

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

İLK DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU (DEHB)
TANISI ALAN ERİŞKİN DEHB OLGULARININ SERUM
ADRENOMEDULLİN, GHRELİN, OREKSİN A, YÜKSEK
MOLEKÜLER AĞIRLIKLIL ADİPONEKTİN DÜZEYLERİNİN
İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. ELİF NURGÜL SUNGUR

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. MELİKE CEYHAN BALCI ŞENGÜL

DENİZLİ- 2016

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**İLK DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU
(DEHB) TANISI ALAN ERİŞKİN DEHB OLGULARININ SERUM
ADRENOMEDULLİN, GHRELİN, OREKSİN A, YÜKSEK
MOLEKÜLER AĞIRLIKLIL ADİPONEKTİN DÜZEYLERİNİN
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. ELİF NURGÜL SUNGUR

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. MELİKE CEYHAN BALCI ŞENGÜL

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 04.08.2015 tarih ve 02 sayılı toplantısında 2015TPF020 numaralı kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ- 2016

Doç. Dr. Melike Ceyhan BALCI ŞENGÜL danışmanlığında Dr. Elif Nurgül SUNGUR tarafından yapılan “İlk Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) Tanısı Alan Erişkin DEHB Olgularının Serum Adrenomedullin, Ghrelin, Oreksin A, Yüksek Moleküler Ağırlıklı Adiponektin Düzeylerinin İncelenmesi” başlıklı tez çalışması jürimiz tarafından Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Doç. Dr. Melike Ceyhan BALCI ŞENGÜL

Üye : Doç. Dr. Gülfizar Varma

Üye : Doç. Dr. Vesile Altınyazar

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

07/03/2017

Prof. Dr.
Doç. Dr. Sahika Pınar AKYER
Pamukkale Üniversitesi
Dekan a.
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Tez sürecindeki desteği, yardımları ve katkıları için; bilimsel desteğini, özverisini, emeğini eksik etmeyen, tez sürecinin büyük kısmında danışmanlığımı yürüten Prof. Dr. Hasan HERKEN'e, sonrasında danışmanlığımı devralan ve bu süreçte de her türlü desteğini ve emeğini esirgemeyen Doç. Dr. Melike Ceyhan BALCI ŞENGÜL'e, asistanlık eğitimi süresince eğitimime olan destek ve katkıları için hocalarım Prof. Dr. Hasan HERKEN'e, Prof. Dr. Nalan KALKAN OĞUZHANOĞLU'na, Prof. Dr. Figen ÇULHA ATEŞCİ'ye, Prof. Dr. Osman ÖZDEL'e, Prof. Dr. Filiz KARADAĞ'a, Doç. Dr. Abdullah Cem ŞENGÜL'e, Doç. Dr. Gülfızar VARMA'ya, Doç. Dr. Selim TÜMKAYA'ya, Doç. Dr. Melike Ceyhan BALCI ŞENGÜL'e, Yrd. Doç. Dr. Ayşe Nur İNCİ KENAR'a, Uzm. Dr. Hüseyin ALAÇAM'a, Psikiyatri Anabilim Dalı'nın birlikte çalıştığımız tüm değerli çalışanlarına, hemşiremiz Kıymet SARIÇAY'a, tezimin biyokimya alanındaki yardımları için Doç. Dr. Yaşar ENLİ ile Dr. Ayşen KARDEŞLER'e ve biyoistatiksel alandaki yardımları için Hande ŞENOL'a, çalışmama katılarak emek veren tüm katılımcılara, tez sürecinde desteklerini esirgemeyen değerli arkadaşlarım Merve-Emre KORKMAZ ve Sehra AKSU'ya, her aşamada sevgi ve desteklerini hissettiğim aileme sonsuz teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER	Sayfa No
ONAY SAYFASI	I
TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
SİMGELER VE KISALTMALAR	V
TABLolar DİZİNİ	IX
ÖZET	XI
İNGİLİZCE ÖZET	XII
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	4
DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU	4
Tanım	4
Tarihçe	4
Epidemiyoloji	5
Etiyoloji	6
<i>Genetik Etkenler</i>	6
<i>Nörokimyasal Etkenler</i>	7
<i>Nörofizyolojik ve Beyin Görüntüleme Çalışmaları</i>	8
<i>Biyokimyasal ve Çevresel Etkenler</i>	10
Klinik Özellikler	11
Tanı	12
Ayırıcı Tanı	15
Eşlik Eden Bozukluklar	16
Tedavi	17
DEHB’de Yeme Tutumu	17
<i>Ghrelın</i>	19
<i>Adrenomedullın</i>	25
<i>Adiponektın</i>	30
<i>Oreksinler</i>	34
GEREÇ ve YÖNTEM	41
ÖRNEKLEM	41

YÖNTEM	42
GEREÇLER	44
BULGULAR	49
TARTIŞMA	69
SONUÇ	100
KAYNAKLAR	102
EKLER	173

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

ANP: atrial natriüretik peptid

AVP: arginin vasopressin

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ADM: Adrenomedullin

AN: Anoreksiya Nevroza

ASRS: Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği

BDÖ-11: Barrat Dürtüsellik Ölçeği-11

BN: Bulimiya Nevroza

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

CGRP: Kalsitonin geni ilişkili peptid

DA: Dopamin

DAT: Dopamin Taşıyıcı

DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

DRD: Dopamin Reseptörü D

DSM-II: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 2. Sürümü

DSM-III: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 3. Sürümü

DSM-III-R: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı Gözden Geçirilmiş 3. Sürümü

DSM-IV: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 4. Sürümü

DSM-IV-TR: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı Yeniden Gözden Geçirilmiş 4. Sürümü

DSM-V: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 5. Sürümü

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

dTA: Diyastolik Tansiyon Arterial

DTİ: Difüzyon Tensor Görüntüleme

DM: Diyabetes Mellitus

EEG: Elektroensefalografi

FDA: Gıda ve İlaç İdaresi

fMRI: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HMWA: Yüksek moleküler ağırlıklı adiponektin

HPA: Hipotalamo-Pituiter-Adrenal

H1R: Histamin 1 reseptörleri

HVA: Homovalinik Asit

GH: Büyüme hormonu

ICD-9: Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması 9. Revizyon

ICD-10: Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması 10. Revizyon

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

LH: Plazma Luteinize Edici Hormon

LHA: Lateral Hipotalamik Alan

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

mRNA: Mesajcı Ribonükleik Asit

mPFK: Medial Prefrontal Korteks

NA: Noradrenalin

NPY: Nöropeptid Y

OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk

OXA: Oreksin A

OXR: Orexin reseptör

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PFK: Prefrontal Korteks

POMC: proopiomelanokortinin

PTSB: Post Travmatik Stres Bozukluğu

PVN: Paraventriküler Nukleus

REM: Hızlı Göz Hareketi

SCID-I: Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme

SPECT: Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografide

SPSS: Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi

SSS: Santral Sinir Sistemi

sTA: Sistolik Tansiyon Arterial

TG: Trigliserid

TK: Total Kolesterol

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

TSH: Tiroid Stimüle Edici Hormonu

TYB: Tıkınırcasına Yeme Bozukluğu

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VLDL: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

VTA: Ventral Tegmental Alan

VA: Vücut Ağırlığı

WUDÖ: Wender Utah Derecelendirme Ölçeği

YTT: Yeme Tutumu Testi

TABLolar DİZİNİ		Sayfa No
Tablo 1	Çalışma Grubunun Sosyodemografik Özellikleri	50
Tablo 2	Cinsiyete Göre DEHB Alt Tipleri	51
Tablo 3	Çalışma Grubunun Spor yapma, Uyku ve Yeme Davranışı Özellikleri	53
Tablo 4	Çalışma Gruplarının Psikiyatrik Özgeçmiş ve Soygeçmiş Bilgileri	54
Tablo 5	DEHB ve kontrol grubunda serum ADM, ghrelin OXA, HMWA düzeyleri	55
Tablo 6	Komorbidite açısından DEHB ve kontrol grubunda serum ADM, ghrelin, OXA, HMWA düzeyleri	56
Tablo 7	DEHB alt grupları ile kontrol grubunda serum ADM, ghrelin, OXA, HMWA düzeyleri	57
Tablo 8	Cinsiyete göre DEHB grubunun serum ADM, ghrelin, OXA, HMWA düzeyleri	58
Tablo 9	Cinsiyete göre kontrol grubunun serum ADM, ghrelin, OXA, HMWA düzeyleri	58
Tablo 10	Sigara içme durumuna göre DEHB grubunun serum ADM, ghrelin, OXA, HMWA düzeyleri	59
Tablo 11	Sigara içme durumuna göre kontrol grubunun serum ADM, ghrelin, OXA, HMWA düzeyleri	59
Tablo 12	DEHB ve kontrol grubunun boy, VA, bel çevresi, VKİ, sTA, dTA ölçüm değerleri	60
Tablo 13	DEHB ve kontrol grubunun cinsiyete göre bel çevresi, VKİ ölçüm değerleri	61
Tablo 14	DEHB ve kontrol grubunun VKİ ölçümlerine göre zayıf, fazla kilo ve obezitenin sınıflandırılması	62
Tablo 15	DEHB ve kontrol grubunun kolesterol parametreleri, glukoz ve insülin düzeyleri	63
Tablo 16	DEHB ve kontrol grubunda çalışmada kullanılan ölçeklerin puanları	64

Tablo 17	DEHB ve kontrol gruplarının moleküller ile VA, bel çevresi, VKİ, sTA, dTA ölçümleri ve kolesterol parametreleri, glukoz, insülin düzeylerinin korelasyonları	66
Tablo 18	DEHB ve kontrol grubunda moleküllerin ölçek puanları ile korelasyonları	67
Tablo 19	DEHB ve kontrol gruplarında moleküllerin birbirleri ile korelasyonları	68

ÖZET

“İlk Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) Tanısı Alan Erişkin DEHB Olgularının Serum Adrenomedullin, Ghrelin, Oreksin A, Yüksek Moleküler Ağırlıklı Adiponektin Düzeylerinin İncelenmesi”

Dr. Elif Nurgül SUNGUR

Bu çalışmada DEHB tanısı alan kişilerde Adrenomedullin (ADM), Ghrelin, Oreksin A (OXA), Yüksek Moleküler Ağırlıklı Adiponektin (HMWA) düzeyleri incelenerek DEHB etyopatogenezindeki rollerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışma örneklemini 18-60 yaş aralığında DEHB tanılı 42 kişiden oluşan vaka grubu ve sağlıklı 46 kişiden oluşan kontrol grubu oluşturmuştur. Tüm katılımcıların ayrıntılı klinik değerlendirilmesinden sonra DSM-IV'e Dayalı Erişkin DEB/ DEHB Tanı ve Değerlendirme Envanteri, Wender-Utah Derecelendirme Ölçeği (WUDÖ), Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği (ASRS), Barrat Dürtüsellik Ölçeği, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, Yeme Tutumu Testi uygulanmış, ayrıca kişilerin açlık kan örneklerinde serum HMWA, ADM, ghrelin, OXA ile glukoz, insülin, total kolesterol, trigliserid, Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL), Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (VLDL), Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL) düzeyleri çalışılmış ve bel çevresi, kan basıncı, boy, vücut ağırlığı ölçümleri yapılmıştır. Çalışma sonucunda, fazla kilolu ve obez kişiler DEHB grubunda kontrollere göre anlamlı oranda daha fazla bulunmaktadır. DEHB'lilerin kontrollere göre bel çevresi anlamlı olarak yüksek ölçülmüş, serum ADM ve HMWA düzeyleri anlamlı oranda yüksek, OXA ve ghrelinleri ise anlamlı olmayan düzeyde yüksek bulunmuştur. DEHB tanılı kişilerde OXA ile Turgay Ölçeğindeki dikkat eksikliği puanları arasında anlamlı oranda negatif korelasyon saptanmıştır. OXA düzeyi, bileşik tip DEHB tanılı grupta diğer gruplara göre anlamlı oranda düşük, dikkat eksikliği olan tip DEHB'lilerde bileşik tip gruba göre ise anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Serum HMWA, ADM, ghrelin, OXA düzeylerinin DEHB etyopatogenezindeki yerinin daha iyi anlaşılması için daha geniş örnekleme olan çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Yeme Bozukluğu, Yüksek Moleküler Ağırlıklı Adiponektin, Ghrelin, Adrenomedullin, Oreksin A

SUMMARY

Investigation of Serum Ghrelin, Adrenomedullin, High Molecular Weight Adiponectin, Orexin A Levels in Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Patients with First-Time Diagnosis

Dr. Elif Nurgül SUNGUR

In this study, it was aimed to investigate the role of adrenomedullin in the etiopathogenesis of ADHD. The study sample consisted of 42 people with ADHD between the ages of 18-60 (Case group) and 46 people which was healthy (Control group). Adult ADD / ADHD Diagnostic and Assessment Inventory based on DSM-IV, Wender-Utah Rating Scale (WURS), Adults Attention Deficit Hyperactivity Disorder Self-Report Scale (ASRS), Barrat Impulsivity Scale, Hamilton Depression Rating Scale, Hamilton Anxiety Rating Scale, Eating Attitude Test were administered after detailed clinical evaluation of all participants. In addition, serum HMWA, ADM, ghrelin, OXA, glucose, insulin, total cholesterol, triglyceride, low density lipoprotein (LDL), very low density lipoprotein (VLDL) and high density lipoprotein (HDL) levels were studied in fasting blood samples of the subjects and waist circumference, blood pressure, height, body weight measurements were made. As a result of the study, overweight and obese people were significantly more likely to be in the ADHD group than controls. The waist circumference, serum ADM and HMWA levels were significantly higher in patients with ADHD than in controls. OXA and ghrelin levels were higher in patients with ADHD but that was not significant. A significant negative correlation was found between OXA and attention deficit scores in the Turgay Scale in ADHD patients. OXA levels were significantly lower in the group with combined type ADHD than the other groups and significantly higher in ADHD patients with attention deficit than in the combined type group. Studies with larger samples are needed to understand the role of serum HMWA, ADM, ghrelin, and OXA levels in the etiopathogenesis of ADHD better.

Anahtar kelimeler: Attention Deficit Hyperactivity Disorder, High Molecular Weight Adiponectin, Ghrelin, Adrenomedullin, Orexin A

GİRİŞ

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), temel belirtileri dikkatsizlik, dürtüsellik, hiperaktivite olan, sıklıkla erişkin dönemde de devam eden, kişide eğitim/ mesleki alanlarda, psikolojik, sosyal sorunlara sebep olabilen multifaktoriyel gelişimsel nöropsikiyatrik bir bozukluktur (1,21). DEHB'nin dünyada yaygınlığının çocuklarda %5-10, erişkinlikte ise %1-6 olduğu tahmin edilmektedir (15,17).

Erişkin DEHB tanılı kişilerde ruhsal bozukluk eşanı oranları yüksek görülmektedir (115,116). DEHB ile uyku/ uyanıklık değişiklikleri ve anormal yeme davranışı arasında da önemli bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir. Çeşitli çalışmalarda, DEHB olanların kontrollere göre daha uykulu olduğu bildirilmiştir (125-129). DEHB'de az uyarılmışlık teorisine göre; DEHB'lilerin daha uykulu olmaları nedeniyle uyanık kalabilmek için motor hiperaktivitelerini bir strateji olarak kullanıyor olabildiği ileri sürülmüştür (128). DEHB'lilerde tıknırcasına yeme bozukluğu (TYB) ve blumiya nevroza (BN) sıklığının genel populusyona göre daha fazla olduğu ve bunun dürtüsel yemeye ilişkili olduğu belirtilmektedir (149,150). Obezite ve DEHB de önemli komorbidite göstermektedir (134,135). Tedavi almayan DEHB'liler obezite için büyük risk taşımaktadır (136). Obezite ve DEHB komorbiditesinin altında yatan mekanizmanın dikkat sorunları, impulsivite, artmış gıda tüketimi, dopaminerjik ödül sistemi ve dopamin reseptör genleriyle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (164,488). Bir çalışmada da DEHB olan kişilerde kontrollere göre daha fazla malnutrisyon ya da fazla kilo/ obezite daha yüksek oranda bulunmuş ve bu sonucun DEHB'nin düzensiz yeme alışkanlığı gibi davranış sorunlarına bağlı yeme bozukluğu için risk faktörü olması ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (490).

DEHB etiolojisinde birçok psikiyatrik bozuklukta olduğu gibi biyopsikososyal etkenler ortak rol oynamaktadır (11). DEHB gelişimiyle ilişkilendirilen biyolojik mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır (494). Bu araştırmada DEHB olan kişilerde ghrelin, ADM, OXA ve HMWA'yı değerlendirerek hastalığın etyopatogenezindeki etkilerini inceledik.

Ghrelinin besin alımını uyaran başlıca peptittir (167). Psikolojik streste ghrelinin düzeyi artmakta ve hedonik sinyal yolak ile kalori ağırlıklı besin alımı stimüle olmaktadır. Ghrelinin indüklediği lezzetli besin tüketim artışı santral ödül yollarını uyarmakta ve dopamin (DA) sinyalizasyonu artmaktadır, böylece stresin zararlı etkileri ve depresyon benzeri davranışların azalmasında rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (201). Ghrelinin ayrıca öğrenme, hafıza, ödül, bağımlılık gibi daha kompleks kognitif davranışsal süreçler üzerine etkisi bulunmaktadır (195,202). Ghrelinin santral sinir sistemi (SSS)'ne direkt etki etmekte ve birçok davranışsal, nöroendokrin, kognitif ve nöropsikolojik süreçlerde rol oynamaktadır (195). Ghrelinin hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) aks olmak üzere santral etkileri ile iştah ya da beslenme davranışında önemli rollerinin olduğu ve bağımlılık, depresyon, anksiyete gibi çeşitli psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği ileri sürülmüştür (198). Ghrelinin ödül arama davranışı ile ilişkili olan ventral tegmental alan (VTA)'daki dopaminerjik nöronları modüle edebildiği belirtilmektedir (231). Aynı zamanda ghrelinin DEHB ve obezite ilişkisinde rolü olabileceği düşünülmektedir (233-235). DEHB tanılı çocuklar ve ergenlerle yapılan çeşitli çalışmalarda, metilfenidat tedavisi sonrasında hastaların ghrelinin düzeylerinde değişiklik olmadığı (236,237) ya da azalma (238) şeklinde sonuçlar bildirilmiştir.

Adrenomedullinin hem dolaşımda bulunan bir hormon, hem de çeşitli biyolojik aktiviteleri bulunan lokal parakrin bir mediyatör olduğu, kardiyovasküler, boşaltım, solunum ve santral sinir sistemi gibi birçok sistemde işlevlerinin bulunduğu düşünülmektedir (264). ADM santral sinir sisteminde de nörotransmitter, nörohormon ya da nöromodulator gibi davranabilmekte (297) ve bu molekülün nöroprotektif rolü bulunmaktadır (304). ADM'nin noradrenalin (NA) ve DA ile ilişkili kalsitonin geni ilişkili peptid (CGRP)'e benzediği, çeşitli çalışmalarda SSS bozukluklarında bu molekülün rolü olabileceği belirtilmiştir (522,523). Psikiyatrik hastalıklardan depresif bozukluk (309), bipolar bozukluk (310), şizofreni (311,312), otizm (313) ve çocukluk çağındaki DEHB'lilerde (314) ADM düzeylerini değerlendiren çalışmalar bulunmaktadır.

Adiponektin adipositlerden salgılanan, enerji homeostazisini, glukoz ve lipid metabolizmasını düzenleyen, antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkilere sahip bir moleküldür (318). Serumda trimer ve heksamer yapıda düşük moleküler ağırlıklı,

oligomer yapıda orta moleküler ağırlıklı ve multimer yapıda yüksek moleküler ağırlıklı adiponektin olarak bulunmaktadır (318,319). HMWA'nin düşük moleküler ağırlıklı adiponektinlere göre daha aktif olduğu gösterilmiştir (320). Adiponektinin beyinde bulunan reseptörleri ile nöroprotektif aktiviteye sahip olduğu bildirilmektedir (359). Adiponektinin HPA üzerindeki etkilerinin stres cevabında rolü olduğu düşünülerek (360,361) obsesif kompulsif bozukluk (OKB), panik bozukluk, depresyon, demans, alkol bağımlılığı, uyku bozukluğu, bipolar bozukluk, konversiyon bozukluğu, anoreksiya nervoza (AN), blumiya nevroza (BN), otizm ve DEHB gibi çeşitli psikiyatrik hastalıklarda çalışılmıştır (356-382).

Oreksinlerin temelde yeme davranışı ve uyku-uyanıklık düzeni üzerine etkileri olmakla birlikte, nöroendokrin düzenleme, gastrointestinal ile kardiyovasküler sistem kontrolü, sıvı dengesi, üreme fonksiyonu, ağrı iletimi, motor kontrol (399) enerji homeostazı, otonomik fonksiyonlar (400) strese cevabın ve ödül mekanizmalarının (401) düzenlenmesinde de etkili olduğu bildirilmiştir. Oreksinlerin en iyi gösterilen etkisi uyku/ uyanıklığın düzenlenmesidir. Ratların ventriküllerine oreksin uygulandığında uykuda hızlı göz hareketi (REM) dönem ve non-REM dönem uyku düzensizliğinin azaldığı, uyanıklığın arttığı gösterilmiştir (439). Ratlar ve maymunlarla yapılan çalışmalarda, oreksinlerin santral ve sistemik uygulanması ile lokus seruleustaki noradrenerjik hücreler aktive olmaktadır ve böylece bu molekülün uyanıklık, hafıza, dikkat ve öğrenme gibi işlevlerde etkili olabileceği düşünülmektedir (397). Oreksin çeşitli psikiyatrik hastalıklarda incelenmiştir; çalışmalarda depresyon (455-460), AN (461,462), alkol- madde bağımlılığı (463,464) ve şizofrenide (465,466) değişen; panik bozukluk (414,467), selektif REM uyku deprivasyonu sonrasında (468) artan, post travmatik stres bozukluğu (PTSB)'nda (469) ise azalan düzeyde sonuçlar bildirilmiştir. Çeşitli çalışmalarda, DEHB olan çocuk ve ergenlerin kontrollere göre daha uykulu olduğunun bulunması ve DEHB olan kişilerde obezite, tıkanırcasına yeme ve bulimik davranışlarla birlikte olan yeme bozukluklarının beklenenden daha fazla olduğunun belirtilmesi nedeniyle oreksinler ile DEHB'nin ilişkili olabileceği düşünülmüştür (127).

Bu çalışmada DEHB tanılı kişilerde serum ghrelin, ADM, OXA, HMWA düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU

Tanım

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, temel belirtileri dikkat dağınıklığı, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik olan kronik nörogelişimsel bir bozukluktur. DEHB'nin temel belirtileri, erken çocukluk döneminde başlayıp erişkin dönemde de devam etmekte ve bu belirtiler kişide eğitim/mesleki alanda, psikolojik, sosyal sorunlara sebep olmaktadır (1).

Tarihçe

DEHB ile ilgili ilk tanımlamalar, 19. yüzyılda “kötü çocuklar”, “çılgın budalalar”, “fevri delilik”, “yetersiz inhibisyon” ifadeleri şeklinde yapılmıştır (2,3). George Still tarafından 1902 yılında, “Ahlaki Kontrol Bozukluğu” (*Defects in Moral Control*) olarak tanımlanan ve dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik, öğrenme güçlüğü ve davranım sorunları olan çocuklar tarif edilmiştir. Still bu olguların kronik olduğunu öne sürmüştü ve ilk kez DEHB'nin en azından çocukluk olgularının erişkin dönemde de benzer bulgulara sahip olabileceğinden söz edilmiştir. Ancak erişkinlerin bu kronik çocukluk çağı bozukluğu belirtilerini gösterebileceği ile ilgili ilk çalışmalar 1960'ların sonlarına doğru yapılmaya başlanmıştır (4,5).

Birinci Dünya Savaşı sonrasında ortaya çıkan influenza epidemisi sırasında ensefalit geçiren çocuklarda Still'in tanımladığına benzer belirtiler gözlenmiştir. Doğum travması, kurşun zehirlenmesi, epilepsi, ensefalit dışı enfeksiyonlar ve kafa travması sonrasında da benzer davranış bozuklukları gözlenmiş, 1934'te Kahn ve Cohen bu klinik tabloyu “organik impulsivite” olarak tanımlamıştır. Strauss ve Lehtinen 1947 yılında “Beyin Hasarlı Çocuklar” kavramını öne sürmüştü, beyin hasarının kanıtı çoğunlukla olmadığından 1950 ve 1960'larda “Minimal Beyin Hasarı Sendromu” ve sonrasında “Minimal beyin disfonksiyonu” terimi kullanılmaya başlanmıştır (6).

Hartocollis 1968 yılında yayınladığı makalede, ilk defa DEHB'nin erişkin dönemde de devam ettiğini bildirmiştir (7). 1970'li yıllarda yapılan çalışmalarda hiperaktif çocukların ebeveynlerinin de hiperaktif olduğu ve erişkin dönemde sosyopati, histeri, alkolizm sorunları yaşadığı belirtilmiştir (5).

Tanı ile ilgili geçerli ve güvenilir sınıflandırma çalışmaları, DEHB'nin Dünya Sağlık Örgütü'nün Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması (*International Classification of Diseases, ICD*)'nin 9. düzenlenmesinde (1965) "Çocukluk Çağının Hiperkinetik Sendromu" ve Akıl Hastalıklarının Tanı ve İstatistik El Kitabı (*Diagnosics and Statistical Manual for Mental Disorders, DSM*)'nin 2. düzenlenmesinde (1968) "Çocukluk Çağının Hiperkinetik Reaksiyonu" olarak belirlenmesiyle başlamıştır. DSM-III'te (1980) ise dikkat eksikliği vurgulanmış ve "Hiperaktivitenin Eşlik Ettiği ve Etmediği Dikkat Eksikliği" olarak iki alt tip belirlenmiştir (8,9). DSM-III-R'de (1987) "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu" başlığı altında tanımlanmış, belirtilerin 7 yaşından önce başlaması ve en az 6 ay sürmesi gerekliliği bildirilmiştir (10). DSM-IV-TR' de (1994) "Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları" başlığı altına alınmış, dikkatsizliğin önde geldiği tip, hiperaktivite- dürtüsellik önde geldiği tip ve birleşik tip olmak üzere üç alt tip belirlenmiştir (11). DSM-5 te ise güncel DEHB tanımı yapılmış, DSM-IV-TR belirtileri değiştirilmemiş ancak dikkatsizlik ve/ veya aşırı hareketlilik ve dürtüsellik için gereken tanı kriterleri 17 yaş ve üstü için altıdan beşe indirilmiş, semptomların tanımlanmasında verilen örnekler ergenler ve erişkinler için uyumlu hale getirilmiş, 7 yaşından önce belirtilerin başlama kriteri 12 yaşına çekilmiş ve alt tipleri 'kendini gösterme şekli' olarak tanımlanmıştır (12). ICD-10'da ise "Hiperkinetik Bozukluk" olarak isimlendirilmektedir. ICD-9 ve ICD-10'da temel belirtiler arasında impulsivite yer almayıp başlangıcının 6 yaşın altında olması şartı bulunmakta, ICD-10' da ek olarak sıklıkla motor ve dil gelişiminde gecikme belirtilmektedir (13).

Epidemiyoloji

DEHB çocukluk çağında en sık görülen nöropsikiyatrik bozukluklarından birisidir (14). Toplum temelli yapılan bir gözden geçirme çalışmasında çocuk ve ergenlerde dünyanın değişik ülkelerindeki DEHB sıklığının % 2-17 arasında olduğu

bildirilmiştir. Aynı çalışmada bunun sebebinin çalışmalarda kullanılan yöntem, bilgi kaynakları, örneklem grubu gibi değişkenler arasındaki farkların olduğu ve prevalansın %5-10 arasında tahmin edildiği belirtilmiştir (15). Çocuklukta tanı konan DEHB belirtilerinin ergenlikte % 50-80, erişkinlikte ise % 30-50 oranında devam ettiği bildirilmektedir (16). DEHB'nin erişkin dönemde yaygınlığının % 1-6 oranında görüldüğü tahmin edilmektedir (17). Erişkin DEHB'nin yaygınlık oranı bir metaanaliz çalışmasında % 2.5 (18), uluslararası epidemiyolojik bir çalışmada ise % 3.4 olarak saptanmıştır (19). 2015 yılında yayınlanan bir çalışmada yaşam boyu DEHB prevalansı % 7.11 olarak bulunmuştur (20). Başka bir sistematik gözden geçirme ve metaanaliz çalışmasında, dünya genelindeki birleştirilmiş DEHB prevalansının % 5.29 olduğu bildirilmiştir (21). Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda DEHB'nin erişkin psikiyatri polikliniğine başvuran hastalarda yaygınlığı % 1.6 (22), % 5 (23) ve 15.9 (24) olarak bulunmuştur. Denizli il merkezinde yapılan bir çalışmada erişkin DEHB yaygınlığı; Turgay ve Wender Utah tarama ölçeğine göre % 4.5, yapılandırılmış klinik görüşmeler sonrasında ise % 3.4 olarak saptanmıştır (25).

DEHB'nin çocuklukta erkek/ kız oranının 3/1 ile 5/1 arasında olduğu, hareketliliğin önde olduğu tipin erkeklerde, dikkat eksikliğinin önde olduğu tipin ise kızlarda daha sık görüldüğü (10,26,27) ve erişkinlerde ise erkek/ kadın oranının yaklaşık 1.5/1.0 olduğu, birleşik tipin sıklıkla erişkinlikte devam edebilmesi nedeniyle iki cinsiyette de en sık görülen alt tip olduğu bildirilmektedir (17,28).

Etiyoloji

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nun etyolojisi henüz tam olarak bilinmemektedir. Etiyolojide biyolojik ve çevresel faktörlerin birlikte yer aldığı düşünülmektedir. Psikososyal etkenlerin kalıtsal yatkınlığı olan kişilerde bozukluğun ortaya çıkmasını kolaylaştırıcı etkisi olabilmektedir (29).

Genetik Etkenler

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu genetik etkisi en yüksek psikiyatrik hastalıklardan birisidir. DEHB'de genetik geçişin etkisini araştırmak için aile, ikiz,

evlat edinme ve moleküler gen analizi çalışmaları yapılmıştır. Aile çalışmalarında DEHB olan çocukların ebeveynlerinde DEHB görülme riskinin 2- 8 kat fazla olduğu (30) ve DEHB olan erişkinlerin %41'inin kardeşlerinde de DEHB görüldüğü bildirilmiştir (31). Tek yumurta ikizlerinde DEHB için konkordans %50- 84, çift yumurta ikizlerinde ise %30- 40'tır (32). Evlat edinilen çocuklarla yapılan çalışmalarda da biyolojik ebeveynlerde DEHB görülme sıklığının anlamlı olarak fazla olduğu gösterilmiştir (33).

DEHB için yapılan moleküler genetik çalışmalarda dopaminerjik sistem üzerine yoğunlaşmıştır ve üzerinde en çok durulan genler; dopamin taşıyıcı protein geni (DAT1) ve dopamin D4 reseptör genidir (DRD4). DAT1 geni 10 tekrar alleli ve DEHB arasında anlamlı ilişki bildiren (34,35) ya da olmadığını belirten çalışmalar bulunmaktadır (36,37).

D2 dopamin reseptör geninin (DRD2) a1 alleli, DEHB olan kişilerde başka psikiyatrik hastalığı olan kişilerdekine benzer oranlarda bulunmuş ve bu genin DEHB'de daha çok düzenleyici bir etki yaptığı belirtilmiştir (38). Bazı çalışmalarda da DRD2 geni ile DEHB arasında bir ilişki saptanmamıştır (39,40).

Dopamin D4 reseptör geninin özellikle (DRD4) 7 tekrarlı alleli polimorfizmi ile DEHB arasında ilişki olduğunu saptayan (41,42) ve saptamayan çalışmalar bulunmaktadır (43,36).

DEHB'nin moleküler genetik etyolojisini aydınlatmaya yönelik ayrıca SNAP-25 (*Synaptosomal-Associated Protein-25*) (44,45), Sinapsin III (46), VAMP2 (*Vesicle-associated membrane protein*) (47), Dopamin D3 reseptör (48-50,36), Dopamin D5 reseptör (51,44), katekol-o-metil transferaz (55), monoamin oksidaz (56), serotonerjik (57-59), alfa 2A adrenerjik reseptör (50), N-metil D aspartat (NMDA) (52), nikotinik asetilkolin reseptör (53), Cadherin-13 (CDH13), catenin (*cadherin-associated protein, alpha 2*) (CTNNA2) (54) gibi birçok gen ile ilgili çalışmalar da bulunmaktadır.

Nörokimyasal Etkenler

DEHB belirtileri ile ilişkili olduğu düşünölen pek çok nörotransmitter olsa da özellikle DA ve NA üzerinde durulmaktadır. DA'nın ve DA'dan sentezlenen NA'nın dikkat, odaklanma ve uyanıklık gibi bilişsel işlevlerde önemli rol oynadığı düşünölmektedir (60).

Davranış, duygu ve hareket sistemiyle ilgili önemli bir rolünün olduğu bilinen prefrontal korteks işlevleri ile DEHB arasında yakın ilişki bulunmaktadır. Prefrontal kortekste NA ve DA düzenlenmesindeki bozukluk prefrontal devrelerde verimsiz bilgi işlemeye ve DEHB belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (61). NA postsinaptik $\alpha 2A$ reseptörleri üzerinden etki ederek prefrontal korteks işlevlerini düzenlemektedir. DEHB'nin nörokimyasıyla ilgili hipotezler tedavide kullanılan ilaçların etkisi ile de öngörülmektedir. Metilfenidat, atomoksetin ve amfetamin prefrontal kortekste DA ve NA transmisyonunu artırırken guanfazin postsinaptik alfa 2 adrenerjik reseptörleri stimüle ederek etkisini göstermektedir (62).

DEHB olan kişilerin idrar, kan ve beyin-omurilik sıvısı (BOS)'nda da katekolamin dengelerinde bozukluklar saptanmıştır. DEHB olan çocuklarda BOS'taki homovalinik asit (HVA) ile aşırı hareketlilik arasında korelasyon bulunmuş ve HVA düzeyi yüksek olan çocuklardan daha yüksek oranda psikostimülana yanıt alındığı bildirilmiştir (63).

DEHB'de impuls kontrol bozukluğu olması, BOS ile kanda serotonin (5-HT) ve metabolitlerinin saptanması, trisiklik antidepresan ile serotonin geri alım inhibitörü kullanımının DEHB belirtilerini azaltması nedeniyle etyolojide 5-HT'nin de rolü olabileceği düşünölmektedir (64). Ancak bu ilaçların tek başına tedavide etkin olmamaları nedeniyle 5-HT'nin etyolojide ikincil rol oynayabileceği düşünölmektedir (65).

Nörofizyolojik ve Beyin Görüntüleme Çalışmaları

DEHB tanılı çocuklar ve ergenlerde yapılan elektroensefalografi (EEG) çalışmalarında özellikle frontal bölgede artmış teta aktivitesi tespit edilmiştir (66,67). Bazı çalışmalarda DEHB'de beta dalgalarında artma (68) gösterilirken bazı çalışmalarda ise azalma saptanmıştır (67). Birleşik tip DEHB'de beta aktivitesinde

anamlı artış gösterilen bir çalışmada, artmış beta aktivitesi olan çocukların daha öfkeli ve huysuz olduğu bildirilmiştir (69,70). Bir derleme yazısında özellikle frontal bölgede olan artmış teta/ beta oranının nörogelişimsel kortikal immatüriteyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (71). DEHB tanılı erişkinlerde yapılan bir metaanaliz çalışmasında olay ilişkili potansiyellerden p300 amplitüdünde belirgin azalma saptanmış ve bunun frontal ve temporoparyetal anormaliklerle ilişkili olabileceği düşünülmüştür (72,73).

Beyin görüntüleme çalışmalarının çoğu fronto-striatal-serebellar döngüde bir bozukluğu göstermektedir (74). DEHB’de manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmalarında özellikle sağ tarafta olmak üzere toplam beyin hacmi daha küçük bulunmuştur (75-78). DEHB’lilerde çeşitli çalışmalarda prefrontal korteks (PFK), serebellum, korpus kallosum, splenium, kaudat, globus pallidus ve anterior singulat korteks hacminde de azalma saptanmıştır (80,81). Bazı çalışmalarda serebellar hacim dışında, DEHB’li çocuklardaki beyin bulgularının çoğunun ergenlikle beraber normale döndüğu ve tüm beyin bölgelerindeki hacimsel küçüklüğün önceden stimülan tedavisi almayan kişilerde daha belirgin olduğu gösterilmiştir (76,79).

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) çalışmalarında, DEHB’li kişilerin prefrontal, frontal ve bazal ganglion kan akımında azalma olduğu, frontostriatal bölgesinde perfüzyon azlığı gösterilmiştir (82,83).

Erişkin DEHB tanılı kişilerde yapılan Pozitron Emisyon Tomografi (PET) çalışmalarında; metilfenidat tedavisi almayanlarda, alanlara göre posterior serebellum kan akımında azalma; metilfenidat alanlarda ise almayanlara göre presentral girus, sol kaudat nukleus, sağ klaustrum kan akımında belirgin azalma ve serebellar vermiste rölatif bir kan akım artışı saptanmıştır (84). Başka bir çalışmada ise PFK ve limbik kortekste bölgesel serebral kan akımının azaldığı, paryeto-oksipital kortekste bölgesel serebral kan akımının arttığı bildirilmiştir (85).

Bilgisayarlı tek foton emisyon tomografi (SPECT) çalışmalarında; DEHB’lilerde sağ lateral PFK, her iki orbital PFK, sağ orta temporal korteks ve serebellar korteks kan akımında azalma, bazı oksipital ve paryetal lob bölgelerinde ise kan akımında artış saptanmıştır. Metilfenidat tedavisi sonrasında dorsolateral

PFK, kaudat nukleus ve talamusta bilateral serebral kan akımında artma olduğu gösterilmiştir (85-87).

Beyaz cevherdeki mikro yapısal değişikliklerin saptanması amacıyla Difüzyon Tensor Görüntüleme (DTİ) kullanılarak yapılan çalışmada, DEHB'lilerde sağ frontal bölgede değişiklikler saptanmıştır, beyaz cevherdeki değişikliklerin şiddeti ile DEHB belirtilerinin şiddetinin ilişkili olduğu bildirilmiştir (88).

Biyokimyasal ve Çevresel Etkenler

Bazı genlerin bireysel duyarlılık ve çevresel faktörlerle etkileşerek DEHB'nin ortaya çıkmasına yol açabileceği, sürecin prenatal, biyolojik, çevresel ve psikososyal risk faktörlerinden etkilenebileceği bildirilmiştir (89).

DEHB'nin perinatal etkenlerle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Bir metaanalizde, DEHB olan çocukların pre-peri veya postnatal strese, kontrollere göre daha fazla maruz kaldıkları gösterilmiştir (90). DEHB ile ilişkisi olduğu düşünülen risk faktörleri; gebelikte nikotin, alkol ve madde kullanımı, anne sağlığının kötü olması, hamilelik ve doğumla ilgili komplikasyonlar, postmatürite, düşük doğum ağırlığı ve fetal distrestir (91-95).

Eser elementlerin santral sinir sisteminin gelişimi, metabolizması ve insan davranışı üzerine olan etkileri nedeniyle çalışmalarda üzerinde önemle durulmaktadır. DEHB olan çocuklarda ölçülen eser elementlerden demir, kalsiyum, magnezyum, bakır, çinko ve kurşunun idrar, saç ile serum seviyeleri, kurşun ve bakır dışındakilerde genelde düşük saptanmıştır (96). Bazı çalışmalarda DEHB ile çinko eksikliği arasında ilişki bildirilirken bazı çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir (97-99). Benzer çelişkili sonuçlar DEHB ile demir eksikliği arasındaki ilişkide de mevcuttur (100,101).

DEHB olan çocuklarda serum serbest yağ asit seviyesinin kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir (98).

Toksinlerle ilgili en fazla çalışma, kurşun ve DEHB arasındaki ilişkiyi incelemek için yapılmıştır. Kurşun maruziyeti ile yürütücü işlev bozukluğu, düşük zeka seviyesi ve DEHB belirtileri arasında ilişki olduğu belirtilmektedir (102,103).

Geniş aile yapısı, evlat edinilmiş olma, anne ve babanın suç işlemeye yatkın olması ya da ruhsal hastalıklarının bulunması, ciddi evlilik sorunları, erken yaşta kayıplar, düşük sosyoekonomik düzey DEHB gelişimi için risk faktörleri olarak bildirilmektedir (1,104,105).

Klinik Özellikler

DEHB tanılı erişkinlerin yaklaşık %60'ında çocuklukta başlayan DEHB semptomları devam etmekte ve bu kişiler sosyal, mesleki ve akademik sorunlar yaşayabilmektedir. DEHB tanılı erişkinlerin 1/3'ünün sosyal ve mesleki sorunlar yaşadığı, 1/3'ünün bazı alanlarda sorunlar yaşadığı, 1/3'ünün ise sorunlarının zamanla düzeldiği ileri sürülmektedir (106,107). Erişkin DEHB'de çocukluk dönemindeki bazı belirtilerin devam edebileceği ancak kişinin yaşam tarzı ile beklentilerini buna göre düzenleyip telafi edici yöntemler geliştirebileceği, bu yöntemlerin bozukluğun olumsuz etkilerini azaltabileceği ve erişkinlikte DEHB'nin çocuklukta kadar farkedilememesine neden olabileceği bildirilmektedir (108).

Erişkin DEHB tanılı olanların olmayanlara göre eğitim seviyelerinin daha düşük ve işsizlik oranının daha yüksek olduğu belirtilmektedir (109).

DEHB tanılı kişilerdeki temel bulgular olan dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik erişkinlikte duygudurum düzenlenmesinde ve yürütücü işlevlerde bozulma olarak kendini gösterebilmekte ve önemli oranda işlev kaybına sebep olabilmektedir. Motivasyon, planlama ve organize etme alanlarındaki güçlükler, zihinsel performans gerektiren görevleri yerine getirirken zorlanma ve güdülenme kaybıyla giden kısır döngü olarak gerçekleşmektedir (110,111).

Dikkat eksikliği; kişinin yaşına, sosyal ve kültürel özelliklerine göre beklenenden daha dağınık olması, dikkatini toplamakta güçlük yaşaması, toplayabilse bile basit bir uyarın ile dikkatinin çabuk dağılması, işlerini sıraya koymakta güçlük yaşaması, sık basit dikkat hataları yapması, unutkan olması olarak

kendisini göstermektedir. Özellikle görev ve sorumluluk alanlarında zorlanma yaşanırken genellikle kişinin ilgisini çeken konularda bu sorunlar görülmemektedir (112).

Hiperaktivite; sürekli sıkılma hali, yerinde duramama, sıra beklemekte zorlanma, fazla konuşma, sık yaralanma, hareketli işleri tercih etme olarak kendini göstermekte ve bu kişiler genelde başladıkları işleri tamamlamakta zorluk çekmektedir. Erişkinlikteki hiperaktivitenin çocukluktakinden en önemli farkı daha amaca yönelik olmasıdır. Dürtüsellik engellenme eşiğindeki düşüklükle ilişkilidir. Erişkinlikte görülen dürtüsel davranışlar yeni bir iş bulmadan aniden işini bırakma, ilişkilerini kolayca bitirme, çocuklarına tahammülsüzlüğe sebep olabilmektedir. Bu kişilerin engellenme eşiğinde düşüklük, karşısındakinin sözünü kesme, çok konuşma, sosyal ilişkilerin engellenmesi, uygunsuz yorum ve kararlar gibi sorunlar ile yaşamlarında sıkıntılar yaşanabilmektedir (106). Bileşik tipte ise her iki alt tipin belirtileri birlikte. DEHB tanılı kişilerin sosyal ile mesleki yaşantısı önemli düzeyde etkilenebilmekte ve dürtüsellik, birçok alanda beklenen performansı gösterememe, stresle baş etme güçlüğü gibi nedenlerle ek olarak farklı ruhsal hastalıkları da bulunabilmektedir (112).

Tanı

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun temel özelliği, benzer gelişim düzeyindekilere göre daha şiddetli ve sık olduğu gözlenen hiperaktivite-dürtüsellik ve/veya sürekli, kalıcı olarak giden dikkatsizlik belirtilerinin olmasıdır. DEHB'nin çekirdek belirtilerinden hiperaktivite-dürtüsellik ya da dikkat eksikliği belirtilerinin en azından bir kısmı 12 yaşından önce olmalıdır, ancak çoğu bireyde tanı koymak için belirtilerin uzun yıllar sürmesi gerekmektedir. DEHB bulgularının ve yol açtığı yetiyitiminin en az iki ortamda (örn. işte, okulda ya da evde) ortaya çıkması gerekmektedir (113).

DSM-5'e göre Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanı Ölçütleri

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

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

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

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

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

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

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

e. Çoğu kez, işleri ve etkinlikleri düzenlemekte güçlük çeker.

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

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

h. Çoğu kez, dış uyaranlarla dikkati kolaylıkla dağılır.

i. Çoğu kez, günlük etkinliklerde unutkanır

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

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

a. Çoğu kez, kıpırdanır ya da ellerini ya da ayaklarını vurur ya da oturduğu yerde kıvrınır.

b. Çoğu kez, oturmasının beklendiği durumlarda oturduğu yerden kalkar.

c. Çoğu kez, uygunsuz ortamlarda, ortalıkta koşturur durur ya da bir yerlere tırmanır (Not: Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, kendini huzursuz hissetmekle sınırlı olabilir).

d. Çoğu kez, boş zaman etkinliklerine sessiz bir biçimde katılamaz ya da sessiz bir biçimde oyun oynayamaz.

e. Çoğu kez, “her an hareket halinde”dir, “arkasına bir motor takılmış” gibi davranır.

f. Çoğu kez, aşırı konuşur.

g. Çoğu kez, sorulan soru tamamlanmadan yanıtını yapıştırır.

h. Çoğu kez, sırasını bekleyemez.

i. Çoğu kez, başkalarının sözünü keser ya da araya girer.

B. 12 yaşından önce birkaç dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellik belirtisi olmuştur.

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

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

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

Görünüme göre kodlama:

- 1- Bileşik görünüm: Son altı ay içinde, hem A1 hem de A2 tanı ölçütleri karşılanmıştır.
- 2- Dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm: Son altı ay içinde, A1 tanı ölçütü karşılanmış ancak A2 tanı ölçütleri karşılanmamıştır.
- 3- Aşırı hareketliliğin/dürtüsellüğün baskın olduğu görünüm: Son altı ay içinde, A2 tanı ölçütü karşılanmış ancak A1 tanı ölçütleri karşılanmamıştır.

Varsa belirtiniz:

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

O sıradaki ağırlığı:

Ağır olmayan: Tanı koyma için belirtilerden, varsa bile, biraz daha çoğu vardır ve belirtiler toplumsal ya da işle ilgili işlevselliği çok az bozmaktadır.

Orta derecede: Belirtiler ya da işlevsellikte bozulma “ağır olmayan” ile “ağır” arasındadır.

Ağır: Tanı koymak için belirtilerden çok daha çoğu ya da birkaç, özellikle ağır belirti vardır ya da belirtiler toplumsal ya da işle ilgili işlevselliği ileri derecede bozmuştur (12).

Ayırıcı Tanı

DEHB’de psikiyatrik eş tanı oranının yüksek olması ve bazı hastalıkların belirtilerinin eşlik edebilmesi nedeniyle bazı fiziksel ve psikiyatrik bozukluklarla tanısı karışabilmektedir. Bu bozuklukların en sık görülenleri arasında; zekâ geriliği, metabolik, nörolojik ve psikotik bozukluklar ile karşıt olma-karşı gelme, davranım, öğrenme, uyum, duygudurum ve madde kullanım bozuklukları bulunmaktadır (17,31,114).

Eşlik Eden Bozukluklar

Erişkin DEHB tanılı kişilerde ruhsal bozukluk eşanı oranları yüksek görülmektedir (115,116). DEHB tanılı çocukların genç erişkinliğe kadar takip edildiği bir çalışmada, hastaların nikotin, alkol ve madde bağımlılığı, duygudurum ve anksiyete bozuklukları bakımından yüksek risk altında olduğu bildirilmiştir (115).

Eşanı çalışmalarında genellikle erişkin DEHB’de depresyon üzerinde durulmaktadır ancak distimik bozukluk birlikteliği de sık bildirilmektedir (117). Erişkin DEHB ile depresyon eşanı oranları %18 ile %43 arasında değişen oranlarda bulunmaktadır (118-120).

Duygudurum bozuklukları gibi anksiyete bozuklukları da DEHB ile birlikteliği sıklıkla görülmektedir. Erişkin DEHB tanılı kişilerde anksiyete bozukluğu %27,2 oranında bulunurken (121), panik bozuk %11, yaygın anksiyete bozukluğu %12 ve OKB’nin %7 oranlarında eş tanı gösterdiği bildirilmiştir (122).

Erişkin DEHB tanılı kişilerde, bipolar bozukluk eşansı % 10–30 oranında olduğu belirtilmektedir. Yaşam boyu madde kullanma oranı DEHB tanılı kişilerde DEHB tanılı olmayanlara göre iki kat fazladır (4).

DEHB’de yeme bozuklukları %9-11’e kadar artan oranlarda bulunmaktadır. Bu kişilerde yaşam boyu BN riskinin %3-9 arasında değişen oranlarda olduğu ve tıknırcasına yeme bozuklukları ile BN’nin topluma göre daha sık görüldüğü bildirilmektedir (123,124).

DEHB ile uyku/uyanıklık değişiklikleri ve anormal yeme davranışı arasında önemli bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir (125,126). Uyku/ uyanıklık ve beslenme değişiklikleri ile DEHB’de işlevsellikte bozulmanın belirgin olarak artması dikkat çekici bulunmaktadır (127). DEHB’de az uyarılmışlık teorisine göre; bu kişilerin kontrollere göre gün içinde daha uykulu olduğu ve motor hiperaktivitelerinin uyanık kalabilmek için ortaya çıkabildiği belirtilmektedir (128). Çeşitli çalışmalarda, DEHB olan çocuk ve ergenlerin kontrollere göre daha uykulu olduğu bildirilmiştir (125,129).

Tedavi

Erişkin DEHB’de tedavi, bozukluğun işlevsellik üzerine etkisine ve eşlik eden psikopatolojilere göre planlanmalıdır. Erişkin DEHB tedavisinde ilk seçenek psikostimülan ilaçlar olarak önerilmektedir (106). Metilfenidat, NA ve DA taşıyıcıları üzerinde geri alım inhibitörü olarak etki ederek bu nörotransmitterlerin hücre dışı düzeylerini artırmaktadır (130).

Erişkin DEHB’de kullanımı onaylanan psikostimülan olmayan tek ilaç atomoksetindir (107). Atomoksetin güçlü bir NA geri alım inhibitörü (131) iken 5-HT ve DA geri alım bölgelerine daha zayıf bağlanmaktadır, ancak monoamin taşıyıcı proteinin NA ve DA tarafından ortak kullanılması nedeniyle, NA’e benzer düzeyde DA artışı sağladığı belirtilmiştir (132). Atomoksetin DEHB’ye eşlik eden tik, anksiyete ve aktif madde kullanım bozuklukları ile psikostimülan kullanımına bağlı ortaya çıkan duygudurum değişikliği olan kişilerde tercih edilebilir (131).

