlikte, çalışmamızda DEHB grubundaki düşük kontrol grubunda yüksek Ang I düzeyleri de göz önüne alındığında Ang I düzeyi ile DEHB ölçekleri arasındaki bulduğumuz negatif ilişkiler anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda Ang I ve CADÖ kaygı alt ölçeği arasında zayıf negatif bir ilişki bulunmuştur. Ang I’den üretilen Ang 1-7’nin sempatik sinir sistemi fonksiyonunu baskılayarak stres yanıtını azalttığı, anksiyolitik etki gösterdiği saptanmıştır (393). Bu açıdan bakıldığında yüksek Ang I düzeyleri normal koşullarda yüksek Ang 1-7 düzeyleri ile ilişkili olacak ve kaygı düzeyini azaltacaktır. Bu açıdan çalışma bulgumuz bu bilgilerle uyum göstermektedir. Yalnız çalışmamızda kaygı

bozukluğunun tanı olarak dışlandığı akılda tutulmalı, anksiyeteye bozukluklarında bu ilişkiyi inceleyerek yapılacak çalışma sonuçlarına ihtiyaç duyulduğu unutulmamalıdır.

Ang I ile kontrol grubu stroop Part W cevap arasında orta düzeyde negatif korelasyon; tüm katılımcılarda ise Part D cevap ile zayıf düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır. Ang I ve ilişkili beyin anjiyotensin sistemi ve etkileşimlerinin bilişsel süreçlerde yer aldığı bilinmektedir (394-396, 399). Ayrıca Ang I ürünü Ang II ile bilişsel ilişkiler aşağıda ilgili bölümde yer almaktadır (bakınız sayfa 107-108). Ang I ve Ang II'nin yer aldığı bilişsel süreçlerde yeterli derecede kullanılması ya da nöronları koruyucu yolla kullanılarak nöronların sağlıklı işlev görmesini sağladığı düşünülebilir. Ang I düzeyi düşük olan olgu grubunda bu ilişkinin bulunmaması kontrol grubunda bulunduğumuz Ang I düzeyinin yüksekliği ile hata sayısının azalması bu açıdan uyumlu bulunmuştur. Tüm grupta bulunan Ang I ve part D cevap hata sayısındaki negatif ilişkide yukarıdaki Ang I sistemi ile bilişsel sistem ilişkisi açısından beklenilir bulunmuştur. Ancak tüm bu sonuçlar yorumlanırken örneklem sayısının ilişki çalışması için yetersiz olabileceği ve bu alanda çalışma olmadığı dikkate alınmalıdır. Çalışmamızda kontrol grubunda Ang I ile part W zaman arasında pozitif ($p=0,036$) bir ilişki bulunmuştur. Bu ilişkiye göre kontrol grubunda Ang I düzeyi arttıkça daha yavaş cevap verilmiştir. Bu sonuç tüm sonuçlarımız ile tutarsızlık göstermektedir ve anlamlılık değerinin zayıf olması da rastlantısal bir matematiksel ilişki olabileceğini düşündürmüştür. Ancak dikkatle ilgili bilişsel sistem ile beyin anjiyotensin sistemi arasındaki ilişkiyi doğrudan araştıran hiçbir çalışmaya ulaşamamıştır. Bu çalışmaların yapılması ve artması ile verilerin doğru yorumlanabilmesinin önü açılabilir.

Yapılan bir çalışmada Ang I plazma seviyelerinde cinsiyetler arasında farklılık saptanmamıştır (394). Bizim çalışmamızda da Ang I düzeyleri cinsiyete göre farklılık göstermemiş, Ang I ile yapılan bu çalışmayla uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Bizim çalışmamızda yaş ile Ang I arasında bir ilişki saptanamamıştır Ang I serum düzeyleri ile yaş arasında ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmaya ulaşamamıştır. Yetişkinlerle yapılan bir çalışmada plazma Ang I'in kaynağı olan Anjiyotensinojen düzeyleri ile yaş arasında bir ilişki saptanamamıştır (395). Yaş grubu farklılığından dolayı bu bulguyu yorumlamak mümkün olmamıştır.

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE)

Çalışmamızda olgu grubundaki çocukların ACE değerleri ortalaması $858,65 \pm 324,27$ ng/ml, kontrol grubundaki çocukların ACE değerleri ortalaması ise $846,04 \pm 307,58$ ng/ml olarak bulunmuştur. ACE değerleri açısından olgu ve kontrol grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,869$). Serum ACE düzeyleri ile DEHB grubunda memory span skorları arasında orta düzey negatif korelasyon saptanmıştır. Serum ACE düzeyleri ile kontrol grubunda Alamandin düzeyleri arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır. Serum ACE düzeyleri cinsiyete göre farklılık göstermemiştir. Serum ACE düzeyleri ile olgu ve kontrol yaşları arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Literatürde DEHB’de serum ACE düzeyinin araştırıldığı bir çalışmaya ulaşılamamıştır. ACE, anjiyotensin sistemi dışında bradikinin de dahil olmak üzere, nörotensin, dynorpin, enkefalin ve substance P gibi bir dizi başka peptidin metabolizmasında da rol oynar (221). Substance P’nin bağlandığı nörokinin 1 reseptör (NK1R) knockout farelerde DEHB belirtileri görülmektedir (396). Ratlara intraserebroventriküler Substance P enjeksiyonu uygulandığında, rat beynindeki dopamin ve noradrenalinin sentezini arttırdığı, ayrıca Substance P’nin lokomotor aktiviteyi de arttırdığı saptanmıştır (397). Bu durum ACE’nin Substance P ve reseptörü olan NK1R’nin beyindeki dopaminerjik yolakla ilişkili olduğunu, DEHB’deki semptomlara BRAS ve NK1R arasındaki bir etkileşiminin de katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (398). Nörokininlerin biyoyıkımında rol oynayan ACE’nin, nörokininler aracılığıyla reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi yoluyla oksidatif strese neden olup nöroinflamasyona yol açarak dopaminerjik hücre ölümünü indüklediği, dopamin salgılama kapasitesinin azalmasının yanı sıra ortaya çıkan nöroinflamatuvar sonuçların nöropsikiyatrik hastalıklara yol açtığı varsayılmaktadır (399,400). ACE’nin kataliz ederek ürettiği Ang II de oksidatif strese katkıda bulunmaktadır (401). Çalışmamızda ACE’nin sadece serum seviyesine bakılmıştır, aktivite düzeyi veya ACE ile ilişkili DEHB de ilişkisi çalışılmış Substance P, nörokinin düzeyleri incelenmemiştir. Özellikle enzim aktivitesinin incelenmesi bu konuda daha kapsamlı bilgiler verebilir. ACE düzeyi incelenirken diğer ilişkili yollardaki substratlarına da bakılması faydalı olabilir.

Hayvan çalışmalarında ACE mRNA’sı incelendiğinde; DEHB’de rolü olduğu düşünülen kaudat nükleus, putamen, substantia nigra gibi nigrostriatal

yolakta, serebellumda, kortekste eksprese edildiği gözlemlenmiştir (268). Nigrostriatal dopamin yolağının motor hareket kontrolünde rol oynadığı bilinmektedir (402). Yapılan bir çalışmada, DEHB'li çocukların substantia nigra bölgesinin kontrole göre daha büyük olduğu saptanmıştır (403). ACE'nin beyindeki nigrostriatal yolaktaki lokalizasyonu göz önüne alındığında, lokomotor sistemde bir işlevinin olabileceği düşünülebilir. Çalışmamızda ACE'nin enzim aktivitesinin ölçülmemiş olması ACE ile DEHB arasındaki yukarıdaki potansiyel ilişkileri ele almayı güçleştirmektedir. Bir diğer yandan serum ACE aktivitesi ile SSS doku ACE aktivitesi arasında da farklılıklar olabilir. Bu konuya da dikkat eden çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

Bizim çalışmamızda sadece DEHB grubunda ACE düzeyleri ile memory span skorları arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptanmış, ACE düzeyleri arttıkça memory span skorlarının düştüğü görülmüştür. ACE enzim aktivasyonunun arttığı Alzheimer, amyotropik lateral skleroz (ALS), Huntington ve Parkinson hastalığı gibi SSS'nin nörodejeneratif hastalıklarında gösterilmiştir (404,405). Bu hastalıklarla ilgili hayvan modellerinde ACE inhibitörü verildiğinde bilişsel fonksiyonlarda iyileşme saptanmıştır (406). DEHB'li çocuklarla yapılan bir çalışmada bellek bozukluklarının olduğu gösterilmiştir (407). Şizofreni hastaları ile yapılan bir çalışmada ACE düzeyleri ile verbal memory ölçümü arasında çalışmamıza benzer şekilde negatif ilişki bulunmuştur (408). Ratlara akut ya da kronik kokain uygulaması sonrasında prefrontal korteks ve striatumda ACE aktivasyon ve gen ekspresyonunda artış saptanmış, ACE inhibitörlerinin dopamin salınımında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca hem striatal hem de prefrontal bölge de bellekle ilişkilendirilmiştir (409). Çalışmamız dahil bütün bu sonuçlar ele alındığında, özellikle bellek sorunlarının da olduğu DEHB dâhil nöropsikiyatrik bozukluklar ve nörolojik hastalıklarda ACE'nin bellekle ilgili olumsuz süreçlerde yer aldığı görülmektedir ve çalışmamızda sadece DEHB grubunda bu ilişkinin bulunması bu görüşü desteklemektedir.

ACE ile DEHB arasındaki başka bir potansiyel ilişki immün sistem üzerindedir. ACE aktivitesi, artmış T helper 17 (Th 17) hücre fonksiyonları üzerinden şizofreni ve otizmle ilişkilendirilmiştir (28,410). Th 17 hücreleri ve bunların ilişkili sitokinleri (IFN- γ , TNF- α , IL 17) kan beyin bariyeri yoluyla beyin parankimine geçip glial aktivasyona yol açarak nöroinflamasyona neden olur ve bu durum bilişsel ve davranışsal bozukluklara neden olabilir (411). Th 17 hücreleri IL

17 salgılar, IL 17 de inflamatuvar sitokinler olan TNF alfa, IL 6 ve IL 8 salınımını tetikler, DEHB olan çocuklarda bu sitokinlerin yüksek seviyelerinin hiperaktivite ve dikkat eksikliği semptomlarının şiddeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur (412–414). Bu çalışmaların sonucu ACE aktivitesinin nöroinflamasyon ile ilgili olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda ACE aktivitesinin ölçülmemiş olması nedeniyle ACE ve DEHB arasında bir ilişki bulunmamış olabilir. Bu ilişkiyi anlamak için DEHB’de ACE serum düzeyi ve aktivitesi ile nöroinflamasyonla ilişkili sitokinleri ele alan çalışmalara ihtiyaç vardır.

DEHB ile ACE arasındaki diğer bir potansiyel ilişki beyin hemodinamisi ile ilgili olabilir. Yapılan bir çalışmada ACE inhibitörü verildiğinde hem hipertansif hem normotansif ratlarda kan basıncında belirgin düşme ve serebral kan akımında artış saptanmıştır (415,416). İnsanlarda kaptopril düşük kan basıncına yol açarken, serebral kan akışını sabit düzeyde tuttuğu gözlemlenmiştir (417). Yapılan çalışmalarda DEHB’li çocukların prefrontal korteks ve orbitofrontal korteksinde kan akımının azaldığı gösterilmiştir (418). ACE düzeyi ile beyin kanlanması arasında hem normal hem de DEHB’li grupla yapılacak çalışmalar bu konuda fikir verebilir.

Çocuklarda yapılan bir çalışmada serum ACE seviyelerinin kızlarda erkeklere oranla daha yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır (419). Yetişkinlerde yapılan bir çalışmada ise serum ACE düzeyleri açısından cinsiyetler arasında farklılık saptanmamıştır (420). ACE düzeyleri ile cinsiyetin ilişkisinin incelendiği çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiş olup, bizim çalışmamızda da ACE’nin cinsiyetler arasında farklı olmadığı saptanmıştır.

Erişkin hastalarla yapılan bir çalışmada ACE seviyeleri ile yaş arasında bir ilişki saptanmamıştır (421). Ayrıca yetişkinlerde yapılan bir çalışmada da yaşlı erkeklerde, yaşlı kadınlara oranla serum ACE düzeylerinin belirgin düzeyde düşük olduğu bulunmuştur (420). Tip 1 diyabeti olan çocuk ve ergenlerin katıldığı bir çalışmada ise yaş ve ACE arasında bizim çalışmamıza benzer negatif bir ilişki bulunmuştur (422).

Anjiyotensin II Peptid (ANG II)

Olgu grubundaki çocukların Anjiyotensin II değerleri ortalaması ($180,4 \pm 68,98$ pg/ml), kontrol grubundaki çocukların Anjiyotensin II değerleri ortalamasından ($225,99 \pm 92,09$ pg/ml) istatistiksel olarak düşük bulunmuştur, ancak

düşük bir etki büyüklüğüne sahiptir ($p=0,023$, $\eta^2=0,07$). Serum Ang II düzeyi ile yaş arasında anlamlı bir ilişki yoktur ve cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Serum Ang II düzeyi ile DEHB grubunda anlamlı bir ilişki yokken, kontrol grubunda ve tüm katılımcılarda serum Ang I ve Ang III düzeyi arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Serum Ang II düzeyi ile DEHB grubunda CADÖ kaygı alt puanı ile arasında orta düzeyde negatif, kontrol grubu ve tüm katılımcılarda CADÖ kaygı alt puanı ile arasında zayıf düzeyde negatif bir korelasyon vardır. Serum Ang II düzeyi ile CÖDÖ davranım bozukluğu alt puanı arasındaki korelasyon zayıf düzeydedir. Serum Ang II düzeyi ile kontrol grubundaki Stroop Viktorya Part W cevap arasında orta düzeyde negatif, kontrol grubu ve tüm katılımcılarda Stroop Viktorya Part D cevap ve Part W cevap arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır.

Anjiyotensin I, ACE tarafından RAS'ın önemli komponenti olan Ang II'ye dönüştürülür. Ang II'nin genel olarak kardiyovasküler sistemle ilişkili olduğu bilinmektedir, kan basıncını vazokonstriksiyon ve aldosteron sekresyonunun stimülasyonu ile korumaya çalışır (423). Ang II aminopeptidaz enzimleriyle diğer anjiyotensin peptidleri olan Ang III ve Ang IV'e parçalanabilmektedir (204). Bizim çalışmamızda da kontrol grubunda ve tüm katılımcılarda serum Ang II düzeyi ile serum Ang I ve Ang III düzeyi arasında orta düzeyde pozitif korelasyon bulunması bu genel yolak akışı ile ilgili bilgi ile uyumludur. Ancak DEHB grubunda Ang I-Ang II ve Ang II-Ang III arasında beklenen bu normal fizyolojik ilişki saptanamamıştır. Bununla birlikte bu üç değer de anlamlı olacak şekilde DEHB grubunda kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Bu bulgular beyin RAS sisteminin genel özellikleri ele alınarak açıklanmaya çalışılmıştır. Buna göre, Anjiyotensin II, G protein bağlı Anjiyotensin II reseptör tip 1 (AT1R) ve Anjiyotensin II reseptör tip 2 (AT2R) aracılığıyla etkilerini gösterir (211). AT1R sinyalinin hiperaktivasyonu beyinde bilişsel bozukluğu (424), hücre ölümünü (425,426) ve inflamasyonu (427) şiddetlendirir. AT2R sinyalizasyon yolağı ise beyinde özellikle bilişle ilgili süreçlerde yer alır, hücre sağ kalımını artırır, hem antioksidan hem de anti-inflamatuar özelliklere sahiptir (420,423–426). Alzheimer, Parkinson gibi nörolojik bozukluklarda yapılan çalışmalar; AT1R ve AT2R sinyalizasyon yollarındaki bozuklukları ve sisteme etki eden ilaçların yolların genel özelliğine uygun olarak (AT1R inhibisyonu ve AT2R aktivasyonu) olumlu gelişmelere yol açtığını göstermektedir (190,324,431–433). Anjiyotensin reseptör

blokerlerinin (ARB) etkisinin yolaktaki AT1R blokajından ya da AT2R'nin aktivasyonundan kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (18). Bütün bunlar ele alındığında DEHB grubundaki düşük değerler beyin RAS sisteminde Ang I-Ang II ve AT1R sinyalizasyon yolağının diğer yolaktan daha aktif olarak substratları tüketmesinden kaynaklanmış olabilir. Tam tersi olarak DEHB'deki patogeneze karşı nöroprotektif bir savunma olarak Ang I- Ang II ve AT2R yolağının aşırı aktive olması nedeniyle sistemdeki substratların tüketilmiş olması da olasıdır. Çalışmamızın bir diğer bulgusu olan nöroprotektif yolakta yer alan Ang III'ün de DEHB grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunması göz önüne alındığında Ang I- Ang II-AT2R yolağının daha aktif olduğu düşünülebilir. Üçüncü olarak da hem ilk yolak hem de ikinci yolak aşırı çalışıyor olabilir. Ang I- Ang II ve Ang III düzeyleri arasındaki normal ve beklenen ilişkinin sadece kontrol grubunda olması ve DEHB grubunda bulunmamış olması DEHB'li grupta bu maddelerin her iki yolakta ya da ayrı ayrı yollarda artmış kullanımından kaynaklanmış olabilir.

Ratlarla yapılan çalışmalar RAS'ın glutamat aracılı hücre hasarını etkileyebileceğini de göstermiştir. Bir çalışmada Anjiyotensin II tip 2 reseptörü (AT2R) bağlanmasının glutamat maruziyetinden birkaç saat sonra arttığı ve artmış AT2R mRNA'sının bir NMDA-reseptör antagonisti olan MK-801 tarafından bastırıldığı belirtilmiştir Şizofrenide RAS'ın AT1R veya AT2R üzerinden glutamat kaynaklı oksidatif stres, proinflamatuvar bir mekanizmayla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (434). DEHB'de de hücre zarı hasarını, proteinlerin iç yapısında ve fonksiyonundaki değişiklikleri tetikleyen oksidatif stres seviyesinin arttığını ve bunların DNA'ya yapısal hasar verdiğini gösteren bulgular vardır (435). DEHB grubunda yukarıda tartışılan glutamata karşı koruyucu mekanizmanın aşırı çalışmasından ya da nöroinflamasyon ve oksidatif yolağın çok çalışmasından dolayı Ang II düzeyi düşük saptanmış olabilir.

Ang II'nin Substance P salınımını arttırdığına dair kanıtlar da bulunmaktadır. Ang II ile NK1R'nin dolaylı aktivasyonunun lokomotor aktiviteyi azaltabileceği düşünülmektedir (436). NK1R knockout ratlarla yapılan bir çalışmada, AT1R ve AT2R blokajının lokomotor aktiviteyi arttırdığı saptanmıştır (398). İnsanlarda yapılan radioligand bağlanma çalışmalarında nigrostriatal dopaminerjik sistem ile ilişkili olan nigrostriatal sinir terminalleri, globus pallidus ve substantia nigra pars kompaktada Ang II reseptör bağlanma bölgeleri eksprese edilmiştir (227). Bu bilgiler göz önüne alındığında çalışmamızda Ang II düzeyinin DEHB grubunda

daha düşük bulunması beklenilir bir bulgu olarak yorumlanmıştır. Ancak Ang II ile Conners anne-baba ve öğretmen derecelendirme ölçeğinde hiperaktivite arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bunun bir sebebi Ang II serum düzeylerinden ziyade Ang II'nin bu lokomotor sistemdeki AT1R ve AT2R'leriyle etkileşimi olabilir.

Hayvan modelleri ile yapılan bir çalışmada Ang II'nin hem spontan hipertansif rat (SHR) hem de Wistar ratlarının serebellum astrositlerinde D4 reseptör protein ekspresyonunu azalttığı bulunmuş, AT1R ve D4 reseptörü arasında bir etkileşim olduğu gösterilmiştir (283). Dopamin D4 reseptör geninin üçüncü eksonunda tanımlanmış bir tekrar polimorfizminin yedi tekrarlı aleli ile DEHB arasında bir ilişki bildirilmiştir (437). Farelerde yapılan bir çalışmada Dopamin D4 reseptörü (DRD4)'ün kortikostriatal glutamaterjik nörotransmisyonun modülasyonunda anahtar rol oynadığı, DEHB ve diğer nöropsikiyatrik bozukluklarda kortikostriatal dopaminerjik iletimin DRD4 aracılı kontrolünün zayıfladığı düşünülmektedir (438). DEHB'de kortikostriatal dopaminerjik iletimin DRD4 aracılı zayıflamasının etyopatogeneizde suçlandığı ve Ang II'nin AT1R ile ilişkisi göz önüne alındığında Ang II'nin dopamin reseptörü üzerinden etki ederek DEHB etyopatogeneze katkıda bulunuyor olabileceği düşünülmüştür.

Mammalian target of rapamycin (mTOR) sinyal yolu protein sentezi, hücre büyümesi, proliferasyonu ve metabolizmasında önemli rol oynar. Beyin gelişimi sırasında, mTOR aracılı sinyal yolu nöronal ve glial farklılaşma sürecinde ve nöral kök hücrelerinin korunmasında önemli bir rol oynar (439). Bir çalışmada Anjiyotensin II'nin (Ang II), nöronlarda mTORC1'i aktive ettiği gösterilmiştir (440). Nöral kök hücrelerinde mTOR ve bunun alt sinyal moleküllerinin aktivitesindeki anormallikler PTEN, TSC1/2, RHEB ve Nörofibrin 1 (NF1) mutasyonlarına yol açarak pediatrik beyin tümörleri, DEHB, otizm, nöbet, öğrenme bozuklukları ve mental retardasyon gibi nörolojik hastalık ve nöropsikiyatrik bozukluklara neden olmaktadır (441). DEHB'nin nörogelişimsel bir bozukluk olması nedeniyle nöronal sağ kalım ve farklılaşma, sinaptik etkinlik ve nöronal plastisitede rolü olan nörotrofik faktörlerin bu bozukluğun etiyolojisi için önemli olduğu düşünülmektedir (442). Çalışmamızda DEHB grubunda düşük Ang II düzeyleri mTOR sinyal yolunun yeterince aktif çalışmamasına neden olarak nörogelişimsel bozukluk olan DEHB'nin etyopatogeneze katkıda bulunmuş olabilir.

