

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL BAKIRKÖY BÖLGESİ KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL BAKIRKÖY
PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK VE ERGEN PSİKİYATRİSİ KLİNİĞİ

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU
OLAN ERKEK ÇOCUKLARINDA UZUN ETKİLİ
METİLFENİDATIN NESFATİN-1 DÜZEYLERİ ÜZERİNE
ETKİSİ**

Dr. Hamiyet İPEK TOZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Özhan YALÇIN

İSTANBUL - 2016

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL BAKIRKÖY BÖLGESİ KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL BAKIRKÖY
PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK VE ERGEN PSİKİYATRİSİ KLİNİĞİ

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU
OLAN ERKEK ÇOCUKLARINDA UZUN ETKİLİ
METİLFENİDATIN NESFATİN-1 DÜZEYLERİ ÜZERİNE
ETKİSİ**

Dr. Hamiyet İPEK TOZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Özhan YALÇIN

İSTANBUL - 2016

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Bakırköy Bölgesi İstanbul İli Kamu Hastaneleri Birliği Sağlık Bilimleri
Üniversitesi Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

TEZ DEĞERLENDİRME FORMU

ADI SOYADI: DR. HAMİYET İPEK TOZ

UZMANLIK DALI: ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

TEZİN ADI: DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU OLAN ERKEK
ÇOCUKLARINDA UZUN ETKİLİ METİLFENİDATIN NESFATİN-1 DÜZEYLERİ
ÜZERİNE ETKİSİ

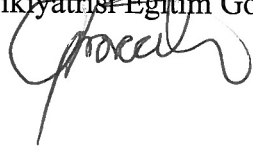
1-Sayfa Sayısı:	: 98
2-Tablo Sayısı	: 13
3-Şekil Sayısı:	: 1
4-İstatistik Sayısı:	: 7
5-Literatür Sayısı ve Faydalanma Durumu	: 217, BAŞARILI
6-Yazı Tertibi	: BAŞARILI
7-Konuyu Anlatma ve Konuya Hakimiyet	: BAŞARILI
8-İncelemenin Bilimsel Bakımdan Tutumu	: BAŞARILI
9-Orijinal Olup Olmadığı	: ORJİNAL

SONUÇ: BAŞARILI

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ

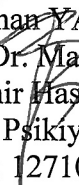
Üye

Doç. Dr. Gül KARAÇETİN
Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman
Ruh Sağlığı ve Sinir Hast. Eğt ve Arş Hast.
Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Eğitim Görevlisi V.
Sicil No: 98919



Üye

Doç. Dr. Özhan YALÇIN
Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman
Ruh Sağlığı ve Sinir Hast. Eğt ve Arş Hast.
Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Başasistanı
Sicil No: 127102



Üye

Doç. Dr. Seher AKBAŞ
İstanbul Anadolu Kuzey Bölgesi Kamu Hastaneleri Birliği
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Uzmanı
Sicil No:




Doç. Dr. Erhan KURT
Hastane Yöneticisi/ Başhekim

I. ÖNSÖZ

Sağladığı çalışma ortamıyla eğitimime katkıda bulunan Sayın Başhekimim Doç. Dr. Erhan KURT'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilimsel birikimini ve deneyimlerini esirgemeyen klinik şefim değerli Doç. Dr. Gül KARAÇETİN'e,

Kısa süreli de olsa birlikte çalışma fırsatı yakaladığım ve kendisinden çok şey öğrendiğim saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ayten ERDOĞAN'a,

Uzmanlık eğitimimin ilk yıllarında bana ışık tutan, eğitimim boyunca da desteğini her zaman hissettiren; insani değerleri ile örnek olan kıymetli ablam ve hocam Doç. Dr. Özden Şükran ÜNERİ'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgisini ve deneyimlerini benimle paylaşan ve tezimin her türlü aşamasında bilgisinden yararlanırken göstermiş olduğu tevazusu, sabrı ve hoş görüşünden dolayı değerli abim ve tez danışmanım Doç. Dr. Özhan YALÇIN'a,

Bir çocuk psikiyatristi olarak yetişmemde büyük emekleri olan, özverili ve samimi tutumlarıyla her zaman yanımda olan değerli uzmanlarım Uz. Dr. Ali Güven KILIÇOĞLU , Uz. Dr. Başak AYIK, Uz. Dr. Canan TANIDIR, Uz. Dr. Caner MUTLU, Uz. Dr. Hatice GÜNEŞ, Uz. Dr. Hilal ADALETLİ, Doç. Dr. Kayhan BAHALI'ya,

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Doç. Dr. İ. Ömer SAATÇIOĞLU, Doç. Dr. Ejder Akgün YILDIRIM, Prof. Dr. Şakir ÖZEN, Uz. Dr. Arzu ÇİFTÇİ, Prof. Dr. Zuhul YAZICI' ya,

Tezimin hazırlık sürecinde yardımlarıyla bana destek olan Ast. Dr. Esra BULANIK KOÇ, Uz. Psk. Tuğçe AYTEMİZ, Hemş. Fatma GÜCÜKLÜ, kıymetli Zeynep TAŞKIRAN ablam ve tüm poliklinik çalışanlarımıza,

Yola birlikte başladığımız kıymetli arkadaşlarım Dr. Handan METİN DUMAN, Dr. Sema BOZBEY ve birlikte çalışmaktan zevk aldığım diğer tüm asistan arkadaşlarıma,

Kendilerinden mesleğim ve hayat adına çok şey öğrendiğim değerli hastalarım ve anne- babalara,

Bu günlere gelmeme vesile olan kıymetli Annem ve Babama,

Sevgi ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşim Bahtiyar TOZ' a,

Ve yüzüne baktığımda yüzümü güldüren, ışıgım ve umudum kızım DİLA'ma

Teşekkür ederim...

Dr. Hamiyet İPEK TOZ

İstanbul, 2016

II. İÇİNDEKİLER

Sayfa No

I. ÖNSÖZ.....	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET.....	V
IV. ABSTRACT.....	VI
V. KISALTMALAR.....	VII
VI. TABLO LİSTESİ	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji.....	3
2.2. DEHB Belirtileri ve Tanısı	4
2.2.1. DEHB İçin DSM Tanı Kriterleri	4
2.2.2. Yaş Gruplarına Göre DEHB Belirtileri.....	7
2.3. DEHB' nin Etiyopatogenezi	9
2.3.1. Genetik	10
2.3.2. Nörokimyasal Faktörler.....	10
2.3.3. Nöroanatomik Bulgular ve Fonksiyonel Nörogörüntüleme	10
2.3.4. EEG Bulguları	11
2.3.5. Bilişsel Faktörler	12
2.3.6. Çevresel Risk Faktörleri.....	12
2.4. DEHB ile Komorbid Durumlar	12
2.4.1. Okul Öncesi Dönemde Komorbidite.....	13
2.4.2. Okul Çağı ve Ergenlik Döneminde Komorbidite	13
2.5. DEHB ile Obezite ve Yeme Bozuklukları İlişkisi	14
2.6. Prognoz.....	16
2.7. DEHB Tedavisi.....	17
2.7.1. Psikostimülanlar.....	17
2.7.2. Okul Öncesi Çocuklarda DEHB Tedavisi.....	18
2.7.3. Psikostimülanların Yan Etkileri.....	18
2.8. Metilfenidat ile İlişkili İştahsızlık, Kilo Kaybı ve Metilfenidatın Büyüme Üzerine Etkisi	19

2.8.1. Metilfenidat Dozu ile Büyüme Geriliği İlişkisi.....	21
2.8.2. Akselere Büyüme ve İlaç Tatili	21
2.8.3. DEHB ve Büyüme Gelişme Geriliği:.....	22
2.8.4. Psikostimülanlarla İlişkili İştah ve Kilo Kaybının Metabolik Mekanizmaları ..	23
2.9. Nesfatin-1	24
2.9.1. Gıda Alımı Ve Yeme Davranışının Düzenlenmesi.....	25
2.9.2. Stres Yanıtı İlişkili Reaksiyonların Düzenlenmesi	26
2.9.3. Antienflamatuar Ve Antiapoptotik Yanıtların Düzenlenmesi.....	26
2.10. Psikiyatrik Hastalıklar İle Nesfatin-1 İlişkisi	27
2.10.1. Nesfatin-1 ve Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu	27
2.10.2. Nesfatin-1 ve Anksiyete Bozuklukları	27
2.10.3. Nesfatin-1 ve Duygudurum Bozuklukları	28
2.10.4. Nesfatin-1 ve Yeme Bozuklukları.....	28
2.10.5. Nesfatin-1 ve Antipsikotik Kullanımı	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Örneklem.....	30
3.2. Uygulama	31
3.2.1. İlaç Kullanımı	32
3.2.2. Etik Konular	32
3.3. Çalışmada Kullanılan Gereçler	32
3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu	32
3.3.2. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (K-SADS-PL)	33
3.3.3. Çocukluk Çağı Yeme Davranışı Anketi (ÇYDA)	33
3.3.4. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği- Kısa Form (CÖDÖ-28)	34
3.3.5. Conners Anne- Baba Derecelendirme Ölçeği- Kısa Form (CADÖ-48)	34
3.3.6. Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği-Yeniden gözden geçirilmiş formu (WÇZÖ) (Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised-WISC-R).....	34
3.4. Değişkenlerin Ölçümü ve Hesaplanması.....	35
3.4.1. Deneyin Yapılışı:	35
3.5. İstatistiksel İncelemeler	37
4. BULGULAR.....	38
4.1. Sosyodemografik Bulgular	38
4.2. Klinik Bulgular	38
4.2.1. DEHB Alt Tipi Ve Ailede DEHB Öyküsü.....	38

4.2.2. Conners Öğretmen ve Ebeveyn Değerlendirme Ölçeği Sonuçları	38
4.2.3. Çocukluk Çağı Yeme Davranışı Ölçeği Sonuçları	39
4.2.4. Bedensel Metabolik Parametreler	40
4.2.5. Kan Basıncı Değişimleri	40
4.2.6. Biyokimyasal ve Metabolik Laboratuar Değerleri	41
4.2.7. Serum Nesfatin Değerleri.....	41
4.2.8. Nesfatin Değerleri ile Metabolik Parametrelerin İlişkisi	41
4.2.9. Nesfatin Seviyeleri İle WISC-R Puanları İlişkisi	42
4.2.10. Nesfatin Seviyeleri ile DEHB Alt Tiplerinin İlişkisi	42
4.2.11. Nesfatin Seviyeleri ile Conners Öğretmen ve Ebeveyn Ölçeklerinden Alınan Puanlar Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi	42
4.2.12. Nesfatin Seviyeleri ile İştah Anketlerinden Alınan Puanlar Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.....	44
4.2.13. Nesfatin Seviyeleri İle Biyokimyasal Metabolik Parametrelerin İlişkisi....	45
4.2.14. Komorbidite ve Nesfatinin DEHB' ye Komorbid Psikiyatrik Bozukluklarla İlişkisi.....	46
4.2.15. Metilfenidat Tedavisi ve Nesfatin 1 Düzeyleri ile İlişkisi	47
4.2.16. Metilfenidat ile İlişkili Belli Başlı Yan Etkiler ve Nesfatin-1 Düzeyleri ile Olan İlişkileri.....	47
4.2.17. Nesfatinin Çocuğun Doğum Ağırlığı ve Annenin VKİ ile İlişkisi	48
4.2.18. Nesfatin Düzeyleri ile Anne Sütü, Ek Gıda ve Hazır Mama Alma Arasındaki İlişki.....	48
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	60
7. KAYNAKLAR	62
8. EKLER.....	86
EK 1 - ETİK KURUL ONAYI.....	86
EK 2 - AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU.....	89
EK 3 - SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU	93
EK 4 - CONNERS ÖĞRETMEN DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ	95
EK 5 - CONNERS EBEVEYN DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ.....	97
EK 6 - ÇOCUKLUK ÇAĞI YEME DAVRANIŞI ÖLÇEĞİ.....	98

III. ÖZET

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU OLAN ERKEK ÇOCUKLARINDA UZUN ETKİLİ METİLFENİDATIN NESFATİN-1 DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Hamiyet İPEK TOZ

GİRİŞ VE AMAÇ: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun (DEHB) tedavisinde kullanılan psikostimülanlarla ilişkili iştahsızlık, kilo kaybı veya kilo alımında yavaşlamanın altındaki mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Nesfatin- 1, yeni keşfedilmiş hipotalamusta bulunan iştah regülasyonu, kilo kaybı ve metabolik regülasyondan sorumlu bir peptittir. DEHB’ li erkek çocuklarında nesfatin-1’in DEHB etyopatogenezi, metilfenidat tedavi yanıtı ve metabolik yan etkileri ile ilişkili olup olmadığını belirleyebilmek için metilfenidat tedavisi öncesi ve sonrası serum nesfatin-1 seviyelerini karşılaştırmayı amaçladık.

YÖNTEM: Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Polikliniği’ne başvuran ve DSM-IV TR ölçütlerine göre DEHB tanısı alan 33 erkek hasta çalışmaya alınmıştır. Bütün katılımcılara tarafından klinik görüşme ve K-SADS (DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme formu) uygulanmıştır. Hastaların iştah durumları “Çocukluk Çağı Yeme Davranışı Anketi” ile değerlendirilmiştir. DEHB belirtileri “Conners Öğretmen ve Ebeveyn Değerlendirme Ölçeği” ile değerlendirilmiştir. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum nesfatin-1, biyokimyasal metabolik parametreleri, antropometrik ölçümleri yapılmıştır.

BULGULAR: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum nesfatin-1 seviyelerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların metilfenidat tedavisi sonrasında vücut ağırlıkları, vücut kitle indeksleri (VKİ), VKİ persantilleri, bel çevreleri (BÇ) ve BÇ persantillerinde anlamlı derecede azalmıştır. Nesfatin-1 değerleri ile VKİ, VKİ persantili ve BÇ persantili arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Tedavi öncesi ve sonrası iştah anketinin gıda hevesliliği, gıdadan keyif alma ve toplam iştah puanlarında anlamlı azalma olduğu saptanmıştır. Yavaş yeme alt ölçeği dışında tedavi öncesi ve sonrası iştah anketi alt ölçekleri ile nesfatin arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

SONUÇ: Çalışmamızın bulguları ışığında hastalarımızda metilfenidat ile ilişkili anoreksijenik yan etkiler gözlene de bu durumun direkt nesfatin üzerinden olduğuna dair bir kanıt bulunamamıştır. Metilfenidat sonrasındaki antropometrik beden ölçümlerinde değişikliklerin nesfatinin direkt etkisi ile ilişkili olabileceğine dair net bir kanıt elde edilememiştir. Yüksek anksiyete bozukluğu oranları karıştırıcı faktör olarak rol almış olabilir. Metilfenidat ve nesfatinin ödül merkezlerinde dopamin üzerine birbirine zıt etki göstermesi sonuçları komplike etmiş olabilir.

Anahtar Kelimeler: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Nesfatin-1, İştah, Metilfenidat

İletişim Adresi: hipek8@gmail.com

IV. ABSTRACT

EFFECTS OF LONG ACTING METHYLPHENIDATE ON NESFATIN-1 LEVELS IN MALE CHILDREN WITH ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER

Dr. Hamiyet İPEK TOZ

INTRODUCTION AND OBJECTIVE: Underlying pathophysiological mechanisms of appetite and weight loss or decreased rate of weight gain related with psychostimulants for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) have not been fully clarified yet. Nesfatin-1, discovered in recent years, released by mainly hypothalamus, is a peptide responsible for the appetite regulation, weight loss and metabolic regulation. We aimed to investigate whether there is an association between nesfatin-1 and etiopathogenesis of ADHD, treatment response and metabolic side effects of MPH by comparing pre-and post-treatment serum levels of nesfatin-1 in prepubertal boys with ADHD.

METHODS: 33 boys who were diagnosed with ADHD according to DSM IV-TR criterias in Bakirkoy Mental Health Research and Training Hospital, Child and Adolescent Psychiatry outpatient clinic, were included in the study. All participants were already applied to clinical interview and K-SADS (semi-structured clinical interview for DSM-IV Axis I Disorders for school-age children). The appetite level of the patients were evaluated by Turkish version of Children's Eating Behaviour Questionnaire (CEBQ). ADHD symptoms were evaluated by Conners' Teacher and Parent Rating Scale. The patients' nesfatin-1 levels, biochemical metabolic parameters, anthropometric measures were determined before and after MPH treatment.

RESULTS: There was no significant change in serum nesfatin-1 levels between pre-and post treatment in the patient group. There was significant decreases in weight, body mass index (BMI), BMI percentile, waist circumferences (WC), WC percentiles of patients after the treatment. There was no significant correlation between nesfatin-1 levels and BMI, BMI percentile, WC. Food responsiveness and enjoyment of food subscales scores and total scores of CEBQ after the treatment were significantly lower than the pretreatment levels. There was no significant correlation between serum nesfatin-1 level and the subscales of CEBQ both pre-and post-treatment except for the slowness in eating subscale of CEBQ.

CONCLUSION: In light of the findings of our study, although MPH associated loss of appetite was observed, there was no clear evidence that this anorexic side effect is through nesfatin directly. Although the variations in anthropometric body measures after the treatment was observed, there was no clear evidence that these changes could be related to direct effect of nesfatin. High rates anxiety disorders may have played a role as a confounding factor. Inverse effects of MPH and nesfatin on dopamin in the reward centers may have complicated the results.

Key words: Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Nesfatin-1, Appetite, Methylphenidate

Contact address: hipek8@gmail.com

V. KISALTMALAR

5HTR1B	: 5-Hidroksitriptamin Reseptör 1B
α-MSH	: Alfa Melanosit Stimüle Edici Hormon
AgRP	: Aguti-ilişkili protein
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
AN	: Anoreksiya Nervoza
AP	: Antipsikotik
ARC	: Arkuat çekirdek
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATP2C2	: ATP az Sekresyon yolağı, Ca ²⁺ Taşıyıcısı 2
BÇ	: Bel çevresi
BDNF	: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
CADÖ-48	: Connors Anne- Baba Derecelendirme Ölçeği- Kısa Form
CART	: Kokain ve Amfetamin İlişkili Transkript
CeA	: Amigdala santral çekirdeği
COMT	: Katekolamin-O-Metil Transferaz
CÖDÖ-28	: Connors Öğretmen Derecelendirme Ölçeği- Kısa Form
CRF	: Kortikotropin Salıcı Hormon
ÇYDA	: Çocukluk Çağı Yeme Davranışı Anketi
DB	: Davranım Bozukluğu
DAT	: Dopamin Taşıyıcısı
DAT1	: Dopamin taşıyıcısı (DAT) proteinini kodlayan gen
DEHB	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DEHB-DE	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu- Dikkat Eksikliği
DEHB-HD	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu- Hiperaktivite Dürtüsellik Alt Tipi
DRD4	: Dopamin D4 Reseptörü
DRD5	: Dopamin D5 Reseptörü,
DSM-IV-TR	: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş 4. Basım
DSM-V	: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, 5. Basım
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu
GH	: Gıda Heveslisi
GH	: Büyüme Hormonu
GHBP	: Büyüme Hormonu Bağlayıcı Protein
GHRH	: Büyüme hormonu salıcı hormon

ICV	: İntraserebroventriküler
IGFBP-3	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-3
KA	: Keyif Alma
KOKG	: Karşıt Olma Karşıt Gelme
KSADS-PL	: Okul Çağı Çocukları için DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme formu
MCH	: Melanin Konsantre Edici Hormon
MPH	: Metilfenidat
MTA	: Multimodal Tedavi Çalışması
N	: Olgu Sayısı
NF-KB	: Nükleer Faktör Kappa-B
NET	: Nöradrenalin Geri Alım Taşıyıcısı
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat
NPY	: Nöropeptid Y
NUCB 2	: Nükleobindin Prekürsör Protein 2
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
OROS-MPH	: Uzun Etkili, Yavaş Salımlı Metilfenidat Formu
ÖÖG	: Özgül Öğrenme Güçlüğü
p	: Anlamlılık Değeri
POMC	: Proopiomelanokortin
PVN	: Paraventriküler çekirdek
r	: Korelasyon katsayısı
SNAP-25	: Presinaptik Plazma Membran Proteini
TG	: Trigliserit
TH	: Tokluk Heveslisi
TÖ	: Tedavi Öncesi
TRH	: Tirotropin Salıcı Hormon
TS	: Tedavi Sonrası
TYB	: Tıkınırcasına Yeme Bozukluğu
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VTa	: Ventral Tegmental Alan
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
WISC-R	: Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği-Yeniden Gözden Geçirilmiş Formu
YY	: Yavaş Yeme
YS	: Yeme Seçiciliği

VI. TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Nesfatin Standartının Hazırlanışı	35
Tablo 2: Connors öğretmen ve ebeveyn tedavi öncesi ve sonrası alt ölçekleri puanlarının ortalamalarının karşılaştırılması	39
Tablo 3: Tedavi öncesi ve sonrası iştah anketi alt ölçek ve toplam puan ortalamalarının kıyaslanması.....	40
Tablo 4: Tedavi öncesi ve sonrası ortalama metabolik parametrelerin kıyaslanması.....	40
Tablo 5: Tedavi öncesi ve sonrası ortalama laboratuvar değerlerinin kıyaslanması	41
Tablo 6: Tedavi öncesi ve sonrası ortalama Nesfatin-1 değerlerinin kıyaslanması.....	41
Tablo 7: Tedavi öncesi Nesfatin seviyeleri ile tedavi öncesi metabolik parametrelerin ilişkisi.....	42
Tablo 8: Tedavi öncesi ve sonrası Connors öğretmen ve ebeveyn ölçeklerinden alınan puanların, tedavi öncesi ve sonrası nesfatin 1 düzeyleri ile ilişkisi.....	43
Tablo 9: Tedavi öncesi ve sonrası Connors öğretmen ve ebeveyn puan farkının, tedavi öncesi ve sonrası nesfatin-1 düzeylerindeki değişim miktarı ile ilişkisi	43
Tablo 10: Tedavi öncesi ve sonrası iştah anketi alt ve toplam puanları ile tedavi öncesi ve sonrası nesfatin düzeyleri arasındaki ilişki.....	44
Tablo 11: Tedavi öncesi ve sonrası iştah anketi değişim düzeyleri ile tedavi öncesi ve sonrası nesfatin düzeyleri arasındaki ilişki	45
Tablo 12: Tedavi öncesi ve sonrası metabolik biyokimyasal parametrelerin, tedavi öncesi ve sonrası nesfatin 1 düzeyleri ile ilişkisi	46
Tablo 13: OKB ve ÖÖG eş tanılı hastalarda MPH tedavisi öncesi ve sonrası nesfatin düzeyleri ve nesfatin fark düzeylerinin karşılaştırılması	47

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: Nesfatin-1 düzeyinin belirlenmesinde kullanılan standart eğri grafiği.....36



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) dikkat süresinin kısalığı, dikkat dağınıklığı, kaotik hareketlilik, dürtüsellikle seyreden, belirtileri büyük oranda hayat boyu devam eden nörogelişimsel bir bozukluktur (1). Çocukluk çağının en sık görülen psikiyatrik bozukluklarından biridir (2). DEHB, çocukluk döneminde belirgin işlevsellik kaybı ile giden normal gelişimi etkileyebilen ve tüm yaşlarda her alanda işlevselliği bozan yaygın bir halk sağlığı sorunudur (3). DEHB olgularının %60'ında belirtilerin erişkin dönemde de devam ettiği gösterilmiştir (4).

DEHB tedavisinde psikostimülanlar, FDA onaylı 1. sıra farmakolojik ajanlardır (5). Metilfenidat (MPH) DEHB' nin tedavisinde en sık kullanılan psikostimülan ilaçlardan biridir (6).

Çok sayıda tekrarlanmış kontrollü çalışmaların sonucuna göre, psikostimülanlar DEHB' nin dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik olmak üzere her üç çekirdek semptomu üzerine de etkilidir (7). DEHB' li bireylerin % 70-80'inin psikostimülan tedaviye yanıt verdiği bildirilmiştir (8). MPH 'ın terapötik etkinliği sinaptik aralıkta dopamin taşıyıcılarını bloke ederek gerçekleşmektedir (9).

İştahsızlık ve kilo kaybı MPH' ın en sık görülen yan etkileri arasındadır (10). Bu yan etkiler sıklıkla ebeveynler için kaygı oluşturmalar ve zaman zaman tedavi uyumunu bozabilirler. DEHB, kronik bir bozukluk olduğundan psikostimülan tedavinin yıllarca kullanılması gerekebilir. İlk olarak 1970' li yıllarda Safer ve ark tarafından gündeme getirilen DEHB' li çocuklarda stimülan ilişkili büyüme geriliği halen klinik ve bilimsel olarak güncel bir tartışma konusudur (11). Tıbbi yazında psikostimülanların büyüme ve gelişme üzerine negatif etkileri bildirilmiş olsa da bu konuyla ilgili net bir sonuca ulaşılamamıştır (12).

Psikostimülanlarla ilişkili iştahsızlık, kilo kaybı veya kilo alımında yavaşlamanın altındaki patofizyolojik mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılabilmemiş

değildir. İştah, çeşitli hormon ve nöromediatörlerin karmaşık etkileşimlerle rol aldığı, merkezi ve periferik düzeyde çok sayıda organ ve doku tarafından kontrol edilmektedir (13). Psikostimülanlarla ilişkili kilo kaybı ya da beklenen kilonun alınamaması, iştah kaybı veya metabolik değişikliklerle ilgili olabilir. Bu mekanizmalar, ilacın direkt bir etkisi ile ilişkili olabileceği gibi nöroendokrin sistem üzerindeki ikincil etkisine bağlı olarak da gelişebilir (14).

Nesfatin- 1, son yıllarda keşfedilmiş hipotalamusta bulunan iştah regülasyonu, kilo kaybı ve metabolik regülasyondan sorumlu anoreksijenik bir peptittir (15). İlk keşfedildiği zaman “tokluk hormonu” olarak değerlendirilen nesfatin-1'in; daha sonra yapılan çalışmalarla birçok sistem üzerinde etkisi olduğu açığa çıkarılmıştır. Beyinde sentezlenen nesfatin-1 iştah ve metabolizmanın düzenlenmesinin yanı sıra stres ile ilişkili reaksiyonların düzenlenmesinden de sorumludur (16). Nesfatin-1'in santral sinir sistemi dışında sindirim sisteminden yaygın olarak, reproduktif organlardan ve adipoz dokudan da kısmen salgılandığı bildirilmiştir (17). Nesfatin-1, son zamanlarda psikiyatri literatüründe de yer bulmaya başlamıştır. Nesfatin 1' in kaygı bozuklukları, duyu durum bozuklukları, yeme bozuklukları ve antipsikotiklerle ilişkili metabolik etkileşimleri üzerine çalışmalar yapılmıştır (18-21). DEHB tanılı hastalarda nesfatin-1 düzeyi ile ilgili bilimsel dergilerde yayınlanan çalışmalar kısıtlı sayıdadır.

Bu çalışmanın amacı, DEHB' li erkek çocuklarda, planlanmış olan psikostimülan ilaç tedavisi öncesi ve sonrasında nesfatin-1 düzeylerini karşılaştırmaktır. Hipotezimiz; DEHB'li erkek çocuklarında metilfenidat tedavisi sonrası nesfatin-1 düzeylerinin değişebileceği; DEHB'nin klinik alt görünümü ile nesfatin-1 düzeyleri arasında bir ilişki olabileceği; DEHB tedavisinde sıklıkla kullanılan psikostimulanların; iştahta azalma ve kilo kaybı gibi metabolik parametreler üzerine olan olumsuz etkisinin nesfatin-1 ile ilişkili olabileceği yönündedir.

Nesfatin 1 düzeyinde ve metabolik parametrelerde anlamlı bir değişiklik saptanırsa bu farkın DEHB tedavisinde kullanılan ilaçların direkt etkisiyle mi, yoksa kompensatuar mekanizmalarla mı ilişkili olup olmadığı konusunda da fikir yürütülebilir. DEHB semptomlarındaki değişiklikler ve nesfatin 1 düzeyindeki değişiklikler arasında belirgin korelasyon saptanırsa, nesfatin 1'in DEHB etyolojisi ya da tedavi yanıtı ile de ilişkili olabileceği konusunda fikir sahibi olunabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

DEHB' nin çocuklardaki sıklığı %5-7 arasında değişirken, erişkin popülasyondaki sıklığı % 3-5'tir. DEHB prevalansının, farklı çalışmalarda farklı olduğu dikkat çekmektedir (22). Yeni bir meta analize göre, tüm dünyadaki birleştirilmiş DEHB prevalansı (pooled prevalence) % 7.2 olarak bildirilmiştir. Meta analize katılan çalışmaların çoğunluğu okul çağı çocukları üzerine yapılmıştır (23). 2011 yılı Ulusal Sağlık Hizmeti Birliği (NSCH) verilerine göre 4-17 yaş çocukları arasındaki ebeveyn bildirimi üzerine tanılanmış DEHB sıklığı % 11 olarak bildirilmiş olup, yaşla birlikte oran artmaktadır (24).

DEHB' nin alt tipleri arasında en sık dikkat eksikliği (DEHB-DE) baskın tip görülmektedir. Bunu sırasıyla DEHB bileşik tip (DEHB-BT) ve hiperaktivite-dürtüsellik (DEHB-HD) baskın olduğu tip takip eder. Kız çocuklarıyla kıyaslandığında DEHB'nin her üç alt tipi de erkek çocuklarında daha sık görülmektedir. Ancak kız çocuklarında DEHB alt tipleri arasında kıyaslama yapıldığında dikkat eksikliği baskın tip daha sık görülmektedir (25).

Cinsiyetler arası farklılık erişkinlik döneminde hemen hemen eşitlenecek duruma gelir (22). Klinik başvurulara bakıldığında erkek çocukların kızlara göre daha sıklıkla kliniğe başvurdıkları görülür. Bu durum kız çocuklarında dikkatsizliğin ve bilişsel problemlerin daha sık olması ve davranış problemlerin daha az görülmesiyle ilişkili olabilir (26).