Erişkin DEHB’de psikostimülan olmayan desipramin, imipramin, fluoksetin, bupropion, venlafaksin, klonidin, guanfazin, klorpromazin, risperidon gibi ilaçlar da tedavide yer alabilmektedir (99). DEHB’de farmakolojik tedaviye psikoterapi eklenmesinin de faydalı olduğu belirtilmektedir (133).

DEHB’de Yeme Tutumu

Obezite ve DEHB önemli komorbidite göstermektedir (134,135). Epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda DEHB tanılı çocukların obezite için büyük risk taşıdığı belirtilmektedir (136). Tedavi almayan DEHB tanılı çocukların kilolu olma riski sağlıklılara göre 1,5 kat daha fazladır (137). DEHB tanılı kişilerde kilo verme için tedavi arayışı olanların oranının fazla (%26–61) olması da obezite ile DEHB arasında ilişki olduğunu göstermektedir (138). Bu ilişkinin DEHB’li kişilerin yeme davranışlarını organize etmedeki yetersizlikleri, genelde impulsif tarzda yemeleri ve daha az spor ya da fiziksel aktivitede bulunmaları nedeniyle olabileceği öne sürülmektedir (138,139). DEHB olan okul çağı çocuklarında aynı zamanda

olasılıkla zayıf fiziksel form, gecikmiş motor gelişim de bulunmaktadır (139,140) ve bu kişiler fiziksel aktivite hakkında daha isteksiz olabilmektedir (139,141).

DEHB ve obezite arasındaki ilişkinin biyolojik temelleri tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak özellikle dikkat eksikliğinin ön planda olduğu tip DEHB ile obezitenin, hipofonksiyonel ve tek dopamin gen varyantının (DRD4 7 tekrar aleli) farklı görünümünü yansıtıyor olabileceği düşünülmektedir (139). Bir çalışmada, DRD4'ün 7R alelinin yetişkinlikteki hafif-orta obezite ve çocuklukta disfori, dikkat eksikliği belirtilerinin ortak gelişimsel bir yolak ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (142). DEHB'nin nörobiyolojisinde ödül sisteminin en önemli bileşenlerinden olan özellikle striatum olmak üzere bazal ganglionlarda dopaminerjik sistem bozukluğu olduğu bildirilmektedir (143). Beslenmenin hedonik, ödüllendirici bir özelliği bulunmaktadır (144,145) ve DA de besinlerin pekiştirici, güdüleyici özelliğinde rol oynamaktadır (146). Beyinde düşük DA aktivitesine sahip kişiler kompensatuar olarak besin tüketimini artırma gibi ödül mekanizmalarını pekiştiren davranışlar gösterebilmektedir (147). Bu nedenle anormal yeme davranışı olan obezler ve DEHB'liler dopaminerjik sistemde ortak genetik temelli disfonksiyonlar gösterebildiği belirtilmektedir (148).

DEHB'lilerde ayrıca tıknırcasına yeme bozukluğu ve blumiya nevroza sıklığının genel popülasyona göre daha fazla olduğu ve bunun dürtüsel yemeyle ilişkili olduğu bildirilmektedir (149,150). Tıknırcasına yeme davranışı özellikle ciddi obezitede görülebilmektedir (151) ve impulsiviteyle ilişkili bu anormal yeme davranışının DEHB'nin impulsivite spektrumunun bir parçası olabileceği ileri sürülmektedir (152). Bu semptomlar, organize şekilde yeme ve düzenli fiziksel aktivitede bulunma gibi obezite yönetiminin temel ilkelerini etkileyerek obezitenin tedavisini zorlaştırabilmektedir. DEHB tedavisi alan ve kilo verme programlarına katılanlarla yapılan bir çalışmada, bu kişiler kontrollere göre başlangıç kilosunun genelde %12'sini verebilmiştir (139). Diğer taraftan yeni tanı almış DEHB'li çocukların ortalama beden ağırlıklarının yaşa göre beklenenden daha düşük olduğu da bildirilmektedir (153). DEHB'li kişilerde dopaminerjik sistem bozukluğunun besinlerden alınan hazzı azaltarak, sağlıklı kişilere göre yeme davranışı için güdülenme ve motivasyonlarının daha az olabileceği, bu hastaların iştahlarının daha az olduğu ve beden ağırlıkları ile vücut kitle indeksi (VKİ)'lerinin de daha düşük

olabileceği ileri sürülmektedir (154). Ayrıca DEHB’de obezite ile nöropsikolojik ve kognitif defisitlerin ilişkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. DEHB’de düşük sosyoekonomik seviyenin de obezite ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (136). Çeşitli çalışmalarda DEHB ve obezite ilişkisi incelendiğinde; özellikle impulsivite ve dikkat eksikliğinin obezite ile ilişkili olabileceği bildirilirken, hiperaktivite ile doğrudan ilişki belirtilmemektedir (155-158). DEHB’nin özellikle dikkat eksikliğinin ön planda olduğu alt tipinin obezite ile ilişkisi gösterilmiştir (159). DEHB’de gelecek planlama ve kişinin davranışlarını etkili olarak yönetmede güçlük gibi inhibitör kontrol yetersizliği bulunmaktadır (160). İnhibitör kontroldeki bu yetersizlik nedeniyle aşırı beslenme davranışı olabilmektedir. Günlük kalori alımına dikkati vermede görece eksiklik, dürtüsel olarak yiyecek alımını sınırlamada yetersizlik, hızlı ya da aç değilken bile yeme davranışı DEHB’nin inhibitör kontrol yetersizliği ile ilişkili ortaya çıkabilmektedir (161). Dürtüsellik ve dikkat eksikliği; ertelemeden kaçınma şeklinde kendisini gösterebilmektedir (162). Bu kişiler hemen elde edebilecekleri bir ödülü, gelecekteki ödül daha büyük bile olsa daha sonra elde edebilecekleri bir ödüle tercih etmektedir (163). Kuvvetli ertelemeden kaçınma özelliği kolay elde edilen yüksek kalorili, fast food türü yiyeceklere eğilimi arttırmaktadır. Ayrıca bu kişilerin dopaminerjik ödül yolağındaki yetersizlikleri ile ilişkili olarak yüksek kalorili diyetlerle kendi kendilerini tedavi arayışında oldukları belirtilmektedir (164). Disfonksiyonel motivasyonel ödül sistemi, aşırı amaca yönelik motor aktivite, self disregülasyon, kognitif ile yürütücü işlev bozuklukları sonucu DEHB ve obezite meydana geldiği belirtilmektedir. Ayrıca bu defisitlerin DA ve ghrelin sistemi ile de yakın ilişki içinde olduğu ileri sürülmektedir (136,165).

Ghrelın

Ghrelın, ilk kez 1999 yılında Kojima ve arkadaşları tarafından, fare midesinde büyüme hormonu salgılatıcı reseptörün (GHS-R) endojen ligandı olarak tanımlanmıştır (166). İştah hormonu olarak da adlandırılan ghrelın, gelişim anlamına gelen “grow” sözcüğünün kökü olan “ghre” ile salgılatma anlamına gelen “relin” sözcükleri birleştirilerek türetilmiştir (166,167).

117 aminoasitten oluşan ghrelin öncülü olan preproghrelin molekülünden sırasıyla 94 aminoasitten oluşan proghrelin ve 28 aminoasitten oluşan ghrelin molekülleri ile 66 aminoasitten oluşan C terminal parçası (C-ghrelin) meydana gelmektedir. 28 aminoasitlik ghrelinin, 3. pozisyonundaki serin aminoasitine n-oktanil grubu adı verilen sekiz karbonlu bir yağ asidi bağlanarak, büyüme hormonunun da salınımını sağlayan aktif ghrelin formu ortaya çıkmaktadır (168).

Ghrelinin keşfinden önce, 3q26.2'de yer alan geni tarafından kodlanan ve GHS-R 1a ve GHS-R 1b olarak adlandırılan iki izoformu bulunan reseptörü (GHS-R) tanımlanmıştır (169). İnsanda ghrelin geni üçüncü kromozomda (3p25-26) yer almaktadır (170).

Ghrelin temelde mide oksintik mukozasındaki P/D1 ve X/A hücreleri tarafından aktif ve inaktif olmak üzere iki formda sentezlenmektedir. Ayrıca daha az olmak üzere ince bağırsak, pankreas, böbrekler, kalp, santral sinir sistemi (SSS), akciğer, plasenta, gonadlar, immün sistem, meme, dişler, tiroid ve tükrük bezlerinde de sentezlenmektedir (166,170,171). Ghrelin hipotalamusta arkuat, paraventriküler, ventromedial, lateral ve dorsomedial çekirdekler arasında bulunan nöronlardan salınmaktadır (172). Hipotalamustaki bu bölge, suprakiazmatik nukleustan gelen uzantılarla iç içe girmekte (173) ve böylece ghrelinin sirkadiyen ritimden sorumlu etkilerinin ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ghrelin plazma esterazı tarafından kolayca yıkılarak inaktif formu olan des-octanoyl-ghreline dönüşmektedir, ghrelinin yarı ömrü 60 dakikadan kısadır (174,175).

İnsan T hücrelerinden ghrelin salgılandığı gösterilmiştir ve immün sistemde ghrelinin antiinflamatuvar etkisi olabileceği ileri sürülmüştür (176).

Ghrelin, sempatik aktiviteyi önleyerek ve vazodilatasyona neden olarak kan basıncını düşürmektedir (177). Ghrelin sempatik aktivitedeki kardiyovasküler ve vagal boşalma üzerine inhibitör, gastrointestinal parasempatik aktivite üzerine ise hızlandırıcı bir etkide bulunmaktadır (178). Akut fiziksel egzersiz sonrasında da plazma ghrelin düzeyi azalmaktadır (179).

Santral ya da periferel yolla uygulanan ghrelin ile doza bağımlı olarak ısı artışı olmaktadır. Isı değişiminin nedeni henüz bilinmemekle birlikte ghrelinin enerji harcanması ve korunmasında rolü ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (180).

Enerji dengesi üzerine etkileri, santral sinir sisteminde hipotalamus düzeyinde ortaya çıkmaktadır (181). Ghrelin besin alımını uyaran başlıca peptittir. Ghrelinin santral sinir sisteminde iştah (167) arttırıcı etkilerini esas olarak nöropeptid Y (NPY) ve agouti-related protein (AGRP) üzerinden yaptığı düşünülmektedir. Ghrelin hiperglisemi uyarırken, insülin düzeylerini azaltmaktadır, ghrelin düzeyi ise hiperglisemi ve insülin ile azalırken (182) açlıkta artmaktadır (166). Ghrelin GH reseptör antagonisti benzeri etkiler göstererek insülin direncini arttırmaktadır (183). Kemirgenlerde kronik ghrelin alımının vücut yağ düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (184). Kahverengi yağ dokusuna ghrelin uygulanmasından sonra insülin direncinde ve obezitede rolü olan adiponektin inhibe olmaktadır (185). Plazma ghrelin düzeyinin VKİ ile negatif korele olduğu belirtilmektedir (186). Düşük ghrelin düzeyinin metabolik sendrom için indikatör olduğu ileri sürülmektedir (182). Ghrelin ayrıca vücut ağırlığı homeostazisi ile ilişkili yemeden bağımsız olarak yemenin ödüllendirici, hedonik yönünü arttırmaktadır (187). Ghrelin antagonistlerinin obezite tedavisinde önemli rol oynayabileceği ve tatlı yiyecekler ile sukroz tüketimi için motivasyonu baskılayabileceği belirtilmektedir (188).

Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda; ghrelin uygulanmasının GH salgısını arttırdığı; prolaktin salınımı (189,190), plazma luteinize edici hormon (LH) üzerine etki etmediği, tiroid stimüle edici hormonu (TSH) azalttığı (190) ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) üzerine etki etmediği (189) ya da arttırdığı (190) gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ghrelinin tiroid bezindeki reseptörleri aracılığıyla tiroksini artırıp plazma TSH'sını düşürerek HPA aksı etkilediği bildirilmiştir (191).

Aminerjik sistemin hipotalamik seviyedeki beslenme davranışını düzenleyici rolü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Hipotalamusa DA uygulanması gıda alımını baskılamaktadır (192). Amfetaminlerin anorektik etkileri lateral hipotalamustaki DA geri alımının inhibe edilmesi ile ortaya çıkmaktadır (193). Oreksin ve ghrelin gibi iştah arttırıcı peptidler hipotalamusta serotonerjik uyarımı

azaltarak beslenmenin uyarılmasındaki rollerine katkı sağlamaktadır. Ghrelinin NE salınımına etki etmediği bildirilse de bu molekül hipotalamusta noradrenerjik düzenlemede rol oynamaktadır. Ghrelinin beslenmeyi arttırıcı etkisinin serotonin ve amilin tarafından düzenlenen hipotalamustaki DA salınımlarının baskılanması ile meydana geldiği düşünülmektedir (194).

Ghreltin SSS'e direkt etki etmekte ve birçok davranışsal, nöroendokrin, kognitif ve nöropsikolojik süreçlerde rol oynamaktadır. Ghreltin perinatal yaşam süresince blastokist gelişimi, perinatal büyüme ve nörogenesis gibi organizasyonel ve gelişimsel etkiler de göstermektedir (195). Ghrelinin mitokondrial mekanizmalar aracılığıyla nigrostriatal DA fonksiyonlarını korumak ve desteklemek gibi nöroprotektif etkileri bulunmaktadır (196).

Çalışmalarda ghrelinin HPA aksı üzerinde etkisinin saptanmış olması ruhsal hastalıklarda ghrelinin çalışılmasını gündeme getirmiştir (197). Bir çalışmada; besin alımı ile ilişkili peptitlerin alkol aşermesinde de etkili olabileceği belirtilmiş, leptin, adiponektin, ghreltin, arginin vasopressin (AVP), atrial natriüretik peptid (ANP), proopiomelanokortinin (POMC) özellikle HPA aks olmak üzere santral etkileri ile iştah ya da beslenme davranışında önemli rollerinin olduğu ve bağımlılık, depresyon, anksiyete gibi çeşitli psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği ileri sürülmüştür (198).

İlk olarak enerji dengesi, vücut ağırlığının düzenlenmesi, insülin rezistansı gibi konular üzerinde çalışılmış ghrelinin, son yıllarda anksiyojenik bir peptid olduğu ve depresyonda seviyesinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Yine bazı çalışmalarda ghreltin düzeyinin anksiyetede ya da depresyonda arttığı gösterilirken, düzeyinin değişmediğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (199,200).

Psikolojik streste plazma ghreltin düzeyi artmakta ve hedonik sinyal yolak ile kalori ağırlıklı besin alımı stimüle olmaktadır. Ghrelinin indüklediği lezzetli besin tüketim artışı santral ödül yolaklarını uyarmakta ve DA sinyalizasyonu artmaktadır, böylece stresin zararlı etkileri ve depresyon benzeri davranışların azalmasında rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (201).

Ghrelinin ayrıca öğrenme, hafıza, ödül, bağımlılık gibi daha kompleks kognitif davranışsal süreçler üzerine etkisi bulunmaktadır (195,202).

Ghrelın, uyanıklığı dzenleyen oreksinleri eksprese etmek için lateral hipotalamik alanda (LHA) bulunan paraventriküler nukleus (PVN) içinde bulunan oreksin nörönlarını aktive etmektedir (203,204). Ghrelın ayrıca pedunkulopontin tegmental nukleus nörönlarının depolarizasyonunu indükleyerek uyku-uyanıklık döngüsünü dzenlemektedir (205). Bir çalışmada ghrelının insanlarda hafif uyku getirdiği bildirilmiştir (206). Ghrelın alan major depresyon hastalarının depresif semptomlarında belirgin düzelme gözlenmezken, erkek hastaların daha az uyanık olduğu ve kadınlarda daha az REM ile daha uzun REM latansı bildirilmiştir (207). Ghrelının sistemik alımıyla non REM uykusunun dzenlendiği, bu etki için ghrelının alım zamanı ve cinsiyetin önemli olduğu belirtilmiş, hafıza işlevlerinde de etkin olduğu için santral sinir sistemi hastalıklarında önemli rolünün olduğu düşünölmüştür (208).

Anoreksiya nervozada artmış ghrelın düzeyi bildirilmiş (186,209), tıkanırcasına yeme ve kusma davranışları ile artmış ghrelın düzeylerinin ilişkili olduğu belirtilmiştir (210).

Plazma ghrelın düzeyi; kilo alımı, obezite (186, 211), hamilelik (212), olanzapin ve risperidon gibi atipik antipsikotik (213,214) kullanımları ile azalmaktadır. Bir çalışmada ise tersine, DEHB tedavisi için kullanılan risperidon kullanımı sonrasında ghrelın artışı ile kilo alımı arasında direkt ilişki bulunmuştur (215). Ghrelın gen (GHRL) polimorfizmi şizofrenide atipik antipsikotik tedavi sırasında daha fazla vücut kitle indeksi (VKİ) artışı ile ilişkili bulunmuştur. Bu polimorfizmin aynı zamanda yüksek plazma lipid, glukoz düzeyi ve kan basıncı ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir (216).

Duygudurum bozukluğu olan hastalarda elektrokonvulsif tedavi (EKT)'nin ghrelın ve kolesterol düzeylerine etkisini inceleyen bir çalışmada; EKT'nin VKİ değerini değiştirmediği, sabah ghrelın düzeyini düşürdüğu, total kolesterol düzeyini ise arttırdığı saptanmıştır (217).

Epilepsi tanılı kişilerle yapılan çalışmalarda, ghrelın düzeylerinde azalma ya da anlamlı değişiklik saptanmama şeklinde değişen sonuçlar bildirilmiştir (218-220).

Ghrelının ilaç, stimölan ve alkol kötüye kullanım ile bağımlılık mekanizmalarında da önemli etkilerinin olabileceği ileri sürölmüştür (221-223). Alkol bağımlılığında yapılan çalışmalarda ghrelının düzeylerinde artma veya azalma

şeklinde değişik sonuçlar bildirilmiştir. Sağlıklı kişilerde etanol kullanımının akut etkisini araştıran çalışmada her iki cinsiyette de ghrelin düzeyinde azalma saptanmıştır (224-227). Ghrelin nikotinin indüklediği striatal dopamin salınımı arttırmaktadır (228). Ghrelin, psikostimülan bağımlılığı, pekiştirici ve ödüllendirici mekanizmalarda önemli olduğu bilinen CART (*Cocaine-and Amphetamine Regulated Transcript*) peptidleri ile etkileşim içinde bulunduğu belirtilmektedir (229). CART hipotalamustan salınan fizyolojik anoreksik sinyal ileten bir nöropeptittir. Şiddetli erken başlangıçlı obezitesi olan çocuklarda ayrıca depresyon ve anksiyete ile ilişkili olan CART gen mutasyonu tespit edilmiştir. CART peptidlerinin obezite ile psikiyatrik hastalıklar arasında önemli ve psikiyatrik ilaçlarla ilişkili patolojik yeme davranışlarında anlamlı olabileceği ileri sürülmektedir. CART peptidleri ayrıca metilfenidat gibi psikostimülan olan kokain ve amfetamin kullanımı ile regüle olmaktadır (230).

Ghrelinin ödül arama davranışı ile ilişkili olan ventral tegmental alandaki (VTA) dopaminerjik nöronları modüle edebildiği ileri sürülmektedir. Ghrelin VTA'dan nukleus akkumbense DA projeksiyonlarını hedeflemekte, VTA'da DA nöronal aktiviteyi arttırmakta ve nukleus akkumbenste DA döngüsünde artmaya neden olmaktadır (231). Ghrelinin dorsal striatumda DA düzeyini arttıran nigral dopaminerjik nöronları ateşleme hızını arttırabildiği bildirilmiştir (196,232). Ghrelin VTA'da asetilkolini ve nukleus akkumbenste dopamin salınımını arttırmaktadır (187). Ghrelin mezolimbik dopaminerjik ödül yollarının potent bir modülatörüdür. Ghrelin, VTA'da dopamin reseptör D5 ile asetilkolin reseptör nAChR β 2 gen ekspresyonunu arttırmakta ve nukleus akkumbenste dopamin reseptör D1,D3,D5 ile asetilkolin reseptör gen nAChR α 3 ekspresyonunu azaltmaktadır (188).

Ghrelinin DEHB ve obezite ilişkisinde rolü olabileceği ileri sürülmektedir (233-235). Obez çocuklarda DEHB'nin yüksek prevalans göstermesinin dopaminerjik ödül sistem dengesizliği ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Düşük ghrelin düzeyi de obezite ile ilişkilidir (234). Aşırı kilolu çocukların vücut ağırlığının azalması, serum ghrelin düzeylerinde progresif bir artışla birlikte olmakta (235) ve bu artış da tekrar kilo alımına neden olabilmektedir. DEHB tanılı çocuklar ve ergenlerle yapılan çeşitli çalışmalarda, metilfenidat tedavisi sonrasında hastaların

ghrelin düzeylerinde değişiklik olmadığı (236,237) ya da azalma (238) şeklinde sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir.

Adrenomedullin

Adrenomedullin (ADM), 1993 yılında Kitamura ve arkadaşları tarafından insan feokromasitoma hücrelerinden elde edilen bir peptiddir. Aynı zamanda adrenal medullada da bol miktarda bulunması nedeniyle bu peptide ADM adı verilmiştir (239). Dört ekson ve üç intron içeren ve onbirinci kromozomda yer alan bir gen tarafından kodlanmaktadır (240). ADM prekürsörü olan 185 aminoasitten oluşan preproadrenomedüllinin terminalinden aminoasitlerin ayrılmasıyla sırayla 164 aminoasit içeren proadrenomedullin ve 53 aminoasit içeren immatür ADM oluşmakta, sonrasında enzimatik yıkımla biyolojik fonksiyonu olan matür forma dönüşmektedir. ADM plazmada büyük oranda kompleman faktör H olarak da tanımlanan adrenomedüllin bağlayan protein-1 (AMBP-1) tarafından taşınmaktadır (241,242). Septik şok gibi durumlarda görülen ani ADM artışına üretimdeki artıştan çok, proteinden serbest hale geçişin neden olduğu düşünülmektedir (243). 16-21. karbonları arasında disülfid bağları içeren ve karboksi terminalinde tirozin aminoasiti bulunan insan ADM'si 52 aminoasitten oluşmaktadır. ADM vazodilatator ve hipoatansif madde olan 'kalsitonin geni ilişkili peptid' (CGRP) ile olan yapısal benzerliği sebebiyle kalsitonin, CGRP ve amilin ailesine kabul edilmiş ve aynı reseptörler üzerinden etkinlik gösterdiği saptanmıştır (244-246). ADM biyolojik etkilerini spesifik ADM reseptörleri (ADM1 ve ADM2) ve CGRP1 reseptörleri aracılığı ile gerçekleştirmektedir. En iyi bilinen CGRP/ ADM reseptör kompleksi kalsitonin reseptör benzeri reseptör (CRLR)'dür. Bu reseptör hücre membranında bulunan "reseptör aktivasyonu modifiye edici protein (RAMP)" adlı bir protein ile fonksiyonel olabilmektedir. ADM sinyal iletiminde görevli başka bir protein de "reseptör komponent protein (RCP)"dir. ADM1 reseptörleri ADM'ye daha spesifik olup ADM2 reseptörleri daha çok CGRP'ye afinite göstermektedir. (247,248).

ADM birçok dokuda sentez edilmekte ve salgılanmaktadır, ancak pankreas endokrin hücreleri ile adrenal medulla granülleri dışında depolanmamaktadır (249). ADM plazma membran enzimlerinden olan metalloproteinazlar ve

aminopeptidazlarla parçalanmaktadır. Dolaşımdaki ADM'nin yarılanma ömrünün 20 dakika olduğu bildirilmiştir. Plazma ADM seviyesinin aortada pulmoner arterden daha düşük olması nedeniyle başlıca klirensinin akciğerlerde olduğu düşünülmektedir (250). ADM periferik plazma dışında idrar, BOS, tükürük, ter, amnion sıvısı, insan sütü ve umbilikal ven kanında saptanmıştır (249,251). Birçok dokuda yaygın olarak bulunan ADM konsantrasyonunun en yüksek olduğu dokular ise adrenal bez, hipotalamus ve ön hipofiz, kalp, damarlar, akciğer, özefagus, mide, bağırsaklar, pankreas, böbrekler, uterus olmakla birlikte makrofajlar, safra kanalı, tükürük bezleri, epididimis, uterus, deri, kıkırdak, plasenta, meme ve ter bezlerinde de gösterilmiştir (252). ADM'nin birçok dokuda bulunması multipl biyolojik aktivitesinin olduğunu düşündürmektedir (250).

ADM düzeyi cinsiyet ve yaş grupları açısından anlamlı farklılık göstermemektedir (249). Son yıllarda yapılan bir çalışmada ise ADM düzeyinin, kadınlarda bel çevresi ve vücut kitle indeksi ile korele olduğu ve erkeklere göre daha düşük olduğu saptanmıştır (253).

Kortikosteroidler, interlökin-1, Tümör Nekrozis Faktörler (TNF- α ve β) ve lipopolisakkaritler gibi proinflamatuvar sitokinler, tiroid hormonları, retinoik asid, aldosteron (254-256), NA, anjiotensin II, endotelin-1, ANP (257), bradikininler, doku plazminojen aktivatörü (tPA), P maddesi ADM üretim ve sekresyonunu stimüle etmektedirler. Hiperglisemi (258) ve hipoksi (259) de ADM sekresyonunu stimüle etmektedir. Ani stres, gerilim, oksidatif stres, fiziksel stimulanlar, IFN- γ ADM'nin mesajcı ribonükleik asit (mRNA) ekspresyonunu arttırmaktadır (260,261). Tumor growth factor- β 1 (TGF- β 1), trombin, vazoaktif intestinal peptid ise ADM'nin en potent inhibitörleridir. Diğer taraftan ADM aldosteronun, ang II, endotelin-1 (262) ve norepinefrinin etkilerini antagonize etmektedir. ADM'nin ayrıca vasküler endotel hücrelerde Ang II kaynaklı doku faktörü ve plazminojen aktivatör inhibitör tip1'i inhibe ederek koagülasyon ve fibrinolitik etkinin düzenlenmesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (263). Adrenal medulla hücrelerinden de bol miktarda ve nikotinik reseptör uyarımına yanıt olarak katekolaminlerle birlikte salınmaktadır (249).

ADM'nin hem dolaşımda bulunan bir hormon, hem de çeşitli biyolojik aktiviteleri olan lokal parakrin bir mediyatör olduğu düşünülmektedir (264). ADM

plazma düzeyi lokal ve sistemik inflamasyon ile sepsis sırasında yükselmektedir (265). ADM'nin antiinflamatuvar, bakterisidal ve lokal vazodilatör etkisi ile dokulardaki hipoksik hasarı sınırladığı ve sepsiste yararlı olabileceği ileri sürülmektedir (266). ADM tümör hücreleri için bir büyüme faktörüdür ve apoptozisi azaltmakta, anjiogenez ile tümör hücre hareketliliğini artırmaktadır (267) ve ADM'nin proliferatif etkisi birçok kanser hücre çeşidinde görülmektedir (268). ADM pulmoner vazodilatasyon etkisi ile pulmoner arteriyel basıncı azaltmaktadır (269). İnhalasyon ADM kullanımının asetilkolin, histamin ve antijenle indüklenen bronkokonstrüksiyonu azalttığı öne sürülmektedir (270). ADM ana pulmoner surfaktan olan fosfatidilkolin salınımını uyararak surfaktan oluşumuna da katkıda bulunmaktadır (249). Ayrıca ADM'nin kemik dokusundaki anabolik etkileri nedeniyle osteoporozun tedavisinde kullanılabilirliği düşünülmektedir (271). ADM düzeyi gastrik mukoza lezyonlarında artmakta, ekzojen verildiğinde HCl sekresyonunu inhibe etmekte ve hasarı azaltmaktadır (272). ADM'nin uterusu antimikrobiyal, anjiogenez, antiapoptotik, lokal damarlarda ve düz kaslarda gevşeme etkileri bulunmaktadır. ADM hamileliğin belirli dönemlerinde uterusu kasılmaları azaltmakta (273), erkeklerde ise intrakavernozal enjeksiyonu ile penis kan akımı ve ereksiyonu arttırmaktadır (274). ADM fetoplazental doku, amnion sıvısı, sütte de bulunmaktadır ve fetal vasküler yapıyı, maturasyon süreçlerini düzenlemekte, yenidoğanın immünolojik korunmasına katkıda bulunmaktadır (275,276).

Renal dokuda, ADM volüm fazlalığında santral etki ile AVP üretimini inhibe etmektedir (277). Mezokimal hücrelerde migrasyon ve proliferasyonu inhibe ederek antioksidan etkide bulunmaktadır (278). ADM renal vazodilatasyona neden olup böbrek kan akımı ile glomerüler filtrasyon hızını arttırarak idrar miktarı ve sodyum atılımına katkıda bulunmaktadır (279). Kronik böbrek yetmezliğinde ve bazı glomerülonefrit tiplerinde saptanan plazma ADM konsantrasyon artışının, iskemi reperfüzyon hasarına karşı böbreği koruyucu etkisi ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (280).

ADM vasküler duvardan da salınmaktadır ve parakrin ya da otokrin bir hormon gibi etki ederek vasküler kasılma ile kan basıncını düzenlemektedir. ADM'nin genel etkisi vazodilatasyon (281) olmakla birlikte Ang II veya trombosit kaynaklı büyüme faktörünün indüklediği vasküler düz kas hücrelerinin migrasyonunu inhibe

etmektedir (282). İnsanlarda intravenöz ADM infüzyonu sistemik vasküler rezistansı düşürerek hipotansiyon yapmakta ve kalp hızını artırmaktadır (283). ADM düzeyinin; kalp hastalığı, hipertansiyon, arteriosklerozis, diyabet gibi oksidatif stresle ilgili birçok hastalıkta artmasının dengeleyici bir etki oluşturduğu, bu nedenle ADM'nin antioksidan ve antihipertansif özellikli ideal bir tedavi ajanı olabileceği ileri sürülmüştür (284).

İntraserebroventriküler olarak uygulanan ADM kortikotrop salgılatıcı hormon üretimini aktive ederek HPA'yı stimüle ederken periferik uygulanınca ACTH'yı azaltmaktadır. Santral ADM uygulanınca oksitosin sekresyonu stimüle edilmektedir (285). ADM aldosteron salınımı (286) ile bazal ve glukozla stimüle olan insülin sekresyonunu ise inhibe etmektedir (287). ADM plazma düzeyi diyabetes mellitus (DM) tanısı olanlarda yüksek saptanmakla birlikte diyabetik komplikasyonu olan hastalarda daha da yüksek bulunmaktadır (288). Bir çalışmada ise diyabetik nefropati gelişen hastalar dışında plazma glukoz seviyesi ve HbA1c düzeyi yüksek olan DM tanılı ile sağlıklı insanların plazma ADM düzeylerinde belirgin bir farklılık bulunmamıştır (289).

Omental adipoz doku, obeziteyle ilişkili hastalıklarda ve metabolik sendromun patofizyolojisinde rol oynamaktadır, aynı zamanda omental adipoz dokudan ADM ekspresse edilmesi nedeniyle VKİ, bel çevresi, sistolik TA, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), trigliserid gibi metabolik sendrom parametreleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Omental adipoz dokunun metabolik sendrom komplikasyonlarına katkıda bulunduğu hem de ADM sekrete ederek metabolik sendroma karşı işlev gördüğü ileri sürülmüştür (290). Ratlarla yapılan çalışmalarda adipoz dokuda da ADM mRNA'sının bulunduğu (291) ve normal diyetle beslenenlere göre yüksek yağlı diyetle beslenen ratlarda daha fazla ekspresse edildiği gösterilmiştir (292). İnsanlarda ise plazma ADM düzeyi ile vücut kitle indeksinin korele olduğu ve obez kadınlarda zayıflara göre düzeyinin daha yüksek olduğu (293) hipokalorik diyetle beslenmesiyle vücut ağırlığındaki azalmayla düzeyinin azaldığı bildirilmiştir (294). ADM düzeyinin obezitede arttığı, adipositten sekrete edilen ADM'nin lipolizde etkili olduğu gösterilmiştir (295). Bir çalışmada familyal kombine hiperlipidemi tanısı olan kişilerde ve fenofibrat ya da atorvastatin tedavisi alan bu kişilerde ADM düzeyinde önemli değişiklik saptanmamış, ayrıca bu hastalarda ADM ile düşük dansiteli

lipoprotein (LDL) ve HDL arasında negatif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştur (296).

ADM ve reseptörleri; SSS'de özellikle talamus, hipotalamus, serebellum, hipofiz, koroid pleksus, pons, medulla oblongata ve serebral kortekste bulunmaktadır (297,298).

ADM serebral iskemi sonrası vasküleriteyi yenilemesi ve nörogenezi artırması ile nöroprotektif etki göstermektedir (277). ADM'nin serebral damarlarda nitrik oksit sentaz aktivitesi sonucu indirekt nitrik oksit üretim artışı ve doğrudan cAMP'nin artış etkisi ile vazodilatasyon meydana geldiği, sonuçta serebral kan akımının arttığı belirtilmektedir (299,300). Serebral iskemide ADM'nin bölgesel kan akımını arttırdığı, iskemik beyin hasarını azalttığı ve kollateral dolaşımı artırarak iskemik beyin hasarını önlemede rol aldığı düşünülmektedir (301). ADM süperoksit üretimini azaltarak da nöronları iskemiden korumaktadır (302).

ADM'nin spinal reflekslerde nosiseptif bir modülatör olduğu, yüksek kognitif seviyelerde analjezik rolü olabileceği bildirilmiştir (303).

Ratlarda yapılan çalışmalarda, ADM eksikliğinde hiperaktivite, motor koordinasyon bozukluğu ve anksiyete belirtileri saptanmıştır, bunun ADM'nin santral sinir sisteminde nöroprotektif rolüyle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (304).

ADM santral etkisi ile su ve tuz alımını inhibe etmekte, idrar miktarı, idrarla Na⁺ ve K⁺ atılımını artırmakta, aynı zamanda gastrik motiliteyi azaltmaktadır (305). ADM ratlarda ventrikül içine uygulanınca CGRP reseptörleri aracılığıyla doza bağımlı olarak iştahı azaltmıştır (306). Düşük doz ADM kan basıncı üzerine anlamlı bir etki oluşturmamakta ve iştahı azaltmaktadır, yüksek dozda ise iştah ve su alımı inhibisyonundan çok hipertansiyona neden olmaktadır (249).

ADM endotel permeabiliteyi azaltmakta, serebral transendotelial elektriksel rezistansı arttırmakta ve endotelial hücrelerde cAMP artışı ile kan beyin bariyerinin regülasyonuna katkıda bulunmaktadır (307). ADM'nin santral sinir sistemindeki etkisi lokal üretiminin yanı sıra kan beyin bariyerinin olmadığı area postrema aracılığıyla dolaşımdan beyine geçerek olmaktadır. ADM periferdeki hipotansif ve sistemik vasküler rezistansta azalma etkisinin tersine, intraserebroventriküler

uygulanması ile sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile kalp hızı ve kan basıncını arttırmaktadır (308).

Psikiyatrik hastalıklarda ADM düzeylerini değerlendiren çalışmalarda sağlıklı kontrol grubuna göre; depresif bozukluk (309), bipolar bozukluk manik epizod (310), şizofreni (311,312) ve otizmde (313) yüksek, 6- 16 yaş aralığındaki DEHB tanısı alan kişilerle yapılan bir çalışmada ise düşük düzeyde saptanmış ve bu sonuçla ilişkili olarak yeterli nöroprotektan etkinlik sağlanamamasının DEHB etyopatogenezinin olası mekanizmalardan biri olabileceği öne sürülmüştür (314).

Adiponektin

Adiponektin, farklı gruplar tarafından *Gelatine Binding Protein 28* (GBP28), *Adiposit Complement Related Peptid* (Arcp 30), *Adiposit Most Abundant Gene Transkript 1*(apM1) ve *Adipo Q* olarak adlandırılmıştır (315). Kromozom 3q27 bölgesinde AMP1 (AdipoQ) geni tarafından kodlanmaktadır (316). Adiponektin yapısal olarak kollajen, kompleman faktör ve TNF- α ile benzerlik göstermektedir (317). 247 aminoasit içeren bu protein; sinyal kısmı, kollajen benzeri kısım ve C-terminal globuler kısım olmak üzere üç bölgeden oluşmaktadır (315). Adiponektin kompleman faktör C1q ailesine ait, 28 kDa bir proteindir. Bu molekül önce homotrimerlerden oluşmakta, bu homotrimerler de daha sonra multimerik komplekslere dönüşmektedir. Serumda trimer ve heksamer yapıda düşük moleküler ağırlıklı, oligomer yapıda orta moleküler ağırlıklı ve multimer yapıda yüksek moleküler ağırlıklı adiponektin (HWMA) olarak bulunmaktadır (318,319). Yüksek moleküler ağırlıklı adiponektinin düşük moleküler ağırlıklı adiponektinlere göre daha aktif olduğu gösterilmiştir (320).

Adiponektin matür adipositler tarafından salgılanmakta, adiposit farklılaşması esnasında ekspresyonu ve salınımı artmaktadır. Adiponektin, subkutan yağ dokusundan viseral yağ dokusuna oranla daha fazla salgılanmaktadır. Adiponektinin Adipo R1 ve Adipo R2 olmak üzere iki reseptörü bulunmaktadır (317). AdipoR1 ve AdipoR2 reseptörleri kas dokusunda benzer oranlarda eksprese edilmekte ve her iki reseptör de PPAR α aktivasyonu ile yağ asidi oksidasyonuna neden olurken, hücre içi

gukoz alımı sadece AdipoR1 aktivasyonu ile olmaktadır. AdipoR1 iskelet kasında, AdipoR2 karaciğerde yaygın olarak eksprese edilmektedir ve AdipoR2 aktivasyonu sonrasında glukoneogenezin baskılanması ile yağ asidi oksidasyonu meydana gelmektedir (321). Farklı beyin bölgelerinde farklı adiponektin reseptörleri eksprese edilmektedir (322). T-cadherin de hegzamerik ve yüksek moleküler ağırlıklı adiponektin için reseptör özelliği göstermektedir (323). T-cadherinin sinir sistemi, kardiyovasküler sistem ve kas doku dahil olmak üzere yaygın bir dağılımı bulunmaktadır. Adiponektinin birçok sitokinden çok daha fazla oranda dolaşımında bulunması nedeniyle bazı fizyolojik rollerinin reseptörler aracılığı ile olmadığı ileri sürülmektedir (324). Adiponektin yağ dokusu dışında kardiyomyosit (325) kemik (326) ve fetal dokularda (327) da üretilmektedir.

Adiponektinin metabolizması ve klirensiyle ilgili bilgiler tam olarak bilinmemektedir. Fare çalışmalarında, molekülün plazmada indirgenip, proteolize uğrayarak aktif hale geçtiği gösterilmiştir (328). Adiponektin klirensinde böbreklerin önemli bir rolünün olduğu düşünülmektedir (329). Adiponektin yapım ve/ veya salınımı insülin like growth factor-1 (IGF-1) ile uyarılmakta, glukokortikoidler, β adrenerjik agonistler ve TNF- α ile inhibe edilmektedir (330).

Cinsiyetler arasındaki adiponektin düzeyindeki farklılık oligomerik kompleksler arasında da bulunmaktadır. Çeşitli çalışmalarda kadınlarda erkeklere göre HMWA daha yüksek düzeyde bulunmuştur (331-333). Farelerle yapılan çalışmalarda, serum HMWA düzeyinin dişilerde daha yüksek olduğu, ancak orta ve düşük moleküler ağırlıklı formların cinsiyetler arasında farklılık göstermediği ve fare adipositleri üzerinde testosteronun selektif olarak HMWA sekresyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir (334).

Yaşın adiponektin düzeyine etkisi ile ilgili sonuçlar çelişkilidir, hormonal değişimlerin olduğu yaş aralıklarında farklılıkların ortaya çıkabileceği ileri sürülmektedir (335). Literatürde yaş ile adiponektin düzeyinin ilişkisiz olduğunu (336) ya da arttığını (335,337) bildiren çalışmalar bulunmaktadır.

Adiponektin düzeyinin etnik grupların arasında değişiklik gösterdiği, kafkas kökenlilere göre Afrikalı-Amerikalılarda daha düşük adiponektin ortalama düzeyi bildirilmiş (338,339), Batı Afrikalılarda yaş ve serum lipid düzeyinden bağımsız

olarak renal fonksiyonlarla ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Adiponektinin renal fonksiyonlar için biyomarker olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (340).

Adiponektin insülin duyarlılığı ve glukoz toleransını arttırmaktadır (341). İnsülin tedavisinin adiponektin gen ekspresyonunu baskıladığı, insülinin adiponektin mRNA düzeyini doza ve zamana bağımlı olarak azalttığı bildirilmektedir (342). HMWA'nın insülin direnci ile tip 2 DM'a karşı da koruyucu rolü bulunmaktadır. Plazmada HMWA miktarının azalması ve insülin direnci ile tip 2 diyabet meydana geldiği belirtilmektedir (343). Metabolik sendrom ve insülin rezistansında düşük HMWA ile HMWA/ Total adiponektin düzeyleri bildirilmekte (344,345), HMWA düzeylerinin insülin direnci ve ilişkili hastalıklar (metabolik sendrom, tip 2 DM, obezite vb.) için daha duyarlı bir belirteç olduğu ileri sürülmekte (344) ve insülin direnci ile metabolik sendromu belirlemek için sadece HMWA ölçümünün en az HMWA/ Total adiponektin oranı kadar güce sahip olduğu belirtilmektedir (345). Adiponektin lipid sentezi ve karaciğerde glukoz üretimini azaltır, kan glukoz ve serbest yağ asidi düzeyini düşürür. Kas dokuda trigliserid (TG) üretimini azaltırken yağ oksidasyonunu ve enerji harcanmasını artırır. Adiponektinin sentez ve sekresyonu aşırı kalori alımında azalmaktadır (347). Çeşitli çalışmalarda; plazma adiponektinin sistolik (sTA) ve diyastolik kan basıncı (dTA), VKİ, açlık plazma glukozu, insülin, insülin direnci, toplam kolesterol (TK) ve LDL, TG düzeyleri, bel çevresi ile negatif; yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyi ile de pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (347-349). Sağlıklı Kamerunlularda yapılan bir çalışmada, adiponektin düzeyi anlamlı olarak yaş ile pozitif korele ve insülin, TG düzeyleri, VKİ, bel çevresi, bel-kalça oranı, vücut yağ yüzdesi ile negatif korele bulunmuş, ancak kan basıncı ile aralarında anlamlı ilişki saptanmamıştır (350). Çeşitli çalışmalarda adiponektin düzeyinin VKİ arttıkça azaldığı (351), vücut ağırlığında azalma ile arttığı gösterilmiştir (352). Literatürde VKİ ve adiponektin düzeyi arasında negatif korelasyon daha sık bildirilse de ilişki saptamayan çalışmalar da bulunmaktadır (353,354). HMWA'nın da VKİ ile ters korele olduğu bildirilmektedir (331). Total adiponektin ve multimerleri ile metabolik sendrom ilişkisinin incelendiği bir çalışmada ise; total adiponektin, HMWA ve HMWA/ Total adiponektin oranı ile santral yağ dağılımı arasında anlamlı ilişki saptanmış ancak toplam vücut yağ kütlesi ve VKİ ile arasında bir ilişki gösterilmemiştir. Toplam yağ

kütlesi kontrol edilerek yapılan analizde de bel çevresi ölçümü ile total adiponektin ve HMWA ile arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (346). Diyabetik olmayan Kamerunlularda yapılan bir çalışmada; bel çevresi ile adiponektin arasında, kadınlarda ilişki bulunmazken erkeklerde ters korelasyon saptanmıştır (353).

Adiponektin, insüline cevap olarak artmakta, iskelet kasındaki serbest yağ asitlerinin beta oksidasyonunu arttırarak insülin etkisinden korumayı sağlamaktadır. Fagositoz aktivitesini, makrofajlardan TNF- α salınımını ve makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü inhibe etmektedir. Vasküler düz kaslarda depolanmakta ve damar duvarını koruyarak kalp damar sağlığını korumaya katkıda bulunmaktadır (355). Adiponektinin endotelial hücreler ve makrofajlarda antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkisi nedeniyle aterosklerozda protektif rolü bulunmaktadır (356). Anginası ve kronik kalp yetmezliği olan hastalarda yüksek adiponektin düzeyinin mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (357,358).

Adiponektinin beyinde bulunan reseptörleri ile nöroprotektif aktiviteye sahip olduğu bildirilmektedir (359). Adiponektinin HPA üzerindeki etkilerinin stres cevabında rolü olduğu düşünülerek psikiyatrik bozukluklarda da araştırılmaktadır (360,361). Kanda bulunan adiponektinin, tüm vasküler duvarlar ile ilişkisi bulunmaktadır ve bu ilişki ile antiaterojen özellik göstermektedir. Beyin yoğun vasküler ağa ve kanlanmaya sahiptir. Anksiyete ve depresyonda sitokinler artarken adiponektin düzeyinin azaldığı saptanmıştır. Adiponektin OKB, panik bozukluk, depresyon, demans, alkol bağımlılığı, uyku bozukluğu, bipolar bozukluk ve anoreksiya nervozada gibi çeşitli psikiyatrik hastalıklarda çalışılmıştır (356, 360, 362). Adiponektin düzeyleri; konversiyon bozukluğu (363), blumiya ve anoreksiya nervozada (364, 365) yüksek olarak ve major depresyon (366), çocukluk çağı travması (367), OKB (360, 368), panik bozukluk (369), tıknırcasına yeme bozukluğu (365), gibi çeşitli psikiyatrik bozukluklarda düşük olarak bulunmuş, ılımlı kognitif bozukluk ve Alzheimer (370-372), otizm (373,374), şizofreni (375-377), bipolar bozuklukta (378,379) ise değişken sonuçlar bildirilmiştir. DEHB’de yapılan çalışmalarda da değişken sonuçlar gösterilmiştir. Tedavi almayan DEHB tanılı çocuklarla yapılan bir çalışmada, vaka grubunda kontrollere göre plazma adiponektin düzeyi düşük saptanmış ve DEHB olan kişilerde obezitenin temelinde yatan mekanizmanın azalmış adiponektin düzeyinin olabileceği ileri sürülmüştür (380).

DEHB olan çocuk ve ergenlerle yapılan bir çalışmada; adiponektin düzeyi DEHB'li olgularda kontrollere göre anlamlı olmamakla birlikte yüksek bulunmuş, aynı çalışmada DEHB olgularında, iki aylık metilfenidat tedavisi sonrasında ise anlamlı olarak yüksek bulunmuş, bu sonucun DEHB'li kişilerde metilfenidat tedavisine bağlı gelişen iştah azalması ve/ veya kilo kaybından sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (154). Bipolar bozuklukla DEHB tanısı olan erişkinlerde lisdeksamfetamin dimesilat kullanımını inceleyen bir çalışmada, adiponektin düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır (381). Total adiponektine göre HMWA düzey ölçümünün psikiyatrik hastalıklarda daha sensitif olduğu ve HMWA'nın psikiyatrik hastalıkların patogenezi ile komplikasyonlarda spesifik bir rolünün olabileceği belirtilmektedir. Ayrıca DEHB için adiponektin ve HMW formunun nonspesifik olsa da sensitif bir marker olabileceği, adiponektinin biyomarker olmasının yanında potansiyel tedavi için hedef olabileceği ileri sürülmektedir. Erişkin DEHB tanılı kişilerle yapılan bir çalışmada, hastalarda serum total adiponektin, HMWA, HMWA/ Total adiponektin düzeyi düşük bulunmuştur. HMWA/ Total adiponektin düzeyinin DEHB semptomları ile güçlü korelasyonun olduğu bildirilmiştir (382).

Oreksinler

Oreksinler (hipokretinler) 1998 yılında hipotalamusta eksprese olan mRNA'lar üzerinde çalışan ve G-protein bağlı yetim reseptörlerin endojen ligandları üzerinde çalışan farklı iki grup tarafından keşfedilmiştir. Bu moleküle, De Lecea ve arkadaşları hipotalamustaki yerleşimleri ve sekretin peptidine olan sekans homolojileri nedeniyle hipokretin (383), Sakurai ve arkadaşları ise hipotalamustan izole edilmeleri ve intraserebroventriküler yolla uygulandığında besin tüketimini uyarma etkisi nedeniyle Yunanca'da iştah anlamına gelen "orexis" kelimesinden esinlenerek oreksin adını vermişlerdir (384). Prepro-oreksin'den proteoliz ile 33 aminoasit içeren oreksin A (OXA) (hipokretin 1) ve 28 aminoasit içeren oreksin B (hipokretin 2) oluşmaktadır (385). Esas fizyolojik etkiyi OXA göstermektedir (386). Oreksin A'nın, oreksin B'ye göre fizyolojik stabilitesi ve yağda çözünürlüğü daha yüksektir. Oreksin A yüksek lipofilik özelliği ile kan-beyin bariyerini geçmektedir

(387). Oreksin B'nin, oreksin A'dan daha fazla uyanıklığı sağladığı, besin alınması üzerine daha az etkili olduğu ileri sürülmüştür (388).

Oreksin üreten nöronlar; MSS'de hipotalamustaki dorsomedyal hipotalamik çekirdek, perifornikal çekirdek, LHA olmak üzere sınırlı bir bölgede olmalarına rağmen özellikle olfaktör bulbul, serebral korteks, talamus, hipotalamus, beyin sapı ve omuriliğin hemen tüm seviyelerinde olmak üzere SSS boyunca geniş şekilde projekte olurlar. Bu geniş projeksiyon ile oreksinlerin birçok sistem üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Oreksin sinirleri hipotalamik yapılar dışında, serebral korteks, talamus, sirkumventral organlar, limbik sistem ve özellikle lokus lokus seruleus ve rafe nukleusta yerleşik durumdadır (388). Oreksin A en fazla paraventriküler nukleus, arkuat nukleus ve dorsomedial hipotalamik nukleusta eksprese edilmekte, Oreksin B ise hipotalamusta daha az eksprese edilmektedir (389). Oreksin A mRNA'sı en fazla ventromedial hipotalamik nukleusta, Oreksin B mRNA'sı ise en fazla paraventriküler hipotalamik nukleusta bulunmaktadır (390). Orexin-1 reseptör (OX1R) ve orexin-2 reseptör (OX2R), oreksinlerin G protein kenetli reseptörleridir ve hücre içi kalsiyum konsantrasyonunda artış yaparak etki göstermektedirler. OX1R'nin afinitesi oreksin A'ya oreksin B'den daha yüksektir, OX2R'nin afinitesi ise her iki moleküle eşit orandadır (391,392). Hipotalamusta OX1R mRNA en fazla ventromedial hipotalamik nukleusta (VMH), OX2R ise LHA, perifornikal alan, paraventriküler nukleus, tüberomamillar nukleus ve arkuat nukleusta yoğun olarak eksprese olmaktadır (393). OX1R ekspresyonu olan diğer beyin bölgeleri arasında serotonerjik nöronların önemli merkezi olan rafe nukleusu ve noradrenerjik nöronların önemli merkezi olan lokus seruleus da bulunmaktadır. OX2R mRNA'sı da beyindeki ödül sistemi ve dopamin salınımıyla ilişkili olan nukleus akumbenste ve hafıza- dikkat gibi işlevlerle ilişkili olan bazal ön beyin yapılarında bulunmaktadır (394,395). Hipofiz bezinde ise her iki oreksin reseptörü de eksprese olmaktadır (396). OX1R daha çok enerji dengesi ve beslenme, OX2R ise uyku ve uyanıklık işlevi üzerine etki göstermektedir (397). Oreksinler ve reseptörleri SSS dışında kalp, akciğer, tiroid bezi, adipoz doku, mide, bağırsak, pankreas, adrenal bez, böbrek, karaciğer, kas dokusu, genital sistem gibi periferik dokularda da bulunmaktadır (386,391,398).