Dikkat ve dikkat performansında önemli olan lokus seruleus ve hafızada önemli olan hipokampusta da AT1R ve AT2R reseptörleri eksprese edilmektedir (228). Ayrıca RAS, AT1R aracılığıyla striatumda dopamin salınımına yol açar (443). Ratlarla yapılan bir çalışmada da nöroprotektif olduğu bilinen AT2R reseptörünün uyarılmasının striatumda azalmış dopamin sentezine neden olduğu gösterilmiştir (444). Yine hayvan çalışma modellerinde yaşlanma ve Parkinson gibi dopaminerjik balansın bozuk olduğu durumlarda AT1R reseptör sistemin lokal olarak inflamasyon ve oksitadif yanıtların başlatılmasında ve sürdürülmesinde rolü olduğu gösterilmiştir (445,446). Ayrıca ratlarda yapılan çalışmalarda AT1R yolağının blokajının amfetamin sebebi dikkat eksikliğini giderdiği saptanmıştır (447,448). Bütün bu çalışma sonuçları değerlendirildiğinde AT1R yolağının dikkat ve kognitif sorunlara yol açtığı, AT2R yolağının genel olarak bilişsel işlevlerde koruyucu olduğu anlaşılmaktadır. Bizim çalışmamızda serum Ang II düzeyi ile kontrol grubundaki Stroop Viktorya Part W cevap arasında orta düzeyde negatif bir ilişki bulunurken DEHB grubunda bu ilişki saptanmamıştır. Yani Ang II düzeyi artıkça sağlıklı kontrol grubu daha az hata yapmıştır. Ayrıca tüm katılımcılarda Stroop Viktorya Part D cevap ve Part W cevap arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon bulunmuştur. Çalışmamızdaki bu sonuçlar ile Ang II'nin sağlıklı kontrol grubunda daha yüksek seviyede olduğu da göz önüne alındığında Ang II'nin kontrol grubundaki normal fizyolojik koşullarda AT2R sistemi üzerinden olumlu bilişsel süreçlere katkıda bulunduğu öne sürülebilir. DEHB patafizyolojisinde yer alan bozulmuş DA balansında Labandiera-Garcia ve ark bahsettiği şekilde AT1R yolağının daha baskın olduğu düşünülebilir. Bütün bu çalışmaların bulguları ve çalışmamız sonuçları dikkate alındığında Ang II hem DEHB hem de kontrol grubunda AT2R yolağında kullanılabilirse bilişsel işlevlerde iyileşmeye, AT1R yolağında kullanımı daha baskınsa bozulmaya neden olabileceği ileri sürülebilir. Ancak bu konudaki sonuçlarımızı tam yorumlayabilmek için dikkat işlevlerini değerlendiren, Ang II düzeyleri ile AT1R ve AT2R reseptör yoğunluğunu da birlikte değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ang II'nin, artmış aktivitesinin anksiyete, HPA eksenini uyarımı, merkezi ve periferik sempatik aktivite ile doğrudan ilişkili olduğu saptanmıştır (324). AT1R, strese duyarlı olan dorsomedial hipotalamus (DMH) ve amigdalada eksprese edilmiştir (33). Panik belirtileri olan ratlara AT1R antagonisti losartan enjeksiyonu yapıldıktan sonra anksiyete belirtilerinin engellendiği gözlemlenmiş, bu ratların

dorsomedial hipotalamusuna Ang II enjeksiyonu yapıldıktan sonra da anksiyete belirtileri gözlemlenmiştir. Bu bulgular RAS'ın anksiyete bozuklukları etiyolojisinde rol aldığını düşündürmüştür (279). Bizim çalışmamızda DEHB grubunda ve tüm katılımcılarda serum Ang II düzeyi ile CADÖ kaygı alt puanı ile arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır. Ancak çalışmamızda kaygı bozukluğu bulunması dışlama kriteridir, olgu ve kontrol grubu arasında anksiyete açısından anlamlı fark yoktur. Olgu grubunda beklenildiği üzere anksiyete bulguları görece yüksektir. Bu kısıtlamalara rağmen zayıf da olsa bu ilişkinin saptanması çocuk ve ergenlerde kaygı bozuklukları ile beyin RAS sistemi arasındaki ilişkinin araştırılacağı çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Çocuklarla yapılan bir çalışmada plazma Ang II düzeylerine bakılmış, kızlarda Ang II düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (419). Çocuklarla yapılan başka bir çalışmada ise plazma Ang II düzeyi açısından cinsiyetler arasında fark bulunmadığı saptanmıştır (449). Erişkinde yapılan bir çalışmada da plazma Ang II düzeyi cinsiyetler arasında farklı bulunmamıştır (450). Ang II düzeyi ile cinsiyet ilişkisinin incelendiği çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edildiği saptanmış, bizim çalışmamızda da serum Ang II düzeyi cinsiyetler arasında farklı bulunamamıştır.

Çalışmamızda yaş ile Ang II düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Yapılan bir çalışmada plazma Ang II düzeyi çocuklarda yetişkinlere göre daha yüksek bulunmuştur (35). 1 hafta- 13 yaş arasındaki sağlıklı çocukların dahil edildiği bir çalışmada yaş ilerledikçe Ang II düzeylerinin azaldığı belirlenmiştir (449). Anjiyotensinojenin yaşla ilişkisini değerlendiren bir gözden geçirme çalışmasında; anjiyotensin peptidlerinin yaşamın ilk haftalarında yenidoğanlarda hızla azaldığını, ancak çocukluk çağında yetişkin konsantrasyonlarına kıyasla daha yüksek kaldığını göstermektedir (451). Çalışmaların sağlıklı ve farklı hastalık gruplarında yapılmış olması, farklı metodlarla planlanması ve çalışmamızda belirli bir yaş aralığında (6-18 yaş) çocuk ve ergenin çalışmaya alınmış olması bizim çalışmamızda Ang II ile yaş arasındaki bu ilişkinin bulunamamasının sebebi olabilir.

Serum Ang II düzeyi ile CÖDÖ davranım bozukluğu alt puanı arasında zayıf düzeyde korelasyon saptanmıştır. Davranım bozukluğu olanlarda otonom sinir sistemi ile ilişkili sorunların olduğu gösterilmiştir (452,453). Ang II'nin de otonom sinir sistemi içinde rol aldığı bilinmektedir (454). Bizim çalışmamızda davranım

bozukluğu tanısının dışlandığı da göz önüne alınmalıdır. Bununla birlikte DEHB grubunda anlamlı derecede davranım bozukluğu belirtileri kontrol grubuna göre daha fazladır. Çalışmamızda davranım bozukluğu dışlandığı için bu bulguyu tam olarak yorumlamak güç olsa da Ang II ve davranım bozukluğu arasında bir ilişki olabileceği düşünülebilir. Ancak yazında bu ilişkiyi inceleyen bir araştırmaya rastlanılmamıştır, bu konuyu ele alan çalışmalar sonucunda daha sağlıklı değerlendirmeler yapılabilir.

Anjiyotensin III Peptid (ANG III)

Olgu grubundaki çocukların Anjiyotensin III değerleri ortalaması ($21,26 \pm 6,87$ pg/ml), kontrol grubundaki çocukların Anjiyotensin III değerleri ortalamasından ($27,86 \pm 7,62$ pg/ml) daha düşük olarak bulunmuştur, ancak düşük bir etki büyüklüğüne sahiptir ($p=0,0001$, $\eta^2:0,18$). Ang III ile yaş ve cinsiyet arasında ilişki saptanmamıştır. Kontrol grubunda; serum Anjiyotensin III düzeyi ile serum Anjiyotensin I ve Alamandin düzeyleri arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır. Tüm katılımcılarda serum Anjiyotensin III ile Anjiyotensin I arasında orta düzeyde, Anjiyotensin II ile zayıf, Alamandin ile orta düzeyde korelasyon saptanmıştır. Kontrol grubunda Anjiyotensin III serum düzeyleri ile CADÖ psikosomatik alt puanı arasında istatistiksel olarak orta düzeyde anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Tüm katılımcılar incelendiğinde; Anjiyotensin III ile CADÖ davranım sorunu ve dikkat eksikliği alt puanları arasında orta düzeyde negatif korelasyon, kaygı ve psikosomatik alt puanları arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır. DEHB grubunda Anjiyotensin III serum düzeyleri ile CÖDÖ hiperaktivite puanı arasında istatistiksel olarak orta düzeyde anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Tüm katılımcılar incelendiğinde; Anjiyotensin III serum düzeyleri ile CÖDÖ dikkat eksikliği ve davranım bozukluğu alt puanları arasında istatistiksel olarak orta düzeyde anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Tüm katılımcılar incelendiğinde; Anjiyotensin III serum düzeyi ile Stroop Viktorya Part D cevap arasında istatistiksel olarak orta düzeyde anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Tüm katılımcılarda; Anjiyotensin III serum düzeyleri ile diyastolik kan basınç düzeyi arasında istatistiksel olarak zayıf düzeyde anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Literatürde DEHB dahil herhangi bir nöropsikiyatrik hastalıkta serum Ang III düzeyinin araştırıldığı bir çalışmaya ulaşılammıştır. Anjiyotensin II (Ang II),

aminopeptidaz A (APA) ile anjiyotensin III' e (Ang III), Ang III de aminopeptidaz N (APN) ile anjiyotensin IV'e metabolize edilir (204). Bizim çalışmamızda kontrol grubunda; serum Anjiyotensin III düzeyi ile serum Anjiyotensin I ve Alamandin düzeyleri arasında orta düzeyde pozitif, tüm katılımcılarda serum Anjiyotensin III ile Anjiyotensin I arasında orta düzeyde, Anjiyotensin II ile zayıf pozitif korelasyon saptanması literatürde yer alan metabolik yolak ile uyumludur. Kontrol grubunda ve tüm katılımcılarda Anjiyotensin III serum düzeyleri ile Alamandin düzeyleri arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptanırken bu ilişki DEHB grubunda saptanmamıştır. Kontrol grubunda Ang III ve Alamandin arasında pozitif bir ilişki bulunması kontrol grubunda hem Ang II'den Ang III ve Ang IV sentezinin hem de alamandin ve Ang 1-7 sentezinin gerçekleştiğini düşündürmektedir. Bu iki yolaktaki son ürünler Ang III'den sentezlenen Ang IV (455) ve Alamandinin (456) nöroprotektif özellikte olduğu bilinmektedir.

Ang III, AT1R ve AT2R için tam agonisttir (457). Ang II/Ang III/AT1R yolağı vazokonstriksiyona, proliferasyona, inflamasyona ve oksidatif strese, AngII/Ang III/AT2R yolağı vazodilatasyona, serabral kan akımının ayarlanmasına, antiinflamasyona ve anti oksidatif etkiye neden olmaktadır (190,458). Ayrıca Ang III/Ang IV/AT4R yolağının öğrenme, hafıza, uzun dönem potensilizasyon ve nöronlara glukoz alınmasının artmasına etkisi olduğu bilinmektedir (190,458). DEHB de oksidatif stresin arttığını veya antioksidatif mekanizmaların bozulduğunu gösteren çalışmalar vardır (370,459). Bu açıdenn bakıldığında çalışmamızda anti oksidatif mekanizma ile ilişkili Ang III düzeylerinin DEHB grubunda düşük bulunması bu mekanizmalar açısından uyumlu olarak bulunmuştur. Ayrıca DEHB'de beyin kanlanmasının bozuk olduğu ve tedavide kullanılan psikostimülanların kan beyin akımını arttırdığı bilinmektedir (381). Beyin kan akımını vazodilatasyon yaparak artıran Ang III düzeyi DEHB grubunda bu bulgularla uyumlu olacak şekilde düşük bulunmuştur. Ayrıca çocukluğunda DEHB olan yetişkinlerde ve adolesan kızlarda nöronların glukoz kullanımının normal sağlıklı bireylere göre düşük olduğu gösterilmiştir (460,461). Nöronların glukoz kullanımını artıran yolaktaki Ang III düzeylerinin DEHB'li grupta düşük bulunmasının bu literatür bilgisi ile uyumlu olduğu düşünülebilir. Ancak bu konuda sağlıklı yorum yapabilmek için daha çok çalışmaya vardır.

Ang III de Ang II gibi beyindeki RAS'ın komponentlerinden biridir. Ang III'ün kan basıncını düzenleme, su ve tuz homeostazı dahil hormonal yanıt ve strese

yanıt gibi birçok fizyolojik fonksiyonu bulunmaktadır (462). Yapılan çalışmalarda Ang III'ün kan basıncının kontrolünde ve vazopressin (AVP) salınımında rol oynadığı gösterilmiştir (236). Ang III'ün salınımını düzenlediği vazopressinin artmış saldırganlık, korku, anksiyete, sosyal ve duygusal etkilerine, lateral septum, hipotalamus, stria terminalisin yatak çekirdeğinde bulunan vazopressinin hipokampus, amigdala ve beyin sapı ve prefrontal korteks ve singulat kortekste V1a ve kısmen V1b reseptörlerinin aracılık ettiği düşünülmektedir (463). Nöropeptid vazopressin saldırganlığı, çift bağımlı ve sosyal tanınırlığı modüle ederek sosyal davranışı etkilemektedir (464). Yapılan bir çalışmada dopamin ve dopamin agonistlerinin DRD1 reseptör aktivasyonu ile vazopressini arttırdığı saptanmıştır (465). Motor fonksiyon ve bilişsel süreçlerde rol oynayan DRD1'in aşırı ya da yetersiz çalışmasının çalışma belleğini olumsuz etkilediği ve DEHB etyopatogenezinde rolü olduğu belirtilmiştir (466). Vazopressinin otizm spektrum bozukluğu (463,467), şizofreni (468) gibi birçok nöropsikiyatrik hastalıkta rol oynadığı gösterilmiştir. Ratlarla yapılan bir çalışmada vazopressin eksikliği olan yavru ratlarda lokomotor gelişimin hızlandığı ve stereotipik davranışların geliştiği görülmüştür (469). Ratlarla yapılan başka bir çalışmada intraserebroventriküler vazopressin enjeksiyonu uygulandıktan sonra lokomotor aktivitede artış saptanmıştır (470). Sosyal iletişim ve davranış sorunları DEHB'li hastalarda da görülmektedir, bir çalışmada vazopressinerjik sistem ile DEHB arasında ilişki olduğu bulunmuştur (471). Ayrıca vazopressin reseptörlerinin bulunduğu dikkat ve bilişle ilgili olan anterior singulat korteks (472) ile dikkat, davranış ve duyguların düzenlenmesinde önemli rol oynayan prefrontal korteksin de (473) DEHB'de etkilendiği bilinmektedir (473,474). Bizim çalışmamızda da Anjiyotensin III değerlerinin DEHB grubunda düşük olmasının bir nedeni Ang III/Vazopressin yolağının bu grupta normal gruba göre daha çok çalışması ve Ang III'ün bu yolda daha çok kullanılmış olması olabilir. Ancak bu ilişkiyi tam anlayabilmek için Ang III ile vazopressinin ve ilişkili reseptörlerin birlikte ele alındığı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca DEHB grubunda Anjiyotensin III serum düzeyleri ile CÖDÖ hiperaktivite puanı arasında istatistiksel olarak orta düzeyde anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Ang III bu etkilerini yukarıda bahsedilen vazopressinerjik yolla ilgili lokomotor aktivite artışı üzerinden gösterebilir.

AT1R, insan striatum ve substantia nigra'da yoğun olarak bulunmaktadır. İmmünofloresan ile insanlar dahil maymun ve primatların dopaminerjik nöron ve

gliyal hücrelerinde AT1R ve AT2R'lerinin varlığı tespit edilmiştir. AT1R aktive edildiğinde beyinde dopamin salınımının indüklendiği gösterilmiştir (475). Ayrıca AT2R'nin patolojik koşullar altında upregüle edildiği bilinmekte olup, AT2R talamus, hipotalamus ve spesifik beyin sapı çekirdeklerinde, ayrıca motor ve öğrenmeyle ilişkili alanlarda nöronal olarak eksprese edilir (476,477). AT1R Ang II'ye maksimum sensitivite gösterirken, Ang III'e de duyarlıdır. AT2R ise Ang III'e karşı maksimum sensitivite göstermektedir (457). DEHB'li bireylerde motor kontrolde eksikliklerinin olduğu (478), bilişsel performansın olumsuz etkilendiği (479) bilinmektedir. Bizim çalışmamızda tüm katılımcılar incelendiğinde; Anjiyotensin III serum düzeyleri ile CÖDÖ dikkat eksikliği alt puanları arasında istatistiksel olarak orta düzeyde anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Yine tüm katılımcılar incelendiğinde; Anjiyotensin III serum düzeyi ile Stroop Viktorya Part D cevap arasında istatistiksel olarak orta düzeyde anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur. Ang III düzeylerinin yüksek olması dikkat ve bilişsel işlevlerde iyileşmeye neden olmaktadır. Yukarıdaki çalışmalar göz önüne alındığında Ang III, Ang III/ATR2 yolağı üzerinden protektif yollar aracılığıyla ya da Ang III/Ang IV/AT4R yolağı üzerinden öğrenme, hafıza ve uzun dönemli potensilizasyon üzerinden olumlu etki ederek bilişsel süreçlere katkı sağlıyor görünmektedir. Bu da çalışmamızda bulduğumuz Ang III düzeylerinin artmasıyla CÖDÖ dikkat eksikliği puanlarının azalması ve Stroop Viktorya Part D hata sayısındaki azalmayla uyumlu görünmektedir.

AT4R beyinde serebral korteks, hipokampus, bazal ganglionlar, serebellum ve spinal kordda bulunmaktadır (480). Ang IV'ün DRD1 varlığında bilişsel etkilerini gösterir. Özellikle bazı beyin yapılarında piriform korteks, hipokampus ve birkaç talamik nükleusta hem DRD1 hem de AT4R'leri yüksek yoğunlukta saptanmıştır. Bu reseptörler lokomotor sistem, öğrenme, bellek ve nörotransmitter salınımı gibi süreçlerde rol alır (251). DEHB etyopatogenezinde DRD1'in de rol oynadığı düşünülmektedir (481). Ayrıca bir çalışmada DEHB'nin öğrenme ve bellekle ilgili olumsuz sonuçları olduğu saptanmıştır (482). Bizim çalışmamızda DEHB grubunda Ang III düzeyleri, Ang IV'e dönüştürülerek motor hareket, öğrenme ve bellekle ilgili olumsuz süreçleri telafi etmek için tüketilmiş olma ihtimalinden dolayı düşük çıkmış olabilir. AT4R'ü işlevleri açısından bakıldığında; CÖDÖ dikkat eksikliği alt puanları, Stroop Viktorya Part D cevapları ile Ang III arasında negatif korelasyon çıkması uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda tüm katılımcılar incelendiğinde; Anjiyotensin III serum düzeyleri ile CÖDÖ davranım bozukluğu alt puanları arasında istatistiksel olarak orta düzeyde anlamlı negatif bir korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızda davranım bozukluğu tanısı dışlama kriteridir. Ancak DEHB grubunda davranım bozukluğu belirtileri kontrol grubuna göre beklenildiği şekilde anlamlı olacak şekilde yüksek çıkmıştır. DEHB grubundaki düşük Ang III düzeyleri ve yüksek davranım bozukluğu belirtilerinin etkisi nedeni ile böyle bir ilişki çıkmış olabilir. AT2 ve AT4 reseptör yollarının olumlu bilişsel ve motor etkileri sonucu Ang III seviyelerinin artması ile davranım bozukluğu belirtilerinin azalması arasında ilişki olabilir. Davranım bozukluğunda bu ilişkiyi açıklamayı planlayan ve deseni buna göre düzenlenmiş çalışmalar sonucunda bu ilişki daha iyi anlaşılabilir.

Çalışmamızda Ang III düzeyi ile yaş ve cinsiyet arasında bir ilişki bulunamamıştır. Yazın incelendiğinde çocuk ve ergen yaş grubunda Ang III ile yapılan bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Bu nedenle bu bulguları yorumlamak tam anlamıyla mümkün olmamıştır. Ancak Ang III'ün üretildiği Ang II'ye ait bilgiler ışığında fikir yürütülebilir. Ang II'ye ilişkin çalışmaların ele alındığı bir gözden geçirme çalışması; Ang II düzeylerinin yetişkinlerin aksine çocukluk yaş grubunda erkek ve kızlar için farklılıklar göstermediğini bildirmiştir (451). Çalışmamızda Ang III düzeyinin kız ve erkeklerde farklı bulunmaması bu çalışmayla uyumludur. Yine bu gözden geçirme çalışması, yaştan dolaşımdaki Ang I ve Ang II için önemli bir role sahip olduğu ve Ang I ve Ang II düzeylerinin doğumdan ergenliğe kadar zamanla azaldığını göstermiştir (451). Bizim çalışmamızda sadece 6-18 yaş aralığındaki çocuk ve ergenlerin çalışmaya dahil edilmiş olması nedeniyle yaş ve Ang II arasında bir ilişkinin bulunmadığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda tüm katılımcılarda; Anjiyotensin III serum düzeyleri ile diyastolik kan basınç düzeyi arasında istatistiksel olarak zayıf düzeyde anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Ang III'ün AT1R üzerinden kan basıncı sistemini düzenlemede rol oynadığı ve özellikle hipertansiyonun sürdürülmesinde etkili olduğu görülmüştür (457). Kan basıncı düzenlenmesinde görevleri olan aldosteron ve vazopressin salgılanmasını uyarır (384,483). Ang III hayvan çalışmalarında kalp kasında yüksek gerilimde AT2R aracılığıyla atrial natriüretik peptid üretimine neden olur (484). Bütün bu bulgular Ang III'ün hem beyindeki kan basıncı düzenleme merkezlerinde hem de hormonal ve periferik süreçlerde rolü olduğunu göstermektedir. Bu açıdan bakıldığında çalışmamızda Ang III düzeyleri ile

diyastolik kan basıncı arasında ilişki olmasının uyumlu olabileceği düşünülebilir. Ancak bu ilişkinin çalışma deseni kan basıncını incelemek olan araştırmalarda ele alınması ve gösterilmesinin anlamlı olacağı düşünülmüştür.