2.2. DEHB BELİRTİLERİ VE TANISI

2.2.1. DEHB İçin DSM Tanı Kriterleri

Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) DEHB için tanısal kriterlerini Ruhsal Bozuklukları Sınıflandırma El Kitabı'nda (DSM-5) tariflemektedir . DSM-5' e göre, 17 yaşından küçük çocukların DEHB tanısı için, hiperaktivite ve dürtüsellik belirti grubundan 6 veya daha fazla, dikkat eksikliği belirti grubundan 6 veya daha fazla maddeyi karşılaması gereklidir. 17 yaş veya daha üstü adölesanlar için, hiperaktivite/ dürtüsellik grubundan 5 veya daha fazla, dikkat eksikliği grubundan 5 veya daha fazla semptom yeterlidir:

A) A-1 ve A-2'de belirtilen işlevselliği ya da gelişimi bozan süregiden bir dikkatsizlik ve/ veya hiperaktivite- dürtüsellik örüntüsü:

- 1) Dikkatsizlik: Aşağıda belirtilen semptomlardan 6 tanesinin veya daha fazlasının gelişimsel düzeye uymayacak biçimde ve sosyal, akademik/ mesleki etkinlikleri olumsuz etkileyecek biçimde en az 6 ay süre ile görülmesi.
 - a) Çoğu kez detaylara dikkat etmekte zorluk çeker veya okul ödevlerinde, işte veya diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yapar (ayrıntıları gözden geçirir atlar, yaptığı iş yanlıştır).
 - b) Çoğu kez işlerine veya oyun aktivitelerine dikkatini sürdürmekte güçlük çeker (örn. ders dinlerken, konuşmalar ya da uzun bir okuma sırasında odaklanmakta güçlük çeker).
 - c) Çoğu kez onunla konuşurken dinlemiyor gibi görünür (örn. dikkatini dağıtacak açık bir uyarın olmasa bile aklı başka yerde gibi görünür) .
 - d) Çoğu tez talimatları sırası ile izlemekte güçlük çeker ve uğraştığı ödevi, sıradan günlük işleri ya da iş yeri sorumluluklarını tamamlayamaz (örn. işe başlar ancak hızlı bir biçimde odağını yitirir ve dikkati dağınık).
 - e) Çoğu kez görevlerini ve faaliyetlerini düzenlemekte güçlük çeker (örn. ardışık işleri yönetmekte güçlük çeker; kullandığı gereçleri ve kişisel eşyalarını düzenli tutmakta güçlük çeker; dağınık ve düzensiz çalışır; zaman yönetimi kötüdür; zaman sınırlamalarına uyamaz).

- f) Çoğu kez, fazla odaklanma ve zihinsel çaba gerektiren görevlerden kaçınır veya bunları sevmez (örn. okulda verilen görevler ya da ödevler; yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde rapor hazırlamak, form doldurmak, uzun yazıları gözden geçirmek).
 - g) Çoğu kez, işleri ve faaliyetleri için gerekli şeyleri kaybeder (örn. okul gereçleri, kalemler, kitaplar, gündelik araçlar, cüzdanlar, anahtarlar, yazılar, gözlükler, cep telefonları).
 - h) Çoğu kez, etraftaki diğer şeylerden dikkati kolayca dağılır (yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, ilgisiz düşünceleri kapsayabilir).
 - i) Çoğu kez günlük faaliyetlerinde unutkanır (örn. sıradan günlük işleri yaparken; yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, telefonla aramalara geri dönmeye, faturaları ödemeye, randevulara uymakta).
- 2) Aşırı hareketlilik ve dürtüsellik: Aşağıda belirtilen semptomlardan altı tanesinin veya daha fazlasının gelişimsel düzeye uymayacak sosyal, akademik/ mesleki etkinlikleri olumsuz etkileyecek biçimde en az 6 ay süre ile görülmesi.
- a) Çoğu kez elleri ve ayakları kıpır kıpırdır veya oturduğu yerde kımıldayıp durur.
 - b) Çoğu kez, oturması istenildiğinde yerini terk eder (örn. sınıfta, ofiste ya da iş yerinde ya da yerinde durması gereken diğer durumlarda yerinden kalkar).
 - c) Çoğu kez, uygun olmadığı halde etrafta koşuşturur veya çevresindeki şeylere tırmanır (Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, kendini huzursuz hissetmekle sınırlı olabilir).
 - d) Çoğu kez, sessizce oynamakta veya eğlenmekte güçlük çeker.
 - e) Çoğu kez, sürekli hareket halindedir veya motor takılmış gibidir (örn. restoranlar, toplantılar gibi yerlerde uzun bir süre sessiz-sakin duramaz ya da böyle durmaktan rahatsız olur; başkalarının, yerinde duramayan ya da izlemekte güçlük çekilen kişiler olarak görülürler).
 - f) Çoğu kez aşırı konuşur.
 - g) Çoğu kez, sorular tamamlanmadan yanıt verir (örn. insanların cümlelerini tamamlar; konuşma sırasında sırasını bekleyemez).
 - h) Çoğu kez, sırasını beklemekte güçlük çeker (örn kuyrukta beklerken).

- i) Çoğu kez, başkalarının sözünü keser ya da araya girer (örn. konuşmaların, oyunların ya da etkinliklerin arasına girer, sormadan ya da izin almadan başka insanların eşyalarını kullanmaya başlayabilir; yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, başkalarının yaptığıının arasına girer ya da başkalarının yaptığıını birden kendi yapmaya başlar).

B)12 yaştan önce dikkatsizlik ve hiperaktivite- dürtüsellğe dair bazı semptomlar başlamıştır.

C) Dikkatsizlik ve hiperaktivite- dürtüsellğin pek çok semptomunun en az iki (ev, okul, iş yeri) ortamda görölmektedir.

D) Bu belirtilerin, sosyal ilişkileri, okul ilişkilerini ve iş kalitesini bozduğuna dair açık kanıtlar mevcuttur.

E) Bu belirtiler, sadece şizofreni veya başka psikotik bozukluklar sırasında görölmemesi veya başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaması (duygu durum bozukluğu, anksiyete bozukluğu, dissosiyatif bozukluk, kişilik bozuklukları, madde intoksikasyonu veya cekilmesi) gereklidir.

DSM 5' e göre klinik görünüm:

- Bileşik Görünüm: Son 6 ay içinde hem A1(dikkatsizlik), hem de A2 (aşırı hareketlilik/ dürtüsellik) tanı ölçütleri karşılanmıştır.
- Dikkatsizliği baskın olduğu görünüm: Son 6 ay içinde, A1 kriterini karşılanmış ancak A2 tanı ölçütü karşılanmamıştır.
- Aşırı hareketliliğin/ dürtüsellğin baskın olduğu görünüm: A2 kriteri karşılanıyor ama A1 kriteri son 6 ayda karşılanmıyorsa.

DSM 5' e göre tam yatışma göstermeyen: Daha önceden bütün tanı ölçütleri karşılanmış olmakla birlikte, son 6 ay içinde bütün tanı ölçütlerinden daha azı karşılanmıştır ve belirtiler bu gün için de toplumsal, okulla ya da işle ilgili işlevsellikte bozulmaya neden olmaktadır.

DSM 5' e göre DEHB' nin siddeti

Hafif: Tanı için gerekli belirtilerden varsa bile belirtiler toplumsal ya da işle ilgili işlevselliği çok az bozmaktan öteye gitmemiştir.

Orta: Belirtiler ya da işlevsellikte bozulma, hafif ve şiddetli arasında bir yerdedir.

Ağır: Tanı için gerekli semptomdan daha fazlası veya özellikle şiddetli olan pek çok semptom varsa veya semptomlar sosyal veya mesleki işlevlerde belirgin bozulmaya yol açmıştır (1).

2.2.2. Yaş Gruplarına Göre DEHB Belirtileri

DEHB, farklı yaş gruplarında farklı klinik görünüm sergileyebilir. DEHB nörogelişimsel bir bozukluk olduğundan semptomatolojisi dinamik bir süreç sergiler. Bu nedenle klinik tabloyu ve işlevselliğe olan etkisini farklı yaş dönemlerine göre değerlendirmek gerekir.

- **0-3 Yaş Dönemi:** Bu yaş döneminde motor aktivitedeki fazlalık her zaman DEHB' yi öngörmez. Retrospektif çalışmalarda, bu yaş dönemindeki DEHB' li bireylerde uyku ve beslenme sorunlarının akranlarına göre daha sık olduğu gösterilmiştir. İyi dinlememe, lüzumsuz uyarılarla dikkatin kolay dağılması, dikkatsizlik belirtileri lehine yorumlanabilir (7). Bu yaş çocuklarındaki fiziksel, motor ve dil gelişimindeki gecikmenin, DEHB' nin erken dönem belirtileri olabileceğini öne süren araştırmacılar mevcuttur (27).
- **Okul Öncesi Dönem (3-5 yaş):** Bu yaş grubu DEHB li çocuklarda, DEHB' ye özgü klasik belirtiler görülmeye başlar, mizaç problemleri sıklıkla. Huysuzluk, gerginlik, engellenmeye karşı tolerans azlığı, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik, sık oyun değiştirme, kazalara yatkınlık, uyku bozuklukları ve öfke patlamaları sıklıkla. Kurallı oyunlara uyum sağlamakta zorlanırlar ve kendi isteklerini tuttururcasına isterler (7). Dikkatsizlik belirtileri; oyunda uzun süreli kalamama, aktiviteleri devam ettiremememe, sanki dinlemiyormuş gibi görünme şeklinde kendini gösterebilir (28).

Aşırı hareketlilik ve dürtüsellik bulguları, okul çağı çocuklarına göre daha baskındır. Bu durum DEHB' nin bu yaş döneminde daha yaygın olmasından

değil normal gelişimsel paternle ilişkilidir. Bu yaş döneminde çocuklar, sıklıkla “DEHB-hiperaktif/dürtüsel (DEHB-HD)” veya “DEHB-bileşik görünüm” olarak tanı alırlar (22). Bu yaş grubunda en önemli sorun, kazalara maruz kalma riskidir. Bu yaş grubunda DEHB tedavisinde öncelikli hedef, bu çocukları kazalardan korumaktır (7).

Alt grup tanısı yapılmaksızın DEHB tanı kriterleri 4 yaş çocuklarına kadar uygulanabilir. Çocuk bu dönemde okul öncesi bir eğitime devam etmiyorsa, işlevselliğin en az iki farklı çevrede bozulmuş olması kriterini değerlendirmek güç olabilir. Bu durumda klinisyen, akademik ve sosyal gelişimi açısından çocuğun okul öncesi bir eğitim kurumuna dahil olmasını tavsiye edebilir. Daha sonra klinisyen DEHB belirtilerini ve işlevsellikteki bozulmayı değerlendirebilmek için bu kurumdan bilgi edinebilir (29).

- **Okul Çağı Dönemi:** Olguların büyük bir kesiminde ilk psikiyatrik başvuru bu yıllarda olmaktadır. Bu yaş dilimindeki DEHB’ li bireylerde belirti şiddeti ve seyri heterojendir. Dikkatsizlik semptomları çocuk 8-9 yaşlarına gelene kadar belirgin olmayabilir (30, 31). Bu çocuklar okul ortamında odaklanabilmede, ders dinlemede, kurallara uymada, sosyal ilişkilerinde uygun davranış göstermede sıkıntı yaşarlar. Ödev yaparken ebeveyninin eşlik etmesine ihtiyaç duyarlar. Bu yaş döneminde artan sorumluluklarını yerine getiremeyen DEHB’ li çocuğun ebeveynleriyle olan çatışmaları artar. Kurallara uyum sağlamakta zorlanan birey akranları tarafından dışlanmaya başlar (7).
- **Ergenlik Dönemi:** DEHB’ li bireylerde hiperaktiviteye bağlı bulgular yaşla birlikte azalma gösterirken, dikkatsizlik ve dürtüsellik boyutlarındaki yakınmalar devam eder (22). Bu dönemde dikkatsizlik belirtileri; plansızlık, keyfi yaşama, aile desteğini reddetme, zayıf planlama becerisi, sorumluluklarında devamlılık gösterememe, detaylara ilgi göstermeme, ders başarısızlığı olarak kendini gösterebilir. Hiperaktivite; kıpır kıpır olma, çok konuşma veya iç huzursuzluğu olarak ortaya çıkabilir. Bu dönemde ergen DEHB ilaç tedavisini kullanmayı reddedebilir. Ergenlik döneminde, riskli araba kullanımı, suça yönelme, erken yaşta cinsel deneyimler, ergen hamileliği, madde ve sigara kullanımı gibi olası riskli ve dürtüsel davranışlar söz konusu olabilir (7, 28).

Ergenlik döneminde yeni DEHB tanısı koymak klinisyen için zorlayıcı olabilir. Ergenler mevcut bulguları veya işlevsellikteki bozulmayı olduğundan daha az bildirebilirler veya aile ile geçirilen vakit kısıtlı olduğundan aileden yeterince bilgi alınamayabilir. Bu durumda klinisyen için, ergenin yakın temasta olduğu en az 2 erişkinden (öğretmen/ rehber danışman, koç..vb) bilgi edinmesi önemlidir (29).

- **Erişkinlik Dönemi:** DEHB olgularının %60'ında belirtilerin erişkin dönemde de devam ettiği gösterilmiştir (4). Dünya Sağlık Örgütü' nün (WHO) 18-44 yaş grubunu kapsayan bir çalışmasına göre, çocukluk çağında DEHB tanısı alan bireylerin en az % 50' sinin bu tanıyı almaya devam ettikleri bildirilmiştir (32). Tanı almayan grupta bile DEHB' nin bazı belirtileri halen devam etmektedir. Tedavi altında olmayan erişkin DEHB' li bireyler mevcut potansiyelin ve becerilerin altında bir hayat kalitesi ve işlevsellik gösterir. Erişkinlik döneminde dikkatsizlik yakınmaları; plansızlık, unutkanlık, dağınıklık, erteleme, işe geç gitme, işleri bitirememe, kitap okuyamama şeklinde ortaya çıkabilir (7). Hiperaktivite belirtileri çocukluk dönemine göre daha amaca yönelik olmaya başlamıştır. Hiperaktivite kendini çok konuşma, iç huzursuzluğu, aşırı spor yapma olarak gösterebilir. Dürtüsellığe bağlı şikayetler öfke kontrol güçlüğü, sık iş değiştirme, ilişkilerden çabuk sıkılma, plansız para harcama, uygunsuz cinsel deneyimler, trafik kurallarına uymada zorluk, madde ve alkole yönelme olarak kendini gösterebilir (33). Tedavili ve tedavisiz DEHB' li bireyleri kıyaslayan uzunlamasına bir takip çalışmasında, çocuklukta bulguların şiddetli oluşu eğitsel yetersizlikler ve okulu bırakma ile; dikkat eksikliği ve eş tanıli durumların fazlalığı iş hayatındaki başarısızlık ile ilişkili bulunmuştur (34).

2.3. DEHB'NİN ETYOPATOGENEZİ

DEHB' nin patogenezi tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. Ancak serebral korteks katekolamin metabolizmasındaki genetik bir dengesizliğin patogenezdaki primer faktör olduğu kabul görmektedir. DEHB' nin patogenezinde çevresel faktörlerin önemi tartışmalıdır.

2.3.1. Genetik

DEHB' nin etiyolojisinde temel sebebin genetik olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. Mevcut genetik çalışmalar dopaminerjik ve nöradrenerjik sistemin işlev bozukluğuna yoğunlaşmaktadır. Dopaminin beynin inhibisyon sistemini uyardığı kabul edilmektedir. Dolayısıyla genetik olarak belirlenmiş bir hipodopaminerjik geçişin DEHB ile bağlantılı olduğu savunulmaktadır (7).

Aile çalışmalarına göre, DEHB'li çocukların %10-35'inin 1. derece akrabalarında da DEHB'nin varlığı gösterilmiştir. Ebeveynlerden birinde DEHB varlığında çocukta DEHB gelişme riski %57 olarak olarak gösterilmiştir (35). Yapılan ikiz çalışmalarında, DEHB'nin genetik faktörlere ilişkilendirilmesi %75 gibi yüksek oranlardadır (36).

Genel kabule göre, DEHB çok sayıda genin çevresel faktörler ile etkileşimi ile ortaya çıkmaktadır (37).En çok adı geçen genler; DRD4, DRD5, DAT1, 5HTR1B, SNAP-25, ATP2C2, COMT, latrofilin-3, BDNF genleridir. Nikotinerjik reseptörler, voltaja duyarlı kalsiyum kanalları, metabotropik ve NMDA glutamat reseptörleri ile ilişkili olan genlerdeki polimorfizmler de DEHB etyolojisinde önemli olabilirler (38).

2.3.2. Nörokimyasal Faktörler

DEHB üzerine yapılan biyokimyasal çalışmalar, temelde dopaminerjik sistemi indirekt olarak da nöradrenerjik sistemin önemini vurgulamaktadır. Dopamin ve nöradrenerjik sistemde bir düzensizlik söz konusudur. Ayrıca serotonerjik sistemin, DEHB' de görülebilen agresyonla ilişkili olduğu öne sürülmektedir (7).

2.3.3. Nöroanatomik Bulgular ve Fonksiyonel Nörogörüntüleme

Yapılan çalışmalar, DEHB' li bireylerin çocukluktan itibaren sağlıklı bireylerle kıyaslandığında toplam beyin hacimlerinin %3-5 daha küçük olduğu ve bu hacim azlığının daha çok sağ semisferde olmakla birlikte her iki hemisferde de olabileceği ve özellikle yürütücü işlevlerle ilgili olan prefrontal kortekste belirgin olduğu bildirilmiştir (39).

Uzun süreli takip çalışmalarına göre DEHB' li bireylerde özellikle frontal lob, serebellum, korpus kallosum hacimlerinin daha küçük olduğu gösterilmiş ve bu hacim

küçüklüğünün ergenlik döneminde de devam ettiği ve yaşlılarını yakalamanın söz konusu olmadığı bildirilmiştir (7).

Son zamanlarda yapılan metaanaliz çalışmalarına göre DEHB' li bireylerde hacim azlığının sadece kortikal alanlarla sınırlı olmadığı bilinmektedir. Gri cevherdeki hacim azalmasının basal ganglionlarda belirgin olduğu ve büyüme ile kısmen düzeldiği bildirilmiştir (40). Erişkin bireylerde hacim azlığı özellikle anterior singulat kortekste dikkati çekmektedir ve DEHB' nin erişkin dönemde devam eden kalıcı belirtileri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (41). Metaanalizlerden çıkan ortak görüş striatal yapılardaki dismorfolojinin DEHB' nin anatomik bir belirteci olabileceği yönündedir (42).

Yine başka bir çalışmada DEHB' li çocuklarda korteks en kalın haline normallerden 3 yıl daha geç ulaşmaktadır (DEHB' li grupta ortalama 10.5 yaş) (43) .

Serebellum, DEHB deki zaman yönetimi ve motor hareketlerdeki zamanlama kusurundan sorumlu tutulan merkezdir. Yapılan kardeş çalışmalarında, özellikle DEHB ile serebellumdaki hacim küçülmesi arasındaki ilişki vurgulanmaktadır. DEHB' li çocuklar ve etkilenmemiş kardeşlerinde zaman yönetimi gerektiren beklenmeyen görevler sırasında serebellum aktivasyonunda, beklenen görevler sırasında ise ön singulat korteks aktivasyonunda azalma gösterilmiştir. Tüm bu çalışmaların sonucuna göre DEHB' nin, hem fronto-striatal, fronto-pariyetal hem de fronto-serebellar yollarla ilişkili bir bozukluk olduğu söylenebilir. bu (44, 45). Fonksiyonel MRI çalışmalarını değerlendiren bir metaanalize göre, uzun süreli psikostimulan alan bireylerde prefrontal aktivasyonun normalleşebileceği iddia edilmektedir (46, 47).

2.3.4. EEG Bulguları

DEHB' li grupta yapılan çoğu EEG çalışması tutarlı biçimde bu grupta yavaş dalga aktivitesinde artma olduğunu göstermiştir. Daha spesifik olarak rölatif olarak artan teta dalgaları ve azalmış alfa ve beta dalgaları bildirilmiştir. Teta/ beta oranını bakarak EEG' yi, DEHB için tanısal bir araç olarak kullanmayı hedefleyen çok sayıda çalışma olmasına rağmen, EEG temelli oluşturulan modeller, DEHB' nin kompleks klinik görünümünü açıklamakta yetersiz kalmıştır (3).

2.3.5. Bilişsel Faktörler

DEHB de temel bozukluk inhibisyon-tepki ketlemede olabilir ayrıca diğer yürütücü işlevler (43), dikkat, ödül-motivasyon sistemleri (ödülü erteleyememe), emosyon kontrolü (sıcak yürütücü işlevler), uyanıklığı düzenleme, konuşmanın içselleştirilmesi, kendi kendine yönerge verme, zamanlamada da sorunlar olabilir (48).

2.3.6. Çevresel Risk Faktörleri

Prenatal Faktörler arasında; genç ve ileri anne yaşı, ailede DEHB öyküsü, hamilelikte enfeksiyon geçirme, sigara ve alkol kullanımı, annede stres ve kaygı, düşük folik asit seviyesinin DEHB ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (7). Bir çalışmaya göre; 32. gebelik haftasından önce doğan çocuklarda, dikkatsizlik bulguları, hiperaktivite ve dürtüselliğe göre daha baskındır (49).

Perinatal Faktörler; düşük doğum tartısı, doğum komplikasyonları, neonatal komplikasyonlardır (7).

Postnatal Faktörlerden; ebeveynde antisosyal davranışlar, parçalanmış aile, erken yaşta duygusal ihmal ve yoksunluk ilişkili bulunmuştur (7).

2.4. DEHB İLE KOMORBİD DURUMLAR

DEHB' li çocuk ve ergenlerde sıklıkla komorbid diğer psikiyatrik bozukluklar görülmektedir. Komorbid bozukluklar primer olabileceği gibi DEHB zemininde ikincil olarak da gelişebilir. Her iki durumda da DEHB' den bağımsız biçimde tedavisi gerekir (29).

Multimodal tedavi çalışması (MTA) verilerine göre 7-9 yaş arası bileşik tip DEHB' lilerin en az % 70' inde bir ek tanı vardır. Farklı çalışmalara göre en sık görülen eş tanılar; karşıt olma karşıt gelme bozukluğu (% 54-67), kaygı bozuklukları (% 10-40), davranım bozukluğu (%26), tik bozuklukları (% 18), duygudurum bozuklukları (%20-30), madde bağımlılığı %20 olarak bildirilmiştir (50, 51).

Yaş aralığının daha geniş tutulduğu (4-17) geniş örneklemli başka bir çalışmada en sık komorbid durumlar sırasıyla davranım bozukluğu, tik bozukluğu, kaygı bozuklukları ve öğrenme bozukluklarıdır (52).

Komorbit bozukluklar yaş grubuna göre değerlendirildiğinde;

2.4.1. Okul Öncesi Dönemde Komorbidite

Okul öncesi dönem DEHB' li bireylerde; tepkisel bağlanma bozukluğu, otizm spektrum bozukluğu ve zihinsel yetersizliğin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (52).

Cinsiyetler açısından karşılaştırılınca, kızlar çocuklarda daha çok kaygı, depresyon ve yeme bozukluğu, erkeklerde otizm spektrum bozuklukları, tik bozukluğu, davranım bozukluğunun daha sık olduğu bildirilmiştir (7).

2.4.2. Okul Çağı ve Ergenlik Döneminde Komorbidite

Karşıt Olma Karşıt Gelme (KOKG): Sıklıkla DEHB' ye eşlik eder (30). Bileşik veya hiperaktif- dürtüsel görünümde daha sık görülür (53).

Davranım Bozukluğu (DB): DEHB' li olguların üçte birinde görülür. Bileşik veya hiperaktif- dürtüsel görünümde daha sık görülür (53).

Sadece DEHB' li grup ile DEHB ve KOKG/ DB grubu kıyaslandığında komorbid KOKG/DB grubunda dürtüselliliğin daha şiddetli olduğu, agresyonun daha sık görüldüğü, anti sosyal kişilik ve madde kötüye kullanımının gelişme olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (54).

Aile çalışmalarına göre DEHB ve KOKG/DB komorbiditesinin izole DEHB olgularından farklı bir genetik kalıtımı olduğu gösterilmiştir (35).

Anksiyete Bozukluğu: Vakaların yaklaşık %20-30' una eşlik eder. Daha sıklıkla dikkatsizlik alt tipinde görülür (30). Kaygı bozuklukları, DEHB' li çocuklarda ikincil olarak gelişen bir durum olabileceği gibi, çoğu vakada olduğu gibi, DEHB' den bağımsız olarak gelişen ayrı bir klinik durum olabilir (55).

Depresyon: DEHB' li vakaların üçte birinde görülür (30). Bileşik ve dikkatsizliğin baskın olduğu klinik tablolarda daha sık görülmektedir (53). Komorbid duygu durum bozukluğu olan DEHB' li çocukların aile öykülerinde major depresyon hikayesine rastlanır. Duygu durum bozukluğu olan DEHB' li ergenler intihar girişimi açısından daha riskli durumdadırlar (56).

Öğrenme Güçlüğü: Bir gözden geçirme yazısına göre, DEHB' li çocuklarda öğrenme bozukluğu görülme sıklığı yaklaşık %45 olarak bildirilmiştir. Öğrenme

güçlüğüne, DEHB-DE alt tipinde ve ailelerinde öğrenme bozukluğu olan çocuklarda daha sık görüldüğü bilinmektedir (57).

Tik Bozuklukları ve Tourette Bozukluğu: Çalışmalar tik bozukluğu olanlarda DEHB sıklığının daha fazla olduğunu, DEHB' lilerin de % 50' sinde tik görüldüğünü bildirmektedir. Bu iki sık komorbiditede muhtemel ortak patofizyolojik yolların rol aldığı düşünülmektedir (58). Tourette bozukluğu olanlarda daha fazla DEHB komorbiditesi ve özellikle daha fazla dürtüsellik görülür. Bazı çalışmalar, Tourette bozukluğu olgularının % 50' sinde DEHB olduğunu bildirmektedir (47).

Zihinsel Yetersizlik: Zihinsel yetersizliği olan bireylerde DEHB oranının genel popülasyondan yüksek olduğu bildirilmiştir (59,60). Bu bireylerde, DEHB belirtilerinin daha erken başlayabileceği, tipik gelişen bireylerden daha şiddetli seyredeceği ve yaşam boyu seyri incelendiğinde tipik gelişen bireylere oranla semptom şiddetinde daha az hafifleme görüldüğü bildirilmiştir (61).

Kişilik Bozuklukları: Bu güne dek yapılmış çalışmalar DEHB' nin en sık B kümesi kişilik bozuklukları ile komorbidite gösterdiği yönündedir (7). DEHB' ye eşlik eden KOKG bozukluğu ve agresyon ileriki dönem B kümesi kişilik bozuklukları gelişimi için risk faktörü olduğu kabul edilmektedir (62).

2.5. DEHB İLE OBEZİTE VE YEME BOZUKLUKLARI İLİŞKİSİ

DEHB' li bireylerin önemli bir kısmında bebeklik ve çocukluk çağından itibaren beslenme düzensizlikleri olduğu bilinmektedir (7). Son zamanlardaki çalışmalar, DEHB ile obezite komorbiditesinin sıklığına dikkat çekmektedir (63-66).

Epidemiyolojik çalışmalarda, DEHB'li çocuklarda obezite prevalansının daha yüksek olduğu, obez çocuklar arasında da DEHB oranının daha fazla olduğu bildirilmiştir (67,68). Özellikle tedavi edilmemiş DEHB'li çocukların DEHB olmayanlara göre aşırı kilolu veya obez olma olasılığının daha fazla olduğu gösterilmiştir (69).

Kesitsel çalışmalarda, obezite ve aşırı kilolu çocuklarda DEHB oranının 2 kat daha fazla olduğu, DEHB 'li grupta obez ve aşırı kilolu oranının 1.9 kat fazla olduğu gösterilmiştir (68).

DEHB'li gruptaki obezitenin, atıştırma davranışının mevcudiyeti ve hareketsizlikle ilişkisi gösterilmiştir (70). Başka bir çalışmada çocukluk dönemi DEHB bulguları ile erişkinlikteki obezite ilişkisi incelenmiştir. Erkek çocuklardaki dürtüsellik ile ileriki dönemdeki obezite arasında ilişki gösterilmiştir. Benzer ilişki, kız çocuklarında DEHB' nin üç temel belirti kümesi için de geçerli bulunmuştur (71).

DEHB' nin çekirdek bulgularından biri olan dürtüsellüğün, DEHB' li bireylerdeki obezite sıklığı ve anormal yeme davranışı ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir (67). Obezitesi olan çocuklar sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında, obezitesi olan grupta artmış ödül duyarlılığı, azalmış inhibisyon kontrolü ve artmış dürtüsellüğün daha fazla olduğu dikkat çekmektedir (72). Dürtüsellüğün ve artmış ödül duyarlılığının aşırı yeme davranışına yol açarak vücut kitle indekisinde (VKİ) artışa sebep olmaktadır (73).

Motor hiperaktivite varlığında artmış enerji gereksinimine rağmen DEHB' li bireylerde obezite oranlarının genel popülasyona göre daha yüksek olması tezatlık gösteriyor olabilir (7). DEHB ve obezite birlikteliğinin altındaki olası patofizyolojik yollar, dopamin düzensizliği ve beyindeki insulin reseptör aktivitesi ile ilişkili olabilir (74).

DEHB' lilerde obezitenin yanı sıra diğer yeme bozukluklarının da sıklığı dikkat çekmektedir. Son çalışmalar, DEHB ve tıknırcasına yeme bozukluğu (TYB) ilişkisi üzerine yoğunlaşmaktadır (75). DEHB ve obezite ilişkisinde, tıknırcasına yeme davranışının yeri dürtüsellüğün klinik bir tezahürü şeklindedir. Reinblat ve ark' nın pediatrik DEHB' li hastalarda tıknırcasına yemeyi araştırdıkları geriye dönük bir çalışmaya göre, DEHB ve TYB arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. DEHB' li grupta tıknırcasına yemenin 16 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Tıknırcasına yemenin eşlik ettiği DEHB grubu, DEHB' nin dürtü kontrolünde defisiti olan klinik bir alt grubu olarak belirlenmiştir (72). TYB ve DEHB birlikteliği, özellikle bulimia gibi yeme bozukluğu olan erişkin popülasyonda da gösterilmiştir (74).

DEHB' li bireylerdeki obezite gelişimi için risk faktörleri; düzensiz yaşam, sirkadiyen ritim bozuklukları, beslenmeyi erteleme, öğün atlama, dürtüsellik nedeniyle sık atıştırma, fiziksel hareketsizlik olarak sıralanabilir (7).