Oreksinlerin temelde yeme davranışı ve uyku-uyanıklık düzeni üzerine etkileri olmakla birlikte, nöroendokrin düzenleme, gastrointestinal ile kardiyovasküler sistem kontrolü, sıvı dengesi, üreme fonksiyonu, ağrı iletimi, motor kontrol (399) enerji homeostazi, otonomik fonksiyonlar (400) strese cevabın ve ödül mekanizmalarının (401) düzenlenmesinde de etkili olduğu bildirilmiştir.

Oreksin nöronları katekolamin, serotonin nöronlarından uyarı almakta, LHA nöronları ile etkileşerek melanin konsantrane edici hormon üretimi ve leptin reseptör ekspresyonunda fonksiyon göstermektedir (402-404). Farelerle yapılan bir çalışmada, serotoninin, 5-HT1A reseptörleri üzerinden oreksin nöronlarını hiperpolarize ettiği gösterilmiştir (405). Oreksinin katekolaminlerle ilişkisiyle ilgili çalışmaların sonuçları tutarsızdır. Bir çalışmada noradrenalinin, oreksin nöronlarını depolarize edip, uyarılmış hale getirdiği saptanırken (402), başka bir çalışmada ise katekolaminlerin, oreksin nöronlarını α 2-adrenoreseptör aracılığı ile direkt veya indirekt olarak inhibe ettiği bildirilmiştir (406).

Santral oreksin uygulanmasıyla arteriyel kan basıncı ve kalp atım sayısının arttığı belirtilmektedir (407). Oreksinlerin susama ve sıvı kontrolü üzerine etkisi değerlendirildiğinde, ratlarda oreksin A'nın oreksin B'ye göre daha fazla, anjiyotensin II'den ise daha az etki göstererek su alımını arttırdıkları gösterilmiştir (408). OXA'nın intraserebroventriküler uygulaması ile HPA'yı aktive ederek plazmada CRH hormon, ACTH, vazopressin, kortikosteron ve epinefrin seviyeleri artmaktadır (409,410). Ratlarda OXA uygulanması ile glukagon salınımının arttığı, insülin salınımının azaldığı bildirilmiştir (411). Ratlarla yapılan çalışmada OXA, hipotalamik tirotropin serbestleştirici hormon (TRH) ve TSH düzeylerini düşürürken, tiroid hormon düzeyini etkilememiştir (412). Başka bir çalışmada ise hipertiroidi tanılı hasta grubunda kontrol grubuna göre oreksin A düzeyi düşük bulunmuştur (413). Oreksinler nöroendokrin etki olarak ayrıca plazma prolaktin ve büyüme hormon düzeylerini düşürürken LH düzeyini yükseltmektedir (397).

Strese maruz kalınan durumlarda hipotalamustaki oreksinerjik nöron aktivitesi ve serebrospinal sıvıda OXA konsantrasyonunun arttığı bildirilmiştir (414). Oreksinler, panik ve korku gibi akut stres durumlarında da kardiyorespiratuar cevaplara neden olmaktadır (415,416). Ratlarla yapılan çalışmalarda da oreksin

reseptör antagonistlerinin akut stres durumunda ortaya çıkan hipertansiyon, taşikardi ve renal sempatik uyarılma gibi artmış stres cevaplarını azalttığı gösterilmiştir (417,418).

OXA vagal yolla gastrik asit sekresyonunu stimüle etmekte, vagal kontrolden bağımsız olarak ise duodenal bikarbonat sekresyonunu uyarmaktadır. Mideden HCl, pankreastan bikarbonat salgılanmasını arttırmaktadır. Reseptörleri tüm bağırsak bölgelerine dağılmıştır. Oreksinler ve nöronları barsakta submukozal ile miyenterik pleksuslarda bulunmakta ve intestinal motiliteyi düzenlemektedir. Oreksinler adrenokortikal hücreleri aktivite etmektedir. Oreksin reseptörünün sıçan overinde eksprese olduğu ve ovulasyonda fonksiyon gösterdiği bildirilmiştir. OXA'nın plazma düzeyleri metabolik duruma göre değişkenlik göstermektedir (386).

Oreksin nöronları; glukoz, ghrelin, leptin gibi periferik metabolik sinyaller ile beslenme durumunu direkt olarak algılamaktadır. Prepro-oreksin mRNA ekspresyonu kan glukoz düzeyi ile negatif korelasyon göstermektedir. Oreksin nöron ablasyonu olan farelerin gıda alımında azalma ve narkoleptik davranış bozukluğu gösterdiği bildirilmiştir (419). Tüm bunlar sonucunda oreksinin, enerji durumu ve uyanıklık arasında bağlantı sağlayan önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir (393). Düşük plazma glukoz düzeyi, sindirim sisteminde besin yokluğu gibi durumlar oreksin nöronlarını stimüle etmektedir. Oreksin nöronlarının, serum glukoz düzeyinin düşmesi ile stimüle olan ve tokluk sinyalleri ile inhibe olan LHA nöronlarının bir alt kümesi olabileceği ileri sürülmektedir (420). Glukozun inhibisyon etkisinin tersine, aminoasitler oreksin nöronlarının elektriksel aktivitesini stimüle etmekte, yağ asitleri ise oreksin nöronlarının aktivitesini etkilememektedir (421). Oreksinin glukoz homeostazı için santral ve periferik hormonal aktivitelerin koordinasyonunda düzenleyici rolünün olduğu düşünülmektedir (386). OXA'nın glukoz geri alımını, lipid depolanmasını ve adiponektin sekresyonunu stimüle ettikleri gösterilmiştir (422). Bir çalışmada oreksinin yüksek yağlı diyet ile indüklenen obezite, insülin direnci ve hiperlipidemiye karşı direnç gelişmesine yol açtığı ileri sürülmüştür (423). Çeşitli çalışmalarda oreksin eksikliğinin glukoz intoleransı, insülin direnci ve obeziteye neden olduğu ileri sürülmüştür (424,425). Oreksinler açlığı aktive ederek, iştahı arttırarak ve doyma hissini azaltarak besin alımını arttırmaktadır. Yapılan çalışmalarda besin alımının oreksin eksikliğinde

azaldığı, ekzojen oreksin uygulanmasında ise arttığı gösterilmiştir (391,426). LHA içerisinde, besin alımını stimüle eden bir peptid olan NPY'nin nöronları ve oreksin nöronları arasında bağlantı bulunmaktadır (427). NPY'nin Y1 ve Y5 reseptör antagonistleri de oreksinin stimüle ettiği besin alımını azaltmaktadır (428). NPY nöronlarının oreksinler tarafından uyarılması (429) nedeniyle oreksinin besin alımı üzerindeki etkisini NPY üzerinden gerçekleştirdiği düşünülmektedir (430). Ratlarla yapılan çalışmalarda; özellikle OXA'nın oreksinlerin intraserebroventriküler uygulanması ile doza bağımlı olarak besin alımını artırdığı (384) ve OXA antikoronun beslenme davranışını inhibe ettiği bildirilmiştir (431). Seçici bir OX1R antagonisti olan SB-334867- A'nın gece beslenmesi ve OXA'nın indüklediği beslenmeyi inhibe ettiği gösterilmiştir (432). OXA gıda alımını arttırırken aynı zamanda enerji harcanmasını da arttırmakta, böylece kilo alımına engel olmaktadır (433). OXA'nın kronik uygulanması ratlarda obeziteye neden olmamaktadır. Oreksinlerin vücut ağırlığının uzun süreli korunmasından çok beslenmenin kısa süreli düzenlenmesinde rolünün olduğu düşünülmektedir. Ratlarda kronik intraserebroventriküler infüzyon ile OXA'nın gün içi yemek alımını artırıp gece alımını azaltarak normal sirkadiyen beslenme davranışını da bozduğu gösterilmiştir (434,435). Limbik sistemin uyarılmışlıktaki rolü nedeniyle oreksinin limbik sisteme olan projeksiyonları da önemlidir. Oreksin sisteminin limbik yapılara projeksiyonları, yemenin duygusal yönünün regülasyonunda önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (436,437). Oreksinlerin hiperfajik etkisinin uyanıklık süresinin artışına bağlı olarak ortaya çıktığı, uyanık kalınan sürenin artışının enerji açığına neden olduğu ve bu açığın kompanse edilmesi için besin alımının arttığı ileri sürülmektedir (426).

Oreksinlerin metabolik etkilerinin de sirkadiyen faza uyumlu ortaya çıktığı bildirilmiştir (438). Oreksin nöronları lokus seruleus ve tüberomamiller nukleus gibi uyanıklığı sağlayan beyin bölgelerini innerve edip aktif hale getirmektedir (440). Oreksinlerin en iyi gösterilen etkisi uyku/ uyanıklığın düzenlenmesidir. Ratların ventriküllerine oreksin uygulandığında uykuda non-REM ve REM düzensizliğinin azaldığı, uyanıklığın arttığı gösterilmiştir (439). Oreksinler tarafından histaminerjik nöronların aktivasyonun da uyarılma ve uyanıklık düzenlenmesi için önemli olabileceği belirtilmektedir (441). Histamin 1 reseptörleri (H1R), uyanıklık

düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. H1R agonistleri uykuyu ve yiyecek tüketimini azaltmaktadır (442). Otoinhibitör H3R antagonistleri de uyanıklığı düzenlemektedir (443). In vitro OXA uygulaması histaminerjik nöronların ateşlenme hızını artırmakta, REM uykusunu doza bağımlı olarak baskılamakta, yavaş dalga uyku episodlarının süre ve sayısının azalmasında rol oynamaktadır (444-446). Oreksin eksikliği olan farelerde (419) ve OX2R geninde mutasyon görülen köpeklerde narkolepsi benzeri olay oluşmuştur (447). Gündüz aşırı uyuklama, katapleksi, uyku paralizisi ve uyku başlangıcı ile ilişkili halüsinasyonlar ile karakterize olan katapleksili narkolepside oreksin nöronlarının eksikliği ve genetik bozuklukları gösterilmiştir. Bu da oreksin sisteminin uyku/ uyanıklıktaki rolünü desteklemektedir (127,448).

Ratlar ve maymunlarla yapılan çalışmalarda, oreksinlerin santral ve sistemik uygulanması ile lokus seruleustaki noradrenerjik hücreler aktive olmaktadır ve böylece bu molekülün uyanıklık, hafıza, dikkat ve öğrenme gibi işlevlerde etkili olabileceği düşünülmektedir (397). Medial prefrontal kortekste (mPFC) oreksinlerin eksitator rolü gösterilmiştir (449). mPFC asosiyatif fonksiyon ve dikkat ile ilişkili kortikal bir bölgedir. Oreksin eksikliğinde mPFC disfonksiyonu gelişebileceği ve böylece hafıza ve dikkat eksikliği meydana gelebileceği ileri sürülmektedir (450). Oreksin nöronları VTA'da kısmen glutamaterjik aktivite ile DA ateşlenmesini düzenlemektedir. Oreksin DA nöronlarını uyarmaktadır ve ratlarda santral uygulama ile streotipi ve lokomotor aktivite de artış gözlenmiştir (451). Oreksinin mezolimbik DA sinyali üzerinde etkisinin olduğu, oreksin eksikliğinde ödül devrelerinde disfonksiyon meydana gelebildiği ve impulsif davranışlar ortaya çıkabildiği ileri sürülmektedir (452). Oreksin, sadece yemek için olan iştahın dışında madde kötüye kullanımı gibi diğer ödüller için de isteği artırmaktadır. Oreksin nöronlarının perifornikal ve dorsomedial hipotalamik alanda lokalize olanlarının uyarılma ve uyanıklıkta, lateral hipotalamusta lokalize olanlarının ise beslenme davranışlarını da içeren ödül sisteminde rolü bulunduğu belirtilmektedir (453). Ratlarda kronik nikotin tedavisi ile hipotalamik OXA bağlanma bölgelerinin yoğunluğu ve preprooreksinin up regülasyonu azalmaktadır. Sigarayı bırakanlarda iştah artışının oreksin sistemi ile ilişkisinin benzer etkileşimlerle ortaya çıktığı düşünülmektedir (454).

Oreksin çeşitli psikiyatrik hastalıklarda incelenmiştir; çalışmalarda depresyon (455-460), AN (461,462), alkol- madde bağımlılığı (463,464) ve şizofrenide (465,466) değişen; panik bozukluk (414,467), selektif REM uyku deprivasyonu sonrasında (468) artan, PTSB’de (469) ise azalan düzeyde sonuçlar bildirilmiştir. Çeşitli çalışmalarda, DEHB olan çocuk ve ergenlerin kontrollere göre daha uykulu olduğunun bulunması ve DEHB olan kişilerde obezite, tıkanırmasına yeme ve bulimik davranışlarla birlikte olan yeme bozukluklarının beklenenden daha fazla olduğunun belirtilmesi nedeniyle oreksinler ile DEHB’nin ilişkili olabileceği düşünülmüştür. DEHB olan hastalarda, uyanıklık kontrolünde yer alan perifornikal ve dorsomedial hipotalamik alanda lokalize olan oreksin nöronlarının hipoaktif, aynı zamanda lateral hipotalamusta lokalize olup ödül sisteminde görev alanlarının çok aktif olduğu ileri sürülmüştür. DEHB’de artan motor aktivitenin, lateral hipotalamustaki oreksin sisteminin hiperaktivasyonu nedeniyle beslenme davranışının aşırı stimüle olmasına bağlı bir mekanizması olabileceği belirtilmiştir. DEHB hastalarında; OX1R antagonistlerinin anormal yeme davranışı tedavisinde, OX2R agonistlerinin ise uyanıklığı arttırmada kullanılabileceği, oreksin reseptör agonistlerinin dikkat ve hiperaktivite üzerine etkileriyle birlikte uyanıklığın artırılması için önemli tedavi seçenekleri oluşturabileceği öne sürülmüştür (127). Bildiğimiz kadarıyla literatürde henüz oreksinlerin DEHB ile ilişkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada DEHB tanısı alan kişilerde HMWA, ADM, ghrelin, OXA moleküllerinin düzeyleri incelenerek DEHB etyopatogenezindeki rollerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

ÖRNEKLEM

Vaka grubu

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD'da araştırmaya dahil olma kriterlerini karşılayan, 18–60 yaş arası, her iki cinsiyetten, DEHB tanısı alan 42 erişkin ve sağlıklı 46 kişi çalışmaya dahil edilmiştir.

Hasta Grubu İçin Dâhil Olma Kriterleri

1. DSM IV tanı kriterlerine göre DEHB tanısı almış olması,
2. Hasta yaşının 18 - 60 arasında olması,
3. Çalışmanın amacı ve süreci anlatıldıktan sonra katılmak için onay vermiş olması,
4. Okuma-yazması olması,

Hasta Grubu İçin Dışlama Kriterleri

1. Son bir hafta içinde enfeksiyon tablosu ya da eşlik eden kronik tıbbi hastalığı olması,
2. Klinik olarak mental retardasyon/ demansiyel bozukluğu olması,
3. Psikotik bozukluğu olması,
4. Organik nedene bağlı psikiyatrik bozukluğu olması,
5. Bipolar bozukluk tanısı olması,
6. Alkol- madde bağımlılığı olması,
7. Organik hastalık nedenli kronik ilaç kullanımı olması.
8. Psikostimülan ilaç kullanımının olması

Sağlıklı Kontrol grubu

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD'da araştırmaya dahil olma kriterlerini karşılayan, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi sağlık personeli ve yakınları arasından seçilmiş, 18–60 yaş arası, her iki cinsiyetten, sağlıklı 46 kişi erişkin çalışmaya alınmıştır.

Sağlıklı Kontrol Grubu İçin Dâhil Olma Kriterleri

1. DSM IV tanı kriterlerine göre herhangi bir psikiyatrik rahatsızlık tanısı almaması,
2. Yaşının 18 - 60 arasında olması
3. Çalışmanın amacı ve süreci anlatıldıktan sonra katılmak için onay vermiş olması,
4. Okuma- yazması olması.

Sağlıklı Kontrol Grubu İçin Dışlama Kriterleri

5. Son bir hafta içinde enfeksiyon tablosu ya da eşlik eden kronik tıbbi hastalığı olması,
6. Klinik olarak mental retardasyon/ demansiyel bozukluğu olması,
7. DSM IV tanı kriterlerine göre herhangi bir psikiyatrik rahatsızlık tanısı alması
8. Alkol- madde bağımlılığı olması.

YÖNTEM

Araştırma, Eylül 2015 ve Mart 2016 tarihleri arasında, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda yürütülmüştür.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran hastalar ve kontrol grubundan katılımcılara araştırmacı tarafından DSM-IV tanı kriterlerine göre yarı yapılandırılmış görüşme yapılmış, tüm gruplara sosyodemografik özelliklerin detaylı olarak sorgulandığı yarı yapılandırılmış

sosyodemografik soru formu uygulanmış ve yazılı onay alınmıştır, DSM-IV'e dayalı erişkin DEB/ DEHB tanı ve değerlendirme envanteri, Wender-Utah Derecelendirme Ölçeği, Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği, Barrat Dürtüsellik Ölçeği, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, Yeme Tutumu Testi yapılmıştır. Ölçeklerin tamamlanmasından sonra vaka ve kontrol grubundaki kişilerden gece yarısından itibaren 12 saatlik açlık sonrasında 5 ml venöz kan örneklerinde ELİSA yöntemi ile serum HMWA, ADM, ghrelin, OXA düzeyleri, ayrıca kan glukoz, insülin, TK, HDL, LDL, VLDL, TG düzeyleri çalışılmış ve kişilerin bel çevresi, kan basıncı, boy, vücut ağırlığı ölçümleri yapılmıştır.

Vücut Kitle İndeksi (VKİ) vücut ağırlığının boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle (kg/m^2) elde edilmiştir. Katılımcılarda $\text{VKİ} > 30 \text{ kg/m}^2$ olanlar obez, $\text{VKİ} = 25\text{-}25.9 \text{ kg/m}^2$ olanlar fazla kilolu, $\text{VKİ} = 18.5\text{-}24.9$ olanlar normal, <18.5 olanlar zayıf kabul edilmiştir.

Katılımcıların bel çevreleri ölçülürken hastanın bel bölgesinin çıplak olduğuna dikkat edildikten sonra iliak tepenin ilk sınır seviyesinde abdomen ölçümü, nefes verme sonunda yapıldı.

Kan basıncı ölçümleri civalı sfigomanometre ile hasta oturur durumda, ölçüm öncesi sigara içmeden en az 5 dakika istirahat sonrası ölçülmüştür.

Kan glukoz, insülin, TK, HDL, LDL, VLDL, TG düzeylerine Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarında rutin tekniklerle bakılmıştır.

Çalışmaya alınması planlanan hastalar gönüllülük esasına göre belirlenmiştir. Araştırmaya katılan tüm gönüllüler Helsinki Deklarasyonu'na uygun olacak şekilde çalışma hakkında bilgilendirilip yazılı onam alınmıştır. Araştırma öncesi Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 17.09.2015 tarih ve 2015/16 sayılı onam alınmış ve araştırma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

GEREÇLER

Sosyodemografik Veri Formu (Ek 1)

Katılımcıların sosyodemografik ve klinik özelliklerini belirlemek verilerinin toplanması amacıyla tarafımızca düzenlenmiş olan bilgi formudur. Çalışmaya alınan katılımcılarla yüz yüze görüşme tekniğiyle uygulanmıştır.

Erişkin DEB/DEHB Tanı ve Değerlendirme Envanteri (Turgay) (Ek 2)

Bu ölçek 1995 yılında Atilla Turgay tarafından geliştirilmiştir (470), Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirliğine ilişkin araştırma, Günay ve arkadaşları tarafından 2006 yılında yayınlanmıştır (471). Dikkat Eksikliği Bölümü, Aşırı Hareketlilik/ Dürtüsellik Bölümü ve DEHB ile ilgili özellikler (Sorun) bölümü olmak üzere ölçeği oluşturan üç alt bölümü bulunmaktadır.

Ölçek değerlendirilirken 0 ve 1 puanlar negatif; 2 ve 3 puanlar ise pozitif kabul edilmiştir. 3. bölümde ise 2 ve 3 olarak işaretlenen maddeler pozitif kabul edilmiş ve puanların toplamı “ham puan” olarak hesaplanmıştır. Birinci ve/veya ikinci bölümdeki toplam 9 sorudan en az 6 tanesine 2 veya 3 cevabı alınmışsa bu kişide dikkat eksikliği ve/ veya aşırı hareketlilik/ dürtüsellik var denilebilmektedir. Üçüncü bölümdeki 30 soruya verilen cevaplar toplanarak DEHB ile ilişkili özellikler puanı bulunmaktadır. Yüksek puanlar daha büyük psikopatolojiyi göstermektedir.

Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği (ASRS) (Ek 3)

DSÖ tarafından ruhsal bozuklukların taranması amacıyla geliştirilen ölçeklerden birisidir (472). Ölçeğin Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır (473). Ölçeğin ‘dikkat eksikliği’ ve ‘hiperaktivite/dürtüsellik’ olmak üzere iki alt ölçeği bulunmaktadır. Sorular her belirtinin son altı ay içinde hangi sıklıkta ortaya çıktığını belirlemeye yöneliktir. Herbir maddesinin '0' ile '4' arasında

derecelendirildiği (0=asla, 4=çok sık) bir öz bildirim ölçeğidir. ‘Stepwise logistic regression’ çalışması 18 sorudan altısının DEHB tanısını daha iyi kestirebildiğini göstermiştir (474). Bu altı soru ölçeğin A bölümünü, diğer 12 soru ölçeğin B bölümünü oluşturmaktadır.

Barrat Dürtüsellik Ölçeği (BIS-11) (Ek 4)

Barrat Dürtüsellik Ölçeğinin 11. Versiyonu (BIS-11) dürtüsellik ölçümünde en sık kullanılan ölçektir. Otuz maddeden oluşmaktadır. Dikkat (dikkatsizlik ve bilişsel düzensizlik), motor (motor dürtüsellik, sabırsızlık) ve plan yapmama (kontrolünü sağlayamama, bilişsel karışıklığa tahammülsüzlük) olmak üzere kendi içinde üç alt ölçeği bulunmaktadır. Toplam BIS-11 skoru ne kadar yüksekse hastanın dürtüsellik düzeyi o kadar yüksektir. Ölçeğin henüz Türkçe geçerlik ve güvenilirliği yapılmamıştır, Türkçe versiyonu Güleç ve arkadaşları tarafından 2008 yılında yapılmıştır (475).

Wender-Utah Değerlendirme Ölçeği (Wender-Utah Rating Scale) (WUDÖ) (Ek 5)

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ile ilişkili erişkinlerin çocukluk çağındaki belirti ve bulgularını değerlendirmek için Utah grubu tarafından 1993’te geliştirilmiştir. Ölçeğin DEHB belirtilerini 61 madde ile ilk formu, daha sonra DEHB hastalarını kontrol grubundan ayırabildiği belirlenen 25 madde ile kısa formu oluşturulmuştur (476). Herbir maddesinin '0' ile '4' arasında derecelendirildiği (0=hiç, 4=aşırı) bir öz bildirim ölçeğidir. Ölçeğin Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği yapılmış olup, kesme puanı 36 olarak belirlenmiştir (477).

Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (Ek 6)

Anksiyete şiddetini ölçmek amacıyla kullanılan ölçek, 1959 yılında Hamilton tarafından geliştirilmiştir. Ruhsal ve somatik anksiyete kadar depresif semptomları da ölçmektedir. Bu ölçekte, belirtilerin varlığı ve şiddeti, görüşme anında görüşenin

kanaatine dayanmaktadır. Derecelendirme her belirti için ayrıca belirlenmiş, 0 (yok) ile 4 (çok şiddetli) arasında bir puanlama ile yapılmaktadır. Ölçeğin toplam puanı 0-56 arasında değişmektedir. Türkiye’de yapılan çalışmada kesme puan hesaplanmamıştır Yazıcı ve arkadaşları tarafından 1998 yılında Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (478).

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (Ek 7)

Depresif hastalarda belirtilerin şiddetini saptamak amacıyla yaygın olarak kullanılan ölçek, 1961 yılında Hamilton tarafından depresif hastaların incelenmesi ve belirtilerinin faktör analizi sonucunda geliştirilmiş ve 1967’de aynı araştırmacı tarafından son şekli verilmiştir. Bu çalışmada 17 soruluk form kullanılmıştır. Derecelendirmede, her belirti için ayrıca belirlenmiş, 0-4 arası derecelendirilerek kullanılmaktadır. 0-7 arası depresyon yok, 8-15 arası hafif depresyon ve 16 ve üstü major depresyon olarak değerlendirilmiştir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından 1996’da yapılmıştır (479).

Yeme Tutumu Testi (Ek 8)

Yeme bozukluğunu tarama amacıyla Garner ve Garfinkel tarafından 1979 yılında geliştirilen ölçek 40 maddeden oluşmaktadır. Bu ölçek AN’da var olan ana davranış ve tutumları değerlendirme amacı ile geliştirilmiştir. Ayrıca hastalık için yüksek risk grubunu oluşturan topluluklarda ve normal bireylerde var olan yeme davranışındaki olası bozuklukların belirlenmesinde de kullanılmıştır. Klinik değerlendirmede daha ayrıntılı bilgi sağladığı gibi tedavi sonucu ortaya çıkan değişiklikleri de belirlemektedir. 6 basamaklı likert tipi 40 sorudan oluşan ölçeğin Türkçeye ilk çevirisi Doğan tarafından ikinci çevirisi ise Savaşır ve Erol tarafından yapılan ölçeğin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Erol ve Savaşır tarafından 1989 da yapılmıştır. 11 yaşın üzerindeki bireylere uygulanabilen ölçeğin puanlanması uç yanıtlardan başlayarak 3, 2, 1 puan verilerek yapılmaktadır. Toplam 30 puan üzerindeki değerler anoreksiya nervoza veya yeme bozukluğu için yüksek riskli olarak değerlendirilmektedir (480).

SCID I (Clinical Interview for DSM-IV Clinical Version)

DSM-IV' de yer alan eksen I psikiyatrik bozukluk tanılarını değerlendirmek üzere hazırlanan yarı yapılandırılmış görüşme formudur (481). Sorulara hastanın verdiği yanıtlar, hasta yakınları ve dosyasından alınan bilgiler ile klinisyenin izlenimi bir araya getirilerek bir kriterin karşılanıp karşılanmadığına karar verilir. Özkürkçügil ve arkadaşları tarafından Türkçeye uyarlanmış ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (482).

Biyokimyasal Değerlendirme

Serumda ADM, ghrelin, OXA ve HMWA ölçümü için tüm katılımcılardan 5 ml. venöz kan alınmıştır. Biyokimya tüplerine alınan kanlar hızla laboratuvara gönderilmiştir. Ardından 5000 devir hızında 3' santrifüj edilip serumları 2-3 kısım halinde eppendorf tüplerine ayrılmıştır. Örnekler analiz gününe kadar -80 °C de derin dondurucuda saklanmıştır. Tüm örnekler tek seferde çalışılmıştır.

Human ADM (Mybiosource, USA), Human Ghrelin (AssayMax, USA), Human OXA (Mybiosource, USA), Human HMWA (Quantikine, USA) Elisa kitleri ile yapılan çalışmada öncelikle toplanan bütün örnekler ve kitler oda sıcaklığına getirilmiştir. Çalışmada kullanılan kitlerin standart ve kimyasalları hazırlandıktan sonra plakta bulunan kuyucuklara standart ve örnekler konulmuştur. Ardından prospektüste anlatılan adımlar izlenerek örneklerin ADM, Ghrelin, OXA ve HMWA konsantrasyonlarına göre renklendirilmesi sağlanmıştır. Renk oluşumu gözlemlendikten sonra 450 nanometrede (nm.) Kayto RT – 2100c Microplate reader kullanılarak kuyucukların absorbans değerleri okunmuş ve sonuçların çıktısı alınmıştır. Bulunan serum absorbans değerleri kullanılarak konsantrasyonlar hesaplanmıştır. Bulunan değerler ADM ve OXA için pikogram/mililitre (pg/ml), ghrelin ve HMWA için için nanogram/mililitre (ng/ml) birimleri şeklindedir.

Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

İstatistiksel değerlendirmeler “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0” paket programında yapılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, medyan (en küçük ve en büyük değerler) ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare analizi, sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler ise Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi (p) 0.05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma grubu 18- 60 yaş aralığında DEHB tanılı 42 erişkin ile bu vakalarla yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 46 sağlıklı bireyden oluşmaktadır.

SOSYODEMOGRAFİK VERİLER

Çalışmaya alınan DEHB tanılı kişilerin yaş ortalaması 25.04 ± 5.74 (18-43) yıl, kontrol grubunun 26.21 ± 4.00 (18-40) yıl olarak bulunmuştur.

DEHB grubunun %42.9'u (n=18) kadın, %57.1'i (n=24) erkek, kontrol grubunun %47.8'si (n=22) kadın, %52.2'si (n=24) erkektir.

Gruplar arası yaş ortalaması, cinsiyet dağılımı, alkol kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Her iki grup en çok bekar (DEHB grubunda %81, kontrol grubunda %71.7 oranında) ve orta gelir düzeyinde (DEHB grubunda %52.4, kontrol grubunda %63 oranında) olan kişilerden oluşmaktadır. DEHB grubundaki kişilerin % 54.8'si (n=23) öğrenci, %38.1'i (n=16) memur iken kontrol grubundaki kişilerin %52.2'si (n=24) memur, %41.3'ü (n=19) öğrencidir. Her iki grupta da ilkökul ve ortaokul mezunu bulunmamakta olup gruplar en çok üniversite mezunu kişilerden (vaka grubunda %78.6, hasta grubunda %89.1 oranında) oluşmaktadır. Eğitim süresi kontrol grubundakilerde (17.52 ± 1.92) (12-20 yıl) DEHB grubundakilere (16.21 ± 2.39) (11-21 yıl) göre anlamlı olarak yüksek ($p=0.001$) bulunmuştur.

DEHB grubundaki kişilerin %45.2'si (n=19) alkol, %50'si (n=21) sigara kullanırken, kontrol grubundaki kişilerin %39.1'i (n=18) alkol, %21.7'si (n=10) sigara kullanmaktadır. DEHB grubundaki kişilerin sigara kullanma oranı kontrol grubundaki kişilere göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0.006$). DEHB grubundaki kişilerde otoriteyle sorun yaşama ($p=0.006$) ve sözel- fiziksel saldırganlık davranış sıklığı ($p=0.003$) kontrol grubundakilere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışma Grubunun Sosyodemografik Özellikleri

		DEHB n= 42	Kontrol n=46	P
Yaş Ortalaması ± SS (min - max) (dk.)		25.04 ± 5.74 (18 - 43)	26.21 ± 4.00 (18 - 40)	0.054 ‡
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	18 (%42.9)	22 (%47.8)	0.64 δ
	Erkek	24 (%57.1)	24 (52.2)	
Medeni Durum	Bekar	34 (%81)	33 (%71.7)	δ
	Evli	8 (% 19)	13 (% 28.3)	
Eğitim Durumu	Lise	6 (%14.3)	5 (%10.9)	δ
	Yüksekokul	3 (%7.1)	0	
	Üniversite	33 (%78.6)	41 (%89.1)	
Meslek	İşçi	1 (%2.4)	2 (% 4.3)	δ
	Memur	16 (%38.1)	24 (% 52.2)	
	Ev hanımı	0	1 (%2.2)	
	Öğrenci	23 (%54.8)	19 (% 41.3)	
	Serbest	2 (%4.8)	0	
Gelir	Üst	0	1 (%2.2)	δ
	Orta	22 (%52.4)	29 (%63)	
	Alt	20 (%47.6)	16 (%34.8)	
Sigara	Var	21 (%50)	10 (%21.7)	0.006* δ
	Yok	21 (%50)	36 (%78.3)	
Alkol	Var	19 (%45.2)	18 (% 39.1)	0.56 δ
	Yok	23 (%54.8)	28 (%60.9)	
Saldırganlık sıklığı	Hiç	22 (%52.4)	33 (%71.7)	0.003* δ
	Nadir	14 (%33.3)	13 (%28.3)	
	Sık	6 (%14.3)	0	
Otoriteyle sorun yaşama sıklığı	Hiç	10 (%23.8)	22 (%47.8)	0.006* δ
	Nadir	20 (%47.6)	22 (%47.8)	
	Sık	12 (%28.6)	2 (%4.3)	
Eğitim süresi ±SS (min - max) (yıl)		(16.21± 2.39) (11-21)	(17.52±1.92) (12-20)	0.001* ‡

SS: Standart sapma; n: Birey sayısı; *p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; ‡: Mann- Whitney U testi; δ: Ki- kare testi

Çalışmaya alınan 42 erişkin DEHB tanılı kişinin 19'u (%45.2) dikkat eksikliğinin ön planda olduğu tip ve 23'ü (%54.8) bileşik tip tanısı almıştır. Çalışmamızda hiperaktivite ve dürtüselliğin ön planda olduğu tip tanısı alan kişi olmamıştır. Cinsiyete göre DEHB alt tipler değerlendirildiğinde; hem kadınlarda (%55.6) hem de erkeklerde (54.2%) en sık bileşik tip saptanmıştır. Dikkat eksikliğinin ön planda olduğu tipin de (%57.9) bileşik tipin (%56.5) de en sık erkeklerde olduğu bulunmuştur ($p>0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Cinsiyete Göre DEHB Alt Tipleri

			Cinsiyet		Total
			Kadın	Erkek	
DEHB Alt Tipleri	Dikkat Eksikliği	n	8	11	19
		Tanı %	%42,1	%57,9	%100,0
		Cinsiyet %	%44,4	%45,8	%45,2
	Bileşik	n	10	13	23
		Tanı %	%43,5%	%56,5	%100,0
		Cinsiyet %	%55,6	%54,2	%54,8
Total	n	18	24	42	
	Tanı %	%42,9	%57,1	%100,0	
	Cinsiyet %	%100,0	%100,0	%100,0	

n: Birey sayısı; * $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı farklılık; δ : Ki- kare testi

Grupların spor yapma, uyku ve yeme davranışı özelliklerine bakıldığında; her iki gruptaki kişiler de en sık oranda 6-8 saat arasında uyumaktadırlar ($p>0.05$). Kontrol grubuna göre DEHB tanılı kişilerin anlamlı oranda uykuları daha düzensizdir ($p=0.000$) ve gün içinde daha fazla uyku hali ve/veya uyuklamaları olmaktadır ($p=0.001$).

Her iki gruptaki kişiler çay ve kahveyi sık oranda içmektedir, düzenli spor yapmamakta ancak gruplar arasında bu sıklıklar arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Enerji içeceği tüketimi DEHB tanılı kişilerde kontrol grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur ($p=0.006$).

Kontrol grubundakilerin %82.6'sı, DEHB grubundakilerin %64.3'ü iştahını normal olarak belirtmiştir. Yeme davranışları incelendiğinde; DEHB grubundaki kişiler kontrol grubundakilere göre anlamlı oranda; daha az sıklıkta kahvaltı yapmaktadır ($p=0.04$), ayrıca bu kişilerin akşam yemeğinden sonra daha sıklıkla yeme davranışı ($p=0.000$) ve daha fazla gece yeme alışkanlığı bulunmaktadır ($p=0.006$). Gece uyanıp yeme davranışı her iki grupta da sıklıkla bulunmamaktadır ancak klinik olarak DEHB grubundaki kişiler, kontrol grubundakilere göre daha sıklıkla gece uyanıp yeme davranışının olduğunu belirtmiştir. Yeme sonrası suçluluk hissi değerlendirildiğinde ise kontrol grubundaki kişilerin, DEHB grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan oranda yeme sonrası daha az suçluluk hissettiği belirlenmiştir ($p>0.05$). DEHB grubundakiler kontrol grubundakilere göre anlamlı olmayan oranda daha sıklıkla diyet yapmaktadır ($p>0.05$). Yeme hızını, DEHB grubundakiler genelde hızlı (%45.2), kontrol grubundakiler ise orta hızda (%45.7) - hızlı (%45.7) olarak ifade etmiştir ($p>0.05$). Akşam yemeğini DEHB grubundakiler (20.16 ± 14.15) kontrol grubundakilere (21.95 ± 7.99) göre anlamlı olarak daha hızlı yemektedir ($p=0.36$) (Tablo 3).

Tablo 3. Çalışma Grubunun Spor yapma, Uyku ve Yeme Davranışı Özellikleri

		DEHB n (%)	Kontrol n (%)	P
Uyku miktarı	5 saat veya altı	3 (%7.1)	2 (%4.3)	δ
	6-8 saat	35 (%83.3)	43 (%93.5)	
	9 saat veya üzeri	4 (%9.5)	1 (%2.2)	
Uyku düzeni	Düzenli	18 (%42.9)	38 (%82.6)	0.000* δ
	Düzensiz	24 (%57.1)	8 (%17.4)	
Gün içi uyku hali/ Uyuma	Var	29 (%69)	15 (%32.6)	0.001* δ
	Yok	13 (%31)	31 (%67.4)	
Kahve	Var	32 (%76.2)	42 (%91.3)	0.53 δ
	Yok	10 (23.8)	4 (8.7)	
Çay	Var	38 (%90.5)	44 (%95.7)	0.41 δ
	Yok	4 (%9.5)	2 (%4.3)	
Enerji içeceği	Var	9 (%21.4)	1 (%2.2)	0.006* δ
	Yok	33 (%78.6)	45 (%97.8)	
Düzenli spor	Var	10 (%23.8)	10 (%21.7)	0.81 δ
	Yok	32 (%76.2)	36 (%78.3)	
İştah	Az	4 (%9.5)	1 (%2.2)	δ
	Normal	27 (%64.3)	38 (%82.6)	
	Çok	11 (%26.2)	7 (%15.2)	
Kahvaltı	Var	16 (%38.1)	27 (%58.7)	0.04* δ
	Bazen	16 (%38.1)	16 (%34.8)	
	Yok	10 (%23.8)	3 (%6.5)	
Akşam yemekten sonra yeme	Var	25 (%59.5)	7 (%15.2)	0.000* δ
	Bazen	13 (%31)	26 (%56.5)	
	Yok	4 (%9.5)	13 (%28.3)	
Gece yeme alışkanlığı	Var	23 (%54.8)	12 (%26.1)	0.006* δ
	Yok	19 (%45.2)	34 (%73.9)	
Uyanıp yeme	Var	2 (%4.8)	1 (%2.2)	δ
	Bazen	6 (%14.3)	2 (%4.3)	
	Yok	34 (%81)	43 (%93.5)	
Yeme sonrası suçluluk hissi	Var	8 (%19)	7 (%15.2)	0.59 δ
	Bazen	12 (%28.6)	10 (%21.7)	
	Yok	22 (%52.4)	29 (%63)	
Diyet	Var	9 (%21.4)	3 (%6.5)	0.12 δ
	Bazen	15 (%35.7)	19 (%41.3)	
	Yok	18 (%42.9)	24 (%52.2)	
Yeme hızı	Yavaş	6 (%14.3)	4 (%8.7)	0.69 δ
	Orta	17 (%40.5)	21 (%45.7)	
	Hızlı	19 (%45.2)	21 (%45.7)	
Akşam yemek ortalama süresi\pm SS (min- max) (dk.)		20.16 \pm 14.15 (5-80)	21.95 \pm 7.99 (10-45)	0,036* \yen

SS: Standart sapma; n: Birey sayısı; *p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık;
 \yen : Mann- Whitney U testi; δ : Ki- kare testi

DEHB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak; öyküde psikiyatrik hastalık ve psikiyatrik ilaç kullanımı ile ailede psikiyatrik hastalık ve psikiyatrik ilaç kullanım öyküsü, ayrıca çocuk psikiyatrisine başvuru öyküsü daha sık saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 4).

Çalışmamıza dahil edilen 42 erişkin DEHB tanısı alan kişinin 4'ü (%9.5) aynı zamanda depresif bozukluk, 5'i (%11.9) anksiyete bozukluğu tanısı almıştır. DEHB tanılı gruptan 5 kişinin tarafımıza başvurusu öncesinde sertralin, fluoksetin, trazodon ve ketiyapin kullanımları bulunmaktadır.

Tablo 4. Çalışma Gruplarının Psikiyatrik Özgeçmiş ve Soygeçmiş Bilgileri

		DEHB n (%)	Kontrol n (%)	P
Öyküde Psikiyatrik Hastalık	Var	26 (%61.9)	2 (%4.3)	0.000* δ
	Yok	16 (%38.1)	44 (%95.7)	
Öyküde Psikiyatrik İlaç Kullanımı	Var	24 (%57.1)	2 (%4.3)	0.000* δ
	Yok	18 (%42.9)	44 (%95.7)	
Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü	Var	21 (%50)	8 (%17.4)	0.001* δ
	Yok	21 (%50)	38 (%82.6)	
Ailede Psikiyatrik İlaç Kullanım Öyküsü	Var	20 (%47.6)	8 (%17.4)	0.002* δ
	Yok	22 (%52.4)	38 (%82.6)	
Çocuk Psikiyatri Başvuru Öyküsü	Var	9 (%21.4)	1 (%2.2)	0.006* δ
	Yok	33 (%78.6)	45 (%97.8)	

n: Birey sayısı; * $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı farklılık; δ : Ki- kare testi

BİYOKİMYASAL VERİLER

DEHB tanılı kişilerde kontrollere göre; serum ADM ve HMWA düzeyleri, anlamlı oranda yüksek saptanırken ($p=0.0001$), OXA ve ghrelin ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde yüksek bulunmuştur ($p>0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. DEHB ve kontrol grubunda serum ADM, ghrelin OXA, HMWA düzeyleri

	DEHB	Kontrol	
	Ortalama \pm SS	Ortalama \pm SS	P
	Medyan (min - maks)	Medyan (min - maks)	
ADM	630,07 \pm 301,2 685,7 (158,83 - 1154,23)	139,98 \pm 126,2 107,26 (33,06 - 724,57)	0,0001*¥
Ghrelin	574,16 \pm 256,24 479,73 (171,23 - 1039,35)	451,92 \pm 152,66 437,54 (139,88 - 771,26)	0,071¥
OXA	128,24 \pm 195,05 45,25 (10,48 - 893,06)	81,1 \pm 48,48 72,01 (15,05 - 226,87)	0,115¥
HMWA	32,19 \pm 23,56 30,74 (1,63 - 89,95)	11,69 \pm 16,05 6,69 (3,78 - 87,33)	0,0001*¥

SS: Standart sapma; * $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı farklılık; ¥ Mann Whitney U testi

DEHB ve kontrol grubunda psikiyatrik komorbiditeyle biyokimyasal moleküller arasındaki ilişki incelendiğinde; kontrol grubunda psikiyatrik komorbiditesi olan ve olmayan DEHB'lilere göre, ADM ve HMWA istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük ($p=0.0001$), OXA ve ghrelin ise anlamlı olmayan düzeyde düşük ($p>0.05$) bulunmuştur (Tablo 6).

Tablo 6. Komorbidite açısından DEHB ve kontrol grubunda serum ADM, ghrelin, OXA, HMWA düzeyleri

	DEHB	DEHB+	Kontrol	
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
	Medyan	Medyan	Medyan	P
	(min - maks)	(min- maks)	(min - maks)	
ADM	638,68 ± 310,3 704,63 (158,83- 1154,23)	598,48 ± 279,97 578 (212,19- 1005,23)	139,98 ± 126,2 107,26 (33,06-724,57)	0,0001*ζ
Ghrelin	563,51 ± 268,3 446,03 (171,23- 1039,35)	613,2 ± 215,37 555,45 (324,28- 1017,26)	451,92 ± 152,66 437,54 (139,88- 771,26)	0,082 ζ
OXA	135,37 ± 205,95 45,25 (16,09 - 893,06)	102,09 ± 155,99 42,21 (10,48 - 482,2)	81,1 ± 48,48 72,01 (15,05 - 226,87)	0,202 ζ
HMWA	29,86 ± 24,11 27,88 (1,63 - 89,95)	40,69 ± 20,4 39,87 (17,11 - 75,08)	11,69 ± 16,05 6,69 (3,78 - 87,33)	0,0001*ζ

SS: Standart sapma; DEHB+: komorbid psikiyatrik hastalığı olan DEHB tanılı grup; ζ: Kruskal Wallis Testi; * $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı farklılık

DEHB alt grupları ile kontrol grubunda serum ADM, ghrelin, OXA, HMWA düzeyleri incelendiğinde; OXA düzeyi, bileşik tip DEHB tanılı alt grupta diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük bulunurken (p=0.005) ADM ve HMWA düzeyleri, kontrol grubunda diğer gruplara göre anlamlı oranda daha düşük saptanmıştır (p=0.0001). Dikkat eksikliği ön planda olan tip DEHB tanılı alt grupta bileşik tip alt gruba göre ise ADM (p>0.05) ve OXA (p=0.013) düzeylerinin daha yüksek, ghrelin ve HMWA düzeylerinin ise daha düşük (p>0.05) olduğu gözlenmiştir (Tablo 7).

Tablo 7. DEHB alt grupları ile kontrol grubunda serum ADM, ghrelin, OXA, HMWA düzeyleri

	Dikkat Eksikliği	Bileşik	Kontrol	
	Ortalama ± SS Medyan (min - maks)	Ortalama ± SS Medyan (min - maks)	Ortalama ± SS Medyan (min - maks)	P
ADM	635,31 ± 281,98 722,4 (158,83 - 1010,56)	625,73 ± 322,45 666,77 (212,19 - 1154,23)	139,98 ± 126,2 107,26 (33,06 - 724,57)	0,0001* ζ
Ghrelin	530,36 ± 259,03 440,43 (250,16 - 1031,96)	610,34 ± 253,85 549,17 (171,23 - 1039,35)	451,92 ± 152,66 437,54 (139,88 - 771,26)	0,074 ζ
OXA	188,72 ± 252,17 73,71 (10,48 - 893,06)	78,27 ± 114,46 29,66 (12,49 - 482,2)	81,1 ± 48,48 72,01 (15,05 - 226,87)	0,005* ζ
HMWA	28,17 ± 20,28 27,88 (1,63 - 89,95)	35,5 ± 25,94 31,89 (4,67 - 89,33)	11,69 ± 16,05 6,69 (3,78 - 87,33)	0,0001* ζ

SS: Standart sapma, *p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; ζ: Kruskal Wallis Testi

Gruplarda cinsiyete göre serum ADM, OXA, ghrelin, HMWA düzeyleri incelendiğinde; her iki grupta da ADM, ghrelin ve OXA düzeylerinde cinsiyetlere göre anlamlı farklılık saptanmamış ($p>0.05$), HMWA ise kadınlarda erkeklere göre hem DEHB grubunda ($p=0.018$) (Tablo 8) hem de kontrol grubunda ($p=0.001$) (Tablo 9) anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Tablo 8. Cinsiyete göre DEHB grubunun serum ADM, ghrelin, OXA, HMWA düzeyleri

	Kadın (n=18)	Erkek (n=24)	P
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
	Medyan (min - maks)	Medyan (min - maks)	
ADM	652,5 ± 315,55 665,64 (158,83 - 1132,27)	613,2 ± 295,7 685,7 (194,2 - 1154,23)	0,681 ($t=0,415$) £
Ghrelin	571,8 ± 240,39 485,53 (278,02 - 1017,26)	575,9 ± 272,62 479,73 (171,23 - 1039,35)	0,949 ($z=-0,064$) €
OXA	113,9 ± 164,24 46,63 (10,48 - 568,73)	138,9 ± 218,17 39,73 (12,49 - 893,06)	0,819 ($z=-0,229$) €
HMWA	40,23 ± 23,14 35,83 (13,08 - 89,33)	26,15 ± 22,47 20,11 (1,63 - 89,95)	0,018* ($z=-2,364$) €

SS: Standart sapma; * $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı farklılık; €: Mann Whitney U testi; £: İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi

Tablo 9. Cinsiyete göre kontrol grubunun serum ADM, ghrelin, OXA, HMWA düzeyleri

	Kadın (n=22)	Erkek (n=24)	P
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
	Medyan (min - maks)	Medyan (min - maks)	
ADM	144,93 ± 138,59 117,59 (49,08 - 724,57)	135,43 ± 116,53 103,54 (33,06 - 620,04)	0,8 ($z=-0,253$) €
Ghrelin	474,57 ± 154,68 500,52 (201,02 - 771,26)	431,16 ± 151,04 408,57 (139,88 - 764,44)	0,341 ($t=0,963$) £
OXA	78,52 ± 57,25 62,22 (15,05 - 226,87)	83,47 ± 39,91 74,39 (33,95 - 181,89)	0,301 ($z=-1,034$) €
HMWA	17,38 ± 21,77 10,21 (4 - 87,33)	6,48 ± 3,49 6,08 (3,78 - 20,28)	0,001* ($z=-3,266$) €

SS: Standart sapma; * $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı farklılık; €: Mann Whitney U testi; £: İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi

Grupların sigara içme durumuna göre serum ADM, ghrelin, OXA, HMWA düzeyleri incelendiğinde; DEHB grubunda; sigara içenlerde istatistiksel olarak anlamlı olmayan oranda ghrelin ve HMWA düzeylerinin daha yüksek ($p>0.05$), ADM ve OXA düzeylerinin ise daha düşük olduğu bulunmuştur ($p>0.05$) (Tablo 10). Kontrol grubunda ise; sigara içenlerde OXA düzeyi anlamlı oranda düşük iken ($p=0.015$) ADM, ghrelin ve HMWA düzeyleri anlamlı olmayan oranda düşük saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 11).