Alamandin Peptid

Olgu grubundaki çocukların Alamandin peptid değerleri ortalaması ($121,02 \pm 37,61$ pg/ml), kontrol grubundaki çocukların Alamandin peptid değerleri ortalamasından ($147,76 \pm 47,09$ pg/ml) daha düşük bulunmuştur, ancak düşük bir etki büyüklüğüne sahiptir (**p=0,011, η^2 :0,09**). Alamandin peptid ile yaş ve cinsiyet arasında ilişki saptanmamıştır. Kontrol grubunda serum Alamandin düzeyi ile Ang I ve III arasında orta düzeyde pozitif ve ACE düzeyi ile arasında orta düzeyde negatif, tüm katılımcılar incelendiğinde ise; serum Alamandin düzeyi ile serum Anjiyotensin I ve III düzeyleri arasında orta düzeyde anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Tüm katılımcılar incelendiğinde; serum Alamandin düzeyleri ile CÖDÖ hiperaktivite alt puanı arasında istatistiksel olarak zayıf düzeyde anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. DEHB grubunda serum Alamandin düzeyi ile diyastolik kan basıncı arasında orta ve tüm katılımcılarda ise serum Alamandin düzeyi ile diyastolik kan basıncı arasında zayıf düzeyde anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Literatürde DEHB dahil herhangi bir nöropsikiyatrik hastalıkta serum Alamandin peptid düzeyinin araştırıldığı bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Alamandin peptid; Ang1-7'nin dekarboksile edilmesiyle ya da öncüsü Ang I olan Ang II'den üretilen Anjiyotensin A (Ang A)'dan Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2 (ACE2) ile kataliz edilmesi sonucu üretilir (253). Diğer yandan AngI'den ACE aracılığıyla Ang II üretimi gerçekleştirilmektedir (423). Alamandin, Ang 1-7 ile benzer bir yapıya sahiptir ve MrgD için güçlü liganddır (254). Ang A/Alamandin/MrgD aksı AT1R aksının etkilerine ters şekilde vazodilatasyon, anti-proliferasyon, anti-oksidatif ve anti-fibrotik özellikler göstermektedir (485). DEHB'de oksidatif stresin arttığını veya antioksidatif mekanizmaların bozulduğunu gösteren çalışmalar vardır (370,459). Çalışmamızda anti oksidatif mekanizma ile ilişkili alamandin düzeylerinin DEHB grubunda düşük bulunması bu mekanizmalar açısından uyumlu olarak bulunmuştur. Ayrıca DEHB'de beyin kanlanması bozuk olduğu ve tedavide kullanılan psikostimülanların kan beyin akımını arttırdığı bilinmektedir (486). Beyin kan akımını vazodilatasyon yaparak artıran alamandin düzeyinin

DEHB grubunda bu bulgularla uyumlu olacak şekilde düşük bulunması alamandinin DEHB patafizyolojisinde yer alan kan beyin akımı ile ilgili sorunlarda rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Fonksiyonel çalışmalar alamandinin endotelial nitrik oksit sentaz (e-NOS) aracılığıyla nitrik oksit (NO) düzeylerini artırdığını göstermiştir (253,254). Hayvan modelleri ile yapılan çalışmalar; Nitrik oksit sentaz 1 (NOS1) knockout olmanın hiperaktiviteye neden olduğunu, anormal sosyal, agresif ve dürtüsel davranışların yanı sıra öğrenme ve hafızada eksikliklere yol açtığını bulgulamıştır (487–490). Çocuk ve gençlerde yapılan çalışmalar; nitrik oksit düzeyi DEHB’li grupta normal ya da yüksek bulmuştur (491,492). Erişkinlerde yapılan bir çalışmada da DEHB’li hastalarda nitrik oksit (NO) düzeyleri artmış bulunmuş ve yüksek NO düzeyleri de dikkat eksikliği ve dürtüsel davranışlarla ilişkilendirilmiştir (493). Bu çalışmalar NO ile DEHB arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda DEHB’li grupta düşük bulunan alamandin düzeyi; DEHB’de bir şekilde artmış NO salınımı nedeniyle nitrik oksit sentaz 1 aktive eden alamandin düzeylerinin baskılanmış olabileceğini düşündürmüştür. Daha kabul edilebilir neden olarak ise, NO aracılı oksidatif strese karşı koruyucu yolda daha çok alamandin kullanılmasından dolayı DEHB grubunda kontrole göre daha düşük düzeyler saptanmış olabilir.

Çalışmamızda kontrol grubunda serum Alamandin düzeyi ile Ang I arasında orta düzeyde pozitif ve ACE düzeyi ile arasında orta düzeyde negatif, tüm katılımcılar incelendiğinde ise; serum Alamandin düzeyi ile serum Anjiyotensin I düzeyleri arasında orta düzeyde anlamlı pozitif korelasyon saptanmış olup yukarıda açıklanan sentez yolağı ile uyumludur. Ancak normal fizyolojik yolaktaki bu ilişki DEHB grubunda bulunamamıştır. Bu da bu sistemin DEHB’de patafizyolojik olarak çalıştığına işaret ediyor olabilir. Kontrol grubu ve tüm katılımcılarda alamandin serum düzeyleri ile Ang III düzeyleri arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptanırken bu ilişki DEHB grubunda saptanamamıştır. Kontrol grubunda Alamandin ve Ang III arasında pozitif bir ilişki bulunması kontrol grubunda hem Ang II’nin hem de Ang III ve Ang IV yolağı ile alamandin ve Ang 1-7 yolağının çalıştığını düşündürmektedir. Bu iki yolaktaki son ürünler alamandin ve Ang III’ten dönüşen Ang IV protektif özelliktedir (456,494). Bütün bu ilişkiler değerlendirildiğinde DEHB grubunda kontrol grubuna göre protektif yolağın daha az çalıştığı düşünülebilir.

Çalışmamızda Alamandin serum düzeyi ile tüm katılımcıların CÖDÖ hiperaktivite alt puanı arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada AT2 reseptör antagonisti verilmesinin alamandinin etkilerini bloke ettiği gösterilmiştir (254). AT1R ve AT2R'ler özellikle nigrostriatal dopaminerjik sinir terminalleri olmak üzere, motor fonksiyonlarının düzenlenmesinde görevli olan striatum ve substantia nigrada yüksek oranda bulunur (398). Bir hayvan çalışmasında RAS için koruyucu olduğu bilinen AT2R'nin (455,495) uyarılmasının ratların striatumunda azalmış dopamin sentezi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (444). Parkinson hastalığı ile ilgili yapılan hayvan modellerinde dopaminerjik nöronlarda işlev kaybı ile AT2R'lerinin sinyalizasyonunun da azaldığı saptanmıştır (496). DEHB'de hipoaktif striatal dopaminerjik sistem sonucu kortikostriatal devrelerde dopaminerjik ileti yetersizliği olduğu bilinmektedir (390). Bu ilişkiler değerlendirildiğinde Alamandinin AT2R üzerinden motor fonksiyonlar üzerinde etkisi olduğu ileri sürülebilir. Ancak alamandin ile doğrudan lokomotor sistem üzerine yapılan çalışmalar bulunmamaktadır. Çalışmamızda bulunan bu zayıf ilişki alamandinin lokomotor sistemi üzerindeki yukarıdaki ilişkilerinden dolayı bir etkisi olabileceğini düşündürmekle birlikte bu ilişkiyi yorumlayabilmek için alamandin ve lokomotor sistem arasındaki ilişkiyi inceleyen hayvan ve insan çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Hayvan çalışmaları alamandinin hipertansif ratlarda antihipertansif etki gösterdiğini bulmuştur. İnsanlarla yapılan bir çalışma son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda alamandinin arttığını göstermekle birlikte alamandinin hemodinamasyonda insanlarda nasıl bir rol oynadığı tam olarak bilinmemektedir (261). Antihipertansif etkinin yanında tam bir zıt etki olarak paraventriküler alana verilen alamandin MrgD'yi aktive ederek kan basıncını ve sempatik çıktıyı artırır (497). Alamandinin kardiyomiyositlerde değişiklikler yaparak antihipertansif ve antifibrotik etkiler yaptığı da gösterilmiştir (261). DEHB grubunda serum Alamandin düzeyi ile diyastolik kan basıncı arasında orta düzeyde ve tüm katılımcılarda ise serum Alamandin düzeyi ile diyastolik kan basıncı arasında zayıf düzeyde anlamlı pozitif korelasyon saptanması özellikle DEHB grubunda alamandin düzeyi ile diyastolik kan basıncı arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Ergenlerle geniş bir kohort örnekleme ile yapılan bir çalışmada düşük sistolik ve diyastolik kan basıncı ile DEHB belirtileri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (355).Bizim çalışmamızda DEHB grubunda diyastolik basınç

daha düşük olsa da bu düşüklük anlamlı değildir. DEHB ile ilişkili belirtiler, aynı zamanda kan basıncı kontrolünü de sağlayan bazal gangliyonlar ve frontal lob da dahil olmak üzere beyin alanlarının dopaminerjik innervasyonu ile ilişkilidir (498–500). Alamandinin bağlandığı MrgD reseptörü de beyinde yaygın olarak bulunmaktadır (456). Bu ilişkiler DEHB’de alamandinin düşük serum düzeyleri ile kan basıncı arasındaki ilişki olabileceğini düşündürmekle birlikte DEHB grubunda düşük alamandin seviyeleri ve bu seviyelerin diyastolik kan basıncı ile pozitif ilişkisini yorumlayabilmek için alamandinin insanlarda hemodinamik etkilerinin bilinmesine, çocuk ve ergen grubunda ayrıca çalışılmasına ihtiyaç vardır.

Erişkin hastalarla yapılan bir çalışmada Alamandin seviyeleri ile yaş arasında bir ilişki saptanmamıştır (501). Bizim çalışmamızda da serum Alamandin düzeyi ile yaş arasında ilişki bulunmaması bu çalışmayla uyumludur.

Bizim çalışmamızda serum Alamandin düzeyi ile cinsiyet arasında ilişki bulunmamıştır. Alamandin serum düzeyleri ile cinsiyet arasında ilişkinin bakıldığı hiçbir çalışmaya ulaşılammıştır. Ancak bu bulguları yorumlayabilmek için alamandin ile ilgili çalışmaların artmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamız sonuçları, birtakım kısıtlılıkları göz önünde bulundurarak değerlendirilmelidir. Çalışmamızda örneklem büyüklüğünün küçük olması sebebi ile DEHB alt görünümlerine yönelik gruplandırma yapılamamış dolayısı ile DEHB alt görünümlerinin serum Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH oksidaz enzim düzeyleri ile ilişkisi açıklanamamıştır. Anjiyotensin I, II, III ve Alamandin peptidlerin etkilerini reseptörleri aracılığıyla gerçekleştiriyor olması, bu peptidlerin yarı ömürlerinin kısa olması, ACE ve NADPH oksidaz enzim aktivitesine bakılmamış olması da çalışmamızın bir diğer kısıtlılığıdır. Ancak çalışmamıza komorbid psikiyatrik bozukluğu, kronik bedensel hastalığı, enfeksiyon tablosu ve ilaç kullanımı olan olguların dahil edilmemesi, tanılarının DSM-V tabanlı klinik görüşme yanında nöropsikiyatrik test bataryası ve Türkçe geçerlilik-güvenilirliği yapılmış derecelendirme ölçekleri kullanılarak yapılması dolayısı ile pür DEHB vakalarının dahil edilmesi çalışmamızın güçlü yanlarıdır.

Bilindiği kadarıyla araştırmamız DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde serum Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH oksidaz enzim serum düzeylerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Gelecekte daha büyük örneklemde, çocuk ve ergenler dışında erişkin olguların da

değerlendirildiği çalışmalar ile bulgularımızın doğrulanması gerekli görünmektedir. Olguların söz konusu parametreler açısından tedavi öncesinde ve sonrasında değerlendirilmesi; hem tedavi sonrasında serum düzeylerinde herhangi bir değişim olup olmadığının görülmesi hem de söz konusu parametrelerin tedaviye yanıt ile ilişkilerinin olup olmadığının değerlendirilmesi açısından bu alandaki gelecek çalışmalara katkı sağlayabilecektir.



SONUÇLAR

Bu çalışmada DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde serum Anjiyotensin I, II, III, Alamandin Peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz enzim düzeylerinin değerlendirilerek bu parametrelerin etyopatogenezdeki yerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmada;

- ✓ 6-18 yaş arası, DSM-V'e dayalı klinik görüşme, Conners Anne-Baba ve Öğretmen Derecelendirme Ölçekleri ile sadece DEHB tanısını karşılayan 35 olgu ve 34 kontrol olmak üzere 69 çocuk ve ergen çalışmaya katılmıştır.
- ✓ Olgu ve kontrol grubunun yaş ortalamaları ve cinsiyetleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
- ✓ Olgu grubu ile kontrol grubu boyları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
- ✓ Olgu grubu ve kontrol grubu arasında beden kütle indeksi ve kilo açısından anlamlı fark saptanmamıştır.
- ✓ Olgu grubu ve kontrol grubu arasında sistolik ve diyastolik kan basıncı açısından anlamlı fark saptanmamıştır.
- ✓ Olgu ve kontrol gruplarındaki çocukların ebeveynlerinin eğitim düzeyi arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.
- ✓ Olgu ve kontrol gruplarında ailedeki toplam çocuk sayısının açısından anlamlı fark saptanmamıştır.
- ✓ Olgu ve kontrol grupları arasında aile gelir düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.
- ✓ Olgu ve kontrol grupları arasında aile yapısı açısından anlamlı bir fark bulunmuştur. DEHB'li grupta geniş ailede yaşama veya parçalanmış aileye sahip olma oranının daha yüksek olduğu belirlenmiştir.
- ✓ Olgu ve kontrol grupları arasında ders başarısı açısından anlamlı fark saptanmamıştır.
- ✓ Olgu grubunun kontrol grubuna göre anlamlı olarak akranları ve kardeşleriyle olan ilişkilerinde daha çok sorun yaşadıkları, evdeki uyumunun da daha olumsuz olduğu belirlenmiştir.
- ✓ Olgu ve kontrol gruplarının ailelerinde ruhsal hastalık varlığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

- ✓ Olgu ve kontrol grubu arasında Conners Anne-Baba Derecelendirme Ölçeği; Dikkat Eksikliği, Hiperaktivite, Davranım Bozukluğu alt test puanları arasında anlamlı fark bulunmuştur. Olgu grubundaki çocuk ve ergenlerin kontrol grubuna göre söz konusu alt testlerde daha yüksek puanlar aldığı görülmüştür.
- ✓ Olgu ve kontrol grubu arasında Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği; Dikkat Eksikliği, Hiperaktivite, Davranım Bozukluğu alt test puanları arasında anlamlı fark bulunmuştur. Olgu grubundaki çocuk ve ergenlerin kontrol grubuna göre söz konusu alt testlerde daha yüksek puanlar aldığı görülmüştür.
- ✓ Olgu grubunun Stroop alt testlerinde Part D ve Part W bölümlerini daha uzun sürede tamamladıkları saptanmıştır. Ayrıca olgu grubunda Part C ve Part D testlerinde hatalı cevap sayısının daha fazla olduğu belirlenmiştir.
- ✓ Olgu ve kontrol grubunun memory span staircase skorları açısından anlamlı farklılık gösterdiği, olgu grubunun memory span testinde daha düşük performans gösterdiği belirlenmiştir.
- ✓ Olgu ve kontrol grubundaki katılımcıların serum Anjiyotensin I, II, III, Alamandin Peptid ve NADPH Oksidaz enzim düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Anjiyotensin I, II, III ve Alamandin peptid düzeyleri olgu grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük, NADPH Oksidaz düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur.
- ✓ Olgu ve kontrol grubundaki katılımcıların serum Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.
- ✓ Katılımcıların cinsiyetine göre serum Anjiyotensin I, II, III, Alamandin Peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz enzim düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.
- ✓ Katılımcıların yaşı ile Anjiyotensin I, II, III, Alamandin Peptid ve NADPH Oksidaz enzim düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Sadece katılımcıların yaşı ile Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) serum düzeyleri arasında istatistiksel

olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Yaş arttıkça ile Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) düzeyleri azalmaktadır.

- ✓ Katılımcıların serum Anjiyotensin I, II, III, Alamandin Peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz enzim düzeylerinin birbirleri ile ilişkisi incelendiğinde; Ang I ile kontrol grubu ve tüm katılımcılarda Ang II, Ang III ve Alamandin serum düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Serum Ang II düzeyi ile DEHB grubunda anlamlı bir ilişki yokken, kontrol grubunda ve tüm katılımcılarda serum Ang I ve Ang III düzeyi arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Kontrol grubunda; serum Anjiyotensin III düzeyi ile serum Anjiyotensin I ve Alamandin düzeyleri arasında orta düzeyde pozitif korelasyon bulunmuş, tüm katılımcılarda serum Anjiyotensin III ile Anjiyotensin I arasında orta düzeyde, Anjiyotensin II ile zayıf, Alamandin ile orta düzeyde korelasyon saptanmıştır. Serum ACE düzeyleri ile kontrol grubunda Alamandin düzeyleri arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır. Kontrol grubunda serum Alamandin düzeyi ile Ang I ve III ile orta düzeyde pozitif ve ACE düzeyi arasında orta düzeyde negatif, tüm katılımcılar incelendiğinde ise; serum Alamandin düzeyi ile serum Anjiyotensin I ve III düzeyleri arasında orta düzeyde anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.
- ✓ Katılımcıların NADPH Oksidaz (NOX), Alamandin peptid ve Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) serum düzeyleri ile CADÖ Puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ang I ile tüm katılımcıların CADÖ kaygı alt puanı arasında zayıf, dikkat eksikliği alt puanı arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır. Serum Ang II düzeyi ile DEHB grubunda CADÖ kaygı alt puanı ile arasında orta düzeyde negatif, kontrol grubu ve tüm katılımcılarda CADÖ kaygı alt puanı ile arasında zayıf düzeyde negatif bir korelasyon bulunmuştur. Kontrol grubunda Anjiyotensin III serum düzeyleri ile CADÖ psikosomatik alt puanı arasında istatistiksel olarak orta düzeyde anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Tüm katılımcılar incelendiğinde; Anjiyotensin III ile CADÖ davranım sorunu ve dikkat eksikliği alt puanları arasında orta

düzeyde negatif korelasyon, kaygı ve psikosomatik alt puanları arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır.

- ✓ Katılımcıların Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) serum düzeyleri ile Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği Puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. NADPH Oksidaz enzim serum düzeyleri ile tüm katılımcıların Conners öğretmen derecelendirme ölçeği hiperaktivite alt puanı arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır. Ang I ile tüm katılımcıların Conners öğretmen derecelendirme ölçeği dikkat eksikliği, hiperaktivite ve davranım bozukluğu alt puanları arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır. Tüm katılımcılar incelendiğinde; serum Ang II düzeyi ile Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği davranım bozukluğu alt puanı arasındaki korelasyon zayıf düzeyde korelasyon saptanmıştır. DEHB grubunda Anjiyotensin III serum düzeyleri ile Conners Öğretmen Derecelendirme ölçeği hiperaktivite puanı arasında istatistiksel olarak orta düzeyde anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Tüm katılımcılar incelendiğinde; Anjiyotensin III serum düzeyleri ile Conners Öğretmen Derecelendirme ölçeği dikkat eksikliği ve davranım bozukluğu alt puanları arasında istatistiksel olarak orta düzeyde anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Tüm katılımcılar incelendiğinde; serum Alamandin düzeyleri ile Conners Öğretmen Derecelendirme ölçeği hiperaktivite alt puanı arasında istatistiksel olarak zayıf düzeyde anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır.
- ✓ Katılımcıların Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz enzim serum düzeyleri ile Stroop Viktorya alt testleri puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Anjiyotensin I ile kontrol grubu Stroop Viktorya Part W zaman ile pozitif, Part W cevap ile orta düzeyde negatif korelasyon; tüm katılımcılarda ise Part D cevap ile zayıf düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır. Serum Anjiyotensin II düzeyi ile kontrol grubundaki Stroop Viktorya Part W cevap arasında orta düzeyde negatif, kontrol grubu ve tüm katılımcılarda Stroop Viktorya Part D cevap ve Part W cevap arasında zayıf düzeyde negatif

korelasyon saptanmıştır. Tüm katılımcılar incelendiğinde; Anjiyotensin III serum düzeyi ile Stroop Viktorya Part D cevap arasında istatistiksel olarak orta düzeyde anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır.