2.6. PROGNOZ

Çocukluk döneminde DEHB tanısı konmuş bireylerin yaklaşık % 60'ının erişkinlik döneminde de semptomatik olduğu bildirilmiştir (4). DEHB' nin yetişkinliğe devamı; semptom şiddeti, semptom sayısı, semptomların klinik kümesi, psikososyal problemler, akrabalarda DEHB varlığı, psikiyatrik komorbidite, ebeveynlerdeki psikopatoloji ile ilişkilidir (7). Düşük IQ, ilaç tedavisi veya eşlik eden bozukluğu olanlarda bütünüleyici tedaviyi almama veya tedaviye geç başlanması da DEHB' nin gidişini olumsuz etkileyen faktörlerdendir (76).

DEHB' de gidişatı ve erişkin dönemi inceleyen çalışmalar psikososyal işlevsellik tanımını kullanır. Psikososyal işlevsellik; suç işleme, madde kullanımı, ek psikiyatrik bozukluklar, akran ve sosyal ilişkileri, aile içi işlevsellik ve sorumluluk alma, eğitimsel başarı, iş başarısı, işe devamlılık gibi alt alanları kapsamaktadır. Buna göre DEHB' li erişkin bireylerin işlevselliği değerlendirildiğinde,

- *Suç İşleme:* Çocukken DEHB tanısı almış çocukların % 10'un da erişkin dönemde suç işleme öyküsü olduğu, hapishane popülasyonunda DEHB sıklığının % 60 olduğu bildirilmiştir (47, 77).
- *Madde Kullanımı:* DEHB' li bireylerin üçte birinde görülmektedir.
- *Eğitimsel Başarı:* DEHB' li grupta eğitim düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulunmuştur. Okula devam etme süreleri daha kısadır ve genel popülasyona göre daha fazla okulu bırakmaları vardır (76).
- *İş Başarısı:* İş başarıları ve verimleri sıklıkla potansiyellerinin altındadır. DEHB' li bireylerde işsizlik ve iş başarısızlığı normal kontrollerden daha yüksektir (78).

Olumsuz gidiş sergileyen çocuklar gözlemlendiğinde; DEHB ve KOKGB komorbiditesi olan grubun, erişkin dönemde madde bağımlılığı, antisosyal kişilik bozukluğuna; DEHB ve gelişimsel koordinasyon bozukluğu komorbiditesi olan grubun akademik ve mesleki yetersizliğe daha yatkın olduğu bildirilmiştir (47). Tedavi alan DEHB' lilerde tedavinin araba kullanma ve obezite üzerine yüksek oranlarda olumlu etkisinin olduğu, benlik saygısını yükselttiği, sosyal işlevlerde olumlu etkisinin olduğu, akademik hayatı olumlu etkilediği, madde bağımlılığını azalttığı, antisosyal davranışlarda belirgin iyileşme sağladığı, mesleki işlevselliği arttırdığı gösterilmiştir (79).

2.7. DEHB TEDAVİSİ

DEHB' nin en yaygın tedavisi, psikososyal tedavi (davranışçı veya kognitif-davranışçı tedavi), psikostimülan tedavisi veya bunların kombinasyonudur (7). Ancak klinik pratik uygulamalarından en yaygın kullanılan metod sadece psikostimülan kullanımıdır.

DEHB tedavisinde en sık kullanılan ilaç grubu psikostimülanlardır (76). Tüm kılavuzlarda psikostimulanlar 1. tercih olarak yerini almaktadır (80-84). Psikostimülan olmayan ilaçlar arasında bir selektif nörepinefrin geri alım inhibitörü olan atomoksetin en sık kullanılan ilaçlar arasında olup bazı tedavi rehberlerinde ilk sıra tedavi grubundadır (82, 83). Etki büyüklüğü stimülanlara göre kısmen daha düşük (0.7) olan atomoksetin, özellikle madde kullanım bozukluğu, tik bozuklukları olan ya da stimülanlar ile ciddi yan etki gelişen çocuk ve ergenlerde psikostimülanlara alternatif olarak tercih edilmektedir (76, 85).

2.7.1. Psikostimülanlar

Psikostimulanlar 1930'lu yıllardan beri, DEHB tedavisinde kullanılan, üzerinde çok sayıda randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmalar ile çocuk, ergen ve erişkin popülasyonda etkinliği kanıtlanmış ajanlardır (7, 86).

Bu grupta yer alan ilaçlar MPH ve amfetaminler olmak üzere iki grupta yer alır. Ülkemizde, metilfenidat DEHB tedavisi için onay almıştır. MPH' ın ülkemizde kısa, orta ve uzun (Ritalin, Medikinet Retard, Concerta) etkili preparatları bulunmaktadır (76).

Etki Mekanizması: Nöradrenalin geri alım taşıyıcısı (NET) ve dopamin geri alım taşıyıcısı (DAT) üzerinde allosterik blokajı yolu ile presinaptik aralıkta noradrenalin ve dopamin seviyesinde artış yapar. Özellikle prefrontal korteks ve striatumda dopamin geri alımını engelleyerek etki gösterdiği düşünülmektedir. D ve L iki izomeri vardır. NET ve DAT' a bağlanması açısından D izomeri daha güçlüdür (87).

Farmakokinetik: MPH'ın emilimi hızlıdır, emilimi yiyeceklerle 1 saat kadar gecikebilir. Belirgin ilk geçiş etkisi vardır. Biyoyararlanım %25-30'dur, karaciğerde metabolize olur (86).

Doz ve Kullanım: Kısa etkili MPH' ın etkisi 1 saat içinde başlamaktadır. Oral alımdan 1-2 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Yarı ömrü 1-3 saattir, etki süresi ortalama 4 saati bulmaktadır. Pediatrik grupta günde 3 kereye kadar verilebilmektedir (88). Kısa etkili metilfenidatın doz ayarlaması; 0.3- 1.5 mg/kg/gün veya maksimum 60 mg/ gün' dür (7, 86).

Uzun etkili metilfenidat (OROS- MPH) günde 1 kez uygulanan, osmotik kontrollü salınımlı MPH formülasyonudur (7, 89). OROS- MPH' ın, günlük doz aralığı 18-72 mg/ gün' dür (0.4-1.8 mg/kg), hedef doza 1-2 hafta aralıklarla titrasyon yapılarak çıkılır. Etki süresi 8-12 saattir. OROS- MPH, kısa etkililere göre daha sabit kan ilaç seviyesi imkanı sağlamaktadır. Başlangıçtaki hızlı etki için kısa etkili metilfenidat ile birlikte günde yaklaşık üç kez kademeli olarak salınan osmotik bir pompa içermektedir. Her bir doz 12 saat etkilidir (7).

MPH'ın etki büyüklüğü 0.9'dür. Etki büyüklüğü açısından uzun ve kısa etkili MPH'ın birbirine üstünlüğü yoktur (90). MPH'a yanıt oranı belli genlerin polimorfizmiyle ilişkilendirilmektedir (91).

2.7.2. Okul Öncesi Çocuklarda DEHB Tedavisi

1. basamak tedavi davranışçı müdahaleler ve anne- baba eğitimidir. Davranışçı müdahalelerle yanıt alınamayan ciddi vakalarda, psikostimülan tedavi kullanılabilir (92). 3-5.5 yaş, 303 DEHB olgusunda MPH tedavisinin incelendiği çok merkezli PATS (Preschool ADHD Treatment Study) çalışmasına göre, psikostimulan tedavi okul öncesi grupta etkin olmasına rağmen etki oranı daha düşüktür ve yan etki oranı daha yüksektir. Olguların sadece % 20 kadarı tedavi ile tam remisyona girmiştir (93). Hastaların % 11' inde ilaç yan etkiler nedeniyle kesilirken bu oran okul çağı çocuklarında yapılan MTA çalışmasında % 1' dir (94).

2.7.3. Psikostimülanların Yan Etkileri

Psikostimülanlar, klinik uygulamada genellikle güvenli kabul edilen ajanlardandır. Stimülanların göreceli olarak sık görülen yan etkileri; iştahsızlık, kilo kaybı veya kilo alımında azalma, uyku bozuklukları, iritabilite, baş ağrısı ve karın ağrısıdır . Stimulanların çoğu yan etkisi hafif şiddette, kısa süreli ve doz aralığının ayarlanmasıyla düzeltilebilir belirtilerdir (95, 96).

Türk çocuklarında OROS- MPH'in etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirildiği bir çalışmaya göre en sık görülen yan etki % 57 ile iştahsızlıktır. Hızlı salınımlı MPH (IR-MPH) ile kıyaslandığında kilo alamama ve kilo kaybı bildirilme sıklığı anlamlı olarak daha yüksektir. Bu yan etkiler doz bağımlı olarak bulunmuştur. Bu çalışmaya göre en sık görülen yan etkiler: Kilo alamama (%34), sinirlilik (%34), uykuya dalma zorluğu (%31.9), kilo kaybı (% 25.5), emosyonel labilite (% 25.5), baş ağrısı (%17.0), mide bulantısı (% 12.8), karın ağrısı (%10.8)' dir (97).

2.8. METİLFENİDAT İLE İLİŞKİLİ İŞTAHSIZLIK, KİLO KAYBI VE METİLFENİDATIN BÜYÜME ÜZERİNE ETKİSİ

Psikostimülan kullanımında iştahsızlık en sık görülen yan etkilerden olup çalışmaların metodolojisine göre bu oran % 10-25 arasında değişmektedir (98-100). Psikotimülanların büyüme üzerine olumsuz yan etkisi, anoreksijenik etkilerinden kaynaklanıyor olabilir (101). Psikotimülanlarla ilişkili iştah ve kilo kaybı veya kilo alımında azalmanın altında yatan patofizyolojik mekanizmalar henüz aydınlatılabilmemiş değildir. Psikotimülanların büyüme üzerine etkisini inceleyen çok sayıda çalışma yapılmasına rağmen, konuyla ilgili tartışmalar güncelliğini korumaktadır.

Farone' nun hazırladığı psikostimülan tedavinin büyüme ve gelişmeye olan etkisini değerlendiren sistematik bir gözden geçirme yazısında, çalışmaların % 38' i, DEHB tedavisi altındaki çocuklarda büyümede yavaşlama olduğundan bahsetmektedir (12). Öte yandan psikostimülan tedavisinin sonlandırılması sonrasında kompensatuar (akselere) bir büyüme atağının olduğundan boy ve kilonun olumlu etkileneceğinden bahsedilmektedir (102-104).

Bir grup araştırmacı; 2 yıllık psikostimülan kullanımı sonrasında beklenen boyda ve kiloda gecikme olabileceğini, bu gecikmenin tedaviyi kestikten sonra hızla kapanabileceğini ve nihai erişkin ulaşılan boyda bir değişiklik olmayacağını iddia etmiştir (103, 104).

6- 17 yaş grubu üzerinde yapılan 10 yıllık bir takip çalışmasında, psikostimülan tedavisi altındaki DEHB' li bireyler, tedavisiz DEHB' li bireyler ile sağlıklı kontroller arasında büyüme eğrilerinin sonuçları açısından bir farklılık saptanmamıştır (105). Çocukluk döneminde DEHB tanısı alan DEHB' li erişkin bireyler ile DEHB' siz

bireylerin kıyaslandığı 33 yıllık bir takip çalışmasında, her iki grubun da beklenen maksimum boya ulaştığı, gruplar arası fark olmadığı bildirilmiştir (106).

Satterfield' in çalışmasına göre, psikostimülan tedavinin kesilmesini takiben sadece kilo farkı kapanmaktadır (107). MTA çalışması akselere büyüme konusunda kesin bir yargıya varmaktan kaçınır. MTA çalışması okul çağı çocuklarında yapılan 3 yıllık bir takip çalışmasıdır. Psikostimülan tedavisi almış ve almamış DEHB gruplarının kıyaslandığı bu çalışmada, tedavili grupta ilk yılda beklenen büyümedeki geriliğin en fazla olduğu, 2. yılda azaldığını, 3. yılda kaybolduğu bildirilmiştir. Ancak 3. yılda büyüme hızı normale dönse de, tedavi alan ve almayan grup kıyaslandığında, tedavili grubun daha kısa ve daha zayıf olduğu saptanmıştır. Yine MTA verilerine göre kilo farkı zamanla kapansa da boy farkı kapanmamaktadır (108).

Poulton ve Cowell, psikostimülan kullanımı ile ilişkili boy defisitlerinin ilk 6 ayda en fazla olduğunu, tedavinin 30. ve 42. ayından sonra normalize olduğunu bildirmişlerdir (109). Spencer' ın, yaptıkları çalışmada, büyüme defisitinin OROS-MPH tedavisinin ilk yılında belirgin olduğu sonrasında azaldığı bildirilmiştir (110).

Farklı psikostimülan ajanların büyümeye olan etkilerini kıyaslayan çalışmalardan çıkan ağırlıklı görüş, amfetaminler ve MPH arasında büyümeye olan etkileri açısından anlamlı farklılık olmadığı yönündedir (12).

MPH'ın farklı formlarının büyümeye olan etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda, OROS-MPH' ın doz etkisinin, kilodan ziyade boy üzerine olduğunu, transdermal MPH' ın doz etkisinin boydan daha çok kilo üzerine etkili olduğu bildirilmiştir (110, 111).

Uzunlamasına yapılan takip çalışmalarının verilerine göre, DEHB' li çocuklarda psikostimülan tedavileri beklenen büyümede ertelenmeye sebep olmaktadır. Hastalar büyümeye devam etmesine rağmen, bu büyüme beklenenin altında olmaktadır. Bu etki daha uzun ve daha kilolu çocuklarda daha belirgindir. Çocuk yaş grubu ergenlere göre daha duyarlıdır (12).

Psikostimülanların büyüme üzerine negatif etkisinin DEHB' liler arasında bir alt grupta görüldüğünü iddia eden çalışmacılar da vardır (14).

2.8.1. Metilfenidat Dozu ile Büyüme Geriliği İlişkisi

Psikostimülanlarla ilişkili büyüme geriliği bir çok faktörden etkilenebilir. İlacın dozu, kullanım süresi, yaş ve öncesindeki psikostimülan kullanım hikayesi bunlardan bir kaçıdır (12).

Araştırmaların büyük çoğunluğu mevcut psikostimülan dozu ile boy ve vücut ağırlığındaki gerilik arasında korelasyon kurmaktadır (12). Quinn ve Rapoport, psikostimülanların 20 mg/gün'ün üstündeki dozlarda boy uzamasını azaltabileceğini ileri sürmüşlerdir (112). Lisska ve ark, psikostimulan dozunun özellikle erkek çocuklarda boy uzaması üzerine etkisi olduğunu, doz arttıkça boy defisitinin artacağından bahsederler (113). Okul öncesi grupta yapılan bir çalışma, psikostimülanların doz etkisinin bu yaş grubunda görülmediğinden bahseder. Ancak bu çalışmada dozlar okul çağı çocuklarına göre düşük tutulduğundan psikostimülanların doz etkisi görülmemiş olabilir (114).

Bazı çalışmalara göre psikostimülan dozu ile boy, vücut ağırlığı veya herhangi bir büyüme parametresi ile bir ilişkisi bulunmamaktadır (115-117). Başka bir çalışma sonucu psikostimülan kullanan çocuklarda ne psikostimülan tedavinin ne psikostimülan kümülatif dozunun ne de tedavi sırasındaki yaşı büyüme hızı üzerine etkisinin olmadığı yönündedir. Tedavinin ilk yılında kilo kaybı olan çocukların tedavi öncesinde, ortalamanın üstünde kilosu olan çocuklar olduğu bildirilmiştir. Zayıf çocukların boy ve kilo üzerine olan olası olumsuz etkileri daha iyi tolere ettikleri bildirilmiştir (116).

2.8.2. Akselere Büyüme ve İlaç Tatili

İlaç tatillerinin büyümeye olan etkisi psikostimülan tedavi ile ilgili başka bir tartışma konusudur. Safer , okul dönemi boyunca psikostimülan kullanımı sırasındaki boy ve kilo gecikmesinin, yaz döneminde ilaç tatili sırasında akselere olarak geri kazanıldığından bahsetmiştir. Psikostimülanların kullanıldığı okul dönemi boyunca, kilo alma hızı beklenenden % 25 daha az, ilaçsız yaz döneminde beklenenden % 68 fazla olarak saptanmıştır. Okul dönemindeki boy uzamasının ise beklenenden % 29 daha az, yaz döneminde ise beklenenden % 15 daha fazla olduğu bildirilmiştir (118).

Yaz dönemindeki ilaç tatillerinin de değerlendirildiği bir çalışmada, araştırmacılar bir dönemlik ilaç tatilinin büyümeyi etkilemeyeceğini ancak üst üste iki yaz dönemindeki ilaç tatillerinin uzamayı hızlandıracağını iddia etmişlerdir (104).

Başka bir çalışmada, yaz dönemi ilaç tatili olan ve olmayan gruplar kıyaslanmış ve ilaç tatilinin kilo kaybını geri kazandırırken, beklenen boy uzamasındaki kayıpları geri döndürmediğini iddia edilmiştir (107).

Pliszka' nın çalışması, ilaç tatillerinin DEHB' li çocukların boylarının z skorları üzerine bir etkisinin olmadığını göstermiştir (119).

OROS-MPH' ın büyümeye olan etkisini değerlendiren açık uçlu bir çalışmada, uzamış OROS-MPH tedavisinin büyümeye olan etkisi klinik olarak anlamlı bulunmamıştır. Tedavinin ilk aylarında kilo azalması görülmüş, ilaç tatillerinin ise büyüme üzerine olumlu bir katkısı olmamıştır (120).

2.8.3. DEHB ve Büyüme Gelişme Geriliği:

İlk defa Kaffman tarafından DEHB' li çocuklardaki büyüme geriliğinin DEHB' nin mevcut patolojisiyle ilgili olabileceği iddia edilmiştir (121). Bu durum “dismaturite hipotezi” olarak kabul görmüştür. Bu hipoteze göre DEHB; sadece çekirdek semptomları veya bilişsel etkileriyle değil aynı zamanda bazı çocuklarda fiziksel bir matürite gecikmesi olarak tezahür edebilir. Zaman içinde, motor hiperaktivite gibi DEHB' nin temel belirtilerinin hafiflemesi de bu hipotezi destekler niteliktedir (122). Kaffman'a göre, DEHB' li çocukların normale göre sapmış bir büyüme paterni vardır. Psikostimülan tedavisi sırasında büyüme defisitleri daha belirgin olarak açığa çıkar (121). Bu hipoteze bağlı olarak psikostimülanlarla ilişkili gelişme geriliğini, DEHB' nin erken ve geçici bir klinik bulgusu olarak kabul eden araştırmacılar mevcuttur (12).

Ancak MTA çalışmasının verilerine göre tedavi almayan DEHB' li çocukların büyüme hızının tedavi altındakilerin büyüme hızından ve hatta sağlıklı popülasyondan fazla olduğu saptanmıştır (123). Başka bir çalışmada tedavisiz DEHB' li prepubertal çocukların sağlıklı popülasyondan daha uzun olduğu gösterilmiştir (124). Bu çalışmaların sonuçları DEHB' deki dismatürite hipotezi ile çelişmektedir.

2.8.4. Psikostimülanlarla İlişkili İştah ve Kilo Kaybının Metabolik Mekanizmaları

Psikostimülanlarla ilişkili iştah, kilo kaybı veya kilo alımında azalmanın altında yatan patofizyolojik mekanizmalar henüz aydınlatılabilmiş değildir. İştah, çeşitli hormon ve nöromediatörlerin karmaşık mekanizmalarla rol aldığı, santral ve periferik düzeyde çok sayıda organ ve doku tarafından kontrol edilmektedir (13). Psikostimülan ilişkili kilo kaybı veya beklenen kilonun alınamamasıyla ilişkili 3 mekanizma ileri sürülmüştür.

1. Gıda alımının azalması
2. Artmış motor aktivite
3. Metabolik değişiklikler (yağ mobilizasyonunun artışı gibi)

Bu mekanizmalar, direkt psikostimülan tedavi ile aktive olabileceği gibi, psikostimülanların nöroendokrin sistem üzerindeki ikincil etkileriyle de aktive olabilirler (14).

Bir diğer mekanizma stimülanların dopaminerjik aktiviteyi arttırarak büyüme hormonunu (GH) baskılamasıdır (101). GH-stimülan ilişkisi üzerine yapılan kısa dönemli çalışmalarda, stimülan tedavisine reaktif olarak hem DEHB' li grupta hem de sağlıklı kontrollerde GH sekresyonunda düşme olduğu gözlemlenmiştir (125). Ancak uzun dönem takip çalışmalarının çoğunluğu psikostimülan tedavisine GH yanıtını doğrulayan bilgiler vermemektedir (126-129). Başka bir çalışmada MPH tedavisi altında GH seviyesi normal iken, nokturnal GH seviyesi düşük bulunmuştur (130).

Psikostimülanların büyüme üzerine olan etkisi GH' nun kartilaj üzerine etkisiyle ilişkili olabilir. GH, karaciğerde sentezlenen somatomedin-C (IGF-1) sentezini uyarak kemik yapımını uyarmaktadır (12). Bereket' in çalışmasına göre, MPH serum IGF-1, IGF bağlayıcı protein 3 (IGFBP-3) seviyelerinde hafif ve geçici düşmelere sebep olmaktadır (131). Başka bir çalışmada ise MPH tedavisi altındaki DEHB' li erkek çocuklarında; GH, GHBP ve IGF-1 seviyelerinde bir değişiklik gözlemlenmemiştir (132). Poulton' ın yaptığı bir çalışmada, stimülan tedavinin erken fazında, kemik yapım belirteçlerinin seviyesinde anlamlı azalma olduğu, tedavinin 3. yılında kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin dengelendiği bildirilmiştir (133).

2.9. NESFATİN-1

Hipotalamus, vücut kilo-enerji dengesi kontrolünün düzenlendiği ana merkezdir. Lateral hipotalamus beslenmeyi kontrol ederken, ventro mediyal hipotalamus ise doymayı kontrol eden bölümdür. Bu iki alan hem birbirleriyle hem de beynin diğer bölgeleriyle enerji dengesinin korunması için işbirliğiyle çalışmaktadır (134, 135).

Santral sinir sistemi enerji homeostazını düzenleyen çeşitli nöroaktif moleküller içerir. Santral sinir sistemindeki iştahın düzenlenmesinden sorumlu moleküller işlevlerine göre anoreksijenik (beslenmeyi baskılayıcı) ya da oreksijenik (beslenmeyi artırıcı) olarak sınıflandırılırlar (136).

Beta endorfin, galanin ve dinorfin ventromediyal hipotalamus üzerinden ve paraventriküler çekirdeği de etkileyerek bireylerin özellikle yağlı gıdalara yönelmesini uyarmaktadırlar. Opioid antagonistleri anoreksijenik etki gösterirler. Nöropeptid Y (NPY) ise lateral hipotalamus, ventromediyal hipotalamus ve paraventriküler çekirdekler üzerinden karbohidrat ağırlıklı beslenmeyi uyarır. Kortikosteroid ve aldosteron da başlıca karbohidrat alınımını artırıcı etki gösterirler (137-139). Kolesistokinin, anoreksin, bombesin, kalsitonin-gen-benzeri peptit, kortikotropin-serbestleştirici hormon, enterostatin, glukagon, insülin, nörotensin, oksitosin, somatostatin, tirotropin-serbestleştirici hormon, vazopressin gibi hormonlar hipotalamus üzerinden veya periferik etkileriyle doymayı uyarıcı etki gösterirler (140-143).

Nesfatin-1 ilk defa 2006 yılında tanımlanmış, nükleobindin prekürsör protein 2 (NUCB 2)'nin enzimatik yıkımı ile açığa çıkan peptit yapıda bir hormondur (15). N-terminal (N23), orta parça (M30), C-terminal (C29) komponentleri arasında, aktif gövde M30, bu peptidin fizyolojik etkilerinden sorumludur (144).

Nesfatin-1'in, yaygın olarak santral sinir sisteminde, sindirim sisteminde, reproduktif organlarda ve adipoz dokuda sentezlendiği bilinmektedir (15, 145, 146).

Beyin: Nesfatin-1'in, beyinde tokluk merkezi olan hipotalamusta paraventriküler çekirdek (PVN), supraoptik çekirdek, arkuat çekirdek (ARC), lateral çekirdekte yüksek oranda bulunduğu yakın zamandaki çalışmalarda belirtilmiştir (15). Hipotalamusun yanı sıra Edinger–Westphal çekirdeği, hipofiz, serebrospinal sıvıda ve beyin kökünde, amigdala santral çekirdeği (CeA), nükleus traktus solitarius, kaudal rafe

çekirdeği, lokus seruleus (LC), periakvaduktal gri madde ve vagus çekirdeğinin dorsal motor nöronlarını da içeren bazı beyin bölgelerinde de tanımlanmıştır (145, 147-152).

Nesfatin-1 immünoreaktif nöronlar beyindeki bir grup transmitter salgılayan nöronlarla birlikte lokalizedirler. Bu transmitterlerin başlıcaları; Melanin konsantre edici hormon (MCH), kokain ve amfetamin ilişkili transkript (CART), proopiomelanokortin (POMC), alfa melanosit stimüle edici hormon (α -MSH), vazopressin, oksitosin, NPY, somatostatin, büyüme hormonu salıcı hormon (GHRH), tirotropin salıcı hormon (TRH), kortikotropin salıcı hormon (CRF) ve nörotensindir (147, 148, 151, 153-155).

Nesfatin-1'in beyinde tanımlanmış etki mekanizmaları:

2.9.1. Gıda Alımı Ve Yeme Davranışının Düzenlenmesi

Nesfatin-1' in hipotalamusta yaygın olarak ekspresyonu, bu peptitin iştah ve metabolik düzenlenmenin sağlanmasında görevli olduğunu düşündürmektedir (15, 147). Bunun yanında nesfatin-1'in santral olarak verilmesi, besin alımını azaltırken bu peptide karşı intraserebroventriküler (ICV) antikor verilmesinin yiyecek alımını arttırdığı saptanmıştır (15).

Nesfatin-1'in anoreksijenik etkisinin bir kaç yolak üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir. POMC/ CART nöronlarından salınan nesfatin-1, direkt olarak NPY/ AgRP (aguti-ilşkili protein) nöronlarını inhibe ederek etki gösterebilir. Başka bir olası etki yolağı, nesfatin-1 ile ilişkili oreksijenik ARC nöronlarının inhibisyonudur (156).

Nesfatin-1' in yiyecek alımını baskılaması leptinden bağımsız ancak melanokortin $\frac{3}{4}$ reseptörlerine bağımlı bir mekanizma aracılığı ile olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (15). Oksitosin yolağının nesfatin-1' in anoreksijenik etkisine müdahale ettiği bilinmektedir. 4. ventrikül seviyesinde oksitosin reseptör antagonistlerinin enjeksiyonu, nesfatin-1'in PVN üzerindeki anoreksijenik etkisini bloke etmiştir (154).

2.9.2. Stres Yanıtı İlişkili Reaksiyonların Düzenlenmesi

Nesfatin-1, yeme davranışlarının düzenlenmesine ek olarak davranışla ilgili diğer fizyolojik süreçleri de etkiler. Bu fizyolojik süreçlerdeki düzensizlik stresle ilgili sistemlerin uyarılmasına neden olabilir (157). Strese maruz kalınması yalnızca besin alımını değiştirerek kalmayıp aynı zamanda bu iştah uyarımının, glukokortikoid sekresyonunu içeren stres cevabını da etkilediği bildirilmiştir (16, 158-160). Bu durum stres yanıtında CRF nöronlarında nesfatin-1 ekspresyonu ile ilişkili olabileceği gibi, nesfatin-1'in eksprese olduğu nöronlarla yakın lokalize olan nörotensin, ürokortin ve serotonin ile de ilişkilendirilmektedir (17, 148).

2.9.3. Antienflamatuar Ve Antiapoptotik Yanıtların Düzenlenmesi

Nesfatin-1' in antienflamatuar ve antiapoptotik etkisi, subaraknoid kanamalı sıçan modellerinde gösterilmiştir. Nesfatin-1' in subaraknoid kanamaya bağlı hasarı önleyen nöroprotektif etkisi; nötrofil infiltrasyonu ve nükleer faktör kappa-B (NF-KB) bağımlı inflammatuar yanıtın inhibisyonu ile gerçekleşmektedir. Travmatik beyin hasarlarında, nesfatin-1' in kaspaz 3 ilişkili apoptotik yanıtı inhibe ettiği öne sürülmektedir (161, 162).

Gastrointestinal Sistem: Nesfatin-1; sindirim sisteminde mide, duodenum ve pankreas gibi oldukça yaygın bir alanda eksprese edilmektedir (145, 146, 163). Günümüzde periferik nesfatin yollarını inceleyen insan çalışmaları, açlık durumundaki tip 2 diyabetli bireylerin plazma nesfatin-1 seviyesinin daha düşük olduğunu bildirmektedir (164). Ayrıca intravenöz glukoz infüzyonu, sağlıklı bireylerde bazal nesfatin-1 seviyesinde düşmeye neden olmaktadır (165). Öte yandan oral glukoz tolerans testi sırasında nesfatin-1 seviyesinde bir değişiklik gösterilememiştir (166). Sonuç olarak, sindirim sisteminde nesfatin-1' in nutrisyonel bir dengeye göre sentezlendiği, periferik enerji homeostazından sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Yağ dokusu: VKİ yüksek olan bireylerde nesfatin-1 seviyesinin yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda bir adipokin olan nesfatin-1' in gıda alımını leptinden bağımsız bir mekanizma ile regüle ettiği düşünülmektedir (167, 168).

Kalp: Bazı çalışmalar nesfatin-1'in kardiyak bir peptit olarak kalpte sentezlendiğini göstermiştir. Nesfatinin özellikle iskemi reperfüzyon hasarına karşı

çeşitli kinaz yollarına etki ederek kardiyoprotektif bir rol üstlendiği düşünülmektedir. Nesfatinin kalp üzerine etkisini inceleyen çalışmaların sonucuna göre, nesfatinin kardiyak işlevlerde nöroendokrin bir düzenleyici olarak rol oynadığı kabul edilmektedir. Beslenmeye bağlı fizyopatolojik kardiyak durumlarda kritik klinik öneminin olduğu düşünülmektedir (169-171).

Reprodüktif sistem: Nesfatin-1'in, over ve testislerdeki steroidogeneziste rol aldığı düşünülmektedir. Ayrıca, epididimis ve uterustaki fizyolojik reaksiyonlardan sorumlu lokal faktör olduğu kabul edilmektedir (172).