Tablo 10. Sigara içme durumuna göre DEHB grubunun serum ADM, ghrelin, OXA, HMWA düzeyleri

	Sigara var (n=21)	Sigara yok (n=21)	P
	Ortalama \pm SS Medyan (min - maks)	Ortalama \pm SS Medyan (min - maks)	
ADM	566,3 \pm 331,81 553,21 (194,21 - 1132,27)	693,83 \pm 259,51 747,48 (158,83 - 1154,23)	0,213 (z=-1,245) €
Ghrelin	619,29 \pm 285,44 549,17 (171,23 - 1039,35)	529,02 \pm 221,01 446,03 (254,24 - 1017,26)	0,385 (z=-0,868) €
OXA	97,18 \pm 132,4 41,61 (12,49 - 568,73)	159,3 \pm 241,73 45,25 (10,48 - 893,06)	0,571 (z=-0,566) €
HMWA	35,38 \pm 24,81 31,89 (4,67 - 89,95)	28,99 \pm 22,38 26,8 (1,63 - 89,33)	0,421 (z=-0,805) €

SS: Standart sapma; * $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı farklılık; €: Mann Whitney U testi

Tablo 11. Sigara içme durumuna göre kontrol grubunun serum ADM, ghrelin, OXA, HMWA düzeyleri

	Sigara var (n=10)	Sigara yok (n=36)	P
	Ortalama \pm SS Medyan (min - maks)	Ortalama \pm SS Medyan (min - maks)	
ADM	107,01 \pm 52,96 96,66 (33,06 - 206,41)	149,14 \pm 139,14 110,93 (42,85 - 724,57)	0,454 (z=-0,759) €
Ghrelin	423,55 \pm 117,29 424,3 (270,21 - 578,75)	459,8 \pm 161,66 445,11 (139,88 - 771,26)	0,513 (t=-0,66) £
OXA	51,01 \pm 19,12 44,36 (28,53 - 80,95)	89,46 \pm 50,96 73,37 (15,05 - 226,87)	0,015* (z=-2,397) €
HMWA	9,42 \pm 7,39 7,08 (3,95 - 28,19)	12,33 \pm 17,76 6,69 (3,78 - 87,33)	0,865 (z=-0,186) €

SS: Standart sapma; * $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı farklılık; €: Mann Whitney U testi; £: İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi

DEHB tanılı kişilerin Vücut Ağırlığı (VA), VKİ ölçüm değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan oranda ($p>0.05$), bel çevresi ise anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur ($p=0.042$). sTA ve dTA ölçüm değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 12).

Tablo 12. DEHB ve kontrol grubunun boy, VA, bel çevresi, VKİ, sTA, dTA ölçüm değerleri

	DEHB	Kontrol	P
	Ortalama \pm SS Medyan (min - maks)	Ortalama \pm SS Medyan (min - maks)	
Boy	170,7 \pm 9,49	170,11 \pm 8,23	0,754 α
	171,5 (154 - 192)	169,5 (153 - 187)	
VA	73,05 \pm 17,72	67,51 \pm 14,23	0,167 δ
	70,65 (48,85 - 129,4)	63 (48,3 - 108)	
Bel Çevresi	85,86 \pm 12,52	80,61 \pm 11,3	0,042* α
	84,5 (66 - 118)	80 (63 - 109)	
VKİ	24,8 \pm 4,23	23,15 \pm 3,45	0,071 δ
	24,19 (19,08 - 39,5)	22,12 (17,72 - 31,56)	
sTA	109,36 \pm 19,28	107,83 \pm 12,59	0,364 δ
	110 (13 - 150)	110 (80 - 130)	
dTA	72,14 \pm 11,22	68,15 \pm 9,74	0,119 δ
	70 (60 - 100)	70 (50 - 90)	

SS: Standart sapma; VA: Vücut ağırlığı; * $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı farklılık; α : iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi; δ : Mann Whitney U test

Grupların cinsiyetlere göre bel çevresi ve VKİ'leri değerlendirildiğinde; erkeklerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Kadınlarda ise DEHB grubunda kontrollere göre VKİ değeri istatistiksel olarak anlamlı olmayan ölçüde yüksek ($p>0.05$) ve bel çevresi anlamlı oranda yüksek saptanmıştır ($p=0.024$) (Tablo 13).

Tablo 13. DEHB ve kontrol grubunun cinsiyete göre bel çevresi, VKİ ölçüm değerleri

	DEHB	Kontrol	P
	Ortalama \pm SS Medyan (min - maks)	Ortalama \pm SS Medyan (min -maks)	
Kadın	Bel Çevresi	78,28 \pm 9,02 77 (66 - 98)	72,55 \pm 6,37 72,5 (63 - 86) 0.024* α
	VKİ	23,23 \pm 3,16 22,98 (19,08 - 29,17)	21,14 \pm 2,45 20,98 (17,72 - 29,48) 0.062 δ
Erkek	Bel Çevresi	91,54 \pm 11,86 89,5 (74 - 118)	88 \pm 9,68 88 (68 - 109) 0.263 α
	VKİ	25,98 \pm 4,61 24,94 (19,88 - 39,5)	24,99 \pm 3,23 24,49 (18,73 - 31,56) 0.394 α

SS: Standart sapma, * $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı farklılık; α : iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi; δ : Mann Whitney U test

DEHB ve kontrol grupları VKİ ölçümlerine göre zayıflık, fazla kiloluluk ve obezitenin sınıflandırılmasına göre incelendiğinde; fazla kilolu ve obez olan kişiler (VKİ \geq 25) DEHB grubunda (%42.9) kontrollere (%21.7) göre anlamlı oranda daha fazla bulunmaktadır (p=0.034) (Tablo 14).

Tablo 14. DEHB ve kontrol grubunun VKİ ölçümlerine göre zayıf, fazla kilo ve obezitenin sınıflandırılması

VA Durumu (VKİ-kg/m ²)	DEHB	Kontrol	Total	P	
VKİ < 25	n	24	36	60	0.034* δ
	% VKİ grup içi	40,0%	60,0%	100,0%	
	% Grup içi	57,1%	78,3%	68,2%	
VKİ \geq 25	n	18	10	28	
	% VKİ grup içi	64,3%	35,7%	100,0%	
	% Grup içi	42,9%	21,7%	31,8%	
Total	n	42	46	88	
	% VKİ grup içi	47,7%	52,3%	100,0%	
	% Grup içi	100,0%	100,0%	100,0%	

n: Birey sayısı; *p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; δ : Ki- kare testi

Gruplar arasında kan glukoz, insülin, TK, LDL, VLDL, TG, HDL düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 15).

Tablo 15. DEHB ve kontrol grubunun kolesterol parametreleri, glukoz ve insülin düzeyleri

	DEHB	Kontrol	P
	Ortalama \pm SS Medyan (min - maks)	Ortalama \pm SS Medyan (min - maks)	
Glukoz	87,74 \pm 6,16	87 \pm 7,78	0,25 δ
	88,5 (77 - 101)	85,5 (74 - 118)	
İnsülin	12,82 \pm 9,35	10,82 \pm 10,93	0,134 δ
	9,34 (4,58 - 54,16)	8,28 (3,46 - 76,15)	
TK	171,83 \pm 34,96	169,33 \pm 31,35	0,724 α
	168 (109 - 249)	171,5 (113 - 279)	
LDL	98,79 \pm 32,5	94,93 \pm 25,57	0,943 δ
	92,5 (54 - 184)	92,5 (43 - 157)	
VLDL	19,62 \pm 9,06	20,57 \pm 20,2	0,205 δ
	16 (8 - 44)	15 (7 - 128)	
TG	98 \pm 45,39	91,41 \pm 64,36	0,114 δ
	81,5 (39 - 221)	72 (11 - 398)	
HDL	53,43 \pm 14,99	57,74 \pm 16,37	0,123 δ
	48,5 (35 - 89)	56 (24 - 106)	

SS: Standart sapma, * $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı farklılık; δ : Mann Whitney U test; α : iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi

DEHB ve kontrol grupları için Yeme Tutum Testi, Turgay Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite, ASRS, Wender Utah Derecelendirme, Barrat Dürtüsellik, Hamilton Depresyon Değerlendirme ve Hamilton Anksiyete Değerlendirme ölçekleri ile elde edilen veriler Tablo 16’te özetlenmiştir.

Tablo 16. DEHB ve kontrol grubunda çalışmada kullanılan ölçeklerin puanları

	DEHB	Kontrol	P
	Ortalama ± SS Medyan (Min - Maks)	Ortalama ± SS Medyan (Min - Maks)	
Turgay Dikkat eksikliği	17,24 ± 4,49 16 (7 - 27)	5,76 ± 3,5 6 (0 - 12)	0,0001* δ
Turgay Hiperaktivite/impulsivite	11,71 ± 5,64 11 (2 - 23)	3,76 ± 3,59 3 (0 - 13)	0,0001* δ
Turgay DEB/DEHB ilişkili özellikler	39,05 ± 14,89 38,5 (16 - 73)	15,17 ± 9 13,5 (0 - 34)	0,0001* α
ASRS	41,9 ± 8,78 40 (26 - 63)	18,89 ± 9,8 17 (3 - 42)	0,0001* α
Barrat	73,52 ± 10,67 72,5 (54 - 103)	55 ± 8,93 54,5 (35 - 83)	0,0001* α
WUDÖ	38,38 ± 17,34 41 (6 - 78)	12,3 ± 10,75 8,5 (0 - 50)	0,0001* δ
HamD	5,52 ± 5,17 4 (0 - 21)	2,02 ± 2,49 1 (0 - 10)	0,0001* δ
HamA	10,55 ± 7,1 7 (3 - 28)	5,52 ± 5,44 4 (0 - 22)	0,0001* δ
YTT	16,14 ± 8,28 14,5 (3 - 38)	12,85 ± 6,58 11 (4 - 31)	0,023* δ

SS: Standart sapma; *p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; α: iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi; δ: Mann Whitney U test

DEHB ve kontrol gruplarının moleküller ile VA, bel çevresi, VKİ, sTA, dTA ölçümleri ve kan glukoz, insülin, kolestesterol parametreleri (TK, LDL, VLDL, TG, HDL) düzeylerinin korelasyonları incelendiğinde; ADM'nin her iki grupta da herhangi bir korelasyonu bulunmamaktadır. Kontrollerde ghrelin ile bel çevresi ($r=0.296$, $p=0.046$) ve VKİ ($r=0.306$, $p=0.039$) arasında, DEHB grubundakilerde ise sTA ($r=0.515$, $p=0.000$) ve dTA ($r=0.415$, $p=0.006$) ile arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Kontrollerde OXA ile insülin ($r=0.311$, $p=0.036$), VLDL ($r=0.329$, $p=0.026$), TG ($r=0.298$, $p=0.044$) düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunurken DEHB grubunda herhangi bir anlamlı düzeyde korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$). Kontrol ve DEHB gruplarında HMWA ile vücut ağırlığı (sırasıyla $r=0.459$, $p=0.001$; $r=0.370$, $p=0.016$), bel çevresi (sırasıyla $r=0.380$, $p=0.009$; $r=0.414$, $p=0.006$), VKİ (sırasıyla $r=0.360$, $p=0.014$; $r=0.343$, $p=0.026$) arasında negatif, ayrıca HDL (sırasıyla $r=0.334$, $p=0.023$; $r=0.544$, $p=0.000$) arasında pozitif korelasyon bulunurken sadece DEHB grubundakilerde sTA ($r=0.369$, $p=0.016$) ve dTA ($r=0.490$, $p=0.001$) ile arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir (Tablo 17).

Tablo 17. DEHB ve kontrol gruplarının moleküller ile VA, bel çevresi, VKİ, sTA, dTA ölçümleri ve kolesterol parametreleri, glukoz, insülin düzeylerinin korelasyonları

		DEHB				Kontrol			
		ADM	Ghrelin	OXA	HMWA	ADM	Ghrelin	OXA	HMWA
sTA	r	.041	-,515**	.023	-,369*	-.151	-.087	.111	-.163
	p	.796	.000	.887	.016	.317	.565	.463	.279
dTA	r	.011	-,415**	-.189	-,490**	-.027	-.071	.055	-.080
	p	.946	.006	.230	.001	.858	.637	.717	.597
VA	r	-.070	.088	.136	-,370*	-.080	-.197	-.149	-,459**
	p	.659	.581	.389	.016	.597	.189	.322	.001
BÇ	r	-.123	-.033	.140	-,414**	-.091	-,296*	-.204	-,380**
	p	.437	.837	.378	.006	.547	.046	.173	.009
VKİ	r	-.052	.092	.147	-,343*	-.129	-,306*	-.167	-,360*
	p	.742	.561	.351	.026	.393	.039	.266	.014
Glukoz	r	-.051	-.033	.202	-.128	.020	.000	-.235	.085
	p	.750	.836	.199	.418	.893	.998	.117	.573
İnsülin	r	-.122	.017	.115	-.130	.215	-.071	-,311*	-.122
	p	.441	.914	.467	.411	.152	.640	.036	.421
TK	r	.081	-.175	.137	.009	.008	.034	-.288	-.031
	p	.612	.267	.387	.957	.958	.824	.052	.839
LDL	r	-.012	-.138	.136	-.180	-.151	.084	-.242	-.052
	p	.938	.382	.391	.254	.315	.580	.105	.733
VLDL	r	.055	-.055	.280	-.258	.141	-.007	-,329*	-.184
	p	.732	.729	.073	.099	.349	.962	.026	.220
TG	r	.042	-.049	.289	-.256	.123	-.069	-,298*	-.124
	p	.789	.759	.063	.102	.415	.647	.044	.411
HDL	r	.126	.043	-.132	,544**	.055	.226	.125	,334*
	p	.427	.788	.406	.000	.716	.131	.408	.023

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı korelasyon; Spearman korelasyon analizi

DEHB ve kontrol grubunda serum ADM, ghrelin, OXA, HMWA düzeylerinin ölçek puanları ile korelasyonları incelendiğinde; kontrol grubundakilerde ghrelinin Turgay Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeğindeki hiperaktivite/impulsivite puanı ile arasında negatif korelasyon ($r=0.362$, $p=0.013$), DEHB tanılı kişilerde OXA ile Turgay Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeğindeki dikkat eksikliği puanı arasında negatif korelasyon ($r=0.356$, $p=0.021$) saptanmıştır. Ayrıca gruplarda ADM ve HMWA düzeyleri ile herhangi bir ölçek puanlaması arasında anlamlı oranda korelasyon bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 18).

Tablo 18. DEHB ve kontrol grubunda moleküllerin ölçek puanları ile korelasyonları

		DEHB				Kontrol			
		ADM	Ghrelin	OXA	HMWA	ADM	Ghrelin	OXA	HMWA
Turgay Dikkat eksikliği	r	.047	-.055	-,356*	.084	-.171	-.042	.063	.166
	p	.765	.732	.021	.598	.257	.780	.677	.271
Turgay Hiperakt./impulsivite	r	.100	-.176	-.185	-.034	-.249	-,362*	.074	.109
	p	.530	.265	.240	.830	.095	.013	.626	.471
Turgay DEHB ilişkili öz.	r	-.131	-.071	-.128	-.039	-.254	-.032	-.106	.238
	p	.408	.656	.421	.805	.089	.835	.485	.111
Turgay Toplam	r	-.078	-.130	-.225	-.034	-.260	-.115	-.017	.204
	p	.624	.412	.153	.833	.081	.447	.911	.175
ASRS	r	.058	.099	-.246	.172	-.275	-.219	.086	.175
	p	.714	.532	.116	.276	.065	.144	.571	.245
Barrat	r	.129	-.019	-.244	.148	-.277	-.097	-.099	.243
	p	.416	.905	.120	.351	.062	.520	.512	.104
WUDÖ	r	-.149	.033	.004	.229	-.232	-.178	-.163	.155
	p	.346	.838	.980	.145	.121	.236	.280	.304
HamD	r	-.084	-.167	-.122	-.153	-.180	-.077	.057	.115
	p	.597	.290	.440	.332	.232	.612	.706	.445
HamA	r	.118	.004	.013	.023	-.171	.003	.029	.048
	p	.458	.982	.935	.884	.255	.986	.846	.751
YTT	r	.005	.138	.056	.038	-.099	-.085	.144	.102
	p	.974	.382	.725	.811	.511	.575	.340	.501

* $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı korelasyon; Spearman korelasyon analizi

DEHB ve kontrol gruplarında serum ADM, ghrelin, OXA, HMWA düzeylerinin birbirleri ile korelasyonları incelendiğinde; sadece DEHB tanılı kişilerin serum ghrelin ile ADM düzeyleri arasında negatif korelasyon ($r=0.355$, $p=0.021$) bulunmaktadır (Tablo 19).

Tablo 19. DEHB ve kontrol gruplarında moleküllerin birbirleri ile korelasyonları

		DEHB				Kontrol			
		ADM	Ghrelin	OXA	HMWA	ADM	Ghrelin	OXA	HMWA
ADM	r	1.000	-,355*	-.078	.046	1.000	.154	-.120	-.064
	p		.021	.621	.772		.308	.425	.674
Ghrelin	r	-,355*	1.000	-.045	.253	.154	1.000	-.057	.118
	p	.021		.778	.106	.308		.706	.436
OXA	r	-.078	-.045	1.000	.137	-.120	-.057	1.000	-.118
	p	.621	.778		.386	.425	.706		.435
HMWA	r	.046	.253	.137	1.000	-.064	.118	-.118	1.000
	p	.772	.106	.386		.674	.436	.435	

* $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı korelasyon; Spearman korelasyon analiz

TARTIŞMA

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, dünya genelinde %5.29 prevalans oranında görülen, sıklıkla erişkin dönemde de devam eden, kişide eğitim/ mesleki alanlarda, psikolojik, sosyal sorunlara sebep olabilen multifaktoriyel bozukluktur (1,21). Etiyolojide diğer birçok psikiyatrik bozuklukta olduğu gibi, biyopsikososyal etkenler ortak rol oynamaktadır (11). DEHB gelişimiyle ilişkilendirilen biyolojik mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamış ancak az miktarda biyomarker ilişkili bulunmuştur (483). Çalışmamızda Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ile Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda Eylül 2015 ve Mart 2016 tarihleri arasında, 18-60 yaş aralığında DEHB tanısı alan 42 DEHB tanılı ve tamamen sağlıklı 46 gönüllü bireyden oluşan gruplarda serum ghrelin, ADM, HMWA ve OXA düzeyleri araştırılmıştır.

Çalışmaya alınan DEHB ve kontrol grubu arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Ülkemizde yapılan erişkin DEHB tanılı hastaların yaş ortalamasını $24,05 \pm 6,26$ olarak bulan literatür bilgisine (22) uyumlu olarak çalışmamızda yaş ortalaması DEHB tanılı kişilerde $25,04 \pm 5,74$ (18-43) yıl olarak ayrıca kontrol grubunda da $26,21 \pm 4,00$ (18-40) yıl olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda DEHB ve kontrol grupları arasında cinsiyet açısından da anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). DEHB tanılı erişkinlerde erkek/kadın oranını yaklaşık 1.5/1.0 oranında görüldüğünü bildiren yazın bilgisine (17) uyumlu olarak çalışmamızda erkek/kadın oranı yaklaşık 1.3/1 olarak bulunmuştur. DEHB tanılı kişileri %50-75'inin bileşik tip, %20-30'unun dikkat eksikliğinin ön planda geldiği tip, %15'inin hiperaktivite-dürtüselliğin ön planda geldiği tip olarak belirtilen literatür (484) gibi çalışmamızda da en sık saptanan alt tip bileşik tip (%54.8)'tir, ayrıca dikkat eksikliğinin ön planda geldiği tip %45.2 oranında bulunmuştur ancak hiperaktivite ve dürtüselliğin ön planda olduğu tip tanısı alan kişi olmamıştır. Çalışmamızda dikkat eksikliğinin ön planda olduğu tip oranının toplum genelinden yüksek bulunmasının, DEHB grubumuzun sırasıyla en sık öğrenci (%54.8) ile memurlardan (%38.1) oluşması ve dikkat eksikliği olanların daha fazla yardım arayışı içinde olmaları ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Cinsiyete göre DEHB alt tipler değerlendirildiğinde; erişkin DEHB’de her iki cinsiyette de en sık görülen tipin bileşik tip olduğu literatür bilgisine (17,28) uyumlu olarak, çalışmamızda da hem kadınlarda (%55.6) hem de erkeklerde (54.2%) en sık bileşik tip saptanmıştır ($p>0.05$). Ayrıca hem dikkat eksikliğinin ön planda olduğu (%57.9) hem de bileşik tipin (%56.5) en sık erkeklerde olduğu bulunmuştur ($p>0.05$). Çalışmalarda ise dikkat eksikliğinin ön planda olduğu tipin kızlarda daha sık, hiperaktivite ve dürtüsellüğün ön planda olduğu tipin erkeklerde daha sık olduğu bildirilmektedir (485,486).

Erişkin DEHB tanılı olanların olmayanlara göre eğitim seviyelerinin daha düşük olduğu ve işsizlik oranının daha yüksek olduğu belirtilmektedir (109). Çalışmamızda da bu yazın bilgisine uyumlu şekilde hasta grubundakilerde (16.21 ± 2.39) (11-21 yıl) kontrol grubundakilere (17.52 ± 1.92) (12-20 yıl) göre eğitim süresi istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük ($p=0.001$) saptanmıştır. Bununla birlikte DEHB grubundaki kişilerin % 54.8’si ($n=23$) öğrenci, %38.1’i ($n=16$) memurdur, bu grupta ilkokul ve ortaokul mezunu bulunmamakta olup bu kişiler en çok üniversite mezunu kişilerden (%89.1) oluşmaktadır.

Çalışmamızda DEHB tanılı kişilerde kontrollere göre sigara içme oranı anlamlı olarak ($p=0.006$), alkol kullanım oranı ise anlamlı olmayan oranda yüksek bulunmuştur ($p>0.05$). DEHB ve sigara kullanım ilişkisinin incelendiği çalışmalarda da DEHB olanların daha fazla sigara içtiği ve DEHB’nin patofizyolojisinde nöronal nikotinic Ach reseptörlerini içeren kolinerjik nörotransmisyonun önemli rol oynadığı belirtilmiş (487), başka bir çalışmada da DEHB’lilerin nikotin, alkol ve madde bağımlılığı açısından daha risk altında olduğu bildirilmiştir (116).

Araştırmamızda kontrol grubundaki kişilerin %82.6’sı, DEHB tanılı kişilerin %64.3’ü iştahını normal olarak belirtmiştir. Yeme davranışları incelendiğinde; DEHB grubundaki kişiler kontrol grubundakilere göre anlamlı oranda; daha az sıklıkta kahvaltı yapmakta ($p=0.04$), ayrıca bu kişilerin akşam yemeğinden sonra daha sıklıkla yeme davranışı ($p=0.000$) ve gene bu kişilerin daha fazla gece yeme alışkanlığı bulunmaktadır ($p=0.006$). Gece uyanıp yeme davranışı her iki grupta da sıklıkla bulunmamaktadır ancak klinik olarak DEHB grubundaki kişiler, kontrol grubundakilere göre daha sıklıkla gece uyanıp yeme davranışı olduğunu belirtmiştir.

Yeme sonrası suçluluk hissi değerlendirildiğinde ise kontrol grubundaki kişilerin, DEHB grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan oranda yeme sonrası daha az suçluluk hissettiği belirlenmiştir ($p>0.05$). DEHB grubundakiler kontrol grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan oranda daha sıklıkla diyet yapmaktadır ($p>0.05$). Yeme hızını, DEHB grubundakiler genellikle hızlı (%45.2), kontrol grubundakiler ise orta hızda (%45.7) ya da hızlı (%45.7) olarak belirtmiştir ($p>0.05$). Akşam yemeğini ise DEHB grubundakiler (20.16 ± 14.15) kontrol grubundakilere (21.95 ± 7.99) göre anlamlı olarak daha kısa sürede yemektedir ($p=0.36$). Her iki gruptaki kişiler anlamlı olmayan düzeyde sıklıkla düzenli olarak spor yapmamaktadır ($p>0.05$). Yeme tutum testi puanlaması hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek ($p=0.023$) saptanmıştır. DEHB grubunda fazla kilolu ve obez olan kişiler kontrollere göre anlamlı olarak daha fazla oranda bulunmaktadır ($p=0.034$). DEHB tanılı kişilerin VA, VKİ ölçüm değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan oranda ($p>0.05$), bel çevresi ise anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur ($p=0.042$). Grupların cinsiyetlere göre bel çevresi ve VKİ'leri değerlendirildiğinde; erkeklerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Kadınlarda ise DEHB grubunda kontrollere göre VKİ değeri istatistiksel olarak anlamlı olmayan ölçüde yüksek ($p>0.05$) ve bel çevresi anlamlı oranda yüksek saptanmıştır ($p=0.024$). DEHB'de yeme bozuklukları %9-11 oranlarında görülmektedir (123,124). DEHB'lilerde TYB ve BN sıklığının genel popülasyona göre daha fazla olduğu ve bunun dürtüsel yemeye ilişkili olduğu belirtilmektedir (149,150). Obezite ve DEHB önemli komorbidite göstermektedir (134,135). Tedavi almayan DEHB tanılı çocukların kilolu olma riski sağlıklılara göre 1,5 kat daha fazladır (137) ve bu kişiler obezite için büyük risk taşımaktadır (136). DEHB tanılı kişilerde kilo verme için tedavi arayışı olanların oranı fazla (% 26– 61) olmaktadır (138). Obezite ve DEHB komorbiditesinin altında yatan mekanizmanın dikkat sorunları, impulsivite, artmış gıda tüketimi, dopaminerjik ödül sistemi ve dopamin reseptör genleriyle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (164,488). Ayrıca bu komorbiditenin DEHB'li kişilerin yeme davranışlarını organize etmedeki yetersizlikleri ve genelde impulsif tarzda yemeleri, daha az spor ya da fiziksel aktivitede bulunmaları nedeniyle olabileceği bildirilmektedir (138,139). DEHB olan okul çağı çocuklarında aynı zamanda

olasılıkla zayıf fiziksel form, gecikmiş motor gelişim de bulunmaktadır (139,140) ve bu kişiler fiziksel aktivite hakkında daha isteksiz olabilmektedirler (139,141). Obez hastaların obsesif-kompulsif belirtileri ile yeme tutumları ve dürtüsellik arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada ise obezlerde DEHB olan ve DEHB olmayanlar arasında yeme tutum testi puanları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (489). Bir çalışmada DEHB olan kişilerde kontrollere göre daha fazla malnutrisyon ya da fazla kilo/obezite daha yüksek oranda bulunmuş ve bu sonucun DEHB'nin düzensiz yeme alışkanlığı gibi davranış sorunlarına bağlı yeme bozukluğu için risk faktörü olması ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (490). Bu literatür bilgileri çalışmamızın verileriyle uyumludur.

DEHB ile uyku/ uyanıklık değişiklikleri ve anormal yeme davranışı arasında önemli bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir. DEHB'de az uyarılmışlık teorisine göre; DEHB'liler kontrollere göre uykulu olmaktadır ve uyanık kalabilmek için motor hiperaktivitelerini bir strateji olarak kullanıyor olabilmektedirler (127,128). DEHB olan kişilerin kontrollere göre daha uykulu olduğu bildirilen literatür (125,127) bilgisine uyumlu olarak çalışmamızda da kontrol grubuna göre DEHB tanılı kişilerin anlamlı oranda gün içinde daha fazla uyku hali ve/veya uyuklamalarının olduğu ($p=0.001$), ayrıca anlamlı oranda uykularının daha düzensiz olduğu ($p=0.000$) saptanmıştır. Araştırmamızda enerji içeceği tüketim oranının DEHB tanılı kişilerde anlamlı oranda yüksek ($p=0.006$) olması, bu kişilerin gün içinde daha uyanık kalabilmek için enerji içeceğini bir yöntem olarak kullanıyor olabileceğini düşündürmüştür.

Serum kolesterol düzeyindeki değişiklikler santral sinir sistemi nörotransmisyonunu etkilemektedir. Çalışmamızda DEHB ve kontrol grupları arasında kan glukoz, insülin, TK, LDL, VLDL, TG, HDL düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Psikiyatrik bozukluklarda lipid düzeylerini araştıran çalışmalarda kanda kolesterol düzeyinin ve serbest yağ asitlerinin arttığı gösterilmiştir. Düşük kolesterol düzeylerinin 5-HT aktivitesinde azalmaya sebep olması ile agresyon ve intihar davranışlarında artışa yol açabileceği ileri sürülmektedir. Ayrıca özellikle agresyon ve intihar davranışlarında etkilendiği düşünülen interlökin-2 (IL-2), T hücreleri üzerinden serum kolesterolü ve özellikle HDL'de azalmaya, TG'de artmaya sebep olmaktadır (491-493). Psikiyatrik

bozukluklarda lipid anormallikleri ile ilgili çalışmalar en fazla depresyon, hostilite, anksiyete, şizofreni ve suisid ile ilgili konular üzerinde yapılmıştır. Morgan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada rastlantısal olarak düşük kolesterol düzeyi saptanan yaşlı erkeklerde depresyon 3 kat daha fazla saptanmıştır (494). Çeşitli çalışmalarda depresyonda kolesterol düzeyi yüksek (495) ya da çalışmamızın verilerine benzer olarak ilişkisiz (496,497) bulunmuştur. Serum HDL düzeyinin, depresif hastalarda kontrollere düşük olduğu bildirilirken (498) bu ilişkiyi saptamayan çalışmalar da (499) bulunmaktadır.

Major depresif bozukluğu olanlarda TG düzeyi bazı çalışmalarda yüksek bulunurken (498,499) bazı çalışmalarda ise depresyon grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (500). Affektif bozukluk tanılı kişilerle yapılan bir çalışmada; affektif bozukluğu olanlarda kontrollere göre daha düşük serum total kolesterol, LDL ve daha yüksek TG düzeyi saptanmıştır (501). Bazı çalışmalarda ise yaygın anksiyete bozukluk ve major depresif bozukluk tanılı hastalarda artmış TG ve LDL, azalmış HDL düzeylerinin olduğu bildirilmiştir (502). Yapılan çalışmalarda düşük kolesterol düzeyleri ile suç işleme, şiddet ya da agresif davranım bozuklukları, şiddete bağlı homosid, alkolle ilgili suisidal girişim, sosyal rolleri kabullenmede zayıflık ve düşük impuls kontrolü arasında da ilişki tanımlanmıştır (503). DEHB’de kan kolesterol düzeyleri ile ilgili yapılan çalışmalar genellikle psikostimülan etkisi üzerine yapılmıştır; bir araştırmada lisdeksamfetamin dimesilat kullanımı ile TK, LDL, HDL kolesterol düzeylerinde anlamlı azalma saptanırken, bu bulgu TG üzerinde gözlenmemiştir (381). Başka bir araştırmada ise DEHB’lilerde metilfenidat kullanımı sonrasında total kolesterol, LDL ve TG’te azalma saptanmış, HDL kolesterolde anlamlı değişiklik bulunmamıştır. Çalışmamızın verileri ile bazı literatür bilgilerinin uyumlu olmaması, araştırmamızın kesitsel oluşu ile ilgili olabilir ve bu konuda daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

DEHB olan kişilerde, bazı biyokimyasal parametreleri değerlendirerek hastalığın etyopatogenezindeki etkilerini incelemek amacıyla yapılan bu araştırma sonucunda DEHB tanılı kişilerde kontrollere göre; serum ghrelin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde yüksek bulunmuştur ($p>0.05$). Kontrollerde ghrelin ile bel çevresi ($r=0.296$, $p=0.046$) ve VKİ ($r=0.306$, $p=0.039$) arasında, DEHB grubundakilerde ise sTA ($r=0.515$, $p=0.000$) ve dTA ($r=0.415$, $p=0.006$) ile arasında

anlamli negatif korelasyon saptanmif, diğer ölçüm değerlerinde hiçbir grupta anlamli korelasyon bulunmamifftir ($p>0.05$).

Ghrelin, sempatik aktiviteyi önleyerek ve vazodilatasyona neden olarak kan basincını düşürmektedir (182). Çalışmamızda DEHB grubunda benzer olarak ghrelin düzeyi ile sTA ve dTA ölçümleri arasında negatif korelasyon bulunmuş, kontrol grubunda ise herhangi bir korelasyon saptanmamifftir.

Ghrelin besin alımını uyaran başlıca peptittir. Ghrelin hiperglisemiyi uyarırken, insülin düzeylerini azaltmaktadır. Ghrelin düzeyi hiperglisemi ve insülin ile azalırken (182) açlıkta artmaktadır (166). Araştırmamızda hiçbir çalışma grubunda ghrelin ile insülin ve glukoz arasında korelasyon saptanmamifftir. Plazma ghrelin düzeyinin VKİ ile negatif korele olduğu belirtilmektedir (186). Düşük ghrelin düzeyinin metabolik sendrom için indikatör olduğu ileri sürülmektedir (182). Çalışmamızda ise ghrelin düzeyi ile VKİ ve bel çevresi ölçümleri arasında sadece kontrol grubunda ters korelasyon bulunmuş, DEHB tanılı grupta herhangi bir ilişki saptanmamifftir. Aynı zamanda tüm gruplarda ghrelin düzeyi ile VA arasında da korelasyon bulunmamifftir ve TK, LDL, VLDL, TG, HDL ile serum ghrelin arasında korelasyon saptanmamifftir. Açlık ghrelin düzeylerinin en çok kolesterol ve insülin düzeyleriyle korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (504). Kahverengi yağ dokusuna ghrelin uygulanmasından sonra insulin direncinde ve obezitede rolü olan adiponektin inhibe olmaktadır (185). Ghrelin aynı zamanda VA homeostazisi ile ilişkili yemeden bağımsız olarak yemenin ödüllendirici, hedonik yönünü arttırmaktadır (187). DEHB'de ödül sisteminin en önemli bileşenlerinden olan dopaminerjik sistem bozukluğu bulunmaktadır (143) ve bu kişilerde yemenin ödüllendirici etkisine duyarlılık daha fazla olabilir, bu nedenle VKİ, VA, bel çevresi gibi ölçümlerde artış olsa bile ghrelin düzeyinin azalmayabileceğini düşündürmüştür.

Ghrelin santral sinir sistemine direkt etki etmekte ve birçok davranışsal, nöroendokrinal, kognitif ve nöropsikolojik süreçlerde rol oynamaktadır (195). Ghrelin düzeyinin bazı çalışmalarda anksiyete ya da depresyonda arttığı gösterilirken, düzeyinin değişmediğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (199,200). Ghrelinin serotonin salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir (194). Dürtü kontrol bozuklukluğu, antisosyal kişilik bozukluğu olan kişilerde ve impulsivite ile

suisidal davranışta da serotonerjik aktivitede azalma belirtilmektedir (505). Ghrelinin HPA aksı üzerinde etkileri bulunmaktadır, ayrıca sempatik sistem üzerinde inhibitör etkisi ile de anksiyete arasında ilişki olabileceği ileri sürülmektedir (197).

Ghrelinin pedunkulopontin tegmental nükleus nöronlarını depolarizasyonunu indükleyerek uyku-uyanıklık döngüsünü düzenlemektedir (205).

Konversiyon bozukluğu tanılı hastalarla yapılan bir çalışmada, hasta grubunda ghrelin anlamlı olmayan düzeyde düşük bulunmuş, bu sonucun konversiyon bozukluğunda inhibitör etkinliğin az olması ile ilişkili olabileceği ve stres karşısında incinebilirliği arttığı ileri sürülmüş, bizim çalışmamızdakine benzer şekilde hasta grubunda serum ghrelin düzeyleri ile TG, TK, VLDL, LDL, HDL düzeyleri ve VKİ açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (363).

Anoreksiya nervozada artmış ghrelin düzeyi bildirilmiş (209,186) ve yeme bozukluklarında, tıkanırmasına yeme ile kusma davranışları ile artmış ghrelin düzeylerinin ilişkili olduğu belirtilmiştir (210).

Şizofreni tanılı hastalarla yapılan bir çalışmada, hastaların serum ghrelin düzeylerinin kontrollerden anlamlı olarak farklı olmadığı gösterilmiştir (377). Çeşitli çalışmalarda ghrelin düzeyinde, kilo alımı ile ilişkili olan olanzapin ve risperidon gibi atipik antipsikotik kullanımları ile azalma (213,214) ya da artmanın (215) olduğu sonuçlar bildirilmiştir. Bir çalışmada serum ghrelin düzeyinin atipik antipsikotiklerin kısa süreli (2-9 hafta) kullanımı sonrasında azaldığı, uzun süreli (26-52 hafta) kullanımı sonrasında ise arttığı ileri sürülmüştür (506,509). Ghrelin gen (GHRL) polimorfizmi şizofrenide atipik antipsikotik tedavi sırasında daha fazla VKİ artışı ile ilişkili bulunmuştur. Bu polimorfizmin aynı zamanda yüksek plazma lipid, glukoz düzeyi ve kan basıncı ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir (216).

Duygudurum bozukluğu olan hastalarda EKT'nin ghrelin düzeyi üzerine etkisini inceleyen bir çalışmada; EKT'nin sabah ghrelin düzeyini düşürdüğü saptanmış ve bu değişikliğin, major depresif epizod ve bipolar bozukluğun manik epizod semptomlarının (gıda alımı, uyku regülasyonu) ilerlemesi ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüş ancak kilo alımı ile ilişkisi bulunmamıştır (217).

Epilepsi tanılı kişilerde valproata bağlı VA, VKİ artışı ile ghrelin düzeylerinde artma (218), azalma (219) bildiren ya da herhangi bir değişiklik bildirmeyen (220) çalışmalar bulunmaktadır.

Ghrelinin ödül sistemi ile yakın ilişkili olan ilaç, stimülan ile alkol kötüye kullanım ve bağımlılık mekanizmalarında da önemli etkilerinin olabileceği ileri sürülmüştür (221-223). Alkol bağımlılığında yapılan çalışmalarda ghrelinin düzeylerinde artma veya azalma şeklinde değişik sonuçlar bildirilmiştir. Sağlıklı kişilerde etanol kullanımının akut etkisini araştıran çalışmada her iki cinsiyette de ghrelin düzeyinde azalma saptanmıştır. Ghrelin düzeyi alkol bağımlılığında yükselmekte, yoksunluk süresi ile artış göstermekte ve alkol aşermesi ile ilişkili görülmemektedir (224-227). Ghrelin düzeyleri alkol bağımlılığının ayıklık (226) ve yoksunluk (225) döneminde artmaktadır. Addolarota ve arkadaşları, alkol bağımlılıklarında ghrelin düzeyinin sağlıklı kişilere göre düşük, yoksunluk döneminde ise anlamlı olarak yüksek olduğunu ve 1.ayın sonunda ise en düşük seviyeye indiğini bildirmiştir (227). Wurst ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, alkol bağımlılığında ghrelin düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu ve üç haftalık ayıklık dönemi sonrasında ise düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur (508). Sistemik ghrelin duyarsızlaşması ve ghrelin antagonistleri kokainin indüklediği aşırı uyarılmışlığı azaltmaktadır ve kokainin psikojenik etkilerini eşik altına düşürmektedir (221,509). Madde aşerme ile besin açlığının psikolojik niteliklerinin benzer olduğu bildirilmektedir ve ortak altta yatan nöral devreleri paylaştıkları düşünülmektedir. Her ikisi de mezolimbik beyin ödül sistemi ve onun endorfinerjik iletilerinden etkilenmektedir (510,511). Son zamanlarda ghrelin ile psikostimülan ilaç bağımlılığının ilişkili olmasıyla ilgili de destekleyici kanıtlar bulunmaktadır (222,223). Ghrelin, psikostimülan bağımlılığı, pekiştirici, ödüllendirici mekanizmalarında önemli olduğu bilinen CART peptidleri ile etkileşim içinde bulunmaktadır (229). Düşük beyin DA düzeyi aşırı yeme ve obeziteyle ilişkili olabilir ve stimülanlar gibi DA düzeyini arttıran ajanlar yeme davranışını azaltmaktadır (233-235). Ghrelinin dorsal striatumda DA düzeyini arttıran nigral dopaminerjik nöronları ateşleme hızını arttırabildiği bildirilmiştir (196,232). Hiperghrelinemi nedeniyle kolinerjik-dopaminerjik ödül sistem disfonksiyonu

kompulsif yeme, alkol kullanım bozukluğu ve tıknırcasına yeme gibi bağımlılık davranışları ile ilişkilidir (187,202).

Ghrelinin DEHB ve obezite ilişkisinde rolü olabileceği ileri sürülmektedir (233-235). Obez çocuklarda DEHB'nin yüksek prevalans göstermesinin dopaminerjik ödül sistem dengesizliği ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. Düşük ghrelin düzeyi de obezite ile ilişkilidir (234). Aşırı kilolu çocuklarda vücut ağırlığındaki önemli oranda azalma serum ghrelin düzeylerinde progresif bir artışla birlikte olmaktadır ve bu artış tekrar kilo alımına neden olabilmektedir (235). Bipolar bozuklukla DEHB tanısı olan erişkinlerde ve lisdeksamfetamin dimesilat kullanımını inceleyen bir çalışmada, ghrelin düzeyinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır (381). Metilfenidatın iştah ve büyüme üzerine etkisini inceleyen, 7-14 yaş aralığındaki erkek DEHB tanılı hastalarla yapılan bir çalışmada, metilfenidat tedavisi sonrasında öncesine göre iştah, vücut ağırlığı, VKİ değerleri ile ghrelin düzeyinde anlamlı oranda azalma saptanmıştır ve metilfenidatın iştahı azaltma etkisi ile artmış leptin, azalmış ghrelin düzeylerinin ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (238). DEHB tanılı prepubertal dönemdeki çocuklarda 2 ay süreyle metilfenidat kullanımı sonrasında vücut ağırlığı ve VKİ'nde önemli olmayan oranda değişiklikler bulunmuş, serum glukoz, ghrelin ya da diğer metabolik ve biyokimyasal testlerde anlamlı farklılık saptanmamıştır (236). DEHB tanılı çocuklarda yapılan bir çalışmada, dexametilfenidat etamine veya metilfenidat ile tedavinin 3 ay ve 3 yıl sonrasında açlık insülin, glukoz ve ghrelin düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır (237). DEHB olan çocuk ve ergenlerle yapılan bir çalışmada; kontroller ile DEHB'lilerin ve ayrıca psikiyatrik komorbiditenin olmadığı ile komorbiditenin olduğu DEHB'li olguların tedavi öncesi ghrelin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Aynı çalışmada DEHB'lilerde iki aylık metilfenidat tedavisi sonrasında ghrelin düzeylerinde anlamlı düzeyde artış saptanmış, bu sonucun tedaviye bağlı azalan iştah ve/veya kiloyu arttırabilmek için kompensatuar bir yanıt ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (154). Bu çalışmaya benzer olarak, serum ghrelin düzeyinde, çalışmamızda da DEHB'ler ile kontroller arasında ayrıca komorbiditeye göre de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Ghrelinin mitokondrial mekanizmalar aracılığıyla nigrostriatal DA fonksiyonlarını korumak ve desteklemek gibi nöroprotektif etkileri bulunmaktadır (196). Ghrelinin ödül arama davranışı ile ilişkili olan VTA'daki dopaminerjik nöronları modüle edebilmektedir (231). Ghrelin ayrıca hipotalamusta noradrenerjik düzenlemede rol oynamaktadır (194). DEHB nörogelişimsel bir bozukluktur (1). DEHB'de norepinefrin ve dopamin düzenlenmesinde bozukluk olması (61) nedeniyle çalışmamızda anlamlı oranda olmasa da ($p>0.05$) hasta grubundakilerde ghrelin düzeyinin, Andrews ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumlu olarak nöroprotektif özellik göstermek ve Abizaid ve arkadaşları ile Brunetti ve arkadaşlarının araştırmalarıyla uyumlu olarak DEHB'de düzenlenmesi bozuk olan katekolaminlerin düzenlenmesinde görev almak için kompensatuar olarak daha yüksek bulunmuş olabilir.

Psikolojik strese plazma ghrelin düzeyi artmakta ve hedonik sinyal yolak ile kalori ağırlıklı besin alımı stimüle olmaktadır. Ghrelinin indüklediği lezzetli besin tüketim artışı santral ödül yolakları uyarılmakta ve DA sinyalizasyonu artmaktadır, böylece stresin zararlı etkileri ve depresyon benzeri davranışların azalmasında rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (201). Araştırmamızda bulduğumuz anlamlı oranda olmayan DEHB'li kişilerde kontrollere göre ($p>0.05$) yüksek serum ghrelin düzeyinin, bu çalışmayla uyumlu olarak DEHB tanılı kişilerin sosyal ve mesleki yaşantılarının önemli düzeyde etkilenebilmesi, birçok alanda beklenen performansı gösterememe, stresle baş etme güçlüğü gibi ek sorunlarının da bulunabilmesi (111) ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda DEHB grubunda kontrollere göre yeme tutum testi puanı yüksek bulunmuş ($p=0.023$), ancak hiçbir grupta yeme tutum testi puanı ile ghrelin düzeyi arasında anlamlı olarak korelasyon bulunmamıştır ($p>0.05$). Schellekens ve arkadaşları ile Szentirmal ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalar ile uyumlu olarak DEHB grubumuzda kontrollere göre anlamlı oranda kahvaltayı daha az yapma, daha fazla akşam yemeğinden sonra yeme ($p=0.000$), gece yeme alışkanlığının olması gibi yeme davranış bozukluğu belirtilerini göstermeleri ile DEHB grubundaki ghrelin düzeyinin kontrollerden daha yüksek oranda ($p>0.05$) olması arasında ilişki olabileceğini düşündürmüştür.

Gönüllü bireylerle yapılan çalışmalarda ghrelin uygulamasının ACTH ve kortizolü stimüle ettiği gösterilmiştir. Ghrelin HPA aksı aktive ederek plazma

kortizol düzeyini artırmaktadır (207). DEHB tanılı kişilerde HPA aks disfonksiyonu ve bazal kortizol düzeyi kontrollere göre düşük olduğu, ayrıca glukokortikoidin hafıza, öğrenme ve dikkat gibi işlevlerde rol oynadığı (512) göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızda DEHB tanılı kişilerde sağlıklı kontrol grubundaki kişilere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda olmayan ancak daha yüksek bulunan serum ghrelin düzeyinin HPA aks bozukluğu ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda DEHB grubundaki kişiler kontrollere göre daha fazla oranda uyku düzensizliği ($p=0.000$) ve gün içinde daha fazla uyku hali ve/veya uyuklamaları ($p=0.001$) olduğunu belirtmişlerdir. Santral ghrelin, narkolepsi ve DEHB tedavisinde kullanılan stimülan ilaçlara benzer şekilde uyarılmışlık ve uyanıklığı aktive etmektedir. Ghrelin, oreksin ve NPY nöronlarını içeren hipotalamik nöral devre aktivasyonu, uyanıklık, uyarılmışlık, motor aktiviteyi arttırmayı sağlamakta ve nokturnal ile tıknircasına yemeyi de stimüle edebilmektedir (513). Başka bir çalışmada ise ghrelinin insanlarda hafif uyku getirdiği bildirilmiştir (206). Ghrelin alan major depresyon tanılı hastalardan erkeklerin daha az uyanık olduğu ve kadınlarda daha az REM uykusu ve daha uzun REM latansı olduğu belirtilmektedir (207). Ghrelin, uyanıklığı düzenleyen oreksinleri eksprese etmek için lateral hipotalamik alanda bulunan paraventriküler nukleus içinde bulunan oreksin nöronlarını aktive etmektedir (203,204). Ghrelinin sistemik alımıyla erkeklerde ve farelerde non REM uykusunun düzenlendiği, bu etki için ghrelinin alım zamanı ve cinsiyetin önemli olduğu belirtilmiş, hafıza işlevlerinde de etkin olduğu için santral sinir sistemi hastalıklarında önemli rolünün olduğu düşünülmüştür (208). Ghrelinin ayrıca öğrenme, hafıza, ödül, bağımlılık gibi daha kompleks kognitif davranışsal süreçler üzerine etkisi bulunmaktadır (195,202). Bu doğrultuda DEHB'lerde kontrollere göre anlamlı düzeyde olmayan yüksek ghrelinin Weikel ve arkadaşlarının çalışmalarıyla uyumlu olarak uyku getirme özelliği ile ilişkili olabileceğini ya da Szentirmal ve arkadaşlarının çalışmalarıyla benzer şekilde uyanıklığı arttırmak için kompensatuar etki olarak ortaya çıkmış olabileceğini düşündürmüştür.

Araştırmamızda tüm gruplarda serum ghrelin düzeylerinde, sigara içenler ile içmeyenler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Ghrelin nikotinin indüklediği striatal DA salınımı arttırmaktadır (228). İnsanlarda

dolaşımında total ghrelinin, akut 24 saat nikotin çekilme semptomları olan ağır sigara içicilerinde aşırme ve çekilme semptomları ile ilişkisi bulunmamıştır (514). Prenatal sigara dumanına maruz kalan genç yetişkinlerde yüksek total plazma ghrelin düzeyleri bulunduğu belirtilmiştir (515). Sigara içen ve içmeyen kişilerde total ghrelin düzeylerinde farklılık bulunmamıştır. Sigara içicilerinde 2 sigara içmek total ghrelin düzeylerinde akut olarak kısa dönem değışikliğine neden olmamaktadır fakat sigara içmeyen kişilerde bir düşüşe sebep olduğu (516), ancak başka bir çalışmada ise sağlıklı sigara içmeyen kişilerde nikotin uygulanması plazma non-asilated ghrelin düzeylerinde değışiklik oluşturmadığı bildirilmektedir (517). Araştırmamızda bulduğumuz serum ghrelin düzeylerininin sigara içenler ile içmeyenler arasında farklılık olmaması sonucu, Kokkinos ve arkadaşları ile Pilhatsch ve arkadaşlarının çalışmalarıyla uyumludur.

Çalışmamızda tüm gruplarda serum ghrelin düzeyleri ile cinsiyetler arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Alkol bağımlılığında ghrelin düzeyinin kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. Yoksunluk döneminde ghrelin düzeyi kadınlarda, kontrol grubundakilere göre daha yüksek olarak saptanmış olmakla birlikte erkek alkol bağımlılarında tam tersi ghrelin düzeylerinde azalma tespit edilmiştir (508).

Çalışmamızda DEHB etyopatogenezindeki etkilerini incelemek amacıyla incelediğimiz bir diğır molekül olan ADM, santral sinir sisteminde nörotransmitter, nörohormon ya da nöromodulator gibi davranabilmektedir (297).

Araştırmamızda serum ADM, DEHB'de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0.0001$). Biyokimyasal parametrelerin cinsiyetle ilişkisine bakıldığında her iki grupta da erkekler ve kadınlar arasında serum ADM düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). ADM düzeyinin kadınlarda daha düşük olduğu (253), testosteronun ADM mRNA ekspresyonu üzerine etkisinin olduğu bildirilmekle birlikte (518) çalışmamızın verilerine benzer şekilde ADM düzeyinde cinsiyete göre anlamlı farklılık göstermeyen çalışmalar da bulunmaktadır (249,519).

Birçok çalışmada diğır psikiyatrik hastalıklarla ADM arasındaki ilişki araştırılmıştır. Ülkemizde bipolar bozukluk tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada

ADM düzeyi kontrol grubundaki kişilerden yüksek bulunmuş, ADM düzeylerinin toplam hastalık süresi ile ters orantılı, şimdiki epizod için hastanede kalma süresiyle doğru orantılı olduğu bildirilmiş ve ADM'nin bipolar bozukluğun semptomatolojisi, patofizyolojisi ve prognozunda rolü olabileceği bildirilmiştir (310). Şizofreni tanıli hastalarda yapılan bir çalışmada da ADM düzeyi kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur (312). Şizofreni tanıli hastalarda yapılan başka bir çalışmada plazma ADM düzeyi yüksek bulunmuş, hastaların pozitif belirti değerlendirme ölçek puanlarıyla ADM düzeyleri arasında doğru orantı saptanmış ve ADM'nin şizofreninin semptomatoloji, klinik ve prognozu ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (311).