- ✓ Katılımcıların Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid ve NADPH Oksidaz serum düzeyleri ile Memory Span Staircase test puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Sadece serum Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) düzeyleri ile DEHB grubunda memory span skorları arasında orta düzey negatif korelasyon olduğu saptanmıştır.
- ✓ Katılımcıların Anjiyotensin I, II, III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz enzim serum düzeyleri ile sistolik kan basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.
- ✓ Katılımcıların Anjiyotensin I, II, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz enzim serum düzeyleri ile diyastolik kan basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Tüm katılımcılarda; Anjiyotensin III serum düzeyleri ile diyastolik kan basınç düzeyi arasında istatistiksel olarak zayıf düzeyde anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. DEHB grubunda serum Alamandin düzeyi ile diyastolik kan basıncı arasında orta ve tüm katılımcılarda ise serum Alamandin düzeyi ile diyastolik kan basıncı arasında zayıf düzeyde anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association 2013. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth Edition DSM-5. 5th ed.). APA, Washington DC. 2013; 59-65.
2. Sjöwall D, Thorell L. Functional Impairments in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: The Mediating Role of Neuropsychological Functioning. *Dev Neuropsychol*. 2014;39(3):187–204.
3. Biederman J, Monuteaux MC, Kendrick E, Klein KL, Faraone S V. The CBCL as a screen for psychiatric comorbidity in paediatric patients with ADHD. *Arch Dis Child*. 2005;90(10):1010–5.
4. Barkley RA. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Handbook for Diagnosis and Treatment, 3rd ed. Guilford Press New York. Vol. 3. 2006.
5. Biederman J, Faraone S. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2005;366(9481):237–48.
6. Zorlu A, Unlu G, Cakaloz B, Zencir M, Buber A, Isildar Y. The Prevalence and Comorbidity Rates of ADHD Among School-Age Children in Turkey. *J Atten Disord*. 2020, 24(9):1237-1245.
7. Ercan ES. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Epidemiyolojik Veriler. *Turkiye Klin J Pediatr Sci*. 2010;6(2):1–5.
8. Cormier E. Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: A Review and Update. *J Pediatr Nurs*. 2008;23(5):345–57.
9. Willcutt E. The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Neurotherapeutics*. 2012;9(3):490–9.
10. Martin J, Taylor M, Rydell M, Riglin L, Eyre O, Lu Y, et al. Sex-specific manifestation of genetic risk for attention deficit hyperactivity disorder in the general population. *J Child Psychol Psychiatry*. 2018;59(8):908–16.
11. Faraone S, Perlis R, Doyle A, Smoller J, Goralnick J, Holmgren M, et al. Molecular Genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1313–23.
12. Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K. What have we learnt about the causes of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry*. 2013;54(1):3–16.
13. Gamlı İ, Tamam L. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Klinik Biyokimya [Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Clinical

- Biochemistry]. *Turkiye Klin J Psychiatry-Special Top.* 2016;9(2):72–9.
14. Goodfriend TL. Angiotensin receptors: history and mysteries. *Am J Hypertens.* 2000;13(4 Pt 1):442–9.
 15. Kang PM, Landau AJ, Eberhardt RT, Frishman WH. Angiotensin II receptor antagonists: a new approach to blockade of the renin-angiotensin system. *Am Heart J.* 1994;127(5):1388–401.
 16. Busse L, Wang X, Chalikonda D, Finkel K, Khanna A, Szerlip H, et al. Clinical Experience With IV Angiotensin II Administration. *Crit Care Med.* 2017;45(8):1285–94.
 17. Das U. Is angiotensin-II an endogenous pro-inflammatory molecule? *Med Sci Monit.* 2005;11(5):RA155-162.
 18. Mertens B, Vanderheyden P, Michotte Y, Sarre S. The role of the central renin-angiotensin system in Parkinson's disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2010;11(1):49–56.
 19. Wright JW, Harding JW. The brain angiotensin system and extracellular matrix molecules in neural plasticity, learning, and memory. *Prog Neurobiol.* 2004;72(4):263–93.
 20. Ciobica A, Bild W, Hritcu L, Haulica I. Brain renin-angiotensin system in cognitive function: pre-clinical findings and implications for prevention and treatment of dementia. *Acta Neurol Belg.* 2009;109(3):171–80.
 21. Murakami K. New Components of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Oxidative Stress. *J Hypertens (Los Angel).* 2015;04(04).
 22. Habiyakare B, Alsaadon H, Mathai M, Hayes A, Zulli A. Reduction of angiotensin A and alamandine vasoactivity in the rabbit model of atherogenesis: differential effects of alamandine and Ang(1-7). *Int J Exp Pathol.* 2014;95(4):290–5.
 23. Grammatikopoulos G, Pignatelli M, D'Amico F, Fiorillo C, Fresiello A, Sadile A. Selective inhibition of neuronal nitric oxide synthesis reduces hyperactivity and increases non-selective attention in the Naples High-Excitability rat. *Behav Brain Res.* 2002;130(1–2):127–32.
 24. Aspidi R, Gironi Carnevale U, Sergeant J, Sadile A. Non-selective attention and nitric oxide in putative animal models of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Behav Brain Res.* 1998;95(1):123–33.
 25. Hellner K, Walther T, Schubert M, Albrecht D. Angiotensin-(1-7) enhances

- LTP in the hippocampus through the G-protein-coupled receptor Mas. *Mol Cell Neurosci.* 2005;29(3):427–35.
26. Özen NE, Koçak OM, Doğru T, Sayın D. Anjiotensin dönüştürücü enzim polimorfizminin anksiyete ve depresyon düzeyine etkisi. *Anadolu Psikiyatr Dergisi*; Sivas. 2009;10(3):181–9.
 27. Firouzabadi N, Ghazanfari N, Shoushtari AA, Erfani N, Fathi F, Bazrafkan M, et al. Genetic variants of angiotensin-converting enzyme are linked to autism: A case-control study. *PLoS One.* 2016;11(4).
 28. Gadelha A, Yonamine CM, Nering M, Rizzo LB, Noto C, Cogo-Moreira H, et al. Angiotensin converting enzyme activity is positively associated with IL-17a levels in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2015;229(3):702–7.
 29. Wright JW, Harding JW. Importance of the Brain Angiotensin System in Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis.* 2012;2012:1–14.
 30. Perry R, Blessed G, Perry E, Tomlinson B. Histochemical Observations On Cholinesterase Activities In The Brains of Elderly Normal And Demented (Alzheimer-Type) Patients. *Age Ageing.* 1980;9(1):9–16.
 31. Hernandez MS, Britto LR. NADPH Oxidase and Neurodegeneration. *Curr Neuropharmacol.* 2012;10(4):321–7.
 32. Andreazza AC, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczinski F, Young LT, et al. Oxidative stress markers in bipolar disorder: A meta-analysis. *J Affect Disord.* 2008;111(2–3):135–44.
 33. Liu F, Havens J, Yu Q, Wang G, Davisson RL, Pickel VM, et al. The link between angiotensin II-mediated anxiety and mood disorders with NADPH oxidase-induced oxidative stress. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2012;4(1):28–35.
 34. Nadeem A, Ahmad SF, Bakheet SA, Al-Harbi NO, AL-Ayadhi LY, Attia SM, et al. Toll-like receptor 4 signaling is associated with upregulated NADPH oxidase expression in peripheral T cells of children with autism. *Brain Behav Immun.* 2017;61:146–54.
 35. Biederman J, Faraone SV, Mick E, Williamson S, Wilens TE, Spencer TJ, et al. Clinical Correlates of ADHD in Females: Findings From a Large Group of Girls Ascertained From Pediatric and Psychiatric Referral Sources. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1999;38(8):966–75.

36. Miniksar DY, Özcan Ö. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanısı. Türkiye Klin J Child Adolesc Top. 2015;1(1):25–30.
37. Palmer ED, Finger S. An Early Description of ADHD (Inattentive Subtype): Dr Alexander Crichton and “Mental Restlessness” (1798). Child Adolesc Ment Heal. 2001;6(2):66–73.
38. Taylor E. Antecedents of ADHD: a historical account of diagnostic concepts. Atten Defic Hyperact Disord. 2011;3(2):69–75.
39. Zametkin AJ, Solanto MV. A Review of ADHD Nation. Guilford Press. 2017;25(2):6–10.
40. Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. Atten Defic Hyperact Disord. 2010;2(4):241–55.
41. Still GF. The Goulstonian Lectures. On Some abnormal psychical conditions in children. Lancet. 1902;159(4104):1163–8.
42. Öncü B. Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğunun Tarihçesi. Türkiye Klin J Psychiatry-Special Top. 2012;5(1):1–7.
43. Barkley RA. The Relevance of the Still Lectures to Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. J Atten Disord. 2006;10(2)::75-121.
44. Mayes R, Rafalovich A. Suffer the restless children: the evolution of ADHD and paediatric stimulant use, 1900—80. Hist Psychiatry. 2007;18(4):435–57.
45. Sandberg S, Barton J, Historical development. In: Sandberg S ed. Hyperactivity and Attention Disorders of Childhood. Second Edition. Cambridge University Press. 2002;13:2.
46. Neumärker KJ. The Kramer-Pollnow syndrome: a contribution on the life and work of Franz Kramer and Hans Pollnow. Hist Psychiatry. 2005;16(4):435–51.
47. Kahn E, Cohen L. Organic Drivenness a Brain-Stem Syndrome and an Experience. N Engl J Med. 1934;210(14):748–56.
48. Conners CK. Forty years of methylphenidate treatment in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. J Atten Disord. 2002;6 Suppl 1:S17-30.
49. Images in Psychiatry. Charles Bradley, M.D., 1902–1979. Am J Psychiatry. 1998;155(7):968–968.
50. Gomez MR. Minimal Cerebral Dysjunction (Maximal Neurologic Confusion). Clin Pediatr (Phila). 1967;6(10):589–91.

51. Werry JS, Weiss G, Douglas V, Martin J. Studies on the hyperactive child: III. The effect of chlorpromazine upon behavior and learning ability. *J Am Acad Child Psychiatry*. 1966;5(2):292–312.
52. Matthews M, Nigg JT, Fair DA. Attention deficit hyperactivity disorder. *Curr Top Behav Neurosci*. 2014;16:235–66.
53. American Psychiatric Association 1994. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth Edition DSM-4. 4th ed.). In: APA, Washington DC 1994; 78-85.
54. Lahey BB, Pelham WE, Chronis A, Massetti G, Kipp H, Ehrhardt A. Predictive validity of ICD-10 hyperkinetic disorder relative to DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder among younger children. *J Child Psychol Psychiatry*. 2006;47(5):472–9.
55. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Metaregression Analysis. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):942–8.
56. Polanczyk G, Jensen P. Epidemiologic Considerations in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Review and Update. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2008;17(2):245–60.
57. Essau C, Groen G, Conradt J, Turbanisch U, Petermann F. [Frequency, comorbidity and psychosocial correlates of attention-deficit/hyperactivity disorder. Results of a Bremen adolescent study]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 1999;67(7):296–305.
58. Gadow KD, Nolan EE, Litcher L, Carlson GA, Panina N, Golovakha E, et al. Comparison of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptom Subtypes in Ukrainian Schoolchildren. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39(12):1520–7.
59. Thomas R, Sanders S, Doust J, Beller E, Glasziou P. Prevalence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;135(4):e994–1001.
60. Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol*. 2014;43(2):434–42.
61. Erşan EE, Doğan O, Doğan S, Sümer H. The distribution of symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder in

- school age children in Turkey. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2004;13(6):354–61.
62. Rowland AS, Umbach DM, Stallone L, Naftel AJ, Bohlig EM, Sandler DP. Prevalence of medication treatment for attention deficit-hyperactivity disorder among elementary school children in Johnston County, North Carolina. *Am J Public Heal*. 2002;92(2):231–4.
 63. Biederman J, Mick E, Faraone S v., Braaten E, Doyle A, Spencer T, et al. Influence of Gender on Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children Referred to a Psychiatric Clinic. *Am J Psychiatry*. 2002;159(1):36–42.
 64. Bauermeister JJ, Shrout PE, Chávez L, Rubio-Stipec M, Ramírez R, Padilla L, et al. ADHD and gender: are risks and sequela of ADHD the same for boys and girls? *J Child Psychol Psychiatry*. 2007;48(8):831–9.
 65. Froehlich TE, Lanphear BP, Epstein JN, Barbaresi WJ, Katusic SK, Kahn RS. Prevalence, Recognition, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in a National Sample of US Children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(9):857.
 66. Richa S, Rohayem J, Chammai R, Kazour F, Haddad R, Hleis S, et al. ADHD Prevalence in Lebanese School-Age Population. *J Atten Disord*. 2014;18(3):242–6.
 67. Ercan ES, Kandulu R, Uslu E, Ardic UA, Yazici KU, Kabukçu-Basay B, et al. Prevalence and diagnostic stability of ADHD and ODD in Turkish children: a 4-year longitudinal study. *Child Adolesc Psychiatry Ment Heal*. 2013;7(1):30.
 68. Kessler RC, Adler LA, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Faraone SV, et al. Patterns and Predictors of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Persistence into Adulthood: Results from the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1442–51.
 69. Sharma A, Couture J. A Review of the Pathophysiology, Etiology, and Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Ann Pharmacother*. 2014;48(2):209–25.
 70. Akay A. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Etiyopatogenez. *Türkiye Klin J Pediatr Sci Özel Konular*. 2010;6(2):6.
 71. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone S V., Pennington BF. Validity of the executive function theory of attention-deficit/ hyperactivity disorder: A

- meta-analytic review. *Biological Psychiatry*. 2005;57(11):1336–46.
72. Pliszka S, AACAP Work Group on Quality Issues. Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(7):894–921.
 73. Faraone SV, Biederman J. Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 1998;44(10):951–8.
 74. Banaschewski T, Becker K, Döpfner M, Holtmann M, Rösler M, Romanos M. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Current Overview. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(9):149–59.
 75. Sherman DK, McGue MK, Iacono WG. Twin concordance for attention deficit hyperactivity disorder: a comparison of teachers' and mothers' reports. *Am J Psychiatry*. 1997;154(4):532–5.
 76. Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 2019;24(4):562–75.
 77. Ribasés M, Ramos-Quiroga JA, Sánchez-Mora C, Bosch R, Richarte V, Palomar G, et al. Contribution of LPHN3 to the genetic susceptibility to ADHD in adulthood: a replication study. *Genes, Brain Behav*. 2011;10(2):149–57.
 78. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet*. 2009;126(1):51–90.
 79. Bonvicini C, Faraone SV, Scassellati C. Attention-deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and meta-analysis of genetic, pharmacogenetic and biochemical studies. *Mol Psychiatry*. 2016;21(7):872–84.
 80. Faraone SV, Spencer TJ, Madras BK, Zhang-J.Y., Biederman J. Functional effects of dopamine transporter gene genotypes on in vivo dopamine transporter functioning: a meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2014;19(8):880–9.
 81. Franke B, Neale BM, Faraone SV. Genome-wide association studies in ADHD. *Hum Genet*. 2009;126(1):13–50.
 82. Mick E, Todorov A, Smalley S, Hu X, Loo S, Todd RD, et al. Family-Based Genome-Wide Association Scan of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49(9):898-905.e3.
 83. Bacanlı A. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Etiyopatogenezi:

- Genetik. *Turkiye Klin Child Psychiatry - Spec Top.* 2015;1(1):6–11.
84. Tamm L, Barnea-Goraly N, Reiss AL. Diffusion tensor imaging reveals white matter abnormalities in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Psychiatry Res.* 2012;202(2):150–4.
 85. SÜREN S. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Etiyopatogenezi: Beyin Görüntüleme. *Turkiye Klin J Child Psychiatry-Special Top.* 2015;1(1):12–6.
 86. Curatolo P, Paloscia C, D’Agati E, Moavero R, Pasini A. The neurobiology of attention deficit/hyperactivity disorder. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009;13(4):299–304.
 87. Krain AL, Castellanos F. Brain development and ADHD. *Clin Psychol Rev.* 2006;26(4):433–44.
 88. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci.* 2002;3(8):617–28.
 89. Ellison-Wright I, Ellison-Wright Z, Bullmore E. Structural brain change in Attention Deficit Hyperactivity Disorder identified by meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2008;8(1):51.
 90. Rubia K, Alegria A, Brinson H. Imaging the ADHD brain: disorder-specificity, medication effects and clinical translation. *Expert Rev Neurother.* 2014;14(5):519–38.
 91. Arnsten AF. Toward a new understanding of attention-deficit hyperactivity disorder pathophysiology: an important role for prefrontal cortex dysfunction. *CNS Drugs.* 2009;23(Supplement 1):33–41.
 92. Rubia K, Smith AB, Brammer M., Taylor E. Right inferior prefrontal cortex mediates response inhibition while mesial prefrontal cortex is responsible for error detection. *Neuroimage.* 2003;20(1):351–8.
 93. Depue BE, Burgess GC, Willcutt EG, Ruzic L, Banich MT. Inhibitory control of memory retrieval and motor processing associated with the right lateral prefrontal cortex: Evidence from deficits in individuals with ADHD. *Neuropsychologia.* 2010;48(13):3909–17.
 94. Schulz KP, Newcorn JH, Fan J, Tang CY, Halperin JM. Brain Activation Gradients in Ventrolateral Prefrontal Cortex Related to Persistence of ADHD in Adolescent Boys. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2005;44(1):47–

- 54.
95. Arnsten A. Genetics of childhood disorders: XVIII. ADHD, Part. 2: Norepinephrine has a critical modulatory influence on prefrontal cortical function. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39(9):1201–3.
 96. Rubia K, Smith AB, Halari R, Matsukura F, Mohammad M, Taylor E, et al. Disorder-Specific Dissociation of Orbitofrontal Dysfunction in Boys With Pure Conduct Disorder During Reward and Ventrolateral Prefrontal Dysfunction in Boys With Pure ADHD During Sustained Attention. *Am J Psychiatry*. 2009;166(1):83–94.
 97. Erdoğan E. Frontal and Parietal Dysfunction in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *J Clin Psy*. 2002;5(3):145–50.
 98. Rubia K, Halari R, Cubillo A, Mohammad AM, Brammer M, Taylor E. Methylphenidate normalises activation and functional connectivity deficits in attention and motivation networks in medication-naïve children with ADHD during a rewarded continuous performance task. *Neuropharmacology*. 2009;57(7–8):640–52.
 99. Berquin PC, Giedd JN, Jacobsen LK, Hamburger SD, Krain AL, Rapoport JL, et al. Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder: A morphometric MRI study. *Neurology*. 1998;50(4):1087–93.
 100. Czerniak SM, Sikoglu EM, King JA, Kennedy DN, Mick E, Frazier J, et al. Areas of the brain modulated by single-dose methylphenidate treatment in youth with ADHD during task-based fMRI: a systematic review. *Harv Rev Psychiatry*. 2013;21(3):151–62.
 101. Shaw P, Ishii-Takahashi A, Park MT, Devenyi GA, Zibman C, Kasperek S, et al. A multicohort, longitudinal study of cerebellar development in attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Psychol Psychiatry*. 2018;59(10):1114–23.
 102. Wolosin SM, Richardson ME, Hennessey JG, Denckla MB, Mostofsky SH. Abnormal cerebral cortex structure in children with ADHD. *Hum Brain Mapp*. 2009;30(1):175–84.
 103. Vance A, Silk TJ, Casey M, Rinehart NJ, Bradshaw JL, Bellgrove MA, et al. Right parietal dysfunction in children with attention deficit hyperactivity disorder, combined type: a functional MRI study. *Mol Psychiatry*. 2007;12(9):826–32.

104. Schweren LJ, Hartman CA, Heslenfeld DJ, van der Meer D, Franke B, Oosterlaan J, et al. Thinner Medial Temporal Cortex in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and the Effects of Stimulants. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54(8):660–7.
105. Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Diagnosis, Lifespan, Comorbidities, and Neurobiology. *Ambul Pediatr*. 2007;7(1):73–81.
106. Öncü B, Şenol S. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Etiyolojisi: Bütüncül Yaklaşım. *Klin Psikiyatr*. 2002;(5):111–9.
107. Economidou D, Theobald DE, Robbins TW, Everitt BJ, Dalley JW. Norepinephrine and Dopamine Modulate Impulsivity on the Five-Choice Serial Reaction Time Task Through Opponent Actions in the Shell and Core Sub-Regions of the Nucleus Accumbens. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(9):2057–66.
108. Xing B, Li Y-C, Gao W-J. Norepinephrine versus dopamine and their interaction in modulating synaptic function in the prefrontal cortex. *Brain Res*. 2016;1641(Pt B):217–33.
109. Solanto M V. Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention-deficit hyperactivity disorder: a review and integration. *Behav Brain Res*. 1998;94(1):127–52.
110. Connor DF. Preschool attention deficit hyperactivity disorder: a review of prevalence, diagnosis, neurobiology, and stimulant treatment. *J Dev Behav Pediatr*. 2002;23(1 Suppl):S1-9.
111. Connolly JJ, Glessner JT, Kao C, Elia J, Hakonarson H. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and Pharmacotherapy—Past, Present, and Future. *Ther Innov Regul Sci*. 2015;49(5):632–42.
112. Durston S. A review of the biological bases of ADHD: what have we learned from imaging studies? *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2003;9(3):184–95.
113. Koda K, Ago Y, Cong Y, Kita Y, Takuma K, Matsuda T. Effects of acute and chronic administration of atomoxetine and methylphenidate on extracellular levels of noradrenaline, dopamine and serotonin in the prefrontal cortex and striatum of mice. *J Neurochem*. 2010;114(1):259–70.
114. Swanson JM, Flodman P, Kennedy J, Spence MA, Moyzis R, Schuck S, et al. Dopamine genes and ADHD. *Neurosci Biobehav Rev*. 2000;24(1):21–5.

115. Wu J, Xiao H, Sun H, Zou L, Zhu L-Q. Role of dopamine receptors in ADHD: a systematic meta-analysis. *Mol Neurobiol.* 2012;45(3):605–20.
116. Curatolo P, D'Agati E, Moavero R. The neurobiological basis of ADHD. *Ital J Pediatr.* 2010;36(1):79.
117. Quist JF, Barr CL, Schachar R, Roberts W, Malone M, Tannock R, et al. Evidence for the serotonin HTR2A receptor gene as a susceptibility factor in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Mol Psychiatry.* 2000;5(5):537–41.
118. Banerjee E, Nandagopal K. Does serotonin deficit mediate susceptibility to ADHD? *Neurochem Int.* 2015;82:52–68.
119. Zepf FD, Holtmann M, Stadler C, Demisch L, Schmitt M, Wöckel L, et al. Diminished serotonergic functioning in hostile children with ADHD: tryptophan depletion increases behavioural inhibition. *Pharmacopsychiatry.* 2008;41(2):60–5.
120. Hawi Z, Dring M, Kirley A, Foley D, Kent L, Craddock N, et al. Serotonergic system and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a potential susceptibility locus at the 5-HT(1B) receptor gene in 273 nuclear families from a multi-centre sample. *Mol Psychiatry.* 2002;7(7):718–25.
121. Purkayastha P, Malapati A, Yogeewari P, Sriram D. A Review on GABA/Glutamate Pathway for Therapeutic Intervention of ASD and ADHD. *Curr Med Chem.* 2015;22(15):1850–9.
122. Maltezos S, Horder J, Coghlan S, Skirrow C, O'Gorman R, Lavender TJ, et al. Glutamate/glutamine and neuronal integrity in adults with ADHD: a proton MRS study. *Transl Psychiatry.* 2014;4:e373.
123. Wilens TE, Decker MW. Neuronal nicotinic receptor agonists for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: focus on cognition. *Biochem Pharmacol.* 2007;74(8):1212–23.
124. Parisi P, Moavero R, Verrotti A, Curatolo P. Attention deficit hyperactivity disorder in children with epilepsy. *Brain Dev.* 2010;32(1):10–6.
125. Socanski D, Herigstad A, Thomsen PH, Dag A, Larsen TK. Epileptiform abnormalities in children diagnosed with attention deficit/hyperactivity disorder. *Epilepsy Behav.* 2010;19(3):483–6.
126. Cavazzuti GB, Cappella L, Nalin A. Longitudinal Study of Epileptiform EEG Patterns in Normal Children. *Epilepsia.* 1980;21(1):43–55.