2.10. PSİKİYATRİK HASTALIKLAR İLE NESFATİN-1 İLİŞKİSİ

2.10.1. Nesfatin-1 ve Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

Literatürde DEHB ve nesfatin ile yapılmış sadece bir çalışmaya rastlanmıştır. Psikostimülan tedavisi altındaki 7-14 yaş arasındaki DEHB' li bireylerin değerlendirildiği çalışmada, MPH' a bağlı iştah kaybı artan leptin ve azalan ghrelin düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir. MPH tedavisi öncesinde ve sonrasında, nesfatin-1 düzeylerinde anlamlı bir değişiklik bulunamamıştır (173).

2.10.2. Nesfatin-1 ve Anksiyete Bozuklukları

Anksiyete varlığında stres ilişkili sistemler aktive olurken ve hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın strese olan duyarlılığı etkilenmekte ve gıda alımı azalmaktadır (174) .

Bir çalışmaya göre, yaygın anksiyete bozukluğu olan hastalarda plazma nesfatin-1 seviyesinin düşük olduğu gösterilmiştir. Yaygın anksiyete bozukluğu olan bireylerde, nesfatin-1 seviyesi düşüklüğünün mevcut patolojinin nedeni olabileceği ileri sürülmüştür. Başka bir olasılıkla, düşük nesfatin-1 seviyeleri anksiyete bozukluğunun bir sonucu da olabilir (18). Nitekim önceki çalışmalarda akut nesfatin-1 enjeksiyonunun kaygı ve korkuyu arttırdığı bildirilmiştir (16). Başka bir çalışmada, panik bozukluğu olan hastalarda nesfatin-1 seviyesinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Plazma nesfatin-1 seviyesi ile hastalığın şiddeti arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (175). Başka bir çalışmada obsesif kompulsif bozukluğu (OKB) olan bireylerde nesfatin 1 seviyeleri sağlıklı kontrollerden daha

yüksek bulunmuştur. Bu durum nesfatinin önceki çalışmalarda gösterilen anksiyojenik etkisini destekler niteliktedir (176).

2.10.3. Nesfatin-1 ve Duygudurum Bozuklukları

Depresif duygudurum varlığında iştah bozuklukları ve metabolik değişiklikler oldukça yaygındır. Major depresif bozukluk tanısı konulmuş hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, depresif grubun plazma nesfatin-1 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu görülmüştür (19).

İntihar vakalarının postmortem incelemelerinde kadın grupta orta beyindeki nesfatin-1 ekspresyonu azalmışken, erkeklerde artmış olduğu gösterilmiştir. Postmortem incelemelerdeki cinsiyetler arası nesfatin-1 seviyesi farklılığı vakaların ölüm sırasındaki nutrisyonel durumları ile ilişkilendirilmiştir (177).

Manik hastalar ile yapılan başka bir çalışmada, sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında plazma nesfatin-1 seviyelerinin anlamlı biçimde daha düşük olduğu görülmüştür. Düşük nesfatin-1 seviyesi ile manik epizod sırasında görülen artan enerji ve artmış enerji tüketimi ilişkilendirilmiştir. Hastalar kısmi remisyona girdiklerinde nesfatin-1 düzeylerinin arttığı görülmüştür (178).

2.10.4. Nesfatin-1 ve Yeme Bozuklukları

Kısıtlayıcı tip anoreksia nervroza (AN) hastalarında yapılan bir çalışmada, sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında bu hasta grubunda nesfatin-1 düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu durum, kısıtlayıcı tip AN hastalarının düşük VKİ ile ilişkilendirilmiştir. Sonuç olarak, kısıtlayıcı tip AN grubundaki düşük nesfatin-1 seviyelerinin, kötü beslenme durumu ve açlığa karşı bir yanıt olarak geliştiği savunulmuştur (20).

AN' lı hastalar üzerinde yapılan başka bir çalışmada, nesfatin-1 düzeyleri ile depresyon ve stres algısı arasında bir ilişki bulunamazken, anksiyete ve anksiyete ilişkili davranışlarla pozitif korelasyon içinde olduğu gösterilmiştir (179).

2.10.5. Nesfatin-1 ve Antipsikotik Kullanımı

Antipsikotik (AP) ilaçların en sık yan etkilerinden biri kilo alımıdır. Hipotalamus, gıda alımından sorumlu bazı nöronal yollar içerdiği gibi nöroleptikler

için de önemli bir hedef olarak kabul edilir. Farklı antipsikotik kullanan gruplarda (haloperidol, olanzapin, klorpromazin) nesfatin-1 seviyelerini inceleyen bir çalışmada, bazı anoreksijenik faktörlerin (POMC, α -MSH ve MCR4) seviyesinde artış görülürken eş zamanlı NUCB 2 ve nesfatin 1 seviyelerinde belirgin bir aşağı-düzenleme (down-regulation) olduğu belirlenmiştir. NUCB2 mRNA' sı seviyesindeki bu düşüş, her üç AP grubunda da, tek doz kullanımda bile görülebilen hızlı bir etkidir. Her üç grupta kronik AP uygulaması sonrasında sadece olanzapin alan grupta NUCB2 mRNA' sında düşüş gözlemlenmiştir. Klorpromazin ve haloperidoln nesfatin-1 seviyesi üzerine etkisi hızlıdır ve 4. haftadan sonra nesfatin-1'in bazal seviyesine döndüğü grlmştir. Her üç ilaç göz önüne alındığında, en belirgin kilo alımının olanzapin grubunda olduğu grlmştir. Sonuç olarak AP ilişkili kilo alımının temelinde, nesfatin-1 ekspresyonunun aşağı-düzenlenmesinin yer alabileceği dşnlmştir (21).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÖRNEKLEM

Nisan 2014 - Aralık 2015 tarihleri arasında Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Polikliniği'ne ayaktan başvuran ve DSM-IV TR ölçütlerine göre "Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite (DEHB) " tanısı alan ve aileleri tarafından çalışmaya kabul edilmesi için onay verilen erkek çocuklar çalışmaya alınmıştır. Hasta grubunu, DEHB tanılı, daha önce ilaç tedavisi almamış, 6-11 yaş grubunda, uzun etkili metilfenidat tedavisi planlanan erkek çocuklardan oluşturmaktadır. Erkek ve prepubertal hastaların seçimi, cinsiyetler arası ve pubertal hormonal-metabolik değişikliklerin nesfatin 1 üzerine karıştırıcı faktör olmasını önlemek amacıyla yapılmıştır.

Çalışmaya alınma ölçütleri:

- 6-11 yaş aralığında erkek çocuk olmak
- DSM-IV-TR ölçütlerine göre DEHB tanısı konmuş olması
- Daha önce psikofarmakolojik ilaç tedavisi almamış olması
- Normal zeka aralığında olmak

Çalışmadan dışlama ölçütleri:

- Genel tıbbi hastalığı olan (diyabet, diğer endokrinolojik hastalık, puberte prekoks, metabolik hastalık, büyüme-gelişme geriliği, büyüme hormonu eksikliği, hormon tedavisi öyküsü, böbrek ve karaciğer hastalıkları, böbrek ve karaciğer testleri bazal değerlerinde yükseklik, hepatosteatoz, hipertansiyon, yaygın ilaç alerji öyküsü, kardiyak hastalık, tiroid hastalıkları, glokom),
- Kronik ilaç kullanımı
- Nörolojik hastalığı (epilepsi varlığı ya da öyküsü, nörodejeneratif hastalık),
- Obezitesi ($VKİ > 30$),

- Enkoprezis, enürezis, anksiyete bozuklukları, obsesif-kompulsif bozukluk, tik bozuklukları, özgül öğrenme güçlüğü, karşıt olma-karşıt gelme ya da davranım bozukluğu dışındaki komorbid eksen 1 bozuklukları,
- Madde kullanımı
- Zeka geriliği olanların çalışma dışı tutulması planlandı.

3.2. UYGULAMA

Bu çalışma prospektif olarak tasarlanmıştır. Hasta ve ebeveynlere çalışma hakkında bilgi verilmiş, sosyo-demografik bilgiler içeren soruların olduğu form ve bilgilendirilmiş onam formu okunarak doldurmaları istenmiştir. Hastaların DEHB semptomları tedavi öncesi sonrasında “Conners Öğretmen ve Ebeveyn Değerlendirme Ölçekleri” ile değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası iştah durumu ve yeme davranışını belirlemede “Çocukluk Çağı Yeme Davranışı Ölçeği” nin ebeveyn tarafından doldurulması sağlanmıştır. Ek tanılar, dışlama tanıları ve DEHB alt tipi, Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (K-SADS-PL) uygulanarak belirlenmiştir. Özgül Öğrenme Güçlüğü tanısı; klinik görüşme, psikolog değerlendirmesi ve WISC-R profili eşliğinde konulmuştur.

Hastalardan en az 8 saat açlıktan sonra biyokimya tüplerine 10 cc. kan alınarak bu kanların serumları ayrılmış ve serumlar -80°C de derin dondurucuda saklanmıştır. Kan alma işlemi çocuk hastalarla çalışan bir kan alma hemşiresi tarafından gerçekleştirilmiştir. Kan alma sonrası herhangi bir yan etki aileler tarafından tarafımıza iletilmemiştir. Aynı işlem 8 haftalık OROS-MPH tedavisini tamamlayan hastalara tekrarlanmıştır. Tedavi öncesi ve 8. hafta sonunda nesfatin-1 ile birlikte metabolik-hepatotoksik-hematolojik etki ve yan etkileri değerlendirmek için rutin olarak bakılan diğer tüm biyokimyasal değerler (açlık kan şekeri (AKŞ), karaciğer fonksiyon testleri: AST, ALT, ALP, GGT; böbrek fonksiyon testleri: Üre, kreatinin; lipid profili: trigliserit (TG), LDL, HDL, total kolesterol; tam kan sayımı; hormon ve vitamin profili: T3, T4, TSH, ferritin, B12 ve folik asit) ayrı bir formda kaydedilmiştir. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası vücut ağırlıkları, boyları, bel çevreleri, kan basınçları ve nabızları aynı araştırmacı tarafından aynı yöntem ve aletler kullanılarak ölçülmüştür. Tedavi öncesi ve

sonrası vücut kitle indeksleri hesaplanarak, çocukluk döneminde daha güvenilir olarak kabul edilen persantil cinsinden beden kitle indeksleri belirlenmiştir. Vücut kitle indeksleri persantilleri için Türk çocukları için hazırlanmış persantil değerleri referans alınmıştır (180). İştah değişiklikleri, metabolik parametreler ve nesfatin düzeyleri arasında korelasyon ve etkileşime bakılmıştır. Nesfatin-1 kiti, tez sahibi ve tez danışmanı tarafından alınmıştır. Bu çalışma herhangi bir özel teşebbüs ya da ilaç firması tarafından desteklenmemiştir.

3.2.1. İlaç Kullanımı

DEHB tedavisi için daha sabit kan düzeyi sağlaması ve kullanım kolaylığı nedeni ile uzun etkili OROS-metilfenidat tercih edilmiştir. Tedavi algoritmalarında önerilen başlangıç ve idame dozlarına uyularak, 0,5 mg/kg ile tedaviye başlanmış: tedavinin birinci ayında hedefimiz olan etkin tedavi dozu 1 mg/kg' a çıkmıştır (7, 86). Etkin tedavi dozu olan 1 mg/kg' a çıkmaktaki amacımız ortaya çıkması muhtemel tolere edilebilir iştahsızlık ve kilo kaybı gibi yan etkilerin sıklığını ve bunların nesfatin-1 ile ilişkisini gözlemlemektir. İki aylık çalışma boyunca hafta sonları ilaç tatili uygulanmamıştır ve metabolizmayı etkileyebilecek diyet ve egzersiz programları önerilmemiştir. İki aylık tedavi sürecinde ek ilaç kullanan, ilacı tolere edemeyecek düzeyde yan etki çıkaran, psikiyatrik durumunda bozulma olan, tedavi uyumsuzluğu olan 38 hasta çalışmadan dışlandı.

3.2.2. Etik Konular

Tez çalışması için 656 sayılı ve 16/ 04/2014 tarihli İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ve hastaların bilgilendirilmiş onayı alınmıştır.

3.3. ÇALIŞMADA KULLANILAN GEREÇLER

3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu

Çalışmayı planlayan araştırmacılar tarafından hazırlanan sosyodemografik veri formunda; hastanın adı-soyadı, yaşı ve eğitim durumu, genel tıbbi durumu, ailesinin tipi, ebeveynlerinin eğitim durumu, ailedeki psikiyatrik hastalık öyküsü, tedavi öncesi ve sonrası bakılan biyokimyasal parametreler, hastanın boyu, kilosu, bel çevresi, nabız ve kan basıncına ait bilgiler bulunmaktadır. Ayrıca annenin VKİ, tedavi öncesi ve

sonrası hastanın subjektif iştah durumu ve tedavi ilişkili diğer yan etkiler, gebelik süresi, doğum kilosu, doğum şekli, anne sütü, mama ve ek gıda ile ilgili veriler ve ailenin irtibat bilgileri bulunmaktadır.

3.3.2. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (K-SADS-PL)

Psikiyatrik tanıları belirlemek için kullanılan yarı yapılandırılmış bir görüşme aracıdır. Şimdiki ve yaşam boyu psikopatoloji ataklarını değerlendiren formu DSM-IV'e uygun olarak Kaufman ve arkadaşları (1997) tarafından geliştirilmiş, geçerli ve güvenilir bir tanı aracı olduğu bildirilmiştir (181). Gökler ve arkadaşları tarafından çevirisi yapılmış ve çocuk psikiyatrisinde sık görülen birçok hastalık açısından güvenilir bir tanı aracı olduğu belirtilmiştir (182).

3.3.3. Çocukluk Çağı Yeme Davranışı Anketi (ÇYDA)

Ebeveyn tarafından doldurulan likert tipi anket, çocuklarda obezite veya şişmanlık eğilimini saptama ve yeme davranışlarını belirlemek amacıyla tarafından geliştirilmiş ve Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (183, 184). Değerlendirme 5 puan üzerinden yapılır (1=asla, 5 = her zaman). Çalışmamızda anketin 5 alt ölçeği olan “ gıda hevesliliği (GH), gıdadan keyif alma (KA), tokluk heveslisi (TH), yavaş yeme (32), yeme seçiciliği (YS)” kullanılmıştır. Gıda hevesliliği alt ölçeği, bireyin gıdaya karşı artmış ilgisini içeren ifadeler içerir. Gıdadan keyif alma alt ölçeği bireyin artmış iştah durumunu, gıdaya karşı artmış ilgisini ve bireyin yemekten aldığı zevkle ilişkili ifadeler içerir. Tokluk heveslisi alt ölçeği, bireyin beslenmeye karşı azalmış ilgisi ve azalmış iştahına dair ifadeler içerir. Yavaş yeme alt ölçeği bireyin gıdaya karşı ilgisizliğiyle ilişkili uzamış öğün ve beslenme süreleriyle ilgili ifadeler içerir. Yeme seçiciliği alt ölçeği, bireyin farklı lezzetlere olan merakını değerlendiren ifadeler içerir. Gıda hevesliliği, gıdadan keyif alma ve yeme seçiciliği alt ölçeğinden alınan puanlar arttıkça gıda alımına karşı ilginin ve gıdadan alınan hazzın, dolayısıyla iştahın arttığına dair araştırmacıya bilgi verir. Tokluk heveslisi ve yavaş yeme alt ölçeklerinden alınan puanlar arttıkça beslenmeye karşı ilginin ve iştahın azaldığına dair bilgiler vermektedir. Tüm alt ölçeklerdeki ifadeler 5 puan üzerinden puanlanmış ve tüm alt ölçek puanları ayrı ayrı hesaplanmıştır. İştah anketinin toplam iştah puanı, gıdaya yakınlaşmayı gösteren gıda heveslisi, gıdadan keyif alma ve yeme seçiciliği alt ölçek puanlarının toplanıp gıdadan uzaklaşmayı gösteren gıdadan keyif alma ve yavaş yeme

alt ölçek puanlarının bu toplanmış puanlardan çıkarılmasıyla hesaplanmıştır ((GH+ KA+ YS)- (TH+ YY)).

3.3.4. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği- Kısa Form (CÖDÖ-28)

Conners Derecelendirme Ölçeği (CDÖ) davranış sorunlarını değerlendirmede yaygın olarak kullanılan araçlar arasındadır. CDÖ 'nün başlıca üç kullanım alanı vardır:

1-Çocuklarda görülen sorunlu davranışların saptanmasına yönelik genel bir tarama aracı

2- Belirli bir tanıyı netleştirmek için yardımcı araç

3- Tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde ölçüm aracı (185).

Conners öğretmen derecelendirme ölçeği, öğrencilerin sınıf içi davranışlarının öğretmenleri tarafından derecelendirilmesi amacıyla Goyotte tarafından geliştirilmiştir (186). 28 madde ve 3 alt ölçekten oluşmaktadır: 1) Dikkat Eksikliği-edilgenlik (DE/E), 2) Hiperaktivite (H), 3) Davranım Sorunu (DS). Her soru 4'lü likert ölçeğinde yanıtlanmaktadır (0: Hiçbir zaman, 3: Her zaman). Ölçekten alınan yüksek puan yıkıcı davranış bozukluklarına özgü belirtilerin yoğunluğunu göstermektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (187).

3.3.5. Conners Anne- Baba Derecelendirme Ölçeği- Kısa Form (CADÖ-48)

Çocukların davranışlarının anne- babaları tarafından değerlendirilmesi amacıyla Goyotte ve ark tarafından geliştirilmiştir (186). Anne babalar tarafından çocuktaki belirtiler göz önünde bulundurularak doldurulmaktadır. Anket hiperaktivite, öğrenme ve davranım sorunları, ayrıca psikosomatik sorunlar ve kaygı ile ilgili maddeler içermektedir. Toplam 48 madde ve 5 alt ölçekten oluşmaktadır. Her soru 4 lü likert ölçeğinde yanıtlanmaktadır (0: Hiçbir zaman, 3: Her zaman) (185). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (187).

3.3.6. Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği-Yeniden gözden geçirilmiş formu (WÇZÖ) (Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised-WISC-R)

6-16 yaş arası çocuklar için Wechsler tarafından geliştirilmiş bir zeka testidir (188). Türk çocukları için geçerliliği ve güvenilirliği saptanmıştır (189). Çalışmada sözel, performans, toplam zeka katsayıları analize alınmıştır. Çalışmada kullanılma amacı zeka geriliğini dışlamak ve ÖÖG tanısı konmasına yardımcı olmasını sağlamaktır.

3.4. DEĞİŞKENLERİN ÖLÇÜMÜ VE HESAPLANMASI

Hastaların venöz kanları, bu amaçla kullanılan tüplere alınarak (13x100'lük 5 mL Vacutainer plastik SST jelli tüp, Kod VT 367955 Becton Dickinson, 4000 g'de 5 dk. çevrilmiş; ayrılan serum örnekleri steril ependorf tüplere aktarılmış ve çalışma gününe kadar -80°C'de saklanmış, gerektiğinde +4°C koşullarında laboratuara transportu sağlanmıştır. Numunelerin toplanma işleminin bitimini takiben Human (NES1) ELISA kiti kullanılarak serum örneklerinde Nesfatin-1 düzeyleri spektrofotometre aracılığı ile kolorimetrik olarak ölçülmüştür.

3.4.1. Deneyin Yapılışı:

Ön Hazırlık

Öncelikle serum örnekleri oda ısısına getirilerek, vortekslendi. Yıkama solüsyonu 1/30 oranında distile su ile sulandırıldı. Nesfatin Standartı (40 mmol/L) standart dilüenti ile aşağıdaki tabloda belirtildiği şekilde hazırlanarak kullanılmıştır.

Tablo 1: Nesfatin Standartının Hazırlanışı

20 mmol/L	Standart No. 5	120 µl orijinal standart + 120 µl Standart Dilüenti
10 mmol/L	Standart No. 4	120 µl Standart No. 5 + 120 µl Standart Dilüenti
5 mmol/L	Standart No. 3	120 µl Standart No. 4 + 120 µl Standart Dilüenti
2.5 mmol/L	Standart No. 2	120 µl Standart No. 3 + 120 µl Standart Dilüenti
1.25 mmol/L	Standart No. 1	120 µl Standart No. 2 + 120 µl Standart Dilüenti

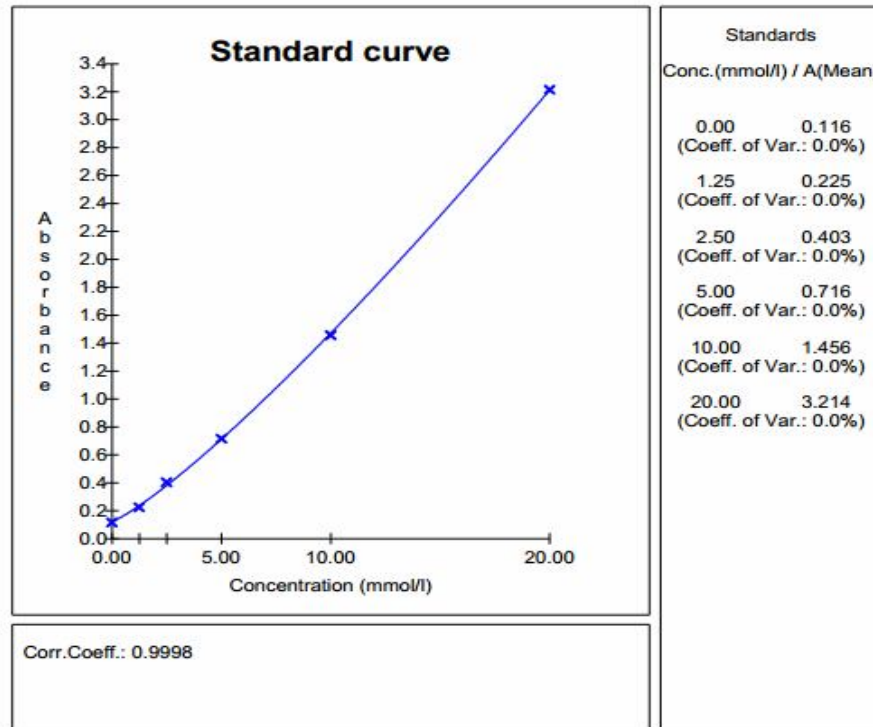
Deney

Öncelikle her hastanın serum örneğinin, standartların ve blank çalışılmasını sağlayacak şekilde çalışma taslağı oluşturulmuştur. Blank kuyucuğuna örnek ve NES1 antikorlarından Biotin ve Streptavidin-HRP eklenmeyip, kuyucuk boş bırakılmıştır. Standart kuyucuklarına çalışma taslağı uyarınca 50 µl hazırlanan seri dilüsyonlardan ve üzerine 50 µl Streptavidin-HRP eklenmiştir. Hasta örneklerinin kuyucuklarına ise; 40 µl serum örneği, 10 µl NES1 antikor ve 50 µl Streptavidin-HRP eklenerek, homojen bir şekilde karışması sağlanmıştır. Kuyucukların üzeri yapıştırıcı film ile kaplanarak 60 dakika 37°C'de inkübasyona bırakıldı. Inkübasyon edilen plaklar belirtilen süre sonunda 350 µl dilüe edilen yıkama solüsyonu ile eklenmiş olup, ELISA plağı baş aşağı şekilde kurutma kağıdının üzerinde 1-2 dakikayı geçmeyecek şekilde bekletildi. Bu

işlem iki kez tekrarlanmıştır. Sonraki aşamada enzim işaretli antijen-antikor kompleksinin oluşturduğu kromojenik reaksiyonu ölçmek için, her bir kuyucuğa 50 µl kromojen A ve 50 µl kromojen B eklenerek, homojen bir şekilde karışması sağlandı. Plaklar 10 dakika 37°C’de karanlıkta inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası ELISA reaksiyonu, her bir kuyucuğa 50’er µl stop solüsyonu eklenip durdurulmuştur. Reaksiyon sonrası oluşan kolorometrik renk değişikliği (absorbans değeri), üretici firmanın önerileri doğrultusunda 450 nm’lik filtreler kullanılarak spektrofotometre (ELISA okuyucusu) ile ölçüldü.

Sonuçların Analizi

Çalışmanın verifikasyonu ve test edilen insan serum örneklerinin Nesfatin düzeylerinin belirlenmesi için standartların OD’si (optik dansite) ile standart bir grafik elde edildi. Test edilen örnekler elde edilen standart eğri ve üretici firmanın önerdiği formül doğrultusunda hesaplandı. Test edilen insan serum örneklerinin Nesfatin sonuçları mmol/L cinsinden hesaplandı. Üretici firmanın önerdiği şekilde hasta sonuç aralığı 0.2 mmol/L-35 mmol/L olarak belirtilmiştir.



Şekil 1: Nesfatin-1 düzeyinin belirlenmesinde kullanılan standart eğri grafiği

3.5. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 21 for Windows kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, frekans) kullanıldı. Verilerimiz ağırlıklı olarak normal dağılıma uymadığından iki grup arası karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası boy, AST, ALT, LDL, total kolesterol değerleri ve Conners öğretmen ve ebeveyn hiperaktivite alt ölçeği puanlaması normal dağılıma uyduğundan eşleşmiş t testi ile kıyaslandı. Diğer tüm non-parametrik bağımlı grupların karşılaştırılmasında (tedavi öncesi- sonrası nesfatin değerleri, kilo, VKİ, bel çevresi, bel çevresi persantili, iştah ölçeği alt ölçekleri puanları ve iştah anketi toplam puanları, açlık kan şekeri, HDL, trigliserit, sistolik ve diastolik kan basıncı, Conners öğretmen ve ebeveyn hiperaktivite alt ölçeği dışındaki Conners öğretmen ve ebeveyn tüm alt ölçekleri puanları) Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için (tedavi öncesi ve sonrası nesfatin ile tedavi öncesi ve sonrası VKİ, VKİ persantili, bel çevresi persantili ilişkisi; tedavi öncesi ve sonrası nesfatin seviyeleri ile tedavi öncesi ve sonrası Conners öğretmen ve ebeveyn derecelendirme ölçeği alt ölçekleri ilişkisi; tedavi öncesi ve sonrası nesfatin seviyeleri farkı ile tedavi öncesi ve sonrası ile Conners öğretmen ve ebeveyn derecelendirme ölçeği alt ölçekleri farkı ilişkisi; tedavi öncesi ve sonrası iştah ölçeği alt ölçek puanları ile tedavi öncesi ve sonrası nesfatin seviyeleri ilişkisi; tedavi öncesi ve sonrası iştah ölçeği alt ölçekleri alt ölçek puanları farkı ile tedavi öncesi ve sonrası nesfatin seviyeleri farkı ilişkisi; tedavi öncesi ve sonrası nesfatin seviyeleri ile tedavi öncesi ve sonrası AKŞ, total kolesterol, trigliserit, LDL ve HDL ilişkisi) Spearman'ın bağıntı analizleri kullanıldı. Normal dağılıma uymayan üçlü grupların birbirleriyle kıyaslanmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde kabul edildi. Basit doğrusal regresyon analizi korelasyonu anlamlı çıkan değerler için uygulandı.

4. BULGULAR

4.1. SOSYODEMOGRAFİK BULGULAR

Araştırma örneklemini 33 erkek hastadan oluşmaktadır. Hasta grubunun yaş ortalaması $8,66 \pm 1,09$ yıl olarak ve hastaların ortalama eğitim süresi $2,91 \pm 1,04$ yıl olarak saptanmıştır. Olguların % 57,6 sinde okul öncesi eğitim öyküsü belirlenmiştir. Annelerin eğitim durumu, % 61 (n= 20) ilkokul, % 18 (n=6) ortaokul, % 15 (n=5) lise, %3 (n=1) üniversite mezunu, %3 (n=1) okur-yazarlığı olmayan şeklinde dağılım göstermekteyken (χ^2 p<0.001), babaların eğitim durumu % 64 (n=21) ilkokul, % 21 (n=7) lise, % 9 (n=21) ortaokul, % 6 (n=2) üniversite mezunu şeklinde dağılım göstermekteydi (χ^2 test p<0,001). Ailelerin % 85' i (n=28) çekirdek aile, % 12,'i (n=4) geniş aile olarak; % 3'ünde (n=1) anne- baba ayrı olarak belirlenmiştir. .

4.2. KLİNİK BULGULAR

4.2.1. DEHB Alt Tipi Ve Ailede DEHB Öyküsü

Hastaların % 30'unun (n=10) aile hikayesinde DEHB mevcuttu. 33 hasta tanı açısından değerlendirildiğinde % 82' si (n=27) DEHB bileşik tip tanısı, hastaların %18' i (n=6) DEHB-DE önde gelen tip olarak tanısı almıştır.

4.2.2. Conners Öğretmen Ve Ebeveyn Değerlendirme Ölçeği Sonuçları

DEHB bulgularının şiddeti ile ilişkili Conners Öğretmen Değerlendirme Ölçeğindeki hiperaktivite, dikkat eksikliği ve davranım sorunları alt ölçekleri ayrı ayrı puanlanarak tedavi öncesi ve tedavi sonrası olmak üzere birbiriyle kıyaslanmıştır. Tedavi sonrasında tüm alt ölçek puanlarında anlamlı düşüş olduğu görülmüştür (Tablo 2).

Aynı şekilde DEHB bulgularının şiddeti ile ilişkili Conners Ebeveyn Değerlendirme Ölçeğinde hiperaktivite, dikkat eksikliği, davranım sorunları, kaygı ve psikosomatik alt ölçekleri ayrı ayrı puanlanarak tedavi öncesi ve tedavi sonrası olmak

üzere birbiriyle kıyaslanmıştır. Psikosomatik alt ölçeği dışındaki tüm alt ölçek puanlarında tedavi sonrasında anlamlı düşüş olduğu görülmüştür (Tablo 2). Psikosomatik alt ölçeği puanlarında tedavi sonrasındaki düşme anlamlılığa yakın bulunmuştur ($p=0,058$).

Tablo 2: Conners öğretmen ve ebeveyn tedavi öncesi ve sonrası alt ölçekleri puanlarının ortalamalarının karşılaştırılması

Conners Öğretmen ve Ebeveyn Ölçekleri		Ortalama Puan (Ort. $\pm$ SS)	<i>p</i>
Öğretmen Hiperaktivite	TÖ	12,27 $\pm$ 5,92	p<0,001 *
	TS	7,36 $\pm$ 5,38	
Öğretmen Dikkatsizlik	TÖ	12,15 $\pm$ 5,44	p =0,015**
	TS	7,87 $\pm$ 4,57	
Öğretmen Davranım	TÖ	9,87 $\pm$ 5,81	p <0,001**
	TS	5,09 $\pm$ 4,82	
Ebeveyn Hiperaktivite	TÖ	7,87 $\pm$ 2,89	p <0,001 *
	TS	5,15 $\pm$ 3,10	
Ebeveyn Dikkatsizlik	TÖ	8,06 $\pm$ 3,13	p=0,005**
	TS	5,75 $\pm$ 2,94	
Ebeveyn Davranım	TÖ	13,72 $\pm$ 9,09	p=0,003**
	TS	9,36 $\pm$ 7,44	
Ebeveyn Kaygı	TÖ	9,66 $\pm$ 3,40	P<0,001**
	TS	6,81 $\pm$ 3,24	
Ebeveyn Psikosomatik	TÖ	3,12 $\pm$ 2,43	p=0,058**
	TS	2,42 $\pm$ 2,43	

SS: standart sapma, TÖ: tedavi öncesi, TS: tedavi sonrası

**Wilcoxon İşaretili Sıralar Testi kullanıldı

*Student t testi kullanıldı.

4.2.3. Çocukluk Çağı Yeme Davranışı Ölçeği Sonuçları

Çocuktaki iştah özellikleri ile ilişkili Çocukluk Çağı Yeme Davranışı Ölçeğinin gıda heveslisi (GH), gıdadan keyif alma (KA), tokluk heveslisi (TH), yavaş yeme (32), yeme seçiciliği (YS) alt ölçekleri ve iştah anketi toplam puanı ayrı ayrı puanlanmış ve tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere alt ölçek puanları birbiri ile kıyaslanmıştır. İştah artışı ile ilişkili olan GH ve KA alt ölçek puanlarında tedavi sonrası anlamlı düşme olduğu görülmüştür (sırasıyla $p=0,031$; $p= 0,007$).Tedavi sonrası toplam iştah puanında da anlamlı düşme olduğu belirlenmiştir ($p=0,035$) (Tablo 3).

Tablo 3: Tedavi öncesi ve sonrası iştah anketi alt ölçek ve toplam puan ortalamalarının kıyaslanması

İştah Anketi Alt Ölçekleri	TÖ (Ort.± SS)	TS (Ort. ± SS)	P
Gıda Heveslisi	11,09± 4,87	9,12 ± 3,62	p=0,031
Gıdadan Keyif Alma	14,06 ± 5,79	11,79 ± 4,92	p=0,007
Tokluk Heveslisi	24,42 ± 6,86	25,09 ± 5,22	p=0,456
Yavaş Yeme	9,61 ± 5,16	9,82 ± 4,97	p=0,463
Yeme Seçiciliği	7,97 ± 3,28	7,48 ± 3,28	p=0,309
Toplam puan	-0,90 ± 18,40	-6,51± 15,63	p=0,035

SS: standart sapma, TÖ: tedavi öncesi, TS: tedavi sonrası,
Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi testi kullanıldı

4.2.4. Bedensel Metabolik Parametreler

Annelerin VKİ ortalaması $25,98 \pm 4,37$ olarak saptanmıştır. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası boy, kilo, bel çevresi değerleri kıyaslanmış ve VKİ, persantili, bel çevresi persantili hesaplanmış; tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere birbiriyle karşılaştırılmıştır. Vücut ağırlığı, VKİ, VKİ persantili, bel çevresi, bel çevresi persantili değerlerinde tedavi sonrasında anlamlı düşme olduğu görülmüştür. Tedavi sonrasında boy değerlerinde anlamlı artma olduğu belirlenmiştir (Tablo 4).

Tablo 4: Tedavi öncesi ve sonrası ortalama metabolik parametrelerin kıyaslanması

Metabolik Parametreler	TÖ (Ort.± SS)	TS (Ort. ± SS)	P
^aVücut Ağırlığı *	30,83 ± 6,90	30,11 ± 6,32	p=0,001
^bBoy **	135,09 ± 6,74	136,25 ± 6,62	p<0,001
^aVKI	16,70 ± 2,49	16,06 ± 2,28	p<0,001
^aVKI persantil	51,90 ± 31,20	44,63 ± 31,06	p=0,001
^aBel Çevresi *	60,59 ± 7,03	58,37 ± 6,20	p<0,001
^aBel Çevresi Persantil	53,03 ± 27,64	47,00 ± 28,68	p=0,001

*kg, **cm, TÖ: tedavi öncesi, TS: tedavi sonrası, SS: standart sapma

^aWilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı.

^bStudent t testi kullanıldı.

4.2.5. Kan Basıncı Değişimleri

Hastaların tedavi öncesi ($96,21 \pm 8,29$) ve sonrası sistolik kan basıncı ($90,90 \pm 9,30$ mm/hg) ve tedavi öncesi ($60 \pm 10,96$ mm/hg) ve sonrası diastolik kan basıncı ($57,87 \pm 8,57$ mm/hg) değerleri kıyaslanmıştır. Tedavi sonrası hem sistolik hem de diastolik kan basıncı değerlerinde (p:0,296) düşme bulunurken bu düşme sadece sistolik değerlerde istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmıştır (p=0,010).

4.2.6. Biyokimyasal Ve Metabolik Laboratuvar Değerleri

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası açlık kan şekeri (AKŞ), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), total kolesterol, trigliserit (TG), LDL, HDL değerleri değerlendirilmiştir. Tedavi sonrası AKŞ, AST ve ALT değerlerinde anlamlı düşme olduğu görülmüştür (Tablo 5).

Tablo 5: Tedavi öncesi ve sonrası ortalama laboratuvar değerlerinin kıyaslanması

Laboratuvar Değerleri	TÖ (Ort.± SS)	TS (Ort. ± SS)	P
AKŞ	94,06 ± 6,53	89,94 ± 8,53	p= 0,03
AST	24,64 ± 3,74	23,15 ± 3,66	p=0,011
ALT	14,67 ± 5,33	11,48 ± 2,90	p=0,010
Total Kolesterol	158 ± 27,30	163 ± 31,24	p=0,246
TG	69,84 ± 35,31	61,60 ± 28,01	p=0,317
LDL	84,12 ± 27,11	92,19 ± 36, 68	p=0,084
HDL	60,75 ± 12,66	59,12 ± 14,79	p=0,574

SS: standart sapma, TÖ: tedavi öncesi, TS: tedavi sonrası, AKŞ: açlık kan şekeri, AST: aspartat transaminaz, ALT: alanin transaminaz, TG: trigliserit
Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi kullanıldı.

4.2.7. Serum Nesfatin Değerleri

Tedavi öncesi ve sonrası serum nesfatin-1 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır (Tablo 6).

Tablo 6: Tedavi öncesi ve sonrası ortalama Nesfatin-1 değerlerinin kıyaslanması

TÖ Nesfatin-1 (Ort±SS) *	TS Nesfatin-1 (Ort±SS) *	z	P
10,52 ± 4,98	10,80 ± 4,77	-1,260	p= 0,208

*mmol/L TÖ: tedavi öncesi, TS: tedavi sonrası
Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi kullanıldı.

4.2.8. Nesfatin Değerleri İle Metabolik Parametrelerin İlişkisi

Tedavi öncesi nesfatin-1 seviyeleri ile tedavi öncesi VKİ, VKİ persantili ve bel çevresi persantili arasındaki korelasyon analizinde anlamlı ilişki saptanamadı (Tablo 7).

Tablo 7: Tedavi öncesi Nesfatin seviyeleri ile tedavi öncesi metabolik parametrelerin ilişkisi

	TÖ VKİ	TÖ VKİ persantil	TÖ BÇ persantil
TÖ Nesfatin	r= 0,036 p= 0,840	r= -0,026 p=0,888	r = -0,140 p= 0,452

TÖ: tedavi öncesi, TS: tedavi sonrası, VKİ: vücut kitle indeksi, BÇ: bel çevresi, Spearman bağıntı analizi kullanıldı.

Tedavi sonrası nesfatin ile tedavi sonrası VKİ (p:0.437, r:0.140), VKİ persantili (p:0.606, r:0.930) ve bel çevresi persantili (0,890 ; r:0,026) arasındaki korelasyona bakıldı ve anlamlı ilişki saptanamadı .

Tedavi öncesi ve sonrası nesfatin farkı ile tedavi öncesi ve sonrası VKİ (p:0.278; r:-0.201), VKİ persantilleri (p:0.588, r:0.101) ve bel çevresi persantilleri (p: 0,588; r: 0,101) değişimleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır.

4.2.9. Nesfatin Seviyeleri İle WISC-R Puanları İlişkisi

Tedavi öncesi nesfatin seviyeleri ile WISC-R zeka testinin sözel (p:0,817 r:-0,042), performans (p:0,620; r:-0,090) ve toplam (p:0,717; r:-0,065) puan ortalamaları arasındaki ilişkiye bakılmış, anlamlı ilişki bulunamamıştır.

4.2.10. Nesfatin Seviyeleri İle DEHB Alt Tiplerinin İlişkisi

DEHB' nin bileşik ve dikkat eksikliği ön planda olan iki alt tipi için de tedavi öncesi nesfatin (p:0,820), tedavi sonrası nesfatin (p:0,375) ve tedavi öncesi-sonrası nesfatin seviyeleri arasındaki fark (p:0.641) ortalamaları kıyaslanmış, anlamlı fark bulunamamıştır.

4.2.11. Nesfatin Seviyeleri İle Conners Öğretmen Ve Ebeveyn Ölçeklerinden Alınan Puanlar Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi

Tedavi öncesi nesfatin seviyeleri ile tedavi öncesi Conners öğretmen alt ölçek puanları ve ebeveyn alt ölçek puanları arasındaki ilişkiye bakılmış sadece ebeveyn hiperaktivite alt ölçeği skorları ile tedavi öncesi nesfatin seviyeleri arasında anlamlılığa yakın negatif ilişki bulunmuştur (r=-0,333; p=0,058) (Tablo 8).

Tedavi sonrası nesfatin seviyeleri ile tedavi sonrası Conners öğretmen ve ebeveyn alt ölçek skorları arasındaki ilişkiye bakılmış, anlamlı ilişki saptanamamıştır (Tablo 8).

Tablo 8: Tedavi öncesi ve sonrası Conners öğretmen ve ebeveyn ölçeklerinden alınan puanların, tedavi öncesi ve sonrası nefatin 1 düzeyleri ile ilişkisi

Conners Öğretmen ve Ebeveyn Ölçekleri		Nesfatin	
Öğretmen Hiperaktivite	TÖ	p=0,445	(r=-0,138)
	TS	p=0,483	(r= -0,127)
Öğretmen Dikkatsizlik	TÖ	p=0,372	(r=0,161)
	TS	p=0,787	(r= -0,049)
Öğretmen Davranım Sorunları	TÖ	p=0,428	(r=-0,143)
	TS	p=0,212	(r= -0,223)
Ebeveyn Hiperaktivite	TÖ	p=0,058	(r=-0,333)
	TS	p=0,859	(r=-0,032)
Ebeveyn Dikkatsizlik	TÖ	p=0,608	(r=0,093)
	TS	p=0,300	(r= 0,186)
Ebeveyn Davranım Sorunları	TÖ	p=0,541	(r=-0,110)
	TS	p= 0,615	(r= 0,091)
Ebeveyn Kaygı	TÖ	p=0,112	(r=-0,282)
	TS	p=0,627	(r= 0,088)
Ebeveyn Psikosomatik	TÖ	p=0,683	(r=-0,074)
	TS	p=0,589	(r=-0,098)

TÖ: tedavi öncesi, TS: tedavi sonrası
Spearman bağıntı analizi kullanıldı.

Tedavi öncesi ve sonrası nefatin seviyeleri farkı ile tedavi öncesi ve sonrası Conners öğretmen ve ebeveyn alt ölçek skorları farkı arasındaki ilişkiye bakılmış, anlamlı ilişki bulunamamıştır (Tablo 9).

Tablo 9: Tedavi öncesi ve sonrası Conners öğretmen ve ebeveyn puan farkının, tedavi öncesi ve sonrası nefatin-1 düzeylerindeki değişim miktarı ile ilişkisi

TÖ ve TS Alt Ölçek Fark Ortalaması	TÖ ve TS Nesfatin Farkı Ortalaması
Öğretmen Dikkatsizlik	r=0,073 p=0,686
Öğretmen Hiperaktivite	r= 0,044 p=0,806
Öğretmen Davranım Sorunları	r= 0,025 p=0,890
Ebeveyn Hiperaktivite	r=-0,089 p=0,623
Ebeveyn Dikkatsizlik	r=-0,152 p=0,399
Ebeveyn Davranım Sorunları	r=-0,069 p=0,704
Ebeveyn Kaygı	r=-0,042 p=0,816
Ebeveyn Psikosomatik	r=0,146 p=0,419

TÖ: tedavi öncesi, TS: tedavi sonrası
Spearman bağıntı analizi kullanıldı.

4.2.12. Nesfatin Seviyeleri ile İştah Anketlerinden Alınan Puanlar Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Tedavi öncesi nesfatin seviyeleri tedavi öncesi iştah anketinin tüm alt ölçekleri arasındaki korelasyona ayrı ayrı bakılmış, yavaş yeme alt ölçeği dışındaki diğer alt ölçekle ile tedavi öncesi nesfatin arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (Tablo 10).

Tedavi öncesi ve sonrası iştah anketi toplam puanı ile tedavi öncesi ve sonrası nesfatin seviyelerinin korelasyonuna bakılmış, anlamlı ilişki saptanamamıştır (Tablo 10).

Tablo 10: Tedavi öncesi ve sonrası iştah anketi alt ve toplam puanları ile tedavi öncesi ve sonrası nesfatin düzeyleri arasındaki ilişki

İştah Anketi Alt Ölçekleri		Nesfatin	
Gıda Heveslisi	TÖ	p=0,250 (r=-0,206)	TÖ
	TS	p=0,358 (r=-0,165)	TS
Keyif Alma	TÖ	p=0,305 (r =-0,184)	TÖ
	TS	p=0,942 (r=-0,013)	TS
Tokluk Heveslisi	TÖ	p= 0,558 (r =-0,106)	TÖ
	TS	p=0,682 (r =-0,074)	TS
Yavaş Yeme	TÖ	p=0,042 (r =0,356)	TÖ
	TS	p=0,334 (r = 0,174)	TS
Yeme Seçiciliği	TÖ	p=0,694 (r = -0,071)	TÖ
	TS	p=0,872 (r = -0,029)	TS
Toplam İştah Puanı	TÖ	p=0,250 (r =-0,206)	TÖ
	TS	P=0,466 (r =-0,131)	TS

TÖ: tedavi öncesi, TS: tedavi sonrası
Spearman bağıntı analizi kullanıldı

Tedavi öncesi ve sonrası nesfatin seviyeleri farkı ile tedavi öncesi ve sonrası iştah anketinin tüm alt ölçekleri puan farkı arasındaki korelasyona ayrı ayrı bakılmış, gıda hevesliliği, gıdadan keyif alma ve yeme seçiciliği alt ölçeklerinin tedavi öncesi ve sonrası puan farklılıkları ile tedavi öncesi-sonrası nesfatin seviyeleri farkı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (Tablo 11) .

Tablo 11: Tedavi öncesi ve sonrası iştah anketi değişim düzeyleri ile tedavi öncesi ve sonrası nefatin düzeyleri arasındaki ilişki

İştah Anketi Alt Ölçeği TÖ ve TS Farkı	TÖ ve TS Nesfatin Farkı
Gıda Heveslisi	p= 0,028 (r=- 0,384)
Keyif Alma	p=0,029 (r=-0,379)
Tokluk Heveslisi	p=0,413 (r=0,147)
Yavaş Yeme	p=0,184 (r= 0,237)
Yeme Seçiciliği Farkı	p=0,026 (r=-0,387)

TÖ: tedavi öncesi, TS: tedavi sonrası
Spearman bağıntı analizi kullanıldı.

Tedavi öncesi ve sonrası gıda hevesliliği alt ölçeği puan farkı ile tedavi öncesi ve sonrası nefatin farkı arasında regresyon analizi yapılmış anlamlılığa yakın ilişki saptanmıştır (p=0,053). Gıda hevesliliği puan farkı ile nefatin farkı arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki vardır (r=0,340). Belirlilik katsayısına (r^2) göre gıda hevesliliği alt ölçeği farkındaki değişimin % 11'inin tedavi öncesi-sonrası nefatin seviyesi farkıyla ilişkili olabilir.

Tedavi öncesi ve sonrası gıdadan keyif alma alt ölçeği puan farkı ile tedavi öncesi - sonrası nefatin farkı arasında regresyon analizi yapılmış, anlamlılığa yakın ilişki bulunmuştur (p=0,050). Gıdadan keyif alma puan farkı ile nefatin farkı arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki vardır (r=0,340). Belirlilik katsayısına (r^2) göre gıdadan keyif alma farkındaki değişimin % 11'inin tedavi öncesi ve sonrası nefatin seviyesi farkıyla ilişkili olabilir.

Tedavi öncesi ve sonrası yeme seçiciliği alt ölçeği puan farkı ile tedavi öncesi ve sonrası nefatin farkı arasında regresyon analizi yapılmış, anlamlı ilişki saptanamamıştır (p=0,128, r^2 : 0.07).

4.2.13. Nesfatin Seviyeleri İle Biyokimyasal Metabolik Parametrelerin İlişkisi

Tedavi öncesi nefatin ve tedavi öncesi AKŞ, total kolesterol, TG, LDL, HDL ilişkisine bakılmış, anlamlı ilişki bulunamamıştır. Benzer sonuçlar tedavi sonrası değerler içinde geçerlidir (Tablo 12).

Tablo 12: Tedavi öncesi ve sonrası metabolik biyokimyasal parametrelerin, tedavi öncesi ve sonrası nesfatin 1 düzeyleri ile ilişkisi

Metabolik Biyokimya Değerleri		Nesfatin	
AKŞ	TÖ	p=0,866	(r = 0,031)
	TS	p=0,583	(r =0,099)
Total Kolesterol	TÖ	p=0,629	(r =-0,087)
	TS	p=0,720	(r =-0,065)
TG	TÖ	p=0,541	(r =-0,110)
	TS	p=0,102	(r =0,290)
LDL	TÖ	p=0,758	(r =-0,056)
	TS	p=0,663	(r =-0,079)
HDL	TÖ	p=0,959	(r =-0,009)
	TS	p=0,432	(r =-0,142)

AKŞ: Açlık kan şekeri, TG: trigliserit, TÖ: tedavi öncesi, TS: tedavi sonrası

Spearman bağıntı analizi kullanıldı.

Tedavi öncesi ve sonrası nesfatin seviyeleri farkı ile tedavi öncesi ve sonrası AKŞ (p:0,643 ; r:-0,084), total kolesterol (p: 0,406 ; r: 0,150, trigliserit (p: 0,410; r: -0,148), LDL (p:0,807; r:0,044), HDL (p:0,140; r:0,263) farkı ilişkisine bakılmış, anlamlı ilişki saptanamamıştır.

4.2.14. Komorbidite ve Nesfatinin DEHB' ye Komorbid Psikiyatrik Bozukluklarla İlişkisi

33 hasta DSM-4 kriterlerine göre komorbid psikiyatrik hastalıklar açısından değerlendirilmiştir. Hastaların değerlendirme sırasında % 25' inde (n=8) sosyal fobi (SF), % 25'inde (n=8) ayrılık kaygısı bozukluğu, % 53 'ünde (n=17) özgül fobi, %6' sında (n=2) obsesif kompulsif bozukluk (OKB), % 15' sinde (n=5) özgül öğrenme güçlüğü (ÖÖG), % 42' sinde (n=14) karşıt olma-karşıt gelme bozukluğu, %6' sında (n=2) davranış bozukluğu eş tanıları belirlenmiştir. Hastalarda anksiyete bozukluklarının oranı % 67 (n=23) olarak saptanmıştır.

Sosyal Fobi, ayrılık kaygısı, özgül fobi, eliminasyon bozukluğu, tik bozukluğu, karşıt olma karşıt gelme ve davranış bozukluğu olan ve olmayan gruplar arasındaki tedavi öncesi nesfatin, tedavi sonrası nesfatin ve tedavi öncesi-sonrası nesfatin farkı seviyeleri arasındaki farklılıklara bakıldı, anlamlı ilişki saptanamadı (p>0.05).

Sadece obsesif kompulsif bozukluğu olan ve olmayan iki grup arasında tedavi sonrası nesfatin seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,043; z= -2,024) (Tablo 13).

Ayrıca özgül öğrenme güçlüğü olan ve olmayan grup iki grup arasında tedavi öncesi ve sonrası nesfatin farkı seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur. ($p=0,018$, $z=-2,360$) (Tablo 13).

Tablo 13: OKB ve ÖÖG eş tanıli hastalarda MPH tedavisi öncesi ve sonrası nesfatin düzeyleri ve nesfatin fark düzeylerinin karşılaştırılması

Kororbidite		Nesfatin 1 düzeyleri ortalaması*					
		TÖ		TS		TÖ-TS FARK	
		(Ort. $\pm$ SS)	p	(Ort. $\pm$ SS)	p	(Ort. $\pm$ SS)	p
OKB	VAR (n=2)	6,65 $\pm$ 1,47	$p=0,276$	5,26 $\pm$ 0,30	$p=0,043$	1,39 $\pm$ 1,78	$p=0,139$
	YOK (n=30)	10,72 $\pm$ 5,12		11,05 $\pm$ 4,74		-0,32 $\pm$ 2,34	
ÖÖG	VAR (n=5)	8,89 $\pm$ 2,56	$p=0,581$	10,73 $\pm$ 2,9	$p=0,688$	-1,84 $\pm$ 0,72	$p=0,018$
	YOK (n=28)	10,81 $\pm$ 5,28		10,81 $\pm$ 5,07		-0,01 $\pm$ 2,40	

* mmol/L

Mann-Whitney U testi kullanıldı.

SS: standart sapma, TÖ: tedavi öncesi, TS: tedavi sonrası, ÖÖG: özgül öğrenme güçlüğü, OKB: obsesif-kompulsif bozukluk

4.2.15. Metilfenidat Tedavisi Ve Nesfatin 1 Düzeyleri İle İlişkisi

Çalışmamızda OROS-MPH tedavisinin başlangıç dozu ortalama 18, 54 mg/gün ve 0,62 mg/kg/gün olarak saptanmıştır. MPH idame dozu ortalama 30 mg/gün ve 0,97 mg/kg/gün olarak hesaplanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası MPH doz farkı ortalaması 0,35 mg/kg/gündür. Tedavi öncesi ve sonrası nesfatin seviyeleri farkının tedavi öncesi ve sonrası MPH dozu farkının mg/kg/gün olarak ilişkisine bakılmış, anlamlı ilişki saptanamamıştır ($p:0.190$, $r:-0.234$).

4.2.16. Metilfenidat İle İlişkili Belli Başlı Yan Etkiler Ve Nesfatin-1 Düzeyleri İle Olan İlişkileri

MPH alan hastaların % 81' inde ($n= 26$) ilaç ile ilişkili iştahsızlık, % 47' sinde ($n=15$) karın ağrısı, % 43' ünda ($n=13$) uyku problemleri gözlemlenmiştir (χ^2 test sırasıyla $p=0,000$; $p=0,450$; $p=0,724$).

İştahsızlık, karın ağrısı ve uyku problemleri olan ve olmayan grupta tedavi öncesi nesfatin (iştahsızlık $p:0,629$, karın ağrısı $p:0,720$, uyku problemleri $p:0,247$),

tedavi sonrası nesfatin (iştahsızlık p:0,499, karın ağrısı p:0,748, uyku problemleri p:0,347) ve tedavi öncesi ve sonrası nesfatin farkı (iştahsızlık p:0,847, karın ağrısı p:0,462, uyku problemleri p:0,197) kıyaslanmış, anlamlı farklılık bulunamamıştır.

Annelerin subjektif değerlendirmelerine göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası cevapladıkları iştah puanları kıyaslanmış, tedavi sonrası hastaların iştah durumunda anlamlı azalma olduğu görülmüştür (Wilcoxon işaretli sıralar testine göre: tedavi öncesi: $2 \pm 0,808$ puan tedavi sonrası: $1,19 \pm 0,965$ puan $p < 0.001$). Daha sonra hastalar tedavi öncesi ve sonrası iştah puan farkı temel alınarak iştah durumu azalanlar, artanlar ve değişmeyenler olmak üzere üç gruba bölünmüştür. Bu üç grup tedavi öncesi ve sonrası nesfatin seviyesi, tedavi öncesi- sonrası nesfatin farkı açısından karşılaştırılmış; anlamlı farklılık bulunamamıştır (Kruskal-Wallis testine göre: gruplar arası TÖ nesfatin $p = 0,769$; TS nesfatin $p = 0,512$; TÖ-TS nesfatin farkı $p = 0,374$).

4.2.17. Nesfatinin Çocuğun Doğum Ağırlığı Ve Annenin VKİ İle İlişkisi

Annelerin gebelik sürelerine bakıldığında % 97' sinin ($n=31$) term doğum , % 3'ünün ise ($n=1$) preterm doğum olduğu görülmüştür (χ^2 test $p < 0.001$). Olgularda ortalama doğum kilosu 3451 ± 492 gr hesaplanmıştır. Tedavi öncesi nesfatin seviyeleri ile hastaların doğum kilosu arasındaki ilişki incelenmiş, anlamlı sonuca ulaşılamamıştır ($p:0.306$, $r:0.187$). Doğum kilosu >4000 gr ($n=3$) ve <4000 gr ($n:29$) olmak üzere hastalar 2 gruba bölünmüş, iki grup tedavi öncesi nesfatin seviyeleri açısından kıyaslanmıştır, Doğum kilosu >4000 gr olan grupta tedavi öncesi nesfatin ortalamaları ($18,39 \pm 1,28$ mmol/L), doğum kilosu <4000 gr olanlara göre ($9,99 \pm 4,34$ mmol/L) anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0,013$).

Annelerin VKİ ile hastaların tedavi öncesi nesfatin seviyeleri arasındaki ilişkiye bakıldığında, anlamlı ilişki saptanamamıştır ($p:0.519$, $r:0.116$).

4.2.18. Nesfatin Düzeyleri İle Anne Sütü, Ek Gıda Ve Hazır Mama Alma Arasındaki İlişki

Hastaların % 94' ü ($n=30$) anne sütü almışken, % 6' sı ($n=2$) anne sütü almamıştır (χ^2 test $p < 0.001$) ve ortalama anne sütü alma süresi $19,14 \pm 15,02$ ay olarak saptanmıştır. Hastaların %59'unda ($n=19$) hazır mama öyküsü mevcutken (χ^2 test $p = 0$,

289), ek gıdaya geçiş zamanı ortalama $6,47 \pm 4,33$ ay olarak belirlenmiştir. Anne sütü alan ve almayan iki gruptaki tedavi öncesi nesfatin seviyeleri kıyaslanmış, gruplar arası anlamlı farklılık saptanamamıştır (p:0.876). Benzer şekilde hazır mama alan ve almayan iki grup arasında tedavi öncesi nesfatin seviyeleri ortalaması incelenmiş, anlamlı farklılık bulunmamıştır (p:0.985).

Tedavi ncesi nesfatin seviyeleri ile anne sütü alma süresi ve ek gıdaya başlama süresi arasındaki korelasyon incelenmiş, anlamlı ilişki saptanamamıştır (sırasıyla p:0.330, r:0.178; p:0.936, r:-0.015).



5. TARTIŞMA

Çalışmamızda hormonal ve metabolik farklılıkların çalışma sonuçlarını daha az karmaşıkleştırmayı amacıyla sadece prepubertal erkek çocuklar (n:33) çalışmaya alınmıştır. Çalışmamızda hasta grubunun yaş ortalaması $8,66 \pm 1,09$ yıl olarak saptanmıştır. Anne ve babaların eğitim durumlarının istatistiksel açıdan dağılımına bakıldığında çoğunluğunun ilkokul mezunu olduğu dikkat çekmektedir. Çalışma özel bir merkezde yapılmış olsaydı ebeveynlerin eğitim düzeyleri daha yüksek çıkmış olabilirdi fakat istatistiksel verilere bakıldığında ebeveynlerin eğitim düzeylerinin Türkiye popülasyonuna genellenebileceği düşünülmektedir (190).

Uzun etkili OROS-MPH için çocuklarda ve ergenlerde önerilen günlük doz aralığı 18-72 mg/ gün (0.4-1.8 mg/kg)'dır (7). Çalışmamızda kullanılan ilaç dozları (başlangıç dozu ort: 18,54 mg/gün veya 0,62 mg/kg/gün; idame doz ort: 30 mg/gün veya 0,97 mg/kg/gün) etkin ve güvenilir doz aralığı sürede kullanılmıştır. Bu durumun ve kilogram başına sabit miligramda dozların kullanılmış olması, ilaç tatili verilmemiş olması ve daha uzun kan düzeyi sağlayan uzun etkili OROS-metilfenidat formunun çalışmada kullanılmasının; metilfenidat ile ilişkili tedavi edici etkilerin optimal düzeyde gözlenmesi, olası yan etkilerin ortaya çıkması ve bu etkilerle nefatin düzeyleri arasında bir etkileşim olup olmadığını ölçmek için ideal bir desen oluşturduğunu düşünmekteyiz.

MPH tedavisi ile ilişkili olarak hastalarımızın % 81'inde iştahsızlık, %47'sinde karın ağrısı, % 43'ünde uyku problemleri gözlenmiştir. Tıbbi yazına bakıldığında prepubertal çocuklarda OROS MPH ilişkili yan etkiler bakımından; iştahsızlığın % 10-25, karın ağrısının % 7.6-10.8, uyku problemlerinin % 4-14.7 oranlarında gözlemlendiği görülmektedir (97, 191). Bu çalışmada yan etki oranlarının daha yüksek olması yanlış bildirim ya da tesadüfi kümelenme ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda iştahsızlık dışındaki yan etkilerin ebeveynlerin subjektif değerlendirmelerine göre belirlenmesi sonuçları etkilemiş olabilir. Nesfatinin karın ağrısı ve uyku problemleri ile ilişkisine baktığımızda anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

MPH tedavisi öncesi ve sonrası karaciğer fonksiyon testi değerleri incelendiğinde tedavi sonrası AST ve ALT değerlerindeki anlamlı düşüş olduğu dikkati çekmiştir. Bu düşme referans değer aralıklarında ve klinik olarak anlamsızdır. Literatürde nadir de olsa MPH ile ilişkili hepatotoksisiteden bahsedilmiştir (192). Bizim sonuçlarımız tedavimizin karaciğer fonksiyonları üzerine olan güvenilirliğini gösterir niteliktedir.

Hastaların takip sürecindeki kan basıncı değişimleri incelendiğinde, tedavi sonrası sistolik kan basıncında istatistiksel anlamlı düşme olduğu dikkati çekmiştir. Bu düşme referans değer aralıklarında ve klinik olarak anlamsızdır. Önceki çalışmalardan edinilen genel kanı MPH'ın kısa vadede ortalama kan basınca klinik anlam taşımayan küçük artışlar yapabileceği yönündedir (193). Bizim sonucumuz metilfenidat tedavisinin arteriyel kan basıncı açısından güvenli olduğunu destekler niteliktedir.

Sonuç olarak hasta grubumuzda kullanılan MPH dozu ve beklenen tolere edilebilir yan etki durumu göz önünde bulundurulduğunda; MPH etkili ve güvenilir şekilde hasta grubumuzun DEHB semptomlarını tedavi etmiştir.

MPH tedavisiyle ilişkili iştahsızlık ve büyüme gecikmesinin patofizyolojisine ilişkin birçok mekanizma suçlanmıştır. Son çalışmalar MPH'ın iştah hormonları ile ilişkisi üzerine yoğunlaşmaktadır. Çocuklarda kısa etkili MPH'ın iştah azaltıcı bir peptid olan leptin'in serum düzeyleri ve metabolik parametreler üzerine etkisini inceleyen küçük örneklem grubuna sahip bir çalışmada, tedavisi öncesi ve sonrası leptin seviyeleri, iştah durumu ve VKİ bakımından anlamlı farklılık bulunamamıştır (194). Gene çocuklarda OROS MPH'ın, iştah arttırıcı ve gıda aşermesini sağlayıcı bir peptid olan ghrelin'in serum düzeyleri üzerine etkisini araştıran bir çalışmada tedavi öncesi ve sonrası ghrelin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir (195). Bunun aksine DEHB'li çocuklarda MPH tedavisi öncesi ve sonrası leptin, ghrelin, adiponektin ve BDNF seviyelerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise, tedavi sonrası ghrelin ve adiponektin seviyelerinin anlamlı olarak daha yüksek; BDNF seviyelerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar MPH ile ilişkili iştahsızlığın altta yatan patofizyolojisinde ghrelin ve adiponektinin rol oynadığını iddia etmişlerdir (196).

Psikostimülanların dopaminerjik etkileri üzerinden hipotalamik NPY seviyelerini düşürerek anoreksijenik etki gösterdikleri bilinmektedir. Tekrarlayan

amfetamin uygulanan ratlarda, NPY seviyelerinin tedavinin ilk günü hızlı bir şekilde düşüş gösterdiği ilerleyen günlerde ise yine hızlı bir şekilde normal seviyelerine döndüğü bildirilmiş ancak stimulanların anoreksijenik etkilerinin devam ettiği gözlenmiştir (197). Bu çalışmada ise metilfenidat'ın serum nesfatin düzeyleri üzerine olan akut etkisine bakılamamıştır.

Nesfatin-1 iştah ile ilgili süreçlerin düzenlenmesi ve çeşitli metabolik durumlarla ilişkili olduğu düşünülen yeni keşfedilmiş bir hormondur (15). Bildiğimiz kadarıyla tıbbi yazında DEHB'li bireylerde metilfenidat ile nesfatin ilişkisini inceleyen sadece bir araştırma bulunmaktadır. Gürbüz'ün araştırmasında, çocuklarda MPH ile ilişkili iştahsızlık ve büyüme gelişme geriliğinin etiyolojisinde diğer iştah peptitleriyle birlikte nesfatinin rolü de araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda kontrol grubu ile MPH tedavisi altındaki DEHB'li grup arasında nesfatin değerleri arasında fark bulunamazken, MPH alan grupta leptin değerleri daha yüksek, ghrelin değerleri daha düşük bulunmuştur. MPH ile ilişkili iştah kaybının artan leptin ve azalan ghrelin seviyeleriyle ilişkili olduğu, nesfatinin MPH ile ilişkili iştahsızlıkta rolü olmadığı iddia edilmiştir (173).

Bizim çalışmamızda DEHB tanısına sahip olan 33 çocuk DEHB alt tipleri açısından değerlendirildiğinde; % 82'si DEHB bileşik tip % 18'i DEHB-DE baskın tip tanısı almaktadır. Son araştırmalara göre DEHB DE baskın tipi en sık görülen tiptir, daha sonra sırasıyla DEHB-bileşik tip ve hiperaktif-impulsif tip takip etmektedir (25). Örneklemimizin tamamının erkek çocuklardan oluşması DE baskın tip oranlarının düşük olmasına sebebiyet vermiş olabilir. Çalışmamızda hiperaktif-impulsif alt tipten çocuk olmaması örneklem sayısının kısıtlılığı ile ilişkili olabilir. Gene çalışmamızda kız çocukları da olsaydı dikkat eksikliği ön planda olan alt tip oranları daha yüksek saptanabilirdi. Bu çalışmada DEHB'li çocukların % 30'unun ailesinde DEHB öyküsü saptanmıştır. Tıbbi yazında DEHB'li çocukların ebeveynlerinde DEHB riskinin genel topluma göre 2-8 kat arttığı, erişkin DEHB tanılı bireylerin çocuklarında % 57 oranında DEHB görüldüğü bildirilmiştir (36, 198).

Bu çalışmada tedavi sonrası Conners öğretmen derecelendirme ölçeğinde hiperaktivite, dikkat eksikliği ve davranım sorunları olmak üzere tüm alt ölçek puanlarındaki tedavi öncesi değerlere göre anlamlı düşüş gözlenmesi psikostimulan tedavinin DEHB'nin üç çekirdek semptomu üzerine de etkili olduğunu göstermektedir. Gene tedavi sonrası hastaların Conners ebeveyn derecelendirme ölçeklerinde

hiperaktivite, öğrenme sorunları, davranım sorunları ve kaygı alt ölçek puanlarındaki anlamlı düşme psikostimülan tedavinin etkinliğini göstermektedir. Özellikle komorbid kaygı bozukluklarının yüksek oranda (%67) olduğunu düşündüğümüz hasta grubumuzda ek farmakolojik tedavi veya herhangi bir psikoterapi uygulaması olmaksızın stimülan tedavisi sonrasındaki kaygı puanlarındaki anlamlı düşme psikostimülanların olası anksiyojenik yan etkisi de göz önüne alındığında oldukça dikkat çekicidir. Tedavi sonrası ebeveynlerce değerlendirilen kaygı puanlarındaki anlamlı düşme; hiperaktivite ve dikkatsizlik semptomlarında ve davranım sorunlarındaki azalmaya bağlı olarak hastaların kaygı düzeylerinde ki azalma ile açıklanabilir. DEHB’da görülen komorbid kaygı bozuklukları ve kaygı belirtilerinin önemli bir kısmının primer patoloji olan DEHB’ye ikincil geliştiği iddia edilmektedir (55). Gene anlamlılık düzeyine ulaşmasa da ($p=0,058$) hastaların tedavi sonrası Conners ebeveyn derecelendirme ölçeği psikosomatik alt ölçeği puanlarındaki düşme eğilimi özellikle prepubertal çocuklarda somatik yakınmalarla yakından ilişkili olan kaygı düzeylerindeki azalma ile ilişkili olabilir. Nitekim somatik yakınmalar bir çok araştırmacıya göre sıklıkla altta yatan bir anksiyete bozukluğuna ikincil olarak ortaya çıkmaktadır (199).

Çalışmamızda, tedavi öncesi nesfatin seviyeleri ile tedavi öncesi Conners öğretmen ve ebeveyn derecelendirme ölçekleri puanları arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bu sonuç nesfatinin DEHB’nin etiyopatogenezinde rolü olmadığını akla getirmektedir. Ancak çalışmamızda kontrol grubu olmadığından bu konuda kesin bir yargıya varmak mümkün değildir. Nesfatinin DEHB etiyopatogenezi üzerinde rolü olup olmadığını belirlemek için kontrol grubunun olduğu ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca hasta grubumuzun ağırlıklı olarak bileşik alt tipten oluşması nedeni ile nesfatin ile ilişkili ulaşılan sonuçlar DEHB’nin sadece bileşik alt tipi üzerine yorum yapmamıza imkan vermektedir. Çalışmamızda tedavi öncesi nesfatin seviyeleri ile tedavi öncesi Conners ebeveyn derecelendirme hiperaktivite alt ölçeği arasında anlamlılığa yakın ters yönde ilişki ($p=0,058$; $r=-0,333$) saptanmıştır. Hiperaktif ve bileşik tip DEHB’li erkek çocuklarda bazal metabolizma hızını inceleyen bir çalışmada; bu grubun sağlıklı kontrollere göre artmış enerji ihtiyacından bahsedilmektedir (200). Nesfatin ise enerji homeostazisi ve metabolizmasından sorumlu kilit bir peptittir. Fiziksel egzersiz gibi artmış lokomotor aktivite durumları metabolizmanın ihtiyacının artmasına veya stres

cevabının aktivasyonuna bağı olarak stres hormonlarını ve iştahı düzenleyen peptitlerin dengesini değıştirebilir. Bazı yoğun egzersiz programlarının nesfatin seviyelerini etkileyerek iştahı etkilediğı bildirilmiştir (201). Nesfatin ile DEHB’de sıklıkla gözlenen hiperaktivite ve artmış lokomotor aktivite olası ilişkisini incelemeyi amaçlayan ileri çalışmalar planlanabilir.

Tedavi öncesi ve sonrası nesfatin düzeylerindeki değışim büyüklüğü ile Conners öğretmen ve ebeveyn derecelendirme alt ölçek puanlarındaki değışim miktarı arasında bir ilişki saptanamamıştır. Bu durum MPH’ ın DEHB’yi tedavi edici etkinliğinde nesfatinin rolünün olmadığını akla getirmektedir.

Bu çalışmada hem ebeveyn subjektif görüşü hem de ölçek puanlarına göre, MPH ile yapılan önceki çalışmalarda olduğu gibi hastaların iştah düzeylerinde azalma saptanmıştır (97, 191). MPH yüksek olasılıkla direkt etkisi ile iştahı azaltarak uygulanan iştah anketinin gıda heveslisi ve gıdadan keyif alma alt ölçeklerinde ve toplam puanında belirgin azalmaya neden olmuştur. Tedavi öncesi ve sonrası gıda hevesliliğı, keyif alma ve yeme seçiciliğı alt ölçek puan farkları ile nesfatin farkı arasında anlamlı ters korelasyon bulunmuştur. Çalışmamızda bu ilişkinin artma ya da azalma yönünde olup olmadığı ön görülememiştir. Bundan dolayı korelasyondaki bu farklılıklar nesfatinin direkt ya da indirekt (kompansatuar) etkisi ile ilişkili olabilir. Zaten regresyon analizlerinde bu ilişkilerin gücü zayıf olarak belirlenmiştir. Tedavi öncesi nesfatin düzeyleri ile iştahsızlıkla ilişkili yavaş yeme alt ölçeğı puanları arasında bulunan anlamlı pozitif ilişki, nesfatinin direkt anoreksijenik etkisi ile ilişkili olabilir.

Gıdadan keyif alma alt ölçeğine göre iştahı azalan grupta tedavi öncesi ve sonrası nesfatin düzeylerindeki değışim, iştahı değışmeyen veya artan gruba göre anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. Buna göre keyif alma alt ölçeğı ile belirlenen iştahı azalan hastaların tedavi sonrası nesfatin seviyelerinin yükseldiğı ve tedavi öncesi-sonrası nesfatin farkının arttığı saptanmıştır. İştah anketinin gıda hevesliliğı, gıdadan keyif alma ve yeme seçiciliğı alt ölçekleri iştah artışı, gıda ilişkili haz ve motivasyon davranışlarıyla ilişkili olduğundan, bu çalışmada iştahı azalan gruptaki tedavi sonrası nesfatin düzeylerindeki artış gıda ile ilişkili ödöl, haz, motivasyon sistemleri ve gıda arama davranışındaki azalma ile ilişkili olabilir.

Son alışmalar nesfatinin anoreksijenik etkisinin ventral tegmental alandan (VTA), akkumbens çekirdeğine uzanan mezolimbik dopaminerjik dl yolakları üzerinden olabileceğini göstermiştir. VTA'daki dopaminerjik nöronların gelecek dl öngerme ve gıda arama motivasyonu ile ilişkili ip uçlarını kodlama konusunda önemli görevleri vardır (202). Akkmbens çekirdeğinde artan dopamin düzeyleri, haz verici uyaranı veya davranışı öğrenme ve dl arayıcı motor aktivite konusunda önemli rol oynarlar (203). Haz uyandıran gıdalar alındığında, VTA'daki dopaminerjik nöronların ateşlenme sıklığı artar ve sonuç olarak akkumbens çekirdeğinde salınan dopamin miktarı artış gösterir (204). VTA'ya nesfatin 1 enjeksiyonu VTA'daki dopaminerjik nöronların ateşlenme sıklığını azaltarak akkumbens çekirdeğinde dopamin salınımını azaltmaktadır. Bu durum gıdadan haz almada azalma , gıda ile ilişkili dl-motivasyon kaybı ve dl arama davranışında azalmaya yol açar (202). nceki alışmalar; nesfatinine benzer şekilde anoreksijenik bir diğer peptit olan leptinin VTA'daki dopaminerjik nöronlarının ateşlenmesini inhibe ederken gıda ilişkili dl- motivasyon davranışını azalttığını, oreksijenik bir peptit olan ghrelinin VTA'daki dopaminerjik nöronların ateşlenmesini arttırarak gıda ilişkili dl-motivasyon davranışını pekiştirdiğini göstermiştir (205, 206).

Ratlarda atomoksetin ile nesfatin ilişkisini inceleyen bir çalışmada; yüksek doz atomoksetinin (1mg/kg) subakut dönemde nesfatin düzeylerini diğer gruplara göre anlamlı olarak arttırdığı, atomoksetin ilişkili iştahsızlıktan artan nesfatin seviyelerinin sorumlu olabileceği iddia edilmiştir (207). Atomoksetin DEHB tedavisinde kullanılan seçici nöradrenalin geri alım inhibitörüdür. Atomoksetin prefrontal bölgede dopamin ve nöradrenalin artışı yaparken akkumbens çekirdeğinde dopamin artışı yapmamaktadır (87). Bizim alışmamızda tedavi öncesi sonrası nesfatin seviyelerinde anlamlı değişim bulunamamıştır. Bu durum MPH' ın atomoksetinden farklı olarak akkumbens çekirdeğinde olası dopamin artışı yaparak gıda ilişkili haz ve motivasyon sistemleri üzerine olan etkileri ile ilişkili olabilir.

Sonuç olarak; nesfatin ve MPH dl yolaklarındaki dopaminerjik nöronlar üzerinde birbirine zıt etkiler ortaya çıkarmaktadır. Bu da çalışma sonuçlarını karmaşıklaştırmış olabilir. Çalışmamızın sonuçlarına yansımamış olsa bile hem MPH' ın hem de nesfatinin gıda alımı ile ilişkili haz ve motivasyon üzerine olan etkileri arasında olası etkileşimler olabilir. Ancak bizim çalışma desenimiz, kısıtlılıklarımız ve

tedavi öncesi ve sonrası nesfatin seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmayışı bu konuda daha fazla yorum yapmamızı engellemektedir.

Hastalarımızda MPH tedavisi sonrası anlamlı düzeyde vücut ağırlığı, VKİ, VKİ persantili, bel çevresi, bel çevresi persantillerinde azalma görülmüştür. Ancak bu antropometrik verilerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası nesfatin-1 seviyeleri ile ilişkisi saptanamamıştır. Ayrıca tedavi öncesi ve sonrası VKİ, VKİ persantili ve bel çevresi persantili farkı ile nesfatin farkı arasında anlamlı bir ilişki (korelasyon) saptanamamıştır.

Literatürdeki ilk çalışmalar normal kilolu ve obez bireylerde yapılmış ve her iki popülasyonda da nesfatin-1 ile VKİ arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (168, 208). Benzer şekilde anoreksik bireylerde nesfatin 1 seviyelerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (20). Öte yandan son çalışmalar gerek normal kilolu gerekse obez popülasyonda VKİ ile nesfatin arasında ters korelasyon olduğunu hatta bazı çalışmalar korelasyon olmadığını iddia etmektedir (166, 209, 210). Sonuçları birbiriyle tutarsız gibi gözüken bu çalışmaların ortak noktası nesfatinin anksiyete ile ilişkisi gibi karıştırıcı faktörlerin değerlendirmeye alınmamış olmasıdır. Son yıllarda nesfatinin anksiyete ile ilişkisi olduğuna dair araştırma sonuçları yayınlanmıştır (173, 175). Nitekim anksiyetesi yüksek olan anoreksia nervozaları hasta grubunda nesfatin-1 seviyelerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (179). Obez kadın bireylerde anksiyete ve depresyon gibi emosyonel durumlar ile nesfatin seviyelerinin ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada; kaygı ve depresyon puanları ile nesfatin arasında güçlü pozitif ilişki bulunurken, VKİ ile nesfatin seviyeleri arasında bir ilişki bulunamamıştır (210). Sonuç olarak karıştırıcı faktörlerin varlığında VKİ ile nesfatin ilişkisinin ne şekilde olacağı ön görülemeyebilir. Benzer şekilde karıştırıcı faktörlerin etkisi bizim çalışmamız için de söz konusudur.

Çalışmamızda, tedavi sonrası hastaların boylarında anlamlı uzama olduğu görülmüştür. Literatüre göre; OROS MPH' in büyüme üzerine olan etkisi tedavinin ilk aylarında hafif kilo kaybı ile kısıtlı olup klinik olarak bir önem ifade etmemektedir (110). Ayrıca, MPH' in uzun vadede büyüme gelişme geriliğine yol açmadığına dair yayınlar da bulunmaktadır (14). Bizim çalışmamız iki aylık bir takip çalışması olup elde ettiğimiz sonuçlar ile daha uzun vadedeki sonuçları yordamak mümkün değildir. Benzer şekilde Gürbüz' ün çalışmasında MPH ile ilişkili iştahı azalan grupta VKİ, VKİ standart sapma puanı (SDS), vücut ağırlığı ve vücut ağırlığı SDS 'lerinde anlamlı

azalma görülürken boy SDS' lerinde anlamlı olmayan azalma görülmüştür; iştahı azalmayan grupta sadece VKİ ve VKİ SDS' lerinde azalma olduğu görülmüştür (173). Bizim çalışmamızda önceki çalışmadan farklı olarak iştah değişimleri objektif bir iştah anketi ile değerlendirilmiştir. Bu ankete göre hem iştahı azalan hem de iştahı artan/değişmeyen grupta vücut ağırlığı, VKİ, VKİ persantili, bel çevresinde anlamlı azalma boy uzamasında anlamlı artma olmuştur. Ancak bel çevresi persantillerinde azalma iştahı azalan grupta anlamlı derecede iken, iştahı değişmeyen/ artan grupta azalma gösterse de anlamlılığa ulaşamamıştır. Nesfatin ile doğum kilosu ilişkisi incelendiğinde anlamlı ilişki olduğu görülmüştür. Doğum kilosu 4000 gr' ın üstünde olan hastaların tedavi öncesi nesfatin seviyelerinin 4000 gr' ın altında olan bebeklere göre daha yüksek olması dikkat çekicidir. Bir çalışmaya göre gestasyonel gebelik haftasına göre büyük bebeklerde (>4000 gr.) normal kilolu bebeklerle kıyaslandığında kordon kanı nesfatin 1 seviyelerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (211).

Hastaların komorbid psikiyatrik tanıları değerlendirildiğinde; hastaların % 25'inde sosyal fobi, % 25 inde ayrılık kaygısı bozukluğu, % 53'ünde özgül fobi, % 6' sında obsesif kompulsif bozukluk, %41'inde eliminasyon bozukluğu, %21'inde tik bozukluğu, % 15'inde özgül öğrenme güçlüğü, %42'sinde karşıt olma karşıt gelme bozukluğu, %6'sında davranım bozukluğu saptanmıştır.

Hastalarımızın % 67'si DSM-IV'e göre herhangi bir kaygı bozukluğu tanı kriterlerini karşılamaktadır. Tıbbi yazında DEHB'de komorbid anksiyete bozukluğu oranları % 20-30 olarak bildirilmektedir (55). DEHB tanılı bireylerde kaygı bozukluğu sıklığı özellikle ergenlik döneminde artış göstermektedir (212) . Literatüre göre DEHB' li kız çocuklardaki kaygı bozuklukları oranlarının erkek çocuklardan daha yüksek olduğu bilinmektedir (213, 214) . Tüm bu bilgiler göz önüne alındığında prepubertal erkek çocuklarından oluşan çalışma örneklemimizde kaygı bozukluğu sıklığının normalin üzerinde olduğunu düşünmekteyiz.

İlk çalışmalarda nesfatin-1 in melonocorticotropin sistemi aktive ederek anksiyeteyi tetiklediği bildirilmiştir (15). Akut nesfatin enjeksiyonlarının anksiyeteyi ve korkuyu arttırdığı bilinmektedir (16). Dolaşımdaki nesfatin 1 seviyelerinin düzenlenmesinde, açlık ve beslenme durumu dışında komorbid psikopatolojinin de rol oynayabileceği önceki çalışmalar da gösterilmiştir. Erişkin bireylerde yaygın anksiyete bozukluğu ile nesfatin ilişkisini inceleyen bir çalışmada, yaygın anksiyete bozukluğu

olan hastalarda serum nesfatin seviyeleri sağlıklı kontrollere göre düşük bulunmuştur. Bu sonuç nesfatinin anksiyojenik etkisi ile çelişiyor gibi gözükse de yaygın anksiyete bozukluğu gibi kronik kaygı durumlarında negatif geri bildirim mekanizmasıyla nesfatin seviyelerinde düşüş görülebilir (18). Bir çalışmada obez kadınlarda nesfatin- 1 seviyelerinin eşlik eden depresyon, kaygı ve stres algısıyla pozitif ilişkisi olduğunu bildirilmiştir (210). Anoreksik hastaların kaygı ve depresif durumları ile nesfatin seviyeleri arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, dolaşımdaki nesfatin 1 seviyeleri ile hastaların kaygı durumları arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (179). Bizim çalışmamızda nesfatin düzeyleri ile kaygı bozuklukları arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Kaygı ile nesfatinin yakın ilişkisi göz önüne alındığında kaygı bozukluğu oranının yüksek olduğunu düşündüğümüz çalışma grubumuzda, kaygı bozuklukları ve kaygı bulguları tedavi öncesi ve sonrası nesfatin seviyelerini direkt veya indirekt mekanizmalar yoluyla etkilemiş olabilir. Bu durum çalışmamızın sonuçlarını komplike etmiş olabilir.

Çalışmamızda nesfatinin diğer komorbid psikiyatrik bozukluklar ile ilişkisi incelendiğinde, OKB'si olan hasta grubunda tedavi sonrası nesfatin seviyelerinin anlamlı olarak daha düşük saptanması ilginç bulunmuştur. OKB' li erişkin bireylerde nesfatin-1 seviyelerinin değerlendirildiği bir çalışmada, OKB' li grupta nesfatin-1 seviyeleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur (176). Ayrıca özgül öğrenme güçlüğü olan grupta tedavi öncesi ve sonrası nesfatin farkı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu bulgular ilgi çekici olsa da çalışmamızda örneklem sayımızın kısıtlılığı, bu tanılara sahip bireylerin oranlarının az oluşu ve kontrol grubumuzun olmayışı sonuçların genellenmesine ve yorumuna imkan vermemektedir. Bu bulguların istatistiksel hata ile ilişkili olma ihtimali yüksektir. Tıbbi yazında ÖÖG ile nesfatin ilişkisini inceleyen herhangi bir araştırmaya rastlanmamıştır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları Ve Güçlü Yanları

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı kontrol grubunun olmayışıdır. Çalışma grubunun standartizasyonu ve hormonal değişimleri ekarte etmek amacıyla örneklem tamamı erkek prepubertal hastalardan seçilmiştir. İlk başta bu bir kısıtlılık gibi görülse de nesfatinin hormonal değişimlerden etkilendiği, lokal seks hormonlarının sentezinde ve pubertenin başlamasında rol aldığını bildiren çalışmalar mevcuttur (215, 216).

Bundan dolayı sonuçların daha da karmaşılaşmaması için belli yaş aralığındaki tek bir cinsiyetten hasta toplanmıştır. Araştırmalar cinsiyetler arası nesfatin-1 regülasyonunda farklılıklar olabileceğinden bahsetmektedir (177, 217). Bu nedenle DEHB’li kız hastalarda daha büyük örneklemlili benzer çalışmalara ihtiyaç vardır. Diğer bir önemli kısıtlılık da rölatif olarak örnekleme sayısının yetersiz olmasıdır.

Hastalarımızdaki yüksek kaygı bozukluğu oranları çalışmamızın bir diğer kısıtlılığıdır. Saf DEHB’li hasta gruplarında benzer çalışmalara ihtiyaç vardır. Literatürde anksiyete bozuklukları ve nesfatin ilişkisini inceleyen çalışmalar hayvan modelleri ve erişkin bireylerde yapılmıştır. Benzer çalışmaların pediatrik hasta gruplarında da tekrarlanması gereklidir. Diğer bir kısıtlılık da tedavinin ilk günlerinde ve 1. ayın sonunda nesfatin düzeylerine bakılamamış olmasıdır. Eğer bu zamanlarda da nesfatin düzeylerine bakılmış olsaydı metilfenidata akut yanıt ve düşük doz metilfenidata yanıt oranları da kıyaslamalara alınabilirdi fakat bu tarz bir yaklaşım olgulardan 4 kez kan alınmasını ve etik sorunları beraberinde getirebilirdi.

Bu çalışmanın güçlü yanları ise; ergenliğe girmemiş aynı cinsiyetten olguların kullanılmış olması, etkili doz ve sürede ayrıca mg/kg başına birbirine yakın OROS-MPH dozlarının kullanılması, ilaç tatili verilmemiş olması, tüm ölçek, görüşme ve beden ölçümlerinin aynı araştırmacı tarafından yapılmış olması, iştah düzeylerinin ve iştah ile ilişkili davranışların standardize edilmiş bir anket ile belirlenmiş olması, psikiyatrik bulgular için standardize test ve görüşmelerin uygulanmış olması, ÖÖG dahil komorbid durumların geçerli yöntemlerle saptanması olarak sayılabilir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Yaptığımız çalışmadaki bulgular ışığında aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

- 1- OROS-MPH prepubertal erkek çocuklarda DEHB bulgularını etkili ve güvenli olarak tedavi etmiştir ama tedavi yanıtları ile nesfatin düzeyleri arasında bir ilişki saptanamamıştır.
- 2- DEHB etyopatogenezi ve nesfatin-1 arasında bir ilişki olmayabilir. Kontrol grubu olan çalışmalara ihtiyaç vardır.
- 3- Çalışmamızda metilfenidat ile ilişkili anoreksijenik yan etkiler gözlense de bu durumun direkt nesfatin üzerinden olduğuna dair bir kanıt bulunamamıştır.
- 4- Metilfenidat tedavisi sonrasında antropometrik beden ölçümlerinde değişiklikler gözlenmiş olsa da, bu durumun nesfatinin direkt etkisi ilişkili olabileceğine dair net bir kanıt elde edilememiştir.
- 5- Metilfenidat, uygulanan iştah anketinin gıda heveslisi ve gıdadan keyif alma alt ölçeklerinde ve toplam puanında belirgin azalmaya neden olmuştur. Tedavi öncesi ve sonrası gıda hevesliliği, keyif alma ve yeme seçiciliği alt ölçek puan farkları ile nesfatin farkı arasında anlamlı ters korelasyon bulunmuştur. Çalışmamızda bu ilişkinin artma ya da azalma yönünde olup olmadığı ön görülememiştir. Bundan dolayı korelasyondaki bu farklılıklar nesfatinin direkt ya da indirekt (kompansatuar) etkisi ile ilişkili olabilir. Zaten regresyon analizlerinde bu ilişkilerin gücü zayıf olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak tedavi sonrası iştaktaki azalma ya da antropometrik ölçümlerdeki değişikliklerin nesfatin seviyelerinde kompansatuar veya indirekt bir yanıtı yol açtığına dair belirgin bir bulgu saptanamamıştır.
- 6- Nesfatin ile DEHB'nin alt tipleri arasında ilişki bulunamamıştır. Ancak bu sonuç bileşik tip hasta grubunun çoğunlukta olması nedeniyle genelleştirilemez. Özellikle DEHB-DE ve hiperaktif-impulsif tipin ağırlıklı olan hasta grubu ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

- 7- Metilfenidat ve nesfatinin ödöl-motivasyon merkezlerinde dopamin üzerine birbirine zıt etki göstermesi sonuçları karmaşık ve komplike bir hale gelmesini sağlamış olabilir.
- 8- Metilfenidat'ın akut etkisinin nesfatin düzeyleri üzerine bir etkisi olup olmadığına dair araştırmalara ihtiyaç vardır.
- 9- Komorbid yüksek anksiyete bozukluğu oranları çalışmamızda bir karıştırıcı faktör olarak rol almış olabilir. Metilfenidat ve mevcut kaygı bozukluğu, nesfatin seviyeleri üzerinde kompleks ve birbirini etkileyen mekanizmalara yol açmış olabilir.
- 10- Metilfenidat tedavisi sonrası OKB'si olan grupta nesfatin düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Türkiye'de yapılan bir araştırmada ise OKB'si olan yetişkinlerde artmış nesfatin serum düzeyleri saptanmıştır (176). OKB'de nesfatinin rolü ile ilişkili ileri araştırmalar planlanabilir. ÖÖG'si olan grupta tedavi öncesi ve sonrası nesfatin farkı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu sonuç tesadüfi bir bulgu da olabilir fakat saf ÖÖG'si olan bireyler üzerinde nesfatin ile ilişkili ileri araştırmaların yapılması da önerilebilir.
- 11- Bu çalışmada tedavi öncesi nesfatin seviyeleri ile tedavi öncesi Conners ebeveyn derecelendirme ölçeği hiperaktivite alt ölçeği arasında anlamlılığa yakın ilişki ($p=0,05$; $r=-0,333$) saptanmıştır. DEHB'deki hiperaktivite bulguları ile nesfatinin lokomotor-enerji metabolizması sistemleri üzerine olan etkileri arasında bir ilişki olup olmadığına dair kontrol grubu olan ve daha geniş örneklemlili çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Association American Psychiatry. ADHD and Disruptive Behaviour Disorders. In: Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®): Fifth ed. American Psychiatric Pub. 2013;59-65.
2. Polanczyk G, Jensen P. Epidemiologic Considerations In Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Review And Update. Child And Adolescent Psychiatric Clinics Of North America. 2008;17(2):245-260.
3. Spetie L, Arnold EL. Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder. In Martin A, Volkmar FR (editors). Lewis' s Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook: Fourth Ed. Williams & Wilkins Baltimore, MD; 1996; 430-454.
4. 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. Biological Psychiatry. 2005;57(11):1442-1451.
5. 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. Journal of The American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 2006;45(6):642-657.
6. Castle L, Aubert RE, Verbrugge RR, Khalid M, Epstein RS. Trends in Medication Treatment for ADHD. Journal of Attention Disorders. 2007;10(4):335-342.
7. Mukaddes NM. Yaşam Boyu Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Eşlik Eden Durumlar. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2015; 15-43: 72-136.
8. Wilens, T.E. and T.J. Spencer, The stimulants revisited. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am, 2000; 9(3):573-603.