Herhangi bir tedavi almayan ilk epizod depresif bozukluk tanıli hastalarda da serum ADM düzeyi kontrollerden yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada ayrıca ADM düzeyinin psikomotor retardasyonu olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek olduğu saptanmış, bu sonucun oksidatif stresle ilgili olabileceği bildirilmiştir (309). Otistik Bozukluk tanıli çocuklarla yapılan bir çalışmada da serum ADM düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ve ADM'nin otizmin patofizyolojisinde rolü olabileceği ileri sürülmüştür (313). 6- 16 yaş aralığındaki ilk kez DEHB tanısı alan ve sağlıklı kişilerle yapılan bir çalışmada ise serum ADM düzeyi sağlıklı kontrollere göre düşük bulunmuş, düşük serum ADM düzeyi nedeniyle yeterli nöroprotektan etkinlik sağlanamamasının DEHB etyopatogenezindeki olası mekanizmalardan birisi olabileceği öne sürülmüştür (314)

Şizofreni, bipolar manik epizod, otizm ve depresif bozuklukta da ADM düzeyini sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek düzeyde bulan bu çalışmalara uyumlu olarak çalışmamızda da hasta grubunda kontrollere göre saptanan yüksek ADM düzeyinin oksidatif stresle ilişkili olabileceğini ve DEHB'nin de semptomatoloji ve patofizyolojisinde rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Gruplarda ADM düzeyleri ile herhangi bir ölçek puanlaması arasında anlamlı oranda korelasyon bulunmamaktadır ($p>0.05$). Ratlarda ADM eksikliğinde hiperaktivite, motor koordinasyon bozukluğu ve anksiyete belirtileri saptanmıştır (304). Çalışmamızda ADM düzeyleri ile herhangi bir ölçek puanlaması arasında

anamlı korelasyon olmaması, hiperaktivite/dürtüsellikğin ön planda olduğu tip DEHB tanılı kişi bulunmaması ile ilgili olabilir.

Bazı hücrelerin paroksetine maruz bırakılmasıyla yapılan bir çalışmada ADM geninde yüksek paroksetinle uyarılmış ekspresyonel değışiklikler olduğu bulunmuştur (520). Sülpriid, remoksipriid, haloperidol ile selektif dopamin D2 reseptör antagonizmasının ve SCH 23390 ile yapılan selektif dopamin D1 reseptör antagonizmasının intraserebroventriküler ADM ile indüklenen diürez ve natriürez artışını zayıflatması nedeniyle, ADM'nin SSS'de D1/D2 reseptör subtiplerinin aktivasyonu yoluyla dopamin ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (521).

ADM'nin NA ve DA ile ilişkili CGRP'ye benzediği, çeşitli çalışmalarda SSS bozukluklarında bu molekülün rolü olabileceği belirtilmiştir (522,523). Bizim çalışmamızda yüksek bulunan ADM'nin bu nörotransmitterler üzerindeki etkisi ile DEHB patofizyolojisinde rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Çeşitli fonksiyonel görüntüleme çalışmalarda DEHB tanılı kişilerin serebellar, total serebral, temporal, frontal bölgelerinde hipoperfüzyon olduğu ve bu kişilerin metilfenidat tedavisi sonrasında prefrontal bölgesinde perfüzyonda artış saptanmıştır (85,86). Rat deneylerinde serebral arter oklüzyonu ile ADM mRNA ekspresyonunun indüklendiği gösterilmiştir (524). Serebral iskemi sonrasında ADM düzeyi artarak kollateral dolaşım ve bölgesel kan akımı sağlanmaktadır, böylece ADM iskemik beyin hasarından koruyucu rol oynamaktadır (249,301,525). Çalışmamızdaki DEHB grubunda kontrollere göre saptanan yüksek düzey ADM, çeşitli çalışmalarda bulunan SSS'nin farklı alanlarındaki hipoperfüzyona sekonder olarak artmış olabilir.

Çeşitli çalışmalarda ADM'nin oksidatif stresten koruyucu rolünün olduğu bildirilmiştir. İskemi, beyin hasarı modellerinde ADM artmaktadır ve nöral yapıları oksidatif stresten korumaktadır. ADM ayrıca astrosit migrasyonunu sağlama, vazodilatasyon, apoptozu inhibe etme, anjiogenezi uyarma, inflamasyonu baskılama yoluyla da nöroprotektan özellik göstermektedir (302,525-527). Çalışmamızda DEHB tanılı kişilerde kontrol grubuna göre bulunan ADM düzeyindeki yükseklik, bu bireylerin oksidatif strese karşı koruyucu mekanizmalarının çalıştığını gösteriyor olabilir.

Birçok araştırmada glukokortikoidin hafıza, öğrenme ve dikkat gibi işlevlerde rol oynadığını gösterilmiştir. DEHB tanılı kişilerde bazal kortizol düzeyleri kontrollere göre düşük bulunmuştur ve HPA disfonksiyonu olduğu düşünülmektedir (512). ADM HPA aktivitesini stimüle etmektedir (528). Çalışmamızda DEHB grubundaki yüksek bulunan serum ADM düzeyinin HPA aktivitesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

ADM nikotirik reseptör uyarımına yanıt olarak katekolaminlerle birlikte salındığı bildirilmiştir (249), ancak çalışmamızda her iki grupta da sigara içimi ile ADM düzeyi arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda her iki gruptaki kişilerin serum ADM düzeyleri ile kan glukoz, insülin, LDL, HDL, VLDL, trigliserid düzeyleri, VKİ, bel çevresi, tansiyon değerleri ve yeme tutum testi puanları arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. ADM periferdeki hipotansif ve sistemik vasküler rezistansta azalma etkisinin tersine santralde sempatik sinir sistemi aktivasyonu yoluyla kalp hızı ve kan basıncını arttırmaktadır (308). Düşük doz ADM kan basıncı üzerine anlamlı bir etki oluşturmamakta ve iştahi azaltmaktadır, yüksek dozda ise iştah ve su alımı inhibisyonundan çok hipertansiyona neden olmaktadır (249). ADM bazal ve glukozla stimüle olan insülin sekresyonunu inhibe etmektedir (287). ADM plazma düzeyi DM tanısı olanlarda yüksek saptanmaktadır (288). Bir çalışmada ise diyabetik nefropati gelişen hastalar dışında plazma glukoz seviyesi yüksek olan DM tanılı ile sağlıklı kişilerin plazma ADM düzeylerinde belirgin bir farklılık bulunmamıştır (289). Omental adipoz dokudan ekprese edilen ADM'nin VKİ, bel çevresi, sistolik TA, HDL, TG, TNF-ALFA gibi metabolik sendrom parametreleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (290). ADM düzeyinin VKİ ve kadınlarda bel çevresi ile korele olduğu (253), obez kadınlarda zayıflara göre daha yüksek olduğu (293), hipokalorik diyetle beslenmeyle vücut ağırlığındaki azalma sonrası azaldığı gösterilmiştir (294). Bir çalışmada familyal kombine hiperlipidemi tanısı olan kişilerde ve fenofibrat ya da atorvastatin tedavisi alan bu kişilerde ADM düzeyinde önemli değişiklik saptanmamış, ayrıca bu hastalarda ADM ile LDL ve HDL arasında negatif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştur (296). Çalışmamızda her iki gruptaki kişilerin serum ADM düzeyleri ile glukoz, insülin, LDL, HDL, VLDL, TG düzeyleri, VKİ, bel

çevresi, tansiyon değerleri ve yeme tutum testi puanları arasında herhangi bir korelasyonu saptanmaması literatür bilgileriyle uyumlu olmayıp araştırmamızın kesitsel oluşuyla ilgili olabilir ve bu konuda daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

Adiponektin adipositlerden salgılanan, enerji homeostazisini, glukoz ve lipid metabolizmasını düzenleyen, antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkilere sahip bir moleküldür (318).

Çalışmamızda hem kontrol grubundaki kişiler ($p=0.001$) ve hem de DEHB tanılı kişilerde ($p=0.018$) kadınlarda erkeklere göre anlamlı oranda yüksek HMWA saptanmıştır. Çeşitli araştırmalarda kadınlarda erkeklere göre HMWA daha yüksek düzeyde bulunmuştur (331,334). Farelerle yapılan çalışmalarda serum HMWA düzeyinin dişilerde daha yüksek olduğu, ancak orta ve düşük moleküler ağırlıklı formların cinsiyetler arasında farklılık göstermediği (334) ve fare adipositleri üzerinde testosteronun selektif olarak HMWA sekresyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir (529). Çalışmamızda da bulduğumuz sonuç literatür bilgilerine uyumludur.

Araştırmamızda DEHB'liler ($r=0.343$, $p=0.026$) ve kontrollerde ($r=0.360$, $p=0.014$) VKİ ile HMWA arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Sonucumuza uyumlu olarak çeşitli çalışmalarda adiponektin düzeyinin VKİ arttıkça obezitede azaldığı (351), vücut ağırlığında azalma ile arttığı gösterilmiştir (352), bir çalışmada da HMWA'nın da çalışmalarda VKİ ile ters korele olduğu bildirilmiştir (331). Literatürde VKİ ve adiponektin düzeyi arasında, negatif korelasyon daha sık bildirilse de ilişki saptamayan çalışmalar da bulunmaktadır (345,353,354).

Araştırmamızda kontrollerde ve DEHB tanılı kişilerde HMWA ile VA (sırasıyla $r=0.459$, $p=0.001$; $r=0.370$, $p=0.016$), bel çevresi (sırasıyla $r=0.380$, $p=0.009$; $r=0.414$, $p=0.006$), VKİ (sırasıyla $r=0.360$, $p=0.014$; $r=0.343$, $p=0.026$) arasında negatif korelasyon ayrıca HDL (sırasıyla $r=0.334$, $p=0.023$; $r=0.544$, $p=0.000$) arasında da pozitif korelasyon bulunmaktadır, ayrıca sadece DEHB tanılı kişilerde sTA ($r=0.369$, $p=0.016$) ve dTA ($r=0.490$, $p=0.001$) ile arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Bununla birlikte tüm çalışma gruplarında glukoz, insülin, TK, LDL, VLDL, TG düzeyleri ile HMWA arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Adiponektin, insüline cevap olarak artmakta, iskelet kasındaki serbest yağ asitlerinin beta oksidasyonunu arttırarak insülin etkisinden korumayı

sağlamaktadır. Vasküler düz kaslarda depolanmakta ve damar duvarını korumaktadır (355). Adiponektin insülin duyarlılığını ve glukoz toleransını arttırmaktadır (341). İnsülin tedavisinin adiponektin gen ekspresyonunu baskıladığı, insülinin adiponektin mRNA düzeyini doza ve zamana bağımlı olarak azalttığı bildirilmektedir (342). HMWA'nin insülin direnci ile tip 2 diyabete karşı da koruyucu rolü bulunmaktadır. Plazmada HMWA miktarının azalması ve insülin direnci ile tip 2 DM meydana geldiği belirtilmektedir (343). Metabolik sendrom ve insülin rezistansında düşük HMWA ile HMWA/ Total adiponektin düzeyleri bildirilmektedir (344,345). Adiponektin karaciğerde glukoz üretimini ve lipid sentezini azaltmakta, kan glukoz ve serbest yağ asidi düzeyini düşürmekte, kas dokuda TG üretimini azaltırken yağ oksidasyonunu ve enerji harcanmasını arttırmaktadır. Adiponektinin sentez ve sekresyonu aşırı kalori alımında azalmaktadır (347). Bir çalışmada adiponektin düzeyi anlamlı olarak insülin, TG, VKİ, bel çevresi ile negatif korele bulunmuştur, ancak kan basıncı ile aralarında anlamlı ilişki saptanmamıştır (350). Sağlıklı Kamerunlularda yapılan bir çalışmada da bel çevresi ile ters korelasyon saptanmıştır (353). Total adiponektin, HMW, MMW and LMW adiponektinlerde de VKİ ile negatif korele bulunmuştur. Aynı çalışmada adiponektin parametrelerinin hiçbirisi yaş, cinsiyet, lipidler, sistolik ya da diastolik kan basıncı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (530). Normal kilodaki kişilerle yapılan bir çalışmada; plazma adiponektinin sistolik ve diastolik kan basıncı, VKİ, açlık plazma glukozu, insülin, insülin direnci, TK ve LDL kolesterol, TG ile negatif; HDL kolesterol ile de pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (348).

Çalışmamızda serum HMWA düzeyi, DEHB tanılı kişilerde kontrollere göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$).

Adipokinlerin SSS fonksiyonları üzerine etkileri bulunmaktadır (531). Adiponektinin beyinde bulunan reseptörleri ile nöroprotektif aktiviteye sahip olduğu bildirilmektedir (359). Adiponektinin HPA aksı üzerindeki etkilerinin stres cevabında rolü olduğu düşünülerek psikiyatrik bozukluklarda da araştırılmaktadır (360,361). Kanda bulunan adiponektinin, tüm vasküler duvarlar ile ilişkisi bulunmaktadır ve bu ilişki ile antiaterojen özelliği göstermektedir. Beyin yoğun vasküler ağa ve kanlanmaya sahiptir. Adiponektin OKB, panik bozukluk, depresyon,

demans, alkol bağımlılığı, uyku bozukluğu, bipolar bozukluk ve anoreksia nervosa gibi çeşitli psikiyatrik hastalıklarda çalışılmıştır (356,360,362) .

Adiponektin makrofajlar ve endotelial hücrelerde antiinflamatuvar ve antiaterojenik etkileri bulunan ve erken dönem aterosklerozda protektif rolü olan bir moleküldür. Adiponektinin santral sinir sistemindeki etkisi tam anlaşılammıştır ancak limbik ön beyinde AdipoR1, R2'nin fazla exprese edilmesi birçok rolünün olduğunu düşündürmektedir. Orta ve şiddetli depresyonda olan hastalarla yapılan bir çalışmada, insülin direncini azaltan, adiponektin düzeyini de artıran antidiyabetik ajan olan pioglitazon metabolik bozukluğu olmayan hastalarda bile depresyon tedavisi için plaseboya üstün bulunmuştur ve pioglitazonla diyabetik depresif hastaların hem kan glukoz regülasyon bozukluğunun hem de depresyonun tedavi edilebileceği öne sürülmüştür (532). Yapılan çalışmalarda, major depresyon (366) ve OKB'de plazma adiponektin düzeylerinin kontrol gruplarına göre daha düşük olduğunu saptanmış ve sitokinlerle adiponektin arasında ters bir ilişki olduğu bildirilmiştir (533). Stresle semptomları artan OKB ve panik bozuklukta plazma adiponektin düzeyi düşük bulunmuş (198,358,368) ve bu hastaların kardiyak hastalık yönünden izlenmesi gerektiği bildirilmiştir (368). Başka bir çalışmada da OKB tanılı hastalarda serum adiponektin düzeyi düşük saptanmış, OKB hastalarının kardiyak hastalıklar için riskli olabileceği belirtilmiştir (360). Yaşlılarda depresyon şiddeti ile HMW/ Total adiponektin ve LMW adiponektinin negatif korele olduğu gösterilmiştir (530). Farelerle yapılan bir çalışmada azalmış adiponektin düzeyi olanların anksiyete ve depresyona daha yatkın olduğu, farelerde HPA negatif feedback döngüsünde disregülasyon meydana geldiği ve adiponektin uygulaması ile depresyon benzeri semptomların azaldığı bildirilmiştir. Depresyon modeli oluşturulan farelerde total ve HMW adiponektin plazma düzeyi azalmıştır (534). Anoreksiya nervosa tanılı hastalarla yapılan çalışmada; hasta grubunda kontrollere göre; HMW/ Total adiponektin düşüklüğü, LMW/ Total adiponektin yüksekliği saptanmış. Aynı çalışmada HMW/ Total adiponektin oranının VKİ ve psikolojik semptomlar ile pozitif korele, LMW/ Total adiponektin oranının VKİ ile negatif korele olduğu bulunmuştur (535). Yapılan başka bir çalışmada adiponektin düzeyi anoreksiya nervozalı hastalarda yüksek bulunmuş, bu sonucun adipoz dokunun üzerindeki negatif geri bildirim ortadan kalkmasıyla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (364).

Serum adiponektin düzeyi, tıknırcasına yeme bozukluğu olan bayanlarda düşük, bulimik bayanlarda ise tersine yüksek saptanmış ve bu yüksekliğin kompensatuvar bir mekanizma ile olabileceği, düşük adiponektinin glukoz intoleransı için risk faktörü olabileceği belirtilmiştir (365).

Otizm tanılı kişilerle yapılan çeşitli çalışmalarda hasta grubundakilerde sağlıklı kontrollere göre plazma adiponektin düzeyi düşük bulunmuş ve otizm patofizyolojisinde adipositokinlerin rolü olabileceği bildirilmiştir (373). Başka bir çalışmada ise otistik spektrum bozukluğu olan hastalarda adiponektin düzeyinde anlamlı farklılık bulunmamıştır (374).

Adiponektinin erken dönem kognitif bozukluğun ilerlemesini önleyici bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Hippokampal hücrelerde nöroprotektif etkileri olduğu (536) ve insan nöroblastom hücrelerini apoptozisten koruduğu gösterilmiştir (537). Kognitif disfonksiyonun düşük adiponektin düzeyi ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Azalmış adiponektin düzeyinin Alzheimer hastalığının patolojik süreci, komorbidite, inflamasyon ve kognitif disfonksiyon için marker olabileceği ileri sürülmüştür (370). Adiponektin düzeyi için Alzheimer tanılı hastalar ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı farklılık saptamayan çalışmalar (371) olduğu gibi hafif kognitif bozukluk ve Alzheimer hastalarında kontrollere göre artmış adiponektin düzeyi saptayan çalışmalar da bulunmaktadır (372). Hafif kognitif bozukluk olan hastalarda serum adiponektin düzeyleri düşük bulunmuştur (538).

Alkol bağımlılığında yapılan çalışmalarda, hasta grubunda adiponektin düzeyleri birinci gün kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek iken tedavinin 7. günde anlamlı olarak azalmıştır. Adiponektin düzeyinin alkol bağımlılarında artmasının alkolün neden olduğu malnutrisyonla ilişkili olabileceği ve tedavi sürecinde adiponektin düzeyindeki azalmanın da malnutrisyonun düzelmesiyle ortaya çıkmış olabileceği ileri sürülmüştür (539). Şizofreni hastalarında bildirilen adiponektin düzeyleri çelişkilidir (507); ilaç kullanmayan hastalarda plazma düzeyinde yükseklik (375) ve düşüklük (376) saptayan ve farklılık bildirmeyen çalışmalar bulunmaktadır (377). Şizofreni tanılı hastalarda yapılan bir metaanaliz çalışmasında da, adiponektin düzeyinin şizofreni tanısı ile ilişkisi bulunmamış, klozapin ve olanzapin kullananlarda kontrollere göre adiponektin düzeyi düşük

saptanmış, bu ilişki risperidon kullanımı ile gösterilmemiştir (544). Olanzapin tedavisi ile yapılan bir çalışmada ise adiponektin düzeyinde anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir (213). Cinsiyet ve atipik antipsikotik kullanımının metabolik sendromun komponentlerine bağlı olarak adiponektin regülasyonunu etkileyebildiği öne sürülmüştür (361).

Duygudurum dengeleyiciler ile yapılan çalışmalar valproik asit üzerine odaklanmıştır. Valproik asite bağlı kilo alan epilepsili hastalarda adiponektin düzeylerinde anlamlı azalma saptayan (219) ya da değişiklik olmadığını bildiren (220) çalışmalar bulunmaktadır. Çeşitli araştırmalarda bipolar bozuklukta ise azalmış (378), artmış (379) ya da değişmeyen (540) adiponektin düzeyleri bildirilmiştir.

Bipolar bozuklukla DEHB tanısı olan erişkinlerde ve lisdeksamfetamin dimesilat kullanımını inceleyen bir çalışmada, adiponektin düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır (381). Tedavi almayan DEHB tanılı çocuklarla yapılan bir çalışmada, hastalar ile kontrol grubu arasında VKİ'nde anlamlı farklılık bulunmamış, hasta grubunda kontrollere göre plazma adiponektin düzeyi düşük, leptin/adiponektin düzeyi yüksek saptanmış ve DEHB olan kişilerde obezitenin temelinde yatan mekanizmanın azalmış adiponektin ve artmış leptin düzeyinin olabileceği öne sürülmüştür (380). DEHB olan çocuk ve ergenlerle yapılan bir çalışmada; adiponektin düzeyi DEHB'lilerde anlamlı olmamakla birlikte yüksek bulunmuş, ayrıca sağlıklılar ile psikiyatrik komorbiditenin olmadığı ve olduğu DEHB'li olguların tedavi öncesi adiponektin düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Aynı çalışmada DEHB olgularında, iki aylık metilfenidat tedavisi sonrasında adiponektin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş, bu sonucun DEHB'li kişilerde metilfenidat tedavisine bağlı gelişen iştah azalması ve/veya kilo kaybından sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. DEHB'li olguların tedavi sonrasındaki adiponektin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu da belirtilmiştir (154). Total adiponektine göre HMWA düzey ölçümünün psikiyatrik hastalıklarda daha sensitif olduğu ve HMWA'nin psikiyatrik hastalıkların patogenezi ile komplikasyonlarda spesifik bir rolünün olabileceği ileri sürülmektedir. DEHB için adiponektin ve HMW formunun nonspesifik olsa da sensitif bir marker olabileceği,

adiponektinin biyomarker olmasının yanında potansiyel tedavi için hedef olabileceği ileri sürülmektedir. Erişkin DEHB tanılı kişilerle yapılan bir çalışmada, hastalarda serum total adiponektin, HMWA, HMWA/total adiponektin düzeyi düşük bulunmuştur. HMWA/total adiponektin düzeyinin DEHB semptomları ile güçlü korelasyonun olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada hastaların stimülan ilaç kullanımı sözel öğrenilmiş olup adiponektin düzeyi ile ilişkili bulunmamıştır. Lojistik regresyon analizi sonrasında yaş, VKİ, cinsiyet açısından düzeltme ile sadece HMWA ve total adiponektine oranı anlamlı ilişki göstermiştir. VKİ'nin total adiponektin düzeyi ile DEHB arasındaki anlamlı ilişkiyi etkileyen tek faktör olarak saptanmış, yaş ve cinsiyetin anlamlı oranda etkilemediği bildirilmiştir. HMWA, HMWA/total adiponektin düzeyleri ile DEHB arasındaki ilişkiyi ise yaş, VKİ, cinsiyetin hepsinin de etkilediği belirtilmiştir. Yaş, cinsiyet, VKİ açısından DEHB ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmamıştır (382). Araştırmamızda bu çalışmaya uyumlu olarak yaş, cinsiyet, VKİ açısından DEHB ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) ve bu çalışmanın tersine serum HMWA düzeyi DEHB tanılı kişilerde sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır, ancak çalışmamızda bu araştırmadan farklı olarak psikiyatrik komorbidite daha az bulunmakta ve psikostimülan kullanımı bulunmamaktadır.

fMRG çalışmalarında; DEHB'li kişilerin prefrontal, frontal, bazal ganglion kan akımında, frontostriatal bölgede perfüzyonda azalma (84) ve PET çalışmalarında; psikostimülan almayanlarda alanlara göre posterior serebellum kan akımında azalmanın gösterildiği (85) ve ayrıca kanda bulunan adiponektinin antiaterojen özelliğinin bulunduğu (362) literatür bilgileri göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızda bulunan serum HWA'nın DEHB tanılı kişilerde sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmasının kompensatuar mekanizmalarla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Adiponektinin nöroprotektif aktiviteye sahip olduğu belirtilmektedir (359). Çalışmamızda DEHB tanılı kişilerde kontrol grubuna göre bulunan HMWA düzeyindeki yükseklik, bu bireylerin oksidatif strese karşı koruyucu mekanizmalarının çalıştığını gösteriyor olabilir. Adiponektin yapım ve/veya salınımı glukokortikoid, β adrenerjik agonistler ile inhibe edilmektedir (330). Çeşitli

çalışmalarda glukokortikoidin hafıza, öğrenme ve dikkat gibi işlevlerde rol oynadığı, DEHB tanılı kişilerde bazal kortizol düzeylerinin kontrollere göre düşük bulunduğu ve HPA disfonksiyonu olabileceği (512) literatür bilgileri de göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızda DEHB tanılı kişilerde yüksek bulunan serum HMWA düzeyi HPA aks aktivitesi ya da negatif geri bildirim etkileyen başka faktörlerle ilişkili olabilir. Ayrıca araştırmamızda bulduğumuz bu sonuçla uyumlu olarak konversiyon bozukluğu olanlarda kontrollere göre adiponektin düzeyini anlamlı olarak yüksek bulan ve bu sonucun strese dayanıklılığı artırmak için öne süren (363) araştırmadaki gibi bir sonuç ile de ilişkili olabilir.

Azalmış adiponektin düzeyinin plazma glukoz düzeyi ve abdominal çevre değişiklikleri ile ilişkili olması nedeniyle, çalışmalarda saptanan düşük adiponektin düzeylerinin ikinci kuşak antipsikotiklerin indüklediği metabolik anormalliklerin sonucu olabileceği ileri sürülmektedir (541,542). Olanzapin kullananlarda adiponektin düzeylerinin düşük bulunmasının, bu hastaların bel çevresi ölçümlerinin yüksek olması ile ilişkili olabileceğini belirten (543) araştırmaya uyumlu olarak çalışmamızda saptanan DEHB tanılı kişilerde anlamlı oranda yüksek HMWA düzeyi, DEHB'li grupta sağlıklı gruptakilere göre bel çevre ölçümünün HMWA düzeyi ile daha güçlü ters korelasyonun bulunması ile ilişkili olabilir.

Oreksinlerin glukoz homeostazı için hormonal aktivitelerin koordinasyonunda düzenleyici rolleri bulunmaktadır (386). Çalışmamızda DEHB ve kontrol grubunun serum OXA düzeyi ile VA, bel çevresi, VKİ ölçümleri ve kan glukoz, insülin, kolesterol parametreleri (TK, LDL, VLDL, TG, HDL) düzeylerinin korelasyonları incelendiğinde; kontrollerde OXA ile insülin ($r=0.311$, $p=0.036$), VLDL ($r=0.329$, $p=0.026$), TG ($r=0.298$, $p=0.044$) düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunurken DEHB grubunda anlamlı olmayan düzeyde pozitif korelasyon göstermektedir ($p>0.05$). OXA'nın DEHB'deki bu biyokimyasal parametreler üzerindeki etkisi, çalışmamızda da bulguladığımız üzere DEHB'lilerin uykularının daha düzensiz ve gün içinde daha fazla uyku hali ve/veya uyuklamalarının olması ile ya da henüz bilinmeyen bir etki mekanizması ile ilgili olabilir. Çalışmamızdaki tüm gruplarda serum OXA ile yeme tutum testi puanları arasında da anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Çeşitli çalışmalarda oreksin eksikliğinin glukoz intoleransı, insülin direnci ve obeziteye neden olduğu ileri sürülmüştür (424,425).

Düşük plazma glukoz düzeyi, sindirim sisteminde besin yokluğu gibi durumlar oreksin nöronlarını stimüle etmektedir (420). Oreksin nöronlarının elektriksel aktivitesini, glukozun inhibisyon etkisinin tersine aminoasitler stimüle etmekte, yağ asitleri ise etkilememektedir (545). Ratlarda OXA uygulanması ile glukagon salınımının arttığı, insülin salınımının azaldığı bildirilmiştir (411). OXA'nın glukoz geri alımını, lipid depolanmasını stimüle ettikleri gösterilmiştir (422). Bir çalışmada oreksinin yüksek yağlı diyet ile indüklenen obezite, insülin direnci ve hiperlipidemiye karşı direnç gelişmesine yol açtığı ileri sürülmüştür (423). Oreksinler iştahı arttırarak ve doyma hissini azaltarak besin alımını arttırmaktadırlar (391). Obezite cerrahisi ile OXA arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, obezlerde sağlıklı kontrol grubuna göre OXA düzeyi yüksek bulunmuş ve VKİ ile OXA düzeyi arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir (546). Çalışmamızdaki hem DEHB hem de kontrol grubunda serum OXA ile VA, VKİ, bel çevresi ölçümleri ve yeme tutum testi puanları arasında anlamlı korelasyon bulunmamasının sebebinin; OXA'nın gıda alımını arttırırken aynı zamanda enerji harcanmasını da arttırdığı, böylece kilo alımına engel olduğunu ileri süren (433) ve OXA'nın kronik uygulanmasının ratlarda obeziteye neden olmadığını, oreksinlerin vücut ağırlığının uzun süreli korunmasından çok beslenmenin kısa süreli düzenlenmesinde rolünün olduğunu belirten (434,435) literatür bilgileri ile ilgili olabileceği düşünülmüştür.

Besin alımını stimüle eden bir peptid olan NPY nöronlarının oreksinler tarafından uyarılması nedeniyle (429), oreksinin besin alımı üzerindeki etkisini NPY üzerinden gerçekleştirdiği düşünülmektedir (430). Artmış NPY düzeyi, DEHB ve kilo alımı arasındaki ilişkinin patogenezi için öne sürülen bir mekanizmadır (380). Ayrıca psikostimülanların anorektik etkilerinin, iştahı güçlü bir şekilde stimüle eden NPY'nin olası mekanizmalardan birisi olabileceği düşünülmektedir. Psikostimülanlar hipotamik NPY düzeylerini azaltmaktadırlar. Stimülan uygulamasının ilk gününde NPY düzeyinin anlamlı olarak azaldığı ancak sonrasında hızlı bir şekilde normale döndüğü bildirilmektedir (547).

Anoreksiya nervoza tanılı kadın hastalarda plazma oreksin düzeyinin kontrollere göre daha yüksek düzeyde olduğu ve 8 haftalık destekleme periyodu (fiziksel aktivite kısıtlama ve yoğun diyet içeren yeniden beslenme) sonrasında ise azaldığı saptanmıştır (461). Restriktif tip AN tanılı hastalarla yapılan başka bir

çalışmada OXA düzeyi, başta hasta grubunda kontrollere göre daha düşük düzeyde bulunmuş, normokalorik yeniden beslenme ve kognitif davranışsal terapi uygulamasından 3 ve 6 ay sonrasında önemli oranda azalma saptanmıştır (462).

Oreksinlerin hiperfajik etkisinin uyanıklık süresinin artışına bağlı olarak ortaya çıktığı, uyanık kalınan sürenin artışının enerji açığına neden olduğu ve bu açığın kompanse edilmesi için besin alımının arttığı ileri sürülmektedir (426). Oreksinlerin metabolik etkilerinin de sirkadiyen faza uyumlu ortaya çıktığı bildirilmiştir (438). Oreksin ve leptin, ghrelin gibi gıda tokluk hormonları arasındaki etkileşim göz önüne alındığında, son çalışmalarda narkolepsili hastalarda obezite etyolojisi için endokrinopatiler araştırılmaktadır (548,549). Çalışmamızda serum OXA düzeyinin HMWA, ADM ve ghrelin düzeyleri ile ilişkisi araştırılmış, hem kontrol hem DEHB grubunda aralarında herhangi anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır ($p>0.05$). Araştırmamızın verisine uyumlu olmayan bir çalışmada oreksinin, besin arama davranışı için motivasyon ve uyanıklık rolü ile ilişkili olan yüksek leptin düzeyi ile azaldığı, artan ghrelin düzeyi ile arttığı bildirilmiş (550), verimize uyumlu olarak da Donjacour ve arkadaşlarının çalışmasında, oreksin eksikliğinde ghrelin düzeylerinde değişiklik gösterilmemiş ve bu nedenle tek taraflı bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür (551). Aynı zamanda Skrzypski ve arkadaşlarının çalışmasında OXA'nın adiponektin sekresyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir (422). Çalışma grubunda OXA ile HMWA düzeyi arasında anlamlı korelasyon bulunmaması Skrzypski ve arkadaşlarının araştırmasından farklı olarak çalışmamızın hem ratlar yerine insanlarla hem de adiponektinin yüksek moleküler ağırlıklı formu ile yapılmış olması ile ilişkili olabilir. OXA ile ADM arasında ilişki saptayan bir yazın bilgisine ise henüz ulaşamamıştır.

Araştırmamızda OXA düzeyi, bileşik tip DEHB tanılı alt grupta diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük bulunmuş ($p=0.005$), dikkat eksikliği ön planda olan tip DEHB tanılı alt grupta bileşik tip alt gruba göre ise OXA düzeyinin daha yüksek ($p=0.013$) ve diğerlerine göre en yüksek OXA değerine sahip olduğu gözlenmiştir. DEHB alt gruplarına ayırılmadan incelendiğinde ise DEHB'lerde kontrollere göre; serum OXA düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde yüksek bulunmuştur ($p>0.05$). OXA'nın intraserebroventriküler uygulaması ile HPA'yı aktive ederek plazmada kotrikotropin salgılatıcı hormon, ACTH,

vazopressin, kortikosteron ve epinefrin düzeyleri artmaktadır (409,410). Glukokortikoid hafıza, öğrenme ve dikkat gibi işlevlerde rol oynamakta ve DEHB'lilerde kontrollere göre bazal kortizol düzeyinin düşük bulunduğu ve HPA disfonksiyonu olduğu ileri sürülmektedir (512). Çalışmamızda bulduğumuz sonuçların, DEHB tanılı kişilerde özellikle glukokortikoidin hafıza, öğrenme ve dikkat gibi işlevlerini yerine getirebilmesi ile ilişkili olarak HPA aktivitesini stimüle etmek için ortaya çıkmış olabileceğini düşündürmüştür. Strese maruz kalınan durumlarda hipotalamustaki oreksinerjik nöron aktivitesi ve serebrospinal sıvıda OXA konsantrasyonunun arttığı belirtilmektedir (414). Çalışmamızda da DEHB'li kişilerde kontrollere göre; anlamlı olmayan düzeyde yüksek bulunan serum OXA düzeyinin, bu kişilerin sosyal ve mesleki yaşantılarının önemli düzeyde etkilenebilmesi, birçok alanda beklenen performansı gösterememe, stresle baş etme güçlüğü gibi ek sorunlarının da bulunabilmesi (112) ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda DEHB tanılı kişiler kontrol grubuna göre anlamlı oranda uyukularının daha düzensiz ($p=0.000$), gün içinde daha fazla uyku hali ve/veya uyuklamalarının olduğunu ($p=0.001$), enerji içeceğini de anlamlı oranda daha fazla tükettiklerini belirtmişlerdir ($p=0.006$), ayrıca serum OXA düzeyi ile Turgay ölçeğinin dikkat eksikliğiyle ilgili bölümünün puanlaması arasında negatif korelasyon bulunmaktadır ($p=0.21$, $r=0,356$).

Oreksinlerin en iyi gösterilen etkisi uyku/ uyanıklığın düzenlenmesidir. Oreksin nöronları lokus seruleus ve tüberomamiller nukleus gibi uyanıklığı sağlayan beyin bölgelerini innerve edip aktif hale getirmektedir (429,440). Ratların ventriküllerine oreksin uygulandığında uykuda non-REM ve REM düzensizliğinin azaldığı, uyanıklığın arttığı gösterilmiştir (439). In vitro OXA uygulaması histaminerjik nöronların ateşlenme hızını artırmakta ve REM uykusunu doza bağımlı olarak baskılamakta, yavaş dalga uyku episodlarının süre ile sayısının azalmasında rol oynamaktadır (444-446). Ratlar ve maymunlarla yapılan çalışmalarda oreksinlerin, santral ya da sistemik uygulanması ile LC'deki noradrenerjik hücreler aktive olmakta ve uyanıklık, hafıza, dikkat, öğrenme gibi işlevlerde etkili olabileceği düşünülmektedir (397). Oreksinler VTA, PFK ve Nukleus Akkumbensdeki dopamin ateşlemesini düzenlemektedir (553). Çeşitli çalışmalarda, DEHB olan çocuk ve ergenlerin kontrollere göre daha uykulu olduğu bulunması ve DEHB olan kişilerde

obezitenin, tıkanırcasına yemenin ve bulimik davranışlarla birlikte olan yeme bozukluklarının beklenenden daha fazla olduğunun belirtilmesi ile oreksinler ve DEHB'nin ilişkili olabileceğinin düşünüldüğü belirtilmektedir. Oreksin, yemek için olan iştahın dışında madde kötüye kullanımı gibi diğer ödüllere için de isteği artırmaktadır. Oreksin nöronlarının perifornikal ve dorsomedial hipotalamik alanda lokalize olanlarının uyarılma ve uyanıklıkta, lateral hipotalamusta lokalize olanlarının ise beslenme davranışlarını da içeren ödül sisteminde rolünün bulunduğu belirtilmektedir. DEHB'de artan motor aktivitenin, lateral hipotalamustaki oreksin sisteminin hiperaktivasyonu nedeniyle beslenme davranışının aşırı stimüle olmasına bağlı bir mekanizması olabileceği düşünülmektedir. DEHB hastalarında; oreksin reseptör 1 antagonistinin anormal yeme davranışı tedavisinde rol oynayabileceği oreksin reseptör 2 agonistlerinin uyanıklığı arttırmada kullanılabileceği, oreksin reseptör agonistlerinin dikkat ve hiperaktivite üzerine potansiyel etkileriyle birlikte uyanıklığın artırılması için önemli tedavi seçenekleri oluşturabileceği öne sürülmüştür (127). Dikkat eksikliği ön planda olan DEHB'de; asosiyatif fonksiyon ve dikkat ile ilişkili kortikal bir bölge olan ve oreksinlerin üzerinde eksitatör rolü bulunan (449) mPFK'de oreksin eksikliğinde, disfonksiyon gelişebileceğini, böylece hafıza ile dikkat eksikliği meydana gelebileceğini ileri süren literatür bilgisi (450) ve uyanıklık kontrolünde yer alan perifornikal ve dorsomedial hipotalamik alanda lokalize olan oreksin nöronlarının hipoaktif olduğunu öne süren çalışmaya (127) uyumlu olarak çalışmamızda, DEHB'lilerin uyukularının daha düzensiz, gün içinde daha fazla uyku hali ve/veya uyuklamalarının olması, enerji içeceğini de anlamlı oranda daha fazla tüketmesi ve serum OXA düzeyi ile Turgay ölçeğinin dikkat eksikliğiyle ilgili bölümünün puanlaması arasında negatif korelasyonun bulunması, ayrıca OXA düzeyinin dikkat eksikliği ön planda olan DEHB'de, diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan oranda yüksek olması bu belirtilere kompensatuar mekanizma ile meydana gelmiş olabileceğini düşündürmüştür. Aynı zamanda ileri sürülen lateral hipotalamusta lokalize olup ödül sisteminde görev alan oreksin nöronlarının çok aktif olabileceği literatür bilgisi (127) ile de uyumlu olarak, serum OXA düzeyinin bileşik tip DEHB tanılı grupta diğer gruplara göre kompensatuar mekanizma ile istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulunmuş olabileceğini düşündürmüştür. Çalışmamızdaki bu bulgu aynı zamanda, oreksinin

mezolimbik dopamin sinyali üzerinde etkisinin olduğunu, oreksin eksikliğinde ödül devrelerinde disfonksiyon meydana gelebildiğini, impulsif davranışlar ortaya çıkabildiğini ileri süren (452) ve ayrıca oreksinin DA nöronlarını uyardığı, ratlarda santral oreksin uygulanması sonucu stereotipi ve lokomotor aktivitede artış gözlemlendiğini bildiren (451) literatür bilgileri ile ilişkili olarak bulunmuş olabilir.

Şizofreni tanılı hastalarla yapılan bir çalışmada, şizofreni hastaları ile kontrol grubu arasında serebrospinal sıvı OXA düzeyinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Aynı çalışmada tedavi almayan şizofreni hastalarında oreksin düzeyleri ile uyku latansı pozitif korele olarak bulunmuş ve haloperidolün uyku basıncını oreksin tranmisyon yoluyla modüle etmiş olabileceği ileri sürülmüştür (465). Şizofreni tanılı hastalarla yapılan başka bir çalışmada haloperidol tedavisi alan hastalarda tedavi almayanlara göre serebrospinal sıvıda OXA düzeyi anlamlı olarak daha düşük, atipik antipsikotik tedavi alanların düzeyi ise sağlıklı kontrollerle haloperidol alan grup arasında bulunmuştur. Aynı çalışmada dopaminin oreksin üretimini arttırmış olabileceği, özellikle D2 olmak üzere dopamin reseptör blokajının tersi bir etkisinin olabileceği ileri sürülmüştür (553). Bir çalışmada ise haloperidolün oreksin nöronlarında c-fos ekspresyonu artışı ve kilo alımı üzerine etkisi saptanmamıştır (554). Prefrontal kortekste NA ve DA düzenlenmesindeki bozukluk nedeniyle DEHB belirtileri ortaya çıkmaktadır (61). Antipsikotik ilaçların indüklemesi ile oreksin nöronlarının c-fos ekspresyonunu artırdığı (555), antidopaminerjik olan risperidon, olanzapin, klozapin, klorpromazin gibi antipsikotik ilaçların bu yolla kilo alımında artışa sebep olabileceğini (554) ve özellikle klozapin ile PFK'e projekte olan hipotalamik oreksin nöronlarının %75'inin aktive olduğu ve en yüksek kilo alımının olduğu, oreksin nöronlarının antipsikotiklerin indüklediği kilo alımı ile ilişkili olabileceğini ileri süren (555) literatür bilgileriyle uyumlu olarak çalışmamızda serum OXA, DEHB grubunda kontrollere göre anlamlı olmayan düzeyde yüksek ($p>0.05$) bulunmuş olabilir. Aynı zamanda DEHB tanılı grupta yeme tutum testi puanı kontrollere göre anlamlı oranda yüksek saptanmış ($p=0.023$), ancak serum OXA ile VA, bel çevresi, VKİ ölçümleri ve yeme tutum testi puanı arasında korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamızda DEHB tanılı kişilerin 4'ünde (%9.5) aynı zamanda depresif bozukluk, 5'inde (%11.9) anksiyete bozukluğu tanıları da bulunmaktadır. Aynı

zamanda serum OXA düzeyi kontroller, komorbiditesi olan DEHB ve komorbiditesi olmayan DEHB tanılı kişiler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. Manik ve depresif epizottaki hastalarla yapılan çalışmada hasta ile kontrol grupları arasında BOS OXA düzeyinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (456). Başka bir çalışmada da MDB ile kontrol grubu arasında BOS oreksin düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamış, ayrıca depresif semptomlar, epizodların sıklığı ve şiddeti ile de ilişki bulunmamıştır (556). Suisid girişim öyküsü olan ve major depresyon, distimi, uyum bozukluğu tanılı hastalarla yapılan bir çalışmada, major depresyon tanılı hastalarda BOS OXA düzeyleri düşük saptanmıştır (455). Bipolar ve unipolar depresyon hastalarında yapılan bir çalışmada, BOS OXA düzeyi tüm gruplarda gün ortasında en düşük düzeyde bulunmuştur. Aynı çalışmada sertralin tedavisinden sonra anlamlı olmayan düzeyde düşüş olduğu saptanmış ancak bupropion tedavisinden sonra bu etki gözlenmemiş, serotoninin oreksin transmisyonu üzerinde etkisi olduğu ileri sürülmüştür (457). Genetik çalışmalar da affektif bozukluklar ve oreksin sisteminin ilişkisini göstermektedir. Rainero ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada oreksin genlerinden HCRTR1'deki spesifik bir polimorfizmin major depresyonda kontrollere göre daha sık görüldüğü ve major depresyon için risk artışı gösterdiği ileri sürülmüştür (458). Rotter ve arkadaşları major depresyon hastalarıyla yaptığı çalışmada, OXA mRNA ekspresyonunda major depresif bozuklukta kontrollere göre bazalde anlamlı olmayan bir farklılık bulunmakla birlikte tedavi ile değişiklik göstermemiştir, ancak Hamilton Depresyon skalasında depresif semptomların şiddeti ile ters korelasyon saptanmıştır (459). Depresyon modeli oluşturulan hayvan çalışmalarında oreksin nöronlarının boyutu ve sayısında azalma olduğu (460), selektif REM uyku deprivasyonu sonrasında ise arttığı gösterilmiştir (468). Affektif bozukluğu olan kişilerle yapılan bir çalışmada tedavi almayan suicidal öyküsü olan hastalarda düşük BOS OXA düzeyinin halsizlik, hareketlilikte azalma ve genel psikopatoloji ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (562). Akut suicidal davranışı olan hastalarla yapılan çalışmada sadece panik semptomları olan hastalarda OXA düzeyi, MDB ile panik semptomları olan ve MDB ile panik semptomları olmayan kişilere göre daha yüksek saptanmıştır (418). Oreksinlerin anksiyetede görülen temel belirtilerde olduğu gibi sempatik aktivasyon ile kan basıncı ve kalp hızının artışı, uyarılma, uyanıklık etkileri nedeniyle anksiyete

bozukluklarının patofizyolojisinde de rol oynadığı düşünülmektedir (557). PTSB hastalarında BOS ve plazma OXA düzeylerinin incelendiği çalışmada, kontrol grubuna göre hastalarda daha düşük düzeyde saptanmış, psikopatolojik semptomların şiddetiyle BOS oreksin düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir (469). Çalışmamızda OXA düzeyinde kontroller, komorbiditesi olan DEHB ve komorbiditesi olmayan DEHB tanılı kişiler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaması sonucunun bazı çalışmalarla uyum göstermemesinin sebebi; anksiyete ve depresyon tanısı ile birlikte bulunan DEHB'nin OXA düzeyine etkisinin daha ön planda olması ile ilgili ya da komorbiditesi olan DEHB tanılı grubumuzda hem depresyon hem de anksiyete bozukluğunun birlikte bulunması ve değerlendirilmesinin sonuçları etkilemesi ile ilgili olabilir.

Çalışmamızda serum OXA düzeyi, sigara içenlerde içmeyenlere göre kontrol grubunda anlamlı oranda düşük ($p=0.015$), DEHB tanılı kişilerde ise anlamlı olmayan oranda düşük bulunmuştur ($p>0.05$). Çeşitli araştırmalarda bağımlılık ve ödül işlemi düzenleyen mezokortikolimbik yollarda oreksinerjik projeksiyonların ilişkisi gösterilmiştir. Oreksin nöronları bazal durumda ve maddeye akut ya da kronik cevap olarak kısmen VTA'da glutamaterjik aktiviteyi arttırarak dopamin ateşlenmesini modüle etmektedir (452). VTA'da dopamin nöronlarındaki kokainle indüklenen glutamaterjik plastisite oreksinerjik verilere dayanmaktadır. OXA reseptör antagonisti ile kokainin birlikte uygulanması ile orta beyindeki DA nöronlarında glutamat bağımlı uzun dönem potansiyalizasyonu bloke olmaktadır (558). Voltametri çalışmasında da VTA'da OXA uygulaması sonrasında kokaine dopamin cevabının arttığı gösterilmiştir (552). Selektif OXA reseptör antagonistinin ratlarda nukleus akkumbenste amfetaminin DA üzerine akut etkisini azaltabileceği bildirilmiştir (559). OXA reseptör antagonistinin VTA içine uygulanması ile kokainin davranışsal sensitizasyonunda azalma meydana geldiği belirtilmektedir (558). Hipotalamusa OXA enjeksiyonu ile etanol alımında artış arasında ilişki bildirilirken besin tüketiminde bu ilişki saptanmamıştır, tersine nukleus akkumbense enjeksiyon ile etanol alımında etki olmazken besin tüketiminde artış olduğu belirtilmiştir (560). Alkol bağımlılığı tanılı hastalarda periferik kan hücrelerinde oreksin gen ekspresyonu ve promotör metilasyonu belirlenen bir çalışmada, oreksin gen ekspresyonunun çekilme semptomlarının şiddetiyle negatif korele olduğu ve

aşermenin metilasyon promotörü göz önünde bulundurularak oreksin ekspresyonu üzerinde anlamlı bir etkisinin olduğu bildirilmiştir (463). Detoksifikasyon fazındaki alkol bağımlılığı olan hastalarda psikolojik semptomların şiddeti ile plazma OXA düzeyleri arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Plazma OXA düzeyinin akut alkol çekilmesindeki psikolojik belirtilerle pozitif korele olduğu, ayrıca benzer ilişkinin oreksin ile kokain ve morfin çekilmesi sırasında affektif semptomlar arasında da olduğu bildirilmektedir (561). Bu bulgulara paralel olarak oreksin sisteminin nikotin ve esrar çekilmesindeki psikolojik semptomlar ile de ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (464). Ratlarda kronik nikotin tedavisi ile hipotalamik OXA bağlanma bölgelerinin yoğunluğu ve preprooreksinin up regülasyonu azalmaktadır. Sigarayı bırakanlarda iştah artışının oreksin sistemi ile ilişkisinin benzer etkileşimlerle ortaya çıktığı düşünülmektedir (454). Çalışmamızda da bu literatür bilgisine uyumlu olarak serum OXA düzeyi sigara içenlerde düşük bulunmuştur.

Çalışmanın Kısıtlılıkları ve Güçlü Yönleri;

- Katılımcı sayısının azlığı sonuçların genellenebilirliğini azaltmaktadır.
- Çalışmada yer alan DEHB'li olgularda bileşik tip ve dikkatsizliğin önde geldiği tip olan kişi sayıları hemen hemen benzerdir, ancak hiperaktivite-impulsivitenin önde geldiği tip olan katılımcı bulunmamaktadır. Bu nedenle bulgularımızın hiperaktivite-impulsivitenin önde geldiği tip olan DEHB'li olgular için geçerli olup olmadığını söylemek zordur.
- Çalışmamıza dahil edilen 42 erişkin DEHB tanısı alan kişinin 4'ü (%9.5) aynı zamanda depresif bozukluk, 5'i (%11.9) anksiyete bozukluğu tanısı da almış ve DEHB tanılı gruptan 5 kişinin tarafımıza başvurusu öncesinde sertralin, fluoksetin, trazodon, ketiyapin kullanımları bulunmaktadır.
- Vakaların hem tedavi öncesi ve sonrası ADM, ghrelin, OXA, HMWA düzeylerinin hem de tedaviye yanıtla ilişkilerinin olup olmadığının değerlendirilememesi bir diğer kısıtlılıktır.

- Katılımcıların beslenme davranışı, uyku-uyanıklık durumu ve komorbid hastalıklarını kendilerinin bildirmesi, katılımcıların yeme davranışlarına yönelik kendi bildirimlerine dayalı ölçek kullanılması çalışmamızda bulunan kısıtlılıklardır.
- Tanıların yarı-yapılandırılmış klinik görüşme ile belirlenmiş olması, kronik fiziksel hastalığı, enfeksiyon tablosu ve organik hastalık nedeni kronik ilaç kullanımı olan olguların araştırmaya dahil edilmemesi, araştırmamızın gücünü arttırmaktadır.