127. Kamida A, Shimabayashi K, Oguri M, Takamori T, Ueda N, Koyanagi Y, et al. EEG power spectrum analysis in children with ADHD. *Yonago Acta Med.* 2016;59(2):169–73.
128. Rudo-Hutt AS. Electroencephalography and externalizing behavior: a meta-analysis. *Biol Psychol.* 2015;105:1–19.
129. Lee M-J, Chou M-C, Chou W-J, Huang C-W, Kuo H-C, Lee S-Y, et al. Heavy Metals' Effect on Susceptibility to Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Implication of Lead, Cadmium, and Antimony. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(6).
130. Halmøy A, Klungsøyr K, Skjærven R, Haavik J. Pre- and perinatal risk factors in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 2012;71(5):474–81.
131. Silva D, Colvin L, Hagemann E, Bower C. Environmental risk factors by gender associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics.* 2014;133(1):e14-22.
132. Obel C, Linnet KM, Henriksen TB, Rodriguez A, Järvelin MR, Kotimaa A, et al. Smoking during pregnancy and hyperactivity-inattention in the offspring--comparing results from three Nordic cohorts. *Int J Epidemiol.* 2009;38(3):698–705.
133. Clements CC, Castro VM, Blumenthal SR, Rosenfield HR, Murphy SN, Fava M, et al. Prenatal antidepressant exposure is associated with risk for attention-deficit hyperactivity disorder but not autism spectrum disorder in a large health system. *Mol Psychiatry.* 2015;20(6):727–34.
134. Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren M-C. Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004; 158(12):1113–5.
135. Arnold LE, Bozzolo H, Hollway J, Cook A, DiSilvestro RA, Bozzolo DR, et al. Serum zinc correlates with parent- and teacher- rated inattention in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2005;15(4):628–36.
136. Abbasi K, Beigrezai S, Ghiasvand R, Pourmasoumi M, Mahaki B. Dietary Patterns and Attention Deficit Hyperactivity Disorder Among Iranian Children: A Case-Control Study. *J Am Coll Nutr.* 2019;38(1):76–83.
137. Cortese S, Angriman M, Lecendreux M, Konofal E. Iron and attention

- deficit/hyperactivity disorder: What is the empirical evidence so far? A systematic review of the literature. *Expert Rev Neurother.* 2012;12(10):1227–40.
138. Stern A, Agnew-Blais J, Danese A, Fisher HL, Jaffee SR, Matthews T, et al. Associations between abuse/neglect and ADHD from childhood to young adulthood: A prospective nationally-representative twin study. *Child Abuse Negl.* 2018;81:274–85.
 139. Famularo R, Kinscherff R, Fenton T. Psychiatric diagnoses of maltreated children: preliminary findings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1992;31(5):863–7.
 140. O'Connor TG, Rutter M. Attachment disorder behavior following early severe deprivation: extension and longitudinal follow-up. English and Romanian Adoptees Study Team. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2000;39(6):703–12.
 141. Rutter M, Kreppner J, Croft C, Murin M, Colvert E, Beckett C, et al. Early adolescent outcomes of institutionally deprived and non-deprived adoptees. III. Quasi-autism. *J Child Psychol Psychiatry.* 2007;48(12):1200–7.
 142. Ellis B, Nigg J. Parenting practices and attention-deficit/hyperactivity disorder: new findings suggest partial specificity of effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2009;48(2):146–54.
 143. Biederman J, Milberger S, Faraone S V., Kiely K, Guite J, Mick E, et al. Family-Environment Risk Factors for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Test of Rutter's Indicators of Adversity. *Arch Gen Psychiatry.* 1995;52(6):464–70.
 144. Johnston C, Mash EJ, Miller N, Ninowski JE. Parenting in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Clin Psychol Rev.* 2012;32(4):215–28.
 145. Werenberg Dreier J, Nybo Andersen A-M, Hvolby A, Garne E, Kragh Andersen P, Berg-Beckhoff G. Fever and infections in pregnancy and risk of attention deficit/hyperactivity disorder in the offspring. *J Child Psychol Psychiatry.* 2016;57(4):540–8.
 146. Nielsen PR, Benros ME, Dalsgaard S. Associations Between Autoimmune Diseases and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2017;56(3):234-240.e1.

147. PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20418468>. 2 Kasım 2019 tarihinde ulaşılmıştır.
148. Spetie L, Arnold EL. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. In: Martin A, Bloch MH, Volkmar FR. Lewis's Child And Adolescent Psychiatry A Comprehensive Textbook. 5th Edition. Philadelphia, Pa, USA: Lippincott Williams and Wilkins. 2018;1008.
149. Weiss M WG. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Lewis M, ed. Child and Adolescent Psychiatry a Comprehensive Textbook. 3rd edition. Philadelphia, Pa, USA: Lippincott Williams and Wilkins. 2002;645–651.
150. Barkley RA. Primary Symptoms, Diagnostic Criteria, Prevalence, and Gender Differences. In: Barkley RA ed. A Handbook for Diagnosis and Treatment. Third Edition. New York: Guilford Publications. Guilford Press; 2006;75–121.
151. DeWolfe N, Byrne JM, Bawden HN. ADHD in preschool children: parent-rated psychosocial correlates. Dev Med Child Neurol. 2000;42(12):825–30.
152. DeNisco S, Tiago C, Kravitz C. Evaluation and treatment of pediatric adhd. Nurse Pract. 2005;30(8):4.
153. PubMed - NCBI. from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194547>. 17 Kasım 2019 tarihinde ulaşılmıştır.
154. PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1938790>. 13 Kasım 2019 tarihinde ulaşılmıştır.
155. World Health Organization(WHO). The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Description and Diagnostic Guidelines : World Health Organization(WHO) : 9789241544221. Geneva: World Health Organization(WHO); 1993;248.
156. Ercan ES, Avcı A, Mukaddes NM, Semerci B, Şenol S, Yazgan Y. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Klinik Uygulama Kılavuzu. Türkiye. 2008.
157. Snow JB, Sapp GL. WISC-III subtest patterns of ADHD and normal samples. Psychol Rep. 2000;87((3 pt 1)):759–65.
158. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA). Differential Diagnosis and Comorbid Disorders. In: Canadian ADHD Practice Guidelines. 4th Edition. Toronto: CADDRA. 2018;14–32.
159. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance

- (CADDRA). Canadian ADHD Practice Guidelines. 3rd ed. Toronto ON; CADDRA. 2011.
160. Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW, Corners CK, Emslie GJ, Jensen PS, et al. The Texas children's medication algorithm project: Revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(6):642–57.
 161. Connor DF, Edwards G, Fletcher KE, Baird J, Barkley RA, Steingard RJ. Correlates of comorbid psychopathology in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42(2):193–200.
 162. Wilens TE, Biederman J, Brown S, Tanguay S, Monuteaux MC, Blake C, et al. Psychiatric Comorbidity and Functioning in Clinically Referred Preschool Children and School-Age Youths with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41(3):262–8.
 163. Barkley RA. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Clinical Handbook, 3rd ed. New York: Guilford. 2005.
 164. Byun H, Yang J, Lee M, Jang W, Yang JW, Kim JH, et al. Psychiatric comorbidity in Korean children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder: Psychopathology according to subtype. *Yonsei Med J*. 2006;47(1):113–21.
 165. Erskine HE, Norman RE, Ferrari AJ, Chan GCK, Copeland WE, Whiteford HA, et al. Long-Term Outcomes of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Conduct Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016;55(10):841–50.
 166. Reale L, Bartoli B, Cartabia M, Zanetti M, Costantino MA, Canevini MP, et al. Comorbidity prevalence and treatment outcome in children and adolescents with ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017;26(12):1443–57.
 167. PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22420012>. 3 Aralık 2019 tarihinde ulaşılmıştır.
 168. Molina BSG, Hinshaw SP, Swanson JM, Arnold LE, Vitiello B, Jensen PS, et al. The MTA at 8 years: Prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(5):484–500.
 169. Wolraich M, Brown L, Brown RT, DuPaul G, Earls M, Feldman HM, et al.

- ADHD: Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/ hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2011;128(5):1007–22.
170. Sonuga-Barke EJ, Brandeis D, Cortese S, Daley D, Ferrin M, Holtmann M, et al. Nonpharmacological interventions for ADHD: Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *Am J Psychiatry*. 2013;170(3):275–89.
 171. Faraone S V., Biederman J, Spencer TJ, Aleardi M. Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis. *MedGenMed*. 2006;8(4).
 172. Geller D, Donnelly C, Lopez F, Rubin R, Newcorn J, Sutton V, et al. Atomoxetine treatment for pediatric patients with attention-deficit/ hyperactivity disorder with comorbid anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(9):1119–27.
 173. Mukaddes NM, Abali O. Venlafaxine in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2004;58(1):92–5.
 174. Sibley MH, Kuriyan AB, Evans SW, Waxmonsky JG, Smith BH. Pharmacological and psychosocial treatments for adolescents with ADHD: An updated systematic review of the literature. *Clin Psychol Rev*. 2014;34(3):218–32.
 175. Kollins SH, Jain R, Brams M, Segal S, Findling RL, Wigal SB, et al. Clonidine extended-release tablets as add-on therapy to psychostimulants in children and adolescents with ADHD. *Pediatrics*. 2011;127(6).
 176. Wilens TE, Bukstein O, Brams M, Cutler AJ, Childress A, Rugino T, et al. A controlled trial of extended-release guanfacine and psychostimulants for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(1).
 177. Gevensleben H, Holl B, Albrecht B, Schlamp D, Kratz O, Studer P, et al. Distinct EEG effects related to neurofeedback training in children with ADHD: A randomized controlled trial. *Int J Psychophysiol*. 2009;74(2):149–57.
 178. Neudecker C, Mewes N, Reimers AK, Woll A. Exercise Interventions in Children and Adolescents With ADHD: A Systematic Review. *J Atten Disord*. 2019;23(4):307–24.

179. Searight HR, Robertson K, Smith T, Perkins S, Searight BK. Complementary and Alternative Therapies for Pediatric Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Descriptive Review. *ISRN Psychiatry*. 2012;2012:1–8.
180. Li S, Yu B, Zhou D, He C, Kang L, Wang X, et al. Acupuncture for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane database Syst Rev*. 2011;(4):CD007839.
181. Karpouzis F, Bonello R, Pollard H. Chiropractic care for paediatric and adolescent Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A systematic review. *Chiropr Osteopat*. 2010;18.
182. Lee PC, Niew WI, Yang HJ, Chen VCH, Lin KC. A meta-analysis of behavioral parent training for children with attention deficit hyperactivity disorder. *Res Dev Disabil*. 2012;33(6):2040–9.
183. Pelham WE, Fabiano GA. Evidence-based psychosocial treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2008;37(1):184–214.
184. Inagami T, Nakamaru M, Mizuno K, Higashimori K. Conceptual evolution of renin research. *Clin Exp Hypertens A*. 1988;10(6):1129–39.
185. Fyhrquist F, Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. *J Intern Med*. 2008;264(3):224–36.
186. Baltatu O, Bader M. Brain Renin-Angiotensin System. *Neuroendocrinology*. 2003;78(5):253–9.
187. Dzau VJ. Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease a unifying hypothesis. *Hypertension*. 2001;37(4):1047–52.
188. Dzau VJ, Bernstein K, Celermajer D, Cohen J, Dahlöf B, Deanfield J, et al. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: Manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol*. 2001;88(9 SUPPL. 1):1–20.
189. Goodfriend TL, Elliott ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med*. 1996;334(25):1649–54.
190. Guimond M-O, Gallo-Payet N. The Angiotensin II Type 2 Receptor in Brain Functions: An Update. *Int J Hypertens*. 2012;2012:351758.
191. Hildebrand D, Merkel P, Eggers LF, Schlüter H. Proteolytic Processing of Angiotensin-I in Human Blood Plasma. *PLoS One*. 2013;8(5).
192. Urata H, Nishimura H, Ganten D. Chymase-dependent angiotensin II

- forming system in humans. *Am J Hypertens*. 1996;9(3):277–84.
193. Welches WR, Brosnihan KB, Ferrario CM. A comparison of the properties and enzymatic activities of three angiotensin processing enzymes: angiotensin converting enzyme, prolyl endopeptidase and neutral endopeptidase 24.11. *Life Sci*. 1993;52(18):1461–80.
 194. Jackman HL, Massad MG, Sekosan M, Tan F, Brovkovich V, Marcic BM, et al. Angiotensin 1-9 and 1-7 release in human heart: role of cathepsin A. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2002;39(5):976–81.
 195. S.A. Capettini L, Montecucco F, Mach F, Stergiopulos N, A.S. Santos R, F. da Silva R. Role of Renin-Angiotensin System in Inflammation, Immunity and Aging. *Curr Pharm Des*. 2012;18(7):963–70.
 196. Kranzhöfer R, Browatzki M, Schmidt J, Kübler W. Angiotensin II activates the proinflammatory transcription factor nuclear factor- κ B in human monocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;257(3):826–8.
 197. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*. 2002;82(1):47–95.
 198. Campbell-Boswell M, Robertson AL. Effects of angiotensin II and vasopressin on human smooth muscle cells in vitro. *Exp Mol Pathol*. 1981;35(2):265–76.
 199. Gard PR, Naylor C, Ali S, Partington C. Blockade of pro-cognitive effects of angiotensin IV and physostigmine in mice by oxytocin antagonism. *Eur J Pharmacol*. 2012;683(1–3):155–60.
 200. Wright JW, Harding JW. The brain renin-angiotensin system: A diversity of functions and implications for CNS diseases. *Pflugers Arch Eur J Physiol*. 2013;465(1):133–51.
 201. Velez JCQ, Ryan KJ, Harbeson CE, Bland AM, Budisavljevic MN, Arthur JM, et al. Angiotensin I is largely converted to angiotensin (1-7) and angiotensin (2-10) by isolated rat glomeruli. *Hypertension*. 2009;53(5):790–7.
 202. Ryan US, Ryan JW, Whitaker C, Chiu A. Localization of angiotensin converting enzyme (kininase II). II. Immunocytochemistry and immunofluorescence. *Tissue Cell*. 1976;8(1):125–45.
 203. Griendling KK, Ushio-Fukai M, Lassègue B, Alexander RW. Angiotensin II signaling in vascular smooth muscle: New concepts. *Hypertension*.

- 1997;29(1 II):366–73.
204. Padia SH, Kemp BA, Howell NL, Fournie-Zaluski MC, Roques BP, Carey RM. Conversion of renal angiotensin II to angiotensin III is critical for AT2 receptor-mediated natriuresis in rats. *Hypertension*. 2008;51(2 PART 2):460–5.
205. Hussain M, Awan FR. Hypertension regulating angiotensin peptides in the pathobiology of cardiovascular disease. *Clin Exp Hypertens*. 2018;40(4):344–52.
206. Mifune M, Sasamura H, Shimizu-Hirota R, Miyazaki H, Saruta T. Angiotensin II Type 2 receptors stimulate collagen synthesis in cultured vascular smooth muscle cells. *Hypertension*. 2000;36(5):845–50.
207. Cao L, Chen Y, Lu L, Liu Y, Wang Y, Fan J, et al. Angiotensin II upregulates fibroblast-myofibroblast transition through Cx43-dependent CaMKII and TGF- β 1 signaling in neonatal rat cardiac fibroblasts. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2018;50(9):843–52.
208. Mima A, Matsubara T, Arai H, Abe H, Nagai K, Kanamori H, et al. Angiotensin II-dependent Src and Smad1 signaling pathway is crucial for the development of diabetic nephropathy. *Lab Investig*. 2006;86(9):927–39.
209. Igarashi M, Hirata A, Nozaki H, Kadomoto-Antsuki Y, Tominaga M. Role of angiotensin II type-1 and type-2 receptors on vascular smooth muscle cell growth and glucose metabolism in diabetic rats. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;75(3):267–77.
210. Steckelings UM, Bottari SP, Unger T. Angiotensin receptor subtypes in the brain. *Trends Pharmacol Sci*. 1992;13(C):365–8.
211. Davisson RL, Oliverio MI, Coffman TM, Sigmund CD. Divergent functions of angiotensin II receptor isoforms in the brain. *J Clin Invest*. 2000;106(1):103–6.
212. Sasaki K, Yamano Y, Bardhan S, Iwai N, Murray JJ, Hasegawa M, et al. Cloning and expression of a complementary DNA encoding a bovine adrenal angiotensin II type-1 receptor. *Nature*. 1991;351(6323):230–3.
213. Richards EM, Raizada MK, Gelband CH, Sumners C. Angiotensin II type I receptor-modulated signaling pathways in neurons. *Mol Neurobiol*. 1999;19(1):25–41.
214. Kambayashi Y, Bardhan S, Takahashi K, Tsuzuki S, Inui H, Hamakubo T, et

- al. Molecular cloning of a novel angiotensin II receptor isoform involved in phosphotyrosine phosphatase inhibition. *J Biol Chem.* 1993;268(33):24543–6.
215. Nakajima M, Mukoyama M, Pratt RE, Horiuchi M, Dzau VJ. Cloning of cDNA and analysis of the gene for mouse angiotensin II type 2 receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;197(2):393–9.
 216. Allen A, Zhuo J, Mendelsohn F. Localization and function of angiotensin AT1 receptors. *Am J Hypertens.* 2000;13(1):S31–8.
 217. Phillips IM. Functions of Angiotensin in the Central Nervous System. *Annu Rev Physiol.* 1987;49(1):413–33.
 218. Miura S. Angiotensin II receptor research. *Curr Pharm Des.* 2013;19(17):2979–80.
 219. Linares A, Couling LE, Carrera EJ, Speth RC. Receptor autoradiography protocol for the localized visualization of angiotensin ii receptors. *J Vis Exp.* 2016;2016(112).
 220. Yamada T, Akishita M, Pollman MJ, Gibbons GH, Dzau VJ, Horiuchi M. Angiotensin II type 2 receptor mediates vascular smooth muscle cell apoptosis and antagonizes angiotensin II type 1 receptor action: an in vitro gene transfer study. *Life Sci.* 1998;63(19):PL289-95.
 221. Porter A. The Role of the Neurokinin-1 Receptor in Behaviour and Cognition: an interaction with the Brain Renin Angiotensin System and its implications for Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Dr thesis, UCL (University Coll London). 2015.
 222. Marley PD, Bunn SJ, Wan DCC, Allen AM, Mendelsohn FAO. Localization of angiotensin II binding sites in the bovine adrenal medulla using a labelled specific antagonist. *Neuroscience.* 1989;28(3):777–87.
 223. Allen AM, Moeller I, Jenkins TA, Zhuo J, Aldred GP, Chai SY, et al. Angiotensin receptors in the nervous system. *Brain Res Bull.* 1998;47(1):17–28.
 224. Oldfield BJ, Allen AM, Hards DK, McKinley MJ, Schlawe I, Mendelsohn FAO. Distribution of angiotensin II receptor binding in the spinal cord of the sheep. *Brain Res.* 1994;650(1):40–8.
 225. Tsutsumi K, Saavedra JM. Characterization and development of angiotensin II receptor subtypes (AT1 and AT2) in rat brain. *Am J Physiol.* 1991;261(1

Pt 2):R209-16.

226. Shanmugam S, Sandberg K. Ontogeny of angiotensin II receptors. *Cell Biol Int.* 1996;20(3):169–76.
227. Allen AM, Paxinos G, McKinley MJ, Chai SY, Mendelsohn FAO. Localization and characterization of angiotensin II receptor binding sites in the human basal ganglia, thalamus, midbrain pons, and cerebellum. *J Comp Neurol.* 1991;312(2):291–8.
228. Reagan LP, Flanagan-Cato LM, Yee DK, Ma LY, Sakai RR, Fluharty SJ. Immunohistochemical mapping of angiotensin type 2 (AT₂) receptors in rat brain. *Brain Res.* 1994;662(1–2):45–59.
229. Gelband CH, Sumners C, Lu D, Raizada MK. Angiotensin receptors and norepinephrine neuromodulation: implications of functional coupling. *Regul Pept.* 1998;73(3):141–7.
230. Medelsohn FAO, Jenkins TA, Berkovic SF. Effects of angiotensin II on dopamine and serotonin turnover in the striatum of conscious rats. *Brain Res.* 1993;613(2):221–9.
231. Labandeira-García JL, Garrido-Gil P, Rodríguez-Pallares J, Valenzuela R, Borrajo A, Rodríguez-Perez AI. Brain renin-angiotensin system and dopaminergic cell vulnerability. *Front Neuroanat.* 2014;8:67.
232. Pan H-L. Brain angiotensin II and synaptic transmission. *Neuroscientist.* 2004;10(5):422–31.
233. Xing J, Lu J, Li J. Angiotensin II inhibits GABAergic synaptic transmission in dorsolateral periaqueductal gray neurons. *Neurosci Lett.* 2009;455(1):8–13.
234. Spinedi E, Negro Vilar A. Angiotensin II and ACTH release: Site of action and potency relative to corticotropin releasing factor and vasopressin. *Neuroendocrinology.* 1983;37(6):446–53.
235. Yoshida T, Semprun-Prieto L, Wainford RD, Sukhanov S, Kapusta DR, Delafontaine P. Angiotensin II reduces food intake by altering orexigenic neuropeptide expression in the mouse hypothalamus. *Endocrinology.* 2012;153(3):1411–20.
236. Yugandhar VG, Clark MA. Angiotensin III: A physiological relevant peptide of the renin angiotensin system. *Peptides.* 2013;46:26–32.
237. Harding JW, Felix D. Angiotensin-sensitive neurons in the rat

- paraventricular nucleus: relative potencies of angiotensin II and angiotensin III. *Brain Res.* 1987;410(1):130–4.
238. Fink GD, Bruner CA. Hypertension during chronic peripheral and central infusion of angiotensin III. *Am J Physiol.* 1985;249(2 Pt 1):E201-8.
 239. Blume A, Undeutsch C, Zhao Y, Kaschina E, Culman J, Unger T. ANG III induces expression of inducible transcription factors of AP-1 and Krox families in rat brain. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* 2005;289(3 58-3).
 240. Clark MA, Tran H, Nguyen C. Angiotensin III stimulates ERK1/2 mitogen-activated protein kinases and astrocyte growth in cultured rat astrocytes. *Neuropeptides.* 2011;45(5):329–35.
 241. Clark MA, Nguyen C, Tran H. Angiotensin III induces C-jun N-terminal kinase leading to proliferation of rat astrocytes. *Neurochem Res.* 2012;37(7):1475–81.
 242. Wright JW, Harding JW. Important roles for angiotensin III and IV in the brain renin- angiotensin system. *Brain Res Rev.* 1997;25(1):96–124.
 243. Kehoe PG, Hibbs E, Palmer LE, Miners JS. Angiotensin-III is Increased in Alzheimer’s Disease in Association with Amyloid- β and Tau Pathology. *J Alzheimer’s Dis.* 2017;58(1):203–14.
 244. Karnik SS, Singh KD, Tirupula K, Unal H. Significance of angiotensin 1–7 coupling with MAS1 receptor and other GPCRs to the renin-angiotensin system: IUPHAR Review 22. *Br J Pharmacol.* 2017;174(9):737–53.
 245. Ren L, Lu X, Danser AHJ. Revisiting the Brain Renin-Angiotensin System—Focus on Novel Therapies. *Curr Hypertens Rep.* 2019;21(4).
 246. Ho JK, Nation DA. Cognitive benefits of angiotensin IV and angiotensin-(1–7): A systematic review of experimental studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;92:209–25.
 247. De Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, Unger T. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev.* 2000;52(3):415–72.
 248. Chai SY, Bastias MA, Clune EF, Matsacos DJ, Mustafa T, Lee JH, et al. Distribution of angiotensin IV binding sites (AT4 receptor) in the human forebrain, midbrain and pons as visualised by in vitro receptor autoradiography. *J Chem Neuroanat.* 2000;20(3–4):339–48.