9. Volkow ND, Fowler JS, Wang G-J, Ding Y-S, Gatley SJ. Role of Dopamine in The Therapeutic and Reinforcing Effects of Methylphenidate in Humans: Results from Imaging Studies. *European Neuropsychopharmacology*. 2002;12(6):557-566.
10. Barkley RA, McMurray MB, Edelbrock CS, Robbins K. Side Effects of Methylphenidate in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Systemic, Placebo-Controlled Evaluation. *Pediatrics*. 1990;86(2):184-192.
11. Safer DJ, Allen RP. Factors Influencing the Suppressant Effects of Two Stimulant Drugs on The Growth Of Hyperactive Children. *Pediatrics*. 1973;51(4):660-667.
12. Faraone SV, Biederman J, Morley CP, Spencer TJ. Effect of Stimulants on Height and Weight: A Review of the Literature. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2008;47(9):994-1009.
13. Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S. Appetite Control. *Journal of Endocrinology*. 2005;184(2):291-318.
14. Spencer T, Biederman J, Wilens T. Growth Deficits in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*. 1998;102(2 Pt 3):501-516.
15. Oh IS, Shimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K, Et Al. Identification of Nesfatin-1 as a Satiety Molecule in the Hypothalamus. *Nature*. 2006; 443(7112):709-712.
16. Merali Z, Cayer C, Kent P, Anisman H. Nesfatin-1 Increases Anxiety- and Fear-Related Behaviors in The Rat. *Psychopharmacology*. 2008;201(1):115-123.
17. Stengel A, Taché Y. Minireview: Nesfatin-1—An Emerging New Player in the Brain-Gut, Endocrine, And Metabolic Axis. *Endocrinology*. 2011;152(11):4033-4038.
18. Gunay H, Tutuncu R, Aydin S, Dag E, Abasli D. Decreased Plasma Nesfatin-1 Levels in Patients with Generalized Anxiety Disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(12):1949-1953.

19. Ari M, Ozturk OH, Bez Y, Oktar S, Erduran D. High plasma nesfatin-1 level in patients with major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2011;35(2):497-500.
20. Ogiso K, Asakawa A, Amitani H, Nakahara T, Ushikai M, Haruta I, et al. Plasma nesfatin-1 concentrations in restricting-type anorexia nervosa. *Peptides*. 2011;32(1):150-153.
21. Rojczyk E, Pałasz A, Wiaderkiewicz R. Effect of short and long-term treatment with antipsychotics on orexigenic/anorexigenic neuropeptides expression in the rat hypothalamus. *Neuropeptides*. 2015;51:31-42.
22. Barkley RA. Attention-deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment: Fourth Edition, Guilford Publications; 2014, 51-81.
23. 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-e1001.
24. Visser SN, Danielson ML, Bitsko RH, Holbrook JR, Kogan MD, Ghandour RM, et al. Trends in the parent-report of health care provider-diagnosed and medicated attention-deficit/hyperactivity disorder: United States, 2003–2011. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2014;53(1):34-46.
25. Skounti M, Philalithis A, Galanakis E. Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. *European journal of pediatrics*. 2007;166(2):117-123.
26. Staller J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder in girls. *CNS drugs*. 2006;20(2):107-123.
27. Gurevitz M, Geva R, Varon M, Leitner Y. Early markers in infants and toddlers for development of ADHD. *Journal of Attention Disorders*. 2014;18(1):14-22.
28. Taylor E, Barke ES. Disorders of Attention and Activity. In Rutter M, Bishop D, Pine D, Scott S, Stevenson JS, Taylor EA, et al. *Rutter's child and adolescent psychiatry*. Fifth ed, John Wiley & Sons; 2011; 521-543.

29. Wolraich M, Brown L, Brown R, DuPaul G, Earls M, Feldman H. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; Steering Committee on Quality Improvement and Management. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2011;128(5):1007-1022.
30. Applegate B, Lahey BB, Hart EL, Biederman J, Hynd GW, Barkley RA, et al. Validity of the age-of-onset criterion for ADHD: a report from the DSM-IV field trials. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1997;36(9):1211-1221.
31. Lahey, B.B., et al., DSM-IV field trials for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry*. 1994;151(11):1673-1685.
32. Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, Alonso J, Angermeyer M, Demyttenaere K, et al. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 2007;190(5):402-429.
33. Kenar A, Herken H. Erişkinde Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu. *Türkiye Klinikleri Journal of Child Psychiatry-Special Topics*. 2015;1(1):39-45.
34. Fredriksen M, Dahl AA, Martinsen EW, Klungsoyr O, Faraone SV, Peleikis DE. Childhood and persistent ADHD symptoms associated with educational failure and long-term occupational disability in adult ADHD. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*. 2014;6(2):87-99.
35. Biederman J, Faraone SV, Keenan K, Benjamin J, Krifcher B, Moore C, et al. Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder. Patterns of comorbidity in probands and relatives psychiatrically and pediatrically referred samples. *Archives of general psychiatry*. 1992;49(9):728-738.
36. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*. 2005;57(11):1313-1323.
37. Cortese S. The neurobiology and genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): what every clinician should know. *European journal of paediatric neurology :EJPN: official journal of the European Paediatric Neurology Society*. 2012;16(5):422-433.

38. Bacanlı A. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Etiyopatogenezi: Genetik. *Türkiye Klinikleri Journal of Child Psychiatry-Special Topics*. 2015;1(1):6-11.
39. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nature Reviews Neuroscience*. 2002;3(8):617-628.
40. 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.
41. Nakao, T., et al., Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *Am J Psychiatry*, 2011;168(11):1154-1163.
42. Süren S. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Etiyopatogenezi: Beyin Görüntüleme. *Türkiye Klinikleri Journal of Child Psychiatry-Special Topics*. 2015;1(1):12-6.
43. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(49):19649-19654.
44. Durston S, Davidson MC, Mulder MJ, Spicer JA, Galvan A, Tottenham N, et al. Neural and behavioral correlates of expectancy violations in attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2007;48(9):881-889.
45. Mulder MJ, Baeyens D, Davidson MC, Casey BJ, van den Ban E, van Engeland H, et al. Familial vulnerability to ADHD affects activity in the cerebellum in addition to the prefrontal systems. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2008;47(1):68-75.
46. Hart H, Radua J, Mataix-Cols D, Rubia K. Meta-analysis of fMRI studies of timing in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2012;36(10):2248-2256.

47. Gillberg C. ADHD and Its Many Associated Problems: Oxford University Press; 2014.
48. Yazıcı KU, Perçinel İ. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Yürütücü İşlevler. Türkiye Klinikleri Journal of Child Psychiatry-Special Topics. 2015;1(1):17-24.
49. Brogan, E. et al. Inattention in very preterm children: implications for screening and detection. Arch Dis Child, 2014. 99(9): 834-839.
50. Jensen PS, Hinshaw SP, Kraemer HC, Lenora N, Newcorn JH, Abikoff HB, et al. ADHD comorbidity findings from the MTA study: comparing comorbid subgroups. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 2001;40(2):147-158.
51. Michielsen M, Comijs HC, Smeijne EJ, Beekman AT, Deeg DJ, Kooij JS. The comorbidity of anxiety and depressive symptoms in older adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A longitudinal study. Journal of affective disorders. 2013;148(2):220-227.
52. Jensen CM, Steinhausen HC. Comorbid mental disorders in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder in a large nationwide study. Attention deficit and hyperactivity disorders. 2015;7(1):27-38.
53. Collett BR, Olan JL, Myers KM. Ten-year review of rating scales. V: scales assessing attention-deficit/hyperactivity disorder. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 2003;42(9):1015-1037.
54. Pliszka SR, Carlson CL, Swanson JM. ADHD With Comorbid Disorders: Clinical Assessment and Management: First ed, The Guilford Press;1999.
55. National Collaborating Centre for Mental H. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults. Leicester (UK): British Psychological Society (UK)The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists.; 2009.

56. Chronis-Tuscano A, Molina BS, Pelham WE, Applegate B, Dahlke A, Overmyer M, et al. Very early predictors of adolescent depression and suicide attempts in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of general psychiatry*. 2010;67(10):1044-1051.
57. DuPaul GJ, Gormley MJ, Laracy SD. Comorbidity of LD and ADHD: implications of DSM-5 for assessment and treatment. *Journal of learning disabilities*. 2013;46(1):43-51.
58. Fernandez-Alvarez E. [Comorbid disorders associated with tics]. *Revista de neurologia*. 2002;34:122-129.
59. Neece C, Baker B, Blacher J, Crnic K. Attention - deficit/hyperactivity disorder among children with and without intellectual disability: an examination across time. *Journal of Intellectual Disability Research*. 2011;55(7):623-635.
60. Neece CL, Baker BL, Crnic K, Blacher J. Examining the validity of ADHD as a diagnosis for adolescents with intellectual disabilities: Clinical presentation. *Journal of abnormal child psychology*. 2013;41(4):597-612.
61. Xenitidis K, Paliokosta E, Rose E, Maltezos S, Bramham J. ADHD symptom presentation and trajectory in adults with borderline and mild intellectual disability. *Journal of Intellectual Disability Research*. 2010;54(7):668-677.
62. Biederman J, Petty CR, Fried R, Kaiser R, Dolan CR, Schoenfeld S, et al. Educational and occupational underattainment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(8):1217-1222.
63. Agranat - Meged AN, Deitcher C, Goldzweig G, Leibenson L, Stein M, Galili - Weisstub E. Childhood obesity and attention deficit/hyperactivity disorder: a newly described comorbidity in obese hospitalized children. *International Journal of Eating Disorders*. 2005;37(4):357-359.
64. Altfas JR. Prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder among adults in obesity treatment. *BMC psychiatry*. 2002;2(1):9.

65. Fleming JP, Levy L, Levitan R. Symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in severely obese women. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*. 2005;10(1):e10-e3.
66. Lam L, Yang L. Overweight/obesity and attention deficit and hyperactivity disorder tendency among adolescents in China. *International Journal of Obesity*. 2007;31(4):584-590.
67. Waring ME, Lapane KL. Overweight in children and adolescents in relation to attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a national sample. *Pediatrics*. 2008;122(1):e1-e6.
68. Erhart M, Herpertz-Dahlmann B, Wille N, Sawitzky-Rose B, Hölling H, Ravens-Sieberer U. Examining the relationship between attention-deficit/hyperactivity disorder and overweight in children and adolescents. *European child & adolescent psychiatry*. 2012;21(1):39-49.
69. Byrd HM, Curtin C, Anderson SE. Attention - deficit/hyperactivity disorder and obesity in US males and females, age 8–15 years: National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2004. *Pediatric obesity*. 2013;8(6):445-453.
70. Khalife N, Kantomaa M, Glover V, Tammelin T, Laitinen J, Ebeling H, et al. Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms are risk factors for obesity and physical inactivity in adolescence. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2014;53(4):425-436.
71. Cortese S, Comencini E, Vincenzi B, Speranza M, Angriman M. Attention-deficit/hyperactivity disorder and impairment in executive functions: a barrier to weight loss in individuals with obesity? *BMC psychiatry*. 2013;13(1):286.
72. Reinblatt SP, Leoutsakos JMS, Mahone EM, Forrester S, Wilcox HC, Riddle MA. Association between binge eating and attention - deficit/hyperactivity disorder in two pediatric community mental health clinics. *International Journal of Eating Disorders*. 2015;48(5):505-511.
73. Van den Berg L, Pieterse K, Malik J, Luman M, van Dijk KW, Oosterlaan J, et al. Association between impulsivity, reward responsiveness and body mass index in children. *International Journal of Obesity*. 2011;35(10):1301-1317.

74. Cortese S, Angriman M, Maffei C, Isnard P, Konofal E, Lecendreux M, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and obesity: a systematic review of the literature. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2008;48(6):524-537.
75. Cortese S, Dalla Bernardina B, Mouren M-C. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and binge eating. *Nutrition reviews*. 2007;65(9):404-411.
76. Ercan ES. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Doğal Gidişi ve Prognozu Öngörücü Faktörler. Türkiye DEHB Uzman Görüşü Raporu. 2013, 9-10.
77. Rasmussen P, Gillberg C. Natural outcome of ADHD with developmental coordination disorder at age 22 years: a controlled, longitudinal, community-based study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2000;39(11):1424-1431.
78. Park S, Cho MJ, Chang SM, Jeon HJ, Cho S-J, Kim B-S, et al. Prevalence, correlates, and comorbidities of adult ADHD symptoms in Korea: results of the Korean epidemiologic catchment area study. *Psychiatry research*. 2011;186(2):378-383.
79. Shaw M, Hodgkins P, Caci H, Young S, Kahle J, Woods AG, et al. A systematic review and analysis of long-term outcomes in attention deficit hyperactivity disorder: effects of treatment and non-treatment. *BMC medicine*. 2012;10(1):99.
80. Wolraich, M., 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): 1007-1022.
81. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA). Canadian ADHD practice guidelines. Third Edition, 2011.
82. Nutt D, Fone K, Asherson P, Bramble D, Hill P, Matthews K, et al. Evidence-based guidelines for management of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents in transition to adult services and in adults: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*. 2007; 21(1):10-41.

83. Pliszka S, Issues AWGoQ. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2007;46(7):894-921.
84. Buitelaar J, Danckaerts M, Dopfner M, Faraone S, Rothenberger A, Sergeant J, et al. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006;15(8):476-495 Biederman.
85. Michelson D, Allen AJ, Busner J, Casat C, Dunn D, Kratochvil C, et al. Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry*. 2002;159(11):1896-1901.
86. Öner Ö. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tedavisi. Semerci B, Öztürk M, Türkbay T (editör). *Çocuk ve Ergen Psikofarmakolojisi*. İstanbul: PEDAM yayıncılık. 2015; 31-63.
87. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications: Third Ed, Cambridge university press; 2013; 863-899.
88. Ritalin® kısa ürün bilgisi. https://www.novartis.com.tr/sites/www...com.../Ritalin_10_mg
89. Swanson J. Initiating Concerta™(OROS® methylphenidate HCl) qd in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal Of Drug Assessment*. 2000;3(3):145-162.
90. Faraone SV, Buitelaar J. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *European child & adolescent psychiatry*. 2010;19(4):353-364.
91. Mick E, Neale B, Middleton FA, McGough JJ, Faraone SV. Genome-wide association study of response to methylphenidate in 187 children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *American journal of medical genetics Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*. 2008;147b(8):1412-1418.

92. National Institute For Health and Clinical Excellence (NICE). Attention Deficit Hyperactivity Disorder- Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults. NICE clinical guideline 72. London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists, 2008.
93. Greenhill L, Kollins S, Abikoff H, McCracken J, Riddle M, Swanson J, et al. Efficacy and safety of immediate-release methylphenidate treatment for preschoolers with ADHD. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2006;45(11):1284-1293.
94. Group MC. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2004;113(4):754-761.
95. Clavenna A, Bonati M. Safety of medicines used for ADHD in children: a review of published prospective clinical trials. *Archives of disease in childhood*. 2014;archdischild-2013-304170.
96. Wood AJ, Elia J, Ambrosini PJ, Rapoport JL. Treatment of attention-deficit-hyperactivity disorder. *New England Journal of Medicine*. 1999;340(10):780-788.
97. Öç Ö, Ağaoğlu B, Karakaya I, Şişmanlar ŞG, Memik NÇ. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanılı Türk çocuklarında OROS-metilfenidatın etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2010;11:44-50.
98. Wolraich ML, Greenhill LL, Pelham W, Swanson J, Wilens T, Palumbo D, et al. Randomized, controlled trial of OROS methylphenidate once a day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2001;108(4):883-892.
99. Steele M, Weiss M, Swanson J, Wang J, Prinzo RS, Binder CE. A randomized, controlled effectiveness trial of OROS-methylphenidate compared to usual care with immediate-release methylphenidate in attention deficit-hyperactivity disorder. *Can J Clin Pharmacol*. 2006;13(1):e50-e62.
100. McGough JJ, McBurnett K, Bukstein O, Wilens TE, Greenhill L, Lerner M, et al. Once-daily OROS® methylphenidate is safe and well tolerated in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*. 2006;16(3):351-356.

101. De Zegher F, Van Den Berghe G, Devlieger H, Eggermont E, Veldhuis JD. Dopamine inhibits growth hormone and prolactin secretion in the human newborn. *Pediatric research*. 1993;34(5):642-645.
102. Mattes JA, Gittelman R. Growth of hyperactive children on maintenance regimen of methylphenidate. *Archives of general psychiatry*. 1983;40(3):317.
103. Klein RG, Landa B, Mattes JA, Klein DF. Methylphenidate and growth in hyperactive children: a controlled withdrawal study. *Archives of general psychiatry*. 1988;45(12):1127.
104. Klein RG, Mannuzza S. Hyperactive boys almost grown up: III. Methylphenidate effects on ultimate height. *Archives of general psychiatry*. 1988;45(12):1131-1134.
105. Biederman J, Spencer TJ, Monuteaux MC, Faraone SV. A naturalistic 10-year prospective study of height and weight in children with attention-deficit hyperactivity disorder grown up: sex and treatment effects. *The Journal of pediatrics*. 2010;157(4):635-640.
106. Cortese S, Olazagasti MAR, Klein RG, Castellanos FX, Proal E, Mannuzza S. Obesity in men with childhood ADHD: a 33-year controlled, prospective, follow-up study. *Pediatrics*. 2013;131(6):e1731-e8.
107. Satterfield JH, Cantwell DP, Schell A, Blaschke T. Growth of hyperactive children treated with methylphenidate. *Archives of general psychiatry*. 1979;36(2):212.
108. Swanson JM, Elliott GR, Greenhill LL, Wigal T, Arnold LE, Vitiello B, et al. Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2007;46(8):1015-1027.
109. Poulton A, Cowell C. Slowing of growth in height and weight on stimulants: a characteristic pattern. *Journal of paediatrics and child health*. 2003;39(3):180-185.

110. Spencer TJ, Faraone SV, Biederman J, Lerner M, Cooper KM, Zimmerman B. Does prolonged therapy with a long-acting stimulant suppress growth in children with ADHD? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2006;45(5):527-537.
111. Faraone SV, Giefer EE. Long-term effects of methylphenidate transdermal delivery system treatment of ADHD on growth. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2007;46(9):1138-1147.
112. Quinn, P.O. and J.L. Rapoport, One-year follow-up of hyperactive boys treated with imipramine or methylphenidate. *Am J Psychiatry*, 1975. 132(3): 241-245.
113. Lisska MC, Rivkees SA. Daily methylphenidate use slows the growth of children: a community based study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2003;16(5):711-718.
114. Swanson J, Greenhill L, Wigal T, Kollins S, Stehli A, Davies M, et al. Stimulant-related reductions of growth rates in the PATS. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2006;45(11):1304-1313.
115. Schertz M, Adelman AR, Alfieri NE, Bienkowski RS. Predictors of weight loss in children with attention deficit hyperactivity disorder treated with stimulant medication. *Pediatrics*. 1996;98(4):763-769.
116. Sund AM, Zeiner P. Does extended medication with amphetamine or methylphenidate reduce growth in hyperactive children? *Nordic journal of psychiatry*. 2002;56(1):53-57.
117. Zeiner P. Body growth and cardiovascular function after extended treatment (1.75 years) with methylphenidate in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 1995;5(2):129-138.
118. Safer DJ, Allen RP, Barr E. Growth rebound after termination of stimulant drugs. *The Journal of pediatrics*. 1975;86(1):113-116.

119. Pliszka SR, Matthews TL, Braslow KJ, Watson MA. Comparative effects of methylphenidate and mixed salts amphetamine on height and weight in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2006;45(5):520-526.
120. Spencer TJ, Faraone SV, Biederman J, Lerner M, Cooper KM, Zimmerman B, et al. Does prolonged therapy with a long-acting stimulant suppress growth in children with ADHD? *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2006;45(5):527-537.
121. Kaffman, M., A. Sher, and N. Bar-Sinai, MBD children--variability in developmental patterns or growth inhibitory effect of stimulants? *Isr Ann Psychiatr Relat Discip*, 1979;17(1): 58-66.
122. Spencer TJ, Biederman J, Harding M, O'donnell D, Faraone SV, Wilens TE. Growth deficits in ADHD children revisited: evidence for disorder-associated growth delays? *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1996;35(11):1460-1469.
123. Group MC. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: changes in effectiveness and growth after the end of treatment. *Pediatrics*. 2004;113(4):762-769.
124. Swanson J, Ruff D, Feldman P, Furr A, Allen A, editors. Characterization of growth in children with ADHD. *Proceedings of the 52nd Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*; 2005.
125. Lurie, S. and A. O'Quinn, Neuroendocrine responses to methylphenidate and d-amphetamine: applications to attention-deficit disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1991; 3(1): 41-50.
126. Greenhill LL, Puig-Antich J, Chambers W, Rubinstein B, Halpern F, Sachar EJ. Growth hormone, prolactin, and growth responses in hyperkinetic males treated with d-amphetamine. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*. 1982;20(1):84-103.
127. Schultz FR, Hayford JT, Wolraich ML, Hintz RL, Thompson RG. Methylphenidate treatment of hyperactive children: effects on the hypothalamic-pituitary-somatomedin axis. *Pediatrics*. 1982;70(6):987-992.

128. Shaywitz SE, Hunt RD, Jatlow P, Cohen DJ, Young JG, Pierce RN, et al. Psychopharmacology of attention deficit disorder: pharmacokinetic, neuroendocrine, and behavioral measures following acute and chronic treatment with methylphenidate. *Pediatrics*. 1982;69(6):688-694.
129. Weizman R, Dick J, Gil-Ad I, Weitz R, Tyano S, Laron Z. Effects of acute and chronic methylphenidate administration on β -endorphin, growth hormone, prolactin and cortisol in children with attention deficit disorder and hyperactivity. *Life sciences*. 1987;40(23):2247-2252.
130. Barter M, Kammer H. Methylphenidate and growth retardation. *Jama*. 1978; 239(17):1742-1743.
131. Bereket A, Turan S, Karaman MG, Haklar G, Ozbay F, Yazgan MY. Height, weight, IGF-I, IGFBP-3 and thyroid functions in prepubertal children with attention deficit hyperactivity disorder: effect of methylphenidate treatment. *Hormone Research in Paediatrics*. 2005;63(4):159-164.
132. Toren P, Silbergeld A, Eldar S, Laor N, Wolmer L, Koren S, et al. Lack of effect of methylphenidate on serum growth hormone (GH), GH-binding protein, and insulin-like growth factor I. *Clinical neuropharmacology*. 1997;20(3):264-269.
133. Poulton A, Briody J, McCorquodale T, Melzer E, Herrmann M, Baur LA, et al. Weight loss on stimulant medication: how does it affect body composition and bone metabolism?—A prospective longitudinal study. *International journal of pediatric endocrinology*. 2012;2012(1):1-9.
134. Balcıoğlu İ, Başer SZ. Obezitenin psikiyatrik yönü. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi*. 2008;62:341-348.
135. Elmquist JK, Elias CF, Saper CB. From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight. *Neuron*. 1999;22(2):221-232.
136. Gültekin H, Şahin S, Budak N. Beslenme Davranışı: Farmakolojik Hedef Moleküller. *E.Ü. Journal of Health Sciences*. 2004;13(1): 77-87.
137. Bray GA. Afferent signals regulating food intake. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2000;59(03):373-384.

138. Morley JE, Levine AS, Yim GK, Lowy MT. Opioid modulation of appetite. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 1983;7(2):281-305.
139. Akabayashi A, Koenig JJ, Watanabe Y, Alexander JT, Leibowitz SF. Galanin-containing neurons in the paraventricular nucleus: a neurochemical marker for fat ingestion and body weight gain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1994;91(22):10375-10379.
140. Havel PJ. Update on adipocyte hormones regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes*. 2004;53(suppl 1):S143-S51.
141. Kappeler L, Zizzari P, Grouselle D, Epelbaum J, Bluet - Pajot M. Plasma and Hypothalamic Peptide - Hormone Levels Regulating Somatotroph Function and Energy Balance in Fed and Fasted States: A Comparative Study in Four Strains of Rats. *Journal of neuroendocrinology*. 2004;16(12):980-988.
142. Geiselman PJ. Control of food intake: a physiologically complex, motivated behavioral system. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1996;25(4):815-829.
143. Valassi E, Scacchi M, Cavagnini F. Neuroendocrine control of food intake. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2008;18(2):158-168.
144. Pałasz A, Krzystanek M, Worthington J, Czajkowska B, Kostro K, Wiaderkiewicz R, et al. Nesfatin-1, a unique regulatory neuropeptide of the brain. *Neuropeptides*. 2012;46(3):105-112.
145. Stengel A, Goebel M, Yakubov I, Wang L, Witcher D, Coskun T, et al. Identification and characterization of nesfatin-1 immunoreactivity in endocrine cell types of the rat gastric oxyntic mucosa. *Endocrinology*. 2009;150(1):232-238.
146. Gonzalez R, Tiwari A, Unniappan S. Pancreatic beta cells colocalize insulin and pronesfatin immunoreactivity in rodents. *Biochemical and biophysical research communications*. 2009;381(4):643-648.
147. Brailoiu GC, Dun SL, Brailoiu E, Inan S, Yang J, Chang JK, et al. Nesfatin-1: distribution and interaction with a G protein-coupled receptor in the rat brain. *Endocrinology*. 2007;148(10):5088-5094.

148. Foo K, Brismar H, Broberger C. Distribution and neuropeptide coexistence of nucleobindin-2 mRNA/nesfatin-like immunoreactivity in the rat CNS. *Neuroscience*. 2008;156(3):563-579.
149. Goebel M, Stengel A, Wang L, Lambrecht NW, Taché Y. Nesfatin-1 immunoreactivity in rat brain and spinal cord autonomic nuclei. *Neuroscience letters*. 2009;452(3):241-246.
150. Goebel-Stengel M, Wang L, Stengel A, Taché Y. Localization of nesfatin-1 neurons in the mouse brain and functional implication. *Brain research*. 2011;1396:20-34.
151. Kohno D, Nakata M, Maejima Y, Shimizu H, Sedbazar U, Yoshida N, et al. Nesfatin-1 neurons in paraventricular and supraoptic nuclei of the rat hypothalamus coexpress oxytocin and vasopressin and are activated by refeeding. *Endocrinology*. 2008;149(3):1295-1301.
152. Xu L, Bloem B, Gaszner B, Roubos E, Kozicz T. Sex-specific effects of fasting on urocortin 1, cocaine-and amphetamine-regulated transcript peptide and nesfatin-1 expression in the rat Edinger–Westphal nucleus. *Neuroscience*. 2009;162(4):1141-1149.
153. Fort P, Salvart D, Hanriot L, Jegu S, Shimizu H, Hashimoto K, et al. The satiety molecule nesfatin-1 is co-expressed with melanin concentrating hormone in tuberal hypothalamic neurons of the rat. *Neuroscience*. 2008;155(1):174-181.
154. Maejima Y, Sedbazar U, Suyama S, Kohno D, Onaka T, Takano E, et al. Nesfatin-1-regulated oxytocinergic signaling in the paraventricular nucleus causes anorexia through a leptin-independent melanocortin pathway. *Cell metabolism*. 2009;10(5):355-365.
155. Okere B, Xu L, Roubos EW, Sonetti D, Kozicz T. Restraint stress alters the secretory activity of neurons co-expressing urocortin-1, cocaine-and amphetamine-regulated transcript peptide and nesfatin-1 in the mouse Edinger–Westphal nucleus. *Brain research*. 2010;1317:92-99.
156. Price CJ, Samson WK, Ferguson AV. Nesfatin-1 inhibits NPY neurons in the arcuate nucleus. *Brain research*. 2008;1230:99-106.

157. Pecoraro N, Reyes F, Gomez F, Bhargava A, Dallman MF. Chronic stress promotes palatable feeding, which reduces signs of stress: feedforward and feedback effects of chronic stress. *Endocrinology*. 2004;145(8):3754-3762.
158. Vallès A, Martí O, García A, Armario A. Single exposure to stressors causes long-lasting, stress-dependent reduction of food intake in rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2000; 279(3):R1138-R44.
159. Tamashiro KL, Hegeman MA, Nguyen MM, Melhorn SJ, Ma LY, Woods SC, et al. Dynamic body weight and body composition changes in response to subordination stress. *Physiology & behavior*. 2007;91(4):440-448.
160. Korbonits M, Trainer PJ, Nelson ML, Howse I, Kopelman PG, Besser GM, et al. Differential stimulation of corticoid and dehydropiandrosterone levels by food in obese and normal subjects: relation to body fat distribution. *Clinical endocrinology*. 1996;45(6):699-706.
161. Tang C-H, Fu X-J, Xu X-L, Wei X-J, Pan H-S. The anti-inflammatory and anti-apoptotic effects of nesfatin-1 in the traumatic rat brain. *Peptides*. 2012;36(1):39-45.
162. Özsavcı D, Ersahin M, Sener A, Özakpinar ÖB, Toklu HZ, Akakın D, et al. The Novel Function of Nesfatin-1 as an Anti-inflammatory and Antiapoptotic Peptide in Subarachnoid Hemorrhage-Induced Oxidative Brain Damage in Rats. *Neurosurgery*. 2011;68(6):1699-1708.
163. Oomura Y. Expression of nesfatin-1/NUCB2 in rodent digestive system. *World Journal of Gastroenterology*. 2010;14;16(14):1735-1741
164. Li Q-C, Wang H-Y, Chen X, Guan H-Z, Jiang Z-Y. Fasting plasma levels of nesfatin-1 in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and the nutrient-related fluctuation of nesfatin-1 level in normal humans. *Regulatory peptides*. 2010;159(1):72-77.
165. Li Z, Xu G, Li Y, Zhao J, Mulholland MW, Zhang W. mTOR-dependent modulation of gastric nesfatin-1/NUCB2. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2012;29(3-4):493-500.

166. Tsuchiya T, Shimizu H, Yamada M, Osaki A, Oh IS, Ariyama Y, et al. Fasting concentrations of nesfatin-1 are negatively correlated with body mass index in non-obese males. *Clinical endocrinology*. 2010;73(4):484-490.
167. Shimizu H, Oh-I S, Hashimoto K, Nakata M, Yamamoto S, Yoshida N, et al. Peripheral administration of nesfatin-1 reduces food intake in mice: the leptin-independent mechanism. *Endocrinology*. 2009;150(2):662-671.
168. Ramanjaneya M, Chen J, Brown JE, Tripathi G, Hallschmid M, Patel S, et al. Identification of nesfatin-1 in human and murine adipose tissue: a novel depot-specific adipokine with increased levels in obesity. *Endocrinology*. 2010;151(7):3169-3180.
169. Mimee A, Smith PM, Ferguson AV. Nesfatin-1 influences the excitability of neurons in the nucleus of the solitary tract and regulates cardiovascular function. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2012;302(11):R1297-R304.
170. Angelone T, Filice E, Pasqua T, Amodio N, Galluccio M, Montesanti G, et al. Nesfatin-1 as a novel cardiac peptide: identification, functional characterization, and protection against ischemia/reperfusion injury. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2013;70(3):495-509.
171. Yosten GL, Samson WK. Nesfatin-1 exerts cardiovascular actions in brain: possible interaction with the central melanocortin system. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2009;297(2):R330-R6.
172. Kim J, Yang H. Nesfatin-1 as a new potent regulator in reproductive system. *Development & Reproduction/Balsaeng'gwa saengsig*. 2012;16(4):253.
173. Gurbuz F, Gurbuz BB, Celik GG, Yildirim V, Ucakturk SA, Seydaoglu G, et al. Effects of methylphenidate on appetite and growth in children diagnosed with attention deficit and hyperactivity disorder. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2016;29(1):85-92.
174. Leal A, Moreira A. Food and the circadian activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 1997;30(12):1391-1405.

175. Bez Y, Ari M, Ozturk OH, Oktar S, Can Y, Sogut S. Plasma nesfatin-1 level may be associated with disease severity in patients with panic disorder. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. 2010;20(4):288-292.
176. Bez Y, Ari M, Ozturk OH, Oktar S, Can Y. Increased plasma nesfatin-1 levels in patients with obsessive compulsive disorder. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. 2012;22(1):5-9.
177. Bloem B, Xu L, Morava E, Faludi G, Palkovits M, Roubos EW, et al. Sex-specific differences in the dynamics of cocaine- and amphetamine-regulated transcript and nesfatin-1 expressions in the midbrain of depressed suicide victims vs. controls. *Neuropharmacology*. 2012;62(1):297-303.
178. Emul M, Karamustafalioglu N, Kalelioglu T, Genc A, Tasdemir A, Gungor FC, et al. The nesfatin 1 level in male patients with manic episode and alterations of nesfatin 1 level after antipsychotic and electroconvulsive treatment. *Journal of affective disorders*. 2013;151(3):849-853.
179. Hofmann T, Ahnis A, Elbelt U, Rose M, Klapp BF, Stengel A. NUCB2/nesfatin-1 Is Associated with Elevated Levels of Anxiety in Anorexia Nervosa. *PloS one*. 2015;10(7):e0132058.
180. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2008;51(1):1-14.
181. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1997;36(7):980-988.
182. Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, Kültür EÇ, Akdemir D, Taner Y. Reliability and validity of schedule for affective disorders and schizophrenia for school age children-present and lifetime version-turkish version (K-SADS-PL-T). *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi/Turkish Journal of Child and Adolescent Mental Health*. 2004;11(3):109-116.
183. Yılmaz R, Esmeray H, Erkorkmaz Ü. Çocuklarda Yeme Davranışı Anketinin Türkçe uyarlama çalışması. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2011; 12:287-294.

184. Wardle J, Guthrie CA, Sanderson S, Rapoport L. Development of the children's eating behaviour questionnaire. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2001;42(07):963-970.
185. Hergüner S, Özbaran B. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisinde Ölçütler ve Ölçekler. Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği Yayınları, 2010, 141-151.
186. Goyette CH, Conners CK, Ulrich RF. Normative data on revised Conners parent and teacher rating scales. *Journal of abnormal child psychology*. 1978;6(2):221-236.
187. Dereboy C, Senol S, Sener S, Dereboy F. [Validation of the Turkish versions of the short-form Conners' teacher and parent rating scales]. *Türk psikiyatri dergisi= Turkish journal of psychiatry*. 2006;18(1):48-58.
188. Wechsler D. Manual for the Wechsler intelligence scale for children, revised: Psychological Corporation; New York, 1974.
189. Savaşır I, Şahin N. Manual for the Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R). Turkish Psychology Association Publication, Ankara (in Turkish). 1995.
190. Türkiye Nüfusu Eğitim Durumu İstatistikleri: <https://biruni.tuik.gov.tr/medas/?kn=130&locale=tr>
191. Wilens T, Pelham W, Stein M, Conners CK, Abikoff H, Atkins M, et al. ADHD treatment with once-daily OROS methylphenidate: interim 12-month results from a long-term open-label study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2003;42(4):424-433.
192. Tong HY, Diaz C, Collantes E, Medrano N, Borobia AM, Jara P, et al. Liver Transplant in a Patient under Methylphenidate Therapy: A Case Report and Review of the Literature. *Case reports in pediatrics*. 2015;2015:437298.
193. Awudu GA, Besag FM. Cardiovascular effects of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder: an update. *Drug safety*. 2014;37(9):661-676.

194. Iseri E, Kilic BG, Senol S, Karabacak NI. Effects of methylphenidate on leptin and appetite in children with attention-deficit hyperactivity disorder: an open label trial. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology*. 2007;29(1):47-52.
195. Yalcın O, Iseri E, Bukan N, Ercin U. Effects of long acting methylphenidate on ghrelin levels in male children with attention deficit hyperactivity disorder: an open label trial. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni-Bulletin Of Clinical Psychopharmacology*. 2014;24(2):146-157.
196. Sahin S, Yuce M, Alacam H, Karabekiroglu K, Say GN, Salis O. Effect of methylphenidate treatment on appetite and levels of leptin, ghrelin, adiponectin, and brain-derived neurotrophic factor in children and adolescents with attention deficit and hyperactivity disorder. *International journal of psychiatry in clinical practice*. 2014;18(4):280-287.
197. Kuo DY, Hsu CT, Cheng JT. Role of hypothalamic neuropeptide Y (NPY) in the change of feeding behavior induced by repeated treatment of amphetamine. *Life sciences*. 2001;70(3):243-251.
198. Biederman J, Faraone SV, Mick E, Spencer T, Wilens T, Kiely K, et al. High risk for attention deficit hyperactivity disorder among children of parents with childhood onset of the disorder: a pilot study. *The American journal of psychiatry*. 1995;152(3):431-435.
199. Pehlivan Türk B. Somatoform Bozukluklar: FÇ Ç (editör). *Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı: Ankara, Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derneği*. 2008, 423-438.
200. Hubel R, Jass J, Marcus A, Laessle RG. Overweight and basal metabolic rate in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eating and weight disorders : EWD*. 2006;11(3):139-146.
201. Ahmadizad S, Avansar AS, Ebrahim K, Avandi M, Ghasemikaram M. The effects of short-term high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on plasma levels of nesfatin-1 and inflammatory markers. *Hormone molecular biology and clinical investigation*. 2015;21(3):165-173.

202. Chen X, Shu X, Cong ZK, Jiang ZY, Jiang H. Nesfatin-1 acts on the dopaminergic reward pathway to inhibit food intake. *Neuropeptides*. 2015;53:45-50.
203. Fulton S, Pissios P, Manchon RP, Stiles L, Frank L, Pothos EN, et al. Leptin regulation of the mesoaccumbens dopamine pathway. *Neuron*. 2006;51(6):811-822.
204. Norgren R, Hajnal A, Mungarndee SS. Gustatory reward and the nucleus accumbens. *Physiology & behavior*. 2006;89(4):531-535.
205. Hommel JD, Trinko R, Sears RM, Georgescu D, Liu ZW, Gao XB, et al. Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding. *Neuron*. 2006;51(6):801-810.
206. Abizaid A, Liu ZW, Andrews ZB, Shanabrough M, Borok E, Elsworth JD, et al. Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of midbrain dopamine neurons while promoting appetite. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(12):3229-3239.
207. Yılmaz KK. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tedavisinde kullanılan atomoksetin ve omega 3'ün ratlarda büyüme ve leptin, ghrelin ve nesfatin üzerine etkileri. *Tıpta Uzmanlık Tezi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum*, 2014.
208. Saldanha JF, Carrero JJ, Lobo JC, Stockler-Pinto MB, Leal VO, Calixto A, et al. The newly identified anorexigenic adipokine nesfatin-1 in hemodialysis patients: Are there associations with food intake, body composition and inflammation? *Regulatory peptides*. 2012;173(1-3):82-85.
209. Abaci A, Catli G, Anik A, Kume T, Bober E. The relation of serum nesfatin-1 level with metabolic and clinical parameters in obese and healthy children. *Pediatric diabetes*. 2013;14(3):189-195.
210. Hofmann T, Stengel A, Ahnis A, Busse P, Elbelt U, Klapp BF. NUCB2/nesfatin-1 is associated with elevated scores of anxiety in female obese patients. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(11):2502-2510.

211. Boutsikou T, Briana DD, Boutsikou M, Kafalidis G, Piatopoulou D, Baka S, et al. Cord blood nesfatin-1 in large for gestational age pregnancies. *Cytokine*. 2013;61(2):591-594.
212. Coşkun M. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Diğer Komorbid Durumlar. *Türkiye Klinikleri Journal of Child Psychiatry-Special Topics*. 2015;1(1):68-76.
213. Quinn PO. Attention-deficit/hyperactivity disorder and its comorbidities in women and girls: an evolving picture. *Current psychiatry reports*. 2008; 10(5):419-423.
214. Rucklidge JJ. Gender differences in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatric Clinics of North America*. 2010;33(2):357-373.
215. Garcia-Galiano D, Navarro VM, Roa J, Ruiz-Pino F, Sanchez-Garrido MA, Pineda R, et al. The anorexigenic neuropeptide, nesfatin-1, is indispensable for normal puberty onset in the female rat. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2010;30(23):7783-92.
216. Garcia-Galiano D, Pineda R, Ilhan T, Castellano JM, Ruiz-Pino F, Sanchez-Garrido MA, et al. Cellular distribution, regulated expression, and functional role of the anorexigenic peptide, NUCB2/nesfatin-1, in the testis. *Endocrinology*. 2012;153(4):1959-1971.
217. Bergmann K, Kretowicz M, Manitus J, Sypniewska G. Gender differences in association of serum nesfatin-1 with selected metabolic risk factors in normoglycemic subjects: A preliminary study. *Journal of diabetes*. 2015;7(3):433-434.

8. EKLER

EK 1 - ETİK KURUL ONAYI



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



Sayı : 656

Tarih : 16.04.2014

Konu : Uzm.Dr.Özhan YALÇIN

Sayın Uzm.Dr.Özhan YALÇIN
Bakırköy Ruh ve Sinir EAH

İlgili : Bakırköy Ruh ve Sinir EAH'nin 20/03/2014 gün ve 16212 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr.Hamiyet İPEK TOZ'un yürüteceği 2014/630 dosya numaralı "Dikkat Eksikliği Ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Erkek Çocuklarında İlaç Tedavisi Öncesi Ve Sonrasında Nesfatin-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması" başlıklı çalışma kurulumuzun 04/04/2014 tarih ve 07 sayılı sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.


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

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İ.Ü.İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ HULUSİ BEHÇET KÜTÜPHANESİ KAT:3 FATİH/İSTANBUL
	TELEFON	0 (212) 414 21 53
	FAKS	0 (212) 414 21 53
	E-POSTA	itfetikkurul@istanbul.edu.tr.

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Dikkat Eksikliği Ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Erkek Çocuklarında İlaç Tedavisi Öncesi Ve Sonrasında Nesfatin-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması"			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uzm.Dr.Özhan YALÇIN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Bakırköy Ruh ve Sinir EAH			
	DESTEKLEYİCİ	---			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐		
		Yüksek Doz Araştırması	☐		
		Diğer ise belirtiniz :			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLAR ARASI ☐

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	20/03/2014		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	☒		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	☐	Açıklama	
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐		
	ILAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☒	Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, Olgu Rapor Formu, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD	
	KARAR BİLGİLERİ	Karar No:07	Tarih: 04/04/2014	Bakırköy Ruh ve Sinir EAH da görevli Uzm.Dr.Özhan YALÇIN'ın sorumluluğunda ve Dr.Hamiyet İPEK TOZ'un yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmaya katılan Etik Kurul Üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir..

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU									
ÇALIŞMA ESASI		19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki *		Katılım **		İmza
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Sevda ÖZEL	Biyoistatistik	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Biyoistatistik	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma

Bu karar araştırma projesinin etik açıdan değerlendirme sonucunu bildirmektedir. Klinik ilaç araştırması projeleri için, etik kurulu onayı sonrasında, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmeliğin 5/a .maddesi gereğince, Sağlık Bakanlığına da başvurulması ve gerekli iznin alınması gerekmektedir.

EK 2 - AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

I-Araştırmayla İlgili Bilgi

“Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Erkek Çocuklarında İlaç Tedavisi Öncesi ve Sonrasında Nesfatin-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması” isimli tıbbi çalışma için polikliniğimize başvuran DEHB tanısı konmuş gönüllüler seçileceği bir klinik çalışmadır.

Bu çalışmanın süresi ortalama 8-10 hafta sürecektir. Çalışmaya 6-11 yaş aralığında DEHB şikayetleri olan erkek çocuklarının dahil edilmesi planlanmıştır. Polikliniğe başvuran hastaların psikiyatrik muayeneleri yapılacaktır. Şikayetlerle ilgili detaylı bilgi almak amaçlı ebeveyn görüşmesi yapılacak, ebeveyne şikayetlerle ilişkili form verilecek, benzer bir form hastayı yakından gözlemlene imkanı olan öğretmenine de gönderilecektir. Tüm veriler bir araya getirilip tanı doğrulandıktan sonra ilaç tedavisine geçilecektir. İlaç tedavisi öncesinde yan etkileri önlemek için her iki ilaç başlanmadan önce kliniğimizde rutin olarak yapılan kardiyolojik değerlendirme (EKG, nabız, kan basıncına bakılması) yapılacaktır, karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyonlarına bakılacaktır. Çalışma için bakılacak molekül (nesfatin) için ekstrasdan bir kan örneği alınmayacak, biyokimyasal değerlendirme yapıldıktan sonra kalan serumdan çalışılacaktır.

İlaçların kullanımı sırasında oluşabilecek yan etkiler gerektiğinde bildirilmesi için iki çalışmacının (doktorun) telefonları gönüllü yakınına verilecektir. Kan alma işlemi öncesi hastalarda kanama bozukluğu olup olmadığı öğrenilecektir, kanama bozukluğu olanlar çalışmaya alınmayacaktır. Kan alma işlemi sırasında ortaya çıkabilecek yan etkiler; bölgede ağrı, ekimoz (kendi kendine geçmektedir) ve nadiren enfeksiyondur. Tüm bu durumların tedavisi mümkündür ve yan etkilere yol açmamaktadırlar. Kan alma işlemi öncesi hastada ya da ailede kan fobisi mevcut ise, kan alma işlemi sırasında hasta için çok sıkıntı oluştursa aile çalışmayı kabul etmiş olsa da hastanın psikolojik olarak etkilenmemesi için kan alma işlemi yapılmayacak, kişi çalışma dışı bırakılacaktır. Kan alma işlemi polikliniğimizle aynı binada bulunan kan alma biriminde görevli, deneyimli bir hemşire tarafından gerçekleştirilecektir. Kan alma işlemi sırasında tez sahibi ilk isim araştırmacı çocuk ve aile ile aynı odada bulunacaktır.

8 haftalık ilaç kullanımını takiben biyokimyasal tetkikler için yeniden kan alma işlemi yapılacaktır. Bu işlem yalnızca bu çalışmaya özgü değildir, polikliniğimize başvuran ve ilaç tedavisi başlanan her hastaya ilacın olası yan etkilerini önlemek için yapılmaktadır. Atomoksetin ve metilfenidat çocuk ve ergenlerdeki DEHB tedavisinde kullanılmaktadır. Her iki ilaç için yan etkiler benzer olup en sık görülenleri; uykuya dalmakta zorluk, iştah azalması, kilo kaybı, karın ağrısı, baş ağrısı ve geçici-geri dönüşümlü motor-vokal tiklerdir. Bahsedilen yan etkiler tedavinin ilk günlerinde görülür ve geçicidir. Nesfatin-1 vücut metabolizmasını, iştahı ve yeme alışkanlığını düzenleyen, beyinde sentezlenen bir moleküldür.

Bu çalışmanın amacı, DEHB’li erkek çocuklarında, rutinde planlanmış olan ilaç tedavisinin öncesi ve sonrasında nesfatin-1 düzeylerini karşılaştırmaktır. Gönüllü ve ebeveyni bu çalışmaya katılmakla DEHB tedavisinde kullanılan ilaçların iştah ve büyümeye olan etkisine açıklama getirme konusunda önemli bir katkıda bulunmuş olacaktırlar..

II-Gönüllünün Haklarıyla İlgili Bilgi

- Dikkat eksikliği Hiperaktivisi’nin tedavisinde , 1. basamak tedavi ilaç tedavisidir. İlaç tedavisinin yanı sıra ailenin bu bozukluk konusundaki psikoeğitimi tedaviye olumlu katkı sağlar. Bunlar dışında DEHB tedavisinde bilimsel açıdan etkinliği ispatlanmış alternatif bir tedavi metodu yoktur.
- Araştırmaya katılan gönüllü ve gönüllünün ebeveyninin tedaviyi reddetme hakkı mevcuttur. Bu durumda gönüllünün hastalığı ile ilgili tedavisinde bir aksama olmaksızın polikliniğimizden takibi devam edecektir.
- Gönüllü istediği anda araştırmacıya haber vererek çalışmadan çekilebilir. Ayrıca araştırmacı tarafından gerek görüldüğünde gönüllü araştırma dışı bırakılabilir. Her iki durumda da gönüllünün hastalığı ile ilgili tedavisinde bir aksama olmaksızın polikliniğimizden takibi devam edecektir.
- Gönüllü ve ebeveyninden araştırma için yapılacak laboratuvar teknikleri adına herhangi bir para talep edilmeyecektir. Tedavi için gönüllüye önerilen ilaç, sosyal güvenlik kurumu tarafından karşılanabilmektedir. Ayrıca gönüllü ve ebeveynine çalışma için bir ödeme yapılmayacaktır. Gönüllü yakını ulaşım masraflarını kendisi karşılayacaktır. Ancak çalışma için rutin poliklinik kontrolleri dışında ekstradan hastaneye gelmek zorunda kalmayacaktır.

- Gönüllüden alınacak numune, kan örneği, yalnızca “Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Erkek Çocuklarında İlaç Tedavisi Öncesi ve Sonrasında Nesfatin-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması” çalışmasında kullanılacaktır.

“Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Erkek Çocuklarında İlaç Tedavisi Öncesi ve Sonrasında Nesfatin-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması” araştırması kapsamında alınan kan örneğinin,

() *“Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum”*

() *“İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum”*

() *“Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum”*

- Çalışmaya katılan gönüllüden alınan kimlik bilgileri tarafımızca saklı tutulacak, çalışmadan sorumlu hekimler dışında kimse ile paylaşılmayacaktır.

Katılımcı Yakınının Beyanı

Sayın Dr Özhan Yalçın ve Dr. Hamiyet İpek Toz tarafından Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kliniği’nde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana ve çocuğuma aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya çocuğum “katılımcı” olarak davet edildi. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken çocuğuma ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında çocuğumun kişisel bilgilerinin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden çocuğumu araştırmadan çekebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından hastam araştırma dışı da tutulabilir.

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

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü

tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında hastam, bir sağlık sorunu ile karşılaştığında; herhangi bir saatte, Dr. Özhan Yalçın'a , 05325231550 nolu telefon ve Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kliniği'nden, Dr. Hamiyet İpek Toz'a, 05307819119 nolu telefon ve Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kliniği'nden ulaşabileceğimi biliyorum.

Hastamı, bu araştırmaya dahil etmek zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmamız konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değiliz. Eğer katılmayı reddedersek, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde çocuğumun "katılımcı" olarak yer alması kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

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

Gönüllünün Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Araştırma ekibinde yer alan ve yetkin bir araştırmacının

Adı-soyadı/ İmzası/ Tarih

Gerekliyse olur işlemine tanık olan kişinin Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Gerekliyse yasal temsilcisinin Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

EK 3 - SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

- Adı/ Soyadı:
 - Doğum tarihi:
 - Yaşı:
 - Doğum yeri:
 - Yaşadığı şehir/ilçe:
 - Eğitim Düzeyi:
 - Aile Tipi:
 - Kardeş sayısı:
 - Kaçınıcı Çocuk:
 - Anne-Baba Eğitim Durumu ve Meslekleri:
- Tarih:
Telefon:
- Göç:
okul öncesi eğitim-yıl:

Anne:

Baba:

- Genel Tıbbi Durum:
- Ailede 40 yaş öncesi kardiyak ölüm:
- DEHB Alt tipi:
- Anne BMI:
- Hastada psikiyatrik ek tanı:
- Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü: Var /Yok

Tanı:

UYGULANAN ÖLÇEKLER		
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
1. Conners Öğretmen Değerlendirme Ölçeği Puanları		
2. Conners Ebeveyn Değerlendirme Ölçeği Puanları		
3. Çocukluk Çağı Yeme Davranışı Ölçeği Puanları		

ÇALIŞMADA ÖLÇÜLEN TIBBİ PARAMETRELER		
Biyokimyasal Parametreler	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
AKŞ		
AST/ALT		
ALP		
GGT		
Total Kolesterol		
Trigliserid		
LDL		
VLDL		
HDL		
Üre / Kreatinin		
TSH		
sT4/s T3		
B12 / Folat		
Ferritin		
Hemogramda Patolojik Bulgu		
Nesfatin-1 Düzeyi		
EKG'de Patolojik Bulgu		
Nabız / Tansiyon Arterial		
Boy		
Kilo		
Bel Çevresi		
Beden Kitle İndeksi (Persantil Olarak)		
Beden Kitle İndeksi		

Annenin tedavi öncesi çocuğunun iştahını değerlendirmesi:

() çok iştahlı () iştahlı () orta-normal () iştahsız () çok iştahsız

Annenin tedavi sonrası çocuğunun iştahını değerlendirmesi:

() çok iştahlı () iştahlı () orta-normal () iştahsız () çok iştahsız

Anne sütü ve süresi:

Hazır mama öyküsü:

Hazır mama alma sıklığı: çok sık -sık- bazen - nadiren - hiç yok

Ek gıdaya geçiş zamanı:

Doğum Kilosu:

Prematür Doğum olup olmadığı:

Küvöz öyküsü olup olması varsa süresi:

Doğum Şekli:

Tedavi sonrası yan etkiler: iştahsızlık (), uyku bozukluğu (), tik (), karın ağrısı (), baş ağrısı (), davranış değişikliği ()

EK 4 - CONNERS ÖĞRETMEN DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

 Açıklama: DOC000



29. Kaba ve acımasızdır.	0	1	2	3
30. Yaşına göre daha çocuksudur.	0	1	2	3
31. Dikkati kolay dağılır ya da uzun süre dikkatini toplayamaz.	0	1	2	3
32. Baş ağrıları olur.	0	1	2	3
33. Ruh halinde ani ve göze batan değişiklikler olur.	0	1	2	3
34. Kurallar ve kısıtlamalardan hoşlanmaz ve uymaz.	0	1	2	3
35. Sürekli kaygı eder.	0	1	2	3
36. Kardeşleriyle iyi geçinemez.	0	1	2	3
37. Zora gelemes.	0	1	2	3
38. Diğer çocukları rahatsız eder.	0	1	2	3
39. Genelde hoşnutsuz bir çocuktur.	0	1	2	3
40. Yeme sorunları vardır (iştahsızdır, yemek sırasında sofradan sık sık kalkar).	0	1	2	3
41. Karını ağrıları olur.	0	1	2	3
42. Uyku sorunları vardır (uykuya kolay dalamaz, geceleri kalkar, çok erken uyanır).	0	1	2	3
43. Çeşitli ağrı ve sancıları olur.	0	1	2	3
44. Bulantı kusmaları olur.	0	1	2	3
45. Aile içinde daha az kayırdığını düşünür.	0	1	2	3
46. Övünür, böbürlenir.	0	1	2	3
47. İtilip, kakılmaya müsaittir.	0	1	2	3
48. Dışkılama sorunları vardır (sık ishaller, kabızlık ve düzensiz tuvalet alışkanlığı gibi).	0	1	2	3

EK 5 - CONNERS EBEVEYN DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

CONNERS' ANNE-BABA DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

Çocuğun adı ve soyadı:

Tarih:

Cinsiyeti:

Yaşı:

	Hiç yok	Biraz	Oldukça fazla	Çok fazla
1. Eli boş durmaz, sürekli bir şeylerle oynar (<i>Tırnak, parmak, giysi gibi</i>).	0	1	2	3
2. Büyüklere arsız ve küstah davranır.	0	1	2	3
3. Arkadaşlık kurmada ve sürdürmede zorlanır.	0	1	2	3
4. Çabuk heyecanlanır, ataktır.	0	1	2	3
5. Her şeye karışır ve yönetmek ister.	0	1	2	3
6. Bir şeyler çiğner veya emer (<i>parmak, giysi, örtü gibi</i>).	0	1	2	3
7. Sık sık ve kolayca ağlar.	0	1	2	3
8. Her an sataşmaya hazırdır.	0	1	2	3
9. Hayallere dalar.	0	1	2	3
10. Zor öğrenir.	0	1	2	3
11. Kıpır kıpırdır, tez canlıdır.	0	1	2	3
12. Ürkektir (<i>yeni durum, insan ve yerlerden</i>).	0	1	2	3
13. Yerinde duramaz, her an harekete hazırdır.	0	1	2	3
14. Zarar verir.	0	1	2	3
15. Yalan söyler, masallar uydurur.	0	1	2	3
16. Utangaçtır.	0	1	2	3
17. Yaşlılarından daha sık başını derde sokar.	0	1	2	3
18. Yaşlılarından farklı konuşur (<i>çocuksu konuşma, kekeleme, zor anlaşılma gibi</i>).	0	1	2	3
19. Hatalarını kabullenmez, başkalarını suçlar.	0	1	2	3
20. Kavgacıdır.	0	1	2	3
21. Somurtkan ve asık suratlıdır.	0	1	2	3
22. Çalma huyu vardır.	0	1	2	3
23. Söz dinlemez ya da isteksiz ve zoraki dinler.	0	1	2	3
24. Başkalarına göre endişelidir (<i>yalnız kalma, hastalanma, ölüm konusunda</i>).	0	1	2	3
25. Başladığı işin sonunu getiremez.	0	1	2	3
26. Hassastır, kolay incinir.	0	1	2	3
27. Kabadayılık taslar, başkalarını rahatsız eder.	0	1	2	3
28. Tekrarlayıcı, durduramadığı hareketleri vardır.	0	1	2	3

EK 6 - ÇOCUKLUK ÇAĞI YEME DAVRANIŞI ÖLÇEĞİ

5:her zaman, 4: sıklıkla, 3:bazen, 2:nadiren, 1: asla

Gıda Heveslisi

1. Çocuğum sürekli yemek ister. ()
2. İzin verilirse çocuğum çok fazla yiyecektir. ()
3. Şans verilirse,çocuğum tüm zamanını yemek yiyerek geçirir. ()
4. Çocuğum öğün zamanlarını iple çeker. ()
5. Çocuğum doymuş bile olsa sevdiği yiyeceğe midesinde yer bulur. ()

Gıdadan Kevif Alma

1. Çocuğum yiyecekleri, yemeği sever. ()
2. Çocuğum çok iştahlıdır. ()
3. Çocuğum yemeğini hızlıca bitirir. ()
4. Çocuğum yemeğe önem verir, yiyeceklerle ilgilidir. ()
5. Çocuğum yemek yemekten hoşlanır. ()

Tokluk Heveslisi

1. Çocuğum yeni yemekleri başlangıçta reddeder. ()
2. Çocuğum yemeğin sonunda tabağında yemek bırakır. ()
3. Çocuğum yemeği bitmeden doyar. ()
4. Çocuğumun yemekle mutlu etmek zordur. ()
5. Çocuğum çabuk doyar. ()
6. Çocuğum yemekten hemen önce abur cubur yerse, atıştırırsa yemek yiyemez. ()
7. Çocuğum tadını bile bakmadan bir yiyecekten hoşlanmadığına karar verir. ()

Yavaş Yeme

1. Çocuğum yavaş yer. ()
2. Çocuğumun yemeğini bitirmesi 30 dakikadan uzun sürüyor. ()
3. Şans verilirse çocuğum ağzında yemek, lokma tutar. ()
4. Yemek süresi boyunca çocuğum yavaş, daha yavaş yer. ()

Yemek Seciciliği

1. Çocuğum yeni yiyecekleri, yemekleri tatmaktan hoşlanır. ()
2. Çocuğum çok çeşitli yiyeceklerden hoşlanır. ()
3. Çocuğum daha önceden bilmediği, tatmadığı tatları tatmakla ilgilenir. ()