Araştırmamız, bilindiği kadarıyla serum ADM ve ghrelin düzeylerinin erişkin DEHB tanılı kişilerde, OXA düzeyinin ise DEHB’de değerlendirildiği ilk çalışmadır. Gelecekte yapılacak araştırmalar ile daha büyük örnekleme, DEHB tanılı kişilerin sağlıklı akrabalarında ve çocuk ile ergen DEHB hastalarda bu moleküllerin değerlendirileceği çalışmalarla bulgularımızın doğrulanması gerekmektedir. Vakaların hem tedavi öncesi ve sonrası ADM, ghrelin, OXA, HMWA düzeylerinin hem de tedaviye yanıtla ilişkilerinin olup olmadığının değerlendirilmesi önemli görünmektedir. Aynı zamanda bu biyokimyasal moleküllerin, DEHB’li kişiler ile kontrollerde yapılacak olan ödül sisteminin metabolik aktivitesini ve/veya reseptör yoğunluğunu inceleyen fonksiyonel görüntüleme çalışmaları, olası genetik temellerinin aydınlatılması için genetik çalışmaları ve uyku-uyanıklık durumları, iştah düzeyleri, yeme davranışlarını çeşitli yönlerden değerlendiren ölçeklerle ilişkilerinin değerlendirilmesi ve karşılaştırılması gerekmektedir. Ayrıca bu moleküllerin DEHB’de rolü olduğu bilinen nörotransmitterler, HPA, beyin kan akımı gibi etyolojik faktörlerle ilişkisinin ortaya koyulacağı insan ve deneysel hayvan çalışmalarının da gerekli olduğu düşünülmektedir.

SONUÇ

Bu çalışmada;

- DEHB grubundaki kişiler ve kontrol grubundakiler arasında yaş ve cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı, DEHB grubundaki kişilerin eğitim sürelerinin kontrol grubundakilere göre anlamlı oranda daha kısa olduğu;
- DEHB grubundaki kişilerin sigara kullanma ve enerji içeceği tüketimi oranının kontrol grubundaki kişilere göre anlamlı olarak yüksek olduğu;
- DEHB tanılı kişilerin kontrol grubuna göre anlamlı oranda uykularının daha düzensiz ve gün içinde daha fazla uyku hali ve/veya uyuklamalarının olduğu;
- DEHB grubundaki kişilerin kontrol grubundakilere göre anlamlı oranda; daha az sıklıkta kahvaltı yaptığı, akşam yemeğinden sonra daha sıklıkla yeme davranışı ve daha fazla gece yeme alışkanlığının bulunduğu, akşam yemeğini daha hızlı yediği;
- DEHB tanılı kişilerde kontrollere göre; serum ADM ve HMWA düzeylerinin anlamlı oranda yüksek olduğu, OXA ve ghrelin düzeylerinin ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde yüksek bulunduğu;
- Kontrol grubunda psikiyatrik komorbiditesi olan ve olmayan DEHB'lilere göre, ADM ve HMWA istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük, OXA ve ghrelinin ise anlamlı olmayan düzeyde düşük saptandığı; OXA düzeyinin dikkat eksikliği ön planda olan tip DEHB tanılı alt grupta bileşik tip alt gruba göre daha yüksek olduğu;
- OXA düzeyinin, bileşik tip DEHB tanılı alt grupta diğer gruplara göre anlamlı oranda daha düşük, ADM ve HMWA düzeylerinin, kontrol grubunda bileşik tip ve dikkat eksikliği ön planda olan DEHB gruplarına göre anlamlı olarak daha düşük saptandığı;
- Her iki grupta da ADM, ghrelin ve OXA düzeylerinde cinsiyetlere göre anlamlı farklılık saptanmadığı, HMWA'nın ise kadınlarda erkeklere göre hem DEHB grubunda hem de kontrol grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunduğu;

- DEHB grubunda; sigara içenlerde istatistiksel olarak anlamlı olmayan oranda ghrelin ve HMWA düzeylerinin daha yüksek, ADM ve OXA düzeylerinin ise daha düşük bulunduğu, kontrol grubunda ise; sigara içenlerde OXA düzeyinin anlamlı oranda düşük, ADM, ghrelin ve HMWA düzeylerinin anlamlı olmayan oranda düşük saptandığı;
- DEHB tanılı kişilerin VA, VKİ ölçüm değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan oranda, bel çevresinin ise anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu;
- Gruplar arasında erkek cinsiyette istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadığı, kadınlarda ise DEHB grubunda kontrollere göre VKİ değerinin istatistiksel olarak anlamlı olmayan ölçüde yüksek ve bel çevresinin anlamlı oranda yüksek saptandığı;
- Fazla kilolu ve obez olan kişilerin (VKİ>25) DEHB grubunda kontrollere göre anlamlı oranda daha fazla bulunduğu;
- DEHB tanılı kişilerde OXA ile Turgay Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeğindeki dikkat eksikliği puanları arasında negatif korelasyon saptanırken kontrol grubunda herhangi bir korelasyon bulunmadığı sonuçlarına ulaşılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Wender PH. Attention deficit hyperactivity disorder in adults. New York: Oxford University Press 1995; 122-143.
- 2- Schachar RJ. Hyperkinetic Syndrome: historical development of the concept. In: Taylor EA (ed). The Overactive Child. Spastics International Medical Publications. 1986; 19-41.
- 3- Thorley G. Hyperkinetic syndrome of childhood: clinical characteristics. Br J Psychiatry 1984; 144: 16-24.
- 4- Doyle BB. Understanding and treating adults with attention deficit hyperactivity disorder. 1st ed. Washington, London: American Psychiatric Publishing 2006; 1-313.
- 5- Barkley RA, Murphy KR, Fischer M. Attention deficit hyperactivity disorder in adults. What the science says. 1st ed. Newyork, London: The Guilford Press, 2008; 1-467.
- 6- Barkley RA. The Nature of ADHD. İn: Barkley RA Ed. A Handbook for Diagnosis and Treatment, Third Edition, Guilford Publications, 2006; 1-75
- 7- Hartocollis P. The syndrome of minimal brain dysfunction in young adult patients. Bull Menninger Clin. 1968; 32: 102-14.
- 8- Wood DR, Reimherr FW, Wender PH, Johnson GE. Diagnosis and treatment of minimal dysfunction in adults: a preliminary report. Arch Gen Psychiatry 1976; 33: 1453-60.

- 9- Laurence L, Greenhill M. Attention-deficit hyperactivity disorder in children. In: Garfinkel B D, Carlson G A, Weller EB, Eds. Psychiatric Disorders in Children and Adolescent, Philadelphia: W.B. Saunders Company 1990; 183-193.
- 10- Köroğlu E, Güleç C, Şenol S. Psikiyatri Temel Kitabı. Ankara: HYB Basın Yayın 2007: 822-837.
- 11- Amerikan Psikiyatri Birliği: Psikiyatride hastalıkların tanımlanması ve sınıflandırılması el kitabı (DSM-IV-TR). Çeviren: Köroğlu E, 4. Baskı, Ankara: Hekimler Yayın Birliği 2001; 55-58.
- 12- American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association. 2013.
- 13- World Health Organization Website. New York: ICD-10. Available from: URL <http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online>
- 14- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed, Text Revision. APA, Washington DC, 2000.
- 15- Scahill L, Schwab-Stone M. Epidemiology of ADHD in school-age children. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 2000; 9(3):541-55.
- 16- Weiss M, Weiss G. Attention deficit hyperactivity disorder. In Child and Adolescent Psychiatry, A Comprehensive Textbook, 3rd ed (Ed M Lewis) 2002; 645-670.
- 17- Wender PH, Wolf LE, Wasserstein J. Adults with ADHD. An overview. Annals of the New York Academy of Sciences 2001; 931: 1-16.

- 18- Simon V, Czobor P, Balint S, et al. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: metaanalysis. *Br J Psychiatry* 2009; 194:204-211.
- 19- Fayyad J, Graff RDE, Kessler R, Alonso J, Angermeyer M, Demyttenaere K. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry* 2007; 190, 402–409
- 20- Yallop L, Brownell M, Chateau D, Walker J, Warren M, Bailis D, et al. Lifetime prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in young adults: examining variations in the socioeconomic gradient. *The Canadian Journal of Psychiatry* 2015; 60(10), 432-440.
- 21- Polanczyk G, Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry* 2007;164(6):942–8.
- 22- Özdemiroğlu FA, Yargıç İ, Oflaz S. Genel psikiyatri polikliniğinde erişkinlerde dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu sıklığı ve dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğua eşlik eden diğer psikiyatrik bozukluklar. *Nöropsikiyatri arşivi derg* 2011; 48: 119-24
- 23- Özkorumak E, Özten HS, Tiryaki A. Ayaktan başvuran psikiyatri hastalarında erişkin DEHB yaygınlığı, eş tanı oranı ve işlevsellik düzeyi. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2013; 14: 347-353
- 24- Duran Ş. Psikiyatri Polikliniğine Başvuran Hastalarda Erişkin Dikkat Eksikliği-Hiperaktivite Bozukluğu Sıklığı ve Eştanı Durumları (Tıpta Uzmanlık Tezi). İstanbul: Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2006.
- 25- Şimşek D. Denizli Kent Merkezinde Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Yaygınlığı (Tıpta Uzmanlık Tezi). Pamukkale Üniversitesi; 2011.

- 26- Zimmerman ML. Attention- deficit hyperactivity disorder. Review. Nurs Clin An 2003; 38: 55-66.
- 27- Tahiroğlu A, Avcı A, Fırat S, Seydaoğlu G. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu: Alt tipleri. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2005; 6: 5-10.
- 28- Ercan ES, Aydın C. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Özellikleri- Tedavisi, Çocuklarda ve Erişkinlerde Belirtileri. Üçüncü Baskı, Gendaş Kültür, İstanbul, 2000.
- 29- Öztürk O, Uluşahin O. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Ankara: Nobel Tip Kitabevi 2008:781.
- 30- Faraone SV, Biederman J. Neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 1998; 44: 951-958.
- 31- Faraone SV. Genetics of childhood disorders: XX. ADHD, Part4: is ADHD genetically heterogenous? J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2000;39(11):1455-7.
- 32- Lai E, Riley J, Purvis I, Roses A. A 4-Mb high-density single nucleotide polymorphism-based map around human APOE. Genomics 1998; 54: 31-8.
- 33- Arnsten Amy FT. Neurobiology of attention regulation and its disorder. Ed: Martin A, Scahill L, Charney D, Leckman J. Pediatric Psychopharmacology. Oxford University Pres, 2003.
- 34- VanNess SH, Owens MJ, Kilts CD. The variable number of tandem repeats element in DAT1 regulates in vitro dopamine transporter density. BMC Genet 2005; 6: 55.

- 35- Mill J, Asherson P, Browes C, D'Souza U, Craig I. Expression of the dopamine transporter gene is regulated by the 3' UTR VNTR: Evidence from brain and lymphocytes using quantitative RT-PCR. *Am J Med Genet* 2002;114(8):975-9.
- 36- Sevinç E, Erdal ME, Şengül C, Çakaloz B, Gökdoğan Ergündü T, Herken H. Association of Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder with Dopamine Transporter Gene, Dopamine D3 Receptor and Dopamine D4 Receptor Gene Polymorphisms. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2010;20(3):196-203.
- 37- Li D, Sham PC, Owen MJ, He L. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Hum Mol Genet* 2006; 15(14):2276–84.
- 38- Comings DE, Comings BG, Muhleman D, Dietz G, Shahbahrani B, Tost D et al. The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA* 1991; 266(13):1793–800.
- 39- Huang YS, Lin SK, Wu YY, Chao CC, Chen CK. A family-based association study of attention-deficit hyperactivity disorder and dopamine D2 receptor TaqI A alleles. *Chang Gung Med J* 2003;26(12):897-903.
- 40- Kirley A, Hawi Z, Phil M, Daly G, McCarron M, Mullins C et al. Dopaminergic system genes in ADHD: toward a biological hypothesis. *Neuropsychopharmacology* 2002;27(4):607-619.
- 41- Faraone SV, Doyle AE, Mick E, Biederman J. Meta-analysis of the association between the 7 repeat allele of the dopamine D(4) receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1052-7.
- 42- Muglia P, Jain U, Macciardi F, Kennedy JL. Adult attention deficit hyperactivity disorder and the dopamine D4 receptor gene. *Am J Med Genet* 2000;96(3):273-7.

- 43- Eisenberg J, Zohar A, Mei-Tal G, Steinberg A, Tartakovsky E, Gritsenko I et al. A haplotype relative risk study of the dopamine D4 receptor (DRD4) exon III repeat polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Am J Med Genet* 2000;96(3):258-61.
- 44- Mill J, Xu X, Ronald A, Curran S, Price T, Knight, et al. Quantitative trait locus analysis of candidate gene alleles associated with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in five genes: DRD4, DAT1, DRD5, SNAP-25, and 5HT1B. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;133B(1):68-73.
- 45- Herken H, Erdal ME, Kenar AN, Unal GA, Cakaloz B, Ay ME, et al. Association of SNAP-25 Gene Ddel and MnlI Polymorphisms with Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Psychiatry Investig* 2014; 11: 476-80.
- 46- Kenar AN, Edgünlü T, Herken H, Erdal ME. Association of synapsin III gene with adult attention deficit hyperactivity disorder. *DNA Cell Biol* 2013; 32(8):430-4.
- 47- Kenar AN, Ay Oİ, Herken H, Erdal ME. Association of VAMP-2 and Syntaxin 1A Genes with Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Psychiatry Investig* 2014; 11(1):76-83.
- 48- Retz W, Rösler M, Supprian T, Retz-Junginger P, Thome J. Dopamin D3 receptor gene polymorphism and violent behavior: relation to impulsiveness and ADHD-related psychopathology. *J Neural Transm (Vienna)* 2003; 110(5):561-72.
- 49- Muglia P, Jain U, Kennedy JL. A transmission disequilibrium test of the Ser9/Gly dopamine D3 receptor gene polymorphism in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Res* 2002; 130(1-2):91-5.
- 50- Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet* 2009; 126(1):51-90.

- 51- Faraone SV, Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2010; 33(1):159-80.
- 52- Adams J, Crosbie J, Wigg K, Ickowicz A, Pathare T, Roberts W et al. Glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2A (GRIN2A) gene as a positional candidate for attention deficit/hyper activity disorder in the 16p13 region. *Mol Psychiatry* 2004; 9(5):494-9.
- 53- Todd RD, Lobos EA, Sun LW, Neuman RJ. Mutational analysis of the nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit gene in attention deficit/hyperactivity disorder: evidence for association of an intronic polymorphism with attention problems. *Mol Psychiatry* 2003; 8(1):103-8.
- 54- Salatino-Oliveira A, Genro JP, Polanczyk G, Zeni C, Schmitz M, Kieling C et al. Cadherin- 13 gene is associated with hyperactive/impulsive symptoms in attention/deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2015; 168B(3):162-9.
- 55- Eisenberg J, Mei-Tal G, Steinberg A, Tartakovsky E, Zohar A, Gritsenko I et al. Haplotype relative risk study of catechol-O-methyltransferase (COMT) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): Association of the high-enzyme activity val allele with adhd impulsive-hyperactive phenotype. *Am J Med Genet* 1999; 88(5):497-502.
- 56- Domschke K, Sheehan K, Lowe N, Kirley A, Mullins C, O'sullivan R et al. Association analysis of the monoamine oxidase A and B genes with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in an Irish sample: Preferential transmission of the MAO-A 941G allele to affected children. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 134B(1):110-4.

- 57- Zoroğlu SS, Erdal ME, Alaşehirli B, Erdal N, Sivaslı E, Tutkun H et al. Significance of serotonin transporter gene 5-HTTLPR and variable number of tandem repeat polymorphism in attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology* 2002; 45: 176-81.
- 58- Quist JF, Barr CL, Schachar R, Roberts W, Malone M, Tannock R et al. The serotonin 5-HT1B receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 98-102.
- 59- Li J, Wang Y, Zhou R, Zhang H, Yang L, Wang B et al. Association between tryptophan hydroxylase gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder in Chinese Han population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006;141B(2):126-9.
- 60- Weiss G. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. M Lewis (Ed). *Child and Adolescent Psychiatry A Comprehensive Textbook* (2nd edition). Baltimore: Williams & Wilkins 1996; 544–563.
- 61- Stahl SM. Stahl’ın Temel Psikofarmakolojisi. Alkın T, Çev.Ed, 4. Baskı, İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi, 2015; 475-483.
- 62- Arnsten AF, Pliszka SR. Catecholamine influences on prefrontal cortical function: relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders. *Pharmacol Biochem Behav* 2011; 99: 211-216.
- 63- Linnolia M, Virkkunen M, Scheinin M, Nuutila A, Rimon R, Goodwin FK. Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindolacetic acid concentration differentiates impulsive from nonimpulsive violent behavior. *Life Science* 1983; 33: 2609–2614.
- 64- Quist JF, Kennedy JL. Genetics of childhood Disorders: XXIII. ADHD, Part 7: The Serotonin System. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 253-257.

- 65- Greenhill LL, Hechtman L. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P eds. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2009; 3560-3572.
- 66- Hobbs MJ, Clarke AR, Barry RJ, McCarthy R, Selikowitz M. EEG abnormalities in adolescent males with AD/HD. *Clinical Neurophysiology* 2007; 118: 363–371.
- 67- Clarke AR, Barry RJ, McCarthy R, Selikowitz M, Johnstone S.J. The effects of imipamine hydrochloride on the EEG of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *International Journal of Psychophysiology* 2008; 68: 186–192.
- 68- Chabot R, Orgill A, Crawford G, Harris M, Serfontein G. Behavioural and electrophysiological predictors of treatment response to stimulants in children with attention disorders. *Journal of Child Neurology* 1999; 14: 343–351.
- 69- Clarke AR, Barry RJ, Dupuy F, Heckel L, McCarthy R, Selikowitz M et al. Behavioural differences between EEG-defined subgroups of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology* 2011; 122: 1333–1341.
- 70- Clarke AR, Barry RJ, Dupuy FE, McCarthy R, Selikowitz M, Johnstone SJ. Excess beta activity in the EEG of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a disorder of arousal? *Int J Psychophysiol* 2013;89(3):314-9.
- 71- Monastra VJ. Quantitative electroencephalography and attention-deficit/hyperactivity disorder: implications for clinical practice. *Curr Psychiatry Rep* 2008; 10: 432-438.
- 72- Szuromi B, Czobor P, Komlosi S, Bitter I. P300 deficits in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Psychol Med* 2011; 41: 1529-38.

- 73- Cortese S. The neurobiology and genetics of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): What every clinician should know. *European Journal of Paediatric Neurology*, Article In Press 2012: 12
- 74- Swanson JM, Kinsbourne M, Nigg J, Lanphear B, Stefanatos GA, Volkow N et al. Etiologic subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: brain imaging, molecular genetic and environmental factors and the dopamine hypothesis. *Neuropsychol Rev* 2007; 17: 39-59.
- 75- Castellanos FX, Giedd JN, Berquin PC, Walter JM, Sharp W, Tran T et al. Quantitative brain magnetic resonance imaging in girls with attention deficit/hyperactivity disorder. *Ar. Gen. Psychiatr* 2001; 58: 289-295.
- 76- Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 2002; 288(14):1740-8.
- 77- Hill DE, Yeo RA, Campbell RA, Hart B, Vigil J, Brooks W. Magnetic resonance imaging correlates of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Neuropsychol* 2003; 17(3): 496- 506.
- 78- Mostofsky S, Cooper K, Kates W, Denckla MB, Kaufmann WE. Smaller prefrontal and premotor volumes in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatr* 2002; 52: 785-794.
- 79- Berquin, PC, Giedd JN, Jacobsen LK, Hamburger SD, Krain AL, Rapoport JL et al. Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder: amorphometric MRI study. *Neurology* 1998; 50: 1087- 93.

- 80- Semrud-Clikeman M, Pliszka SR, Lancaster J, Liotti M. Volumetric MRI differences in treatment-naive vs chronically treated children with ADHD. *Neurology* 2006; 26;67(6):1023-7.
- 81- Seidman LJ, Valera EM, Makris N, Monuteaux MC, Boriell DL, Kelkar K et al. Dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex volumetric abnormalities in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry* 2006; 15; 60(10): 1071-80.
- 82- Schulz KP, Fan J, Tang CY, Newcorn JH, Buchsbaum MS, Cheung AM. Response inhibition in adolescents diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder during childhood: An event-related fMRI study. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1650-1657.
- 83- Tamm L, Menon V, Ringel J, Reiss AL. Event-related fMRI evidence of frontotemporal involvement in aberrant response inhibition and task switching in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43: 1430-40.
- 84- Schweitzer JB, Lee DO, Hanford RB, Tagamets MA, Hoffman JM, Grafton ST et al. A positron emission tomography study of methylphenidate in adults with ADHD: alterations in resting blood flow and predicting treatment response. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28(5):967-73.
- 85- Kim BN, Lee JS, Shin MS, Cho SC, Lee DS. Regional cerebral perfusion abnormalities in attention deficit/hyperactivity disorder. Statistical parametric mapping analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 252: 219-243.
- 86- Kim BN, Lee JS, Cho SC, Lee DS. Methylphenidate increased regional cerebral blood flow in subjects with attention deficit/hyperactivity disorder. *Yonsei Med J* 2001; 42: 19 –29.

- 87- Öner Ö, Aysev A, Küçük Ö, İbiş E. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarda metilfenidat öncesi ve sonrası SPECT görüntülemesi. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derg 2000; 7: 153-160.
- 88- Li Q, Sun J, Guo L, Zang Y, Feng Z, Huang X et al. Increased fractional anisotropy in white matter of the right frontal region in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a diffusion tensor imaging study. Neuro Endocrinol Lett 2010;31(6):747-53
- 89- Kim HW, Cho SC, Kim BN, Kim JW, Shin MS, Kim Y. Perinatal and familial risk factors are associated with full syndrome and subthreshold attention-deficit hyperactivity disorder in a korean community sample. Psychiatry Investig 2009; 6(4):278-85.
- 90- Zapitelli U, Pinto M, Grizenko N. Pre-peri and postnatal trauma in subjects with attention deficit hyperactivity disorder. Cann J Psychiatry, 2001; 46 (6): 542–548.
- 91- Firestone P, Prabhu AN. Minor physical anomalies and obstetrical complications: their relationship to hyperactive, psychoneurotic, and normal children and their families. J Abnorm Child Psychol 1983; 11: 207-16.
- 92- Hack M, Youngstrom EA, Cartar L, Schluchter M, Taylor HG, Flannery D et al. Behavioral outcomes and evidence of psychopathology among very low birth weight infants at age 20 years. Pediatrics. 2004; 114: 932-40.
- 93- Kotimaa AJ. Maternal smoking and hyperactivity in 8 year old Children. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2003; 42: 826-834.
- 94- Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Craddock MM, Anand KJ. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. JAMA 2002; 288(6):728-737.

- 95- Huizink AC, Mulder EJ. Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30: 24–41.
- 96- Kozielec T, Starobrat HB, Kotkowiak L. Deficiency of certain trace elements in children with hiperactivity. *Psychiatry pol* 1994; 28: 345-353.
- 97- Mc Gee R, Williams S, Anderson JC, McKenzie-Parnel JM, Silva PA. Hyperactivity and serum and hair zinc levels in 11- year old children from the general population. *Society of Biological Psychiatry* 1990; 28: 165-168.
- 98- Bekaroğlu M, Aslan Y, Gedik Y, Değer O, Mocan H, Erduran E et al. Relationships between serum free fatty acids and zinc, and attention deficit hyperactivity disorder: A research note. *J. Child Psychol. Psychiat* 1996; 37(2): 225-227.
- 99- Bilici M, Yildirim F, Kandil S, Bekaroglu M, Yildirmis S, Deger O et al. Double-blind, placebo-controlled study of zinc sulfate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28(1):181-90.
- 100- Donfrancesco R, Parisi P, Vanacore N, Martines F, Sargentini V, Cortese S. Iron and ADHD: time to move beyond serum ferritin levels. *J Atten Disord* 2013; 17:347-357.
- 101- Calarge C, Farmer C, DiSilvestro R, Arnold LE. Serum ferritin and amphetamine response in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010; 20:495-502.
- 102- Nigg JT, Knottnerus GM, Martel MM, Nikolas M, Cavanagh K, Karmaus W et al. Low blood lead levels associated with clinically diagnosed attention-

deficit/hyperactivity disorder and mediated by weak cognitive control. *Biol Psychiatry* 2008; 63(3):325-31.

103- Kim S, Arora M, Fernandez C, Landero J, Caruso J, Chen A. Lead, mercury, and cadmium exposure and attention deficit hyperactivity disorder in children. *Environ Res* 2013; 126:105-10.

104- Arnold LE, Jensen PS. Attention-deficit disorders. In: HI Kaplan, BJ Sadock, Baltimore editors. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 6. Baskı, Williams and Wilkins, 1995: 2295-2310.

105- Biederman J, Milberger S, Faraone SV, Kiely K, Guite J, Mick E et al. Family environment risk factors of attention-deficit hyperactivity disorder. A test of Rutter's indicators of adversity. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52(6):464-70.

106- Tuğlu C, Şahin ÖÖ. Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu: Nörobiyoloji, Tanı Sorunları ve Klinik Özellikler Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar 2010; 2(1):75-116.

107- Öncü B. Yetişkinlerde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, Karakaş S. ed. *Kognitif Nörobilimler*. 2. baskı. Ankara: MN Medikal ve Nobel Tıp Kitabevi 2008; 417–36.

108- Weiss G, Hechtman LT. *Hyperactive Children Grow Up. ADHD Children, Adolescents and Adults*. (2nd edition) . New York, Guilford Press 1993.

109- Faraone SV, Biederman J. What is the prevalence of adult ADHD? results of a population screen of 966 adults. *J Atten Disord*, 2005; 9: 384–391.

110- Wiener J, Daniels L. School Experiences of Adolescents With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *J Learn Disabil* 2016; 49(6):567-581.

- 111- Dvorsky MR, Langberg JM. Predicting Impairment in College Students With ADHD: The Role of Executive Functions. *J Atten Disord* 2014.
- 112- Ercan ES. Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. 1. Baskı, İstanbul: Dönence Basım ve Yayın Hizmetleri 2010: 7-107.
- 113- Amerikan Psikiyatri Birliği: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, 5. Baskı, yeniden gözden geçirilmiş tam metin (DSM-5-TR) Amerikan Psikiyatri Birliği, Washigton DC, 2013, Köroğlu E, Çev.Ed. Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2014.
- 114- Turgay A. Diagnosing and treating ADHD in adults. *Can J CME*, 2001; 182–190.
- 115- Biederman J, Monuteaux MC, Mick E, Spencer T, Wilens TE, Silva JM. Young adult outcome of ADHD: A controlled ten year follow-up study. *Psychol Med* 2006; 36: 167–179.
- 116- Nierenberg AA, Miyahara S, Spencer T, Wisniewski SR. Clinical and diagnostic implications of lifetime attention-deficit/hyperactivity disorder comorbidity in adults with bipolar disorder: Data from the first 1000 STEP-BD participants. *Biol Psychiatry* 2005; 57 (11): 1467–1473.
- 117- Wender PH, Reimherr FW, Wood D, Ward MA. Controlled study of methylphenidate in the treatment of attention deficit disorder, residual type in adults. *Am J Psychiatry*, 1985; 142: 547–552.
- 118- Duran Ş, Fıstıkcı N, Keyvan A, Bilici M, Çalışkan M. ADHD in adult psychiatric outpatients: prevalence and comorbidity. *Türk Psikiyatri Derg* 2014; 25(2): 84-93.

- 119- Fischer AG, Bau CH, Grevet EH, Salgado CA, Victor MM, Kalil KL et al. The role of comorbid major depressive disorder in the clinical presentation of adult ADHD. *J Psychiatr Res* 2007; 41(12): 991-6.
- 120- Biederman J, Faraone SV, Spencer TJ, Taylor A, Blier HK. Patterns of psychiatric comorbidity, cognition and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1792–1798.
- 121- Jacob CP, Romanos J, Dempfle A, Heine M, Windemuth-Kieselbach C, Kruse A et al. Comorbidity of adult attention-deficit/hyperactivity disorder with focus on personality traits and related disorders in a tertiary referral center. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 2007; 257 (6): 309–317.
- 122- Millstein RB, Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ. Presenting ADHD symptoms and subtypes in clinically referred adults with ADHD. *J Atten disord* 1997; 2 (3): 159–166.
- 123- Sobanski E. Psychiatric comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 256: 26–31.
- 124- Sobanski E, Bruggemann D, Alm B. Subtype differences in adults with attention deficit/ hyperactivity disorder (ADHD) with regard to ADHD-symptoms, psychiatric comorbidity and psychosocial adjustment. *European Psychiatry* 2008; 23: 142-9.
- 125- Cortese S, Konofal E, Yateman N, Mouren MC, Lecendreux M. Sleep and alertness in children with attention-deficit/ hyperactivity disorder: a systematic review of the literature. *Sleep* 2006; 29: 504–11.
- 126- Cortese S, Bernardina BD, Mouren MC. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and binge eating. *Nutr Rev* 2007; 65: 404–11.

- 127- Cortese S, Konofal E, Lecendreux M. Alertness and feeding behaviors in ADHD: Does the hypocretin/orexin system play a role? *Medical Hypotheses*. 2008; 71: 770–77
- 128- Weinberg WA, Harper CR. Vigilance and its disorders. *Neurol Clin* 1993;11:59–78.
- 129- Lecendreux M, Konofal E, Bouvard M, Falissard B, Mouren-Simeoni MC. Sleep and alertness in children with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry* 2000;41:803–12.
- 130- Barkley RA. Primary Symptoms, Diagnostic Criteria, Prevalence and Gender Differences. In: Barkley RA ed. *A Handbook for Diagnosis and Treatment*. Third Edition. New York: Guilford Publications 2006: 75-121.
- 131- Ercan ES, Avcı A, Mukaddes NM, Semerci B, Şenol S, Yazgan Y. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Klinik Uygulama Kılavuzu. Türkiye: 2008.
- 132- Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG, Heiligenstein JH et al. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 2002;27(5):699-711.
- 133- Philipsen A, Heblinger B, van Elst LT. Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adulthood Diagnosis, Etiology and Therapy. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2008; 105: 311-317.

- 134- Wilhelm C, Marx I, Konrad K, Willmes K, Holtkamp K, Vloet T et al. Differential patterns of disordered eating in subjects with ADHD and overweight. *World J Biol Psychiatry* 2011; 12: 118-23.
- 135- Lam LT, Yang L. Overweight/obesity and attention deficit and hyperactivity disorder tendency among adolescents in China. *Int J Obes (Lond)* 2007;31(4):584-90.
- 136- Choudhry Z, Sengupta SM, Grizenko N, Harvey WJ, Fortier MÈ, Schmitz N et al. Body weight and ADHD: examining the role of self-regulation. *PLOS One* 2013; 8(1):55351.
- 137- Fliers EA, Buitelaar JK, Maras A, Bul K, Höhle E, Faraone SV et al. ADHD is a risk factor for overweight and obesity in children. *J Dev Behav Pediatr* 2013; 34(8):566–74.
- 138- Pagoto SL, Curtin C, Lemon SC, Bandini LG, Schneider KL, Bodenlos JS et al. Association between adult attention deficit/hyperactivity disorder and obesity in the US population. *Obesity* 2009; 17(3):539–44.
- 139- Taylor VH, McIntyre RS, Remington G, Levitan RD, Stonehocker B, Sharma AM. Beyond pharmacotherapy: understanding the links between obesity and chronic mental illness. *Can J Psychiatry*. 2012; 57(1):5–12.
- 140- Harvey WJ, Reid G, Grizenko N, Mbekou V, Ter-Stepanian M, Joober R. Fundamental movement skills and children with attention-deficit hyperactivity disorder: peer comparisons and stimulant effects. *J Abnorm Child Psychol* 2007; 35(5):871–82.
- 141- Harvey WJ, Reid G, Bloom GA, Staples K, Grizenko N, Mbekou V et al. Physical activity experiences of boys with and without ADHD. *Adapt Phys Act Q* 2009; 26: 131–50.

- 142- Levitan RD, Masellis M, Lam RW, Muglia P, Basile VS, Jain U et al. Childhood inattention and dysphoria and adult obesity associated with the dopamine D4 receptor gene in overeating women with seasonal affective disorder. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29(1):179–86.
- 143- Konrad K, Gauggel S, Schurek K. Catecholamine functioning in children with traumatic brain injuries and children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain Res Cogn* 2003; 16(3): 425-33.
- 144- Berridge KC. Food reward: brain substrates of wanting and liking. *Neurosci Biobeh Rev* 1996; 20:1–25.
- 145- Salamone JD. The involvement of nucleus accumbens dopamine in appetitive and aversive motivation. *Behav Brain Res*, 1994; 61:117–33.
- 146- Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience?. *Brain Res Brain Res Rev* 1998; 28:309-69.
- 147- Comings DE, Blum K. Reward deficiency syndrome: genetics aspects of behavioral disorders. *Prog Brain Res* 2000; 126:325–41.
- 148- 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: 524–537.
- 149- Docet MF, Larrañaga A, Pérez Méndez LF, García-Mayor RV. Attention deficit hyperactivity disorder increases the risk of having abnormal eating behaviours in obese adults. *Eat Weight Disord* 2012; 17(2): 132- 6.

- 150- Nazar BP, de Sousa Pinna CM, Suwwan R, Duchesne M, Freitas SR, Sergeant J et al. ADHD Rate in Obese Women With Binge Eating and Bulimic Behaviors From a Weight-Loss Clinic. *Journal of Attention Disorders* 2012; 1-7.
- 151- Hudson JI, Lalonde JK, Berry JM, Pindyck LJ, Bulik CM, Crow SJ et al. Binge-eating disorder as a distinct familial phenotype in obese individuals. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(3):313–9.
- 152- Stanford C, Tannock R. Obesity and ADHD: clinical and neurobiological implications. In: *Behavioral neuroscience of attention deficit hyperactivity disorder and its treatment*. Ed Springer; 2012.
- 153- Teodoro Durá-Travé, María Eugenia Yoldi-Petri, Fidel Gallinas-Victoriano and Patricia Zardoya-Santos. Effects of Osmotic-Release Methylphenidate on Height and Weight in Children With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Following up to Four Years of Treatment. *Journal of Child Neurology*, 2012; 27(5):604-609.
- 154- Şahin S. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde metilfenidat tedavisinin iştah ve leptin, ghrelin, adiponektin, beyin kaynaklı nörotrofik faktör düzeyleri üzerine etkisi (Tıpta Uzmanlık Tezi). Ondokuz Mayıs Üniversitesi; 2013.
- 155- Altfas JR. Prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder among adults in obesity treatment. *BMC Psychiatry* 2002; 2: 9.
- 156- Engel SG, Corneliussen SJ, Wonderlich SA, Crosby RD, le Grange D, Crow S et al. Impulsivity and compulsivity in bulimia nervosa. *Int J Eat Disord* 2005; 38: 244-51.
- 157- Galanti K, Gluck ME, Geliebter A. Test meal intake in obese binge eaters in relation to impulsivity and compulsivity. *Int J Eat Disord* 2007; 40: 727-32.

- 158- Davis C, Patte K, Curtis C, Reid C. Immediate pleasures and future consequences. A neuropsychological study of binge eating and obesity. *Appetite* 2010; 54: 208-13.
- 159- Jensen PS, Hinshaw SP, Kraener HC, Lenora N, Newcorn JH, Abikoff HB et al. ADHD comorbidity findings from the MTA study: comparing comorbid subgroups. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 147-58.
- 160- Cepeda NJ, Cepeda ML, Kramer AF. Task switching and attention deficit hyperactivity disorder. *J Abnorm Child Psychol* 2000; 28: 213-26.
- 161- Smith CF, Williamson DA, Bray GA, Ryan DH. Flexible vs. Rigid dieting strategies: relationship with adverse behavioral outcomes. *Appetite* 1999; 32: 295-305.
- 162- Sergeant, JA, Geurts H, Huijbregts S, Scheres A, Oosterlaan J. The top and bottom of ADHD: A neuropsychological perspective. *Neurosci and Biobehav Rev* 2003; 27: 583-92.
- 163- Banaschewski T, Hollis C, Oosterlaan J, Roeyers H, Rubia K, Willcutt E, Taylor E. Towards an understanding of unique and shared pathways in the psychopathophysiology of ADHD. *Dev Sci* 2005; 8, 132-40.
- 164- Liu LL, Li BM, Yang J, Wang YW. Does dopaminergic reward system contribute to explaining comorbidity obesity and ADHD? *Med Hypotheses* 2008; 70: 1118-20.
- 165- Buss C, Entringer S, Davis EP, Hobel CJ, Swanson JM, Wadhwa PD et al. Impaired executive function mediates the association between maternal pre-pregnancy body mass index and child ADHD symptoms. *PLOS One* 2012; 7(6):37758.

- 166- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsua H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402:656-60.
- 167- Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5992–5997
- 168- A Hoffmann K. Superfamily of membranbound O-acyltransferases with implications for WNT signaling. *Trends. Biochem. Sci* 2000; 25;111-112.
- 169- McKee KK, Tan CP, Palyha OC, Liu J, Feighner SD, Hreniuk DL et al. Cloning and characterization of two human G protein-coupled receptor genes (GPR38 and GPR39) related to the growth hormone secretagogue and neurotensin receptors. *Genomics*, 1997; 46:426-434.
- 170- Aydın S, Özkan Y, Çaylak E, Aydın S. Ghrelin and its biochemical functions. *Türkiye Klinikleri, J Med Sci* 2006; 26;272-283.
- 171- Guan XM, Yu H, Palyha OC, McKee KK, Feighner SD, Sirinathsinghji DJ et al. Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues. *Brain Res Mol Brain Res* 1997; 48: 23–9.
- 172- Mitchell SE, Nogueiras R, Rance K, Rayner DV, Wood S, Dieguez C, Williams LM. Circulating hormones and hypothalamic energy balance: regulatory gene expression in the Lou/C and Wistar rats. *J Endocrinol* 2006; 190 (3);571-579.
- 173- Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, Heiman M, Ts chop M. Ghrelin and the regulation of energy balance- a hypothalamic perspective. *Endocrinology* 2001;142: 4163- 4169.

- 174- Tolle V, Bassant MH, Zizzari P. Ultradian rhythmicity of ghrelin secretion in relation GH, feeding behaviour and sleep -wake patterns in rats. *Endocrinology* 2002; 143:1353 -1361
- 175- Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T. Stomach is a major source of circulating ghrelin and feeding state determines plasma ghrelin – like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4753-4758.
- 176- Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, Collins GD, Sakthivel SK, Palaniappan R et al. Ghrelin inhibits leptin and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest* 2004; 114: 57-66.
- 177- Correia ML, Morgan DA, Sivitz WI, Mark AL, Haynes WG. Leptin acts in the central nervous system to produce dosedependent changes in arterial pressure. *Hypertension*.2001; 37: 936-42.
- 178- Date Y, Murakami N, Kojima M, Kuroiwa T, Matsukura S, Kangawa K et al. Central effects of a novel acylated peptide, grelin, on growth hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000; 275 (2): 477- 480.
- 179- Shiiya T, Ueno H, Toshinai K, Kawagoe T, Naito S, Tobina T et al. Significant lowering of plasma ghrelin but not desacyl ghrelin in response to acute exercise in men. *Endocr J* 2011; 58(5):335-42.
- 180- Kaiya H, Darras VM, Kangawa K. Ghrelin in Birds: Its structure, distribution and function. *The Journal of Poultry Science* 2007; 44 (1): 18.
- 181- Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin a hormone with multiple functions. *Front Neuroendocrinol* 2004; 25: 27–68.

- 182- Yiş U, Öztürk Y, Büyükgebiz B. Ghrelin: enerji metabolizmasının düzenlenmesinde yeni bir hormon. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005; 48: 196-201.
- 183- Muller AF, Janssen JA, Hofland LJ, Lamberts SW, Bidlingmaier M, Strasburger CJ et al. Blockade of the growth hormone (GH) receptor unmasks rapid GH-releasing peptide-6-mediated tissue-specific insülin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 590-593.
- 184- Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908-913.
- 185- Ott V, Fasshauer M, Dalski A, Meier B, Perwitz N, Klein HH et al. Direct peripheral effects of ghrelin include suppression of adiponectin expression. *Horm Metab Res* 2002; 34: 640-645.
- 186- Soriano-Guillen L, Barrios V, Campos-Barros A, Argente J. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. *J Pediatr* 2004;144(1):36-42.
- 187- Jerlhag E, Janson AC, Waters S, Engel JA. Concomitant release of ventral tegmental acetylcholine and accumbal dopamine by ghrelin in rats. *PLOS One* 2012; 7(11):49557.
- 188- Skibicka KP, Hansson C, Egecioglu E, Dickson SL. Role of ghrelin in food reward: impact of ghrelin on sucrose self administration and mesolimbic dopamine and acetylcholine receptor gene expression. *Addict Biol* 2011;17(1):95-107.
- 189- Tolle V, Zizzari P, Tomasetto C, Rio MC, Epelbaum J, Bluet -Pajot MT. In vivo and in vitro effects of ghrelin/ motilin -related peptide on growth hormone secretion in the rat. *Neuroendocrinology* 2001; 73: 54 -61.

- 190- Wren AM, Small CJ, Ward HL. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology* 2000; 141: 4325-4328.
- 191- Kluge M, Riedl S, Uhr M, Schmidt D, Zhang X. Ghrelin affects the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in humans by increasing free thyroxine and decreasing TSH in plasma. *Eur J Endocrinol* 2010; 162(6):1059-65.
- 192- Gillard E, Dang D, Stanley B. Evidence that neuropeptide Y and dopamine in the perifornical hypothalamus interact antagonistically in the control of food intake. *Brain Res* 1993; 628: 128-136.
- 193- Samanin R, Garattini S. Neurochemical mechanisms of action of anorectic drugs. *Pharmacol Toxicol* 1993; 73: 63-68.
- 194- Brunetti L, Recinella L, Orlando G, Michelotto B. Effects of ghrelin and amylin on dopamine, norepinephrine and serotonin release in the hypothalamus. *Eur J Pharmacol* 2002; 454:189-192.
- 195- Steculorum SM, Bouret SG. Developmental effects of ghrelin. *Peptides* 2011; 32(11):2362-6.
- 196- Andrews ZB, Erion D, Beiler R, Liu ZW, Abizaid A, Zigman J et al. Ghrelin promotes and protects nigrostriatal dopamine function via a UCP2-dependent mitochondrial mechanism. *J Neurosci* 2009; 29(45):14057-65.
- 197- Spencer SJ, Xu L, Clarke MA, Lemus M, Reichenbach A, Geenen B, Kozicz T, Andrews ZB. Ghrelin regulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and restricts anxiety after acute stress. *Biol Psychiatry* 2012; 15:72(6):457-65

- 198- Hillemacher T, Kahl KG, Heberlein A, Muschler MA. Appetite- and volume-regulating neuropeptides: Role in treating alcohol dependence. *Curr Opin Investig Drugs* 2010; 11(10):1097-106.
- 199- Nakahara T, Kojima S, Tanaka M. Incomplete restoration of the secretion of ghrelin and PYY compared to insulin after food ingestion following weight gain in anorexia nervosa. *Journal of Psychiatric Research* 2007; 41: 814–20.
- 200- Misra M, Miller KK, Kuo K. Secretory dynamics of ghrelin in adolescent girls with anorexia nervosa and healthy adolescents. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*. 2005; 289: 347–56.
- 201- Schellekens H, Finger B.C, Dinan T.G, Cryan J.F. Ghrelin signalling and obesity: At the interface of stress, mood and food reward. *Pharmacology & Therapeutics* 2012; 316–326.
- 202- Jerlhag E, Egecioglu E, Landgren S, Salomé N, Heilig M, Moechars D et al. Requirement of central ghrelin signaling for alcohol reward. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106(27):11318- 23.
- 203- Toshinai K, Date Y, Murakami N, Shimada M, Mondal MS, Shimbara T et al. Ghrelin-induced food intake is mediated via the orexin pathway. *Endocrinology* 2003; 144(4):1506-12.
- 204- Perello M, Sakata I, Birnbaum S, Chuang JC, Osborne- Lawrence S, Rovinsky SA, et al. Ghrelin increases the rewarding value of high-fat diet in an orexin-dependent manner. *Biol Psychiatry* 2010; 67(9):880-6.
- 205- Kim J, Nakajima K, Oomura Y, Wayner MJ, Sasaki K. Electrophysiological effects of ghrelin on pedunculopontine tegmental neurons in rats: an in vitro study. *Peptides* 2009; 30(4):745–757.

- 206- Weikel JC, Wichniak A, Ising M, Brunner H, Friess E, Held K et al. Ghrelin promotes slow-wave sleep in man. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 284: 407-415.
- 207- Kluge M. Effects of ghrelin on psychopathology, sleep and secretion of cortisol and growth hormone in patients with major depression. *J Psychiatr Res* 2011; 45(3):421-6.
- 208- Steiger A. Ghrelin in mental health, sleep, memory. *Mol Cell Endocrinol*. 2011; 340(1):88-96.
- 209- Adan RA, Hillebrand JJ, Danner UN, Cano AC, Kas MJ, Verhagen LA. Neurobiology driving hyperactivity in activity based anorexia. *Curr Top Behav Neurosci* 2011;6: 229-50.
- 210- Tanaka M, Nakahara T, Kojima S, Nakano T, Muranaga T, Nagai N. Effect of nutritional rehabilitation on circulating ghrelin and growth hormone levels in patients with anorexia nervosa. *Regul Pept* 2004; 122: 163-168.
- 211- Williams DL, Grill HJ, Cummings DE, Kaplan JM. Overfeeding-induced weight gain suppresses plasma ghrelin levels in rats. *J Endocrinol Invest* 2006; 29(10):863-8.
- 212- Palik E, Baranyi E, Melczer Z, Audikovszky M, Szöcs A, Winkler G et al. Elevated serum acylated (biologically active) ghrelin and resistin levels associate with pregnancy-induced weight gain and insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76(3):351-7.
- 213- Hosojima H, Togo T, Odawara T, Hasegawa K, Miura S, Kato Y et al. Early effects of olanzapine on serum levels of ghrelin, adiponectin and leptin in patients with schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2006; 20(1):75-9.

- 214- Togo T, Hasegawa K, Miura S, Hosojima H, Kojima K, Shoji M et al. Serum ghrelin concentrations in patients receiving olanzapine or risperidone. *Psychopharmacol (Berl)*. 2004; 172(2):230-2.
- 215- Murashita M, Inoue T, Kusumi I, Nagakawa S, Itoh K, Tanaka T et al. Glucose and lipid metabolism of long-term risperidone monotherapy in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 61(1):54-8.
- 216- Yang Y, Li W, Zhao J, Zhang H, Song X, Xiao B et al. Association between ghrelin gene (GHRL) polymorphisms and clinical response to atypical antipsychotic drugs inhan Chinese schizophrenia patients. *Behav Brain Funct*. 2012; 8:11.
- 217- Kurt E, Guler O, Serteser M, Cansel N, Ozbulut O, Altınbaş K. The effects of electroconvulsive therapy on ghrelin, leptin and cholesterol levels in patients with mood disorders. *Neurosci Lett*. 2007; 426: 49-53.
- 218- Guzel A, Karasalihoğlu S, Küçükuğurluoğlu Y, Sayar E, Kunduracılar H. Evaluation of Serum Ghrelin and Neuropeptide Y Levels in Epileptic Children Under Valproate Treatment. *Trakya Univ Tip Fak Derg*. 2002; 26(1):18-23
- 219- Greco R, Latini G, Chiarelli F, Iannetti P, Verrotti A. Leptin, ghrelin, and adiponectin in epileptic patients treated with valproic acid. *Neurology*. 2005; 65:1808-9
- 220- Tokgöz H, Aydın K, Oran B. Plasma leptin, neuropeptide Y, ghrelin and adiponectin levels and carotid artery intima media thickness in epileptic children treated with valproate. *Childs Nerv Syst*. 2012; 28: 1049-1053.
- 221- Wellman PJ, Hollas CN, Elliott AE. Systemic ghrelin sensitizes Cocaine-induced hyperlocomotion in rats. *Regul Pept* 2008;7;146(1-3):33-7.

- 222- Yoon SJ, Pae CU, Lee H, Choi B, Kim TS, Lyoo IK et al. Ghrelin precursor gene polymorphism and metamphetamine dependence in the Korean population. *Neurosci Res* 2005; 53(4):391-5.
- 223- Cummings DE, Naleid AM, Lattermann DPF. Ghrelin: a link between energy homeostasis and drug abuse? *Addict Biol* 2007; 12(1):1-5.
- 224- Wurst FM, Rasmussen DD, Hillemacher T, Kraus T, Ramskogler K, Lesch O et al. Alcoholism, craving, and hormones: The role of leptin, ghrelin, prolactin and proopiomelanocortin system in modulating ethanol intake. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31(12): 1963-7.
- 225- Kim DJ, Yoon SJ, Choi B, Kim TS, Woo YS, Kim W et al. Increased fasting plasma ghrelin levels during alcohol abstinence. *Alcohol Alcohol* 2005; 40(1):76-9.
- 226- Kraus T, Schanze A, Groschl M, Bayerlein K, Hilemler T, Reulbach U et al. Ghrelin levels are increased in alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29(12):2154-7.
- 227- Addolorata G, Capristo E, Leggio L, Ferrulli A, Abenavoli L, Malandrino N et al. Relationship between ghrelin levels, alcohol craving, and nutritional status in current alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2006; 30(11):1933-7.
- 228- Palotai M, Bagosi Z, Jászberényi M, Csabafi K, Dochnal R, Manczinger M et al. Ghrelin amplifies the nicotine-induced dopamine release in the rat striatum. *Neurochem Int.* 2013; 63: 239–43.
- 229- Jaworski JN, Jones DC. The role of CART in the reward/reinforcing properties of psychostimulants. *Peptides* 2006; 27(8):1993-2004.
- 230- Cheung WW, Mao P. Recent advances in obesity: genetics and beyond. *ISRN Endocrinol* 2012; 536-905.

- 231- 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. *J Clin Invest* 2006; 116(12):3229–3239.
- 232- Shi L, Bian X, Qu Z, Ma Z, Zhou Y, Wang K, Jiang H, Xie J. Peptide hormone ghrelin enhances neuronal excitability by inhibition of Kv7/KCNQ channels. *Nat Commun.* 2013; 4:1435.
- 233- Goldfield GS, Lorello C, Doucet E. Methylphenidate reduces energy intake in adults: a mechanism of reduced reinforcing value of food? *Am J Clin Nutr* 2007; 86(2):308-15.
- 234- Zhu JF, Liang L, Zou CC, Fu JF. Plasma ghrelin levels and polymorphism of ghrelin gene in Chinese obese children and adolescents. *Ir J Med Sci* 2010; 179(3):345-9.
- 235- Kelishadi R, Hashemipour M, Mohammadifard N, Alikhassy H, Adeli K. Short- and long-term relationships of serum ghrelin with changes in body composition and the metabolic syndrome in prepubescent obese children following two different weight loss programmes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69(5):721-9.
- 236- Yalcin 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* 2014; 24(2):146-57.
- 237- 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. *Int J Pediatr Endocrinol* 2012;(1):30.