249. Harding JW, Cook VI, Miller-Wing A V, Hanesworth JM, Sardinia MF, Hall KL, et al. Identification of an AII(3-8) [AIV] binding site in guinea pig hippocampus. *Brain Res.* 1992;583(1-2):340-3.
250. Wright JW, Harding JW. The angiotensin AT4 receptor subtype as a target for the treatment of memory dysfunction associated with Alzheimer's disease. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.* 2008;9(4):226-37.
251. Braszko JJ. Involvement of D1 dopamine receptors in the cognitive effects of angiotensin IV and des-Phe6 angiotensin IV. *Peptides.* 2004;25(7):1195-203.
252. Braszko JJ. D2 dopamine receptor blockade prevents cognitive effects of Ang IV and des-Phe6 Ang IV. *Physiol Behav.* 2006;88(1-2):152-9.
253. Villela DC, Passos-Silva DG, Santos RAS. Alamandine: A new member of the angiotensin family. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014;23(2):130-4.
254. Lautner RQ, Villela DC, Fraga-Silva RA, Silva N, Verano-Braga T, Costa-Fraga F, et al. Discovery and characterization of alamandine: A novel component of the renin-angiotensin system. *Circ Res.* 2013;112(8):1104-11.
255. Zhang L, Taylor N, Xie Y, Ford R, Johnson J, Paulsen JE, et al. Cloning and expression of MRG receptors in macaque, mouse, and human. *Mol Brain Res.* 2005;133(2):187-97.
256. Uchiyama T, Okajima F, Mogi C, Tobo A, Tomono S, Sato K. Alamandine reduces leptin expression through the c-Src/p38 MAP kinase pathway in adipose tissue. Bader M, editor. *PLoS One.* 2017;12(6):e0178769.
257. Liu Y, Yang FC, Okuda T, Dong X, Zylka MJ, Chen CL, et al. Mechanisms of compartmentalized expression of Mrg class G-protein-coupled sensory receptors. *J Neurosci.* 2008;28(1):125-32.
258. Thorrez L, Laudadio I, Van Deun K, Quintens R, Hendrickx N, Granvik M, et al. Tissue-specific disallowance of housekeeping genes: The other face of cell differentiation. *Genome Res.* 2011;21(1):95-105.
259. Schleifenbaum J. Alamandine and Its Receptor MrgD Pair Up to Join the Protective Arm of the Renin-Angiotensin System. *Front Med.* 2019;6:107.
260. Oliveira AC, Melo MB, Motta-Santos D, Peluso AA, Souza-Neto F, Da Silva RF, et al. Genetic deletion of the alamandine receptor mrgd leads to dilated cardiomyopathy in mice. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 2019;316(1):H123-33.

261. Liu C, Yang CX, Chen XR, Liu BX, Li Y, Wang XZ, et al. Alamandine attenuates hypertension and cardiac hypertrophy in hypertensive rats. *Amino Acids*. 2018;50(8):1071–81.
262. Marshall AC, Pirro NT, Rose JC, Diz DI, Chappell MC. Evidence for an angiotensin-(1-7) neuropeptidase expressed in the brain medulla and CSF of sheep. *J Neurochem*. 2014;130(2):313–23.
263. Phillips MI, De Oliveira EM. Brain renin angiotensin in disease. *J Mol Med*. 2008;86(6):715–22.
264. Bader M, Ganten D. Update on tissue renin-angiotensin systems. *J Mol Med*. 2008;86(6):615–21.
265. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res*. 2000;87(5).
266. Alhenc-Gelas F, Bouby N, Girolami J-P. Kallikrein/K1, Kinins, and ACE/Kininase II in Homeostasis and in Disease Insight From Human and Experimental Genetic Studies, Therapeutic Implication. *Front Med*. 2019;6:136.
267. Saavedra JM, Chevillard C. Angiotensin-converting enzyme is present in the subfornical organ and other circumventricular organs of the rat. *Neurosci Lett*. 1982;29(2):123–7.
268. Whiting P, Nava S, Mozley L, Eastham H, Poat J. Expression of angiotensin converting enzyme mRNA in rat brain. *Brain Res Mol Brain Res*. 1991;11(1):93–6.
269. Arregui A, Barer GR. Chronic Hypoxia in Rats: Alterations of Striato-nigral Angiotensin Converting Enzyme, GABA and Glutamic Acid Decarboxylase. *J Neurochem*. 1980;34(3):740–3.
270. Saavedra JM, Fernandez-Pardal J, Chevillard C. Angiotensin-converting enzyme in discrete areas of the rat forebrain and pituitary gland. *Brain Res*. 1982;245(2):317–25.
271. Schweisfurth H, Schiöberg-Schiegnitz S, Kuhn W, Parusel B. Angiotensin I converting enzyme in cerebrospinal fluid of patients with neurological diseases. *Klin Wochenschr*. 1987;65(20):955–8.
272. Malek-Ahmadi P. Substance P and neuropsychiatric disorders: An overview. *Neurosci Biobehav Rev*. 1992;16(3):365–9.

273. Mărginean CO, Bănescu C, Duicu C, Voidăzan S, Mărginean C. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in nutritional disorders in children. *Eur J Nutr.* 2015;54(8):1245–54.
274. Basmadjian OM, Occhieppo VB, Marchese NA, Baiardi G, Bregonzio C. Brain Angiotensin II Involvement in Chronic Mental Disorders. *Protein Pept Lett.* 2017;24(9).
275. Gao Q, Jiang T, Zhao HR, Wu L, Tian YY, Ou Z, et al. Activation of Autophagy Contributes to the Angiotensin II-Triggered Apoptosis in a Dopaminergic Neuronal Cell Line. *Mol Neurobiol.* 2016;53(5):2911–9.
276. Young E. HPA Axis in Depression and Anxiety. Univ Michigan Ann Arbor, Ann Arbor, MI, United States. 2005.
277. Vreeburg SA, Hoogendijk WJG, Van Pelt J, DeRijk RH, Verhagen JCM, Van Dyck R, et al. Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: Results from a large cohort study. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66(6):617–26.
278. Jezova D, Ochedalski T, Kiss A, Aguilera G. Brain Angiotensin II Modulates Sympathoadrenal and Hypothalamic Pituitary Adrenocortical Activation during Stress. *J Neuroendocrinol.* 2008;10(1):67–72.
279. Shekhar A, Johnson PL, Sajdyk TJ, Fitz SD, Keim SR, Kelley PE, et al. Angiotensin-II is a putative neurotransmitter in lactate-induced panic-like responses in rats with disruption of GABAergic inhibition in the dorsomedial hypothalamus. *J Neurosci.* 2006;26(36):9205–15.
280. Marvar PJ, Goodman J, Fuchs S, Choi DC, Banerjee S, Ressler KJ. Angiotensin type 1 receptor inhibition enhances the extinction of fear memory. *Biol Psychiatry.* 2014;75(11):864–72.
281. Rammal H, Bouayed J, Younos C, Soulimani R. Evidence that oxidative stress is linked to anxiety-related behaviour in mice. *Brain Behav Immun.* 2008;22(8):1156–9.
282. Fan X, Song X, Zhao M, Jarskog LF, Natarajan R, Shukair N, et al. The effect of adjunctive telmisartan treatment on psychopathology and cognition in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2017;136(5):465–72.
283. O'Connor AT, Trivedi M, Clark M. Regulation of the Dopamine D4 Receptor by Angiotensin II in Rat Astrocytes | The FASEB Journal. 2017; 31(1).

284. Gard PR. Angiotensin as a target for the treatment of Alzheimer's disease, anxiety and depression. *Expert Opin Ther Targets*. 2004;8(1):7–14.
285. Xie W, Zhu D, Ji L, Tian M, Xu C, Shi J. Angiotensin-(1-7) improves cognitive function in rats with chronic cerebral hypoperfusion. *Brain Res*. 2014;1573:44–53.
286. Bild W, Ciobica A. Angiotensin-(1-7) central administration induces anxiolytic-like effects in elevated plus maze and decreased oxidative stress in the amygdala. *J Affect Disord*. 2013;145(2):165–71.
287. Kangussu LM, Almeida-Santos AF, Bader M, Alenina N, Fontes MAÔP, Santos RAS, et al. Angiotensin-(1-7) attenuates the anxiety and depression-like behaviors in transgenic rats with low brain angiotensinogen. *Behav Brain Res*. 2013;257:25–30.
288. Ghanizadeh A, Akhondzadeh S, Hormozi M, Makarem A, Abotorabi-Zarchi M, Firoozabadi A. Glutathione-Related Factors and Oxidative Stress in Autism, A Review. *Curr Med Chem*. 2012;19(23):4000–5.
289. Baskan NM, Basaran A, Yenilmez C, Kurt H, Ozdemir F, Gunes HV, et al. Investigation of association between angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism frequency in Turkish patients with schizophrenia. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2010;14(6):753–7.
290. Zubenko GS, Volicer L, Direnfeld LK, Freeman M, Langlais PJ, Nixon RA. Cerebrospinal fluid levels of angiotensin-converting enzyme in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Brain Res*. 1985;328(2):215–21.
291. Wahlbeck K, Rimón R, Fyhrquist F. Elevated angiotensin-converting enzyme (kininase II) in the cerebrospinal fluid of neuroleptic-treated schizophrenic patients. *Schizophr Res*. 1993;9(1):77–82.
292. Babior BM. NADPH oxidase. *Curr Opin Immunol*. 2004;16(1):42–7.
293. Cross AR, Segal AW. The NADPH oxidase of professional phagocytes - Prototype of the NOX electron transport chain systems. *Biochim Biophys Acta - Bioenerg*. 2004;1657(1):1–22.
294. Bedard K, Krause KH. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2007;87(1):245–313.
295. Garrido AM, Griendling KK. NADPH oxidases and angiotensin II receptor

- signaling. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;302(2):148–58.
296. Gavazzi G, Deffert C, Trocme C, Schäppi M, Herrmann FR, Krause KH. NOX1 deficiency protects from aortic dissection in response to angiotensin II. *Hypertension*. 2007;50(1):189–96.
 297. Nayernia Z, Jaquet V, Krause KH. New insights on NOX enzymes in the central nervous system. *Antioxidants Redox Signal*. 2014;20(17):2815–37.
 298. Sorce S, Krause KH. NOX enzymes in the central nervous system: From signaling to disease. *Antioxidants Redox Signal*. 2009;11(10):2481–504.
 299. Ibi M, Matsuno K, Shiba D, Katsuyama M, Iwata K, Kakehi T, et al. Reactive oxygen species derived from NOX1/NADPH oxidase enhance inflammatory pain. *J Neurosci*. 2008;28(38):9486–94.
 300. Pao M, Wiggs EA, Anastacio MM, Hyun J, DeCarlo ES, Miller JT, et al. Cognitive Function in Patients with Chronic Granulomatous Disease: A Preliminary Report. *Psychosomatics*. 2004;45(3):230–4.
 301. Kishida KT, Hoeffler CA, Hu D, Pao M, Holland SM, Klann E. Synaptic plasticity deficits and mild memory impairments in mouse models of chronic granulomatous disease. *Mol Cell Biol*. 2006;26(15):5908–20.
 302. Hidalgo C, Carrasco MA, Muñoz P, Núñez MT. A role for reactive oxygen/nitrogen species and iron on neuronal synaptic plasticity. *Antioxidants Redox Signal*. 2007;9(2):245–55.
 303. Infanger DW, Sharma R V., Davisson RL. NADPH oxidases of the brain: Distribution, regulation, and function. *Antioxidants Redox Signal*. 2006;8(9–10):1583–96.
 304. Inaba S, Iwai M, Furuno M, Tomono Y, Kanno H, Senba I, et al. Continuous activation of renin-angiotensin system impairs cognitive function in renin/angiotensinogen transgenic mice. *Hypertension*. 2009;53(2):356–62.
 305. Gingrich JA. Oxidative stress is the new stress. *Nat Med*. 2005;11(12):1281–2.
 306. Hovatta I, Tennant RS, Helton R, Marr RA, Singer O, Redwine JM, et al. Glyoxalase 1 and glutathione reductase 1 regulate anxiety in mice. *Nature*. 2005;438(7068):662–6.
 307. Masood A, Nadeem A, Mustafa SJ, O'Donnell JM. Reversal of oxidative stress-induced anxiety by inhibition of phosphodiesterase-2 in mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;326(2):369–79.

308. Seo JS, Park JY, Choi J, Kim TK, Shin JH, Lee JK, et al. NADPH oxidase mediates depressive behavior induced by chronic stress in mice. *J Neurosci.* 2012;32(28):9690–9.
309. Schiavone S, Neri M, Mhillaj E, Morgese MG, Cantatore S, Bove M, et al. The NADPH oxidase NOX2 as a novel biomarker for suicidality: Evidence from human post mortem brain samples. *Transl Psychiatry.* 2016;6(5).
310. Tarafdar A, Pula G. The role of NADPH oxidases and oxidative stress in neurodegenerative disorders. *Int J Mol Sci.* 2018;19(12).
311. Conners CK. Clinical use of rating scales in diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Clin North Am.* 1999;46(5):857–70.
312. Dereboy C, Senol S, Sener S, Dereboy F. Validation of the Turkish versions of the short-form Conners' teacher and parent rating scales. *Turk Psikiyatri Derg.* 2007; 18(1):48-58
313. Ismail M. The Relationship Between Dairy Product Consumption and Cognitive Performance in a Group of Community-dwelling Healthy Older Adults. *Electron Thesis Diss Repos.* 2015;
314. PEBL WIKI. http://pebl.sourceforge.net/wiki/index.php/Memory_Span. 5 Ocak 2020 tarihinde ulaşılmıştır.
315. Hrenak J, Paulis L, Simko F. Angiotensin A/Alamandine/MrgD axis: Another clue to understanding cardiovascular pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2016;17(7).
316. Altenhöfer S, Kleikers PWM, Radermacher KA, Scheurer P, Hermans JJR, Schiffers P, et al. The NOX toolbox: Validating the role of NADPH oxidases in physiology and disease. *Cell Mol Life Sci.* 2012;69(14):2327–43.
317. Cesari M, Rossi GP, Pessina AC. Biological properties of the angiotensin peptides other than angiotensin II: Implications for hypertension and cardiovascular diseases. *J Hypertens.* 2002;20(5):793–9.
318. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Rupérez M, Esteban V, Suzuki Y, Mezzano S, et al. Role of the renin-angiotensin system in vascular diseases: Expanding the field. *Hypertension.* 2001;38(6):1382–7.
319. Xi Y yan, Liu B, Yang L xia, Kuang C wei, Guo R wei. Changes in levels of angiotensin II and its receptors in a model of inverted stress-induced cardiomyopathy. *Eur J Med Res.* 2014;19(1):54.

320. Muñoz-Durango N, Fuentes CA, Castillo AE, González-Gómez LM, Vecchiola A, Fardella CE, et al. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system beyond blood pressure regulation: Molecular and cellular mechanisms involved in end-organ damage during arterial hypertension. *Int J Mol Sci.* 2016;17(7).
321. Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomed Pharmacother.* 2017;94:317–25.
322. Catt KJ, Zimmet PZ, Cain MD, Cran E, Best JB, Coghlan JP. Angiotensin II Blood-Levels in Human Hypertension. *Lancet.* 1971;297(7697):459–64.
323. Khoury NM, Marvar PJ, Gillespie CF, Wingo A, Schwartz A, Bradley B, et al. The renin-angiotensin pathway in posttraumatic stress disorder: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers are associated with fewer traumatic stress symptoms. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(6):849–55.
324. Saavedra JM, Sánchez-Lemus E, Benicky J. Blockade of brain angiotensin II AT1 receptors ameliorates stress, anxiety, brain inflammation and ischemia: Therapeutic implications. *Psychoneuroendocrinology.* 2011;36(1):1–18.
325. Sayal K, Prasad V, Daley D, Ford T, Coghill D. ADHD in children and young people: prevalence, care pathways, and service provision. *The Lancet Psychiatry.* 2018;5(2):175–86.
326. Skounti M, Philalithis A, Galanakis E. Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. *Eur J Pediatr.* 2007;166(2):117–23.
327. Mental health in the United States: Prevalence of diagnosis and medication treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder - United States, 2003. *J Am Med Assoc.* 2005;294(18):2293–4.
328. Durukan İ, Karaman D, Kara K, Türker T, Tufan AE, Yalçın Ö, et al. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Polikliniğine Başvuran Hastalarda Tanı Dağılımı. *Düşünen Adam J Psychiatry Neurol Sci.* 2011;24(2).
329. Chu K, Li S, Chen Y, Wang M. Family dynamics in families with children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Shanghai Arch Psychiatry.* 2012;24(5):279–85.
330. Pak MD. Çocuk ve Ergenlerde Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunun Sosyo-demografik Olarak İncelenmesi üzerine bir çalışma:

- Ardahan Örneği. *Journal of Society & Social Work*. 2012; 23(2):75-82.
331. Çak H, Gökler B. Erken doğan çocuklarda dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve ilişkili doğum öncesi risk etkenleri. *Türk Pediatr Arşivi*. 2013;48:315–22.
332. Reimelt C, Wolff N, Hölling H, Mogwitz S, Ehrlich S, Martini J, et al. Siblings and Birth Order—Are They Important for the Occurrence of ADHD? *J Atten Disord*. 2018;108705471877002.
333. Grinde B, Tambs K. Effect of household size on mental problems in children: Results from the Norwegian Mother and Child Cohort study. *BMC Psychol*. 2016;4(1).
334. Keshavarzi Z, Bajoghli H, Mohamadi MR, Holsboer-Trachsler E, Brand S. Attention deficit hyperactivity disorder in children is found to be related to the occurrence of ADHD in siblings and the male gender, but not to birth order, when compared to healthy controls. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2014;18(4):272–9.
335. Behere AP, Basnet P, Campbell P. Effects of family structure on mental health of children: A preliminary study. *Indian J Psychol Med*. 2017;39(4):457–63.
336. King K, Alexander D, Seabi J. Siblings' perceptions of their adhd-diagnosed sibling's impact on the family system. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(9).
337. Kousgaard SJ, Boldsen SK, Mohr-Jensen C, Lauritsen MB. The effect of having a child with ADHD or ASD on family separation. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2018;53(12):1391–9.
338. Russell AE, Ford T, Williams R, Russell G. The Association Between Socioeconomic Disadvantage and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A Systematic Review. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2016;47(3):440–58.
339. Russell AE, Ford T, Russell G. Socioeconomic associations with ADHD: Findings from a mediation analysis. *PLoS One*. 2015;10(6):e0128248.
340. Daley D, Birchwood J. ADHD and academic performance: Why does ADHD impact on academic performance and what can be done to support ADHD children in the classroom? *Child Care Health Dev*. 2010;36(4):455–64.