- 238- 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. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015
- 239- Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H et al. Adrenomedullin: A novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 192:553-60.
- 240- Ishimitsu T, Kojima M, Kangawa K, Hino J, Matsuoka H, Kitamura K et al. Genomic structure of human adrenomedullin gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 203:631-639.
- 241- Kitamura K, Kangawa K, Eto T. Adrenomedullin and PAMP: Discovery, structures and cardiovascular functions. *Microsc. Res. Tech* 2002; 57: 3–13.
- 242- Pio R, Martinez A, Unsworth EJ. Complement factor H is a serumbinding protein for adrenomedullin and the resulting complex modulates the bioactivities of both partners. *J Biol Chem* 2001; 276:12,292–300.
- 243- Beltowski J, Jamroz A. Adrenomedullin-what do we know 10 years since its discovery? *Pol J Pharmacol.* 2004; 56: 5-27.
- 244- Brain SD, Cambridge H. Calcitonin gene-related peptide: Vasoactive effects and potential therapeutic role. *Gen Pharmacol* 1996; 27: 607-11.
- 245- Eguchi S, Hirata Y, Kano H, Sato K, Watanabe Y, Watanabe TX et al. Specific receptors for adrenomedullin in cultured rat vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett* 1994; 340:226-30.
- 246- Ishizaka Y, Tanaka M, Kitamura K, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H et al. Adrenomedullin stimulates cyclic amp formation in rat vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 200:642-6.

- 247- Debbie LH, David MS. ADM receptors: molecular identity and function. *Peptides* 2001;22: 1753-1763, 152.
- 248- Prado MA, Evans-Bain B, Oliver KR, Dickerson IM. The role of the CGRP-receptor component protein (RCP) in adrenomedullin receptor signal transduction. *Peptides* 2001; 22(11):1773-81.
- 249- Hinson JP, Kapas S, Smith DM. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. *Endocr Rev.* 2000; 21: 138-167.
- 250- Hirayama N, Kitamura K, Imamura T, Kato J, Koiwaya Y, Eto T. Secretion and clearance of the mature form of adrenomedullin in humans. *Life Sci.* 1999; 64: 2505–9.
- 251- Kapas S, Martinez A, Cuttitta F, Hinson JP. Local production and action of adrenomedullin in the rat adrenal glomerulosa. *J Endocrinol* 1998; 156: 477-484.
- 252- Bunton DC, Petrie MC, Hillier C, Johnston F, McMurray JJ.. The clinical relevance of adrenomedullin: a promising profile? *Pharmacol Ther.*2004; 103(3):179-201.
- 253- Kawano S, Kawagoe Y, Kuwasako K, Shimamoto S, Igarashi K, Tokashiki M et al. Gender-related alterations in plasma adrenomedullin level and its correlation with body weight gain. *Endocrine Connections* 2015; 4, 43–49
- 254- Sugo S, Minamino N, Shoji H, Kangawa K, Kitamura K, Eto T et al. Interleukin-1, tumor necrosis factor and lipopolysaccharide additively stimulate production of adrenomedullin in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 207: 25–32.

- 255- Minamino N, Shoji H, Sugo S, Kangawa K, Matsuo H. Adrenocortical steroids, thyroid hormones and retinoic acid augment the production of adrenomedullin in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 211: 686–693.
- 256- Uemura T, Kato J, Kuwasako K, Kitamura K, Kangawa K, Eto T. Aldosterone augments adrenomedullin production without stimulating proadrenomedullin n-terminal 20 peptide secretion in vascular smooth muscle cells. *J Hypertens* 2002; 20:1209-14.
- 257- Vesely DL, Blankenship M, Douglass MA, McCormick MT, Rodriguez-Paz G, Schocken DD. Atrial natriuretic peptide increases adrenomedullin in the circulation of healthy humans. *Life Sci.* 1996; 59: 243-54.
- 258- Hayashi M, Shimosawa T, Fujita T. Hyperglycemia increases vascular adrenomedullin expression. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 258:453-6.
- 259- Hofbauer KH, Jensen BL, Kurtz A, Sandner P. Tissue hypoxxygenation activates the adrenomedullin system in vivo. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 278:513-9.
- 260- Kuchinke W, Hart RP, Jonakait GM. Identification of mRNAs regulated by interferon-gamma in cultured rat astrocytes by PCR differential display. *Neuroimmunomodulation* 1995; 2: 347–355.
- 261- Ando K, Ito Y, Kumada M, Fujita T. Oxidative stress increases adrenomedullin mRNA levels in cultured rat vascular smooth muscle cells. *Hypertens Res Clin Exp.* 1998; 21: 187–191.
- 262- Kohno M, Kano H, Horio T, Yokokawa K, Yasunari K, Takeda T. Inhibition of endothelin production by adrenomedullin in vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1995; 25: 1185-1190.

- 263- Sugano T, Tsuji H, Masuda H, Nishimura H, Yoshizumi M, Kawano H et al. Adrenomedullin inhibits angiotensin II-induced expression of tissue factor and plasminogen activator inhibitor-1 in cultured rat aortic endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1078–1083.
- 264- Kato J, Tsuruda T, Kitamura K, Eto T. Adrenomedullin: a possible autocrine or paracrine hormone in the cardiac ventricles. *Hypertens Res* 2003;26,113-9.
- 265- Matheson PJ, Mays MP, Hurt RT, Harris PD, Garrison RN. Adrenomedullin is increased in the portal circulation during chronic sepsis in rats. *Am J Surg* 2003; 186:519-525.
- 266- Yang S, Zhou M, Fowler DE, Wang P. Mechanisms of the beneficial effect of adrenomedullin and adrenomedullinbinding protein- 1 in sepsis: down-regulation of proinflammatory cytokines. *Crit Care Med* 2002; 30: 2729–2735.
- 267- Martínez A. A new family of angiogenic factors, *Canc. Let*, Volume 236. 2006; 157-163.
- 268- Miller MJ, Martínez A, Unswort EJ, Thiele CJ, Moody T.W, Elsasser T et al. Adrenomedullin Expression in Human Tumor Cell Lines its potential role as an autocrine growth factor, *J.Biol Chem*. Volume 271, Number 38. 1996; 23345-23351
- 269- Murakami S, Kimura H, Kangawa K, Nagaya N. Physiological significance and therapeutic potential of adrenomedullin in pulmonary hypertension. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2006; 6(2):125-132
- 270- Ohbayashi H, Suito H, Yoshida N, Ito Y, Kume H, Yamaki K. Adrenomedullin inhibits albumin-induced bronchoconstriction and airway microvascular leakage in guinea pigs. *Eur Resp J*. 1999; 14: 1076–1081.

- 271- Nicholls MG, Lainchbury JG, Lewis LK, McGregor DO, Richards AM, Troughton RW et al. Bioactivity of adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide in man. *Peptides* 2001; 22: 1745–1752.
- 272- Kaneko H, Mitsuma T, Nagai H, Mori S, Iyo T, Kusugami K et al. Central action of adrenomedullin to prevent ethanol-induced gastric injury through vagal pathways in rats. *Am J Physiol* 1998; 274: 1783–1788.
- 273- Nikitenko LL, MacKenzie IZ, Rees MC. Adrenomedullin is an autocrine regulator of endothelial growth in human endometrium. *Mol Hum Reprod* 2000; 6(9):811-819.
- 274- Ozbek E, Yurekli M, Soylu A, Davarci M, Balbay MD. The role of adrenomedullin in varicocele and impotence. *BJU Int* 2000; 86(6):694-8.
- 275- Garayoa M, Bodegas E, Cuttitta F, Montuenga LM. Adrenomedullin in mammalian embryogenesis. *Microsc Res Tech* 2002; 57(1):40-54.
- 276- Pio R, Martínez A, Elsasser TH, Cuttitta F. Presence of immunoreactive adrenomedullin in human and bovine milk. *Peptides* 2000; 21(12):1859-63.
- 277- Shan J, Krokof TL. Area postrema ablation attenuates activation of neurones in the paraventricular nucleus in response to systemic adrenomedullin. *J Neuroendocrinol* 2000; 12: 802-810.
- 278- Kohno M, Yokokawa K, Yasunari K, Minami M, Kano H, Hanehira T et al. Induction by lysophosphatidylcholine, a major phospholipid component of atherogenic lipoproteins, of human coronary artery smooth muscle cell migration. *Circulation* 1998; 98: 353-359.

- 279- Charles CJ, Rademaker MT, Richards AM, Cooper GJ, Coy DH, Nicholls MG. Hemodynamic, hormonal, and renal effects of intracerebroventricular adrenomedullin in conscious sheep. *Endocrinology* 1998; 139: 1746–1751.
- 280- Hamid SA, Baxter GF. Adrenomedullin limits reperfusion injury in experimental myocardial infarction. *Basic Res Cardiol* 2005; 100: 387-396.
- 281- De Matteo R, May CN. Direct coronary vasodilator action of adrenomedullin is mediated by nitric oxide. *Br J Pharmacol* 2003; 140(8):1414-20.
- 282- Shichiri M, Fukai N, Ozawa N, Iwasaki H, Hirata Y. Adrenomedullin is an autocrine/paracrine growth factor for rat vascular smooth muscle cells. *Regul Pept* 2003; 112:167–73.
- 283- Nagaya N, Satoh T, Nishikimi T, Uematsu M, Furuichi S, Sakamaki F et al. Hemodynamic, renal, and hormonal effects of adrenomedullin infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2000; 101: 498–503.
- 284- Cao Y, Kuwasako K, Kato J, Tsuruda T, Kawano J, Nagoshi Y et al. Beyond vasodilation: The Antioxidant Effect of Adrenomedullin in Dahl Salt-sensitive Rat Aorta, *Biochem Biophys Res Commun* 332. 2005; 866-872.
- 285- Troughton RW, Frampton CM, Lewis LK, Yandle TG, Richards AM, Nicholls MG. Differing thresholds for modulatory effects of adrenomedullin infusion on haemodynamic and hormone responses to angiotensin II and adrenocorticotrophic hormone in healthy volunteers. *Clin Sci Lond* 2001; 101:103–9.
- 286- Kapas S, Hinson JP. Adrenomedullin in the adrenal. *Microsc Res Tech* 2002; 57(2):91-7.
- 287- López J, Cuesta N. Adrenomedullin as a pancreatic hormone. *Microsc Res Tech* 2002; 57(2):61-75.

- 288- El-Habashy SA, Matter RM, El-Hadidi ES, Afifi HR. Plasma adrenomedullin level in Egyptian children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: relationship to microvascular complications. *Diabetol Metab Syndr* 2010; 2: 12.
- 289- Kinoshita H, Kato K, Kuroki M, Nakamura S, Kitamura K, Hisanaga S et al. Plasma adrenomedullin levels in patients diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 253-254.
- 290- Li Y, Jiang C, Wanga X, Zhang Y, Shibahara S, Takahashi K. Adrenomedullin is a novel adipokine: Adrenomedullin in adipocytes and adipose tissues. *Peptides* 28. 2007; 1129– 1143
- 291- Nambu T, Arai H, Komatsu Y, Yasoda A, Moriyama K, Kanamoto N et al. Expression of the adrenomedullin gene in adipose tissue. *Regul Pept* 2005; 132:17–22.
- 292- Fukai N, Yoshimoto T, Sugiyama T, Ozawa N, Sato R, Shichiri M et al. Concomitant expression of adrenomedullin and its receptor components in rat adipose tissues. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: 56–62.
- 293- Paulmyer-Lacroix O, Desbriere R, Poggi M, Achard V, Alessi MC, Boudouresque F et al. Expression of adrenomedullin in adipose tissue of lean and obese women. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 177–185.
- 294- Minami J, Nishikimi T, Ishimitsu T, Makino Y, Kawano Y, Takishita S et al. Effect of a hypocaloric diet on adrenomedullin and natriuretic peptides in obese patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 36 Suppl 2 2000;83–86.
- 295- Iemura-Inaba C, Nishikimi T, Akimoto K, Yoshihara F, Minamino N, Matsuoka H. Role of adrenomedullin system in lipid metabolism and its signaling

mechanism in cultured adipocytes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 295: 1376–1384.

296- Arcaa M, Montalia A, Pignaa G, Antoninia R, Antoninia TM, Luigic P et al. Comparison of atorvastatin versus fenofibrate in reaching lipid targets and influencing biomarkers of endothelial damage in patients with familial combined hyperlipidemia. *Metabolism Clinical and Experimental* 56. 2007; 1534–1541.

297- Serrano J, Alonso D, Encinas JM, Lopez JC, Fernandez AP, Castro-Blanco S et al. Adrenomedullin expression is up-regulated by ischemia reperfusion in the cerebral cortex of the adult rat. *Neuroscience* 2002; 109:717-731.

298- Sone M, Takahashi K, Satoh F, Murakami O, Totsune K, Ohneda M et al. Specific adrenomedullin binding sites in the human brain. *Peptides* 1997; 18: 1125-1129.

299- Kobayashi H, Minami S, Yamamoto R, Masumoto K, Yanagita T, Uezono Y et al. Adrenomedullin receptors in rat cerebral microvessels. *Molecular Brain Research* 2000; 81: 1-6.

300- Hirata Y, Hayakawa H, Suzuki Y, Ikenouchi H, Kohmoto O, Kimura K et al. Mechanism of adrenomedullin-induced vazodilation in the rat kidney. *Hypertension* 1995; 25: 790-795.

301- Doğan A, Suzuki Y, Koketsu N, Osuka K, Saito K, Takayasu M et al. Intravenous infusion of adrenomedullin and increase in regional cerebral blood flow and prevention of ischemic brain injury after middle cerebral artery occlusion in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997; 17: 19-25.

302- Xia CF, Yin H, Borlongan CV, Chao J, Chao L. Postischemic infusion of adrenomedullin protects against ischemic stroke by inhibiting apoptosis and promoting angiogenesis. *Exp Neurol* 2006; 197(2):521-30.

- 303- Fernández AP, Serrano J, Martínez-Murillo R, Martínez A. Lack of adrenomedullin in the central nervous system results in apparently paradoxical alterations on pain sensitivity. *Endocrinology* 2010; 151(10):4908-15.
- 304- Fernández AP, Serrano J, Tessarollo L, Cuttitta F, Martínez A. Lack of adrenomedullin in the mouse brain results in behavioral changes, anxiety, and lower survival under stress conditions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105(34):12581-6.
- 305- Israel A, Diaz E. Diuretic and natriuretic action of adrenomedullin administered intracerebroventricularly in conscious rats. *Regul Peptides* 2000; 89:13–18.
- 306- Taylor GM, Meran K, O’Shea D, Smith DM, Ghattei MA, Bloom SR. Adrenomedullin inhibits feeding in the rat by a mechanism involving calcitonin gene-related peptide receptors. *Endocrinology* 1996; 137:3260-3264.
- 307- Kis B, Abraham S, Deli M, Kobayashi H, Wada A, Niwa M et al. Adrenomedullin in the cerebral circulation. *Peptides* 2001; 22: 1825-1834.
- 308- Saita M, Shimokawa A, Kunitake T, Kato K, Hanamori T, Kitamura K et al. Central actions of adrenomedullin on cardiovascular parameters and sympathetic outflow in conscious rats. *Am J Physiol*, 1998; 43: 979–984.
- 309- Akpınar A, Yaman GB, Demirdas A, Onal S. Possible role of adrenomedullin and nitric oxide in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013; 46: 120-5.
- 310- Savaş HA, Herken H, Yurekli M, Uz E, Tutkun H, Zoroglu SS et al. Possible role of nitric oxide and adrenomedullin in bipolar affective disorder. *Neuropsychobiology* 2002; 45(2):57-61.

- 311- Zoroğlu SS, Herken H, Yürekli M, Uz E, Tutkun H, Savaş HA et al. The possible pathophysiological role of plasma nitric oxide and adrenomedullin in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 2002; 36: 309–315.
- 312- Yılmaz N, Herken H, Kanbur Çicek H, Çelik A, Yürekli M, Akyol Ö. Increased Levels of Nitric Oxide, Cortisol and Adrenomedullin in Patients with Chronic Schizophrenia *Med Princ Pract.* 2007; 16(2):137–141.
- 313- Zoroglu SS, Yurekli M, Meram I, Sogut S, Tutkun H, Yetkin O et al. Pathophysiological role of nitric oxide and adrenomedullin in autism. *Cell Biochem Funct* 2003; 21(1):55-60
- 314- Işıldar Y. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tanılı hastalarda serum adrenomedullin ve nitrik oksit düzeyleri ve etyopatogenezdeki yeri (Tıpta Uzmanlık Tezi). Denizli, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2014.
- 315- Koerner A, Kratzch J, Kiess W. Adipocytokines: Leptin -the classical, resistin- the controversial, adiponectin-the promising, and more to come. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; 19: 525-546.
- 316- Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, Matsukawa Y, Okutomi K, Horie M et al. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(7): 861-8.
- 317- Kershaw E, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548-2556.
- 318- Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221(2): 286-9.

- 319- Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270(45): 26746-9.
- 320- Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 2003; 278(11): 9073-85.
- 321- Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005; 26(3):439-51.
- 322- Thundyil J, Pavlovski D, Sobey CG, Arumugam TV. Adiponectin receptor signalling in the brain. *British Journal of Pharmacology* 2012;165:313–327.
- 323- Hug C, Wang J, Ahmad NS, Bogan JS, Tsao TS, Lodish HF. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004; 101(28): 10308-13.
- 324- Nishida M, Funahashi T, Shimomura I. Pathophysiological significance of adiponectin. *Med Mol Morphol* 2007; 40(2): 55-67.
- 325- Piñeiro R, Iglesias MJ, Gallego R, Raghay K, Eiras S, Rubio J et al. Adiponectin is synthesized and secreted by human and murine cardiomyocytes. *FEBS Lett* 2005; 579(23): 5163-9.
- 326- Berner HS, Lyngstadaas SP, Spahr A, Monjo M, Thommesen L, Drevon CA et al. Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells. *Bone* 2004; 35(4): 842-9

- 327- Corbetta S, Bulfamante G, Cortelazzi D, Barresi V, Cetin I, Mantovani G et al. Adiponectin expression in human fetal tissues during mid- and late gestation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(4): 2397-402.
- 328- Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP, Rajala MW, Doebber T, Berger JP et al. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem* 2004; 279(13): 12152-62.
- 329- Koshimura J, Fujita H, Narita T, Shimotomai T, Hosoba M, Yoshioka N et al. Urinary adiponectin excretion is increased in patients with overt diabetic nephropathy. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 316(1): 165-9.
- 330- Stephan N, Stumvoll M. Adiponectin. its role in metabolism and beyond. *Hormone and metabolic research* 2002; 9: 469-74.
- 331- Aso Y, Yamamoto R, Wakabayashi S, Uchida T, Takayanagi K, Takebayashi K et al. Comparison of serum high-molecular weight (HMW) adiponectin with total adiponectin concentrations in type 2 diabetic patients with coronary artery disease using a novel enzyme-linked immunosorbent assay to detect HMW adiponectin. *Diabetes* 2006; 55(7): 1954-60.
- 332- Wang Y, Lam KS, Yau MH, Xu A. Post-translational modifications of adiponectin: mechanisms and functional implications. *Biochem J* 2008;409(3):623–33.
- 333- Tabara Y, Osawa H, Kawamoto R, Tachibana-Iimori R, Yamamoto M, Nakura J et al. Reduced high-molecular-weight adiponectin and elevated high-sensitivity C-reactive protein are synergistic risk factors for metabolic syndrome in a large-scale middle-aged to elderly population: the Shimanami Health Promoting Program Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(3): 715-22.

- 334- Xu A, Chan KW, Hoo RL, Wang Y, Tan KC, Zhang J et al. Testosterone selectively reduces the high molecular weight form of adiponectin by inhibiting its secretion from adipocytes. *J Biol Chem* 2005; 280(18): 18073-80.
- 335- Isobe T, Saitoh S, Takagi S, Takeuchi H, Chiba Y, Katoh N et al. Influence of gender, age and renal function on plasma adiponectin level: the Tanno and Sobetsu study. *European Journal of Endocrinology* 2005; 153: 91-98.
- 336- Ryan AS, Berman DM, Nicklas BJ, Sinha M, Gingerich RL, Meneilly GS et al. Plasma adiponectin and leptin levels, body composition and glucose utilization in adult women with wide ranges of age and obesity. *Diabetes Care* 2003; 26(8): 2383-8
- 337- Koh SJ, Hyun YJ, Choi SY, Chae JS, Kim JY, Park S et al. Influence of age and visceral fat area on plasma adiponectin concentrations in women with normal glucose tolerance. *Clin Chim Acta*. 2007; 11-29.
- 338- Araneta MR, Barrett-Connor E. Adiponectin and ghrelin levels and body size in normoglycemic Filipino, African-American, and white women. *Obesity, Silver Spring* 2007; 15(10):2454–62.
- 339- Schutte AE, Huisman HW, Schutte R, Malan L, van Rooyen JM, Malan NT et al. Differences and similarities regarding adiponectin investigated in African and Caucasian women. *Eur J Endocrinol* 2007; 157(2):181–8.
- 340- Doumatey AP, Zhou J, Huang H, Adeleye J, Balogun W, Fasanmade O et al. Circulating adiponectin is associated with renal function independent of age and serum lipids in west africans. *Int J Nephrol* 2012; 2012:730920.
- 341- Kim SM, Cho KH, Park HS. Relationship between plasma adiponectin levels and the metabolic syndrome among korean people. *Endocrine Journal* 2006; 53:247-54.

- 342- Delporte ML, Lambert MJ, Hermans MP, Brichard SM. Hypoadiponectinemia in anorexia nervosa. *Diabetologia* 2002; 45: 223-224.
- 343- Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S et al. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem* 2003; 278(41): 40352-63.
- 344- Hara K, Horikoshi M, Yamauchi T, Yago H, Miyazaki O, Ebinuma H et al. Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29:1357–1362.
- 345- Seino Y, Hirose H, Saito I, Itoh H. High molecular weight multimer form of adiponectin as a useful marker to evaluate insulin resistance and metabolic syndrome in Japanese men. *Metabolism: Clinical and Experimental* 2007; 56: 1493–1499.
- 346- Lara-Castro C, Luo N, Wallace P, Klein RL, Garvey WT. Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome trait cluster. *Diabetes* 2006; 55(1): 249-59.
- 347- Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ. J* 2004; 68: 975—981.
- 348- Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol independent of body mass index, in the Japanese population. *Clinical Science* 2002; 103: 137-142.

- 349- Gardener H, Crisby M, Sjoberg C, Hudson B, Goldberg R, Mendez A et al. Serum adiponectin in relation to race-ethnicity and vascular risk factors in the Northern Manhattan Study. *Metab. Syndr. Relat. Disord* 2013; 11: 46—55.
- 350- Ngoa LSE, Boudou P, Gautier JF, Mengnjo MK, Mbanya JC, Sobngwi E et al. Association of serum leptin and adiponectin with anthropomorphic indices of obesity, blood lipids and insulin resistance in a Sub-Saharan African population. *Lipids in Health and Disease* 2016; 15: 96
- 351- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257(1): 79-83
- 352- Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(8): 3815-9.
- 353- Sobngwi E, Effoe V, Boudou P, Njamen D, Gautier JF, Mbanya JC. Waist circumference does not predict circulating adiponectin levels in sub-Saharan women. *Cardiovasc Diabetol.* 2007; 16: 6- 31.
- 354- Matsuda Y, Tanioka T, Yoshioka T. Gender differences in association of plasma adiponectin with obesity reflect resultant insulin resistance in nondiabetic Japanese patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 59 (3): 266-73.
- 355- Buring KF. The endothelium of advanced arteriosclerosis plaques in humans. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1678-89.
- 356- Wiecek A, Kokot F, Chudek J, Adamczak M. The adipose tissue a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 191-5.

- 357- Kistorp C, Faber J, Galatius S, Gustafsson F. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2005; 20;112(12):1756-62.
- 358- Cavusoglu E. Adiponectin is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction in patients presenting with chest pain. *Eur Heart J* 2006; 27(19):2300-9.
- 359- Letra L, Santana I, Seica R. Obesity as a risk factor for Alzheimer's disease: the role of adipocytokines. *Metab Brain Dis* 2014; 29: 563–568.
- 360- Ari M, Ozturk OH, Bez Y, Arıca S. Serum adiponectin and resistin levels in patients with obsessive compulsive disorder. *J Affect Disord* 2012; 136(3):979-82.
- 361- Hanssens L, van Winkel R, Wampers M, Van Eyck D, Scheen A, Reginster JY et al. A cross-sectional evaluation of adiponectin plasma levels in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophrenia Research* 2008; 106: 308-14.
- 362- Gustafson DR. Adiposity hormones and dementia. *J Neurol Sci* 2010; 15;299(1-2):30-4.
- 363- Ayık Özdemir F. Konversiyon Bozukluğu Hastalarında Serum Adiponektin, Galanin, Leptin Ve Ghrelin Düzeyleri. (Tıpta Uzmanlık Tezi). Malatya, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,2013
- 364- Pannacciulli N, Vettor R, Milan G, Granzotto M, Catucci A, Federspil G et al. Anorexia nervosa is characterized by increased adiponectin plasma levels and reduced nonoxidative glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(4):1748-52.

- 365- Monteleone P, Fabrazzo M, Martiadis V, Fuschino A. Opposite changes in circulating adiponectin in women with bulimia nervosa or binge eating disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(11):5387-91.
- 366- Lehto SM, Huotari A, Niskanen L, Tolmunen T, Koivumaa-Honkanen H, Honkalampi K et al. Serum adiponectin and resistin levels in major depressive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2010; 121:209–215.
- 367- Lehto SM, Elomaa AP, Niskanen L, Herzig KH, Tolmunen T, Viinamaki H et al. Serum adipokine levels in adults with a history of childhood maltreatment. *Progress in Neuro- Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2012; 37: 217–221.
- 368- Atmaca M, Üstündağ B, Metin K, Topuz M. Low plasma adiponectin levels in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Affective Disorders* 2009;117:205–207,
- 369- Unsal C, Hariri AG, Yanartaş O, Sevinç E, Atmaca M, Bilici M. Low plasma adiponectin levels in panic disorder. *Journal of Affective Disorders* 2012; 139:302–305
- 370- Teixeira AL, Diniz BS, Campos AC, Miranda AS, Rocha NP, Talib LL et al. Decreased levels of circulating adiponectin in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuromol Med* 2013; 15: 115–121.
- 371- Bigalke B, Schreitmüller B, Sopova K, Paul A, Stransky E, Gawaz M et al. Adipocytokines and CD34 progenitor cells in Alzheimer's disease 2011; *PLOS One* 6(5), e20286.
- 372- Une K, Takei YA, Tomita N, Asamura T, Ohru T, Furukawa K et al. Adiponectin in plasma and cerebrospinal fluid in MCI and Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2011; 18: 1006–1009

- 373- Fujita-Shimizu A, Suzuki K, Nakamura K, Miyachi T, Matsuzaki H, Kajizuka M et al. Decreased serum levels of adiponectin in subjects with autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34: 455–458.
- 374- Bardi P, de Lalla A, Ceccatelli L, Vanessa G, Auteri A, Hayek J: Variations of plasma leptin and adiponectin levels in autistic patients. *Neurosci Lett* 2010; 479: 54–57.
- 375- Song X, Fan X, Zhang J, Song X, Zhang W, Li X et al. Elevated levels of adiponectin and other cytokines in drug-naïve, first episode schizophrenia patients with normal weight. *Schizophr. Res.* 2013; 150:269—273.
- 376- Cohn TA, Remington G, Zipursky RB, Azad A, Connolly P, Wolever TM. Insulin resistance and adiponectin levels in drug-free patients with schizophrenia. A preliminary report. *Can. J. Psychiatry* 2006; 51: 382—386.
- 377- Tsai MC, Chang CM, Liu CY, Chang PY, Huang TL. Association of serum levels of leptin, ghrelin, and adiponectin in schizophrenic patients and healthy controls. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2011; 15(2):106-11.
- 378- Hung YJ, Hsieh CH, Chen YJ, Pei D, Kuo SW, Shen DC et al. Insulin sensitivity, proinflammatory markers and adiponectin in young males with different subtypes of depressive disorder. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2007; 67: 784-789.
- 379- Barbosa IG, Rocha NP, Miranda AS, Magalhaes PV, Huguet RB, Souza LP et al. Increased levels of adipokines in bipolar disorder. *J. Psychiatr. Res* 2012; 46: 389-393.
- 380- Özcan Ö, Arslan M, Güngör S, Yüksel T, Selimoğlu MA. Plasma Leptin, Adiponectin, Neuropeptide Y Levels in Drug Naive Children With ADHD. *Journal of Attention Disorders* 2015; 1–5.

- 381- McIntyre RS, Alsuwaidan M, Soczynska JK, Szpinde I, Bilkey TS, Almagor D et al. The effect of lisdexamfetamine dimesylate on body weight, metabolic parameters and attention deficit hyperactivity disorder symptomatology in adults with bipolar I/II disorder. *Hum. Psychopharmacol Clin Exp* 2013; 28: 421–427.
- 382- Mavroconstanti T, Halmøy A, Haavik J. Decreased serum levels of adiponectin in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Research* 2014; 216: 123–130.
- 383- Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE et al. The hypocretins: Hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95(1):322-7.
- 384- Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*. 1998;92(5): 573-85.
- 385- Siegel JM, Moore R, Thannickal T, Nienhuis R. A brief history of hypocretin/orexin and narcolepsy. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25:14-20.
- 386- Heinonen MV, Purhonen AK, Mäkelä KA, Herzig KH. Functions of orexins in peripheral tissues. *Acta Physiol* 2008; 192: 471-85
- 387- Kastin AJ, Akerstrom V. Orexin A but Not Orexin B Rapidly Enters Brain from Blood by Simple Diffusion. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008; 289(1): 219– 223.
- 388- Smart D, Jerman JC. The physiology and pharmacology of the orexins. *Pharmacol Ther* 2002; 94: 51-61.
- 389- Cutler DJ, Morris R, Sheridhar V, Wattam TA, Holmes S, Patel S. Differential distribution of orexin-A and orexin-B immunoreactivity in the rat brain and spinal cord. *Peptides* 1999; 20: 1455–70.

- 390- Trivedi P, Yu H, Macneil DJ, Van Der Ploeg LH, Guan XM. Distribution of orexin receptor mRNA in the rat brain. *FEBS Letters* 1998; 438: 71–5.
- 391- Kirchgessner AL. Orexins in the brain-gut axis. *Endocr Rev.* 2002; 23(1):1-15.
- 392- Sakurai T. Orexins and orexin receptors: implication in feeding behavior. *Regul Pept* 1999; 85(1):25-30.
- 393- Tsunekı H, Wada T, Sasaoka T. Role Of Orexin İn The Central Regulation of Glucose and Energy Homeostasis. *Endocrine Journal* 2012; 59 (5): 365-374.
- 394- Lu XY, Bagnol D, Burke S, Akil H, Watson SJ. Differential distribution and regulation of OX1 and OX2 orexin/hypocretin receptor messenger RNA in the brain upon fasting. *Horm Behav* 2000; 37(4):335-344.
- 395- Marcus JN, Aschkenasi CJ, Lee CE, Chemelli RM, Saper CB, Yanagisawa M et al. Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain. *J Comp Neurol* 2001; 435(1):6-25.
- 396- Blanco M, López M, García-Caballero T, Gallego R, Vázquez-Boquete A, Morel G, et al. Cellular localization of orexin receptors in human pituitary. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(4):1616-9.
- 397- Ebrahim IO, Howard RS, Kopelman MD, Sharief MK, Williams AJ. The hypocretin/orexin system. *J R Soc Med* 2002; 95(5):227-30.
- 398- Jöhren O, Neidert SJ, Kummer M, Dendorfer A, Dominiak P. Prepro-Orexin and Orexin Receptor mRNAs are Differentially Expressed in Peripheral Tissues of Male and Female Rats. *Endocrinology* 2001; 142: 3324–3331.

- 399- Yamuy J, Fung SJ, Xi M, Chase MH. Hypocretinergic control of spinal cord motoneurons. *J Neurosci* 2004; 24: 5336–45.
- 400- Plazzi G, Moghadam KK, Maggi LS, Donadio V, Vetrugno R, Liguori R et al. Autonomic disturbances in narcolepsy. *SleepMed Rev* 2011; 15: 187–96.
- 401- Tsujino N, Sakurai T. Role of orexin in modulating arousal, feeding and motivation. *Front Behav Neurosci* 2013; 7: 28.
- 402- Bayer L, Eggermann E, Serafin M, Grivel J, Machard D, Muhlethaler M. Opposite effects of noradrenaline and acetylcholine upon hypocretin/orexin versus melanin concentrating hormone neurons in rat hypothalamic slices. *Neuroscience* 2005; 130: 807–811.
- 403- Leininger GM, Myers MG. LRB signals act within a distributed network of leptin-responsive neurons to mediate leptin action. *Acta Physiologica* 2008; 192: 49–59.
- 404- Karnani MM, Szabo G, Erdelyi F, Burdakov D. Lateral hypothalamic GAD65 neurons are spontaneously firing and distinct from orexin and melanin-concentrating hormone neurons. *Journal of Physiology* 2013; 591: 933–953.
- 405- Muraki Y, Yamanaka A, Tsujino N, Kilduff TS, Goto K, Sakurai T. Serotonergic regulation of the orexin/hypocretin neurons through the 5-HT1A receptor. *Journal of Neurosci* 2004; 24: 7159–7166.
- 406- Yamanaka A, Muraki Y, Ichiki K, Tsujino N, Kilduff TS, Goto K. Orexin neurons are directly and indirectly regulated by catecholamines in a complex manner. *Journal of Neurophysiology* 2006; 96: 284–298.
- 407- Samson WK, Gosnell B, Chang JK, Reschz T, Murphy C. Cardiovascular regulatory actions of the hypocretins in brain. *Brain Research* 1999; 831: 248–253.

- 408- Kunii K, Yamanaka A, Nambu T, Matsuzaki I, Goto K, Sakurai T. Orexins/hypocretins regulate drinking behaviour. *Brain Research* 1999; 842: 256–61.
- 409- Winsky-Sommerer R, Yamanaka A, Diano S, Borok E, Roberts AJ, Sakurai T et al. Interaction between the corticotropin-releasing factor system and hypocretins (orexins): a novel circuit mediating stress response. *J Neurosci* 2004; 24(50):11439-11448.
- 410- Al-Barazanji KA, Wilson S, Baker J, Jessop DS, Harbuz MS. Central orexin-A activates hypothalamic-pituitary-adrenal axis and stimulates hypothalamic releasing factor and arginine vasopressin neurones in conscious rats. *Journal of Neuroendocrinology* 2001; 13: 421-424.
- 411- Ouedraogo R, Naslund E, Kirchgessner AL. Glucose Regulates the Release of Orexin-A From the Endocrine Pancreas. *Diabetes* 2003; 52: 111–117.
- 412- Mitsuma T, Hirooka Y, Mori Y, Kayama M, Adachi K, Rhue N et al. Effects of orexin A on thyrotropin-releasing hormone and thyrotropin secretion in rats. *Horm Metab Res* 1999; 31(11):606-609.
- 413- Tohma Y. Hipertiroidili Hastalarda Enerji Dengesi İle İlişkili Hormonlar, Bazal Metabolizma Hızı ve Vücut Kompozisyon Ölçümleri Arasındaki İlişki (Tıpta Uzmanlık Tezi). Ankara: Gazi Üniversitesi; 2014.
- 414- Martins PJ, D'Almeida V, Pedrazzoli M, Lin L, Mignot E, Tufik S. Increased hypocretin-1 (orexin-a) levels in cerebrospinal fluid of rats after short-term forced activity. *Regul Pept* 2004; 117(3):155-158.
- 415- Kuwaki T, Zhang W, Nakamura A, Deng BS. Emotional and state-dependent modification of cardiorespiratory function: role of orexinergic neurons. *Autonomic Neuroscience* 2008; 142: 11–16.

- 416- Johnson PL, Molosh A, Fitz SD, Truitt WA, Shekhar A. Orexin, stress, and anxiety/panic states. *Progressive Brain Research* 2012; 198: 133–161.
- 417- Iigaya K, Horiuchi J, McDowall LM, Lam AC, Sediqi Y, Polson JW et al. Blockade of orexin receptors with Almorexant reduces cardiorespiratory responses evoked from the hypothalamus but not baro-or chemoreceptor reflex responses. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* 2012; 303: 1011–1022.
- 418- Johnson PL, Truitt W, Fitz SD, Minick PE, Dietrich A, Sanghani S et al. A key role for orexin in panic anxiety. *Nat Med* 2010; 16: 111–115.
- 419- Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 1999; 98(4):437-451.
- 420- Cai XJ, Widdowson PS, Harrold J, Wilson S, Buckingham RE, Arch JR et al. Hypothalamic orexin expression: modulation by blood glucose and feeding. *Diabetes* 1999; 48(11):2132-2137.
- 421- Karnani M, Apergis-Shoute J, Adamantidis A, Jensen L, Lecea L, Fugger L et al. Activation of Central Orexin/Hypocretin Neurons by Dietary Amino Acids. *Neuron* 2012; 72: 616–629.
- 422- Skrzypski M, Le TT, Kaczmarek P, Pruszyńska-Oszmala E, Pietrzak P, Szczepankiewicz D et al. Orexin A Stimulates Glucose Uptake, Lipid Accumulation and Adiponectin Secretion From 3T3-L1 Adipocytes and Isolated Primary Rat Adipocytes. *Diabetologia* 2011; 54: 1841–1852.

- 423- Funato H, Tsai AL, Wille JT, Kisanuki Y, Williams SC, Sakurai T, Yanagisawa M. Enhanced Orexin Receptor-2 Signaling Prevents Diet-Induced Obesity and Improves Leptin Sensitivity, *Cell Metabolism* 2009; 9 (1): 64–76.
- 424- Tsuneki H, Murata S, Anzawa Y, Soeda Y, Tokai E, Wada T et al. Age-Related Insulin Resistance in Hypothalamus and Peripheral Tissues of Orexin Knockout Mice. *Diabetologia* 2008; 51: 657-667.
- 425- Adam JA, Menheere PPCA, Dielen FMH, Soesters PB, Buurman WA, Greve JWM. Decreased Plasma Orexin-A Levels in Obese Individuals. *International Journal of Obesity* 2002; 26: 274–276.
- 426- Kukkonen JP, Holmqvist T, Ammoun S, Akerman KE. Functions of the orexinergic/hypocretinergic system. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 283(6):1567-91
- 427- Horvath TL, Diano S, van den Pol AN. Synaptic interaction between hypocretin (orexin) and neuropeptide Y cells in the rodent and primate hypothalamus: a novel circuit implicated in metabolic and endocrine regulations. *J Neurosci* 1999; 19(3):1072-1087.
- 428- Jain MR, Horvath TL, Kalra PS, Kalra SP. Evidence that NPY Y1 receptors are involved in stimulation of feeding by orexins (hypocretins) in sated rats. *Regul Pept* 2000, 87(1-3):19-24.
- 429- Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, Yanagisawa M. To eat or to sleep? Orexin in the regulation of feeding and wakefulness. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 429-458.
- 430- Yamanaka A, Kunii K, Nambu T, Tsujino N, Sakai A, Matsuzaki I et al. Orexin-induced food intake involves neuropeptide Y pathway. *Brain Res* 2000; 859(2):404-409.

- 431- Yamada H, Okumura T, Motomura W, Kobayashi Y, Kohgo Y. Inhibition of food intake by central injection of anti-orexin antibody in fasted rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 267(2):527-531.
- 432- Rodgers RJ, Halford JC, Nunes de Souza RL, Canto de Souza AL, Piper DC, Arch JR et al. SB-334867, a selective orexin-1 receptor antagonist, enhances behavioural satiety and blocks the hyperphagic effect of orexin-A in rats. *Eur J Neurosci* 2001; 13(7):1444- 1452.
- 433- Sellayah D, Sikder D. Feeding the heat on brown fat. *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1302: 11-23.
- 434- Haynes AC, Jackson B, Overend P, Buckingham RE, Wilson S, Tadayyon M et al. Effects of single and chronic intracerebroventricular administration of the orexins on feeding in the rat. *Peptides* 1999; 20(9):1099-1105.
- 435- Yamanaka A, Sakurai T, Katsumoto T, Yanagisawa M, Goto K. Chronic intracerebroventricular administration of orexin-A to rats increases food intake in daytime, but has no effect on body weight. *Brain Res* 1999; 849(1- 2):248-252.
- 436- Fadda P, Martellotta MC, De Montis MG, Gessa GL, Fratta W. Dopamine D1 and opioid receptor binding changes in the limbic system of sleep deprived rats. *Neurochem Int* 1992;20:153–6.
- 437- Doruk A, Uzun Ö. Limbik Sistem. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 1997; 1-4.
- 438- Lubkin M, Stricker-Krongrad A. Independent feeding and metabolic actions of orexins in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 253(2):241-245.
- 439- Askenasy JM. Sleep expectations from the human genome. *Neurobiology of sleep-wakefulness cycle*. 2002; 2: 40-4.

- 440- Sutcliffe JG, de Lecea L. The hypocretins: excitatory neuromodulatory peptides for multiple homeostatic systems, including sleep and feeding. *J Neurosci Res* 2000; 62(2):161-168.
- 441- Yamanaka A, Tsujino N, Funahashi H. Orexins activate histaminergic neurons via the orexin 2 receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;290:1237–45.
- 442- Eriksson KS, Sergeeva O, Brown RE, Haas HL. Orexin/hypocretin excites the histaminergic neurons of the tuberomammillary nucleus. *J Neurosci* 2001; 21: 9273–9.
- 443- Monti JM, Jantos H, Ponzoni A, Monti D. Sleep and waking during acute histamine H3 agonist BP 2.94 or H3 antagonist carboperamide (MR 16155) administration in rats. *Neuropsychopharmacology* 1996; 15: 31–5.
- 444- Bourgin P, Huitron-Resendiz S, Spier AD, Fabre V, Morte B, Criado JR et al. Hypocretin-1 modulates rapid eye movement sleep through activation of locus coeruleus neurons. *J Neurosci* 2000; 20(20):7760-7765.
- 445- Hagan JJ, Leslie RA, Patel S, Evans ML, Wattam TA, Holmes S et al. Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(19):10911-6.
- 446- Methippara MM, Alam MN, Szymusiak R, McGinty D. Effects of lateral preoptic area application of orexin-A on sleep-wakefulness. *Neuroreport* 2000; 11(16):3423-6.
- 447- Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Rogers W, Lin X et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999, 98(3):365- 376.

- 448- Mieda M, Yanagisawa M. Sleep, feeding, and neuropeptides: roles of orexins and orexin receptors. *Curr Opin Neurobiol.* 2002; 12: 339–45.
- 449- Huang H, Ghosh P, van den Pol AN. Prefrontal cortex-projecting glutamatergic thalamic paraventricular nucleus-excited by hypocretin: a feedforward circuit that may enhance cognitive arousal. *J Neurophysiol* 2006; 95: 1656–68.
- 450- Iatallese GS, Cremaschi RC, de Carvalho LB, Tufik S, Coelho FM. Deficits of attention and cognition in narcoleptic patients – is it hypocretin dependent? *Sleep Med.* 2015;16(8):1024
- 451- Nakamura T, Uramura K, Nambu T, Yada T, Goto K, Yanagisawa M, Sakurai T. Orexin-induced hyperlocomotion and stereotypy are mediated by the dopaminergic system. *Brain Research* 873. 2000; 181–187.
- 452- Calipari ES, Espana RA. Hypocretin/orexin regulation of dopamine signaling: implications for reward and reinforcement mechanisms. *Frontiers in behavioral neuroscience.* 2012; 6:54.
- 453- Harris GC, Aston-Jones G. Arousal and reward: a dichotomy in orexin function. *Trends Neurosci.* 2006; 29: 571–7.
- 454- Rosenfeld RG, Cohen P. Disorders of growth hormone /insulin-like growth factor secretion and action In: Sperling MA (ed). *Pediatric Endocrinology* (2nd ed). Philadelphia: Saunders Co. 2002: 211–88.
- 455- Brundin L, Björkqvist M, Petersén A, Träskman-Bendz L. Reduced orexin levels in the cerebrospinal fluid of suicidal patients with major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007;17: 573–9.

- 456- Schmidt FM, Brügel M, Kratzsch J, Strauss M, Sander C, Baum P et al. Cerebrospinal fluid hypocretin-1 (orexin A) levels in mania compared to unipolar depression and healthy controls. *Neurosci Lett* 2010; 483: 20–2.
- 457- Salomon RM, Ripley B, Kennedy JS, Johnson B, Schmidt D, Zeitzer JM et al. Diurnal variation of cerebrospinal fluid hypocretin-1 (Orexin-A) levels in control and depressed subjects. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 96–104.
- 458- Rainero I, Ostacoli L, Rubino E, Gallone S, Picci LR, Fenoglio P et al. Association between major mood disorders and the hypocretin receptor 1 gene. *J Affect Disord* 2011; 130:487–91.
- 459- Rotter A, Asemann R, Decker A, Kornhuber J, Biermann T. Orexin expression and promoter-methylation in peripheral blood of patients suffering from major depressive disorder. *J Affect Disord* 2011;131:186–92.
- 460- Allard JS, Tizabi Y, Shaffery JP, Truth CO, Manaye K. Stereological analysis of the hypothalamic hypocretin/orexin neurons in an animal model of depression. *Neuropeptides* 2004; 38: 311–5.
- 461- Bronsky J, Nedvidkova J, Krasnicanova H, Vesela M, Schmidtova J, Koutek J et al. Changes of orexin A plasma levels in girls with anorexia nervosa during eight weeks of realimentation. *Int J Eat Disord* 2011; 44: 547–52.
- 462- Janas-Kozik M, Stachowicz M, Krupka-Matuszczyk I, Szymshal J, Krysta K, Janas A et al. Plasma levels of leptin and orexin A in the restrictive type of anorexia nervosa. *Regul Pept* 2011; 168:5–9.
- 463- Bayerlein K, Kraus T, Leinonen I, Pilniok D, Rotter A, Hofner B et al. Orexin A expression and promoter methylation in patients with alcohol dependence comparing acute and protracted withdrawal. *Alcohol* 2011; 45: 541–7.

- 464- Boutrel B, Steiner N, Halfon O. The hypocretins and the reward function: what have we learned so far? *Front Behav Neurosci* 2013; 7: 59.
- 465- Nishino S, Ripley B, Mignot E, Benson KL, Zarcone VP. CSF hypocretin-1 levels in schizophrenics and controls: relationship to sleep architecture. *Psychiatry Res.* 2002; 110:1–7.
- 466- Chien YL, Liu CM, Shan JC, Lee HJ, Hsieh MH, Hwu HG et al. Elevated plasma orexin A levels in a subgroup of patients with schizophrenia associated with fewer negative and disorganized symptoms. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 53: 1–9.
- 467- Annerbrink K, Westberg L, Olsson M, Andersch S, Sjödin I, Holm G et al. Panic disorder is associated with the Val308Iso polymorphism in the hypocretin receptor gene. *Psychiatr Genet* 2011; 21: 85–9.
- 468- Allard JS, Tizabi Y, Shaffery JP, Manaye K. Effects of rapid eye movement sleep deprivation on hypocretin neurons in the hypothalamus of a rat model of depression. *Neuropeptides* 2007; 41: 329–37.
- 469- Strawn JR, Pyne-Geithman GJ, Ekhaton NN, Horn PS, Uhde TW, Shutter LA et al. Low cerebrospinal fluid and plasma orexin-A (hypocretin-1) concentrations in combat-related posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2010; 35: 1001–7.
- 470- Turgay A. DSM-IV'e dayalı erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanı ve değerlendirme envanteri (yayınlanmamış ölçek) integratif terapi enstitüsü, Kanada, 1995.
- 471- Günay Ş, Savran C, Aksoy UM, Maner F, Turgay A, Yargıç İ. Erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite ölçeğinin (adult ADD/ADHD DSM-IV based diagnostic

screening and rating scale) dilsel eşdeğerlilik, geçerlik güvenirlik ve norm çalışması. Türkiye'de Psikiyatri, 2006; 8: 98–107.

472- Kessler RC, Ustun TB. The World Mental Health (WMH) Survey Initiative Version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (CIDI). Int J Methods Psychiatr Res 2004; 13: 93-121.

473- Doğan S, Öncü B, Varol-Saraçoğlu G, Küçüköncü S. Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği (ASRS-v1.1): Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği Anadolu Psikiyatri Derg 2009; 10: 77-87.

474- Kessler RC, Adler LA, Gruber MJ, Sarawate CA, Spencer T, van Brunt DL. Validity of the World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) Screener in a representative sample of health plan members. Int J Methods Psychiatr Res. 2007; 16: 52-65.

475- Güleç H, Tamam L, Güleç MY, Turhan M, Karakuş G, Zengin M, Stanford MS. Psychometric Properties of the Turkish Version of the Barratt Impulsiveness Scale-11. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 2008; 18: 251-258.

476- Ward MF, Wender PH, Reimherr FW. The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention-deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry 1993; 150: 885-90.

477- Öncü B, Ölmez Ş, Şentürk V. Wender-Utah Derecelendirme Ölçeği Türkçe formunun erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu'nda geçerlik ve güvenilirlik çalışması. Türk Psikiyatri Derg 2005; 16: 252-59.

478- Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N, Karağaoğlu E, Yolaç P. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, Değerlendiriciler Arası Güvenirlik ve Geçerlik Çalışması. 1998; 9: 114-117.

- 479- Akdemir A, Örsel SD, Dağ İ. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nin geçerliliği-güvenilirliği ve klinikte kullanımı. 3P Derg 1996; 4: 251-259.
- 480- Savaşır I, Erol N.Yeme Tutum Testi: Anoreksia Nervoza Belirtileri İndexi. Psikoloji Dergisi 1989; 7: 19-25.
- 481- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Clinical Version (SCID-I CV). Washington: American Psychiatric Press Inc 1997: 1-87.
- 482- Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M, Esen Danacı A, Köroğlu E. DSM-IV eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. İlaç ve Tedavi Derg 1999; 12: 233-36.
- 483- Scassellati C, Bonvicini C, Faraone SV, Gennarellai M. Biomarkers and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta- analyses. Journal of the American Academy and Adolescent Psychiatry 51. 2012; 1003-1009.e 1020.
- 484- Wilens TE, Biederman J, Spencer T. Attention deficit hyperactivity disorder across life span. Ann Rev Med 2002; 53: 113-131.
- 485- Graetz BW, Sawyer MG, Baghurst P. Gender differences among children with DSM-IV ADHD in Australia. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2005; 44: 159-68.
- 486- Rasmussen ER, Neuman RJ, Heath AC, Levy F, Hay DA, Todd RD. Replication of the latent class structure of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) subtypes in a sample of Australian twins. J Child Psychol Psychiatry 2002; 43: 1018-28.