341. Loe IM, Feldman HM. Academic and Educational Outcomes of Children With ADHD. *Ambul Pediatr*. 2007;7(1 SUPPL.):82–90.
342. Merrill BM, Morrow AS, Altszuler AR, Macphee FL, Gnagy EM, Greiner AR, et al. Improving homework performance among children with ADHD: A randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol*. 2017;85(2):111–22.
343. Langberg JM, Dvorsky MR, Molitor SJ, Bouchtein E, Eddy LD, Smith Z, et al. Longitudinal evaluation of the importance of homework assignment completion for the academic performance of middle school students with ADHD. *J Sch Psychol*. 2016;55:27–38.
344. McKee TE. Peer Relationships in Undergraduates With ADHD Symptomatology: Selection and Quality of Friendships. *J Atten Disord*. 2017;21(12):1020–9.
345. Normand S, Schneider BH, Lee MD, Maisonneuve MF, Chupetlovska-Anastasova A, Kuehn SM, et al. Continuities and changes in the friendships of children with and without ADHD: A longitudinal, observational study. *J Abnorm Child Psychol*. 2013;41(7):1161–75.
346. Cesur E, Akyol AK. Annelerinin Görüşlerine Göre DEHB Tanılı Çocukların Okullarda Karşılaştıkları Sorunlar. *Marmara Üniversitesi Atatürk Eğitim Fakültesi Eğitim Bilim Derg*. 2019;50:80–95.
347. Johnston C, Mash EJ. Families of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: Review and recommendations for future research. *Clin Child Fam Psychol Rev*. 2001;4(3):183–207.
348. Riley AW, Lyman LM, Spiel G, Dopfner M, Lorenzo MJ, Ralston SJ, et al. The Family Strain Index (FSI). Reliability, validity, and factor structure of a brief questionnaire for families of children with ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006;15 Suppl 1:I72-8.
349. Fischer M. Parenting Stress and the Child With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *J Clin Child Psychol*. 1990;19(4):337–46.
350. Freitag CM, Hänig S, Schneider A, Seitz C, Palmason H, Retz W, et al. Biological and psychosocial environmental risk factors influence symptom severity and psychiatric comorbidity in children with ADHD. *J Neural Transm*. 2012;119(1):81–94.
351. Yang R, Mao S, Zhang S, Li R, Zhao Z. Prevalence of obesity and overweight among Chinese children with attention deficit hyperactivity

- disorder: A survey in Zhejiang Province, China. *BMC Psychiatry*. 2013;13:133.
352. Korczak DJ, Lipman E, Morrison K, Duku E, Szatmari P. Child and adolescent psychopathology predicts increased adult body mass index: Results from a prospective community sample. *J Dev Behav Pediatr*. 2014;35(2):108–17.
 353. Tashakori A, Riahi K, Afkandeh R, Ayati AH. Comparison of Height and Weight of 5-6 Year-old Boys with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Non-ADHD. *Iran J psychiatry Behav Sci*. 2011;5(2):71–5.
 354. Biederman J, Spencer TJ, Monuteaux MC, Faraone S V. A naturalistic 10-year prospective study of height and weight in children with attention-deficit hyperactivity disorder grown up: Sex and treatment effects. *J Pediatr*. 2010;157(4):635–40.
 355. Meyer T, Becker A, Sundermann J, Rothenberger A, Herrmann-Lingen C. Attention deficit-hyperactivity disorder is associated with reduced blood pressure and serum vitamin D levels: results from the nationwide German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017;26(2):165–75.
 356. Fuemmeler BF, Østbye T, Yang C, McClernon FJ, Kollins SH. Association between attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and obesity and hypertension in early adulthood: A population-based study. *Int J Obes*. 2011;35(6):852–62.
 357. Mannuzza S, Klein RG, Moulton JL. Lifetime criminality among boys with attention deficit hyperactivity disorder: A prospective follow-up study into adulthood using official arrest records. *Psychiatry Res*. 2008;160(3):237–46.
 358. Malek A, Hekmati I, Amiri S, Pirzadeh J, Gholizadeh H. The standardization of Victoria Stroop color-word test among Iranian bilingual adolescents. *Arch Iran Med*. 2013;16(7):380–4.
 359. van Mourik R, Oosterlaan J, Sergeant JA. The Stroop revisited: A meta-analysis of interference control in AD/HD. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 2005;46(2):150–65.
 360. Cohen PA. Bringing research into practice. *New Dir Teach Learn*. 1990;1990(43):123–32.
 361. Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive

- functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull.* 1997;121(1):65–94.
362. Castel AD, Balota DA, McCabe DP. Memory Efficiency and the Strategic Control of Attention at Encoding: Impairments of Value-Directed Remembering in Alzheimer’s Disease. *Neuropsychology.* 2009;23(3):297–306.
 363. PsycNET. <https://psycnet.apa.org/record/2007-12543-000>. 12 Nisan 2020 tarihinde ulaşılmıştır.
 364. Levy F, Farrow M. Working Memory in ADHD: Prefrontal/Parietal Connections. *Curr Drug Targets.* 2005;2(4):347–52.
 365. Zarghi A, Mehrinejad SA, Zali A, Ramezankhani Z. Memory Performance among Children with ADHD. *Basic Clin Neurosci.* 2012;3(4):68–74.
 366. Fassbender C, Schweitzer JB, Cortes CR, Tagamets MA, Windsor TA, Reeves GM, et al. Working memory in attention deficit/hyperactivity disorder is characterized by a lack of specialization of brain function. *PLoS One.* 2011;6(11):e27240.
 367. Sedeek M, Nasrallah R, Touyz RM, Hébert RL. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and the kidney: Friend and foe. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(10):1512–8.
 368. Popa-Wagner A, Mitran S, Sivanesan S, Chang E, Buga A-M. ROS and brain diseases: the good, the bad, and the ugly. *Oxid Med Cell Longev.* 2013;2013:963520.
 369. Guney E, Cetin FH, Alisik M, Tunca H, Tas Torun Y, Iseri E, et al. Attention Deficit Hyperactivity Disorder and oxidative stress: A short term follow up study. *Psychiatry Res.* 2015;229(1–2):310–7.
 370. Joseph N, Zhang-James Y, Perl A, Faraone S V. Oxidative stress and ADHD: A meta-analysis. *J Atten Disord.* 2015;19(11):915–24.
 371. Reddy RD, Yao JK. Free radical pathology in schizophrenia: a review. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1996;55(1–2):33–43.
 372. Ansari MA, Scheff SW. NADPH-oxidase activation and cognition in Alzheimer disease progression. *Free Radic Biol Med.* 2011;51(1):171–8.
 373. Shimohama S, Tanino H, Kawakami N, Okamura N, Kodama H, Yamaguchi T, et al. Activation of NADPH oxidase in Alzheimer’s disease brains. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;273(1):5–9.

374. Sorce S, Stocker R, Seredenina T, Holmdahl R, Aguzzi A, Chio A, et al. NADPH oxidases as drug targets and biomarkers in neurodegenerative diseases: What is the evidence? *Free Radic Biol Med*. 2017;112:387–96.
375. Valencia A, Sapp E, Kimm JS, McClory H, Reeves PB, Alexander J, et al. Elevated NADPH oxidase activity contributes to oxidative stress and cell death in Huntington's disease. *Hum Mol Genet*. 2013;22(6):1112–31.
376. Belarbi K, Cuvelier E, Destée A, Gressier B, Chartier-Harlin MC. NADPH oxidases in Parkinson's disease: A systematic review. *Mol Neurodegener*. 2017;12(1):84.
377. Gao HM, Zhou H, Hong JS. NADPH oxidases: Novel therapeutic targets for neurodegenerative diseases. *Trends Pharmacol Sci*. 2012;33(6):295–303.
378. Anand D, Colpo GD, Zeni G, Zeni CP, Teixeira AL. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder And Inflammation: What Does Current Knowledge Tell Us? A Systematic Review. *Front Psychiatry*. 2017;8:228.
379. Hegvik TA, Instanes JT, Haavik J, Klungsøyr K, Engeland A. Associations between attention-deficit/hyperactivity disorder and autoimmune diseases are modified by sex: a population-based cross-sectional study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2018;27(5):663–75.
380. Aurelian L, Warnock KT, Balan I, Puche A, June H. TLR4 signaling in VTA dopaminergic neurons regulates impulsivity through tyrosine hydroxylase modulation. *Transl Psychiatry*. 2016;6:e815.
381. Kim BN, Lee JS, Cho SC, Lee DS. Methylphenidate increased regional cerebral blood flow in subjects with attention deficit/hyperactivity disorder. *Yonsei Med J*. 2001;42(1):19–29.
382. Carvalho C, Moreira PI. Oxidative stress: A major player in cerebrovascular alterations associated to neurodegenerative events. *Front Physiol*. 2018;9:806.
383. Loffredo L, Pignatelli P, Martino F, Carnevale R, Bartimoccia S, Catasca E, et al. Early increase of NOX2-derived oxidative stress in children: Relationship with age. *Pediatr Res*. 2013;73(6):788–93.
384. Fountain JH, Lappin SL. Physiology, Renin Angiotensin System. *StatPearls*. 2018.
385. Abiodun OA, Ola MS. Role of brain renin angiotensin system in neurodegeneration: An update. *Saudi J Biol Sci*. 2020;27(3):905–12.
386. Dunn GA, Nigg JT, Sullivan EL. Neuroinflammation as a risk factor for

- attention deficit hyperactivity disorder. *Pharmacol Biochem Behav.* 2019;182:22–34.
387. Rabie MA, Abd El Fattah MA, Nassar NN, El-Abhar HS, Abdallah DM. Angiotensin 1-7 ameliorates 6-hydroxydopamine lesions in hemiparkinsonian rats through activation of MAS receptor/PI3K/Akt/BDNF pathway and inhibition of angiotensin II type-1 receptor/NF- κ B axis. *Biochem Pharmacol.* 2018;151:126–34.
 388. Gironacci MM, Longo Carbajosa NA, Goldstein J, Cerrato BD. Neuromodulatory role of angiotensin-(1-7) in the central nervous system. *Clin Sci (Lond).* 2013;125(2):57–65.
 389. Lopez Verrilli MA, Rodriguez Fermepín M, Longo Carbajosa N, Landa S, Cerrato BD, García S, et al. Angiotensin-(1-7) through Mas receptor up-regulates neuronal norepinephrine transporter via Akt and Erk1/2-dependent pathways. *J Neurochem.* 2012;120(1):46–55.
 390. Fusar-Poli P, Rubia K, Rossi G, Sartori G, Balottin U. Striatal dopamine transporter alterations in ADHD: Pathophysiology or adaptation to psychostimulants? A meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2012;169(3):264–72.
 391. Del Campo N, Chamberlain SR, Sahakian BJ, Robbins TW. The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 2011;69(12).
 392. Stanford SC. Psychostimulants, antidepressants and neurokinin-1 receptor antagonists ('motor disinhibitors') have overlapping, but distinct, effects on monoamine transmission: The involvement of L-type Ca²⁺ channels and implications for the treatment of ADHD. *Neuropharmacology.* 2014;87:9–18.
 393. Wang L, De Kloet AD, Pati D, Hiller H, Smith JA, Pioquinto DJ, et al. Increasing brain angiotensin converting enzyme 2 activity decreases anxiety-like behavior in male mice by activating central Mas receptors. *Neuropharmacology.* 2016;105:114–23.
 394. Reyes-Engel A, Morcillo L, Aranda FJ, Ruiz M, Gaitan MJ, Mayor-Olea Á, et al. Influence of gender and genetic variability on plasma angiotensin peptides. *JRAAS - J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.* 2006;7(2):92–7.
 395. Umemura S, Nyui N, Tamura K, Hibi K, Yamaguchi S, Nakamaru M, et al. Plasma angiotensinogen concentrations in obese patients. *Am J Hypertens.*

- 1997;10(6):629–33.
396. Yan TC, McQuillin A, Thapar A, Asherson P, Hunt SP, Stanford SC, et al. NK1 (TACR1) receptor gene knockout mouse phenotype predicts genetic association with ADHD. *J Psychopharmacol.* 2010;24(1):27–38.
 397. Garcia-Sevilla JA, Magnusson T, Carlsson A. Opposite effects of naloxone on substance P-induced changes in brain DOPA synthesis and in locomotor activity in rats. *J Neural Transm.* 1979;45(3):185–93.
 398. Porter AJ, Pillidge K, Grabowska EM, Stanford SC. The angiotensin converting enzyme inhibitor, captopril, prevents the hyperactivity and impulsivity of neurokinin-1 receptor gene “knockout” mice: Sex differences and implications for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25(4):512–21.
 399. Chahl L. Tachykinins and Neuropsychiatric Disorders. *Curr Drug Targets.* 2006;7(8):993–1003.
 400. Tooney PA, Crawter VC, Chahl LA. Increased tachykinin NK(1) receptor immunoreactivity in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2001;49(6):523–7.
 401. Campese VM, Shaohua Y, Huiquin Z. Oxidative stress mediates angiotensin II-dependent stimulation of sympathetic nerve activity. *Hypertension.* 2005;46(3):533–9.
 402. Engert V, Pruessner J. Dopaminergic and Noradrenergic Contributions to Functionality in ADHD: The Role of Methylphenidate. *Curr Neuropharmacol.* 2009;6(4):322–8.
 403. Romanos M, Weise D, Schliesser M, Schecklmann M, Löffler J, Warnke A, et al. Structural abnormality of the substantia nigra in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2010;35(1):55–8.
 404. Barnes NM, Cheng CH, Costall B, Naylor RJ, Williams TJ, Wischik CM. Angiotensin converting enzyme density is increased in temporal cortex from patients with Alzheimer’s disease. *Eur J Pharmacol.* 1991;200(2–3):289–92.
 405. Miners S, Ashby E, Baig S, Harrison R, Tayler H, Speedy E, et al. Angiotensin-converting enzyme levels and activity in Alzheimer’s disease: differences in brain and CSF ACE and association with ACE1 genotypes. *Am J Transl Res.* 2009;1(2):163–77.
 406. Liu S, Ando F, Fujita Y, Liu J, Maeda T, Shen X, et al. A clinical dose of

- angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor and heterozygous ACE deletion exacerbate Alzheimer's disease pathology in mice. *J Biol Chem.* 2019;294(25):9760–70.
407. Westerberg H, Hirvikoski T, Forssberg H, Klingberg T. Visuo-Spatial Working Memory Span: A Sensitive Measure of Cognitive Deficits in Children With ADHD. *Child Neuropsychol.* 2004;10(3):155–61.
 408. Gadelha A, Vendramini AM, Yonamine CM, Nering M, Berberian A, Suíama MA, et al. Convergent evidences from human and animal studies implicate angiotensin I-converting enzyme activity in cognitive performance in schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 2015;5(12):e691–e691.
 409. Visniauskas B, Perry JC, Oliveira V, Dalio FM, Andersen ML, Tufik S, et al. Cocaine administration increases angiotensin I-converting enzyme (ACE) expression and activity in the rat striatum and frontal cortex. *Neurosci Lett.* 2012;506(1):84–8.
 410. Malaguarnera M, Khan H, Cauli O. Resveratrol in autism spectrum disorders: Behavioral and molecular effects. *Antioxidants.* 2020;9(3).
 411. Sonar SA, Lal G. Differentiation and transmigration of CD4 T cells in neuroinflammation and autoimmunity. *Front Immunol.* 2017;8(NOV).
 412. Oades RD, Myint AM, Dauvermann MR, Schimmelmann BG, Schwarz MJ. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: An exploration of associations of cytokines and kynurenine metabolites with symptoms and attention. *Behav Brain Funct.* 2010;6(1):32.
 413. Kozłowska A, Wojtacha P, Równiak M, Kolenkiewicz M, Huang ACW. ADHD pathogenesis in the immune, endocrine and nervous systems of juvenile and maturing SHR and WKY rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2019;236(10):2937–58.
 414. Allred EN, Dammann O, Fichorova RN, Hooper SR, Hunter SJ, Joseph RM, et al. Systemic Inflammation during the First Postnatal Month and the Risk of Attention Deficit Hyperactivity Disorder Characteristics among 10 year-old Children Born Extremely Preterm. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2017;12(3):531–43.
 415. Muller F, Lartaud I, Bray L, Atkinson J, Janian P, Burlet C, et al. Chronic treatment with the angiotensin I converting enzyme inhibitor, perindopril, restores the lower limit of autoregulation of cerebral blood flow in the awake

- renovascular hypertensive rat. *J Hypertens*. 1990;8(11):1037–42.
416. Manschot SM, Biessels GJ, Cameron NE, Cotter MA, Kamal A, Kappelle LJ, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition partially prevents deficits in water maze performance, hippocampal synaptic plasticity and cerebral blood flow in streptozotocin-diabetic rats. *Brain Res*. 2003;966(2):274–82.
417. Banas JS. Effects of inhibitors of angiotensin-converting enzyme on regional hemodynamics. *Am J Cardiol*. 1992;69(10):40C-45C.
418. Kim BN, Kim JW, Kang H, Cho SC, Shin MS, Yoo HJ, et al. Regional differences in cerebral perfusion associated with the alpha-2A-adrenergic receptor genotypes in attention deficit hyperactivity disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2010;35(5):330–6.
419. Landazuri P, Granobles C, Loango N. Gender differences in serum angiotensin-converting enzyme activity and blood pressure in children: an observational study. *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(6):352–7.
420. Fernández-Atucha A, Izagirre A, Fraile-Bermúdez AB, Kortajarena M, Larrinaga G, Martinez-Lage P, et al. Sex differences in the aging pattern of renin-angiotensin system serum peptidases. *Biol Sex Differ*. 2017;8(1):1–8.
421. Ayatollahi A, Toossi P, Younespour S, Robati R. Serum angiotensin converting enzyme in pemphigus vulgaris. *Indian J Dermatol*. 2014;59(4):348.
422. Nordfeldt S, Samuelsson U. Serum ACE predicts severe hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(2):274–8.
423. Gard PR. The role of angiotensin II in cognition and behaviour. *Eur J Pharmacol*. 2002;438(1–2):1–14.
424. Ahmed HA, Ishrat T, Pillai B, Bunting KM, Patel A, Vazdarjanova A, et al. Role of angiotensin system modulation on progression of cognitive impairment and brain MRI changes in aged hypertensive animals – A randomized double- blind pre-clinical study. *Behav Brain Res*. 2018;346:29–40.
425. Xia H, Lazartigues E. Angiotensin-converting enzyme 2 in the brain: Properties and future directions. *J Neurochem*. 2008;107(6):1482–94.
426. Zhang TL, Fu JL, Geng Z, Yang JJ, Sun XJ. The Neuroprotective Effect of

- Losartan through Inhibiting AT1/ASK1/MKK4/JNK3 Pathway Following Cerebral I/R in Rat Hippocampal CA1 Region. *CNS Neurosci Ther.* 2012;18(12):981–7.
427. Labandeira-Garcia JL, Rodríguez-Perez AI, Garrido-Gil P, Rodriguez-Pallares J, Lanciego JL, Guerra MJ. Brain renin-angiotensin system and microglial polarization: Implications for aging and neurodegeneration. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:129.
 428. Mateos L, Perez-Alvarez MJ, Wandosell F. Angiotensin II type-2 receptor stimulation induces neuronal VEGF synthesis after cerebral ischemia. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis.* 2016;1862(7):1297–308.
 429. Maul B, Von Bohlen Und Halbach O, Becker A, Sterner-Kock A, Voigt JP, Siems WE, et al. Impaired spatial memory and altered dendritic spine morphology in angiotensin II type 2 receptor-deficient mice. *J Mol Med.* 2008;86(5):563–71.
 430. AbdAlla S, Lothar H, Abdel-tawab AM, Quitterer U. The Angiotensin II AT2 Receptor Is an AT1 Receptor Antagonist. *J Biol Chem.* 2001;276(43):39721–6.
 431. Ge J, Barnes NM. Alterations in angiotensin AT1 and AT2 receptor subtype levels in brain regions from patients with neurodegenerative disorders. *Eur J Pharmacol.* 1996;297(3):299–306.
 432. Grammatopoulos TN, Jones SM, Ahmadi FA, Hoover BR, Snell LD, Skoch J, et al. Angiotensin type I receptor antagonist losartan, reduces MPTP-induced degeneration of dopaminergic neurons in substantia nigra. *Mol Neurodegener.* 2007;2(1):1.
 433. Rey P, Lopez-Real A, Sanchez-Iglesias S, Muñoz A, Soto-Otero R, Labandeira-Garcia JL. Angiotensin type-1-receptor antagonists reduce 6-hydroxydopamine toxicity for dopaminergic neurons. *Neurobiol Aging.* 2007;28(4):555–67.
 434. Grabnar I, Vovk T, Kores Plesnicar B, Boskovic M. Oxidative Stress in Schizophrenia. *Curr Neuropharmacol.* 2011;9(2):301–12.
 435. Moghadas M, Essa MM, Ba-Omar T, Al-Shehi A, Qoronfeh MW, Eltayeb EA, et al. Antioxidant therapies in attention deficit hyperactivity disorder. *Front Biosci - Landmark.* 2019;24(2):313–33.
 436. Effect of antagonism of angiotensin II (AT 1 or AT 2) receptors on

- locomotor hyperactivity of NK1 receptor knockout mice. <http://www.pa2online.org/abstract/abstract.jsp?abid=29603>. 5 Mart 2020 tarihinde ulaşılmıştır.
437. Holmes J, Payton A, Barrett JH, Hever T, Fitzpatrick H, Trumper AL, et al. A family-based and case-control association study of the dopamine D4 receptor gene and dopamine transporter gene in attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 2000;5(5):523–30.
 438. Bonaventura J, Quiroz C, Cai NS, Rubinstein M, Tanda G, Ferré S. Key role of the dopamine D4 receptor in the modulation of corticostriatal glutamatergic neurotransmission. *Sci Adv*. 2017;3(1).
 439. Kaeberlein M. mTOR Inhibition: From Aging to Autism and Beyond. Hindawi Publishing Corporation Scientifica. 2013;2013:849186.
 440. Abstract P003: Hyperactive Brain Renin Angiotensin System Induces Polydipsia Through mTORC1 Pathway | Hypertension. https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/hyp.66.suppl_1.p003. 16 Mart 2020 tarihinde ulaşılmıştır.
 441. Lee DY. Roles of mTOR Signaling in Brain Development. *Exp Neurobiol*. 2015;24(3):177.
 442. Ribasés M, Hervás A, Ramos-Quiroga JA, Bosch R, Bielsa A, Gastaminza X, et al. Association Study of 10 Genes Encoding Neurotrophic Factors and Their Receptors in Adult and Child Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry*. 2008;63(10):935–45.
 443. Brown DC, Steward LJ, Ge J, Barnes NM. Ability of angiotensin II to modulate striatal dopamine release via the AT1 receptor in vitro and in vivo. *Br J Pharmacol*. 1996;118(2):414–20.
 444. Mertens B, Vanderheyden P, Michotte Y, Sarre S. Direct angiotensin II type 2 receptor stimulation decreases dopamine synthesis in the rat striatum. *Neuropharmacology*. 2010;58(7):1038–44.
 445. Labandeira-Garcia JL, Rodriguez-Pallares J, Rodríguez-Perez AI, Garrido-Gil P, Villar-Cheda B, Valenzuela R, et al. Brain angiotensin and dopaminergic degeneration: relevance to Parkinson's disease. *Am J Neurodegener Dis*. 2012;1(3):226–44.
 446. Labandeira-Garcia JL, Rodriguez-Pallares J, Villar-Cheda B, Rodríguez-Perez AI, Garrido-Gil P, Guerra MJ. Aging, angiotensin system and

- dopaminergic degeneration in the substantia nigra. *Aging Dis.* 2011;2(3):257–74.
447. Marchese NA, Occhieppo VB, Basmadjian OM, Casarsa BS, Baiardi G, Bregonzio C. Angiotensin II modulates amphetamine-induced glial and brain vascular responses, and attention deficit via angiotensin type 1 receptor: Evidence from brain regional sensitivity to amphetamine. *Eur J Neurosci.* 2020;51(4):1026–41.
 448. Marchese NA, De LaVillarmois EA, Basmadjian OM, Perez MF, Baiardi G, Bregonzio C. Brain Angiotensin II AT1 receptors are involved in the acute and long-term amphetamine-induced neurocognitive alterations. *Psychopharmacology (Berl).* 2016;233(5):795–807.
 449. Fiselier TJW, Lijnen P, Monnens L, van Munster P, Jansen M, Peer P. Levels of renin, angiotensin I and II, angiotensin-converting enzyme and aldosterone in infancy and childhood. *Eur J Pediatr.* 1983;141(1):3–7.
 450. Cohall DH, Scantlebury-Manning T, James S, Hall K, Ferrario CM. Renin-angiotensin-aldosterone system gender differences in an Afro-Caribbean population. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.* 2015;16(3):539–46.
 451. Suessenbach FK, Burckhardt BB. Levels of angiotensin peptides in healthy and cardiovascular/renal-diseased paediatric population—an investigative review. *Heart Fail Rev.* 2019;24(5):709–23.
 452. Portnoy J, Raine A, Chen FR, Pardini D, Loeber R, Jennings JR. Heart rate and antisocial behavior: The mediating role of impulsive sensation seeking. *Criminology.* 2014;52(2):292–311.
 453. Fanti KA. Understanding heterogeneity in conduct disorder: A review of psychophysiological studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;91:4–20.
 454. Koba S. Angiotensin II, oxidative stress, and sympathetic nervous system hyperactivity in heart failure. *Yonago Acta Med.* 2018;61(2):103–9.
 455. Jackson L, Eldahshan W, Fagan SC, Ergul A. Within the brain: The renin angiotensin system. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3).
 456. Almeida-Santos AF, Kangussu LM, Campagnole-Santos MJ. The Renin-Angiotensin System and the Neurodegenerative Diseases: A Brief Review. *Protein Pept Lett.* 2017;24(9):841–53.
 457. Wright JW, Mizutani S, Harding JW. Focus on Brain Angiotensin III and Aminopeptidase A in the Control of Hypertension. *Int J Hypertens.*

2012;2012:124758.

458. Hatip-Al-Khatib I, Hatip FB, Matsunaga Y. The Protective Tributary Angiotensin Members of Renin-Angiotensin System Display Beneficial Effects in the Central Nervous System Disorders. *Am J Pharmacol.* 2018;1(1):1001.
459. Sezen H, Kandemir H, Savik E, Basmacı Kandemir S, Kilicaslan F, Bilinc H, et al. Increased oxidative stress in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Redox Rep.* 2016;21(6):248–53.
460. Zametkin AJ, Nordahl TE, Gross M, King AC, Semple WE, Rumsey J, et al. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N Engl J Med.* 1990;323(20):1361–6.
461. Ernst M, Cohen RM, Liebenauer LL, Jons PH, Zametkin AJ. Cerebral glucose metabolism in adolescent girls with attention- deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36(10):1399–406.
462. Tchekalarova J, Georgiev V. Ang II and Ang III modulate PTZ seizure threshold in non-stressed and stressed mice: Possible involvement of noradrenergic mechanism. *Neuropeptides.* 2006;40(5):339–48.
463. Zink CF, Stein JL, Kempf L, Hakimi S, Meyer-Lindenberg A. Vasopressin modulates medial prefrontal cortex-amygdala circuitry during emotion processing in humans. *J Neurosci.* 2010;30(20):7017–22.
464. Bilgiç A, Toker A, Uysal S. Exploratory study to evaluate plasma vasopressin and apelin-13 levels in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2016;70(10):442–7.
465. Rossi NF. Dopaminergic control of angiotensin II-induced vasopressin secretion in vitro. *Am J Physiol.* 1998;275(4):E687-93.
466. Heijtz RD, Kolb B, Forssberg H. Motor inhibitory role of dopamine D1 receptors: Implications for ADHD. *Physiol Behav.* 2007;92(1–2):155–60.
467. Feng C, Hackett PD, DeMarco AC, Chen X, Stair S, Haroon E, et al. Oxytocin and vasopressin effects on the neural response to social cooperation are modulated by sex in humans. *Brain Imaging Behav.* 2015;9(4):754–64.
468. Rubin LH, Carter CS, Bishop JR, Pournajafi-Nazarloo H, Drogos LL, Hill SK, et al. Reduced levels of vasopressin and reduced behavioral modulation

- of oxytocin in psychotic disorders. *Schizophr Bull.* 2014;40(6):1374–84.
469. Schank JC. Early locomotor and social effects in vasopressin deficient neonatal rats. *Behav Brain Res.* 2009;197(1):166–77.
 470. Di Michele S, Sillen U, Engel JA, Hjalmas K, Rubenson A, Soderpalm B. Desmopressin and Vasopressin Increase Locomotor Activity in the Rat Via a Central Mechanism. *J Urol.* 1996;156(3):1164–8.
 471. Van West D, Del-Favero J, Deboutte D, Van Broeckhoven C, Claes S. Arginine vasopressin receptor gene-based single-nucleotide polymorphism analysis in attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet.* 2009;19(2):102–3.
 472. Bush G, Frazier JA, Rauch SL, Seidman LJ, Whalen PJ, Jenike MA, et al. Anterior cingulate cortex dysfunction in attention- deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop. *Biol Psychiatry.* 1999;45(12):1542–52.
 473. Arnsten AF. The Emerging Neurobiology of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: The Key Role of the Prefrontal Association Cortex. *J Pediatr.* 2009;1(154(5):I-S43).
 474. Seidman LJ, Valera EM, Makris N, Monuteaux MC, Boriol DL, Kelkar K, et al. Dorsolateral Prefrontal and Anterior Cingulate Cortex Volumetric Abnormalities in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Identified by Magnetic Resonance Imaging. *Biol Psychiatry.* 2006;60(10):1071–80.
 475. Martínez-Pinilla E, Rodríguez-Pérez AI, Navarro G, Aguinaga D, Moreno E, Lanciego JL, et al. Dopamine D2 and angiotensin II type 1 receptors form functional heteromers in rat striatum. *Biochem Pharmacol.* 2015;96(2):131–42.
 476. Kalra J, Prakash A, Kumar P, Majeed ABA. Cerebroprotective effects of RAS inhibitors: Beyond their cardio-renal actions. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.* 2015;16(3):459–68.
 477. Moutzouri E, Daïos G, Elisaf M, Milionis HJ. Pharmaceutical modulation of the Renin Angiotensin aldosterone system for stroke prevention: a review of experimental and clinical evidence. *CNS Spectr.* 2010;15(11):619–29.
 478. Demers MM, McNevin N, Azar N. ADHD and motor control: A review of the motor control deficiencies associated with attention deficit/hyperactivity

- disorder and current treatment options. *Crit Rev Phys Rehabil Med*. 2013;25(3–4):231–9.
479. Claesdotter E, Cervin M, Åkerlund S, Råstam M, Lindvall M. The effects of ADHD on cognitive performance. *Nord J Psychiatry*. 2018;72(3):158–63.
 480. Wright JW, Krebs LT, Stobb JW, Harding JW. The angiotensin IV system: Functional implications. *Front Neuroendocrinol*. 1995;16(1):23–52.
 481. Misener VL, Luca P, Azeke O, Crosbie J, Waldman I, Tannock R, et al. Linkage of the dopamine receptor D1 gene to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 2004;9(5):500–9.
 482. Andersen PN, Egeland J, Øie M. Learning and Memory Impairments in Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Learn Disabil*. 2013;46(5):453–60.
 483. Reaux A, Fournie-Zaluski MC, Llorens-Cortes C. Angiotensin III: a central regulator of vasopressin release and blood pressure. *Trends Endocrinol Metab*. 12(4):157–62.
 484. Park BM, Oh Y Bin, Gao S, Cha SA, Kang KP, Kim SH. Angiotensin III stimulates high stretch-induced ANP secretion via angiotensin type 2 receptor. *Peptides*. 2013;42:131–7.
 485. Povlsen AL, Grimm D, Wehland M, Infanger M, Krüger M. The Vasoactive Mas Receptor in Essential Hypertension. *J Clin Med*. 2020;9(1):267.
 486. Lee JS, Kim BN, Kang E, Lee DS, Kim YK, Chung JK, et al. Regional cerebral blood flow in children with attention deficit hyperactivity disorder: Comparison before and after methylphenidate treatment. *Hum Brain Mapp*. 2005;24(3):157–64.
 487. Chiavegatto S. Brain serotonin dysfunction accounts for aggression in male mice lacking neuronal nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci*. 2001;98(3):1277–81.
 488. Chiavegatto S, Nelson RJ. Interaction of nitric oxide and serotonin in aggressive behavior. *Horm Behav*. 2003;44(3):233–41.
 489. Kelley JB, Balda MA, Anderson KL, Itzhak Y. Impairments in fear conditioning in mice lacking the nNOS gene. *Learn Mem*. 2009;16(6):371–8.
 490. Weitzdoerfer R, Hoeger H, Engidawork E, Engelmann M, Singewald N, Lubec G, et al. Neuronal nitric oxide synthase knock-out mice show impaired cognitive performance. *Nitric Oxide - Biol Chem*. 2004;10(3):130–

40.

491. Gürbüz Özgür B, Aksu H, Yılmaz M, Karakoç Demirkaya S. The probable role of adrenomedullin and nitric oxide in childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Nord J Psychiatry*. 2017;71(7):521–4.
492. Ceylan M, Sener S, Bayraktar AC, Kavutcu M. Oxidative imbalance in child and adolescent patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2010;34(8):1491–4.
493. Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS, Bulut M, Yilmaz HR. Oxidative imbalance in adult attention deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychol*. 2008;79(2):256–9.
494. Janatpour Z, Symes A. The extended renin-angiotensin system: A promising target for traumatic brain injury therapeutics. *Neural Regen Res*. 2020 Jun;15(6):1025–6.
495. Bader M, Santos RA, Unger T, Steckelings UM. New therapeutic pathways in the RAS. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst*. 2012;13(4):505–8.
496. Zawada WM, Mrak RE, Biedermann JA, Palmer QD, Gentleman SM, Aboud O, et al. Loss of angiotensin II receptor expression in dopamine neurons in Parkinson's disease correlates with pathological progression and is accompanied by increases in Nox4- and 8-OH guanosine-related nucleic acid oxidation and caspase-3 activation. *Acta Neuropathol Commun*. 2015;3:9.
497. Shen YH, Chen XR, Yang CX, Liu BX, Li P. Alamandine injected into the paraventricular nucleus increases blood pressure and sympathetic activation in spontaneously hypertensive rats. *Peptides*. 2018;103:98–102.
498. Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, Pascualvaca D, Jons PH, Cohen RM. High midbrain [18F]DOPA accumulation in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 1999;156(8):1209–15.
499. Kollins SH, Adcock RA. ADHD, altered dopamine neurotransmission, and disrupted reinforcement processes: Implications for smoking and nicotine dependence. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2014;52:70–8.
500. Buijs RM. The autonomic nervous system: A balancing act. *Handb Clin Neurol*. 2013;117:1–11.
501. Taís Salvi S, Robson Augusto Souza dos S, Katya R. The Renin-

Angiotensin System: Alamandine is reduced in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. J Cardiol Cardiovasc Med. 2019;4(3):210–5.



EK-1

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ

‘Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tanısı olan çocuklarda Anjiyotensin I, Anjiyotensin II, Anjiyotensin III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz enzim Serum Düzeyleri ve Etyopatogenezdeki Yeri’ başlıklı çalışmadaki hastalara ait kişisel bilgilerin gizli tutulacağını, rutin dışı tetkiklerden doğacak masrafların hastaya veya kurumlara yansıtılmayacağını taahhüt ederiz. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve sorularınıza açık yanıtlar isteyin. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Bu çalışmada Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tanısı olan çocuklarda Anjiyotensin I, Anjiyotensin II, Anjiyotensin III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz enzim serum düzeylerinin değerlendirilmesini araştırmayı amaçladık.

- Ülkemizde daha önce Anjiyotensin I, Anjiyotensin II, Anjiyotensin III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz enzim düzeylerinin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu etiyolojisindeki yeriyle ilgili bir çalışma yapılmamıştır.
- Araştırmada yer alması için öngörülen süre yaklaşık en az 30 dakika en fazla 90 dakikadır.
- Araştırmada 60 kişinin katılımı planlanmıştır. Araştırma Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Biyokimya Anabilim Dallarında yapılacaktır.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar vererseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir.

Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Bu çalışmaya katılırsam beni neler bekliyor?

Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, katılımcıdan 20 cc. kan alınması gerekmektedir. Bu örnekte Anjiyotensin I, Anjiyotensin II, Anjiyotensin III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz enziminin serum düzeyleri araştırılacaktır.

Çalışmada yer almaman yararları nelerdir?

Çalışmamız daha çok araştırma amaçlıdır. Ancak bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar, hastalığın sıklığı ve önemini daha iyi anlamamıza yarayacak, dolayısıyla başka hastaların yararına kullanılabilecektir.

Bu çalışmaya katılmaman maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz çalışma boyunca hekiminiz tarafından gizli tutulacaktır. Çalışmanın sonunda, bu bilgiler hakkında bilgi istemeye hakkınız vardır. Yazılı izniniz olmadan, sizinle ilgili tıbbi bilgiler başka kimse tarafından görülemez ve açıklanamaz. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde bilimsel yayınlarda kullanılabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili bir sorunuz olduğunda ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Çiğdem TANRIVERDİ

GÖREVİ : Araştırma görevlisi

TELEFON : 0258 4440728/4589

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

“SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLER” İÇİN OLUR BELGESİ

Dr. Öğr. Üyesi Ömer BAŞAY’ın sorumlu araştırmacısı olduğu, “Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tanısı olan çocuklarda Anjiyotensin I, Anjiyotensin II, Anjiyotensin III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz enzim Serum Düzeyleri ve Etyopatogenezdeki Yeri” isimli bir araştırma yapılması planlanmaktadır.

Çalışmanın amacı Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu’nun etiyolosini daha iyi anlamaktır.

Bu çalışmanın bilimsel olarak yürütülebilmesi için, araştırmaya katılan hasta kişiler dışında, sağlıklı kişilerden 20 cc. kan alınması gerekmektedir. Bu sayede, hasta kişilerin verileri, siz sağlıklı kişiler ile karşılaştırılabilecektir.

Bu çalışmaya, “**sağlıklı kontrol grubu**” olarak katılmayı kabul ederseniz, sizden istenen tek şey, katılımcının 20 cc. kan vermesidir.

Vereceğiniz örnekte Anjiyotensin I, Anjiyotensin II, Anjiyotensin III, Alamandin peptid, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) ve NADPH Oksidaz enzim serum düzeyleri araştırılacaktır. Çalışma doktorunuz sizden elde edilen sonuçları, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimliğiniz gizli tutulacaktır.

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirsiniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir.

(Katılımcının Beyanı)

PAÜTF Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında Dr. Öğr. Üyesi Ömer BAŞAY ve Dr. Çiğdem TANRIVERDİ tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu koşullarla “sağlıklı kontrol grubu” olarak, bir kez, 20 cc örnek kan verme işlemi kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı Velisi

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

EK-3**CONNERS' Anne-Baba Derecelendirme Ölçeği**

Adı Soyadı:

Doğum tarihi(çocuğun): / /

	Hiçbir zaman	Nadiren	Sıklıkla	Her zaman
1. Eli boş durmaz, sürekli bir şeylerle oynar (Tırnak, parmak, giysi gibi).	()	()	()	()
2. Büyüklere arsız ve küstah davranır.	()	()	()	()
3. Arkadaşlık kurmada ve sürdürmede zorlanır.	()	()	()	()
4. Çabuk heyecanlıdır, ataktır.	()	()	()	()
5. Her şeye karışır ve yönetmek ister	()	()	()	()
6. Bir şeyler çiğner veya emer (Parmak, giysi, örtü 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. Yaşıtlarından daha sık başını derde sokar.	()	()	()	()
18. Yaşıtlarından farklı konuşur (çocuksu konuşma, kekeleme, zor anlaşılma gibi).	()	()	()	()
19. Hatalarını kabullenmez, başkalarını suçlar.	()	()	()	()
20. Kavgacıdır.	()	()	()	()
21. Somurtkan ve asık suratlıdır.	()	()	()	()
22. Çalma huyu vardır.	()	()	()	()
23. Söz dinlemez veya isteksiz ve zoraki dinler.	()	()	()	()
24. Başkalarına göre endişelidir (yalnız kalma, hastalanma, ölüm konusunda).	()	()	()	()
25. Başladığı işin sonunu getiremez.	()	()	()	()
26. Hassastır, kolay incinir.	()	()	()	()
27. Kabadayılık taslar, başkalarını rahatsız eder.	()	()	()	()

28. Tekrarlayıcı, durduramadığı hareketleri vardır.	()	()	()	()
29. Kaba ve acımasızdır.	()	()	()	()
30. Yaşına göre daha çocuksudur.	()	()	()	()
31. Dikkati kolay dağılır ya da uzun süre dikkatini toplayamaz.	()	()	()	()
32. Baş ağrıları olur.	()	()	()	()
33. Ruh halinde ani ve göze batan değişiklikler olur.	()	()	()	()
34. Kurallar ve kısıtlamalardan hoşlanmaz ve uymaz.	()	()	()	()
35. Sürekli kavgâ eder.	()	()	()	()
36. Kardeşleriyle iyi geçinemez.	()	()	()	()
37. Zora gelemaz.	()	()	()	()
38. Diğer çocukları rahatsız eder.	()	()	()	()
39. Genelde hoşnutsuz bir çocuktur.	()	()	()	()
40. Yeme sorunları vardır (<i>iştahsızdır, yemek sırasında sofradan sık sık kalkar.</i>	()	()	()	()
41. Karın ağrıları olur.	()	()	()	()
42. Uyku sorunları vardır (<i>uykuya kolay dâlamaz, geceleri kalkar, çok erken uyanır.</i>	()	()	()	()
43. Çeşitli ağrı ve sancıları olur.	()	()	()	()
44. Bulantı – kusmaları olur.	()	()	()	()
45. Aile içinde daha az kayrıldığını düşünür.	()	()	()	()
46. Övünür, böbürlenir.	()	()	()	()
47. İtilip, kakılmaya müsaittir.	()	()	()	()
48. Dışkılama sorunları vardır (<i>sık ishaller, kabızlık ve düzensiz tuvalet alışkanlığı gibi.</i>	()	()	()	()

EK-4**Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği****Ad-Soyad:.....****Tarih:...../...../.....**

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

EK-5

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU	
Çocuğun adı soyadı:	
Ailenizin yapısı nasıl?: 1- çekirdek aile (sadece anne-baba-çocuklar) 2- geniş aile (anne, baba çocuk dışında annanne, babaanne veya dede vb) 3- eşler boşanmış/ayrı yaşıyor 4- anne babadan birisi ya da ikisi ölmüş	
Kaç çocuğunuz var :	
Çocuğunuz ailenin kaçınıcı çocuğu :	
Çocuğun annesinin öğrenim durumu:	
Annesinin mesleği :	
Çocuğun babasının öğrenim durumu:	
Babasının mesleği :	
Ailenizin gelir durumu: 1-1000 TL'den az 3-3000-5000 TL 2-1000-3000 TL 4-5000 ve üstü TL	
Çocuğunuzun doğum şekli? () normal doğum () sezeryan	
Bu çocuğunuzun doğumdaki kilosunu nedir?	
Çocuğunuz beklenen süreden daha önce mi doğdu? () evet () hayır (evet cevabı verenler için) kaç haftalıkken doğum yaptınız?	
Bu çocuğa hamileyken annesi sigara içti mi, sigara dumanına maruz kaldı mı? 1-İçmedi 2-İçmedi ancak sıklıkla evde sigara dumanına maruz kaldı 3-İçti (günde 1-5 tane) 4-İçti (günde 5 taneden fazla)	
Bu çocuğun gebeliği sırasında annenin herhangi bir hastalığı oldu mu? () evet () hayır (evet cevabı verenler için) ne rahatsızlığınız oldu?	
Bu çocuğun anne baba veya kardeşinde herhangi bir sürekli/kronik hastalık var mı? 1-yok 2- var (varsa kimde ve nasıl bir hastalık yazınız).....	
Çocuğun ruhsal hastalık tanısı veya psikiyatrik ilaç kullanımı var mı? 1-yok 2-var (varsa kimde ve nasıl bir hastalık yazınız).....	
Çocuğun anne baba veya kardeşinde ruhsal hastalık (psikiyatrik ilaç kullanan) var mı? 1-yok 2-var (varsa kimde ve nasıl bir hastalık yazınız).....	
Çocuğun anne baba veya kardeşinde sürekli ilaç kullanan biri var mı? 1- yok 2- var(varsa kim kullanıyor, ilacın adını ve hangi hastalık için kullandığını yazınız)	

.....
Çocuğun okul başarısı nasıl? (karnedeki son dönem) 1- pekiyi 2- iyi 3- orta 4-ortanın altı 5-zayıf
Size göre çocuğun akran ilişkisi nasıl? 1-çok iyi 2-iyi 3-orta 4-sorunlu 5-çok sorunlu
Size göre çocuğun okul ödevlerini yapabilme yeteneği nasıl? 1-çok iyi 2-iyi 3-orta 4-sorunlu 5-çok sorunlu
Size göre çocuğun kardeşleri ile olan ilişkisi nasıl? 1-çok iyi 2-iyi 3-orta 4-sorunlu 5-çok sorunlu
Size göre çocuğun evdeki genel uyumu nasıl? 1-çok iyi 2-iyi 3-orta 4-sorunlu 5-çok sorunlu