- 487- Potter AS, Newhouse PA, Bucci DJ. Central nicotinic cholinergic systems: a role in the cognitive dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder? *Behav Brain Res* 2006; 175: 201-11.
- 488- Campbell BC, Eisenberg D. Obesity, attention deficit hyperactivity disorder and the dopaminergic reward system. *Coll Antropol* 2007; 31(1):33-8.
- 489- Alp D. Obez Hastaların Obsesif-Kompulsif Belirtileri İle Yeme Tutumları Ve Dürtüsellik Arasındaki İlişkinin Araştırılması (Tıpta Uzmanlık tezi). Ankara, Gazi Üniversitesi, 2013.
- 490- Güngör S, Celiloglu OS, Raif SG, Özel Özcan Ö, Selmoğlu MA. Malnutrition and obesity in children with ADHD. *J Atten Disord* 2016; 647-52
- 491- Dimsdale JE, Herd JA. Variability of plasma lipids in response to emotional arousal. *Psychosom Med* 1982; 44: 413 -430.
- 492- Boston PF, Dursun SM, Zafar R, Reveley MA. Serum cholesterol and treatment - resistance in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1996; 7: 542-543
- 493- Hayward C, Taylor B, Roth W T. Plazma lipid levels in patients with panic disorder or agoraphobia. *Am J Psychiatry* 1989; 146-147.
- 494- Morgan RE, Palinkas LA, Barrett-Connor EL, Wingard DL. Plasma cholesterol and depressive symptoms in older men. *Lanset* 1993; 341: 75-79.
- 495- Davidson KW, Reddy S, McGrath P, Zitner D, MacKeen W. Increases in depression after cholesterol -lowering drug treatment. *Behav Med.* 1996; 22: 82-84.
- 496- Kırpınar İ, Çayköylü A, Çoşkun İ. Depresyonda plazma kolesterol ve trigliserid düzeyleri. *Türk Psikiyatri Derg* 1998; 9: 23 -27.

- 497- Sayar K, Acar B, Arınç N. Major Depresyonda kolesterol düzeyleri: Kontrollü bir çalışma. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1998; 8: 104 -108.
- 498- Maes M, Smith R, Christophe A. Lower serum high-density lipoprotein cholesterol in depressed men with serious suicidal attempts: Relationship with immune -inflammatory markers. Acta Psychiatr 1997; 95: 212-221.
- 499- Ergun UGÖ, Bozdemir N, Saatçi E, Akpınar E. The relationship between cholesterol levels and depression in the elderly. Int J Geriatr Psychiatry 2004; 19: 291-296.
- 500- Özçankaya R, Delibaş N. Psikiyatrik belirtiler ve serum lipid düzeyleri arasındaki ilişki. Klinik Psikiyatri Derg 2001; 3: 241 -248.
- 501- Glueck CJ, Tieger M, Kunkel R, Hamer T, Tracy T, Speirs J. Hypocholesterolemia and affective disorders. Am J Med Sci 1994; 218–225.
- 502- Sevincok L, Buyukozturk A, Dereboy F. Serum lipid concentrations in patients with comorbid generalized anxiety disorder and major depressive disorder. Can J Psychiatry 2001; 46: 68–71.
- 503- Virkkunen M. Serum cholesterol in antisocial personality. Neuropsychophysiology. 1979; 5: 27–30.
- 504- Purnell JQ, Weigle DS, Breen P, Cummings DE. Ghrelin levels correlate with insulin levels, insulin resistance, and high-density lipoprotein cholesterol, but not with gender, menopausal status, or cortisol levels in humans. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:5747-5752.
- 505- Roy A, Linnoila M. Suicidal behavior, impulsiveness and serotonin. Acta Psychiatr Scand. 1988; 78: 529- 535.

- 506- Sentissi O, Epelbaum J, Olie JP, Poirier MF. Leptin and ghrelin levels in patients with schizophrenia during different anti-psychotics treatment: a review. *Schizophr Bull* 2008; 34(6):1189-99.
- 507- Jin H, Meyer J, Mudaliar S, Jeste DV. Impact of atypical antipsychotic therapy on leptin, ghrelin, and adipoectin. *Schizophr Res* 2008; 100(1-3):70-85.
- 508- Wurst FM, Graf I, Enrental HD, Klein S, Backhaus J, Blank S et al. Gender differences for ghrelin levels in alcohol-dependent patients and differences between alcoholics and healthy controls. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31(12):2006-11.
- 509- Jerlhag E, Egecioglu E, Dickson SL, Engel JA. Ghrelin receptor antagonism attenuates cocaine- and amphetamine-induced locomotor stimulation, accumbal dopamine release, and conditioned place preference. *Psychopharmacol(Berl)*. 2010; 211(4):415-22.
- 510- Saper CB, Chou TC, Elmquist JK. The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron* 2002; 36(2):199-211.
- 511- Wise RA. Drug activation of brain reward pathways. *Drug Alcohol Depend* 1998; 51: 13-22.
- 512- Ma L, Chen YH, Chen H, Liu YY, Wang YX. The function of hypothalamus-pituitary-adrenal axis in children with ADHD. *Brain Res* 2011; 1368:159-62.
- 513- Szentirmal E. Central but not systemic administration of ghrelin induces wakefulness in mice. *PLOS One*. 2012; 7(7):e41172.
- 514- Mutschler J, Graf N, Spanaus KS, Rössler W, Hergan K, Binkert CA et al. Circulating ghrelin levels are not associated with craving and with drawal symptoms in acute nicotine withdrawal. *Psychiatr Danub* 2012; 24: 229–30.

- 515- Paslakis G, Buchmann AF, Westphal S, Banaschewski T, Hohm E, Zimmermann US et al. Intrauterine exposure to cigarette smoke is associated with increased ghrelin concentrations in adulthood. *Neuroendocrinology* 2014; 99: 123–9.
- 516- Kokkinos A, Tentolouris N, Kyriakaki E, Argyrakopoulou G, Doupis J, Psallas M et al. Differentiation in the short-and long-term effects of smoking on plasma total ghrelin concentrations between male nonsmokers and habitual smokers. *Metabolism* 2007; 56: 523–7.
- 517- Pilhatsch M, Scheuing H, Kroemer N, Kobiella A, Bidlingmaier M, Farger G et al. Nicotine administration in healthy non-smokers reduces appetite but does not alter plasma ghrelin. *Hum Psychopharmacol.* 2014; 29: 384–7.
- 518- Pearson LJ, Rait C, Nicholls MG, Yandle TG, Evans JJ. Regulation of adrenomedullin release from human endothelial cells by sex steroids and angiotensin-II. *J Endocrinol.* 2006; 191(1):171-7.
- 519- Kato J, Kitamura K, Uemura T, Kuwasako K, Kita T, Kangawa K, Eto T. Plasma levels of adrenomedullin and atrial and brain natriuretic peptides in the general population: their relations to age and pulse pressure. *Hypertens Res* 2002; 25(6):887-92.
- 520- DM Glubb, PC McHugh, X Deng, PR Joyce and MA Kennedy. Association of a functional polymorphism in the adrenomedullin gene (ADM) with response to paroxetine. *The Pharmacogenomics Journal* 2010; 10: 126–133.
- 521- Diaz E, Silva M, Israel A. Role of brain dopaminergic system in the adrenomedullin- induced diuresis and natriuresis. *Pharmacological Research* 2003; 48(5):489-96.

- 522- Mathe AA, Agren H, Lindström L, Theodorsson E. Increased concentration of calcitonin gene related peptide in cerebrospinal fluid of depressed patients. A possible treatment marker of major depressive disorder. *Neurosci. Lett* 1994; 182:138-142.
- 523- Mathe AA, Agren H, Wallin A, Blennow K. Calcitonin gene-related peptide and calcitonin in the CSF of patients with dementia and depression Possible disease markers. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2002; 26: 41-48.
- 524- Ladoux A, Frelin C. Coordinated Up-regulation by hypoxia of adrenomedullin and one of its putative receptors (RDC-1) in cells of the rat blood-brain barrier. *J Biol Chem* 2000; 275(51):39914-9.
- 525- Hurtado O, Serrano J, Sobrado M, Fernández AP, Lizasoain I, Martínez-Murillo R, et al. Lack of adrenomedullin, but not complement factor H, results in larger infarct size and more extensive brain damage in a focal ischemia model. *Neuroscience* 2010; 171(3):885-92.
- 526- Chen L, Kis B, Busija DW, Yamashita H, Ueta Y. Adrenomedullin protects rat cerebral endothelial cells from oxidant damage in vitro. *Regul Pept* 2005; 130(1-2):27-34.
- 527- Maki T, Ihara M, Fujita Y, Nambu T, Miyashita K, Yamada M et al. Angiogenic and vasoprotective effects of adrenomedullin on prevention of cognitive decline after chronic cerebral hypoperfusion in mice. *Stroke* 2011; 42(4):1122-8.
- 528- Shan J, Krukoff TL. Intracerebroventricular adrenomedullin stimulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, the sympathetic nervous system and production of hypothalamic nitric oxide. *J Neuroendocrinol* 2001; 13(11):975-84.

- 529- Kern PA, Di Gregorio GB, Lu T, Rassouli N, Ranganathan G. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor-alpha expression. *Diabetes* 2003; 52(7): 1779-85.
- 530- Narita K, Murata T, Hamada T, Takahashi T, Kosaka H, Sudo S et al. Adiponectin multimer distribution, not absolute amount of plasma, correlates with depression severity in healthy elderly subjects. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2008; 32: 124–127.
- 531- Arnoldussen IA, Kiliaan AJ, Gustafson DR. Obesity and dementia: adipokines interact with the brain. *Eur. Neuropsychopharmacol* 2014; 24: 1982-1999.
- 532- Sepanjnia K, Modabbernia A, Ashrafi M, Modabbernia MJ, Akhondzadeh S. Pioglitazone adjunctive therapy formoderate-to-severe major depressive disorder: Randomized double-blind placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology*. 2012; 37: 2093-100.
- 533- Lu XY, Kim CS, Frazer A, Zhang W. Leptin: A potential novel antidepressant. *Proc Natl Acad Sci U S A*.2006; 103(5):1593-8.
- 534- Liu J, Guo M, Zhang D, Cheng SY, Liu M, Ding J et al. Adiponectin is critical indetermining susceptibility to depressive behaviors and has antidepressant-like activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 12248–12253.
- 535- Amitani H, Asakawa A, Ogiso K, Nakahara T, Ushikai M. Haruta I et al. The role of adiponectin multimers in Anorexia nervosa. *Nutrition* 2013; 29: 203–206.
- 536- Jeon BT, Shin HJ, Kim JB, Kim YK, Lee DH, Kim KH et al. Adiponectin protects hippocampal neurons against kainic acid-induced excitotoxicity. *Brain Res Rev* 2009; 61: 81–88.

- 537- Jung TW, Lee JY, Shim WS, Kang ES, Kim JS, Ahn CW et al. Adiponectin protects human neuroblastoma SH-SY5Y cells against MPP⁺-induced cytotoxicity. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 343:564–570.
- 538- Malgorzata Gorska-Ciebiada¹ M, Saryusz-Wolska¹ M, Borkowska¹ A, Ciebiada M, Loba J. Adiponectin, leptin and IL-1 β in elderly diabetic patients with mild cognitive impairment. *Metab Brain Di.* 2016; 31: 257–266.
- 539- Akkisi Kumsar N, Dilbaz N, Yilbas B. Evaluation of the Levels of Adiponectin, Ghrelin and Resistin in Alcohol Dependent Male Patients. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 2012
- 540- Mansur RB, Rizzo LB, Santos CM, Asevedo E, Cunha GR, Noto MN et al. Adipokines, metabolic dysfunction and illness course in bipolar disorder. *Journal of Psychiatric Research* 2016; 74: 63-69.
- 541- Birkenaes AB, Birkeland KI, Friis S, Opjordsmoen S, Andreassen OA. Hormonal markers of metabolic dysregulation in patients with severe mental disorders after olanzapine treatment under real-life conditions. *J. Clin. Psychopharmacol* 2009; 29: 109—116.
- 542- Wampers M, Hanssens L, van Winkel R, Heald A, Collette J, Peuskens J et al. Differential effects of olanzapine and risperidone on plasma adiponectin levels over time: results from a 3-month prospective open-label study. *Eur. Neuropsychopharmacol* 2012; 22: 17—26.
- 543- Şimşek Y. Atipik Antipsikotik Alan Sizofreni Hastalarında İnsülin Direnci, Leptin ve Adiponektin Düzeylerinin Araştırılması (Uzmanlık Tezi). Mersin, Mersin Üniversitesi, 2008.

- 544- Bartoli F, Lax A, Crocamo C, Clerici M, Carrà G. Plasma adiponectin levels in schizophrenia and role of second-generation antipsychotics: A meta-analysis *Psychoneuroendocrinology* 2015; 56: 179—189.
- 545- Karnani MM, Apergis-Schoute J, Adamantidis A, Jensen LT, De Lecea L, Fugger L et al. Activation of Central Orexin/Hypocretin Neurons by Dietary Amino Acids. *Neuron* 2011; 72: 616–629.
- 546- Heinonen MV, Purhonen AK, Miettinen P, Pääkkönen M, Pirinen E, Alhava E et al. Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regul Pept* 2005; 130: 7-13.
- 547- Kuo DY, Hsu CT, Cheng JT. Role of hypothalamic Neuropeptide Y (NPY) in the change of feeding behaviour induced by repeated treatment of amphetamine. *Life Sci* 2001; 70(3):243-51.
- 548- Yamanaka A, Beuckmann CT, Willie JT, Hara J, Tsujino N, Mieda M et al. Hypothalamic hypocretin neurons regulate arousal according to energy balance in mice. *Neuron* 2003; 38(5):701–13.
- 549- Burdakov D, Gerasimenko O, Verkhatsky A. Physiological changes in glucose differentially modulate the excitability of hypothalamic melanin-concentrating hormone and hypocretin neurons in situ. *The journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 2005; 25(9):2429–33.
- 550- Kok SW, Meinders AE, Overeem S, Lammers GJ, Roelfsema F, Frolich M et al. Reduction of plasma leptin levels and loss of its circadian rhythmicity in hypocretin (orexin)-deficient narcoleptic humans. *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 2002; 87(2):805–9.
- 551- Donjacour CE, Pardi D, Aziz NA, Frolich M, Roelfsema F, Overeem S et al. Plasma total ghrelin and leptin levels in human narcolepsy and matched healthy

controls: basal concentrations and response to sodium oxybate. *Journal of Clinical Sleep Medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2013; 9(8):797–803.

552- España RA, Melchior JR, Roberts DC, Jones SR. Hypocretin 1/orexin A in the ventral tegmental area enhances dopamine responses to cocaine and promotes cocaine self-administration. *Psychopharmacology* 2011; 214:415–26.

553- Dalal MA, Schuld A, Pollmächer T. Lower CSF hypocretin A (hypocretin-1) levels in patients with schizophrenia treated with haloperidol compared to unmedicated subjects. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 836–7.

554- Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Kuhn M, Uhr M et al. Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 312–314.

555- Fadel J, Bubser M, Deutch AY. Differential activation of hypocretin neurons by antipsychotic drugs associated with weight gain. *J Neurosci* 2002; 22: 6742–6.

556- Schmidt FM, Arendt E, Steinmetzer A, Bruegel M, Kratzsch J, Strauss M et al. CSF-hypocretin-1 levels in patients with major depressive disorder compared to healthy controls. *Psychiatry Res* 2011; 190:240–3.

557- Johnson PL, Truitt WA, Fitz SD, Lowry CA, Shekhar A. Neural pathways underlying lactate-induced panic. *Neuropsychopharmacology*. 2008; 33: 2093–107.

558- Borgland SL, Taha SA, Sarti F, Fields HL, Bonci A. Orexin A in the VTA is critical for the induction of synaptic plasticity and behavioral sensitization to cocaine. *Neuron* 2006; 49: 589–601.

559- Quarta D, Valerio E, Hutcheson DM, Hedou G, Heidbreder C. The orexin-1 receptor antagonist SB-334867 reduces amphetamine-evoked dopamine outflow in the

shell of the nucleus accumbens and decreases the expression of amphetamine sensitization. *Neurochem Int* 2010; 56: 11–5.

560- Schneider ER, Rada P, Darby RD, Leibowitz SF, Hoebel BG. Orexigenic peptides and alcohol intake: differential effects of orexin, galanin, and ghrelin. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31: 1858–65.

561- Von der Goltz C, Koopmann A, Dinter C, Richter A, Grosshans M, Fink T et al. Involvement of orexin in the regulation of stress, depression and reward in alcohol dependence. *Horm Behav* 2011; 60: 644–50.

562- Brundin L, Petersén A, Björkqvist M, Träskman-Bendz L. Orexin and psychiatric symptoms in suicide attempters. *J Affect Disord* 2007; 100:259–63.

EKLER

Ek 1

VERİ TOPLAMA FORMU

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

ADI-SOYADI:

YAŞ:

CİNSİYET:

MEDENİ DURUM: 1- Bekar 2- Evli 3- Boşanmış 4- Eşi vefat etmiş

PARTNER/ EŞ DEĞİŞTİRME: 1- Hiç 2- Nadiren 3- Sık 4- Son 5 yıl içinde kaç kere? 5- Neden

MESLEK: 1- İşsiz 2- İşçi 3- Memur 4- Emekli 5- Ev hanımı 6- Öğrenci 7- Serbest

YAŞADIĞI YER: 1- İl 2- İlçe 3- Köy/ Belde

YAŞADIĞI KİŞİLER: 1- Anne- baba- kardeş 2- Eş- çocuk 3- yalnız 4- arkadaş 5- geniş aile

OTORİTE İLE SORUN YAŞAMA:

1- Hiç 2- Nadiren 3- Sık 4- Son 5 yıl içinde kaç kere? 5- Neden

İŞ/ OKUL DEĞİŞİKLİĞİ:

1- Hiç 2- Nadiren 3- Sık 4- Son 5 yıl içinde kaç kere? 5- Neden

EV/ YAŞAM ALANI DEĞİŞİKLİĞİ:

1- Hiç 2- Nadiren 3- Sık 4- Son 5 yıl içinde kaç kere? 5- Neden

GELİR DURUMU: 1- Üst (askeri ücretin 10 katı ve üstü) 2- Orta (askeri ücretin 3 katı ve üstü) 3- Alt (Askeri ücret ± 200 TL)

EĞİTİM DURUMU: 1- Okur- yazar değil 2- Okur yazar 3- İlkokul 4- Ortaokul 5- Lise 6- Yüksekokul 7- Üniversite

SINIF TEKRARI: 1- Var 2- Yok 3- Kaç yıl?

TOPLAM EĞİTİM SÜRESİ? Kaç yıl?

DİSİPLİN CEZASI: 1- Var 2- Yok 3- Kaç kere?

FİZİKSEL- SÖZEL SALDIRGANLIK: 1- Hiç 2- Nadiren 3- Sık 4- Son 5 yıl içinde kaç kere?

YASAL PROBLEM: 1- Var 2- Yok 3- Son 5 yıl içinde kaç kere?

TRAFİK CEZASI: 1- Var 2- Yok 3- Son 5 yıl içinde kaç kere?

TRAFİK KAZASI: 1- Hiç 2- Nadiren 3- Sık 4- Son 5 yıl içinde kaç kere?
5- Neden?

SİGARA KULLANIMI: 1- Var 2- Yok 3- Günlük kaç adet?

ALKOL KULLANIMI: 1- Hiç 2- Nadiren 3- Haftada 2- 3 kere 4- Her gün 5- Günlük miktarı

MADDE KULLANIMI: 1- Var 2- Yok 3- Adı- günlük miktarı

UYKU MİKTARI: 1- 5 saat ve altı 2- 6- 8 saat 3- 9 saat ve üzeri

UYKU DÜZENİ: 1- Düzenli 2- Düzensiz

GÜN İÇİNDE UYKU HALİ/ UYUMA: 1- Var 2- Yok

İŞTAH: 1- Az 2- Normal 3- Çok

GECE YEME ALIŞKANLIĞI: 1- Var 2- Yok

UYKUDAN UYANIP YEME: 1- Var 2- Bazen 3- Yok

AKŞAM YEMekten SONRA YEME : 1- Var 2- Bazen 3- Yok

KAHVALTI: 1- Var 2- Bazen 3- Yok

YEMEK SONRASI SUÇLULUK HİSSİ: 1- Var 2- Bazen 3- Yok

DİYET YAPMA: 1- Var 2- Bazen 3- Yok

YEMEK HIZI: 1- Yavaş 2- Hızlı 3- Orta **AKŞAM**
YEMEĞİ YEME SÜRESİ?

KAHVE : 1- Var 2- Yok 3- Miktarı (fincan)/ gün?

ÇAY: 1- Var 2- Yok 3- Miktarı (çay bardağı)/ gün?

ENERJİ İÇECEĞİ?: 1- Var 2- Yok 3- Miktarı

DÜZENLİ SPOR: 1- Var 2- Yok 3- türü?.... 4- Miktarı?...

ÖYKÜDE FİZİKSEL HASTALIK: 1- Var 2- Yok 3- Hastalığın adı ve ilaç kullanımı?

ÖYKÜDE PSİKİYATRİK HASTALIK: 1- Var, ne zaman?
2- Yok

3- Depresif bzk, Anksiyete bzk, kişilik bzk, madde-alkol kullanım bzk, bipolar bzk, intihar girişimi, fobik bzk, somatoform bzk, yeme bzk, DEHB

ÖYKÜDE PSİKIYATRİK İLAÇ KULLANIMI ve SÜRESİ: 1- Var 2- Yok
3- İlaç ismi ve süresi

ÇOCUKLUK DÖNEMİ PSİKIYATRİK BAŞVURU: 1- Var 2- Yok 3-
Tanı, ilaç ismi ve süresi

DOĞUM: 1- NVY 2- Sezaryen 3- Forseps yardımı ile 4- Vakum yardımı
ile

DOĞUM: 1- Term 2- Prematurite 3- Postmaturite

ZOR DOĞUM ÖYKÜSÜ: (Doğumdan hemen sonra ağlamama, mor doğum,
mekanyum aspirasyonu, kordon dolanması)

1- Var 2- Yok

ANNE SÜTÜ ALIŞ SÜRESİ: Kaç ay?

ANNENİN ÖĞRENİM DURUMU: 1- Okur- Yazar değil 2- Okur- Yazar 3-
İlkokul mezunu 4- Ortaokul mezunu 5- Lise mezunu 6- Yüksekokul /
Üniversite

ANNE: 1- Çalışıyor 2- Ev hanımı

BABANIN ÖĞRENİM DURUMU: 1- Okur- Yazar değil 2- Okur- Yazar 3-
İlkokul mezunu 4- Ortaokul mezunu 5- Lise mezunu 6- Yüksekokul / Üniversite

BABA: 1- Çalışıyor 2- Çalışmıyor 3- Emekli

AİLEDE FİZİKSEL HASTALIK: 1- DM 2- HT 3- Hiperlipidemi 4-
DM, HT, HL çoklu var 5- Yok

AİLEDE PSİKIYATRİK HASTALIK: 1- Var 2-
Yok 3- Depresif bzk,
Anksiyete bzk, kişilik bzk, madde-alkol kullanım bzk, bipolar bzk, intihar girişimi,
fobik bzk, somatoform bzk, yeme bzk, DEHB

AİLEDE ÖYKÜDE PSİKIYATRİK İLAÇ KULLANIMI: 1- Var 2- Yok
3- İlaç ismi

PSİKIYATRİ BÖLÜMÜNE BAŞVURU: 1- Var 2- Yok

BAŞVURU ŞİKAYETİ:

Ek 2

Erişkin DEB/DEHB Tanı ve Değerlendirme Envanteri (Turgay)

1. BÖLÜM

Dikkat Eksikliği Bölümü

Sorun	Sorunun şiddeti ve sıklığı			
	Hemen hiç	Biraz ya da bazen	Sıklıkla	Çok sık
1. Ayrıntılara dikkat etmekte zorluk ya da okul, iş ve diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yapma	0	1	2	3
2. Dikkat gerektiren görevler ya da işlerde dikkati sürdürme güçlüğü	0	1	2	3
3. Biristyle yüz yüze konuşurken dinlemede güçlük çekme	0	1	2	3
4. Okul ödevlerini ya da işyerinde verilen görevleri bitirmekte zorlanma, verilen yönergeleri izlemekte zorluk çekme (yönergeleri anlama güçlüğüne ya da inatlaşmaya bağlı değildir)	0	1	2	3
5. Görevleri ve etkinlikleri düzenleme/organize etme güçlüğü	0	1	2	3
6. Uzun zihinsel çaba gerektiren işlerden kaçınma, bu işlerden hoşlanmama ya da bu işlere karşı isteksizlik	0	1	2	3
7. Görev ve etkinlikler için gereken eşyaları kaybetme (örneğin: oyuncak, okul ödevleri, kalem, kitap ya da araç gereç)	0	1	2	3
8. Dikkatin kolayca dağılması	0	1	2	3
9. Günlük etkinliklerde unutkanlık	0	1	2	3

2. BÖLÜM

a) Aşırı hareketlilik

Sorun	Sorunun şiddeti ve sıklığı			
	Hemen hiç	Biraz ya da bazen	Sıklıkla	Çok sık
1. El ve ayakların kıpır kıpır olması, oturduğu yerde duramama	0	1	2	3
2. Oturulması gereken durumlarda yerinden kalkma	0	1	2	3
3. Koşuşturup durma ya da huzursuzluk hissi	0	1	2	3
4. Boş zaman faaliyetlerini sessizce yapmakta güçlük	0	1	2	3
5. Sürekli hareket halinde olma ya da sanki motor takılıymış gibi hareket etme	0	1	2	3
6. Çok konuşma	0	1	2	3

b) Dürtüsellik

7. Sorulan soru tamamlanmadan yanıt verme	0	1	2	3
8. Sıra beklemekte zorluk çekme	0	1	2	3
9. Başkalarının işine karışma ya da konuşmalarını bölme	0	1	2	3

3. BÖLÜM

DEB/DEHB ile ilişkili özellikler

Sorun	Sorunun şiddeti ve sıklığı			
	Hemen hiç	Biraz ya da bazen	Sıklıkla	Çok sık
1. Hedeflerine ulaşamama ve başarısızlık hissi	0	1	2	3
2. Başlanan bir işi bitirememeye ya da işe başlama güçlüğü	0	1	2	3
3. Aynı anda pek çok işle/projeyle uğraşma; bu işleri taktipte ve tamamlamakta güçlük	0	1	2	3
4. Zamanı ve yeri uygun olmasa da, aklına geleni o anda söyleme eğilimi	0	1	2	3
5. Sık sık büyük heyecanlar peşinde koşma	0	1	2	3
6. Sıkılmaya tahammül edememe	0	1	2	3
7. Herkes tarafından izlenen yolları ve kuralları uygulamamak	0	1	2	3
8. Sabırsızlık; engellenme eşliğinin düşük olması	0	1	2	3
9. Dürtüsellik (düşünmeden hareket etme)	0	1	2	3
10. Kendini güvensiz hissetme	0	1	2	3
11. Duygudurumda sık görülen oynamalar	0	1	2	3
12. Aniden parlamaya, tepki gösterme	0	1	2	3
13. Düşük benlik değeri	0	1	2	3
14. Parmaklarla tempo tutma, ayak sallama ya da ayak vurma	0	1	2	3
15. Sık sık iş değiştirme	0	1	2	3
16. Strese karşı aşırı duyarlılık, dayanamama	0	1	2	3
17. Zamanı ayarlamakta güçlük	0	1	2	3
18. Unutkanlık	0	1	2	3
19. Sözel saldırganlık	0	1	2	3
20. Fiziksel saldırganlık	0	1	2	3
21. Alkol kullanımı	0	1	2	3
22. Madde kullanımı	0	1	2	3
23. Yasal güçlük ve sorunlar	0	1	2	3
24. Çökkünlük (depresyon)	0	1	2	3
25. Kendine zarar verecek davranışlarda bulunma	0	1	2	3
26. Sebepsiz yere sinirlilik ve gergin olma (kaygı)	0	1	2	3
27. İşinden zevk alamama	0	1	2	3
28. Hayal kırıklığı ve cesaretsizlik hissi	0	1	2	3
29. Uzun süredir devam eden mutsuzluk hissi	0	1	2	3
30. Kapasitesizlikle uyumlu bir düzeye ulaşamama	0	1	2	3

Ek 3

Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği (ASRS)

	Asla	Nadiren	Bazen	Sık	Çok sık
1. Üzerinde çalıştığınız bir işin/projenin son ayrıntılarını toparlayıp projeyi tamamlamakta sorun yaşar mısınız?					
2. Organizasyon gerektiren bir iş yapmanız zorunlu olduğunda işlerinizi sıraya koymakta ne sıklıkla zorluk yaşarsınız?					
3. Yükümlülüklerinizi ve randevularınızı hatırlamakta ne sıklıkla sorun yaşarsınız?					
4. Çok fazla düşünmeyi ve konsantrasyonu gerektiren bir iş yapmanız gerekiyorsa ne sıklıkla başlamaktan kaçınır ya da geciktirirsiniz?					
5. Uzun bir süre oturmanız gerektiğinde, ne sıklıkla huzursuzlaşıp, kıpırdanır ya da el ve ayaklarınızı kıpırdatırsınız?					
6. Ne sıklıkla kendinizi aşırı aktif ve sanki motor talımı gibi bir şeyler yapmak zorunda hissedersiniz?					
A BÖLÜMÜ					
7. Sıkıcı veya zor bir proje üzerinde çalışmanız gerektiğinde, ne sıklıkla dikkatsizce hatalar yaparsınız?					
8. Monoton veya tekrarlayıcı bir iş yaparken ne sıklıkla dikkatinizi sürdürmekte güçlük çekersiniz?					
9. Doğrudan sizinle konuşuyor bile olsalar, insanların size söylediklerine yoğunlaşmakta ve dinlemekte ne sıklıkla güçlük yaşarsınız?					
10. Evde veya işte eşyaları bulmakta ya da nereye koyduğunuzu hatırlamakta ne sıklıkla güçlük yaşarsınız?					
11. Etrafınızdaki hareketlilik ve gürültü ne sıklıkla dikkatinizi dağıtır?					
12. Orada oturmanız beklendiğinde, bir toplantı veya benzer durumda ne sıklıkla yerinizden kalkarsınız?					

13. Ne sıklıkla kendinizi huzursuz, kıpır kıpır hissedersiniz?					
14. Kendinize ait boş zamanınız olduğunda ne sıklıkla gevşemekte ve rahatlamağa güçlük çekersiniz?					
15. Sosyal ortamlarda bulunduğunuzda, ne sıklıkla kendinizi çok konuşurken yakalarsınız?					
16. Bir sohbet ya da görüşmede, ne sıklıkla karşınızdaki kişi cümlesini bitirmeden onun cümlesini bitirdiğınızı fark edersiniz?					
17. Sıraya girmek gerektiğinde, ne sıklıkla sıranızın gelmesini beklemekte güçlük çekersiniz?					
18. Başka bir işle meşgul olduklarında diğer insanları araya girip engeller misiniz?					
B BÖLÜMÜ					

Ek 4

Barrat Dürtüsellik Ölçeği (BIS-11)

	Nadiren/ Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman/ Her zaman
1. İşlerimi dikkatle planlarım	-	-	-	-
2. Düşünmeden iş yaparım	-	-	-	-
3. Hızla karar veriririm	-	-	-	-
4. Hiç bir şeyi dert etmem	-	-	-	-
5. Dikkat etmem	-	-	-	-
6. Uçuşan düşüncelerim var	-	-	-	-
7. Seyahatlerimi çok önceden planlarım	-	-	-	-
8. Kendimi kontrol edebilirim.	-	-	-	-
9. Kolayca konsantre olurum	-	-	-	-
10. Düzenli para biriktirim	-	-	-	-
11. Derslerde veya oyunlarda yarımda duramam	-	-	-	-
12. Dikkatli düşünen biristiyim	-	-	-	-
13. İş güvenliğine dikkat ederm	-	-	-	-
14. Düşünmeden bir şeyler söylerim	-	-	-	-
15. Karmaşık problemler üzerine düşünmeyi severim.	-	-	-	-
16. Sık sık iş değiştiririm	-	-	-	-
17. Düşünmeden hareket ederim	-	-	-	-
18. Zor problemler çözmem gerektiğinde kolayca sıklarım.	-	-	-	-
19. Aklıma estiği gibi hareket ederim	-	-	-	-
20. Düşünerek hareket ederim	-	-	-	-
21. Sıklıkla evimi değiştiririm	-	-	-	-
22. Düşünmeden alışveriş yaparım	-	-	-	-
23. Aynı anda sadece bir tek şey düşünebilirim.	-	-	-	-
24. Hobilerimi değiştiririm	-	-	-	-
25. Kazandığımdan daha fazla harcarım.	-	-	-	-
26. Düşünürken sıklıkla zihnimde konuyla ilgili düşünceler oluşur.	-	-	-	-
27. Şu an ile gelecekte daha fazla ilgilenirim.	-	-	-	-
28. Derslerde veya sinemada rahat oturamam.	-	-	-	-
29. Yap-boz/puzzle çözmeyi severim	-	-	-	-
30. Geleceğini düşünen biristiyim	-	-	-	-

Ek 5

Wender Utah Derecelendirme Ölçeği (25 maddeli kısa form)

ÇOCUKKEN	Hayır	Hafif	Orta derecede	Fazla	Çok fazla
1. Dikkatimi toplama sorunum vardı, dikkatim kolayca dağılırdı.					
2. Kaygılı, tasalı, sıkıntılıydim.					
3. Asabi ve kıpır kıpırdım.					
4. Dikkatsizdim, hayallere dalardım.					
5. Kolayca kızar, öfkelenirdim.					
6. Hemen tepem atardı, öfke nöbetlerim olurdu.					
7. Başladığım bir işi sürdürmekte, takip etmekte ya da bitirmekte zorlanırdım.					
8. Kararlı, sebatkâr ve inatçıydım, iradem güçlüydü.					
9. Mutsuz, çökkün, karamsardım.					
10. Anne babamın sözünü dinlemez, onlara karşı gelir, isyankâr davranırdım.					
11. Kendimi küçük görürdüm.					
12. Alingandım, buluttan nem kapardım.					
13. Huysuzdum, duygusal dalgalanmalar yaşırdım.					
14. Kızgındım, çabuk gücenirdim.					
15. Düşünmeden hareket ederdim.					
16. Çocuksu davranırdım.					
17. Suçluluk duyardım, yaptıklarına pişman olurdu.					
18. Kontrolümü kaybederdim.					
19. Akılsızca ya da mantıksızca davranırdım.					
20. Popüler değildim, arkadaşlığın uzun sürmezdi, diğer çocuklarla anlaşamazdım.					
21. Olayları diğerlerinin bakış açısından görmekte zorlanırdım.					
22. Otoriteyle, okulla sorunlarım olurdu, müdür beni odasına çağırırdı.					
BEN ÇOCUKKEN OKULDA					
23. Genel olarak başarısızdım, yavaş öğrenirdim.					
24. Matematikle ve sayılarla aram iyi değildi.					
25. Potansiyelime ulaşamadım.					

Ek 6

HAMILTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

0. Yok
1. Hafif (düzensiz ve kısa sürelerle ortaya çıkar)
2. Orta (daha sürekli ve daha uzun süreli olarak ortaya çıkar, hastanın bunlarla başa çıkması önemli çabaları gerektirir)
3. Şiddetli (sürekli, hastanın yaşamına egemen)
4. Çok şiddetli (kısıtlanabilirlik durumuna getirici)

Birini İşaretleyin

1. ANKSİYETELİ MIZAC: Endişeler, kötü bir şey olacağı beklentisi, korkulu beklenti, iritabilite.	0	1	2	3	4
2. GERİLİM: Gerilim duyguları, bitkinlik, irkilme tepkileri, kolayca ağlamaya başlama, ürperme, yerinde duramama, gevşeyememe.	0	1	2	3	4
3. KORKULAR: Karanlıktan, yabancılarından, yalnız bırakılmaktan, hayvanlardan, trafik ve kalabalıktan.	0	1	2	3	4
4. UYKUSUZLUK: Uykuya dalmada güçlük, bölünmüş uyku, doyurucu olmayan uyku, uyanıldığında bitkinlik, düşler, karabasanlar, gece korkuları.	0	1	2	3	4
5. ENTELLEKTÜEL (kognitif): Konsantrasyon güçlüğü, bellek zayıflaması.	0	1	2	3	4
6. DEPRESİF MIZAC: İlgü yitimi, hobilerden zevk alamama, depresyon, erken uyanma, gün içinde dalgalanmalar.	0	1	2	3	4
7. BEDENSEL: (Musküler): Ağrıları, seyirmeler, kas gerginliği, miyoklonik sıçramalar, dış gıcırdatma, titrek konuşma, artmış kas tonusu.	0	1	2	3	4
8. SOMATİK: (Duyusal): Kulak çınlaması, görme bulanıklığı, sıcak ve soğuk basmaları, güçsüzlük duyguları, karıncalanma duygusu.	0	1	2	3	4
9. KARDİYOVASKÜLER SEMPTOMLAR: Taşkırdı, çarpıntı, göğüste ağrıları, damarların titreşmesi, baygınlık duygusu, ekstrasistoller.	0	1	2	3	4
10. SOLUNUM SEMPTOMLARI: Göğüste baskı veya sıkışma, boğulma duygusu, iç çekme, dispne.	0	1	2	3	4
11. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR: Yutma güçlüğü, bağırsaklarda gaz, karın ağrısı, yanma duyguları, karında dolgunluk, bulantı, kusma, gurultu, tshal, kilo kaybı, konstipasyon.	0	1	2	3	4
12. GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR: Sık işeme, amenore, menoraji, fibrjidite gelişimi, erken boşalma, libido kaybı, empotans.	0	1	2	3	4
13. OTONOMİK SEMPTOMLAR: Ağız kuruluğu, yüz kızarması, solgunluk, terleme eğilimi, baş dönmesi, gerilim baş ağrısı, saçların diken diken olması.	0	1	2	3	4
14. GÖRÜŞME SIRASINDAKİ DAVRANIŞ: Yerinde duramama, huzursuzluk veya gezinme, ellerde titremeler, alında kıvrışma, gergin yüz, iç çekme veya hızlı solunma, yüz solgunluğu, yutkunma, geğirme, canlı tendon sıçramaları, dilate pupil, egzofthalmus.	0	1	2	3	4

TOPLAM:

PSİŞİK:
(1,2,3,5,6)

SOMATİK
(4,7,8,9,10,11,12,13)

Değerlendiren Dr:

Ek 7

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

1- Depresif ruh hali (keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

0. Yok

1. Yalnızca soruları cevaplariken anlaşılıyor.
2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor
3. Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.
4. Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, konuşma sırasında sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor.

2- Suçluluk duyguları

0. Yok

1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
2. Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.
3. Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.
4. Kendisinden ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve / veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor.

3- İntihar

0. Yok

1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
2. Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzer düşünceler besliyor.
3. İntiharını düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor.
4. İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir).

4- Uykuya dalamamak

0. Bu konuda zorluk çekmiyor

1. Bazen gece yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikayetçi.
2. Gece boyu bile gözünü kırpmadığından şikayet ediyor.

5- Geceyarısı uyanmak

0. Herhangi bir sorunu yok.

1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi.
2. Gece yarısı uyanıyor. Yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir (herhangi bir neden olmaksızın).

6- Sabah erken uyanmak.

0. Herhangi bir sorunu yok.

1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.
2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

7- Çalışma ve aktiviteler

0. Herhangi bir sorunu yok

1. Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.

2. Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlardaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, müterettid olduğunu belirtiyor (işinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor).

3. Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.

4. Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yarımsız yapmayanlara 4 puan verilir.

8- Retardasyon (düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)

0. Düşünceleri ve konuşması normal

1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.

2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.

3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor

4. Tam stuporda

9- Ajitasyon

0. Yok

1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.

2. Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.

10- Psikik anksiyete

0. Herhangi bir sorun yok.

1. Subjektif gerilim ve irritabilite.

2. Küçük şeylere üzülüyor.

3. Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.

4. Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

11- Somatik anksiyete Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik sorunlar:

0. Yok **Gastrointestinal:** Ağız kuruması, yellenme,

1. Hafif. sindirim bozukluğu, kramp, geğirme

2. Ilımlı. **Kardiyovasküler:** Palpitasyon, baş ağrısı

3. Şiddetli. **Solunumla ilgili:** Hiperventilasyon, iç çekme

4. Çok şiddetli sık idrara çıkma, terleme

12-Somatik semptomlar: Gastrointestinal

0. Yok

1. İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor.

2. Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

13- Somatik semptomlar: Genel

0. Yok

1. Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.

2. Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir.

14- Genital semptomlar (libido kaybı, adet bozuklukları vb).

0. Yok
1. Hafif.
2. Şiddetli.
3. Anlaşılamadı.

15- Hipokondriyaklık

0. Yok.
1. Kuruntulu
2. Aklını sağlık konularına takmış durumda.
3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.
4. Hipokondriyaklık delüzyonları.

16- Zayıflama (A ya da B'yi doldurunuz)

A. Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)

0. Kilo kaybı yok
1. Önceki hastalığına bağlı zayıflama.
2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

B. Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan, hastanın tartıldığı kontrollerde

0. Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama
1. Haftada 0.5kg'dan daha fazla zayıflama

17- Durumu hakkında görüşü

0. Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde.
1. Hasta olduğunu biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor.
2. Hasta olduğunu kabul etmiyor.

Ek 8

Hastanın Adı, Soyadı:		Tarih:
Hastanın Yaşı:	Değerlendirici:	
Hastanın Cinsiyeti: E <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	Eğitim:	
Boy:	Kilo:	
Baba Eğitim:	Baba Meslek:	
Anne Eğitim:	Anne Meslek:	

YEME TUTUMU TESTİ

Bu anket sizin yeme alışkanlıklarınızla ilgilidir. Lütfen her bir soruyu dikkatlice okuyunuz ve size uygun gelen kutunun içine **X** işareti koyunuz. Örneğin "Çikolata yemek hoşuma gider" cümlesini okudunuz. Çikolata yemek hiç hoşunuza gitmiyorsa, "Hiçbir zaman" seçeneğine karşı gelen "f" kutucuğunu **X** ile işaretleyiniz; her zaman hoşunuza gidiyorsa "Daima" seçeneğine karşı gelen "a" kutucuğunu **X** ile işaretleyiniz.

a: Daima
b: Çok sık
c: Sık sık
d: Bazen
e: Nadiren
f: Hiçbir zaman

	a	b	c	d	e	f
1. Başkaları ile birlikte yemek yemekten hoşlanırım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Başkaları için yemek pişiririm, fakat pişirdiğim yemeği yemem.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Yemekten önce sıkıntılı olurum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Şişmanlamaktan ödüm kopar.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Acıktığımda yemek yememeğe çalışırım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Aklım fikrim yemektedir.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Yemek yemeyi durduramadığım zamanlar olur.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Yiyeceğimi küçük küçük parçalara bölerim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Yediğim yiyeceğin kalorisini bilirim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Ekmek, patates, pirinç gibi yüksek kalorili yiyeceklerden kaçınırım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Yemeklerden sonra şişkinlik hissedirim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Ailem fazla yememi bekler.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Yemek yedikten sonra kusarım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Yemek yedikten sonra aşırı suçluluk duyarım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Tek düşüncem daha zayıf olmaktır.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Aldığım kalorileri yakmak için yorulana dek egzersiz yaparım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Günde birkaç kere tartılırım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Vücudumu saran dar elbiselerden hoşlanırım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Et yemekten hoşlanırım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Sabahları erken uyanırım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	a	b	c	d	e	f
21. Gnlerce aynı yemeği yerim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Egzersiz yaptığımda harcadığım kalorileri hesaplarım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Adetlerim dzenlidir.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Başkaları çok zayıf olduğumu dşnr.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Őiřmanlama (vcudumun yağ toplayacağı) dşncesi zihnimi meşgul eder.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Yemeklerimi yemek başkalarınınkinden daha uzun srer.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Lokantada yemek yemeyi severim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Mşhil kullanırım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Őekerli yiyeceklerden kaçınırım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Diyet (perhiz) yemekleri yerim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. Yaşamımı yiyeceğin kontrol ettiğini dşnrm.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. Yiyecek konusunda kendimi denetleyebilirim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33. Yemek konusunda başkalarının bana baskı yaptığını hissedirim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. Yiyecek ile ilgili dşnceler çok zamanımı alır.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35. Kabızlıktan yakınırım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36. Tatlı yedikten sonra rahatsız olurum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37. Perhiz yaparım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38. Midemin boş olmasından hoşlanırım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
39. Őekerli yağlı yiyecekleri denemekten hoşlanırım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
40. Yemeklerden sonra iğimden kusmak gelir.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK
KURULU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ

(Çalışma grubu için)

“İlk Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu(DEHB) tanısı alanlarla önceden tanı almış erişkin DEHB olgularının serum adiponektin, ghrelin, oreksin, adrenomedullin düzeylerinin incelenmesi” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve sorularınıza açık yanıtlar isteyin. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

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

Bu çalışmada Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) tanısı alan bireylerin, psikiyatri polikliniklerinde en az 2 ay herhangi bir tedavi görmüş bireylerin ve sağlıklı bireylerin serum adiponektin, ghrelin, oreksin, adrenomedullin düzeylerini incelenmeyi amaçladık. Birçok psikiyatrik bozuklukta benzer araştırmalar yapılmıştır. Araştırmaya katılmanız halinde işlemler için gereken süre

tahminen en az 30 dakika en fazla 60 dakikadır. Araştırmaya dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tanısı alan 50 hastanın, poliklinikte tedavisi başlanıp en az 2 ay herhangi bir tedavi almış rastgele 50 hastanın ve sağlıklı 40 kişinin katılımı planlanmıştır. Araştırma Ruh Sağlığı ve Biyokimya Anabilim Dallarında yapılacaktır.

- **Bu çalışmaya katılmalı mıyım?**

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirsiniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

- **Bu çalışmaya katılırsam beni neler bekliyor?**

Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, görüşmede DSM-IV'e dayalı erişkin DEB/ DEHB tanı ve değerlendirme envanteri, wender-utah derecelendirme ölçeği, erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu kendi bildirim ölçeği, barrat dürtüsellik ölçeği, hamilton depresyon derecelendirme ölçeği, hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği, yeme tutumu testi, gece yeme anketi, Yale yeme bağımlılığı ölçeği yapılacaktır. İzniniz doğrultusunda kolunuzdan 10 ml kan alınacaktır. Alınan kanda adiponektin, ghrelin, oreksin, adrenomedullin adlı maddelerin miktarı ve ayrıca kan glukoz, insülin, total kolesterol, ldl, vldl, trigliserit düzeyleri ölçülecektir. Aynı zamanda bel çevresi, tansiyon, boy ve kilo ölçümleri yapılacaktır.

- **Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?**

Çalışmamız daha çok araştırma amaçlıdır. Ancak bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar, hastalığın oluşumunda biyolojik etkenlerin önemini ve tedavinin etkilerini

daha iyi anlamamızı sağlayacak, dolayısıyla başka hastaların yararına kullanılabilir.

- **Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir?**

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

- **Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?**

Araştırmamız kişisel bilgilerinizi; araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ve kimlik bilgileriniz çalışma boyunca araştırmamız tarafından gizli tutulacaktır. Çalışmanın sonunda, araştırma sonucu ile ilgili olarak bilgi istemeye hakkınız vardır. Yazılı izniniz olmadan, sizinle ilgili bilgiler başka kimse tarafından görülemez ve açıklanamaz. Çalışma sonuçları çalışma tamamlandığında bilimsel yayınlarda kullanılabilir, ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

- **Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?**

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

ADI : Elif Nurgül SUNGUR

GÖREVİ : Araştırma görevlisi

TELEFON : 05054778609

(Gönüllünün/Hastanın Beyanı)

Psikiyatri Anabilim Dalında / Kliniğinde, Prof. Dr. Hasan HERKEN tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili **yukarıdaki bilgiler** bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

a. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi. Bu durumun tıbbi bakıma ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

b. orumlu araştırmacı/hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmeyeceğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim).*

c. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı/hekim, çalışma programının gereklerini yerine getirme konusundaki ihmali nedeniyle tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

d. Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

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

f. Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

S

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Hekim*

Adı soyadı, unvanı:

HERKEN

Adres:

Hastalıkları Anabilim Dalı

Tel:

İmza:

Bilgilendiren Uzman

Adı, soyadı: Prof. Dr. Hasan

Adres: PAÜ Ruh Sağlığı ve

Tel: 02584440728/4501

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK
KURULU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ

(Sağlıklı kontrol grubu için)

Prof. Dr. Hasan Herken'in sorumlu araştırmacısı olduğu, "İlk Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu(DEHB) tanısı alanlarla önceden tanı almış erişkin DEHB olgularının serum adiponektin, ghrelin, oreksin, adrenomedullin düzeylerinin incelenmesi" isimli bir araştırma yapılması planlanmaktadır.

Çalışmada dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu etyopatogenezinin aydınlatılmasına yönelik veriler elde edilmesi, adiponektin, adrenomellin, ghrelin, oreksin maddelerinin düzeylerinin incelenerek bu moleküllerin DEHB hastalığının etyopatogenezdeki rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

Bu çalışmanın bilimsel olarak yürütülebilmesi için, araştırmaya katılan hasta kişiler dışında, sağlıklı kişilerden 10 ml kan alınmasına, DSM- IV'e dayalı erişkin DEB/ DEHB tanı ve değerlendirme envanteri, wender- utah derecelendirme ölçeği, erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu kendi bildirim ölçeği, barrat dürtüsellik ölçeği, hamilton depresyon derecelendirme ölçeği, hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği, yeme tutumu testi, gece yeme anketi, Yale yeme bağımlılığı ölçeğinin yapılmasına ve kişilerin bel çevresi, kan basıncı, boy, kilo ölçümlerine gereksinim vardır. Bu sayede, hasta kişilerin verileri, siz sağlıklı kişiler ile karşılaştırılabilecektir.

Bu çalışmaya, "**sağlıklı kontrol grubu**" olarak katılmayı kabul ederseniz, sizden istenen tek şey, 1 kez 10 ml kan vermeniz, DSM- IV'e dayalı erişkin DEB/

DEHB tanı ve değerlendirme envanteri, wender- utah derecelendirme ölçeği, erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu kendi bildirim ölçeği, barrat dürtüsellik ölçeği, hamilton depresyon derecelendirme ölçeği, hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği, yeme tutumu testi, gece yeme anketi, Yale yeme bağımlılığı ölçeğini yapmanız ve bel çevresi, kan basıncı, boy, kilo ölçümlerinizi yaptırmanızdır.

Vereceğiniz kanda, adiponektin, adrenomedullin, ghrelin, oreksin düzeyleri, ayrıca kan glukoz, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL, trigiserit düzeyleri araştırılacaktır. Araştırmamız sizden elde edilen sonuçları, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimliğiniz gizli tutulacaktır.

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

(Katılımcının Beyanı)

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalında, Dr Elif Nurgül Sungur tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu koşullarla “sağlıklı kontrol grubu” olarak, 1 kez, 10 ml kan vermeyi, DSM- IV’e dayalı erişkin DEB/ DEHB tanı ve değerlendirme envanteri, wender- utah derecelendirme ölçeği, erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu kendi bildirim ölçeği, barrat dürtüsellik ölçeği, hamilton depresyon derecelendirme ölçeği, hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği, yeme tutumu testi, gece yeme anketi, Yale yeme bağımlılığı ölçeğini yapmayı ve bel çevresi, kan basıncı, boy, kilo ölçümlerini yaptırma işlemlerini kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı:

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen araştırmacı:

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih: