

**T.C. PAMUKKALE**

**ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK ve ERGEN RUH SAĞLIĞI ve  
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TANILI  
HASTALARDA İLERİ GLİKASYON SON ÜRÜNLERİ, İLERİ  
GLİKASYON SON ÜRÜNLERİNİN ENDOJEN SALINIMLI RESEPTÖRÜ  
VE S100A9 DÜZEYLERİNİN ETYOPATOGENEZDEKİ YERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. NAZLI**

**KAPUBAĞLI**

**TEZ DANIŞMANI**

**YRD. DOÇ. DR.**

**GÜLŞEN ÜNLÜ**

**DENİZLİ—2016**

**T.C. PAMUKKALE  
ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK ve ERGEN RUH SAĞLIĞI ve  
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TANILI  
HASTALARDA İLERİ GLİKASYON SON ÜRÜNLERİ, İLERİ  
GLİKASYON SON ÜRÜNLERİNİN ENDOJEN SALINIMLI RESEPTÖRLÜ  
VE S100A9 DÜZEYLERİNİN ETYOPATOGENEZDEKİ YERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. NAZLI  
KAPUBAĞLI**

**TEZ DANIŞMANI**

**YRD. DOÇ. DR.  
GÜLŞEN ÜNLÜ**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 2015TF014 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ—2016

Yrd. Doç. Dr. Gülşen ÜNLÜ danışmanlığında Dr. Nazlı KAPUBAĞLI tarafından yapılan "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanılı Hastalarda İleri Glikasyon Son Ürünleri , İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Endojen Salımlı Reseptörü ve S100A9 Düzeyleri ve Etyopatogenezdeki Yeri" başlıklı tez çalışması gün 23/12/2016 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda TIPTA /YANDAL UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Yrd. Doç. Dr. Gülşen ÜNLÜ

ÜYE Yrd. Doç. Dr. Bülge KABUKÇU BASAY

ÜYE Yrd. Doç. Dr. Sibel Nur AUCIL

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.  
gün 23/ ay 12/ yıl 2016

Doç. Dr. Şahika Pinar AKYER  
Prof. Dr. ....  
Dekan a.  
Pamukkale Üniversitesi  
Dekan Yardımcısı  
Tıp Fakültesi Dekanı

## TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince bilgi birikimleri ve sabırları ile eğitimime, yakın ilgi ve destekleri ile mesleki duruşumu edinmeme olan katkıları için değerli hocalarım Doç. Dr. Burcu ÇAKALOZ ' a, Yrd. Doç. Dr. Gülşen ÜNLÜ ' ye, Yrd. Doç. Dr. Bürge KABUKÇU BAŞAY' a, Yrd. Doç. Dr. Ömer BAŞAY' a;

Tez sürecindeki zorluklarla baş ederken ilgisi, desteği, hoşgörüsü, sabrı, yardımları ve katkıları sayesinde yol alabildiğim tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Gülşen ÜNLÜ ' ye;

Rotasyon süresince ve daha sonrasında birlikte çalıştığım, bilgi ve deneyimlerinden pek çok şey öğrendiğim Psikiyatri Anabilim Dalı' nın değerli hocaları Prof. Dr. Nalan KALKAN OĞUZHANOĞLU' na, Prof. Dr. Osman ÖZDEL' e, Prof. Dr. Figen ÇULHA ATEŞCİ' ye, Doç. Dr. Gülfizar VARMA' ya, Doç. Dr. Selim TÜMKAYA' ya, Doç. Dr. Melike Ceyhan BALCI ŞENGÜL' e, Yrd. Doç. Dr. Ayşe Nur İNCİ KENAR' a ve Psikiyatri Anabilim Dalı ' nın tüm değerli çalışanlarına, asistan arkadaşlarıma;

Gerek asistanlık sürecimde gerek tezimin hazırlık aşamalarında sağladıkları destek ve yardımlar için başta eş kıdemlim Dr. Ömer Faruk TUNCER VE Dr. Fatma BELGER olmak üzere birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm Çocuk ve Ergen Psikiyatri asistanı arkadaşlarıma;

Tezimin Biyokimya alanındaki yardımları için Prof. Dr. Süleyman Demir 'e ve tezimdeki örneklerin biyokimyasal analizinin tüm aşamalarında görev alan Arş. Gör. Ayşen ÇETİN' e;

Çalışmaya gönüllü olarak katılan değerli çocuklar ve ailelerine;

Her zaman olduğu gibi, tez hazırlığı sürecinde dahi beni gülümseten ve mutlu eden, sükuneti ile desteğini hiçbir zaman esirgemeyen yol arkadaşım *Dr. Şahabettin ÇETİN' e*;

Ve kızları olmaktan daima gurur duyduğum, her adımında asla yalnız hissetmememi sağlayan sevgili *annem ve babama*, bir parçası olduğum için tüm aileme;

Sonsuz teşekkürler...

## İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI.....	I
TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VII
TABLOLAR DİZİNİ.....	X
ÖZET.....	XII
İNGİLİZCE ÖZET.....	XIII
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU.....	3
Tanım.....	3
Tarihçe.....	3
Epidemiyoloji.....	5
Etiyoloji.....	7
1-Genetik Nedenler.....	7
2.Nörokimyasal Etkenler.....	9
3.Nörofizyolojik Çalışmalar.....	10
4.Yapısal Nedenler.....	11

<i>Nörogörüntüleme</i> .....	11
<i>5.Diğer Nedenler</i> .....	13
<i>6.Nöropsikolojik Çalışmalar</i> .....	14
Semptomatoloji ve Klinik Seyir.....	14
Tanı Ölçütleri.....	15
<i>DSM 5' e göre Tanı Ölçütleri</i> .....	15
<i>ICD-10 Sistemine göre Hiperkinetik bozukluklar için Tanı Ölçütleri</i> .....	18
Değerlendirme.....	20
Ayırıcı Tanı .....	22
Eşlik Eden Durumlar.....	22
Tedavi.....	23
İLİRİ GLİKASYON SON ÜRÜNLERİ.....	26
İLİRİ GLİKASYON SON ÜRÜNLERİNİN RESEPTÖRÜ.....	28
S100A9.....	30
GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
ÖRNEKLEM.....	34
Olgu Grubu.....	34
<i>Olgu Grubu İçin Dahil Olma Kriterleri</i> .....	34
<i>Olgu Grubu İçin Dışlama Kriterleri</i> .....	34
Kontrol Grubu.....	35
<i>Kontrol Grubu İçin Dahil Olma Kriterleri</i> .....	35

<i>Kontrol Grubu İçin Dışlama Kriterleri</i> .....	35
YÖNTEM.....	35
GEREÇLER.....	36
Sosyodemografik Veri Formu.....	36
Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği.....	37
Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi – Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu – Versiyon 1.0.....	37
Katılımcıların Beden Ölçümlerinin Belirlenmesi.....	38
Kan Numunelerinin Ayrılması ve Saklanması.....	39
Serum AGEs, esRAGE, S100A9 Düzeylerinin Belirlenmesi.....	39
Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi.....	40
BULGULAR.....	42
KATILIMCILARIN DEMOGRAFİK VERİLERİ.....	42
Cinsiyet.....	42
Yaş.....	42
Eğitim Düzeyi ve Eğitim Süresi.....	42
Perinatal Özellikler.....	43
Anne ve Babaların Yaş Ortalamaları.....	43
Anne ve Babaların Eğitim Düzeyleri.....	45
Anne ve Babaların Çalışma Durumları.....	46
Ailedeki Toplam Çocuk Sayısı ve Doğum Sırası.....	47
Aile Yapısı.....	48

Ailenin Gelir Düzeyi.....	49
Yaşam Yeri.....	49
Ailelerin Fiziksel ya da Ruhsal Hastalık Öyküsü ve Ailede DEHB Varlığı.....	50
Ders Başarısı.....	52
ÇOCUKLARIN BEDEN ÖLÇÜM DEĞERLERİ.....	53
OLGU GRUBUNUN KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	55
KATILIMCILARIN ÇOCUK VE ERGENLERDE YIKICI DAVRANIM BOZUKLUKLARI İÇİN DSM-IV'E DAYALI TARAMA VE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	55
BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE İLİŞKİN BULGULAR.....	56
AGEs, esRAGE ve S100A9 PARAMETRELERİNE İLİŞKİN BULGULAR.....	57
Serum AGEs, esRAGE ve S100A9 Düzeylerinin Cinsiyet ve Yaş ile İlişkisi.....	59
Serum AGEs, esRAGE ve S100A9 Düzeylerinin Olgu Grubunda Daha Önceden Tedavi Almış Olma Durumlarına göre Karşılaştırılması.....	59
Serum AGEs, esRAGE ve S100A9 Düzeylerinin Biyokimyasal Parametreler İle İlişkisi.....	60
Serum AGEs, esRAGE ve S100A9 düzeylerinin Beden Ölçüm Değerleri ile Karşılaştırılması.....	61
Serum AGEs, esRAGE ve S100A9 Düzeylerinin Çocuk ve Ergenlerde	



Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve	
Değerlendirme Ölçeği Puanları ile İlişkisi.....	62
TARTIŞMA.....	64
SONUÇLAR.....	79
KAYNAKLAR.....	81
EKLER	

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>₺</b>	Türk Lirası
<b>AACAP</b>	Amerikan Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Akademisi
<b>ADRA2A</b>	Alfa 2 Adrenerjik Reseptör
<b>AGE-R1</b>	P60/OST-48 proteini
<b>AGE-R2</b>	80 K—H fosfoprotein
<b>AGE-R3</b>	Galektin
<b>AGEs</b>	İleri Glikasyon Son Ürünleri
<b>AIDS</b>	Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu
<b>ALT</b>	Alanin aminotransferaz
<b>AST</b>	Aspartat aminotransferaz
<b>ATM</b>	Atomoksetin
<b>BDNF</b>	Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
<b>BUN</b>	Kan Üre Azotu
<b>cAMP</b>	Siklik Adenozin Monofosfat
<b>CHRNA4</b>	Nikotinik Asetil Kolin Reseptörü
<b>Cr</b>	Kreatinin
<b>CRE</b>	cAMP cevaplayıcı element
<b>ÇAA</b>	Çeyrekler arası aralık
<b>ÇDŞG-ŞY</b>	Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi – Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu
<b>Da</b>	Dalton

<b>DAT</b>	Dopamin Taşıyıcı
<b>DB</b>	Davranım Bozukluğu
<b>DBH</b>	Dopamin Beta Hidroksilaz
<b>DEHB</b>	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
<b>DM</b>	Diyabetes Mellitus
<b>DMN</b>	Default Mode Network
<b>DRD1</b>	Dopamin Reseptör D1
<b>DRD2</b>	Dopamin Reseptör D2
<b>DRD3</b>	Dopamin Reseptör D3
<b>DRD4</b>	Dopamin Reseptör D4
<b>DRD5</b>	Dopamin Reseptör D5
<b>DSM</b>	Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders
<b>DSM-II</b>	Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders 2nd ed.
<b>DSM-III</b>	Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders 3rd ed.
<b>DSM-III-R</b>	Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders 3rd ed., Revision
<b>DSM-IV</b>	Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders 4th ed.
<b>DSM-IV-TR</b>	Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders 4th ed., Text Revision
<b>DSM-5</b>	Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders 5th ed.
<b>DTI</b>	Diffüz Tensor Görüntüleme
<b>EDTA</b>	Etilendiamin tetraasetik asit
<b>EEG</b>	Elektroensefalografi
<b>ELISA</b>	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

<b>ERK Kinaz</b>	Ekstrasellüler Sinyal ile Düzenlenen Kinaz
<b>esRAGE</b>	İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Endojen Salımlı Reseptörü
<b>FDA</b>	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
<b>fMRG</b>	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>HDL</b>	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
<b>HTR1B</b>	Serotonin 1B Reseptör
<b>HTR2A</b>	Serotonin 2A Reseptör
<b>ICAM-1</b>	Hücre İçi Adezyon Molekülü 1
<b>ICD-10</b>	Uluslararası Hastalık Sınıflaması 10.Gözden Geçirme
<b>IGF1</b>	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
<b>IQ</b>	Intelligence Quotient
<b>KOKGB</b>	Karşıt Olma-Karşı Gelme Bozukluğu
<b>LDH</b>	Laktat Dehidrogenaz
<b>MAO</b>	Monoamin Oksidaz
<b>MAOA</b>	Monoamin Oksidaz A
<b>MDB</b>	Major Depresif Bozukluk
<b>MPH</b>	Metil fenidat
<b>MTA</b>	DEHB'si Olan Çocukların Multimodal Tedavi Çalışması
<b>NADPH</b>	Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
<b>NF-kB</b>	Nükleer Faktör Kappa B
<b>ng/ml</b>	nanogram/mililitre
<b>nm</b>	Nanometre
<b>OİP</b>	Olaya İlişkin Potansiyeller

<b>OKB</b>	Obsesif Kompulsif Bozukluk
<b>PDGF</b>	Trombosit Türevi Büyüme Faktörü
<b>PFK</b>	Prefrontal Korteks
<b>pg/ml</b>	pikogram/mililitre
<b>RAGE</b>	İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Reseptörü
<b>SD</b>	Serbestlik Derecesi
<b>SLC6A2</b>	Noradrenalin Taşıyıcı
<b>SLC6A4</b>	Serotonin Taşıyıcı
<b>SNAP-25</b>	Synaptosomal-associated protein 25
<b>SPSS</b>	Statistical Package for Social Sciences
<b>sRAGE</b>	İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Çözünebilir Reseptörü
<b>ss</b>	Standart Sapma
<b>TNF-alfa</b>	Tümör Nekrozis Faktör- alfa
<b>TPH</b>	Triptofan Hidroksilaz
<b>VCAM-1</b>	Vasküler Hücresel Adezyon Molekülü 1
<b>VKİ</b>	Vücut Kitle İndeksi
<b>VLDL</b>	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
<b>X<sup>2</sup></b>	Ki kare
<b>µs</b>	mikrosaniye

## TABLolar DİZİNİ

Sayfa  
No

<b>Tablo 1</b>	Biyokimyasal Verilerin Ölçüm Yöntemleri ve Kullanılan Cihazlar.....	40
<b>Tablo 2</b>	Olgu ve kontrol grubundaki çocukların cinsiyetleri.....	42
<b>Tablo 3</b>	Olgu ve kontrol grubundaki çocukların yaş ve eğitim süreleri.....	43
<b>Tablo 4</b>	Olgu ve kontrol grubundaki çocukların eğitim durumları.....	43
<b>Tablo 5</b>	Katılımcıların perinatal özellikleri .....	44
<b>Tablo 6</b>	Olgu ve kontrol grubundaki anne-babaların yaşları.....	45
<b>Tablo 7</b>	Ebeveynlerin eğitim düzeyleri .....	46
<b>Tablo 8</b>	Anne-babaların çalışma durumları.....	47
<b>Tablo 9</b>	Olgu ve kontrol grubundaki çocukların ailelerinde toplam çocuk sayısı..	47
<b>Tablo 10</b>	Olgu ve kontrol grubundaki çocukların doğum sıraları.....	48
<b>Tablo 11</b>	Olgu ve kontrol grubundaki çocukların aile yapıları .....	48
<b>Tablo 12</b>	Olgu ve kontrol grubundaki çocukların ailelerinin aylık gelir düzeyi.....	49
<b>Tablo 13</b>	Yaşadıkları yerlere göre olgu ve kontrol grubundaki çocukların	50
<b>Tablo 14</b>	Katılımcıların birinci derece akrabalarındaki ruhsal bozukluklar.....	51
<b>Tablo 15</b>	Olgu ve kontrol gruplarındaki çocukların birinci derece akrabalarında fiziksel ve ruhsal hastalık tanısı varlığı, yaşam boyu psikotrop ilaç kullanımı.....	51
<b>Tablo 16</b>	Birinci derece akrabalarında DEHB tanısı varlığı açısından olgu ve kontrol gruplarının karşılaştırılması.....	52

<b>Tablo 17</b>	Çalışmada değerlendirilen çocukların ders başarı durumları.....	53
<b>Tablo 18</b>	Çalışmadaki çocukların beden ölçüm değerleri.....	54
<b>Tablo 19</b>	Olgu grubunun klinik özellikleri .....	55
<b>Tablo 20</b>	Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeğine göre Katılımcıların Durumları.....	56
<b>Tablo 21</b>	Olgu ve kontrol gruplarının biyokimyasal verileri açısından karşılaştırılması.....	57
<b>Tablo 22</b>	Olgu ve kontrol gruplarının serum AGE, esRAGE ve S100A9 düzeylerinin karşılaştırılması.....	58
<b>Tablo 23</b>	Yaş ile serum AGEs, esRAGE ve S100A9 düzeylerinin ilişkisi.....	59
<b>Tablo 24</b>	Olgu grubundaki katılımcıların tedavi durumları ve serum AGEs,esRAGE, S100A9 değerleri.....	60
<b>Tablo 25</b>	Biyokimyasal verilerle AGEs, esRAGE ve S100A9 değerlerinin ilişkisi.....	61
<b>Tablo 26</b>	Beden ölçümleri ve serum AGEs, esRAGE ve S100A9 değerlerinin ilişkisi.....	62
<b>Tablo 27</b>	Serum AGEs, esRAGE ve S100A9 Düzeylerinin Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği Puanları.....	63

## ÖZET

### **Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanılı Hastalarda İleri Glikasyon Son Ürünleri, İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Endojen Salınlımlı Reseptörleri ve S100A9 Düzeyleri ve Etyopatogenezdeki Yeri**

Dr. Nazlı KAPUBAĞLI

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu' nun (DEHB) etiyolojisi net olarak bilinmemekte olup, nörobiyolojik, genetik ve çevresel faktörlerin etyolojide birlikte yer aldığı düşünülmektedir. Bu çalışmada; karbonil stres ile ilişkili olarak miktarı artan ve birikimleri ile patolojik süreçlere yol açan ileri glikasyon son ürünleri (AGEs), bu ürünlerin detoksifikasyonunda görevli olan ileri glikasyon son ürünlerinin endojen salınlımlı reseptörü (esRAGE) ve karbonil stres durumların salgılanması artan S100A9 protein düzeylerinin etyopatogenezdeki rolü araştırılmıştır. Çalışmaya 6-16 yaş aralığında, başka herhangi bir fiziksel ya da psikiyatrik hastalık öyküsü olmayan ve son altı ay içinde psikotrop ilaç tedavisi almamış olan 30 DEHB tanılı hasta ve 30 sağlıklı gönüllü kontrol dahil edilmiştir. Serum AGEs, esRAGE ve S100A9 düzeyleri Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile biyokimyasal parametreler rutin yöntemler ile değerlendirilmiştir. Katılımcıların belirti düzeyleri Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği İle değerlendirilmiştir. AGEs, esRAGE ve S100A9 düzeyleri olgu grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek oranda saptanmıştır. Bu parametrelerin herhangi bir antropometrik ölçüm ile herhangi bir anlamlı ilişkisi bulunmazken, AGEs düzeyi AST ve BUN ile, esRAGE düzeyi ise AST,ALT ve BUN ile anlamlı ilişki göstermektedir. Karbonil stres ile ilişkili bu ve çeşitli parametrelerin DEHB etyopatogenezindeki rolünün anlaşılması için genetik ve nörokimyasal faktörlerin de dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, ileri glikasyon son ürünleri, ileri glikasyon son ürünlerinin reseptörü, S100A9, karbonil stres



## SUMMARY

### **Advanced Glycation End Products, Endogenous Secretory Receptor for Advanced Glycation End Products and S100A9 Levels of Attention Deficit Hyperactivity Disorder Diagnosed Patients and Their Role in the Etiopathogenesis**

Dr. Nazlı KAPUBAĞLI

The etiology of Attention Deficiency Hyperactivity Disorder (ADHD) is incompletely known and neurobiological, genetic and environmental factors are thought to be involved in the etiology together. In the present study, it is aimed to assess the role of advanced glycation end products of which level increased with carbonyl stress and accumulation causes pathological processes, endogenous secretory receptor for advanced glycation end products which detoxifying this products and S100A9 which secretion increases in carbonyl stress in the etiopathogenesis of ADHD. 30 patients between 6 and 16 years-old who have been firstly ADHD diagnosed without another psychiatric and physical disease history and haven't taken any psychotropic pharmacotherapy for six months and 30 healthy volunteer controls were included in the study. Serum AGEs, esRAGE and S100A9 levels were assessed with Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method and biochemical parameters were assessed with routine methodology. Participants' symptom levels were assessed by using the DSM-IV Based Screening and Assessment Scale for Disruptive Behavior Disorders in Children and Adolescents. AGEs, esRAGE and S100A9 levels were significantly higher in the case group than in the control group. While there is no significant relationship between these parameters and any anthropometric measurements, AGEs level correlates with AST and BUN, and esRAGE level correlates with AST, ALT and BUN. Studies involving genetic and neurochemical factors to understand the role of these and various parameters associated with carbonyl stress in the etiopathogenesis of ADHD are needed.

**Key Words:** Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Advanced Glycation End Products, Endogenous Secretory Receptor for Advanced Glycation End Products, S100A9, carbonyl stress

## GİRİŞ

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, kalıcı ve sürekli olarak dikkat süresinde kısılma, engellenmeye yönelik denetimde eksiklik gibi belirtiler ile karakterize olan, davranış ve bilişteki ataklık ya da huzursuzluk ile giden bir bozukluktur (1). Kişiler arası ilişkilerde bozulma, kazalar, sosyal zorluklar gibi işlevsel sorunlara sebebiyet verebilir (2). 18. yüzyıldan itibaren yazın ve edebiyatta bahsedilmeye başlanan (3) DEHB'nin çocuk ve ergenlerdeki sıklığı için %2,2—17,8 aralığında değişen farklı oranlar belirtilmiştir (4). Yetişkin yaşamda ise prevalansın %4,4 olduğu bildirilmektedir (5).

Etyopatogenezi ile ilgili pek çok araştırma yapılmasına rağmen halen net olarak aydınlatılmayan DEHB'nin farklı patofizyolojik süreçlerin ortak semptomatolojisi olduğu da öne sürülmektedir (6). DEHB ve metabolik süreçlerin birlikteliğini göstermeye odaklanan nörokimyasal sebeplerin araştırıldığı çalışmalara göre dopamin ve noradrenerjik sistem ve bunları düzenleyen beyin yollarının DEHB etiolojisinde etkili olabileceği bildirilmiştir (7). Dopamin düzenlemesindeki değişiklikler hücre içi oksidatif strese de neden olabilmektedir (8).

Karbonil stres, oksidasyon ile reaktif karbonil bileşiklerinin artması ya da bu bileşiklerin detoksifikasyonunun azalması ile belirli anormal metabolik bir durumdur (9). Karbonil stres durumunda ileri glikasyon son ürünleri (Advanced Glycations End Product—AGEs) oluşumu ve birikimi artar. AGEs, protein ve lipidlerin enzimatik olmayan glikasyon ve oksidasyonu sonucu ortaya çıkan heterojen bir biyomolekül grubudur. Şekerlerin indirgenmesi ve amino grupları ile reaksiyona girmesiyle oluşan endojen Maillard reaksiyonlarının sonucudur (10).

AGEs, hem direk olarak hücre matriksi üzerine hem de çeşitli reseptörlerle etkileşerek metabolik süreçler üzerine etkilerini gösterirler. RAGE, bu spesifik reseptörlerin en iyi bilinenidir (11). esRAGE, RAGE'nin serumda salgılanan ve dolaşımda yer aldığı bilinen bir formudur (12, 13). AGEs—RAGE etkileşimi pek çok inflamatuvar süreci tetikleyebilir (14). S100 protein ailesinin bir üyesi olan S100A9 proteini, kalsiyum bağlayıcı bir protein olup (15); hücre bölünmesi, metabolizma, büyüme gibi pek çok yaşamsal süreçte rol oynadığı bilinmektedir (16). Otizm, Alzheimer Hastalığı, şizofreni gibi birçok hastalıkta etkili oldukları gösterilmiş olan bu karbonil stres parametreleri, aynı zamanda obezite ya da insülin direnci gibi durumlar için de etkili olarak gösterilmiştir (17, 18, 19, 20).

Bilindiği kadarıyla DEHB' de karbonil stres parametrelerinin değerlendirildiği bir araştırma yoktur. Bu alışmada DEHB tanılı olgularda AGEs, esRAGE ve S100A9 serum düzeylerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması planlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### DİKKAT EKSİKLİĞİ ve HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU

#### Tanım

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu kalıcı ve sürekli olarak dikkat süresinde kısalık, engellemeye yönelik denetim eksikliğine bağlı olarak davranışlarda ya da bilişte ortaya çıkan ataklık ve huzursuzlukla karakterizedir (1). DEHB multifaktöryel bir bozukluk olup; ailelere yük ve finansal maliyetin yanı sıra kişilere akademik ve mesleki zorluklar yaratabilir (21). DEHB aynı zamanda, kazalara neden olabilir, kişiler arası ilişkileri etkileyebilir, uygun olmayan davranışlar sebebi ile sosyal çevrede sorunlar oluşturabilir (2).

#### Tarihçe

Mevcut en güncel DEHB tanımı 2013'te Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (DSM-5)'de yapılmıştır (1). Ancak dikkatsizliği, aşırı hareketliliği ve dürtüsel özellikleri olan çocuklar on sekizinci yüzyıl itibari ile yazın ve edebiyatta yer almaya başlar (3).

Sir Alexander Crichton isimli İngiliz doktor, 1798 yılında yazdığı kitapta dikkatsizlikle ilgili tanımlamalarda bulunmuştur. Sir Crichton, aşırı hareketlilik ile ilgili herhangi bir noktaya değinmese de, "bir şeye gerekli düzeyde dikkati verme kapasitesinde azalma" şeklinde bir dikkat bozukluğu tanımlamıştır (22). DEHB'ye ilişkin bir diğer yazılı tanımlama Frankfurt'ta yaşayan Dr. Heinrich Hoffman tarafından orijinal adı "**Der Struwwelpeter**" olan, İngilizce çevirisi "Slovenly Peter" ve "Shock-haired Peter" isimleriyle basılan çocuk kitabında dikkat sorunları, hareketlilik ve dürtüsellik bulguları tanımlanmıştır (23).

Sir George Frederic Still'in 1902'de yayınlanan makalesi, DEHB için yazılmış olan ilk bilimsel yazın ürünü olarak kabul edilir. Bu makalede, "ahlaki kontrol eksikliği" (*a defect of moral control*) adı ile ilk kez bir klinik sendrom olarak tanımlanmış ve belirtileri, ahlaki kontrolde yetersizlik, dikkati sürdürmede sorun, haz ertelemede güçlük, hiperaktivite, saldırganlık, karşı gelme, disipline direnç ve aşırı duygusallık olarak tanımlamıştır. Bu

yayınında Sir Still, bu sendromun erkek çocuklarda kızlardan daha sık görüldüğünü ve belirtilerin genellikle yedi yaş civarı ortaya çıktığını savunmaktadır (24).

Tredgold 1908’de, doğum komplikasyonları ya da perinatal oksijen azlığına bağlı beyin hasarları ile davranım sorunları ve öğrenme güçlükleri arasındaki ilişkiyi incelemiştir (25). Daha sonrasında Tredgold’un da aralarında olduğu pek çok çalışmacı, 1917—1928 arasında yaklaşık 20 milyon kişiyi etkileyen ensefalitis letarjika epidemisi sonrasında hayatta kalabilen çocuklarda, ensefalit tablosunun kendisi kadar önemli görünen belirgin bilişsel ve davranışsal sekeller gözlemiş olup, bu durumu “postensefalitik davranış bozukluğu” olarak tanımlamışlardır. Bu çocukların genellikle hiperaktif, distraktibilitesi ve iritabilitesi olan çocuklar olduğu ve genellikle okulda “başa çıkılması güç” olarak nitelendirildikleri belirtilmiştir (21).

1932’ de Alman doktorlar Franz Kramer ve Hans Pollnow, “Erken Çocukluk Döneminin Hiperkinetik Bozukluğu” ismini verdikleri sendromu tanımlamışlardır. Bu sendromun belirtileri olarak ise, amaçsız motor hareketlilik, çabuk aktivite değiştirme, ilgi duyulan aktivitelere daha uzun süre devam edebilme, acelecilik, çabuk duygu değişimi, okulda sorun yaşama gibi durumları vurgulamışlardır (3).

1937 yılında Charles Bradley baş ağrılarını tedavi etmek amacı ile o dönemde mevcut olan en güçlü stimulan olarak bilinen benzedrin tedavisi uyguladığı çocuklarda, çeşitli davranım sorunları açısından olumlu cevap alınabildiğini gözlemlemiştir. Daha sonra yürüttüğü çalışmada ise 30 çocuğa bu ilacı uyguladığında yarısının davranım alanında fayda gördüğünü raporlamıştır. Bu çocukların genel özellikleri olarak da kısa dikkat süreleri, diskalküli, aşırı hareketlilik, dürtüsel özellikler, zayıf hafıza gibi sorunlar tanımlanmıştır (26). Sonraki yıllarda "Beyin Hasarlı Çocuklar” kavramı öne sürülmüş fakat çoğunlukla beyin hasarının kanıtı gösterilemediği için 1963’ te “Minimal Beyin Hasarı Sendromu” nun ismi The Oxford International Study Group of Child Neurology tarafından “Minimal Beyin Disfonksiyonu” olarak yeniden düzenlenmiştir (25, 27).

1944 yılında Leandro Panizzon metil fenidatı sentezlemiş ve 1954 yılında öncelikle kronik yorgunluk, letarji, depresyon, narkolepsi gibi durumların tedavisinde kullanılacak bir ilaç olarak “Ritalin” adı ile piyasaya sürmüştür (28).

1950’li yıllardan sonra bozukluk, “Hiperkinetik Sendrom ya da Hiperaktif Sendrom” olarak adlandırılmıştır. DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental

Disorders) sınıflaması içinde DEHB'ye ilişkin ilk tanımlama 1968'deki DSM-II' de yapılmış, "Çocukluk Çağının Hiperkinetik Reaksiyonu" terimi kullanılmıştır. 1980'de yayımlanan DSM-III'te bozukluk yeniden adlandırılmış ve bozukluğun adı "Dikkat Eksikliği Bozukluğu" olarak değiştirilmiştir. Dikkat Eksikliği Bozukluğu (DEB), hiperaktivitenin eşlik ettiği ve etmediği tipler olarak ayrılmış, temel belirtiler dikkatsizlik, ataklık ve huzursuzluk olarak tanımlanmıştır. 1987'de DSM-III-R'de bozukluğun ismi "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu" olarak değiştirilmiştir. Dikkatsizlik, dürtüsellik ve hiperaktivite alanlarındaki 14 belirti bir liste haline getirilmiş ve bu belirtilerden en az sekiz tanesinin olması koşulu aranmıştır (24). 1994 yılında yayımlanan DSM-IV'te ise DEHB için dikkatsizliğin önde geldiği tip, hiperaktivite-impulsivitenin önde geldiği tip ve bileşik tip olmak üzere üç alt tipi tanımlanmıştır. 2000 yılında yayımlanan DSM-IV-TR'de bozukluğun adında ya da tanı ölçütlerinde değişikliğe gidilmemiştir (3). Bozukluk ICD-10'da "Hiperkinetik Sendrom" adı altında hiperaktivite, dürtüsellik, saldırganlık, dikkat eksikliği belirtileri ile tanımlanmıştır. 2013'te yayınlanan DSM-5 ile birlikte bu bozukluk "Nörogelişimsel Bozukluklar" başlığı altına taşınmış ve "Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu" , "Tanımlanmış Diğer Bir Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu" ve "Tanımlanmamış Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu" olarak üç alt başlıkta ele alınmıştır. DSM-5'te hem "Dikkatsizlik" hem de "Aşırı hareketlilik ve Dürtüsellik" kriterleri için yetişkinlerde beş adet kriterin sağlanması yeterli bulunmuş, ayrıca belirtilerin başlama yaşı 12 yaştan önce olacak şekilde değiştirilmiştir (1).

### **Epidemiyoloji**

DEHB, çocukluk çağında yaygın olarak görülen bir psikiyatrik bozukluktur. Dünya genelinde yapılan çalışmalarda %2,2 ile %17,8 arasında değişen farklı oranlar bildirilmiştir. Kültür ve coğrafi kökenler ile ilgili farklılıklar, bilginin kaynağı, kullanılan sınıflama sistemi ve tanı koyma ölçütleri DEHB prevalans farklılıklarının nedenleri olarak görülmektedir (4). 1978 ve 2005 arasında tüm dünya bölgelerinde yapılan DEHB epidemiyoloji çalışmalarının sistematik derlenmesi ve meta-regresyon analizinin yapılması sonrasında dünya geneli için birleştirilmiş prevalans %5,29 olarak belirlenmiştir (29). 175 prevalans çalışmasının incelendiği bir başka meta-

analiz çalışmasına göre, DEHB prevalansı %7,2 (aralık %6,7—7,8) olarak bulunmuş ve farklı DSM basımlarının ölçüt olarak alındığı çalışmalara göre, basımlar arasında prevalans açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (30).

Ülkemizde yapılmış olan prevalans çalışmalarında ise DEHB yaygınlığı %5,8 ile 13,38 arasında bulunmuştur (21—23). 2012 yılında Denizli’de ilköğretim çağı çocuklarında yapılmış olan bir çalışmaya göre kentteki DEHB prevalansının % 8 olduğu, oranın kızlarda %5,5, erkeklerde de % 10,9 olduğu belirtilmiştir (31). Yapılan çeşitli çalışmalar ile DEHB’nin erkeklerde kızlara göre daha sık görüldüğü gösterilmiştir (31, 32). Toplum tabanlı çalışmalarda erkek: kız oranı 1:1 ile 3:1 aralığında değişmekte iken, klinik tabanlı çalışmalarda oranın 9:1’e kadar yükseldiğini gösterilmiştir (4). Bunun sebebi, erkek çocukların daha çok yıkıcı davranım sorunları göstermeleri ve bu sebeple kliniğe daha çok başvurmaları olabilir (33). Erkeklerde kızlara göre hiperaktivite-impulsivitenin önde geldiği tipin dört kat daha fazla olduğu belirtilmektedir (34). Kız cinsiyette ise dikkatsizliğin önde geldiği tipin diğer tiplerden daha yaygın olduğu bildirilmektedir (33).

Prevalansın yaşa göre değiştiği de bilinmektedir. Cohen’in sekiz yıllık takip çalışmasına göre 10—13 yaş aralığı için sıklık %12,8, 14—16 yaş aralığı için %9,0, 17—20 yaş aralığı için % 6,0 olarak saptanmıştır (35). Genellikle okul çağında sık görüldüğü bildirilen bir hastalık olsa da, okul öncesi dönem çocuklarında da semptomların bazıları ya da bazı silik nöropsikolojik bozulmalar gözlemlenebilir (36). Semptomların ve bunlara bağlı güçlüklerin genellikle yaş ile azaldığı bildirilse de erişkin yaşamda da DEHB ile ilişkili semptom ve sorunlar devam edebilir (37).

Bozukluğun ergenlerde %40 ila 65 oranında devam ettiği bulgulanmıştır (38, 39). Birleşik Devletler’de yaklaşık 10.000 kişide yapılan National Comorbidity Survey çalışmasında erişkin DEHB prevalansı % 4,4 olarak saptanmıştır (5). Çocukluk çağında DEHB tanısı almış olan çocukların prospektif olarak takip edildiği bir çalışmaya göre ise, erişkin dönemde hiperaktivite ve dürtüsellik belirtilerinde azalma olduğu görülmüştür. Bu azalmanın en fazla kanıtlandığı dönem ergenlik dönemi olarak belirtilmektedir. Ancak dikkatsizlik belirtileri erişkin yaşamda da devam eder (40).

## **Etiyoloji**

DEHB'nin etiyojisini aydınlatmaya yönelik pek çok çalışma yapılmış olmasına rağmen halen net olarak anlaşılamamıştır (41). Karmaşık bir hastalık olan DEHB'nin ortaya çıkması, tek bir neden ya da tek bir beyin bölgesi ile ilgili gibi görünmemektedir. DEHB kişiye genellikle aile bireylerinden miras olarak gelmekte, gebelikte, doğumda veya yaşamın ilk yıllarında toksik maddelerle karşılaşma veya travmaya maruz kalma gibi olumsuz etkenlerle şekillenmekte, sonuçta kişide DEHB ortaya çıkmaktadır. Sonraki yıllarda bireyin karşılaştığı biyolojik ve psikososyal çevre ile etkenler DEHB'nin ortaya çıkmasına ya da ortadan kalkmasına yol açmamakta, ancak var olan DEHB belirtilerinin şiddetinin artış ya da azalış göstermesinde etkili olabilmektedir (42). Her DEHB olgusunda farklı özellikler çeşitli derecelerde ön planda olabilir, ya da tek bir kişide DEHB'nin ortaya çıkışı birden fazla etkene bağlı olabilir. Bir diğer şekilde farklı patofizyolojik süreçlerin ortak semptomatolojisi olduğu söylenebilir (6).

Sonuç olarak DEHB, genetik ve çevresel etkenlerin ortak olarak etkin olduğu ve bunun sonucunda beyin yapısı ve fonksiyonlarında değişiklik meydana gelmesi sonucu ortaya çıkan bir sendrom gibi görünmektedir (43).

### ***1.Genetik Etkenler***

DEHB genetik geçişin en çok gözlemlendiği psikiyatrik hastalıklardan biri olarak bilinmektedir (44). Pek çok aile, ikiz ve evlat edinme çalışması ile bu bozukluğun genetik geçişliliği araştırılmıştır. Aile çalışmalarında DEHB olan çocukların birinci derece yakınlarında, DEHB olma oranlarının normal topluma göre 2—8 kat arttığı çalışmalarla gösterilmiştir (45). DEHB, 20 ikiz çalışmasının incelendiği bir meta-analiz çalışmasında belirlenen %76 oranı ile genetik geçişliliğin en çok görüldüğü psikiyatrik bozukluklardan biridir (44). En az iki çocuğu DEHB tanısı alan ailelerin (n=132) incelendiği bir çalışmada 256 ebeveyn çeşitli psikiyatrik bozukluklar açısından değerlendirilmiş ve bu ailelerin %55'inde, en az bir ebeveynin DEHB tanısı aldığı saptanmıştır (46). İkiz çalışmalarında genetik geçiş tek yumurta ikizlerinde %50—80, çift yumurta ikizlerinde %33 oranında saptanmıştır (47). %50—80 eş hastalanım oranı, tek yumurta ikizlerinde çevresel etkenlerin de etyolojideki yerini vurgulamaktadır (48).



Evlat edinme çalışmalarında, evlat edinilmiş DEHB tanılı ikizlerin biyolojik ailelerinde DEHB öyküsünün, evlat edinen aileye oranla daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır (49). Evlat edinilmiş 25 DEHB'li çocuğun birinci derece evlat edinen akrabaları ile DEHB olan evlat edinilmemiş çocukların ve evlat edinilmemiş kontrollerin birinci derece akrabalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada; evlat edinilmiş DEHB olan çocukların evlat edinen akrabalarında %6 oranında DEHB saptanmıştır. Bu da genel popülasyonda daha önceki çalışmalarla belirlenmiş olan erişkin DEHB prevalansı ile uyumludur. Evlat edinilmemiş DEHB'li çocukların ailelerinde %18 ve kontrol grubunun ailelerinde %3 oranında DEHB saptanmıştır (50).

DEHB'li kişilerin birinci derece yakınlarındaki görece risk oranı 4 ile 5,4 arasındadır (45). Genetik etkenler, DEHB'nin ortaya çıkışında olduğu kadar, devamlılığında da rol almaktadır (51). Sebat eden DEHB daha güçlü bir aile öyküsü ile ilişkilendirilebilir (45).

DEHB ile ilişkisi çalışılan birçok gen mevcuttur. Bu alandaki moleküler genetik çalışmalar DEHB'nin dopamin gerialım inhibitörlerine ve agonistlerine verdiği olumlu yanıtta ve dopaminin frontal korteks ve striatumdaki büyük rolünden dolayı daha çok katekolaminerjik sistem ile ilişkilidirler (52). Hayvan ve nörogörüntüleme çalışmaları ve farmakolojik çalışmalar da dopaminerjik alanda olabilecek sorunlara işaret etmektedir (53).

Dopaminerjik yolak ile ilgili olarak dopamin taşıyıcı gen (DAT1), Dopamin D4 reseptör geni (DRD4), dopamin reseptör D5 geni (DRD5), dopamin reseptör D2 geni (DRD2), dopamin reseptör D3 geni (DRD3), katekol-o-metil-transferaz geni gibi genler; adrenerjik yolak ile ilgili dopamin beta hidroksilaz geni (DBH), noradrenalin taşıyıcı gen (SLC6A2), alfa 2A adrenerjik reseptör geni (ADRA2A); serotonerjik yolakta serotonin taşıyıcı gen (SLC6A4, 5HTT), serotonin 1B reseptör geni (HTR1B), serotonin 2A reseptör geni (HTR2A), triptofan hidroksilaz geni (TPH2), monoamin oksidaz A geni (MAOA) ; kolinerjik sistem ile ilgili nikotinik asetil kolin resptör 4 geni (CHRNA4), santral sinir sistemi gelişimi ile ilgili yolaklardan ise synaptosomal associated protein 25 geni (SNAP—25), brain derived nörotrofik faktör geni (BDNF) aday genler olarak sıklıkla çalışılmıştır. (54— 61)

## ***2.Nörokimyasal Etkenler***

Dikkat ve inhibisyon gibi davranışsal yanıtlar, uyarılma ve yürütücü işlevlerle ilişkili kortiko—striato—talamo—kortikal ağları düzenleyen sistemler olan dopaminerjik ve noradrenerjik çekirdeklerdeki bozukluklar DEHB etyolojisi ile ilişkilendirilmiştir (7).

Dopamin DEHB ile ilişki kurulan nörotransmitterler arasında birinci sırada yer almaktadır. Kortiko—striato—talamik bölgeler olarak adlandırılan ve DEHB ile ilişkilendirilen bölgeler dopamin yoğunluğunun görece yüksek olduğu bölgelerdir. Prefrontal korteks (PFK) işlevlerinde görev alan dopamin, bu rolü D1, D4 ve D5 reseptörleri aracılığıyla oynamaktadır. PFK işlevleri için dopamin düzeylerinin yeterli bir seviyede olması gerekiyken, strese maruziyet esnasında meydana gelen yüksek düzeyde dopamin salınımı, cAMP/protein kinaz A hücre içi sinyal mekanizmaları yoluyla çalışma belleğini bozar. Dopamin seviyesindeki bozulma hiperaktivite, dikkat sorunu, diskinezi, tikler ve kendine zarar verme davranışlarını ortaya çıkarmaktadır (8).

DEHB tedavisinde kullanılan ilaçların ortak özellikleri, dopamin salınımını artırarak ve dolaylı olarak locus coeruleusta artmış noradrenerjik inhibisyon yaparak etkilerini göstermeleridir (62). Noradrenalinin görevi, hücre ve bilişsel düzeyde postsinaptik  $\alpha 2A$  reseptörleri üzerinden etki göstererek prefrontal korteks işlevlerini iyileştirmektir. DEHB tedavisinde kullanılabilen  $\alpha 2A$  agonistlerinin olası tedavi edici etkileri davranış üzerindeki PFC kontrolünü güçlendirmek şeklinde düşünülmektedir (8).

Optimal noradrenalin ve dopamin düzeyleri, yürütücü işlevler ve dikkat sürdürümü için gereklidir. Locus coeruleusta ve Ventral Tegmental Bölge arasında mevcut olan karşılıklı bağlantılar, kortekste ise noradrenalin  $\alpha 2$  reseptörleri dopamin terminallerinde yerleşmiştir. Buna bağlı olarak dopamin girdisi alan nöronlar da noradrenalin nöronlarını etkiler (63).

DEHB'li bireylerde yapılan beyin omurilik sıvısı çalışmalarında; dopamin, noradrenalin ve bu nörotransmitterlerin metabolitlerinin , kontrollere göre düşük oranda bulunması etiyolojide bu nörotransmitterlerin rolünü desteklemektedir (64, 65). Norepinefrinli nöron uzantıları, uyarıların alınması sırasında korteksin arka dikkat sisteminde rol oynar. Kafa travmaları sonrası ortaya çıkan bilişsel ve davranışsal belirtilerin, beyin katekolamin sistemindeki bozulmalara bağlı olabileceği öne sürülmektedir (66). Norepinefrinin daha çok aktivite (hiperaktivite, dürtüsellik ve davranışsal kontrol) ile dopaminin ise dikkat ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (67).

Serotonin davranışsal inhibisyon ve isteksizliği etkilemektedir (68). Daha önceki dönemlerde, kan serotonin düzeylerinin DEHB olan çocuklarda düşük olduğu bildirilmiştir (69). Seçici serotonin geri alım inhibitörleri ve trisiklik antidepresanlar serotonin sistemine etki etmektedirler, DEHB tedavisinde ikinci basamak seçeneklerdir. Bu gözlemlerden yola çıkılarak DEHB’ de serotonerjik hipotez oluşturulmuştur (70). DEHB ile serotonin arasındaki ilişki daha çok diğer nörotransmitterlerle etkileşim şeklindedir. Yapılan çalışmalarda azalmış 5- Hidroksi indol asetik asit düzeyi ile dürtüsellik artışı arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir (71).

Prefrontal glutamaterjik nöronlar, dopamin ve serotonin salınımlarında rol oynar. DEHB’de glutamaterjik sistem anormallikleri gösterilmiştir. DEHB olan hastalarda sağ anterior singulat kortekste kombine glutamat/glutamin:kreatin oranında önemli bir azalma raporlanmıştır. Erişkin bireylerde yapılan bu çalışmada manyetik rezonans spektroskopisi ile ölçülen glutamat değişikliklerinin DEHB patogenezinde rol oynayabileceği belirtilmiştir (72).

DEHB tanılı bireylerin nikotin kullanımı göz önüne alındığında, kolinerjik ve katekolaminerjik dopaminerjik sistemler arasında bir etkileşim olabileceği düşünülmüştür. Nikotin, kognisyonu geliştirir ve dikkati artırır. Nikotinin dopaminerjik nörotransmisyonu arttırdığı ve nikotinik reseptör antagonizmasının dopamin salınımını azalttığı gösterilmiştir (73).

### ***3.Nörofizyolojik Çalışmalar***

DEHB tanısı alan çocuklarda yapılan nörofizyolojik çalışmalarda, elektroensefalografi (EEG) paternleri incelenmiş ve bu çocukların EEG’lerinde %5—7 oranında epileptiform deşarjların görüldüğü bulgulanmıştır. Bu epileptiform aktivitenin nöronal gelişim ve fonksiyonu bozarak geçici ya da kalıcı davranışsal ve bilişsel bozukluğa yol açtığı düşünülmektedir (74). DEHB’li çocuklarda yapılan EEG çalışmalarının bir meta-analizinde, sağlıklı kontrollerdeki 13,0—30,0 Hz (beta) ile karşılaştırıldığında, 3,5—8,0 Hz (teta) gücü hakimiyeti olduğu bildirilmiştir (75). DEHB hastalarının yaklaşık %90’ında frontal ve santral kortikal bölgelerde artmış teta/beta güç oranları izlenirken, geri kalan hastalarda ise aynı bölgelerde artmış beta aktivitesi gözlenmiştir. Bu bulguların, DEHB’ de nörogelişimsel olarak immatür olan kortikal az uyarılmışlığın sonucu olarak ortaya çıkan ‘gelişimsel sapma’yı gösterdiği öne sürülmüştür (76).

Olaya ilişkin potansiyeller (OİP); görsel, işitsel ya da somatosensoriyel uyarılardan 150—500 mikrosaniye ( $\mu$ s) sonra beyinde ortaya çıkan elektriksel cevabı ölçer. Uyarıdan 120—170  $\mu$ s sonra bir negatif dalga (N150), 170—220  $\mu$ s içinde ikinci bir negatif dalga (N200), 300—400  $\mu$ s içinde bir pozitif dalga (P300) oluşur. Özellikle frontal loblarda, N150 ve N200 sinyalleri bulma ve yöneltme işlevleri, P300 ise sinyal değerlendirme işlevi ile ilişkilidir (77) .

DEHB hastalarının değerlendirilmesinde, bilişsel görevler sırasında düşük N150 ve P300 amplitüdü ve uzun P300 latansı saptanmıştır (76). DEHB' li erişkin bireylerle yapılan çalışmaların meta-analizinde, hastaların P300 amplitüdlerinde azalma olduğu, bu bulgunun da frontal ve temporo—pariyetal kortikal bölgelerde anormallikler ile tutarlılık gösterdiği bildirilmiştir (78).

#### ***4.Yapısal Nedenler***

Son birkaç dekatta yapılan fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları DEHB'nin nörobiyolojisinin anlaşılmasında önemli bir yol alınmasını sağlamıştır. Bugüne kadar yapılan görüntüleme, nöropsikolojik, genetik ve nörokimyasal çalışmalar, DEHB patofizyolojisinde temel olarak, lateral prefrontal korteks, dorsal anterior singulat korteks, kaudat ve putameni içeren fronto—striatal devredeki disfonksiyona işaret etmektedir .

#### ***Nörogörüntüleme***

DEHB, yapısal manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) en çok çalışıldığı çocukluk çağı bozukluğudur. Özellikle bozukluk ile ilişkili olduğu hipotezi öne sürülmüş olan “ilgili bölgeler” olarak adlandırılan alanlarla ilgili pek çok çalışma mevcuttur.

DEHB olgularında, genel gri cevher hacminde ve kortikal kalınlıkta azalma olduğu belirtildiği gibi, serebellum, dorsolateral prefrontal korteks, orbitofrontal korteks, inferior frontal korteks, medial prefrontal korteks, premotor bölgeler, anterior singulat korteks, korpus kallosum, parietotemporal ve somatosensoryel alanlarda da azalmış hacim olduğu gösterilmiştir (79— 81) Son dönemdeki çalışmalara göre amigdala, talamus gibi limbik bölgelerde de gri cevher hacminde azalma olduğu saptanmıştır (8).

DEHB'li çocuklarda beyin gelişiminin geciktiği ile ilgili çalışmalar da mevcuttur. Kortikal kalınlığın ve yüzey alanının gelişimindeki normal pik, DEHB'li çocuklarda kontrollere göre

2 ila 5 yıl kadar gecikmekte, bu gecikme özellikle frontal, superior temporal ve parietal bölgelerde olmaktadır (80, 81)

Diffüzyon tensor görüntüleme (DTI) çalışmaları ile DEHB'li kişilerde sadece belli bölgelerde gri cevher sorunu olduğu değil aynı zamanda bu alanlar arasındaki beyaz cevher mikroyapısal bağlantılarında da sorunlar olabileceği araştırılmıştır. Bu sorunların özellikle fronto—striatal, fronto—parietal ve fronto—serebellar beyaz cevher traktuslarında olduğu gözlemlenmiştir. Bu alanlardaki gelişim gecikmelerinden aksonal budanma ve myelinizasyonun sorumlu olduğu düşünülmektedir (82).

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) yöntemi ile özellikle motor cevap inhibisyonunu sağlayan sağ inferior frontal korteks, destekleyici motor alan, sol striatum ve sağ talamus gibi yapılarda azalmış aktivasyon görülmüştür (83). İstirahat fazında yapılmış olan fMRG çalışmalarında en çok tekrarlanan bulgu Default Mode Network'te (DMN) azalmış bağlantılardır (84— 86). Fonksiyonel olarak DMN, posterior singulat, medial prefrontal, lateral ve inferior pariyetal korteksleri kapsayan bir yoldur. Karakterize etmek zor olabilese de öz tutarlılık, iç gözlem, zihin uçuşması gibi zihinsel süreçlerde rol aldığı düşünülmektedir (87, 88).

Bir meta-analizde zamanlama fonksiyonları değerlendirilmiş olup, DEHB'li kişilerde sağlıklı kontrollere göre sol inferior parietal ve sağ lateral serebellumda aktivasyonun azaldığı gözlemlenmiştir (89). Zamanlama ile ilgili sorunlarda sol hemisfer fonksiyonunda, dikkat ve inhibisyon ile ilgili sorunlarda sağ hemisfer fonksiyonlarında değişiklikler görülmektedir (90, 91).

Ödül ile karşılaşma durumunda azalmış ventral striatum aktivasyonu DEHB olan hastalarda en çok karşılaşılan bulgulardan biridir (92). Ayrıca ödül ile karşılaşma durumlarında orbitofrontal kortekste de anormal aktivasyon gözlemlenmiştir (93, 94).

Emosyonel süreçlerle ilgili çalışmalar da yapılmıştır. Örneğin korkulu yüz ifadesi ile karşılaşan DEHB'li çocuklarda sağlıklı kontrollere göre artmış amigdala aktivasyonu ve amigdala ile sol prefrontal korteks arasında artmış fonksiyonel bağlantı bulgulanmıştır (95).

DEHB'li çocuklarda motor yanıt inhibisyonu ve çalışma belleğini ilgilendiren görevler sırasında, sol inferior frontal korteks ve bazal ganglionlar arasında ve parietal loblar ile serebellum arasında azalmış fonksiyonel bağlantı saptanmıştır (93). Bu bağlantı azalmasının etkilerini azaltmak için yetişkin DEHB olgularında kompensatuar

olarak anterior singulat korteks, superior frontal lob ve serebellum arasındaki bağlantılarda artış gözlenmiştir (96).

### ***5. Diğer Nedenler***

Çeşitli çevresel faktörler DEHB’de risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Gebelik sırasında sorun teşkil edecek bir olayla karşılaşma veya maternal stres (97), gebelikte maternal sigara içimi ve alkol tüketimi (66), intrauterin gelişme geriliği, düşük doğum ağırlığı (98), prematurite (99), gebelikte maruz kalınan çevresel toksinler (100) gibi gebelik ve doğumla ilişkili birçok faktör DEHB ile ilişkili bulunmuştur. Erken postnatal çevresel faktörler; neonatal hipoksi ya da anoksi ve beyin hasarı da DEHB’ye ya da subklinik belirtilerine neden olabilir (101).

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun etyolojisinde kurşun, civa ve manganez gibi bazı ağır metaller ile poliklorlu bifeniller gibi bazı toksinler de sorumlu tutulmuştur (102). Çevresel kurşun maruziyeti olan çocuklarda dikkat testlerinde bozulma olduğu ve DEHB belirtilerinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (103). Fakat DEHB tanılı çocukların çoğunda bu maruziyet gösterilememiş; maruz kalan birçok çocukta da DEHB belirtilerine rastlanmamıştır(102).

Obsesif kompulsif bozukluğu (OKB), kronik tik bozukluğu veya DEHB olan 105 hasta ve 37 sağlıklı kontrolün kanlarındaki antistreptokokal antikor titrelerine bakılan bir çalışmada OKB ve tik bozukluklarının etkileri kontrol edildikten sonra dahi DEHB’nin bu antikorlarla önemli oranda ilişkili olduğu bulgulanmıştır (104).

Psikososyal güçlükler ve artmış aile içi çatışmanın DEHB ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (105). Tutarsız ebeveynlik (106), aile içi çatışmaların çocuk tarafından olumsuz olarak değerlendirilmesi ve evlilik içi sorunlar gibi daha özgül ailesel sebepler de DEHB ile ilişkili bulunmuştur (107).

Anemi, kardiyak hastalıklar, viral ensefalitler ve kafa travmalarının da DEHB bulgularına yol açabileceği belirtilmektedir (108).

### ***7. Nöropsikolojik Çalışmalar***

DEHB tanısını alan bireylerde yürütücü işlevler olarak da bilinen inhibisyon kontrolü, dikkat düzenlenmesi, bir konudan diğerine geçiş yapabilme, çeldiricilere karşı koyabilme ve çalışma belleği ile ilgili fonksiyonlarda bozukluk olduğu gösterilmiştir (109). Özellikle yanıt inhibisyonu, vijilans, çalışma belleği ve planlamada da bozukluk olduğu bildirilmektedir (110).

### **Semptomatoloji ve Klinik Seyir**

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu çocukluk döneminde aşırı hareketlilik, dürtüsellik ve/veya dikkatsizlik gibi belirtilerle kendini gösteren bir bozukluktur. Belirtiler normal gelişimsel düzeye veya yaşa göre beklenilenden fazla ya da uygunsuz derecede bulunur (24). Bilişsel, akademik, davranışsal, duygusal ve sosyal alanlardaki işlevselliği etkiler (111). Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu olan çocukta; gelişimsel olarak uygun olmayan aşırı hareketlilik, dürtü kontrol yetersizliği, kısa dikkat süresi, sosyal alanda zorluk gibi sorunlar görülmektedir. Bu çocukların birçoğu çeşitli ortamlarda artmış düzeyde motor aktivite gösterirler. Çocukların hareketli olması beklenen park ya da oyun alanı gibi ortamların dışında da örneğin sınıfta, derste kıpırdama, yerinde oturamama, sınıfın içinde gezinme, izin almadan ortalıkta dolaşma gibi davranışlar gösterebilirler (112). Genellikle yönergeleri beklemeden veya uygun ortam ya da şartlar oluşmadan hızlı bir şekilde karar verip uygularlar. Fazla düşünülmeden alınan bu kararlar nedeniyle de riskli bazı durumlarla karşı karşıya kalabilir, yaralanabilir ya da zarar görebilirler. Sıra bekleme konusunda yaşanan güçlükler nedeniyle hemen her yaşta sıkıntı yaşayabilirler. Tamamlamaları gereken görevleri de “hızlı” bir şekilde ya da az bir enerji harcayarak tamamlamak isteyebilirler. Genellikle başkalarının duygularını önemsemeden ya da kendileri için ortaya çıkabilecek sonuçlara bakmaksızın konuşabilirler. Soru tamamlanmadan cevabını vermeye çalışabilir, başkalarının konuşmasını kesebilirler (24). Dikkat alanındaki zorluklar özellikle akademik alanda sorunlara sebebiyet verebilir. Görev almada güçlük, görevlere başlamada güçlük, verilen görevleri tamamlayamama gibi sorunlar yaşayabilirler. Motivasyon sorunları, yönergeleri izlemeyle ilgili güçlükler, performans dalgalanmaları gibi durumlarla karşı karşıya kalabilirler. Öğretmenleri genellikle dersi dinlememelerinden, hayale dalıp gitmelerinden, eşyalarını kaybetmelerinden, unutkanlık ve dağınıklıkların yakınlabilirler (113). Ergenlik döneminde, DEHB’si olmayan çocuklara göre daha yüksek oranlarda antisosyal davranış özellikleri gösterip, suça karışır ve daha sık olarak madde kullanım problemleri yaşarlar (114). DEHB’li çocuklar genellikle akranları tarafından daha az sevilir, sosyal olarak daha az aranır ve daha çok reddedilirler (115). Akademik alanda bozulma bu

çocuklarda sıklıkla ortaya çıkar (116) ve okul başarısında daha sık düşüklük, daha sık sınıf tekrarı ve okul bırakma görülür (117). DEHB'li çocuklar, yaşantılarında birden fazla alanda güçlükler yaşadıkları için daha fazla örselenirler ve benlik saygıları beklenene göre daha düşüktür (118). Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu olan çocukların aile ve kardeş olan ilişkileri de olumsuz olarak etkilenir. Daha çok kaza ya da sakatlanma geçirirler ve bu sakatlıklar için profesyonel bir sağlık hizmeti başvurusu yapma oranları daha fazladır (119).

Ergenler ve yetişkinler benzer DEHB paterni ve komorbidite gösterirler, hiperaktivite ve dürtüsellik kısmen azalırken, dikkat alanındaki güçlükler daha çok devam etme eğilimindedir. (120).

## **Tanı Ölçütleri**

### ***DSM 5' e göre Tanı Ölçütleri (1)***

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

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

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

- a. Çoğu kez, ayrıntılara özen göstermez ya da okul çalışmalarında (derslerde), işte ya da etkinlikler sırasında dikkatsizce yanlışlar yapar.
- b. Çoğu kez, iş yaparken ya da oyun oynarken dikkatini sürdürmekte güçlük çeker.
- c. Çoğu kez, doğrudan kendisine doğru konuşulurken, dinlemiyor gibi görünür.



- d. Çoğu kez, verilen yönergeleri izlemez ve okulda verilen görevleri, sıradan günlük işleri ya da işyeri sorumluluklarını tamamlayamaz.
- e. Çoğu kez, işleri ve etkinlikleri 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, içi ya da etkinlikleri için gerekli nesnelere kaybeder.
- h. Çoğu kez, uyaranlarla dikkati kolaylıkla dağılır.
- i. Çoğu kez, günlük etkinliklerde unuttandır.

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

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

- a. Çoğu kez, kıpırdanır ya da ellerini ya da ayaklarını vurur ya da oturduğu yerde kıvranır.
- b. Çoğu kez, oturmasının beklendiği durumlarda oturduğu yerden kalkar.
- c. Çoğu kez, uygunsuz ortamlarda, ortalıkta koşturur durur ya da bir yere tırmanır. (Not: Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, kendini huzursuz hissetmekle sınırlı olabilir.)
- d. Çoğu kez, boş zaman etkinliklerine sessiz bir biçimde katılamaz ya da sessiz bir biçimde oyun oynayamaz.
- e. Çoğu kez, “her an hareket halindedir”, “kıçına bir motor takılmış” gibi davranır.
- f. Çoğu kez aşırı konuşur.

- g. Çoğu kez, sorulan soru tamamlanmadan yanıtını yapılandırır.
  - h. Çoğu kez sırasını bekleyemez.
  - i. Çoğu kez, başkalarının sözünü keser ya da araya girer.
- B. On iki yaşından önce birkaç dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik—dürtüsellik belirtisi olmuştur.
- C. Birkaç dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik—dürtüsellik belirtisi iki ya da daha çok ortamda vardır.
- D. Bu belirtilerin, toplumsal, okulla ya da işle ilgili işlevselliği bozduğuna ya da işlevselliğin niteliğini düşürdüğüne dair açık kanıtlar vardır.
- E. Bu belirtiler, yalnızca, şizofreni ya da psikozla giden başka bir bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

#### Belirteçler

Bileşik görünüm: Son altı ay içinde, hem A1 hem de A2 tanı ölçütleri karşılanmıştır.

Dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm: Son altı ay içinde A1 tanı ölçütü karşılanmış, ancak A2 tanı ölçütü karşılanmamıştır.

Aşırı hareketliliğin/dürtüsellik baskın olduğu görünüm: Son altı ay içinde A2 tanı ölçütü karşılanmış, ancak A1 tanı ölçütü karşılanmamıştır.

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

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

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

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

***ICD-10 Sistemine göre Hiperkinetik bozukluklar için Tanı Ölçütleri (F90)***  
**(121)**

Hiperkinetik bozukluk için araştırma tanısı, birden fazla ortamda yaygın olarak ortaya çıkan ve zaman içinde süreklilik gösteren, otizm ya da affektif bozukluklar gibi başka bozukluklardan kaynaklanmayan, doğrudan gözlenen anormal düzeyde dikkatsizlik ve hareketliliğin kesin varlığını gerektirmektedir.

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

1. İzleyen dikkat sorunlarından en az üçü:

- a. Kendiliğinden etkinliklerin süresinin kısa olması;
- b. Sıklıkla oyun etkinliklerini tamamlamadan ayrılma;
- c. Bir etkinlikten diğerine sık geçiş;
- d. Yetişkinlerin düzenlediği görevlerde sürekliliğin olmaması;
- e. Ev ödevleri ya da okuma görevleri gibi çalışmalar sırasında yüksek düzeyde dikkatsizlik.

2. Ek olarak aşağıdaki hareketlilik sorunlarından en az üçü:

- a. Uygun olmayan durumlarda oldukça sık aşırı koşma ya da tırmanma; hareket etmeden duramıyor görünme;
- b. Kendiliğinden etkinlikler sırasında yerinde duramama, kıpır kıpır olma;
- c. Görece olarak hareketsiz olması beklenen ortamlarda belirgin aşırı etkinlik (ör. sofrada, yolculukta, misafirlikte);
- d. Sınıf içi ya da diğer oturması beklenen ortamlarda sıklıkla oturamama;
- e. Sessizce oyun oynamakta sıklıkla zorlanma.

3. Ek olarak aşağıdaki impulsivite sorunlarından en az biri:

- a. Oyunlar ya da grup etkinliklerinde sıranın kendine gelmesini beklemede sıklıkla güçlük çekme;
- b. Sıklıkla diğerlerini bölme, araya girme (ör. diğerlerinin oyunlarını ya da konuşmalarını bölme);
- c. Sıklıkla soru tamamlanmadan cevaplamaya çalışma.

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

1. Aşağıdaki dikkat sorunlarından en az ikisi:

- a. Görevleri tamamlayamama;
- b. Yüksek oranda distraktibilite (örn. çok sık dış uyaranlara yönelme);
- c. Seçime izin verildiğinde etkinlikler arasında sık değişimler;
- d. Oyun etkinliklerinin çok kısa sürmesi.

2. Ve aşağıdaki hareketlilik sorunlarının en az üçü:

- a. Serbest etkinliğe izin verilen durumlarda sürekli (ya da hemen hemen sürekli) ve aşırı hareketlilik (koşma zıplama gibi);
- b. Yapılandırılmış durumlarda belirgin yerinde duramama, kıpır kıpır olma;
- c. Görevler sırasında sıklıkla görevin kesintiye uğraması;
- d. Oturması gerektiğinde sıklıkla oturamama;
- e. Sakince oynamada sıklıkla zorlanma.

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

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

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

3. Dikkate ilişkin psikometrik test performansında belirgin yetersizliğin olması.

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

G5 . Başlangıç yedi yaştan öncedir.

G6. Süre en az altı aydır.

G7. Intelligence quotient (IQ) 50'nin üzerindedir.

### **Değerlendirme**

Eksiksiz bir değerlendirme için klinik görüşme, tıbbi değerlendirme ve anne-baba ile öğretmenlere değerlendirme ölçeklerinin uygulanması gereklidir. Eğitim ortamında doğrudan

gözlem, bilişsel, nöropsikolojik, gelişimsel ve eğitsel beceri değerlendirmesi bazı olgularda gerekebilir.

Klinik değerlendirme anahtar özelliklerin sistematik şekilde araştırılması amacıyla, genellikle yarı-yapılandırılmış formatta yapılır. Klinik görüşmenin temel amacı sorunları ve öyküyü detaylandırmak, aile, sağlık, sosyal, eğitsel ve demografik bilgileri edinmektir. Hasta ve ailesinin sorunla baş etmek için o zamana kadar kullandığı yöntemleri, sorunların çocuk ve aileye etkilerini araştırmak da yararlıdır. Değerlendirilmesi gereken temel noktalar;

- Çekirdek belirtilerin (dikkatsizlik, aşırı hareketlilik ve impulsivite) varlığı,
- Çekirdek belirtiler ve eşlik eden belirtilerin şiddeti ve yaygınlığı,
- Belirtilerin başlangıcı ve gelişimi
- Bu belirtilerin benzer gelişim düzeyindeki bireylerle karşılaştırıldığında uygunsuzluğu,
- Belirtilerin süresi
- Ev, okul ya da iş, diğer sosyal ortamlar gibi birden fazla ortamda güçlüğün olması
- Bireyin şimdiki ya da genel gelişimine, psikososyal uyumuna olumsuz etkilerinin olması
- Fiziksel, nörogelişimsel veya diğer ruhsal bozuklukların ayırt edilmesidir.

Standardize değerlendirme ölçekleri ruh sağlığı, sosyal ve davranışsal problemlerin değerlendirilmesinde yardımcıdır. Ölçekler çoğunlukla sadece semptomları tanımlar, sorunların gelişimsel düzeye uygululuğunu ya da işlevsellikte bozulmayı değerlendirmez. DEHB tanısı sadece ölçeklere dayanarak konmamalıdır. Kullanılan ölçekler yüksek geçerlilik güvenilirliğe sahip olsalar da tanı için çocuk ve aile ile yapılacak klinik görüşme ve okul gibi diğer kaynaklardan bilgi edinme önemlidir. Bu nedenle DEHB tanısının tam bir klinik ve psikososyal değerlendirmenin ardından konması önerilmektedir.

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan bireyin tanısı için sadece doğrudan gözlem de yeterli değildir. Değerlendirmenin yapıldığı kısa süre içerisinde belirtiler açıkça gözlenemeyebilir. Bu durum, genelde dikkatsizlik, impulsivite veya hiperaktivite sergileyen hastada tanıyı dışlamaz. Çünkü bazı DEHB'li bireyler kısa süre için davranışlarını kontrol edebilirler veya önemli bir etkinlikte bulunurken DEHB belirtileri daha az ortaya çıkabilir. Bu nedenle sadece gözlemsel veriler yerine tam bir değerlendirme ile tanı konması önerilmektedir.

Değerlendirme sürecinin önemli komponentlerinden biri de çocuğun okuldaki uyumunun değerlendirilmesidir. Ölçekler aracılığıyla bilgi edinmenin yanı sıra öğretmenlerden çocuğun sosyal ve akademik işlevselliği ile ilgili daha detaylı bilgi de istenebilir.

Tıbbi değerlendirmede amaç DEHB benzeri semptomlara yol açacak yada semptomları taklit edebilecek işitme kaybı, epilepsi, tiroid hastalıkları ve demir eksikliği anemisi gibi daha önceden tanı konmamış bozuklukların araştırılmasıdır. DEHB gelişimi riskini arttıran prenatal ve perinatal özellikler araştırılır, eşlik edebilecek fiziksel, nörolojik ve gelişimsel bozukluklar değerlendirilir. Değerlendirme sonucunda DEHB tanısı kesinleşir ve ilaç tedavisi planlanırsa ilaç öncesi boy, kilo, kan basıncı ve nabız değerleri belirlenir.

Öğrenme güçlüğünden şüphelenilen durumlarda psikometrik testler uygulanabilir. Zekâ düzeyinin belirlenmesi, gelişimsel düzeye uygun terapi yönteminin belirlenmesi açısından da gereklidir (122)

### **Ayırıcı Tanı**

Ayırıcı tanıda ön planda tutulması gereken mental bozukluklar; Yaygın Anksiyete Bozukluğu, Obsesif Kompulsif Bozukluk, Major Depresif Bozukluk (MDB), Öğrenme Bozukluğu, Otizm Spektrum Bozukluğu, Psikotik Bozukluk, Bipolar Bozukluk, Davranım Bozukluğu (DB), Tik Bozukluğu/Tourette Sendromu, Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu (KOKGB), Mental Retardasyon olarak düşünülmelidir. Bunların yanı sıra; kafa travması, işitme veya görme kaybı, tiroid fonksiyon bozuklukları, hipoglisemi, uyku bozuklukları, kurşun zehirlenmesi, Frajil X Sendromu başta olmak üzere genetik sendromlar, Fenilketonüri, Fetal Alkol Spektrum Bozukluğu, Nörofibratozis gibi DEHB'ye neden olabilecek ya da taklit edebilecek tıbbi durumlar ya da duygudurum düzenleyiciler, beta agonistler, dekonjestanlar gibi iatrojenik durumlar ve son olarak Bağlanma Bozukluğu, çocuk istismar ya da ihmali, yetersiz ebeveynlik gibi durumlar da DEHB ayırıcı tanısında değerlendirmeye alınmalıdır (123).

### **Eşlik Eden Durumlar**

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu belirtileri sıklıkla diğer ruh sağlığı sorunlarıyla birlikte görülür ve bu sorunlar hem eştanı hem ayırıcı tanı olarak

değerlendirilmesi gerekmektedir. Olguların %67'sinde en az bir eşlik eden ruhsal ya da nörogelişimsel bozukluk görülmektedir (124). DEHB ile Duygudurum Bozuklukları, Öğrenme Bozuklukları, Anksiyete Bozuklukları, Otizm Spektrum Bozukluğu, Psikotik Bozukluklar, Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu, Davranım Bozukluğu, Epilepsi, Tourette Bozukluğu, Tik Bozuklukları, Konuşma Bozukluğu, Borderline Kişilik Bozukluğu, Travma Sonrası Stres Bozukluğu ve Zeka Geriliği birlikte görülebilir (113,122). Araştırmalara göre Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu%30—60, Davranım Bozukluğu%7,3—20,6, Öğrenme Bozuklukları%25—46,1, Tik Bozuklukları %7,3—14,7, Anksiyete Bozuklukları %24,5—37,5 ve Duygudurum Bozuklukları %1—7,4 oranlarında DEHB'ye eşlik etmektedir (125—128).

### **Tedavi**

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tedavisinde ilk ve en önemli basamak tanının doğru olarak konulması ve sonrasında çocuk ve ailenin detaylı olarak hastalık ve tedavi hakkında bilgilendirilmesidir. DEHB tedavisinde farmakolojik tedavi ve davranışçı yöntemler, okul temelli girişimler, bakım veren eğitimi gibi farmakolojik olmayan yaklaşımlar veya bu yaklaşımların bileşik şekilde uygulanması mevcuttur (126).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tedavisinde sadece ilaç, sadece davranışçı tedavi, ilaç ve davranışçı tedavi, standart yerel tedavi şeklinde belirlenen dört tedavi seçeneğinin karşılaştırıldığı multimodal tedavi çalışmasında (MTA), ilaç tedavisi ve bileşik tedavi alan gruptaki düzelmelerin diğer iki gruptan anlamlı olarak fazla olduğu bulgulanmıştır. Bununla birlikte ilaç tedavisi ile bileşik tedavi arasında DEHB belirtilerindeki düzelme bakımından fark saptanmamış, ancak bileşik tedavi yaklaşımı uygulanan grubun, karşı gelme sorunları ve agresif belirtilerinde, içselleştirme belirtilerinde, öğretmenlerin tarafından belirlenen sosyal beceri puanlarında, ebeveyn çocuk ilişkilerinde ve okuma başarılarında sadece davranışçı tedavi alan ve standart yerel tedavi alan gruplara göre üstünlük sağladığı, sadece ilaç tedavisi alan grubun bu alanlarda diğer gruplara bir üstünlük sağlamadığı belirtilmiştir (127).

DEHB tedavisinde kullanılabilen ilaçlar (126) :

- Psikostimulan ilaçlar
  - Metilfenidat (MPH)
  - Dekstroamfetamin
  - Metamfetamin
  - Dekstroamfetamin / amfetamin tuzları
  - Transdermal metilfenidat
  - Deksmetilfenidat
  - Lisdeksamfetamin
- Özgün noradrenalin gerialım inhibitörü
  - Atomoksetin (ATM)
- Antidepresanlar
  - Bupropion
  - Venlafaksin
  - Trisiklik antidepresanlar
    - İmipramin
    - Nortriptilin
  - Alfa-2 adrenerjik ajanlar
    - Klonidin
    - Guafasin
  - Dopaminerjik ajanlar
    - Modafinil

Farmakolojik seçenekler içinde en sık kullanılan ilaç grubu stimulan ilaçlardır (129). Eşlik eden başka bir ruhsal bozukluğu olmayan DEHB’li olgularda ilk seçenek ilaç olarak psikostimulanların önerildiği kılavuzlar bulunmaktadır (130,131). DEHB tedavisinde MPH’ın en önemli etkisi DAT blokajı ile DEHB belirtilerinde iyileşme sağlamasıdır. Aynı zamanda MPH’ın noradrenalin blokajını da efektif olarak gerçekleştirdiği bilinmektedir (44). MPH, noradrenalin ve dopamin taşıyıcıları üzerinde gerialım engelleyicisi olarak etki gösterir. Buna bağlı olarak hücre dışındaki dopamin ve noradrenalin yoğunluğunda artışa yol açar. Aynı zamanda noradrenalin ve dopamin metabolizmasında önemli bir rolü olduğu bilinen MAO enzimini inhibe edici etkisi de bulunmaktadır (63).

Kanada DEHB kılavuzuna göre atomoksetinin de psikostimulan ilaçlarla birlikte ilk seçenek olarak tercih edilebileceği belirtilmektedir (132). Noradrenalin taşıyıcıları,



noradrenerjik nöronların membranlarında bulunurlar ve sinaptik aralıktaki noradrenalin geri alımında rol oynarlar. Atomoksetin güçlü ve seçici bir noradrenalin geri alım inhibitörüdür. Serotonin ve dopamin geri alım bölgelerine ise düşük düzeyde afinite gösterir. Ancak PFK'te monoamin taşıyıcı proteinin noradrenalin ve dopamin tarafından ortak kullanılması sebebiyle, dopaminde de noradrenaline benzer düzeyde artış sağlar (133).

ATM nukleus akkumbens ya da striatumda bulunan dopamine etki etmemesi sebebi ile kötüye kullanım veya bağımlılık potansiyelinin olmadığı bildirilmektedir (133). Amerikan Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Akademisi (AACAP), atomoksetinin DEHB'ye eşlik eden anksiyete bozukluğu ya da tik bozukluğu olan veya aktif olarak madde kullanım bozukluğu olan olgularda ilk seçenek olarak tercih edilebileceğini belirtmektedir (126). Ayrıca psikostimulan kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan duygudurum değişikliği ve ciddi tik gibi durumlarda da ATM'in tercih edilebileceği bildirilmektedir (134).

Bupropion ve trisiklik antidepresanların DEHB tedavisi için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı bulunmamaktadır ancak bu ilaçlar da DEHB tedavisinde tercih edilebilmektedir (126). Bupropion, noradrenalin ve dopamin geri alımını engelleyerek etki eder ve kimyasal yapı olarak psikostimulanlara benzemektedir (63). Guanfasin ve klonidin, alfa—2 agonistik ajanlardır ve her iki ilacın da ikinci seçenek olarak ya da güçlendirme tedavisinde tercih edilebileceği ya da eşlik eden tik bozukluğu varlığında verilebileceği belirtilmektedir (126, 132).

Davranışsal ebeveyn eğitimi, temel olarak çocuğun olumlu sosyal davranışları için olumlu destek sağlayan veya olumsuz davranışları için fiziksel olmayan bazı ceza yöntemlerinin kullanıldığı bir yaklaşım olarak DEHB'de etkili bulunmuştur (135). Aynı zamanda okulda olumlu davranış sonrası pozitif geribildirim vererek çocuğun bu davranışının sıklığının artırılmasının hedeflendiği okul temelli uygulamalar da DEHB tedavisinde fayda sağlayabilen yaklaşımlardır (136).

Genellikle, okul öncesi dönemde ilk seçenek olarak davranışçı yaklaşımların denenmesi, bunlardan yeteri kadar fayda görmeyen ya da DEHB belirtileri orta veya ciddi düzeyde olan olgularda ilaç tedavisine geçilmesi önerilmektedir. Belirtilerin ciddiyetini belirlerken; en az dokuz aydır devam ediyor olması, davranışçı yaklaşımlara yanıt vermemesi ve bozukluğun ev ve diğer alanlarda belirgin olması ölçütleri göz önüne alınmalıdır (137).

Okul çağında DEHB için onay almış ilaçlardan biri ile birlikte davranışçı yaklaşımların birlikte uygulanması önerilmektedir. Ergenlik döneminde tedavi başlanması

planlanan olgularda ise madde kullanım bozukluğunun eşlik edip etmediğinin bilinmesi tedavi seçiminde önemlidir. Bu gibi durumlarda, hastanın kötüye kullanabileceği kısa etkili MPH, amfetamin gibi stimulanlar yerine (138), atomoksetin, uzamış salımlı guanfasin, uzamış salımlı klonidin, uzun salımlı metilfenidat veya lisdeksamfetamin gibi ilaçlar tercih edilebilir (137).

DEHB'ye antisosyal davranışların eşlik etmesi halinde, stimulan tedavinin tekrar gözden geçirilmesi, davranışçı yaklaşımların uygulanması, bunlara rağmen başarı sağlanamaması durumunda atipik antipsikotikler, lityum, valproik asit gibi duygudurum düzenleyici ilaçların tedaviye eklenmesi önerilmektedir (130).

### **İLERİ GLİKASYON SON ÜRÜNLERİ (Advanced Glycation End Products—AGEs)**

AGEs'ler, proteinler, lipoproteinler ve/veya nükleik asitlerde bulunan azotlu grupların, indirgeyici şekerlerin karbonil grupları ile nonenzimatik glikasyonu sonucu oluşan heterojen bileşiklerdir. Protein glikasyonu, şekerin karbonil grubu ile proteinin serbest amino grubunun Schiff bazı oluşturmasıyla başlamaktadır. Schiff bazı oluşumu saatler içerisinde gerçekleşmekte ve sonrasında günler içerisinde Amadori ürünlerine dönüşmektedir. Amadori ürünleri ise daha sonra dikarbonil bileşiklerine ve sonrasında da haftalar içerisinde AGEs'lere dönüşmektedir. Amadori ürünlerinin oluşumuna kadar olan bölüm geri dönüşümlü iken, daha sonraki evreler ise geri dönüşümsüzdür (139). Bu süreç Maillard reaksiyonu olarak adlandırılır (140).

AGEs oluşumunda diğer bir mekanizma ise artmış oksidatif strese bağlı olarak şeker veya lipidlerin oksidasyonu sonucunda, ara ürün olarak reaktivitesi yüksek 3—deoksiglukozon, glyoxal ve metilglyoxal gibi düşük molekül ağırlıklı dikarbonil bileşiklerinin oluşumudur. Dikarbonil bileşikler genel olarak glikoliz ara ürünlerinden, glikasyona uğramış proteinlerin degradasyonundan ve lipidlerin peroksidasyonundan oluşabilmektedir. Bu yollara ilave olarak metilglyoxal, keton cisimlerinin metabolizması ve treonin katabolizması yollarıyla da az miktarda oluşabilmektedir. Dikarbonil bileşikler yüksek kimyasal aktiviteye sahiptir ve çok küçük konsantrasyonlarda bile direkt olarak proteinlerin terminal aminoasit rezidüsüyle reaksiyona girerek AGEs oluşumuna yol açabilmektedir. AGEs oluşumunda önemli diğer bir mekanizma ise polyol yolağıdır. Burada

glukoz önce sorbitole, sonra da bir AGEs ara ürünü olan 3—deoksi—glukozon'a dönüşüp AGEs oluşumuna katılmaktadır (141).

AGEs etkileri reseptörden bağımsız ve reseptör bağımlı diye ikiye ayrılmaktadır. AGEs reseptörden bağımsız etkilerini ekstrasellüler ortamda gerçekleştirirken; reseptör bağımlı etkilerini intrasellüler ortamda göstermektedir (142, 140). Ekstrasellüler ortamda ekstrasellüler matriksin yapısındaki proteinler arasında çapraz bağlar oluşturarak matriks yapısını ve fonksiyonlarını bozarlar. İntrasellüler olarak ise birtakım hücrelerde bulunan reseptörlerine bağlanmaları sonucunda çeşitli sinyal yollarını aktive ederek çeşitli transkripsiyon faktörlerinin ve sitokinlerin sentezine ve salınımına yol açarlar ve pek çok metabolik değişikliklere neden olurlar (143).

#### AGEs'in Toksik Etkileri

##### 1-Radikallerin İndüklediği Hasar:

Protein glikasyonu serbest radikal üretimini fizyolojik ph' da yaklaşık 50 kat artırır (144). Bu yolak, superoksid radikal üretimi ile başlar, superoksid dismutaz ile devam eder ve sonuçta hidrojen peroksid ve ölümcül hidroksil radikallerinin oluşması ile sonuçlanır (fenton reaksiyonu). Bu da lipid peroksidasyonu ve protein hasarına yol açar (145).

Aynı zamanda AGEs dolaylı yoldan immun sistemin yönettiği bir yolakla da serbest oksijen radikalleri oluşturabilir. Mikroglia ve AGEs'in modifiye ettiği proteinlerin etkileşimi bir akut faz reaksiyonu başlatır, bu da komşu nöronlarda lizise yol açar (146).

##### 2-AGEs' nin Bir Reseptöre Bağlanması ile Oksidatif Stresin İndüklenmesi

AGEs spesifik bir reseptöre bağlanarak, oksidatif stresi artırır ve bu kimyasal olarak thiobarbitürik asit reaksiyon ürünlerinin oluşumu ile ölçülür. Bu stres artışı, oksidatif sinyalleme yollarının etkilenmesi ya da AGEs'in internalizasyonu ile olabilir. RAGE'ye (142, 147— 149) veya diğer spesifik reseptörlere (150—152) makrofaj scavenger reseptörün bağlanması ile endositik AGEs alınması ya da azalması değişir. Beyinde bu reseptörler mikroglialarda sentezlenir ancak astrosit, nöron ya da damar ilişkili diğer yapılarda sentezlenmezler (153).

##### 3- Nörit Gelişimi ile Düzenlenen Büyüme/Farklılaşma Faktörünün İnhibisyonu

RAGE bağlandığı zaman, sadece oksidatif stres cevabını arttırmakla kalmaz, aynı zamanda fizyolojik olan diğer spesifik ligandların bağlanmasını da antagonize eder. RAGE,

AGEs dışında beyinde nörit gelişimini ve santral sinir sistemi gelişimini etkileyen amfoterine de bağlanır (154).

#### 4- AGEs ile Protein Turn Over İnhibisyonu

AGEs diğer etkilerinin yanında protein birikimindeki dengeyi de bozar. Çünkü AGEs ile modifiye olmuş proteinler proteolize daha dirençlidir (155).

AGEs—RAGE etkileşimi sonrasında oksidatif stres artar, NF- $\kappa$ B aktifleşir, sitokinler, büyüme faktörleri, adheziv molekülleri düzenleyen genlerde overekspresyon olur, vasküler permeabilite artar ve toksik etkilere açık hale gelir (156—158). AGEs birikmesi ve RAGE'nin etkilenmesi oksidatif stres ve proinflamatuvar cevabı düzenleyen pek çok genin ekspresyonunda etkili olur (159).

Endojen salınımın yanı sıra, dışarıdan diyetle de AGEs alındığı bilinmektedir. Bu AGEs'in birikimi, gıdaların besinsel içeriğine ve ısıya maruz kalma sürelerine göre değişir. Sindirilmiş AGEs'in yaklaşık %10'u hızlıca emilerek vücutta depolanır (160). Diyetle alınan AGEs'in de mevcut oksidatif strese ve inflamasyona katkıda bulunduğu bilinmektedir (161).

İleri glikasyon son ürünleri (AGEs), karbonil stresin artmasının bir sonucudur. Araştırmalar AGEs birikimi ile kardiyovasküler hastalıklar (162,163), diabetes mellitus (DM) (164, 165), kronik renal yetmezlik (166), nörodejeneratif hastalıklar (167), şizofreni (168, 169), otizm (17) gibi çeşitli kronik hastalıkların oluşumu arasındaki ilişkiye değinmektedir.

#### **İLERİ GLİKASYON SON ÜRÜNLERİNİN RESEPTÖRÜ (Receptor for Advanced Glycation End Products—RAGE)**

AGEs benzeri ileri oksidasyon protein ürünleri, ileri lipoperoksidasyon son ürünleri ve reaktif karbonil ürünler, ekstrasellüler matrikse direk etkileri dışında bazı spesifik reseptörler ile de etkinlik gösterirler. Bu spesifik reseptörlerden en iyi bilineni RAGE'dir. Diğer AGEs bağlayan reseptörler ise P60/OST-48 proteini (AGE-R1), 80 K—H fosfoprotein (AGE-R2), galektin (AGE-R3) ve scavenger reseptördür (11).

382 aminoasitten oluşan olgun RAGE, 314 amino asitten oluşan bir ekstrasellüler kısım, 27 amino asitten oluşan bir transmembran heliks ve bir kısa sitozolik parçadan (41 amino asit) oluşur (170).

RAGE, immunoglobulin süperaillesinin multiligand yapıda olan ve hücre yüzeyinde bulunan bir üyesidir. AGEs ya da S100/kalgranulin, amfoterin proteinleri gibi proinflamatuvar molekülleri bağlayabilirler (171, 172). Bu ligandlara bağlanarak, RAGE hücre içi sinyal oluşumunu artırır ve böylelikle pek çok proinflamatuvar yolak aktive edilmiş olur. Bu alanda RAGE bir karbonil stres aktivatörü gibi davranır ve Alzheimer hastalığı gibi birçok bozuklukta rol almış olur (173—175).

AGEs—RAGE etkileşimi halinde, inflamatuvar cevap ve oksidatif strete artış gözlenir ve bu RAGE'nin kendi kendisini hipereksprese etmesine sebebiyet verir (14). AGEs—RAGE etkileşimi sonucunda sitokin ve büyüme faktörü gen transkripsiyonu uyarılır. TNF-alfa, İnterlökin1, PDGF, IGF1, interferon gama, adhezyon molekülleri olan ICAM—1 ve VCAM—1 stimule olur, hücre proliferasyonu ve vasküler permeabilite artar, makrofaj migrasyonu indüklenir, endotelin—1 yapımı artar, trombomodulin regülasyonu azalır, kollajen 4, fibronektin ve proteoglikan sentezi artar, prokoagülansentezi artar (157). RAGE; ERK kinaz, JNK kinaz ve nükleer faktör—B gibi intrasellüler sinyal transdüksiyon yollarının aktivasyonundan sorumludur (176). RAGE aktivasyonu, superoksit düzeyini artırarak NADPH oksidaz aktivasyonunu artırır (177). Bu da diğer proinflamatuvar mediatörlerin artışına sebep olur (178). Bu uyarılmalardan sonra, çeşitli hücre yüzeylerinden eksprese edilebilir (örn: monositler, makrofajlar, mesengial hüce, nöronlar, endotelial hücreler, yumuşak kas hücreleri ve fibroblastlar) (157, 179).

AGEs dışındaki bir başka RAGE ligandı olan S100A9 (Calgranulin B) de oksidatif stresi yönetir. Bu bir proinflamatuvar moleküldür (180). RAGE'nin aynı zamanda, özellikle santral sinir sistemi gelişiminde, fizyolojik görevleri de vardır. Maturasyon süresince varlığı azalır. Yetişkinlerde ise inflamatuvar süreçlerde yer alır. Fizyolojik şartlarda ekspresyonu minimaldir (181).

Pek çok patolojik durumla ilgili olarak birçok gen polimorfizmi belirtilmiştir (182). Buna karşıt olarak RAGE—ligand aksında çözünebilir RAGE formunun kronik nöroinflamasyona karşı koruyucu olduğu birçok hayvan çalışmasında gösterilmiştir (183).

Endojen salınımlı RAGE (esRAGE) dolaşımdaki RAGE formlarından biridir. esRAGE'nin transmembran bir parçası olmamasına rağmen, hücre içi sinyalden sorumlu bir kısmı da bulunmamaktadır. Transmembran bölgeye etkilidir ve insan serumunda salgılanır

(12, 13). Düşük esRAGE düzeyi, düşük şiddetteki inflamasyon için olası yeni bir belirteç olarak değerlendirilmektedir (184). Bu döneme kadar yapılmış olan çalışmalarda, esRAGE'nin, RAGE ile ilişkili pek çok hastalık açısından koruyucu bir rolü olduğu bilgisine ulaşılmıştır (185—187). Buradan yola çıkarak esRAGE'nin AGEs oluşumu ve karbonil stres düzenlenmesinde kilit bir rolü olduğu düşünülebilir.

esRAGE plazma düzeyleri otistik bireylerde sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (18).

Diğer bir RAGE izoformu sRAGE'dir. sRAGE serum düzeylerinin sağlıklı kontrollerde esRAGE'ye göre yaklaşık beş kat fazla olmasından yola çıkılarak, sRAGE'nin karbonil stres için daha iyi bir belirteç olacağı yorumu yapılabilir (188). Birçok çalışmaya göre çözünebilir RAGE (soluble—sRAGE) eklenmesi, oksidatif strese karşı koruyucu olarak saptanmıştır (189). sRAGE düzeyinin artması artmış matriks metalloproteinaz (MMP) enzim ekspresyonunu gerektirir, çünkü total sRAGE hem esRAGE hem de hücreye MMP ile bağlı RAGE'yi içerir (12).

Azalmış serum sRAGE düzeyi serebrovasküler hastalık (190), hipertansiyon (191), hiperkolesterolemi (192) ile ilişkili iken, artmış serum sRAGE düzeyleri DM (193,194) ile ilişkilidir.

Şizofreni hastalarında sRAGE düzeyinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek (19) ve daha düşük (195) olduğunu bulgulayan çalışmalar vardır.

Bir çalışmada MDB, şizofreni, bipolar bozukluk, kişilik bozukluğu ve sağlıklı kontroller serum sRAGE düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Bu gruplar arasında düşük sRAGE düzeyi MDB ve şizofreni gruplarında anlamlı olarak bulunmuştur (195).

Bir çalışmaya göre Gliser—AGEs ve Gliser—AGE/ sRAGE oranı şizofreni için önemli bir belirteç olarak saptanmış, hasta ve sağlıklı kontrolleri %70 oranında ayırt etmiştir. Ancak belirtilerin ciddiyeti açısından belirgin bir ayırt edicilik saptanmamıştır (20).

### **S100A9 (CAGB, CFAg, MRP—14,p14, MAC 387, B8Ag, L1Ag, MIF, NIF)**

S100 proteinleri; küçük, asidik, yüksek çözünürlüğü olan proteinlerdir. Karbonhidrat, lipid, nükleik asit, fosfat ya da alışılmadık amino içermezler. Alfa ve beta olmak üzere 2 alt üniteleri vardır (196, 197). S100 ailesi proteinleri kalsiyum

bağlar ve pek çok hücrenin sitozolik kompartmanında bulunur (15). Ancak S100 proteinlerinin kalsiyumdan bağımsız işlevleri olabileceği de bildirilmiştir (198). Kalsiyumun yanı sıra, bazı S100 proteinlerinin bakır ve çinko bağlayabildiği de bildirilmiştir (199,200).

Kalsiyum iyonları hücre içinde hemen her yerde bulunan ikincil mesajcılardır ve hücre içi süreçlerde sekresyon, hücre bölünmesi, metabolizma ve büyüme gibi birçok işlevde tetikleyicidir. Kalsiyum bağlayıcı proteinler ise, hücre içi kalsiyum reseptör molekülleri gibi davranırlar ve hücre içi kalsiyum seviyesini değiştirerek hücre fonksiyonunu etkilerler.

Bunlar 3 ayrı alt grupta incelenebilir:

- 1- Yaklaşık 200 üyeli, kalmodulin—S100—Troponin C süper ailesi (bunlar ef—hand tipi yüksek afiniteli, kalsiyum bağlama alanları içerir)
  - 2- Hemolizin benzeri kalsiyum bağlama alanları içeren grup
  - 3- Kalsiyum bağımlı olarak fosfolipid bağlayan Anneksin ailesi
- (201)

İnsan nörodejeneratif hastalıklarında olduğu gibi intrasellüler kalsiyum düzeyinin değişmesi yalnızca kalsiyum bağlayıcı proteinlerin fonksiyonunu değil aynı zamanda bu proteinlerin ekspresyonunu da değiştirir. Buradan bu proteinlerin hem normal fizyolojik fonksiyon gördükleri, hem de hastalık fenotipinde değişiklik yapabildikleri sonucuna ulaşılabilir (16).

S100 ailesinin hücredeki birçok önemli faaliyette rolü vardır:

- 1- Bazı S100 hedefi proteinler S100 izoformuna spesifik olarak modüle edilir, bazıları edilmez.
- 2- S100 modülasyonu birçok farklı hedef protein izoenzimini değiştirebilir.
- 3- S100 modülasyonu inhibitör ya da stimulatör etkide olabilir.
- 4- S100 ve kalmodulin sinerjistik ya da asinerjistik olarak aynı hücresel yolları düzenleyebilir.
- 5- Hücreler arası iletişim, hücre yapısı, hücre büyümesi, enerji metabolizması, kontraksiyon, sinyal üretimi gibi birçok yolağı etkileyebilirler (202).

S100 proteinlerinin hem çevresel hem de santral olabildiği ancak neredeyse santral sinir sistemine özel olduğu bulunmuştur (203).

S100 konsantrasyonları bölgeden bölgeye farklılık göstermekle birlikte beyaz cevherde gri cevhere göre daha yüksek oranda bulunmuştur (204). Santral sinir sisteminde S100 proteinleri birincil olarak glial yapılarda bulunmakta, astrositler, schwann hücreleri ve oligodendrositlerde sentezlenmektedir (205). İnsanda fetal dönemde kaudalden rostrale doğru gelişim mevcuttur, frontal korteks S100 proteinlerinin sentezlemeye başladığı son alandır (206).

Heterodimer yapı olan S100A8 ve S100A9 bu zamana kadar en iyi tanımlanmış ve insanda en çok eksprese edildiği bilinen üyelerdir. Yaklaşık ağırlıkları ortalama 10000 Da olan bu proteinlerin her ikisinin de makrofaj migrasyonunu inhibe ettiği bilinmektedir (207).

Hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda, hücre dışı S100 proteinlerinin öğrenme ve hafıza ile ilişkisi olabileceğini gösterilmiştir. İnsanlarda ise serum S100 protein düzeyleri nörofizyolojik performans ile ters orantılı olarak saptanmıştır (208). Karpiak ve arkadaşları S100 proteinlerine karşı antikor verilen farelerde, başka fareler ile işbirliği yeteneğinin azaldığını göstermişlerdir (209). Fazeli ve arkadaşları ise bu antikorların uzun dönem potansiyalizasyonu blokladığını göstermişlerdir (210). S100 protein blokajının hipokampal kesitlerde uzun dönem potansiyalizasyonu önlediği bulunmuştur (211). Bir çalışmada fare hipokampuslerine S100 proteinlerine karşı antikor verildiğinde, cAMP responsive elementi düzenleyen (CRE) gen ekspresyonu etkilenir. CRE geni ise uzun dönem potansiyalizasyonu etkiler, öğrenme bloke edilmiş olur (212). Uzun dönem potansiyalizasyon, hafıza süreçlerinin ana basamaklarından biri olarak kabul edilir ve bu bulgu aynı zamanda S100 proteinlerinin öğrenmede anahtar rol oynadığını gösterir.

Başka çalışmalarda ise S100B'nin Alzheimer Hastalığı ve Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromunun (AIDS) ilerlemesine katkıda bulunduğunu bulgulanmıştır (213—215). Gerlai ve arkadaşları artmış S100B ekspresyonunun hiperaktivite ile sonuçlandığını göstermiştir (216). S100A9 ise otizmlili bireylerde sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda otistik bireylerin belirti şiddeti ile S100A9 düzeyleri korele bulunmuştur (18). Değişen S100 gen ekspresyonunun Down Sendromunda da etkili olabileceği gösterilmiştir (217, 218).



Birçok S100 protein ailesi mensubunun, en çok olarak da S100A10 proteininin anksiyete ve depresyon ile yakın ilişkili olduğu bilinmektedir (219).

## GEREÇ VE YÖNTEM

### ÖRNEKLEM

#### **Olgu Grubu**

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine DEHB belirtileri ile başvuran hastalar araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir. Bu hastalar arasından DEHB tanısı alan, araştırmaya dahil olma kriterlerini karşılayan, 6–16 yaş arası, her iki cinsiyetten 30 çocuk ve ergen çalışmaya alınmıştır.

#### ***Olgu Grubu İçin Dahil Olma Kriterleri***

1. 6 ile 18 yaş arasında olması
2. Araştırmacının klinik değerlendirmesi, Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi – Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu – Versiyon 1.0 (ÇDŞG-ŞY) (220) ve DSM-5 (1) tanı kriterlerine göre sadece DEHB tanısını karşılıyor olması,
3. Hastaların ve ebeveynlerin araştırmacı ve merkez personeliyle yeterli biçimde iletişim kurabiliyor olması
4. Hastalar ve ebeveynler/yasal vasiler araştırmacı tarafından protokolün gerektirdiği klinik değerlendirmeler ve bütün test ve incelemeler için randevulara uyacakları konusunda güvenilir bulunması
5. Çalışmaya katılım öncesinde ebeveyn/velisinin ve hastanın kendisinin hastaya ait verileri kullanılmasına ilişkin yazılı olur vermiş olması

#### ***Olgu Grubu İçin Dışlama Kriterleri***

1. DSM-5' e göre DEHB dışında herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısının varlığı
2. Herhangi bir kronik bedensel rahatsızlığının olması ve/veya kronik bedensel bir rahatsızlık için ilaç kullanıyor olması
3. Son bir hafta içinde enfeksiyon tablosu veya herhangi bir ilaç kullanım öyküsünün olması
4. Son altı ay içinde herhangi bir psikotrop ilaç tedavisi almış olması

### **Kontrol Grubu**

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi epidemiyolojik alanından seçilmiş, 6—16 yaş arası, her iki cinsiyetten, herhangi bir psikiyatrik bozukluk için tanı ölçütlerini karşılamayan 30 sağlıklı çocuk ve ergenden oluşturulmuştur.

### ***Kontrol Grubu İçin Dahil Olma Kriterleri***

- 1- 6 ile 18 yaş arasında olması
- 2- Araştırmacının klinik değerlendirmesi, ÇDŞG-ŞY ve DSM-5 tanı kriterlerine göre herhangi bir ruhsal bozukluğunun bulunmaması
- 3- Hastaların ve ebeveynlerin araştırmacı ve merkez personeliyle yeterli biçimde iletişim kurabiliyor olması
- 4- Hastalar ve ebeveynler/yasal vasiler araştırmacı tarafından protokolün gerektirdiği klinik değerlendirmeler, bütün test ve incelemeler için randevulara uyacakları konusunda güvenilir bulunması
- 5- Çalışmaya katılım öncesinde ebeveyn/velisinin ve hastanın kendisinin hastaya ait verileri kullanılmasına ilişkin yazılı olur vermiş olması

### ***Kontrol Grubu İçin Dışlama Kriterleri:***

- 1- DSM-5' e göre herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısının varlığı

2. Herhangi bir kronik bedensel rahatsızlığının olması ve/veya kronik bedensel bir rahatsızlık için ilaç kullanıyor olması

3. Son bir hafta içinde enfeksiyon tablosu veya herhangi bir ilaç kullanım öyküsünün olması

4. Son altı ay içinde herhangi bir psikotrop ilaç tedavisi almış olması

## **YÖNTEM**

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniklerine DEHB belirtileri ile başvuran hastalar ile Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi epidemiyolojik alanından seçilmiş çocuk ve ergenlerden çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayıp çalışmaya katılmayı kabul edenler ebeveynleriyle birlikte klinik değerlendirme için davet edilmiştir. Bu aşamada tüm klinik değerlendirmeler, ÇDŞG-ŞY uygulaması konusunda eğitim almış olan görüşmeci tarafından sürdürülmüştür. Sosyodemografik veri formu her bir hasta için yüz yüze görüşme tekniğiyle araştırmacı tarafından doldurulmuştur. Olgu grubunda DEHB tanısı DSM-5 tanı ölçütlerine göre konmuştur. Olgu grubunda eştanı, kontrol grubunda herhangi bir ruhsal bozukluk olup olmadığının belirlenmesi için klinik değerlendirme yapılmıştır. Klinik görüşmede 6—16 yaş aralığındaki katılımcılara ÇDŞG-ŞY'ye göre yarı yapılandırılmış görüşme ve ÇDŞG-ŞY kapsamında yer almayan otizm spektrum bozuklukları, özgül öğrenme bozukluğu gibi bozukluklar için DSM-5 kriterleri kullanılarak tanılama yapılmış, gerektiğinde zihinsel yetersizliğin ayırt edilmesi için WISC-R/WAIS-R zeka testi uygulanmıştır. ÇDŞG-ŞY uygulamasına ve DSM-5'e dayalı klinik değerlendirmeye göre yalnızca DEHB tanısı alanlar olgu grubu olarak tanımlanmış, herhangi bir tanı almayanlar ise kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Ebeveynler tarafından doldurulan Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (221) araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir.

Araştırmaya katılan tüm çocuk ve ergenler ile aileleri Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesine uygun olacak şekilde çalışma hakkında bilgilendirilmiştir. Çalışmaya katılım ile ilgili yazılı onam hem ebeveynlerden hem de çocuk ve ergenlerden alınmıştır. Araştırma öncesi Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26.05.2015 tarihinde onam alınmış, araştırma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 2015 TPF014 sayılı kararı ile desteklenmiştir.

## **GEREÇLER**

### **Sosyodemografik Veri Formu**

Olguların sosyodemografik verilerinin belirlenebilmesi amacıyla tarafımızca düzenlenmiş olan bilgi formudur. Çalışmaya dahil edilen olgu ve kontrol grubundaki bireyler ve ebeveynlerine yüz yüze görüşme tekniğiyle uygulanmıştır. Form aracılığıyla çocuğa ait bilgiler (adı, soyadı doğum tarihi, okulu vb.) ile aileye ait bilgiler (ebeveynlerin yaşları, eğitim düzeyleri, meslekleri, vb.) öğrenilerek, sosyodemografik verilerin elde edilmesi amaçlanmıştır.

### **Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği**

Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği Turgay (1995) tarafından DSM-IV tanı kriterleri temel alınarak geliştirilmiştir (221). Dikkat eksikliğini sorgulayan 9, aşırı hareketliliği sorgulayan 6, dürtüselliği sorgulayan 3, Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu'nu sorgulayan 8 ve Davranım Bozukluğu'nu sorgulayan 15 maddeden oluşmaktadır. Her madde için 0=yok, 1=biraz, 2=fazla, 3=çok fazla seçenekleri bulunmaktadır. Ölçeğin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ercan ve ark. tarafından yapılmıştır (222).

### **Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi – Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu – Versiyon 1.0 (ÇDŞG – ŞY) [Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children – Kiddie-SADS-Present and Lifetime Version]**

Çocuk ve ergen yaş grubunun geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini saptama amacıyla Kaufman ve arkadaşları tarafından geliştirilen yarı yapılandırılmış bir tanı görüşmesidir ve geliştiren araştırmacılar geçerli ve güvenilir bir tanı ölçeği olduğunu bildirmişlerdir (220).

Anne-baba ve çocuğun ya da ergenin kendisiyle görüşme yoluyla uygulanır; ergenlerle çalışıldığında önce ergenin kendisiyle görüşülür ve en sonunda tüm kaynaklardan alınan

bilgiler doğrultusunda değerlendirme yapılır. Kaynaklardan elde edilen bilgiler arasında uyumsuzluk varsa klinisyen kendi klinik yargısını kullanır. Temel olarak DSM-III-R ve DSM-IV tanı ölçütlerine dayanmakta olup, uygulanırken şu bölümlerin tamamlanması gerekir:

**1. Yapılandırılmamış Başlangıç Görüşmesi:** Bu bölümde kişinin sosyodemografik bilgileri, sağlık durumu, şu anki yakınması, geçmişte aldığı psikiyatrik tedavilere ilişkin bilgilerle birlikte, çocuğun okuldaki durumu, hobileri, arkadaş ve aile ilişkileri gibi bilgiler edinilir.

**2. Tanı Amaçlı Tarama Görüşmesi:** Bu kısımda ÇDŞG-ŞY' de yer alan başlıca tanıların yaklaşık 200 adet temel belirtisi taranmaktadır. Her bir belirti için belli tarayıcı sorular ve değerlendirme ölçütlerinin yanı sıra her bir tanı için o bozukluğun dışlama ölçütleri bulunmaktadır. Eğer herhangi bir bozukluk dışlanamamışsa tarama görüşmesi tamamlandıktan sonra uygun ekler ile değerlendirilmelidir.

**3. Ek Tamamlayıcı Kontrol Listesi:** Tamamlanması gereken eklerin, şimdiki ve geçmişteki en ağır atakların zamanlarıyla birlikte not edildiği bölümdür.

**4. Tanı Ekleri:** ÇDŞG-ŞY'de "Duygulanım Bozuklukları", "Psikotik Bozukluklar", "Anksiyete Bozuklukları", "Davranış Bozuklukları", "Madde Kötüye Kullanımı ve Diğer Bozukluklar" olmak üzere beş tanı eki yer almaktadır. Her bir tanı için DSM-III-R ve DSM-IV tanı ölçütleri verilmiştir.

**5. Özet Yaşam Boyu Tanı Kontrol Listesi:** Bu liste tüm kaynaklardan elde edilen verilerin sentezlenmesini amaçlar.

**6. Çocuklar için Genel Değerlendirme Ölçeği:** Bu bölümde çocuğun değerlendirme anındaki işlevselliği belirlenir.

ÇDŞG-ŞY belirti şiddetini "yok", "eşik altı" ve "eşik" şeklinde derecelendirir. Tanı konulan bireylerde belirtilerin varlığı ile ilgili bilgi verirken, belirtilerin şiddetini değerlendirmez.

ÇDŞG-ŞY Türkçe çeviri ve geri çevirisi, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Gökler ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (223).

## **Katılımcıların Beden Ölçümlerinin Belirlenmesi**

Ölçümler aynı ekip tarafından, çocukların üst giysileri ve ayakkabıları çıkartılarak, aynı tartı aleti ve boy-ölçer kullanılarak gerçekleştirildi. Alınan ağırlık ve boy ölçümleri kullanılarak her çocuğun vücut kitle indeksi [ $VKI=Ağırlık/boy^2$  (kg/m<sup>2</sup>)] formülü kullanılarak hesaplandı. Ayrıca her çocuğun yaşa göre vücut ağırlığı, yaşa göre boyu ve yaşa göre VKİ z skorları Neyzi standartlarına göre LMS yöntemi ile hesaplandı (224).

### **Kan Numunelerinin Ayrılması ve Saklanması**

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılardan sabah 8.30—10.30 saatleri arasında, 12 saatlik açlık sonrası antekübital venden 2 adet sarı kapaklı jelli vakumlu biyokimya ve 1 adet mor kapaklı EDTA bulunan tüpe yaklaşık 20 cc kan alınarak, kanlar alındıktan hemen sonra örnekler Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarlarına standart metodolojiler kullanılarak çalışılmak üzere ulaştırıldı. Mor kapaklı EDTA tüpüne alınan venöz tam kan örneğinden hemogram ölçümü yapıldı. Vakumlu jelli tüpe alınan kanlar 5000 devir hızında 3' santrifüj edildi ve serumları 2—3 kısım halinde eppendorf tüplerine ayrıldı. Hastalardan elde edilen serum örneğinden aynı gün Asparatat aminotranseraz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT), Laktat dehidrogenaz (LDH), kan üre azotu (BUN), kreatinin, açlık kan glukozu, total kolesterol, HDL kolesterol, VLDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri bakıldı. Ölçülen analitlerin ölçüm yöntemleri ve ölçümde kullanılan cihazlar Tablo 1 ' de gösterilmiştir.

### Serum AGEs, esRAGE, S100A9 Düzeylerinin Belirlenmesi

Serumda AGEs, esRAGE ve S100A9 ölçümleri için serumlar analiz gününe kadar -20 °C'de derin dondurucuda saklandı. Human advanced glycation end products (AGES) ELISA Kit (MyBioSource, USA), Human Receptor for advanced glycation end products, Human esRAGE (Endogenous secretory receptor for Advanced Glycation End Product) ELISA Kit (MyBioSource, USA), Human S100 calcium binding protein A9/calgranulin B, S100A9 ELISA Kit (Elabscience, USA) kitleri ile yapılan çalışmada öncelikle toplanan bütün örnekler ve kitler oda sıcaklığına getirildi. Çalışmada kullanılan kitlerin standart ve kimyasalları hazırlandıktan sonra plakta bulunan kuyucuklara standart ve örnekler konuldu. Ardından prospektüste anlatılan adımlar izlenerek örneklerin AGEs, esRAGE ve S100A9 konsantrasyonlarına göre renklendirilmesi sağlandı. Renk oluşumu gözlemlendikten sonra 450 nanometrede (nm.) Kayto RT – 2100c Microplate reader kullanılarak kuyucukların absorbans değerleri okundu ve sonuçların çıktısı alındı. Bulunan serum absorbans değerleri kullanılarak konsantrasyonlar hesaplandı. Bulunan değerler AGEs, esRAGE ve S100A9 için sırası ile ng/ml, pg/ml ve ng/ml şeklindedir.

Tablo 1. Biyokimyasal verilerin ölçüm yöntemleri ve kullanılan cihazlar

Analit	Analiz Örneği	Ölçüm Yöntemi	Kullanılan Cihaz
AST	Serum	Enzimatik, Fotometrik	Roche, Cobas 8000 c 702 Modüler Analizör, Mannheim Almanya
ALT	Serum	Enzimatik, Fotometrik	Roche, Cobas 8000 c 702 Modüler Analizör, Mannheim Almanya
LDH	Serum	Fotometrik	Roche, Cobas 8000 c 702 Modüler Analizör, Mannheim Almanya
Üre	Serum	Enzimatik-Fotometrik	Roche, Cobas 8000 c 702 Modüler Analizör, Mannheim Almanya
Üre Azotu (BUN)	Serum	Hesaplamalı test*	Roche, Cobas 8000 c 702 Modüler Analizör, Mannheim Almanya
Kreatinin	Serum	Jaffe - Kolorimetrik	Roche, Cobas 8000 c 702 Modüler Analizör, Mannheim Almanya
Glukoz	Serum	Fotometrik	Roche, Cobas 8000 c 702 Modüler Analizör, Mannheim Almanya
Total	Serum	Enzimatik, Kolorimetrik	Roche, Cobas 8000 c 702 Modüler



Kolesterol			Analizör, Mannheim Almanya
HDL Kolesterol	Serum	Enzimatik,Kolorimetrik	Roche, Cobas 8000 c 702 Modüler Analizör, Mannheim Almanya
VLDL Kolesterol	Serum	Enzimatik,Kolorimetrik	Roche, Cobas 8000 c 702 Modüler Analizör, Mannheim Almanya
Trigliserid	Serum	Enzimatik, Kolorimetrik	Roche, Cobas 8000 c 702 Modüler Analizör, Mannheim Almanya
Hemogram	Tam Kan	Siyanürsüz - Fotometrik	Siemens, Advia 2120i, Erlangen, Germany

### Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

İstatistiksel değerlendirmeler “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0” 22.0 paket programında yapılmıştır. Kategorik olan verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi ( $X^2$ ) kullanılmış, 2x2 düzenlerde gözlenen değerler arasında 25’ten küçük değer olduğunda Yates süreklilik düzeltmesi ve beklenen değerlerin %20’den fazlasının 5’ten küçük olması durumunda Fisher’in kesin testi uygulanmıştır. Elde edilen sürekli değişkenlerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda sürekli değişkenlerin normal dağılım göstermesi durumunda Student t testi, normal dağılım göstermediğinde ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin incelenmesinde Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. İki grup arasında saptanan farklılıkların klinik anlamlılığını ortaya koymak için Cohen's d formülüyle etki büyüklüğü hesaplanmıştır.

Analizlerde %95 güven aralığında anlamlılık değeri  $p<0.05$  olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Olgu grubu komorbid ruhsal bozukluğu olmaksızın DEHB tanısı almış 30 çocuktan, kontrol grubu 30 sağlıklı gönüllü çocuktan oluşmuştur.

### KATILIMCILARIN DEMOGRAFİK VERİLERİ

#### Cinsiyet

Olgu grubunun %23,3' ü (n=7) kız, %76,7' si (n=23) erkek, kontrol grubunun %46,7' si (n=14) kız, %53,3' ü (n=16) erkektir. Olgu grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p>0,05$ ) (Tablo 2).

Tablo 2. Olgu ve kontrol grubundaki çocukların cinsiyetleri

Cinsiyet*	Olgu		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Erkek	23	76,7	16	53,3	39	65,0
Kız	7	23,3	14	46,7	21	35,0
Toplam	30	100,0	30	100,0	60	100,0
$\chi^2=2,637$ SD=1 p=0,104						

\* $\chi^2$  testi, Yates süreklilik düzeltmesi yapılmıştır.  $p < 0,05$  anlamlıdır.

#### Yaş

Olgu grubunun yaş ortalaması  $10,53 \pm 3,01$  (6—16) yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise  $11,23 \pm 3,29$  (6—16) yıldır. Yaş açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ) (Tablo 3).

#### Eğitim Düzeyi ve Eğitim Süresi

Çalışmadaki tüm çocuklar okula devam etmektedir. Olgu grubunun eğitim süresi ortalaması  $5,23 \pm 3,03$  (1—12) yıl, kontrol grubunun eğitim süresi ortalaması  $6,53 \pm 3,24$  (1—

12) yıldır. Olgu grubu ile kontrol grubu arasında eğitim süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ) (Tablo 3).

Tablo 3. Olgu ve kontrol grubundaki çocukların yaş ve eğitim süreleri

	Olgu (n=30)	Kontrol (n=30)	Toplam (n=60)	t	p
	Ort + SS	Ort + SS	Ort + SS		
*Çocuk yaşı	10,53±3,01	11,23±3,29	10,88±3,15	-0,858	0,394
*Çocuk eğitim süresi	5,23±3,03	6,53±3,24	5,88±3,18	-1,602	0,115

\* Student t testi kullanılmıştır.  $p < 0,05$  anlamlıdır.

Olgu ve kontrol gruplarındaki çocukların eğitim durumlarına ilişkin veriler Tablo 4'te gösterilmiştir. İki grup arasında çocukların eğitim durumu açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).

Tablo 4. Olgu ve kontrol grubundaki çocukların eğitim durumları

Çocuk Eğitimi*	Olgu		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Anaokulu	2	6,7	3	10,0	5	8,3
İlkokul	13	43,3	10	33,3	23	38,3
Ortaokul	11	36,7	12	40,0	23	38,3
Lise	4	13,3	5	16,7	9	15,0
<b>Toplam</b>	30	100,0	30	100,0	60	100,0

$\chi^2 = 0,746$  SD = 3 p = 0,862

\* $\chi^2$  testi, Yates süreklilik düzeltmesi yapılmıştır.  $p < 0,05$  anlamlıdır.

## Perinatal Özellikler

Tüm katılımcılar için prenatal dönemde sigara maruziyeti öyküsü sorgulanmıştır. Olgu grubundaki çocukların %76,7'sinin (n=23) annesinin gebelikte sigara içmediği veya dumana maruz kalmadığı, %13,3'ünün (n=4) annesinin gebeliğinde sigara içmediği ancak sigara dumanına süreğen olarak maruz kaldığı, %6,7'sinin (n=2) annesinin gebelik sürecinde günde beş adetten fazla sigara kullandığı, %3,3'ünün (n=1) annesinin ise gebelik döneminde günde 1—5 arasında sigara kullandığı saptanmıştır. Kontrol grubundaki çocukların annelerinin %60,0'ının (n=18) gebelikte sigara içmediği veya dumana maruz kalmadığı, %30,0'unun (n=9) gebelik döneminde sigara içmediği ancak sigara dumanına süreğen olarak maruz kaldığı, %10,0'unun (n=3) gebelik boyunca günde 1—5 adet arası sigara kullandığı, hiçbir annenin gebelik döneminde günde beş adetten fazla sigara kullanmadığı bulunmuştur. Gruplar arasında prenatal sigara maruziyeti açısından anlamlı farklılık yoktur ( $p > 0,05$ ) (Tablo 5).

Tablo 5. Katılımcıların perinatal özellikleri

	Olgu		Kontrol		Toplam	
	%	n	%	%	n	%
<b>Prenatal Sigara Maruziyeti*</b>						
Yok	23	76,7	18	60,0	41	68,3
Pasif maruziyet	4	13,3	9	30,0	13	21,7
Günde 1-5 adet sigara	1	3,3	3	10,0	4	6,7
Günde 5 adetten fazla sigara	2	6,7	0	0	2	3,3
Toplam	30	100,0	30	100,0	60	100,0
$\chi^2 = 5,533$ SD = 3 p = 0,137						
<b>Doğum Şekli*</b>						
NSVY	13	43,3	15	50,0	28	46,7
C/S	17	56,7	15	50,0	32	53,3
Toplam	30	100,0	30	100,0	60	100,0

$\chi^2 = 0,268$ SD = 1 p = 0,605						
<b>Prematürite*</b>						
Var	6	20,0	6	20,0	12	20,0
Yok	24	80,0	24	80,0	48	80,0
Toplam	30	100,0	30	100,0	60	100,0
$\chi^2 = 0,000$ SD = 1 p = 1,000						

\* $\chi^2$  testi, Yates süreklilik düzeltmesi yapılmıştır. p < 0,05 anlamlıdır.

Olgu grubundaki çocukların %43,3'ünün (n=13) normal spontan vajinal yolla, % 56,7'sinin (n=17) sezaryan doğumla, kontrol grubu örnekleminin %50,0'sinin (n=15) normal spontan vajinal yolla, diğer yarısının ise sezaryan doğumla doğdukları belirlenmiştir. İki grup arasında doğum şekilleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p > 0,05) (Tablo 5).

Tüm örnekleme postmatür (42. gebelik hatasından sonra) doğan herhangi bir katılımcı yoktur. Prematür doğum öyküsü her iki grupta eşit oranda (n=6, %20,0) belirlenmiştir (p > 0,05) (Tablo 5).

#### **Anne ve Babaların Yaş Ortalamaları**

Olgu grubundaki çocukların annelerinin yaş ortalaması  $35,66 \pm 3,89$  (29—42) yıl, babalarının yaş ortalaması  $40,0 \pm 4,52$  (30—50) yıl olarak bulunurken; kontrol grubundaki çocukların annelerinin yaş ortalaması  $36,03 \pm 5,84$  (26—49) yıl, babalarının yaş ortalaması  $40,43 \pm 6,27$  (30—56) yıl olarak bulunmuştur. Gruplar arasında anne ve babaların yaş ortalamaları açısından anlamlı farklılık yoktur (p > 0,05) (Tablo 6).

Tablo 6. Olgu ve kontrol grubundaki anne-babaların yaşları

	<b>Olgu (n=30)</b>	<b>Kontrol (n=30)</b>	<b>Toplam (n=60)</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
	<b>Ort + SS</b>	<b>Ort + SS</b>	<b>Ort + SS</b>		

<b>Anne yaşı*</b>	35,66±3,89	36,03±5,84	35,85±4,92	-0,286	0,776
<b>Baba yaşı*</b>	40,0±4,52	40,43±6,27	40,21±5,43	-0,307	0,760

\*Student t testi kullanılmıştır.  $p < 0,05$  anlamlıdır.

### **Anne ve Babaların Eğitim Düzeyleri**

Olgu grubundaki çocukların annelerinin %26,7'si (n=8) ilkokul mezunu, %20,0'si (n=6) ortaokul mezunu, %20,0'si (n=6) lise mezunu, %30,0'u (n=9) yüksekokul mezunudur. Olgu grubunda sadece bir (%3,3) çocuğun annesi okuryazar değildir. Kontrol grubundaki çocukların annelerinin %40,0'ı (n=12) ilkokul mezunu, %40,0'ı (n=12) lise mezunu, %20,0'si (n=6) yüksekokul mezunudur. Kontrol grubundaki çocukların anneleri arasında ortaokul düzeyinde eğitim almış olan yoktur. İki grup arasında annelerin eğitim düzeyi açısından anlamlı farklılık yoktur ( $p > 0,05$ ) (Tablo 7).

Olgu grubundaki çocukların babalarının %50,0'si (n=15) ilkokul mezunu, %3,3'ü (n=1) ortaokul mezunu, %10,0'u (n=3) lise mezunu, %36,7'si (n=11) yüksekokul mezunudur. Kontrol grubundaki çocukların babalarının %20,0'si (n=6) ilkokul, % 23,3'ü (n=7) ortaokul, %26,7'si (n=8) lise, %30,0'u (n=9) yüksekokul mezunudur. Olgu ve kontrol grupları arasında babaların eğitim düzeyi açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ) (Tablo 7).

Tablo 7. Ebeveynlerin eğitim düzeyleri

	<b>Olgu</b>		<b>Kontrol</b>		<b>Toplam</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Anne Eğitimi*</b>						
Ortaokul/altı	15	50,0	12	40,0	27	45,0
Lise/üstü	15	50,0	18	60,0	33	55,0
Toplam	30	100,0	30	100,0	60	100,0

$\chi^2 = 0,269$ SD = 1 p = 0,604						
<b>Baba Eğitimi*</b>						
Ortaokul/altı	16	53,3	13	43,3	29	48,3
Lise/üstü	14	46,7	17	56,7	31	51,7
Toplam	30	100,0	30	100,0	60	100,0
$\chi^2 = 0,267$ SD = 1 p = 0,605						

\* $\chi^2$  testi, Yates süreklilik düzeltmesi yapılmıştır. p < 0,05 anlamlıdır.

### **Anne ve Babaların Çalışma Durumları**

Olgu grubundaki çocukların annelerinin %40,0'inin (n=12), kontrol grubundaki çocukların annelerinin %46,7'sinin (n=14) çalıştığı saptanmıştır. Olgu grubundaki çocukların babalarının %96,7'sinin (n=29) çalıştığı, yalnızca bir babanın (%3,3) çalışmadığı, kontrol grubundaki çocukların babalarının %90,0'inin (n=27) çalıştığı, üç çocuğun babasının (%10,0) çalışmadığı belirlenmiştir. Olgu ve kontrol grubu arasında ebeveynlerin çalışma durumları açısından istatistiksel bir fark saptanmamıştır (p > 0,05) (Tablo 8).

Tablo 8. Anne-babaların çalışma durumları

	<b>Olgu</b>		<b>Kontrol</b>		<b>Toplam</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Annenin İş Durumu*</b>						
Çalışıyor	12	40,0	14	46,7	26	44,3

Çalışmıyor	18	60,0	16	53,3	34	55,7
Toplam	30	100,0	30	100,0	60	100,0
$\chi^2 = 0,068$ SD= 1 p = 0,794						
<b>Babann İş Durumu**</b>						
Çalışıyor	29	96,7	27	90,0	56	93,3
Çalışmıyor	1	3,3	3	10,0	4	6,7
Toplam	30	100,0	30	100,0	60	100,0
p=0,612						

\* $\chi^2$  testi, Yates süreklilik düzeltmesi yapılmıştır. p < 0,05 anlamlıdır.

\*\*Fisher'in kesin testi yapılmıştır.

### Ailedeki Toplam Çocuk Sayısı ve Doğum Sırası

Olgu grubundaki çocukların ailelerinde ortalama çocuk sayısı  $2,23 \pm 1,04$  (1—7) iken kontrol grubunda ortalama çocuk sayısı  $2,30 \pm 0,87$  (1—4) olarak bulunmuştur. Olgu ve kontrol grupları ailedeki çocuk sayısı açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulunmuştur (p > 0,05) ( Tablo 9).

Tablo 9. Olgu ve kontrol grubundaki çocukların ailelerinde toplam çocuk sayısı

	Olgu (n=30)	Kontrol (n=30)	Toplam (n=60)	z	MWU	p
	Ortanca (ÇAA)**	Ortanca (ÇAA)	Ortanca (ÇAA)			
<b>Çocuk sayısı*</b>	2 (2—2)	2 (2—3)	2 (2—3)	-0,927	393,0	0,354

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

\*\*ÇAA=Çeyrekler arası aralık



Katılımcıların doğum sırasına ait veriler Tablo 10'da gösterilmiştir. Hem olgu (n=16, %53,3), hem de kontrol grubundaki (n=14, %46,7) çocukların çoğu ailenin en büyük çocuğudur. Olgu grubu ile kontrol grubu arasında doğum sırası açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ) (Tablo 10).

Tablo 10. Olgu ve kontrol grubundaki çocukların doğum sıraları

Doğum sırası*	Olgu		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Tek	3	10,0	6	20,0	9	15,0
En büyük	16	53,3	14	46,7	30	50,0
Ortanca	2	6,7	2	6,7	4	6,7
En küçük	9	30,0	8	26,7	17	28,3
Toplam	31	100,0	31	100,0	62	100,0
$\chi^2 = 1,192$ SD = 3 p = 0,755						

\* $\chi^2$  testi uygulanmıştır.  $p < 0,05$  anlamlıdır.

### Aile Yapısı

Olgu grubunun %86,7'sinin (n=26) çekirdek aile yapısına sahip olduğu, yalnızca bir çocuğun geniş ailede yaşadığı (%3,3), üç çocuğun (%10,0) ebeveynlerinin boşanmış olduğu ya da ayrı yaşadığı bulunmuştur. Kontrol grubundaki çocukların ise %80,0'inin (n=24) çekirdek ailede, üç çocuğun (%10,0) geniş aile ortamında yaşadığı, üç çocuğun ise (%10,0) ebeveynlerinin boşanmış oldukları saptanmıştır. Olgu grubu ile kontrol grubundaki katılımcıların aile yapıları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ) (Tablo 11).

Tablo 11. Olgu ve kontrol grubundaki çocukların aile yapıları

	Olgu	Kontrol	Toplam

<b>Aile Yapısı*</b>	n	%	n	%	n	%
Çekirdek	26	86,7	24	80,0	50	83,3
Geniş	1	3,3	3	10,0	4	6,7
Parçalanmış	3	10,0	3	10,0	6	10,0
Toplam	30	100,0	30	100,0	60	100,0
$\chi^2 = 1,080$ SD = 2 p = 0,583						

\* $\chi^2$  testi uygulanmıştır. p < 0,05 anlamlıdır.

### **Ailenin Gelir Düzeyi**

Aylık gelir düzeyi ailenin belirlemesi esas alınarak 1000 ₺' den az, 1000—3000 ₺ arası, 3000 ₺' den fazla olarak gruplandırılmıştır. Olgu grubundaki çocukların %10,0'unun (n=3) ailesinin gelir düzeyi 1000 ₺'dan az, %53,3'ünün (n=16) 1000—3000 ₺ arası, %36,7'sinin (n=11) 3000 ₺'dan fazla olarak saptanmıştır. Kontrol grubundaki katılımcıların ise %3,3'ünün (n=1) ailesinin gelir düzeyi 1000 ₺'dan az, % 33,3'ünün (n=10) ailesinin aylık gelir düzeyi 1000—3000 ₺ arasında, %63,3'ünün (n=19) 3000 ₺'dan fazla olduğu bulunmuştur. Olgu ve kontrol grupları ailelerinin aylık gelir düzeyleri açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p > 0,05) (Tablo 12).

Tablo 12. Olgu ve kontrol grubundaki çocukların ailelerinin aylık gelir düzeyi

<b>Gelir düzeyi*</b>	<b>Olgu</b>		<b>Kontrol</b>		<b>Toplam</b>	
	n	%	n	%	n	%
1000 ₺' den az	3	10,0	1	3,3	4	6,7
1000—3000 ₺ arası	16	53,3	10	33,3	26	43,3
3000 ₺'dan fazla	11	36,7	19	63,3	30	50,0
Toplam	30	100,0	30	100,0	60	100,0
$\chi^2 = 4,518$ SD = 2 p = 0,104						

\* $\chi^2$  testi uygulanmıştır. p < 0,05 anlamlıdır.

### Yaşam Yeri

Olgu grubundaki çocuk ve ergenlerin yaşadıkları yere göre değerlendirilmesi sonucu %63,3'ünün (n=19) il merkezinde, %16,7'sinin (n=5) ilçede, %16,7'sinin (n=5) kasabada ve %3,3'ünün (n=1) köyde yaşadığı bulunmuştur. Kontrol grubunda ise il merkezinde yaşama oranı %73,3 (n=22), ilçede yaşama oranı % 16,7 (n=5), kasabada yaşama oranı ise %10,0 (n=3) olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda köyde yaşayan çocuk bulunmamaktadır. Yaşanan yer açısından olgu ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p > 0,05) (Tablo 13).

Tablo 13. Yaşadıkları yerlere göre olgu ve kontrol grubundaki çocukların dağılımı

Yaşam Yeri*	Olgu		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
İl merkezi	19	63,3	22	73,3	41	68,3
Köy/Kasaba/İlçe	11	36,7	8	26,7	19	31,7
Toplam	30	100,0	30	100,0	60	100,0
$\chi^2 = 0,308$ SD = 2 p = 0,579						

\* $\chi^2$  testi, Yates süreklilik düzeltmesi yapılmıştır. p < 0,05 anlamlıdır.

### Ailelerin Fiziksel ya da Ruhsal Hastalık Öyküsü ve Ailede DEHB Varlığı

Birinci derece yakınlarıdaki fiziksel hastalık tanı oranı olgu grubunda %43,3 (n=13), kontrol grubunda %33,3 (n=10) olarak bulunmuştur. Hem olgu hem de kontrol grubundaki çocukların birinci derece akrabalarında ruhsal bozukluk tanısının olma oranı %40,0 (n=12, n=12) olarak saptanmıştır. Birinci derece akrabalarındaki tanı konmuş ruhsal bozukluklar Tablo 14'te gösterilmiştir. Birinci derece yakınlarıdaki fiziksel ve ruhsal hastalık

mevcudiyeti açısından olgu ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ) (Tablo 15).

Olgu grubundaki çocukların birinci derece akrabalarının en az birinde şu anda ya da yaşam boyu herhangi bir psikotrop ilaç kullanım oranı % 30,0 (n=9) iken, kontrol grubunda ise % 43,3 (n=13) olarak saptanmıştır. İki grup birinci derece yakınlarının psikotrop ilaç kullanma oranları açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 15).

Tablo 14. Katılımcıların birinci derece akrabalarındaki ruhsal bozukluklar

<b>Birinci Derece Akrabalardaki Ruhsal Bozukluk Tanımları</b>	<b>Olgu</b>		<b>Kontrol</b>		<b>Toplam</b>	
	n	%	n	%	n	%
Depresyon	5	60,0	6	20,0	11	18,3
Anksiyete Bozukluğu	3	16,7	3	10,0	6	10,0
Depresyon+ Anksiyete Bozukluğu	2	10,0	1	3,3	2	3,3
Psikotik bozukluk	1	6,7	0	0	2	3,3
Bipolar bozukluk	1	3,3	1	3,3	2	3,3

OKB	0	3,3	1	3,3	1	1,7
Toplam	12	100,0	12	100,0	24	100,0

Tablo 15. Olgu ve kontrol gruplarındaki çocukların birinci derece akrabalarında fiziksel ve ruhsal hastalık tanısı varlığı, yaşam boyu psikotrop ilaç kullanımı

	Olgu		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
<b>Fiziksel hastalık*</b>						
Var	13	43,3	10	33,3	23	38,3
Yok	17	56,7	20	66,7	37	61,7
Toplam	30	100,0	30	100,0	60	100,0
$\chi^2 = 0,282$ SD = 1 p = 0,595						
<b>Ruhsal hastalık*</b>						
Var	12	40,0	12	40,0	24	40,0
Yok	18	60,0	18	60,0	36	60,0
Toplam	30	100,0	30	100,0	60	100,0
$\chi^2 = 0,000$ SD = 1 p = 1,000						
<b>Psikotrop ilaç kullanımı*</b>						
Var	9	30,0	13	43,3	22	36,7
Yok	21	70,0	17	56,7	38	73,3
Toplam	30	100,0	30	100,0	60	100,0
$\chi^2 = 0,646$ SD = 1 p = 0,424						

\* $\chi^2$  testi, Yates süreklilik düzeltmesi yapılmıştır. p < 0,05 anlamlıdır.

Her iki gruptaki çocukların ebeveynleriyle yapılan görüşmede ailede DEHB tanısı almış bireyler olup olmadığı sorgulanmıştır. Olgu grubundaki çocukların %16,7'sinin (n=5), kontrol grubundaki çocukların ise %10,0'unun (n=3) DEHB tanısı almış olan bir akrabaya

sahip olduğu belirlenmiştir. İki grup arasında birinci derece akrabalarında DEHB tanısı varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 16).

Tablo 16. Birinci derece akrabalarında DEHB tanısı varlığı açısından olgu ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

Birinci Derece Akrabalarda DEHB*	Olgu		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Var	5	16,7	3	10,0	8	13,3
Yok	25	83,3	27	90,0	52	86,7
Toplam	30	100,0	30	100,0	60	100,0
p = 0,706						

\*Fisher'in kesin testi uygulanmıştır.  $p < 0,05$  anlamlıdır.

### Ders Başarısı

Çalışmaya dahil edilen çocukların ders başarıları bir önceki dönem karnelerindeki not ortalaması temel alınarak değerlendirilmiş, ortalama 0—44 puan arası çok zayıf, 45—54 puan aralığı zayıf, 55—69 puan aralığı orta, 70—84 puan aralığı iyi, 85—100 puan aralığı ise çok iyi ders başarıları olarak tanımlanmıştır. Olgu grubundaki çocukların ders başarıları dağılımları, %10,0 (n=3) çok iyi, %23,3 (n=7) iyi, %40,0 (n=12) orta, %13,3 (n=4) zayıf ve %13,3 (n=4) oranında çok zayıf olduğu bulunmuştur. Kontrol grubundaki çocuk ve ergenlerin ders başarıları açısından dağılım oranları ise %70,0 (n=21) çok iyi, %13,3 (n=4) iyi, %16,7 (n=5) orta olarak bulunmuş, bu grupta ders başarıları zayıf ya da çok zayıf olan katılımcı olmadığı belirlenmiştir. Olgu ve kontrol grupları ders başarıları açısından kıyaslandıklarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p < 0.001$ ) (Tablo 17). Olgu grubunda ders başarıları "çok iyi" olarak belirlenen çocukların oranı, kontrol grubuna göre daha düşüktür ( $\chi^2 = 20,069$ ,  $SD = 1$ ,  $p < 0,001$ ).

Tablo 17. Çalışmada değerlendirilen çocukların ders başarı durumları

Ders başarısı*	Olgu		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Çok İyi	3	10,0	21	70,0	24	40,0
İyi	7	23,3	4	13,3	11	18,3
Orta	12	40,0	5	16,7	17	28,3
Zayıf	4	13,3	0	0	4	6,7
Çok Zayıf	4	13,3	0	0	4	6,7
Toplam	30	100,0	30	100,0	60	100,0
$\chi^2 = 25,201$ SD = 4 <b>p &lt; 0,001</b>						

\* $\chi^2$  testi yapılmıştır. p < 0,05 anlamlıdır.

## ÇOCUKLARIN BEDEN ÖLÇÜM DEĞERLERİ

Çalışmaya dahil edilen tüm çocukların, boyları, vücut ağırlıkları, vücut kitle indeksleri (VKİ) ölçülmüş; yaşa göre boy, yaşa göre vücut ağırlığı, yaşa göre VKİ değerleri hesaplanmıştır.

Olgu grubunun boy ortalaması  $141,56 \pm 17,14$  (117—184) cm iken, kontrol grubunun boy ortalaması  $145,03 \pm 17,12$  (110—179) cm olarak bulunmuştur. Olgu grubu ile kontrol grubu arasında boy uzunlukları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 18).

Olgu grubundaki çocukların yaşlarına göre boylarının ortalaması  $0,071 \pm 1,31$  (-1,98—3,0) ss, kontrol grubundaki çocukların yaşlarına göre boylarının ortalaması  $-0,037 \pm 1,31$  (-2,39—2,24) ss olarak bulunmuştur. Olgu grubu ile kontrol grubundaki çocukların yaşlarına göre boyları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p>0,05) (Tablo 18).

Olgu grubundaki çocukların vücut ağırlığı ortalaması  $39,86 \pm 17,95$  (17,0—86,0) kg, kontrol grubundaki çocukların ortalama vücut ağırlıkları ise  $41,72 \pm 15,18$  (19,5—80,0) kg olarak bulunmuştur. Olgu grubu ile kontrol grubu arasında vücut

ağırlıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 18).

Olgu grubundaki çocukların yaşlarına göre vücut ağırlıklarının ortalaması  $0,139 \pm 1,40$  (-2,25–2,88) ss, kontrol grubundaki çocukların yaşlarına göre vücut ağırlıklarının ortalaması  $-0,097 \pm 1,09$  (-2,02–1,95) ss olarak bulunmuştur. Olgu grubu ile kontrol grubundaki çocukların yaşlarına göre kiloları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 18).

Olgu grubundaki çocukların beden kitle indeksleri ortalaması  $18,90 \pm 4,31$  (12,24–27,55)  $\text{kg/m}^2$ , kontrol grubundaki çocukların beden kitle indeksi ortalamaları  $19,15 \pm 3,46$  (12,78–25,91)  $\text{kg/m}^2$  bulunmuştur. Olgu grubu ile kontrol grubu arasında vücut kitle indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 18).

Olgu grubundaki çocukların yaşlarına göre vücut kitle indekslerinin ortalaması  $0,085 \pm 1,46$  (-3,32–2,83) ss, kontrol grubundaki çocukların yaşlarına göre vücut kitle indekslerinin ortalaması  $0,159 \pm 1,13$  (-2,17–2,67) ss olarak bulunmuştur. Olgu grubu ile kontrol grubundaki çocukların yaşlarına göre vücut kitle indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 18).

Tablo 18. Çalışmadaki çocukların beden ölçüm değerleri

	Olgu (n=30)	Kontrol (n=30)	Toplam (n=60)	t	p
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS		
<b>Boy*</b>	141,56±17,14	145,03±17,12	143,30±17,40	-0,769	0,445
<b>Yaşa göre boy*</b>	0,071±1,31	-0,037±1,31	0,017±1,30	0,320	0,750
<b>Vücut ağırlığı*</b>	39,86±17,95	41,72±15,18	40,79± 16,50	-0,434	0,666
<b>Yaşa göre vücut ağırlığı*</b>	0,139±1,40	0,097±1,09	0,118±1,25	0,128	0,899
<b>Beden kitle indeksi*</b>	18,90±4,31	19,15±3,46	19,02±3,88	-0,254	0,800
<b>Yaşa göre beden</b>	0,085±1,46	0,159±1,13	0,122±1,29	-0,218	0,828



<b>kitle indeksi*</b>					
-----------------------	--	--	--	--	--

\*Student t testi yapılmıştır.  $p < 0,05$  anlamlıdır.

### **OLGU GRUBUNUN KLİNİK ÖZELLİKLERİ**

Olgu grubunun %40,0'ında (n=12) dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm, %10,0'unda (n=3) aşırı hareketliliğin/dürtüselliğin baskın olduğu görünüm, %50,0'sinde (n=15) ise bileşik görünüm olduğu belirlenmiştir (Tablo 19). Olgu grubundaki çocuk ve ergenlerin %40,0'ının (n=12) daha önceden DEHB tanısı aldığı ve bu tanı sebebi ile geçmişte ilaç kullanmış olduğu, en az altı aydır ise ilaç almadığı saptanmıştır.

Tablo 19. Olgu grubunun klinik özellikleri

	n	%
Dikkatsizliğin Baskın Olduğu Görünüm	12	40,0
Aşırı Hareketliliğin/Dürtüselliğin Baskın Olduğu Görünüm	3	10,0
Bileşik Görünüm	15	50,0
Toplam	30	100,0

### **KATILIMCILARIN ÇOCUK VE ERGENLERDE YIKICI DAVRANIM BOZUKLUKLARI İÇİN DSM-IV'E DAYALI TARAMA VE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Çalışmaya katılan tüm çocuk ve ergenlerin ebeveynlerine ölçek verilmiş, verilmiş, kontrol grubundaki çocukların ikisinin ölçeği babası tarafından tamamlanırken, geri kalan 68 çocuğun ölçeği anneler tarafından doldurulmuştur. Her bir madde için işaretlenen puanların toplanması ile alt alanların puanları belirlenmiştir.

Olgu ve kontrol gruplarındaki katılımcılar Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği uygulanmasında her iki grup için de dikkat eksikliği, Hiperaktivite, KOKGB ve DB alt alanları için aldıkları puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,001$ ) (Tablo 20).

Tablo 20. Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeğine göre Katılımcıların Durumları

Puan*	Olgu (n=30)	Kontrol (n=30)	Toplam (n=60)	z	MWU	p
	Ortanca (ÇAA)	Ortanca (ÇAA)	Ortanca (ÇAA)			
Dikkat Eksikliği	18,0 (15,0—21,5)	3,0 (1,75—6,0)	8,0 (3,0—18,0)	-6,599	4,5	<0,001
Hiperaktivite	17,0 (13,0—22,0)	4,0 (1,0—5,0)	8,5 (4,0—17,0)	-6,428	16,0	<0,001
Karşıt Olma - Karşıt Gelme Bozukluğu	6,0 (4,0—9,0)	0,0 (0,0—3,0)	3,5 (0—6,0)	-5,293	97,5	<0,001
Davranım Bozukluğu	0,0 (0,0—1,0)	0 (0,0—0,0)	0 (0—0,75)	-3,754	257,5	<0,001

\* Mann Whitney U testi kullanılmıştır.  $P<0,05$  anlamlıdır.

## BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE İLİŞKİN BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen tüm çocuk ve ergenlerin AST, ALT, LDH, Kolesterol, Trigliserid, HDL, VLDL, Açlık Kan Glukozu, Kan Üre Azotu, Kreatinin değerleri standart biyokimyasal yöntemlerle çalışılmıştır. Değerlendirilen biyokimyasal parametrelere ait sonuçlar Tablo 21'de gösterilmiştir. AST düzeyi olgu grubunda ( $24,46 \pm 6,02$  IU/L) kontrol grubuna göre ( $20,80 \pm 6,03$  IU/L) daha yüksek saptanmış ( $p=0,022$ ), diğer parametreler açısından iki grup arasında anlamlı farklılık belirlenmemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 21).

Tablo 21. Olgu ve kontrol gruplarının biyokimyasal verileri açısından karşılaştırılması

	<b>Olgu</b> (n=30)	<b>Kontrol</b> (n=30)	<b>Toplam</b> (n=60)	<b>z</b>	<b>MWU</b>	<b>p</b>
	<b>Ortanca</b> (ÇAA)	<b>Ortanca</b> (ÇAA)	<b>Ortanca</b> (ÇAA)			
<b>ALT*</b>  (IU/L)	15 (12—18)	13 (10—19)	14 (11—18)	-1,423	354,0	0,155
	<b>Ort±SS</b>	<b>Ort±SS</b>	<b>Ort±SS</b>	<b>t</b>	<b>p</b>	
<b>AST**</b>	24,4±6,0	20,8±6,0	22,6±6,2	2,355		<b>0,022</b>

(IU/L)					
<b>LDH**</b> (IU/L)	236,7±39,0	220,6±37,7	228,6±38,9	1,625	0,110
<b>Kolesterol**</b> (mg/dL)	156,6±29,3	167,7±28,6	162,1±29,2	-1,484	0,143
<b>HDL**</b> (mg/dL)	57,7±18,9	57,8±14,8	57,8±18,8	-0,015	0,988
<b>VLDL**</b> (mg/dL)	17,9±9,5	19,8±8,4	18,9±8,9	-0,801	0,426
<b>Trigliserid**</b> (mg/dL)	90,7±47,9	95,2±37,4	92,9±42,7	-0,399	0,691
<b>Glukoz**</b> (mg/dL)	90,9±6,8	92,5±10,5	91,7±8,8	-0,697	0,488
<b>BUN**</b> (mg/dL)	10,9±2,4	10,7±3,3	10,8±2,9	0,220	0,827
<b>Kreatinin**</b> (mg/dL)	0,5±0,1	0,5±0,1	0,5±0,1	0,585	0,561

\* Mann Whitney U testi uygulanmıştır.  $p < 0,05$  anlamlıdır.

\*\*Student t testi uygulanmıştır.  $p < 0,05$  anlamlıdır.

### AGEs, esRAGE ve S100A9 PARAMETRELERİNE İLİŞKİN BULGULAR

Olgu grubundaki çocukların AGEs değerleri ortalaması  $2,57 \pm 1,22$  (0,98—5,79) ng/ml, kontrol grubundaki katılımcıların AGEs değerleri ortalaması ise  $1,54 \pm 0,74$  (0,98—

3,96) ng/ml olarak bulunmuştur. AGEs değerleri açısından olgu ve kontrol grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu bulunmuştur (**p<0,001**). Etki büyüklüğü AGEs için 0,45 olarak hesaplanmıştır (Tablo 22).

Tüm örneklem esRAGE düzeyleri açısından değerlendirildiğinde ortalama esRAGE düzeyi  $41,90 \pm 12,02$  (26,71—105,27) pg/ml olarak saptanmıştır. Olgu grubunun esRAGE düzeyi ortalama  $48,33 \pm 13,84$  (33,33—105,27) pg/ml iken kontrol grubunun esRAGE düzeyi ise ortalama  $35,47 \pm 4,09$  (26,71—42,61) pg/ml olarak bulunmuştur. esRAGE değerleri açısından olgu ve kontrol grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu bulunmuştur (**p<0,001**) Etki büyüklüğü esRAGE için 0,53 olarak hesaplanmıştır (Tablo 22).

Tüm katılımcılar serum S100A9 parametresi açısından değerlendirildiğinde ortalama  $0,80 \pm 0,17$  (0,38—0,97) ng/ml olarak saptanmıştır. Olgu grubunun ortalama S100A9 düzeyi  $0,89 \pm 0,09$  (0,63—0,97) ng/ml, kontrol grubunun ortalama S100A9 düzeyi ise  $0,72 \pm 0,18$  (0,38—0,97) ng/ml olarak bulunmuştur. Serum S100A9 değerleri açısından iki grup karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark olduğu bulunmuştur (**p<0,001**) Etki büyüklüğü S100A9 için 0,49 olarak hesaplanmıştır (Tablo 22).

Tablo 22. Olgu ve kontrol gruplarının serum AGE, esRAGE ve S100A9 düzeylerinin karşılaştırılması

	<b>Olgu</b>	<b>Kontrol</b>	<b>Toplam</b>	<b>z</b>	<b>MWU</b>	<b>p</b>	<b>Cohen's d</b>
	<b>(n=30)</b>	<b>(n=30)</b>	<b>(n=60)</b>				
	<b>Ortanca</b>	<b>Ortanca</b>	<b>Ortanca</b>				
	<b>(ÇAA)</b>	<b>(ÇAA)</b>	<b>(ÇAA)</b>				
<b>AGEs*</b>	2,61	1,26	1,63	-3.556	209,5	<b>&lt;0,001</b>	0,45
(ng/ml)	(1,61—2,92)	(1,08—1,61)	(1,12—2,68)				
<b>esRAGE*</b>	44,90	35,81	38,82	-5.162	101,0	<b>&lt;0,001</b>	0,53
(pg/ml)	(38,87—56,08)	(34,38—38,68)	(35,57—44,95)				
<b>S100A9*</b>	0,94	0,73	0,84	-3.712	199,0	<b>&lt;0,001</b>	0,49

(ng/ml)	(0,80—0,96)	(0,58—0,90)	(0,63—0,95)				
---------	-------------	-------------	-------------	--	--	--	--

\*Mann Whitney U testi kullanılmıştır. P<0,05 anlamlıdır.

### Serum AGEs, esRAGE ve S100A9 Düzeylerinin Cinsiyet ve Yaş ile İlişkisi

Kızlarda ortalama serum AGEs düzeyi  $2,08 \pm 1,19$  (0,98—5,77), esRAGE düzeyi  $38,78 \pm 6,01$  (27,39—50,78), S100A9 düzeyi  $0,79 \pm 0,17$  (0,42—0,97) olarak saptanmıştır. Erkeklerde bu düzeyler sırasıyla  $2,05 \pm 1,10$  (0,98—5,78),  $43,58 \pm 14,03$  (26,71—105,27) ve  $0,81 \pm 0,16$  (0,38—0,97) olarak belirlenmiştir. Kızlar ve erkekler arasında her üç parametre açısından farklılık saptanmamıştır. (sırasıyla  $p=0,988$ ,  $p=0,447$  ve  $p=0,438$ ). Çalışmaya katılan çocukların yaşları ile serum AGEs, esRAGE ve S100A9 düzeyleri arasında da anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 23).

Tablo 23.Yaş ile serum AGEs, esRAGE ve S100A9 düzeylerinin ilişkisi

		AGEs	esRAGE	S100A9
Yaş*	r	-0,053	0,093	0,066
	p	0,688	0,477	0,615

\*Sperman korelasyon testi uygulanmıştır. r=korelasyon katsayısı

### Serum AGEs, esRAGE ve S100A9 Düzeylerinin Olgu Grubunda Daha Önceden Tedavi Almış Olma Durumlarına göre Karşılaştırılması

Daha önceden tedavi almış olan DEHB olgularında serum ortalama AGEs değeri  $2,68 \pm 0,92$  (1,01—4,41) ng/ml, ortalama esRAGE değeri  $46,91 \pm 8,76$  (36,65—61,01) pg/ml, ortalama S100A9 değeri  $0,88 \pm 0,10$  (0,63—0,97) ng/ml iken, tedavi almamış olgularda ortalama değerler AGEs için  $2,50 \pm 1,40$  (0,98—5,78) ng/ml, esRAGE için  $49,78 \pm 16,58$  (33,33— 105,27) pg/ml, S100A9 için  $0,89 \pm 0,09$  (0,64—0,97) ng/ml olarak belirlenmiştir.

Tedavi alan ve almayan gruplar arasında her üç parametre değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 24).

Tablo 24. Olgu grubundaki katılımcıların tedavi durumları ve serum AGEs, esRAGE, S100A9 değerleri

Parametre	Tedavi Alan (n=12)	Tedavi almayan (n=18)	Toplam (n=30)	z	MWU	p
	Ort. (ÇAA)	Ort. (ÇAA)	Ort. (ÇAA)			
AGEs* (ng/ml)	2,67 (2,41—3,32)	2,36 (1,21—2,86)	2,61 (1,61—2,92)	-0,974	85,0	0,346
esRAGE* (pg/ml)	45,41 (38,39—56,40)	44,30 (38,68—56,36)	44,90 (38,87—56,08)	-0,085	106,0	0,950
S100A9* (ng/ml)	0,94 (0,79—0,96)	0,94 (0,80—0,96)	0,94 (0,80—0,96)	-0,403	98,5	0,692

\*Mann Whitney U testi kullanılmıştır.  $P<0,05$  anlamlıdır.

### Serum AGEs, esRAGE ve S100A9 Düzeylerinin Biyokimyasal Parametreler İle İlişkisi

Çalışmadaki katılımcıların biyokimyasal değerleri ve serum AGEs, esRAGE ve S100A9 düzeyleri karşılaştırılmış, sonuçlar Tablo 25’ te gösterilmiştir. Serum AGEs düzeyleri ile AST ( $p=0,016$ ) ve BUN ( $p=0,016$ ) parametreleri arasında pozitif zayıf korelasyon saptanmıştır. Serum esRAGE düzeyleri ile AST ( $p=0,013$ ), ALT ( $p=0,018$ ) ve

BUN (**p=0,024**) parametreleri arasında pozitif zayıf korelasyon saptanmış, S100A9 düzeyleri ile herhangi bir parametre arasında korelasyon bulunmamıştır.

Tablo 25. Biyokimyasal verilerle AGEs, esRAGE ve S100A9 değerlerinin ilişkisi

		<b>AGEs</b>	<b>esRAGE</b>	<b>S100A9</b>
<b>AST</b>	<b>r</b>	<b>0,311</b>	<b>0,319</b>	0,205
	<b>p</b>	<b>0,016</b>	<b>0,013</b>	0,116
<b>ALT</b>	<b>r</b>	0,214	<b>0,304</b>	0,117
	<b>p</b>	0,101	<b>0,018</b>	0,374
<b>LDH</b>	<b>r</b>	0,106	0,201	0,200
	<b>p</b>	0,421	0,124	0,126
<b>Kolesterol</b>	<b>r</b>	0,162	0,024	0,142
	<b>p</b>	0,217	0,855	0,280
<b>HDL</b>	<b>r</b>	0,121	- 0,067	0,114
	<b>p</b>	0,356	0,612	0,387
<b>VLDL</b>	<b>r</b>	-	-	-0,170



		0,035	0,126	
	<b>p</b>	0,788	0,336	0,193
<b>Trigliserid</b>	<b>r</b>	- 0,013	- 0,021	0,006
	<b>p</b>	0,920	0,873	0,965
<b>Glukoz</b>	<b>r</b>	0,029	0,181	-0,012
	<b>p</b>	0,824	0,166	0,930
<b>BUN</b>	<b>r</b>	<b>0,311</b>	<b>0,291</b>	0,111
	<b>p</b>	<b>0,016</b>	<b>0,024</b>	0,397
<b>Kreatinin</b>	<b>r</b>	- 0,107	0,126	0,065
	<b>p</b>	0,412	0,337	0,624

\*Sperman korelasyon testi uygulanmıştır. r=korelasyon katsayısı

### Serum AGEs, esRAGE ve S100A9 düzeylerinin Beden Ölçüm Değerleri ile Karşılaştırılması

Çalışmaya alınan çocukların boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi ve yaşa göre boy, yaşa göre vücut ağırlığı, yaşa göre VKİ'leri ile serumdaki AGEs, esRAGE ve S100A9 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 26).

Tablo 26. Beden ölçümleri ve serum AGEs, esRAGE ve S100A9 değerlerinin ilişkisi

		<b>AGEs</b>	<b>esRAGE</b>	<b>S100A9</b>
<b>Boy</b>	<b>r</b>	-0,037	0,132	0,06
	<b>p</b>	0,781	0,313	0,65
<b>Yaşa Göre Boy</b>	<b>r</b>	0,104	0,173	-0,012
	<b>p</b>	0,428	0,186	0,927
<b>Vücut Ağırlığı</b>	<b>r</b>	-0,054	0,085	0,087

	<b>p</b>	0,68	0,52	0,509
<b>Yaşa Göre Vücut Ağırlığı</b>	<b>r</b>	-0,012	0,002	-0,015
	<b>p</b>	0,929	0,991	0,91
<b>VKİ</b>	<b>r</b>	-0,071	0,012	0,088
	<b>p</b>	0,589	0,93	0,503
<b>Yaşa Göre VKİ</b>	<b>r</b>	-0,107	-0,099	-0,053
	<b>p</b>	0,415	0,453	0,685

\*Sperman korelasyon testi uygulanmıştır.r=korelasyon katsayısı

### **Serum AGEs, esRAGE ve S100A9 Düzeylerinin Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği Puanları ile İlişkisi**

Katılımcıların serum AGEs, esRAGE ve S100A9 düzeylerinin ölçek puanları ile ilişkisi Tablo 27' de gösterilmiştir. AGEs düzeyleri ile dikkat eksikliği ve hiperaktivite puanları arasında pozitif zayıf korelasyon saptanmıştır. esRAGE düzeyleri ile DE, HA ve KOKGB puanları arasında pozitif orta şiddette korelasyon, DB puanları ile pozitif zayıf korelasyon saptanmıştır. S100A9 düzeyi ile DE, HA ve KOKGB puanları arasında pozitif zayıf korelasyon olduğu bulunmuştur.

Tablo 27. Serum AGEs, esRAGE ve S100A9 Düzeylerinin Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği Puanları

		<b>AGEs</b>	<b>esRAGE</b>	<b>S100A9</b>
<b>Dikkat</b>	<b>r</b>	<b>0,378</b>	<b>0,531</b>	<b>0,397</b>
	<b>p</b>	<b>0,003</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0,002</b>

<b>Hiperaktivite</b>	<b>r</b>	<b>0,314</b>	<b>0,564</b>	<b>0,387</b>
	<b>p</b>	<b>0,015</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0,002</b>
<b>Karşıt Olma - Karşıt Gelme Bozukluğu</b>	<b>r</b>	0,222	<b>0,553</b>	<b>0,348</b>
	<b>p</b>	0,089	<b>&lt;0.001</b>	<b>0,006</b>
<b>Davranım Bozukluğu</b>	<b>r</b>	0,094	<b>0,376</b>	0,217
	<b>p</b>	0,475	<b>0,003</b>	0,096

\*Sperman korelasyon testi uygulanmıştır. r=korelasyon katsayısı

## TARTIŞMA

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, çocukluk çağında başlayan en sık psikiyatrik bozukluklardan biridir. Dünya genelinde yapılan çalışmalar %2,2 ile %17,8 arasında değişen farklı oranlar bildirmiştir (4). DEHB'nin etiyolojisini aydınlatmaya yönelik pek çok çalışma yapılmış olmasına rağmen halen net olarak anlaşılamamıştır (41). Son yıllarda ileri glikasyon ürünleri, reseptörleri ve S100 proteinlerinin ruhsal bozukluklarda rolü olabileceği belirtilmektedir (17—20, 168,169,195,219). Bu araştırmada DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde serum AGE, esRAGE ve S100A9 düzeyleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış ve olgu grubunda her üçünün de daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerinde yapılan değerlendirme sonucu DEHB tanısı alan, başka herhangi bir tıbbi veya ruhsal bozukluk tanısı olmayan, ilaç kullanmayan 6—18 yaş aralığındaki çocuklar olgu grubunu oluşturmuştur. Herhangi bir tıbbi veya ruhsal bozukluk tanısı ve ilaç kullanımı olmayan aynı yaş aralığındaki sağlıklı çocuk ve ergenler kontrol grubunu oluşturmuştur. Eş tanı ya da bazı bedensel hastalıkların varlığında serumdaki AGE, esRAGE ve S100A9 düzeylerinin değiştiği bilinmektedir. Örneğin çeşitli çalışmalar ile kardiyovasküler hastalıklar (162,163), diabetes mellitus (164,165), kronik renal yetmezlik (166), nörodejeneratif hastalıklar (167), şizofreni (168,169), otizm (17) gibi kronik hastalıklarda artmış AGE birikimi saptanmıştır. Endojen salınımlı RAGE (esRAGE) plazma düzeylerinin ise otistik bireylerde sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (18). S100 proteinlerinin ise otizm ve depresyon benzeri durumlarla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (18, 219). Herhangi bir psikiyatrik eş tanı ya da tıbbi hastalık varlığı karıştırıcı faktör olabileceğinden olgu seçimi sırasında bu durum dikkate alınmıştır. Serumdaki AGE, esRAGE, S100A9 değerlerinin ilaç kullanımlarından ne düzeyde etkilendiği konusunda literatürde halen yeterli veri olmadığı için en az altı aydır ilaç kullanmamış katılımcılar seçilmiştir.

Çalışmamızda olgu grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Olgu grubunda kız (n=7, %23,3) ve erkek (n=23, %76,7) katılımcıların oranı yaklaşık 1:3'tür. Toplum örnekleminde kız:erkek oranı yaklaşık 1:3 iken bu oran klinik örnekleminde yaklaşık olarak 1:9 olarak belirtilmektedir (4). Barkley kız erkek oranının klinik temelli örneklemlerde sıklıkla ortalama 1:6 olarak atıf yapıldığını belirtmektedir (24). Çalışmamızda olgu grubunun kız:erkek oranının önceki çalışmalarda belirtilen oranlar ile uyumlu olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda olgu grubunun yaş ortalaması  $10,53 \pm 3,01$  (6—16) yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise  $11,23 \pm 3,29$  (6—16) yıl olup, anlamlı farklılık yoktur. Çocuk ve ergenlerde DEHB belirtileri sebebi ile yapılan başvurular 4—17 yaş arasında değişmekle birlikte, başvuruların en sık olduğu yaş aralığı 9—17 olarak belirtilmektedir (225). Çalışmamızdaki çocukların ortalama yaşları da diğer çalışmalarda bulunan ortalamalarla uyumlu olarak bulunmuştur.

Katılımcıların tümünün okula devam ettiği çalışmamızda, ortalama eğitim süresi olgu grubu için  $5,23 \pm 3,03$  (1—12) yıl, kontrol grubu için  $6,53 \pm 3,24$  (1—12) yıl olarak bulunmuştur. Eğitim kurumlarına dağılımları açısından da her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kolombiya'da 4—17 yaşları arasındaki çocuklarda DEHB prevalansının araştırıldığı bir çalışmada DEHB'li çocukların en sık ilkökul yaş grubuna uygun olan 6—11 yaş grubu aralığında bulunduğu belirtilmiştir (226). Bizim çalışmamızda da olgu grubundaki katılımcıların en büyük kısmını ilkökul (%43,3), öğrencileri oluşturmaktadır.

Araştırmamızda katılımcılar DEHB etiyojisinde üzerinde durulan perinatal faktörler açısından değerlendirilmiştir. Yazında prenatal nikotin maruziyeti ve DEHB ilişkisi oldukça sık araştırılmıştır. Bunlara göre, annenin gebelikte tütün ürünü kullanmasının DEHB riskini 2,7 ile 3 kat arasında arttırdığı bulunmuştur (227—229). Annenin gebeliği süresince babanın sigara kullanması sonucu pasif maruziyet ile ise DEHB riskinin 1,17 kat arttığı bulunmuştur (230). 4—11 yaş aralığındaki 815 çocuk ile yapılan başka bir çalışmada ise prenatal sigara maruziyetinin DEHB riskinin arttırmayabileceği bulgusuna ulaşılmıştır (231). Prenatal sigara maruziyeti açısından olgu ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık yoktur. Her iki gruptaki bireylerin annelerinin büyük çoğunluğu gebelik döneminde sigara ya da başka bir tütün ürünü kullanmamış, pasif olarak dumana maruz kalmamışlardır.

Literatürde preterm doğumların çocukluk çağındaki DEHB riskini arttırdığını tanımlayan çalışmalar mevcuttur. (99). Ancak bunun dışında 37 haftadan önce ve sonra doğan çocukların çalışma ve kontrol grubu olarak belirlendiği bir çalışmaya göre doğum haftasının DEHB riskini anlamlı olarak değiştirmedeği bulunmuştur(232). Finlandiya’ da 828 DEHB’li olgu doğumdan 56. aya kadar takip edilmiş ve bu çalışmanın sonucuna göre de 37 haftadan önce doğmuş olmak ile DEHB arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (233). Bu bakımdan bizim çalışmamız benzer sonuçlar elde etmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde preterm doğum varlığı bakımından olgu ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Normal spontan vaginal doğum ve sezaryan ile doğum açısından çalışmamızda olgu ve kontrol gurpları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Yapılmış çalışmalara göre C/S doğum ile DEHB riskinin hafif düzeyde artabildiğini gösteren çalışmalar olmakla birlikte (234), bizim çalışmamız doğum şekli ile DEHB riskinin artışı arasında anlamlı bir ilişki olmadığını gösteren İngiltere kohort çalışması (235) ile benzer sonuçlar elde etmiştir. Bu kohort çalışmasında DEHB ile daha ziyade indüklenmiş vajinal doğum arasında bir ilişki olabileceği belirtilmektedir. Ancak bizim çalışmamızda doğum indüksiyonu sorgulanmamıştır.

Olgu ve kontrol gruplarında anne ve babaların eğitim düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Erdem ve Pak’ın DEHB’li çocukların sosyodemografik özelliklerini incelediği çalışmalarında DEHB’li çocukların ebeveynlerinin %19’unun ilköğretim, %11’inin ortaöğretim, %29’unun lise, %36’sının üniversite, %5’inin doktora mezunu olduğu belirtilmiştir (236).

Hjern ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da olgu ve kontrol gruplarının annelerinin eğitim düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (237). Çalışmamızda bulunan anne ve baba eğitim süresi ve düzeyleri ile bu konuyla ilgili yayınlarda bulunan sonuçlar benzerlik göstermektedir.

Olgu grubundaki çocukların annelerinin %40,0’inin (n=12), kontrol grubundaki çocukların annelerinin %46,7’sinin (n=14) çalıştığı bulunmuştur. Olgu grubundaki çocukların babalarının % 96,7’sinin (n=29) çalıştığı, yalnızca bir babanın (%3,3) çalışmadığı, kontrol grubundaki çocukların babalarının %90,0’inin (n=27) çalıştığı, üç çocuğun babasının çalışmadığı saptanmıştır. Bu bakımdan iki grubun ebeveynlerinin çalışma durumları açısından herhangi bir farklılık bulunmamıştır. Ayrıca ailelerin aylık gelir düzeyleri açısından da her iki grup arasında anlamlı bir

farklılık saptanmamıştır. Düşük sosyoekonomik düzeyin DEHB riski ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (238). Bizim çalışmamızda bu açıdan farklılık saptanmamış olması katılımcı sayısının azlığı ve iki grubun aynı epidemiyolojik alandan seçilmiş olmasından kaynaklanmış olabilir.

Ailedeki toplam çocuk sayısı ve doğum sırası bakımından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ailedeki çocuk sayısı artışının DEHB gelişmesi için risk faktörü olduğunu ileri süren ve doğum sırasının DEHB açısından herhangi bir risk oluşturmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (239, 240). Bu anlamda çalışmamız bu çalışmaların sonuçları ile uyumludur. Toplam çocuk sayısının artışı ise halen tartışmalı bir konudur. Kardeş sayısının herhangi bir mental bozukluk açısından anlamlı olmayan bir olumsuz etkisinin olduğu düşünülmektedir (241) Ailedeki birey sayısı açısından İran’da yürütülen bir vaka kontrol çalışmasında gruplar arasında anlamlı farklılık elde edilememiştir (242). Kardeş sayısının anlamlı olabileceğini belirten çalışmalar, genellikle ailede yaşayan birey sayısının artması ile sosyoekonomik düzeyin azalacağı, bu sebeple de DEHB ve diğer nörogelişimsel bozuklukların riskinin artacağını öne sürmektedirler. Ancak bizim çalışmamızda olgu ve kontrol gruplarının arasında hem çocuk sayıları, hem de sosyoekonomik düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Aile yapıları açısından olgu ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Her iki grupta %10,0 oranında parçalanmış ailede yaşayan çocuk mevcuttur. Bir gözden geçirmeye göre, ailelerinin ayrılığı ya da boşanması sebebi ile tek ebeveyn ile yaşayan çocukların DEHB olma olasılığının diğerlerine göre 1,85 kat arttığı saptanmıştır (243). Bizim çalışmamızda katılımcı sayısının ve özellikle parçalanmış ailede yaşayan çocuk sayısının azlığı bu tür bir değerlendirmeye olanak vermemektedir.

Yaşam yeri açısından olgu ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tüm örnekleme %68,3 oranında il merkezinde yaşayan katılımcı olduğu bulunmuştur. Finlandiya’da 1991 ve 2005 yılları arasında yapılmış olan bir demografik veri çalışmasında 10409 DEHB’li çocuk değerlendirilmiş ve yaşam

yerleri açısından, %65, 3'ü il merkezi, geri kalanı il merkezi dışında yaşıyor olarak belirlenmiştir (244).

Olgu ve kontrol gruplarının birinci derece yakınlarının kronik fiziksel ya da psikiyatrik hastalıklar açısından karşılaştırılması sonucunda anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Olası ailesel ve çevresel risk faktörleri açısından 275 çocuğun değerlendirildiği bir çalışmaya göre ailedeki psikopatolojinin varlığının DEHB için DSM-IV-TR'ye göre dikkat eksikliğinin önde geldiği tip ile ilişkili bulunurken, hiperaktivite ve dürtüselliğin önde geldiği tip için anlamlı risk artışına sebep olmadığı bulunmuştur (245). Bizim çalışmamızda olgu grubundaki katılımcıların daha çok bileşik görünüme sahip olması bu açıdan anlamlı fark olmayışını açıklayabilir. Bir başka gözden geçirmede DEHB'ye eşlik eden davranım bozukluklarının ortaya çıkış riski için ailesel psikopatolojinin anlamlı bir katkısı olduğu, salt DEHB olan olgularda çok daha düşük bir ilişki olduğu belirtilmektedir (246). Bizim çalışmamızda olası karıştırıcı faktörlerin dışlanması için davranım sorunlarının eşlik etmediği pür DEHB olgularının katılımcı olarak dahil edilmiş olması da bu sonuca yol açmış olabilir. Olgu ve kontrol gruplarının birinci derece akrabaları arasında yaşam boyu herhangi bir psikotrop ilaç kullanımı açısından anlamlı fark olmayışı da, ruhsal bozukluk tanısı varlığı açısından da herhangi bir fark olmayışı ile açıklanabilir.

Olgu ve kontrol grubu arasında birinci derece akrabalarındaki DEHB tanısı varlığı açısından da anlamlı bir fark elde edilmemiştir. İran'da yapılmış olan ve 136 çocuğun değerlendirildiği bir çalışmaya göre de DEHB ve kontrol gruplarının birinci derece akrabalarında DEHB varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (247). Bu duruma neden olarak gösterilen örneklem darlığı, bizim çalışmamız için de geçerli olabilir. Bir başka çalışmaya göre ebeveynlerdeki DEHB varlığının, hastalığın doğasından kaynaklı yeterince uygun olmayan ebeveynlik tutumlarına yol açması sebebi ile çocuklardaki DEHB oranını değil, genel bir psikopatoloji bulunması olasılığını arttırdığı öne sürülmektedir (248). Çalışmamızdaki anlamlı fark olmayışı da bu spesifik olmayan etkiden kaynaklanıyor olabilir.



Ders başarısı bir önceki dönemdeki karne not ortalaması referans alınarak yapılan karşılaştırmada olgu grubu ile kontrol grubu arasında beklendiği gibi anlamlı fark olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlara göre, olgu grubunda ders başarısı “çok iyi” olarak tanımlanan çocukların oranı (%10,0, n=3), kontrol grubuna (%70,0, n=21) göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. DEHB’li çocuk ve ergenlerde okuldaki zorluklar ve ders başarısında yaşlarına göre geriliğe oldukça sık rastlanmaktadır (249). Yapılmış olan pek çok çalışmada DEHB olgularının akademik başarılarının kontrollere göre daha düşük olduğu bulgulanmıştır (250,251). Çalışmamız, akademik işlevsellik açısından hastalığın doğasına uygun bir şekilde beklendiği gibi ve daha önceki çalışmalar ile uyum gösteren sonuçlar göstermiştir.

Olgu ve kontrol grupları arasında boy, vücut ağırlığı, beden kitle indeksi, ve bunların yaşlara göre olan dağılımları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bir çalışmaya göre normal kilonun üzerinde olan çocuklarda DEHB, otistik spektrum bozukluğu, gelişimsel koordinasyon bozukluğu gibi nörogelişimsel bir bozukluk olma riski 3 kata kadar artmış olarak bulgulanmıştır (252). 2016’da obezite ve DEHB ilişkisinin bakıldığı ilk metanaliz çalışması yapılmış olup bunun sonucunda obezite prevalansı DEHB olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre yetişkinlerde %70, çocuk ve ergenlerde %40 oranında saptanmıştır (254). Bir başka çalışmada ise 11159 Çocuk ve ergen değerlendirilmiş ve obezite/ aşırı kiloluluk ile DEHB ilişkisinin sadece ergen kız alt örnekleminde anlamlı bir ilişki içinde olduğu bulunmuştur (254). Bir çalışmada DEHB ve DEHB olmayan iki grup 5-6 yaş civarı erkek çocuğun büyümelerinin kıyaslanması için, vücut ağırlıkları, boyları ve beden kitle indeksleri karşılaştırılmış ve her iki grup arasında üç özellik için de anlamlı bir fark elde edilmemiştir. İlaç kullanımı olmayan bu katılımcılar için büyümeler arasında fark olmadığı bulunmuştur (255). Toplum temelli bir çalışmaya göre DEHB’li çocuklarda VKİ z skorları sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada DEHB’li çocukların genel sağlık sorunlarının (obezite, uyku sorunları, fiziksel kaza geçirme vb) dikkat eksikliğinin baskın olduğu görünüm ile kombine görünüm arasında farklılık olmadığı belirtilmiştir. Ancak VKİ z skorları açısından kombine tipte olan çocukların kontrol grubuna göre daha yüksek değerlere sahip olduğu bulunmuştur (256). Türkiye’de yapılmış olan bir çalışmada ise DEHB’li çocuk ve ergenlerde, hem aşırı kiloluluk/ obezitenin hem de malnutrisyonun prevalansı normal kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur (257). Buradan yola çıkılarak, DEHB’li olgularda büyüme, kilo alımı ve boy uzaması açısından iki uç noktanın da sıklığının artmış olduğu düşünülebilir.

Olgu grubunun klinik özelliklerine bakıldığında %40'ının dikkatsizliğin baskın olduğu görünümde, %10'unun aşırı hareketliliğin/dürtüselliğin baskın olduğu görünümde ve yarısının bileşik görünümde oldukları belirlenmiştir. 2012'de yapılmış bir metananaliz çalışmasına göre toplumda en sık görülen tipin dikkatsizliğin baskın olduğu tip olduğu bildirilmiştir (34). İnci ve arkadaşlarının Türkiye'de 1000 DEHB'li çocuk ve ergeni komorbidite açısından taradıkları çalışmalarında, bizim çalışmamıza benzer şekilde en yüksek oranda (%57,1) bileşik tip (DSM-IV) olduğu bulgulanmıştır. Aynı çalışmada dikkatsizliğin baskın olduğu tip %39,9, hiperaktivite/dürtüselliğin baskın olduğu tip %3,0 oranında bulunmuştur (258). Bu anlamda çalışmamız bileşik görünümün daha sık olduğunu bildiren çalışmalarla benzer sonuçlar elde etmiştir.

Olgu grubunun %40'ının daha önceden DEHB tanısı aldığı ve bu tanı için geçmişte ilaç kullanımının olduğu saptanmıştır. Kore'de 6—14 yaş arası 5.699.202 çocuk ve ergenin üç yıl süreyle izlendiği tedaviye devam çalışmasına göre bir yılın sonunda ilaca devam etme oranları %47,4 olarak belirlenmiştir (259). Bu anlamda çalışmamızda tanı alıp tedaviye devam etme açısından önceki çalışmaya benzer sonuçlar bulunmuştur.

Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği'ne göre, katılımcıların alt alanlardan aldıkları toplam puanlar hesaplanmıştır. Dikkat eksikliği, hiperaktivite, karşıt olma-karşı gelme bozukluğu, davranım bozukluğu alt alanlarının her biri için olgu ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Türkiye'de yapılan ve tedavi etkinliğini araştırmak için planlanan bir çalışmaya göre DEHB olgularında ortalama puanlar dikkat eksikliği için 18,13, hiperaktivite için 19,65, karşıt olma karşı gelme bozukluğu için 13,83, davranım bozukluğu için 5,7 olarak saptanmıştır (260). Başka bir çalışmada ise 142 olgu değerlendirilmiş ve DEHB'li çocuklar için ölçek puanları dikkat eksikliği alanında 17,55, hiperaktivite/dürtüsellik alanında 15,43, KOKGB alanında 10,52 ve DB alanında 3,38 olarak saptanmıştır (261). Sadece DEHB tanısı olan olguları çalışmaya dahil etmemize rağmen, olgu ve kontrol grupları arasında KOKGB ve DB puanları açısından da anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır. 131 DEHB'li çocuğun değerlendirildiği bir çalışmaya göre, yalnızca 10 çocuğun KOKGB'ye ait hiçbir

belirti göstermediği, 42 çocuğun ise tanı için gerekli olan dördün altında belirti gösterdiği bulunmuştur. Bu çalışmada aynı zamanda KOKGB'nin eşlik etmediği DEHB olgularında kontrolünü kaybetme belirtisi %64 oranında aileler tarafından belirtilmiştir. Olguların üçte birinin ailesi tarafından “reddetme, yetişkinlerle tartışma, kolay kızdırılma” belirtileri tanımlanmıştır (262). Bizim çalışmamızda da, tanı koyduracak düzeyde olmasa da KOKGB ve DB belirtileri DEHB grubunda daha fazladır.

Karbonil stres, oksidasyon ile reaktif karbonil bileşiklerinin düzeylerinin artması ile belirli anormal metabolik bir durumdur. AGEs, proteinlerin amino gruplarının ve lipidlerin, monosakkaridler ile enzimatik olmayan reaksiyonu sonucu oluşan son ürünlerdir. Endojen salınımlı RAGE (esRAGE) dolaşımdaki RAGE formlarından biridir. esRAGE'nin, RAGE ile ilişkili pek çok hastalık açısından koruyucu bir rolü olduğu belirtilmektedir (185—187). AGEs dışındaki bir başka RAGE ligandı olan S100A9 (Calgranulin B) de oksidatif stresi yöneten bir proinflamatuvar moleküldür (180).

Kortikal hücre kültürlerinde AGEs'in erken formlarının etkileri incelendiğinde nörotoksisiteye sebep oldukları, bu etkinin reaktif oksijen türlerinin oluşmasıyla ilişkili olduğu ve nöronal apoptozisle sonuçlandığı gösterilmiştir. NAC uygulaması sonrası bu AGEs etkilerinin azaldığı gözlemlenmiştir (263). AGEs'in mikrogliaları aktive ederek aşırı miktarda inflamatuvar sitokin üretimine yol açtığı bilinmektedir. İnsan hücre kültüründe yapılan bir çalışmaya göre AGEs eklenmesi halinde mikroglialarda RAGE, TNF alfa, TNFII reseptörleri ve Connexin 43 up-regülasyonu olduğu gösterilmiştir (264). Hipokampal hücre kültürlerinde, metilglyoxal AGEs birikiminin, oksidatif stresi arttırarak hem hücre ölümüne hem de IL1 Beta ve NGF gibi inflamatuvar mediatörlerin salınımına sebep olduğu gösterilmiştir (265). Bu inflamatuvar mediatörlerin salınması ile oksidatif stress durumunun oluştuğu, ve oksidatif stresin, karbonil stress ve AGEs birikmesinin hem bir sonucu hem de bir sebebi olduğu göz önüne alınırsa, oksidatif stresin rolü olduğu düşünülen ruhsal bozukluklarda karbonil stresin de etiyolojiye katkısı olabileceği düşünülebilir.

Karbonil stres ve bu metabolik süreç ile ilgili son ürünlerin ya da bu yolakta rol alan reseptörlerin psikiyatrik bozukluklar ile ilişkisinin değerlendirildiği çok az çalışma vardır. Bu alanda çalışılan hastalıklar daha çok şizofreni, otizm, duygudurum bozuklukları ve Alzheimer hastalığıdır.

Çeşitli çalışmalar ile şizofrenide AGEs ve esRAGE düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük düzeylerde olduğu bulgulanmıştır (20,195,266). Akut dönem şizofreni hastalarının periferik AGEs düzeyleri ile biyokimyasal parametrelerin herhangi bir ilişkisi olmadığını gösteren bir çalışmaya göre, şizofreni belirtileri ile AGEs arasında yalnızca hastalık süresi ve kullanılan günlük antipsikotik dozları bakımından anlamlı bir ilişki bulunmuştur. AGEs düzeyinin daha fazla olduğu hasta grubunda hastalık süresi daha uzun ve günlük antipsikotik dozu ortalama 2 kat fazla olarak saptanmıştır (267).

Itokawa ve ark.nın çalışmalarına göre karbonil stresin şizofreni oluşumuna %20 oranında katkıda bulunduğu gösterilmiştir (268). Arai ve arkadaşlarının 2010 ‘ da yaptıkları bir çalışmada şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre plazma AGEs düzeyleri 1,73 kat daha fazla ve vitamin B6 düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu hastaların AGEs düzeyleri ve kullanmakta oldukları ilaç dozları arasında herhangi bir korelasyon olmadığı belirtilmiştir (168). Gliser-AGEs/RAGE oranları açısından karşılaştırıldığında, akut dönemdeki şizofreni hastalarında bu oranın sağlıklı kontrollere göre 2 kat daha fazla olduğu bulunmuş, bu oranın hasta ve kontrolleri %70 oranında ayırt edebildiği belirtilmiştir (20).

Boso ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre, otistik spektrum bozukluğu ve kontrol gruplarının karşılaştırıldığı bir çalışmada OSB grubunun plazmalarında belirgin artmış S100A9 ve belirgin azalmış esRAGE düzeyleri olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda bu katılımcıların otistik belirtileri ve S100A9 düzeyleri korele bulunmuştur (18). İyi tanımlanmış bir AGE olan metylglyoxal’ın detoksifikasyonunda görev aldığı bilinen GLO1 geninin A419 alellin otistik bireylerde normal kontrollere göre anlamlı olarak farklı olduğu saptanmıştır (269). Başka bir çalışmada, A419 alleli, otistik çocukların sağlıklı kardeşlerinde daha yüksek oranda bulunmuştur ve bu allelin otistik spektrum açısından koruyucu olduğu düşünülmüştür (270). Metilglyoxal'in hücre büyümesi ve farklılaşması gibi bir çok alanda etki edebildiği bilinmektedir (271,272). Bu sebeple otizm, DEHB gibi nörogelişimsel hastalıkların oluşumunda yer aldığı düşünülebilir.

Psikiyatrik hastalıklar ve serum sRAGE düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, sRAGE düzeyleri şizofreni, bipolar bozukluk ve MDB gruplarında anlamlı olarak kontrol grubu değerlerinden farklı bulunurken, kişilik bozuklukları ve kontrol grubu arasında bir fark saptanmamıştır. Hasta grubunda herhangi bir antipsikotik ya da antidepresan kullanmakta olan 59 hasta ve ilaç kullanmayan 15 hasta arasında sRAGE düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (195).

Post mortem beyin dokusundaki RAGE konsantrasyonlarının incelendiği bir çalışmada alkolik olan bireylerin orbitofrontal kortekslerinde normal kontrollere göre RAGE düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda RAGE artışı ile alkole başlama yaşı ilişkili bulunmuş ve uzun süren alkol maruziyetinin RAGE'yi daha çok arttırdığı belirtilmiştir (273).

DEHB ile karbonil stress parametrelerinin ilişkisinin değerlendirildiği herhangi bir çalışmaya yazında rastlanmamıştır. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz serum AGEs, esRAGE ve S100A9 düzeyleri ise olgu ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip bulunmuştur ve her üç parametre de olgu grubunda daha yüksektir. Sadece esRAGE için belirlenen etki büyüklüğü (Cohen's  $d= 0,53$ ) klinik anlamlılık (orta etki büyüklüğü) düzeyindedir. AGEs (Cohen's  $d= 0,45$ ) ve S100A9 (Cohen's  $d= 0,49$ ) için saptanan etki büyüklüğü düzeyleri ise klinik anlamlılık düzeyine oldukça yakındır. Bu durum, örneklem büyüklüğümüzün yeterli olmadığına işaret etmektedir. AGEs'in nörotoksik etkileri ve S100A9 proteininin oksidatif stresle ilişkili bir proinflatuar olması nedeniyle olgu grubunda saptanan artmış düzeylerinin DEHB etiyojisine katkıda bulunuyor olabileceği ileri sürülebilir. RAGE aracılı sitotoksiteden koruyucu etkinliği olan esRAGE'nin yüksek düzeyleri ise kompanzatuvar bir artışı yansıtır olabilir.

Daha önce tedavi alan ve almayan olgu grubu katılımcıları için serum AGEs, esRAGE ve S100A9 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Bilindiği kadarıyla literatürde ilaç kullanımının karbonil strese etkisini değerlendiren bir çalışma yoktur. Bu konuda herhangi bir veri olmaması nedeniyle, ilaç kullanımı potansiyel karıştırıcı faktör olarak ele alınmış ve araştırmamızda son altı ay içinde herhangi bir psikotrop ilaç kullanımı olan ve aktif herhangi bir ilaç kullanan olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği Puanları ile serum parametreleri karşılaştırıldığında, AGEs düzeylerinin yalnızca dikkat eksikliği ve hiperaktivite alt puanları ile korele olduğu bulunurken, esRAGE için anlamlı ilişki, her dört alt alanda saptanmıştır. S100A9 ise davranım bozukluğu dışındaki alt alanlar ile anlamlı ilişki içinde saptanmıştır. AGEs düzeylerinin DEHB için daha spesifik olabileceği düşünülmeyle birlikte, bu bulgumuzu destekleyecek ileri araştırmalar gerekli görünmektedir.

Karbonil stress ile ilgili yolakların, AGEs, esRAGE ve S100A9 oluşumunun çeşitli biyokimyasal parametrelerden etkilendikleri bildirilmektedir. Glukoz, başta plazma olmak üzere, vücut sıvılarında yüksek konsantrasyonda bulunan başlıca indirgeyici şekerdir. Bu nedenle, normal koşullardaki glikasyondan sorumlu temel molekülün glukoz olduğu kabul edilmektedir (274). AGEs uzaklaştırılmasında böbrekler öncü rol oynarlar. AGEs kalıntıları ve peptidlerin glomerüllerden süzöldükten sonra bir kısmının tekrar emilimi ve bir kısmının da atılması proksimal tübüllerden olur (275, 276). Karaciğer ise yalnızca AGEs birikimi için bir hedef organ değildir, aynı zamanda AGEs katabolizması ve klirensinden de sorumludur. Karaciğer içindeki AGEs klirensinin %60'ının sinüzodial hücreler, %25'inin Kupffer hücreleri, %15'inin ise hepatositlerden sağlandığı bilinmektedir (277). Lipid peroksidasyonun AGEs oluşumunu hızlandırdığı (278), hiperlipidemide serum sRAGE düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (192).

Tüm bu nedenlerle çalışmamızda katılımcıların açlık kan şekeri, kan lipid profili, karaciğer ve böbrek fonksiyonları da değerlendirilmiştir. İki grup arasında yalnızca AST düzeyi açısından anlamlı farklılık olduğu bulunmuştur. AST düzeyi olgu grubunda, kontrol grubuna göre daha yüksektir ( $p=0,012$ ). Bununla birlikte klinik olarak anlamlı AST yüksekliği olan olgu olmadığı gibi, her iki grup için de tüm biyokimyasal parametreler normal aralıktadır. Deney hayvanlarının AGEs zengin diyetle beslenen ve beslenmeyen iki grup olarak karşılaştırıldığı bir çalışmaya göre, AST ve ALT düzeyleri AGEs zengin diyetle beslenenlerde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (279). Çalışmamızda AST düzeylerinin AGEs düzeyleri ile pozitif korele olması da göz önüne alındığında, olgu grubunda saptadığımız daha yüksek AST düzeyi bu durumla açıklanabilir.

Değerlendirilen AGEs, esRAGE ve S100A9 düzeyleri ile rutin biyokimyasal testlerin ilişkisi incelendiğinde, AGEs düzeyleri ile AST ve BUN düzeyleri arasında pozitif zayıf korelasyon saptanmıştır. Serum esRAGE düzeyleri ile AST, ALT ve BUN düzeyleri arasında pozitif zayıf korelasyon saptanırken, S100A9 ile herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Karbonil stres yolağına ait olan bu parametrelerin metabolizması ve klirensinin karaciğer ve böbrek temelli olması sebebi ile bu organların fonksiyonları ile anlamlı ilişki içerisinde olması beklendik bir durumdur (275—277).

Çalışmamızda olgu ve kontrol grubundaki katılımcıların boy, kilo, VKİ ya da bunların yaşa göre olan standart sapmaları arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Ortaokul dönemindeki 88 sağlıklı çocuk ile yapılan ve plazmalarında hem AGEs için belirteç olan

karboksimetil lizin (CML) hem de RAGE düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmaya göre, bu değerler için cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunmazken, yaş ile anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. VKİ z skorları ile CML, sRAGE, esRAGE düzeyleri arasında negatif bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada ergenlik saptaması için seks steroidleri de değerlendirilmiş ve bu hormonların karbonil stres parametreleri üzerine herhangi bir etkisi olmadığı gözlenmiştir (280). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde AGEs, esRAGE ve S100A9 düzeyleri cinsiyete göre farklılık göstermemiştir. VKİ'nin yaşa göre standart sapma skoru ve yaş ile ise önceki çalışmanın aksine ilişki saptanmamıştır. Olgu sayımızın azlığı bu sonuca neden olmuş olabilir.

İleri glikasyon son ürünleri için önemli bir ekzojen kaynak besinlerdir. Besinlerde bulunan indirgeyici şekerler, proteinlerle ve amino grubu içeren diğer moleküllerle tepkimeye girebilir. Besinlerdeki şekerler ayrıca proteinlerle tepkimeye girmeden de kendiliğinden oksitlenerek ya da özellikle pişirilme sırasında parçalanarak aldehidler ve ketonlar oluşturur. Oluşan aldehid ve ketonlar proteinlerle tepkimeye girerek glikasyon ara ürünleri ile glikasyon son ürünlerini oluşturur. Özellikle yüksek sıcaklıkta pişirilmiş/kızartılmış yiyeceklerde yüksek konsantrasyonda glikasyonun ileri ürünlerinin bulunduğu gösterilmiştir. Yiyeceklerdeki serbest glikasyon ürünleri veya glike proteinlerin sindirimi sonunda serbestleşen glikasyon ürünleri bağırsak bakterileri tarafından kullanılır, absorbe olur veya dışkı ile atılır. Emilen glikasyon ürünleri metabolize edilmeden idrarla atılır veya dokularda birikir (274).

Glikasyon ve bunun sonucuna bağlı olarak proteinlerin fonksiyonlarının değişmesi yavaş işleyen süreçlerdir, hızla hücre hasarına yol açmaz (281). Buradan yola çıkarak glikasyonun etkisinin hastalıklar için yavaş ortaya çıkacağını ya da klinik gidişi etkileyeceğini söylemek mümkün olabilir. Yavaş oluşum ve birikim sebebi ile karbonil strese ait bu parametrelerin genellikle yaşlanma ile ilgili fizyolojik ve patolojik süreçler olarak araştırıldığı bilinmektedir. Bununla birlikte AGEs birikimi sadece artan yaşla ortaya çıkan bir durum değildir. Annelerin ve yenidoğanların kan AGEs düzeylerinin ölçüldüğü bir çalışmaya göre, annenin serum AGEs düzeyi ile yenidoğandaki serum AGEs düzeyinin korele olduğu ortaya konmuştur (282). Aynı zamanda bebeğin beslenme şekli de AGEs düzeyiyle ilişkilidir. Formula mamalarda AGEs konsantrasyonunun inek sütüne göre 3-5 kat (283), anne sütüne göre 35 kat (284) fazla olduğu belirlenmiştir. Bebeğin anne sütü dışında süt/mama ve katı gıdalarla beslenmeye başlamasından sonra AGEs alımının yaklaşık 7,5 kat arttığı, bunun da diyabet gibi hastalıkların ortaya çıkmasına zemin hazırlayabileceği ileri

sürülmektedir (282). Katılımcıların formula mamalar ile beslenip beslenmediğinin sorgulanmamış olması çalışmamız açısından bir kısıtlılık olarak değerlendirilebilir.

Diyet ile DEHB ilişkisi oldukça sık çalışılmış bir konudur. On dört yıllık bir kohort çalışmasında 1799 ergen değerlendirilerek, DEHB tanısı olanların beslenme şekillerinde “Batı Tipi Diyet” görülme sıklığı anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (285). “Modern Batı Tipi Diyet” olarak tanımlanan beslenme biçiminde, glukoz, yağ veya AGEs gibi yüksek ısıda oluşan patolojik ürünlerin çok miktarda yer aldığı bilinmektedir. 2014 yılında yapılan bir gözden geçirmede hayvan ve insanlar ile yapılan çalışmalarda diyetle alınan AGEs’in dolaşımdaki glikasyon ürünü miktarına ve inflamatuvar süreçlere etkili olduğu, diyetle alınan AGEs miktarının azaltılması ile inflamatuvar süreç ve mediatör düzeylerinde de azalma olacağı belirtilmiştir (286).

Diyetin DEHB’nin çekirdek belirtileri ile ilişkisi konusunda yeterli çalışma yoktur. Alzheimer Hastalığı hayvan modellemelerinde AGEs’ten zengin diyetle beslenmenin bellek sorunlarıyla ilişkisi gözlenmiştir (287). Adolesan yaş grubu farelerde yapılmış bir başka çalışmaya göre ise, on haftalık beslenme düzeni sonrası “Batı Tipi Diyet” ile beslenen grupta kontrol grubuna göre hiperaktivite düzeylerinde artış saptanmış, dikkat gerektiren görevlerde ise daha düşük performans gözlenmiştir (288). Kaczmarczyk ve ark.nın hayvan çalışmasında kısa süreli yağdan zengin diyet sonrası gelişen kognitif yetersizliklerin, MPH ile geri döndüğü saptanmıştır (289). Bu bulgular DEHB’deki belirtilerin AGEs ile bağlantısı olabileceğini düşündürmektedir.

Diğer bir dış AGEs kaynağı, tütün ürünleridir. Tütün ürünlerinin hem AGEs birikimini arttırdığı, hem de RAGE düzeylerini azalttığı bilinmektedir (290). Katılımcıların hiç biri herhangi bir tütün ürünü kullanmadığı için bu dış katkı çalışmamız için olası bir karıştırıcı faktör olarak değerlendirilmemiştir.

Çalışmamızın sonuçları yorumlanırken bazı kısıtlılıkları göz önüne alınmalıdır. Olgu sayısının azlığı bu kısıtlılıklardan biridir. Yine olgu sayısının azlığı nedeniyle DEHB alt tiplerinde AGEs, esRAGE ve S100A9 düzeyleri açısından farklılık olup olmadığı değerlendirilememiştir. Katılımcıların hem erken bebeklik dönemindeki, hem de şimdiki beslenme özelliklerinin değerlendirilmemiş olması önemli bir kısıtlılıktır. Her üç parametre açısından da olgu ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmış olsa da, bu bulgumuzun DEHB etiyojisine katkıda bulunan endojen bir farklılık mı, yoksa DEHB-ilişkili beslenme sorunlarının bir sonucu mu olduğu belirsiz kalmıştır. Öte yandan komorbid ruhsal bozukluğu, kronik bedensel hastalığı, enfeksiyon tablosu ve ilaç kullanımı olan



olguların araştırmaya dahil edilmemesi, tanuların yarı-yapılandırılmış klinik görüşme ile belirlenmiş olması araştırmamızın gücünü arttırmaktadır.

Araştırmamız, bilindiği kadarıyla, DEHB tanılı olgularda serum AGEs, esRAGE ve S100A9 düzeylerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Bu çalışmanın kısıtlılıkları da göz önüne alınarak daha büyük örneklemde gelecekte yapılacak araştırmalar ile bulgularımızın doğrulanması gerekli görünmektedir. DEHB tanılı olguların sağlıklı akrabalarında da AGEs, esRAGE ve S100A9 düzeylerinin yüksek olup olmadığının değerlendirilmesi, varsa genetik temellerinin aydınlatılması, bu parametrelerin endofenotip olarak nitelenip nitelenemeyeceğini ortaya koyacaktır. Son olarak karbonil stres ve oksidatif stres arasındaki çift yönlü ilişki de göz önüne alınarak yapılacak araştırmalarla DEHB’de karbonil stres ve oksidatif stresin rolü daha iyi anlaşılabilecektir.

## SONUÇLAR

Bu çalışmada, DEHB tanılı çocuk ve ergenlerin AGEs, esRAGE ve S100A9 düzeylerinin değerlendirilerek bunun etyopatogenezdeki yerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmada;

- ✓ 6-16 yaş arası, ÇDŞG-ŞY ile sadece DEHB tanısını karşılayan 30 çocuk ve 30 kontrol grubu çocuk çalışmaya katılmıştır.
- ✓ Olgu ve kontrol grubunun yaş ortalamaları ve cinsiyet arasında anlamlı fark bulunmamaktadır.
- ✓ Olgu ve kontrol gruplarının eğitim düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark belirlenmemiş ancak kontrol grubunun vaka grubuna göre eğitim süresinin daha fazla olduğu bulunmuştur.
- ✓ Olgu ve kontrol grubundaki çocukların prenatal sigara maruziyeti, preterm doğum, doğum şekli gibi perinatal özellikleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
- ✓ Olgu ve kontrol gruplarındaki çocukların ebeveynlerinin yaş, eğitim durumu ya da çalışma durumları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
- ✓ Olgu grubundaki ve kontrol grubundaki çocukların ailelerindeki toplam çocuk sayısı ya da doğum sırası arasında anlamlı fark saptanamamıştır, aile yapıları iki grup için anlamlı fark göstermemektedir.
- ✓ Olgu ve kontrol grubundaki çocukların soygeçmiş özellikleri açısından anlamlı farka sahip olmadıkları saptanmıştır.
- ✓ Olgu ve kontrol grubundaki çocuk ve ergenlerin beden ölçüm değerleri iki grup arasında anlamlı fark göstermemektedir.
- ✓ Olgu grubunun %40,0'ında (n=12) dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm, %10,0'unda (n=3) aşırı hareketliliğin/dürtüsellik baskın olduğu görünüm, %50,0'sinde (n=15) ise bileşik görünüm olduğu belirlenmiştir.
- ✓ Olgu grubundaki katılımcıların %40' daha önceden tedavi almış ancak izlemlerine devam etmemiştir.

- ✓ Olgu ve kontrol gruplarının bedensel ölçüm değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
- ✓ Olgu grubu katılımcılarının Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği alt alanlarının her birinden kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek puanlara sahip oldukları belirlenmiştir.
- ✓ Olgu ve kontrol grubunun AST değerleri anlamlı farklılık göstermektedir, diğer biyokimyasal değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır
- ✓ Olgu grubunun serumdaki AGEs, esRAGE ve S100A9 parametrelerinin her birinin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
- ✓ Tüm örnekleme cinsiyet ve yaş ile serum AGEs, esRAGE ve S100A9 düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.
- ✓ Daha önceden tedavi almış olma durumu ile serum AGEs, esRAGE ve S100A9 düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.
- ✓ Serum AGEs düzeyleri ile AST ve BUN parametreleri arasında pozitif zayıf korelasyon saptanmıştır. Serum esRAGE düzeyleri ile AST, ALT ve BUN parametreleri arasında pozitif zayıf korelasyon saptanmış, S100A9 düzeyleri ile herhangi bir parametre arasında korelasyon bulunmamıştır.
- ✓ Bedensel ölçüm değerleri ile serum AGEs, esRAGE ve S100A9 düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.
- ✓ Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeğine göre değerlendirildiğinde AGEs düzeyleri ile dikkat eksikliği ve hiperaktivite puanları arasında pozitif zayıf korelasyon saptanmıştır. esRAGE düzeyleri ile DE, HA ve KOKGB puanları arasında pozitif orta şiddette korelasyon, DB puanları ile pozitif zayıf korelasyon saptanmıştır. S100A9 düzeyi ile DE, HA ve KOKGB puanları arasında pozitif zayıf korelasyon olduğu bulunmuştur



## KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. In: American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association 2013;59—65
2. Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biol Psychiatry* 2005;57(11):1215—20.
3. Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord* 2010;2(4):241—55
4. Skounti M, Philalithis A, Galanakis E. Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. *Eur J Pediatr* 2007;166(2):117—23.
5. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 2006; 163(4):716—23.
6. Arnold LE, Jensen PS. Attention-deficit disorder. In: HI Kaplan, BJ Sadock, editors. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 6nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins 1995; 2295—310.
7. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 19649—54
8. Arnsten AF, Berridge CW, McCracken JT. The Neurobiological Basis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Prim psychiatry* 2009;16(7):47—54
9. Miyata T, Strihou Y, Kurokawa K, Baynes JW. Alterations in nonenzymatic biochemistry in uremia: origin and significance of “carbonyl stress” in long-term uremic complications. *Kidney Int* 1999; 55(2):389—99



10. Vistoli G, De Maddis D, Cipak A, Zarkovic N, Carini M, Aldini G. Advanced glycoxidation and lipoxidation end products (AGEs and ALEs): an overview of their mechanisms of formation. *Free Radic Res* 2013;47(1):3—27
11. Thornalley PJ. Cell activation by glycated proteins. AGE receptors, receptor recognition factors and functional classification of AGEs. *Cell Mol Biol* 1998; 44 (7):1013–23
12. Yonekura H, Yamamoto Y, Sakurai S, Petrova RG, Abedin MG, Li H, et al. Novel splice variants of the receptor for advanced glycation end-products expressed in human vascular endothelial cells and pericytes, and their putative roles in diabetes-induced vascular injury. *Biochem J* 2003;370(3):1097—109
13. Hudson BI, Carter AM, Harja E, Kalea A, Arriero M, Yang H, et al. Identification, classification, and expression of RAGE gene splice variants. *FASEB J* 2008;22(5):1572—80
14. Herold K, Moser B, Chen Y, Zeng S, Yan SF, Ramasamy R, et al. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) in a dash to the rescue: inflammatory signals gone awry in the primal response to stress. *J Leukoc Biol* 2007;82(2):204—12.
15. Schafer BW, Heizmann CW. The S100 family of EF-hand calcium-binding proteins: Functions and pathology. *Trends Biochem Sci* 1996; (21)4: 134–40.
16. Heizmann CW, Braun K. Changes in Ca<sup>2+</sup>-binding proteins in human neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 1992; 15(7):259—264
17. Maher P. Methylglyoxal, advanced glycation end products and autism: is there a connection? *Med Hypotheses* 2012;78(4):548-52.



18. Boso M, Emanuele E, Minoretti P, Arra M, Politi P, Ucelli di Nemi S, et al. Alterations of circulating endogenous secretory RAGE and S100A9 levels indicating dysfunction of the AGE-RAGE axis in autism. *Neurosci Lett* 2006; 410(3):169-73.
19. Steiner J, Walter M, Wunderlich MT, Bernstein H-G, Panteli B, Brauner M, et al. A new pathophysiological aspect of S100B in schizophrenia: potential regulation of S100B by its scavenger soluble RAGE. *Biol Psychiatry* 2009;65(12):1107—10
20. Takeda M, Ohnuma T, Takeuchi M, Katsuta N, Maeshima H, Takebayashi Y, et al. Altered serum glyceraldehyde-derived advanced glycation end product (AGE) and soluble AGE receptor levels indicate carbonyl stress in patients with schizophrenia. *Neurosci Lett* 2015;593:51—5.
21. Biederman J, Faraone SV, Monuteaux M, Spencer T, Wilens T, Bober M, et al. Gender effects of attention deficit hyperactivity disorder in adults, revisited. *Biol Psychiatry* 2004;55:692–700.
22. Palmer ED, Finger S. An early description of ADHD (inattentive subtype): Dr Alexander Crichton and ‘Mental Restlessness’(1798). *Child Adolesc Ment Health* 2001;6(2):66—73
23. Thome J, Jacobsb KA. Attention deficit hyperactivity disorder in a 19th century children ‘s book. *Eur Psychiatry* 2004;19(5):303—6.
24. Barkley RA. History. In: Barkley RA ed. *A Handbook for Diagnosis and Treatment*. Third Edition. New York: Guilford Publications 2006:3—75
25. Rothenberger A, Neuma'rker KJ. *Wissenschaftsgeschichte der ADHS*. Kramer-Pollnow im Spiegel der Zeit, Steinkopff, Darmstadt 2005.
26. Gross MD Origin of stimulant use for treatment of attention deficit disorder [letter]. *Am J Psychiatry* 1995; 152(2):298–9



27. Ross DM, Ross SA. *Hyperactivity: research, theory and action*. Wiley, 1976, New York
28. Morton WA, Stockton GG. Methylphenidate abuse and psychiatric side effects. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2000;2(5):159–64.
29. Polanczyk G, de Lima M, Horta B, Biederman J, Rohde LA. The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Metaregression Analysis. *Am J Psychiatry* 2007; 164(6):942–8
30. Thomas R, Sanders S, Doust J, Beller E, Glasziou P. Prevalence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics* 2015;135(4):994—1001
31. Zorlu A, Unlu G, Cakaloz B, Zencir M, Buber A, Isildar Y. The Prevalence and Comorbidity Rates of ADHD Among School-Age Children in Turkey. *J Atten Disord*. 2015.
32. Bauermeister JJ, ShROUT PE, Chávez L, Rubio-Stipec M, Ramirez R, Padilla L, et al. ADHD and gender: are risks and sequela of ADHD the same for boys and girls? *J Child Psychol Psychiatry* 2007;48(8):831—9.
33. Biederman J, Mick E, Faraone SV, Braaten E, Doyle A, Spencer T et al. Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. *Am J Psychiatry*. 2002;159(1):36–42.
34. Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics*. 2012 ;9(3):490—9.
35. Cohen P, Cohen J, Kasen S, Velez CN, Hartmark C, Johnson J, et al. An epidemiological study of disorders in late childhood and adolescence-I. Age-and genderspecific prevalence. *J Child Psychol Psychiatry* 1993; 34(6):851–67



36. Daley D, Jones K, Hutchings J, Thompson M. Attention deficit hyperactivity disorder in pre-school children: current findings, recommended interventions and future directions. *Child Care Health Dev* 2009; 35(6): 754—66
37. Geissler J, Lesch KP. A lifetime of attention-deficit/ hyperactivity disorder: diagnostic challenges, treatment and neurobiological mechanisms. *Expert Rev Neurother* 2011;11 (10):1467–84.
38. Faraone SV, Biederman J, Mick E: The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med* 2006, 36(2):159—65
39. Biederman J, Petty CR, Evans M, Small J, Faraone SV. How persistent is ADHD? A controlled 10-year follow-up study of boys with ADHD. *Psychiatry Res.*2010; 177(3), 299–304
40. Hart EL, Lahey BB, Loeber R, Applegate B, Frick PJ. Developmental changes in attention-deficit hyperactivity disorder in boys: a four-year longitudinal study. *J. Abnorm. Child Psychol.*1995; 23(6), 729–49
41. Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder and the shifting sands of psychiatric nosology. *Br J Psychiatr.* 2013;203(2):81–3.
42. Ercan ES. Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. İstanbul: Dönence Yayınevi, 2010.
43. Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K. What have we learnt about the causes of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry* 2013; 54(1):3–16.
44. Faraone SV, Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2010;33(1):159—80.





45. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57(11):1313—23.
46. Smalley SL, McGough JJ, Del'Homme M, New Delman J, Gordon E, Kim T, et al. Familial clustering of symptoms and disruptive behaviors in multiplex families with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2000; 39(9), 1135–43.
47. Hechtman L. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Saddock BJ, Saddock VA (eds.) *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. USA: Lippincott Williams and Wilkins, 2005; 2679—92
48. Faraone SV. Genetics of childhood disorders: ADHD is genetically heterogenous? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 1455-7.
49. Sharp WS, Gottesman RF, Greenstein DK, Ebens CL, Rapoport JL, Castellanos FX. Monozygotic twins discordant for attentiondeficit/hyperactivity disorder: Ascertainment and clinical characteristics. *JAm Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42: 93-7
50. Sprich S Biederman J, Crawford MH, Mundy E, Faraone SVI. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *JAm Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39(11):1432—7
51. Larsson H, Lichtenstein P, Larsson JO. Genetic contributions to the development of ADHD subtypes from childhood to adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45(8):973–81
52. Barr CL. Genetics of childhood disorders: XXII. ADHD, Part 6: The dopamine D4 receptor gene. *JAm Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40(1): 118–21.
53. Thapar A, O'Donovan M, Owen MJ. The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Hum Mol Genet* 2005;14 Spec No. 2:R27—82.



54. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet* 2009;126(1):51–90
55. Kopecková M, Paclt I, Petrásek J, Pacltová D, Malíková M. Some ADHD polymorphisms (in genes DAT1, DRD2, DRD3, DBH, 5-HTT) in case-control study of 100 subjects 6-10 age. *Neuro Endocrinol Lett* 2008;29(2):246—51.
56. Cheuk DK, Wong V. Meta-analysis of association between a catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder. *Behav Genet* 2006;36(5):651–9
57. Hohmann S, Hohm E, Treutlein J, Blomeyer D, Jennen-Steinmetz C, Schmidt MH, et al. Association of norepinephrine transporter (NET, SLC6A2) genotype with ADHD-related phenotypes: findings of a longitudinal study from birth to adolescence. *Psychiatry Res* 2015;226(2—3):425—33.
58. Park S, Lee JM, Kim JW, Cho DY, Yun HJ, Han DH, et al. Associations between serotonin transporter gene (SLC6A4) methylation and clinical characteristics and cortical thickness in children with ADHD. *Psychol Med* 2015;45(14):3009—17.
59. Guimarães AP, Zeni C, Polanczyk GV, Genro JP, Roman T, Rohde LA, et al. Serotonin genes and attention deficit/hyperactivity disorder in a Brazilian sample: preferential transmission of the HTR2A 452His allele to affected boys. *Am J Med Genet* 2007; 144B(1): 69–73
60. Wallis D, Arcos-Burgos M, Jain M, Castellanos FX, Palacio JD, Pineda D, et al. Polymorphisms in the neural nicotinic acetylcholine receptor  $\alpha 4$  subunit (CHRNA4) are associated with ADHD in a genetic isolate. *Atten Defic Hyperact Disord* 2009;1(1):19-24.
61. Kent L, Green E, Hawi Z, Kirley A, Dudbridge F, Lowe N, et al. Association of the paternally transmitted copy of common Valine allele of the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene with susceptibility to ADHD. *Mol Psychiatry* 2005; 10(10):939–43



62. McCracken JT. A two part model of stimulant action on attention deficit disorder with hyperactivity in children. *J Neuropsychiatry* 1991;3(2): 201—9
63. Pliszka SR. The neuropsychopharmacology of Attention-Deficit/Hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57(11):1385—90
64. Stahl SM. Temel Psikofarmakoloji. Çev eds.: Taneli B, Taneli Y. 2.baskı., Ankara, Yelkovan Yayıncılık. 2003; 59—467.
65. Cabral P. Attention deficit disorders: Are we barking up the wrong tree? *Eur J Paediatr Neurol.* 2006; 10(2):66—77
66. Mick E, Biederman J, Faraone S V, Sayer J, Kleinman S. Case-control study of attention deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use and drug use during pregnancy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2002; 41(4): 378—85.
67. Pliszka SR, McCracken JT, Maas JW. Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: current perspectives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35(3):264—72
68. Crockett MJ, Clark L, Robbins TW. Reconciling the role of serotonin in behavioral inhibition and aversion: acute tryptophan depletion abolishes punishment-induced inhibition in humans. *J. Neurosci.* 2009; 29 (38), 11993—9.
69. Oquendo MA, Hastings RS, Huang Y-Y, Simpson N, Ogden RT, Hu X-Z, et al. Brain Serotonin Transporter Binding in Depressed Patients With Bipolar Disorder Using Positron Emission Tomography. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64 (2):201—8
70. Quist, JF, Kennedy, JL. Genetics of childhood disorders: XXIII. ADHD, Part 7: the serotonin system. *J. Am. Acad. Child Adolesc Psychiatry* 2001;40(2), 253—6
71. 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 Sci* 1983; 33(26): 2609—14



72. Perlov E, Philipsen A, Hesslinger B, Buechert M, Ahrendts J, Feige B, et al. Reduced cingulated glutamate/glutamine-to-creatine ratios in adult patients with attention deficit/hyperactivity disorder- A magnet resonance spectroscopy study. *J Psychiatr Res* 2007; 41(11): 934—41.
73. Wilens TE, Faraone SV, Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *JAMA* 2004; 292(5), 619—23
74. Dunn DW. Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Attention Problems and Epilepsy Psychiatric Issues in Epilepsy: A Practical Guide to Diagnosis and Treatment Ed: Ettinger AE, Kanner AM. 2006; Lippincott Williams & Wilkins, 2nd edition
75. Snyder SM, Hall JR. A meta-analysis of quantitative EEG power associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Clin Neurophysiol* 2006; 23(5): 440—55
76. Monastra VJ. Quantitative electroencephalography and attention-deficit/hyperactivity disorder: implications for clinical practice. *Curr Psychiatry Rep* 2008; 10(5): 432—8
77. Cortese S. The neurobiology and genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): What every clinician should know. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16(5):422—33
78. Szuromi B, Czobor P, Komlosi S, Bitter I. P300 deficits in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Psychol Med* 2011; 41(7): 1529—38.
79. Hoekzema E, Carmona S, Antoni Ramos-Quiroga J, Richarte Fernandez V, Picado M, Bosch R. Laminar thickness alterations in the fronto-parietal cortical mantle of patients with attentiondeficit/hyperactivity disorder. *PLoS One* 2012;7(12): e48286



80. Shaw P, Malek M, Watson B, Sharp W, Evans A, Greenstein D. Development of Cortical Surface Area and Gyrification in Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry* 2012;72(3):191—7
81. Shaw P, Malek M, Watson B, , Greenstein D, de Rossi P, Sharp W. Trajectories of Cerebral Cortical Development in Childhood and Adolescence and Adult Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry* 2013;74(8):599—606
82. Rubia K, Alegria A, Brinson H. Imaging the ADHD brain: disorder-specificity, medication effects and clinical translation *Expert Rev Neurother* 2014; 14(5): 519–38
83. Hart H, Radua J, Mataix D, Rubia K. Meta-analysis of fMRI studies of inhibition and attention in ADHD: exploring task-specific, stimulant medication and age effects. *JAMA Psychiatry* 2013;70(2):185—98
84. Posner J, Park C, Wang Z. Connecting the dots: a review of resting connectivity MRI studies in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychol Rev.* 2014; 24(1):3–15.
85. Fair DA, Posner J, Nagel BJ, Bathula D, Dias TG, Mills KL, et al. Atypical default network connectivity in youth with attention deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2010; 68(12):1084–91.
86. Castellanos FX, Margulies DS, Kelly C, Uddin LQ, Ghaffari M, Kirsch A, et al. Cingulate-precuneus interactions: a new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2008; 63(3):332–7.
87. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1124:1–38.
88. Raichle ME, Snyder AZ. A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage* 2007; 37(4):1083–90.



89. Wiener M, Turkeltaub P, Coslett HB. The image of time: a voxel-wise meta-analysis. *Neuroimage* 2010;49(2):1728—40
90. Chambers CD, Garavan H, Bellgrove MA. Insights into the neural basis of response inhibition from cognitive and clinical neuroscience. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33(5):631—46
91. Corbetta M, Patel G, Shulman GL. The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron* 2008;58(3):306—24
92. Plichta MM, Scheres A. Ventral-striatal responsiveness during reward anticipation in ADHD and its relation to trait impulsivity in the healthy population: a meta-analytic review of the fMRI literature. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;38:125—34
93. Rubia K, Halari R, Cubillo A, Mohammed AM, Brammer M, Taylor E. Methylphenidate normalises activation and functional connectivity deficits in attention and motivation networks in medication-naive children with ADHD during a Rewarded Continuous Performance Task. *Neuropharmacology* 2009;57(7—8):640-52
94. Dibbets P, Evers L, Hurks P, Marchetta N, Jolles J. Differences in feedback- and inhibition-related neural activity in adult ADHD. *Brain Cogn* 2009;70(1):73—83
95. Posner J, Nagel BJ, Maia TV, Mechelling A, Oh M, Wang Z, et al. Abnormal amygdalar activation and connectivity in adolescents with attentiondeficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;50(8):828—37
96. Wolf RC, Plichta MM, Sambataro F, Fallgatter AJ, Jacob C, Lesch KP, et al. Regional brain activation changes and abnormal functional connectivity of the ventrolateral prefrontal cortex during working memory processing in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Hum Brain Mapp* 2009;30(7):2252—66



97. Talge NM, Neal C, Glover V. Early Stress, Translational Research and Prevention Science Network: Fetal and Neonatal Experience on Child and Adolescent Mental Health. Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why? *J Child Psychol Psychiatry* 2007;48(3-4):245—61
98. Strang-Karlsson S, Räikkönen K, Pesonen AK, Kajantie E, Paavonen EJ, Lahti J, et al. Very low birth weight and behavioral symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in young adulthood: the Helsinki study of very-low-birthweight adults. *Am J Psychiatry* 2008;165(10):1345—53
99. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJ. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288(6):728—37.
100. Ribas-Fitó N, Torrent M, Carrizo D, Júlvez J, Grimalt JO, Sunyer J. Exposure to hexachlorobenzene during pregnancy and children's social behavior at 4 years of age. *Environ Health Perspect* 2007;115(3):447—50.
101. Pineda DA, Palacio LG, Puerta IC, Merchán V, Arango CP, Galvis AY, et al. Environmental influences that affect attention deficit/hyperactivity disorder: study of a genetic isolate. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007;16(5):337—46.
102. Banerjee TD, Middleton F, Faraone SV. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr* 2007; 96(9): 1269—74
103. Nicolescu R, Petcu C, Cordeanu A, Fabritius K, Schlumpf M, Krebs R, et al. Environmental exposure to lead, but not other neurotoxic metals, relates to core elements of ADHD in Romanian children: performance and questionnaire data. *Environ Res* 2010;110(5):476—83.
104. Peterson BS, Leckman J F, Tucker D, Scahill L, Staib L, Zhang H, et al. Preliminary findings of antistreptococcal antibody titers and basal ganglia volumes in tic, obsessive-compulsive, and attention deficit/hyperactivity disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 2000; 57(4): 364—72.



105. Biederman J, Milberger S, Faraone SV, Kiely K, Guite J, Mick E, et al. Family-environment risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. A test of Rutter's indicators of adversity. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52(6):464—70.
106. Ellis B, Nigg J. Parenting practices and attention-deficit/hyperactivity disorder: new findings suggest partial specificity of effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48(2):146-54.
107. Counts CA, Nigg JT, Stawicki JA, Rappley MD, von Eye A. Family adversity in DSM-IV ADHD combined and inattentive subtypes and associated disruptive behavior problems. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44(7):690—8.
108. Millichap JG. Etiologic classification of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2008;121(2):358—65.
109. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci* 2002;3(8): 617—28
110. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF. Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a metaanalytic review. *Biol Psychiatry* 2005;1:57(11):1336—46.
111. American Psychiatric Association. Attention-deficit and disruptive behavior disorders. In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition Text Revision*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association 2000: 8593
112. Dulcan MK, Martini DR, Lake M. Attention-deficit and disruptive behavior disorders. In: Hales RE ed. *Concise Guide to Child & Adolescent Psychiatry*. Third Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association 2003:23—41





113. Weiss M, Weiss G. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Lewis M, ed. *Child and Adolescent Psychiatry a Comprehensive Textbook*. 3rd edition. Philadelphia, Pa, USA: Lippincott Williams and Wilkins 2002:645—51.
114. Langley K, Fowler T, Ford T, Thapar AK, van den Bree M, Harold G, et al. Adolescent clinical outcomes for young people with attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry* 2010;196(3):235—40.
115. Hoza B, Mrug S, Gerdes AC, Hinshaw SP, Bukowski WM, Gold JA, et al. What aspects of peer relationships are impaired in children with attentiondeficit/hyperactivity disorder? *J Consult Clin Psychol* 2005;73(3):411—23
116. Kuriyan AB, Pelham WE Jr, Molina BS, Waschbusch DA, Gnagy EM, Sibley MH, et al. Young adult educational and vocational outcomes of children diagnosed with ADHD. *J Abnorm Child Psychol* 2013;41(1):27—41.
117. Molina BS, Hinshaw SP, Swanson JM, Arnold LE, Vitiello B, Jensen PS, et al. The MTA at 8 years: prospective follow-up of children treated for combined type ADHD in a multisite study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48(5):484—500.
118. Klassen AF, Miller A, Fine S. Health-related quality of life in children and adolescents who have a diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2004;114(5):541—7.
119. Coghill D, Soutullo C, d'Aubuisson C, Preuss U, Lindback T, Silverberg M, et al. Impact of attention-deficit/hyperactivity disorder on the patient and family: results from a European survey. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2008;2(1):31
120. McGough JJ. Adult Manifestations of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. In: Sadock B, Sadock V, Rouiz P, editors. *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Vol 2. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2009



121. World Health Organization (WHO). The ICD – 10 classification of mental and behavioral disorder: clinical descriptions and diagnosis guidelines: Diagnosis criteria for research 1993; Geneva: WHO
122. National Collaborating Centre for Mental Health Commissioned by the British Psychological Society and Royal College of Psychiatrists. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: The Nice Guideline on Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People, and Adults, National Institute for Health and Clinical Excellence. UK:2009
123. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA). Differential Diagnosis and Comorbid Disorders. In: Canadian ADHD Practice Guidelines. Third Edition. Toronto: CADDRA 2011
124. Larson K, Russ SA, Kahn RS, Halfon N. Patterns of comorbidity, functioning, and service use for US children with ADHD, 2007. *Pediatrics* 2011;127(3):462—70
125. Gül N, Tiryaki A, Kültür SEÇ, Topbaş M, Ak İ. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder and comorbid disruptive behavior disorders among school age children in Trabzon. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2010;20(1):50—6.
126. Pliszka S. AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(7):894—921.
127. The MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/ hyperactivity disorder. Multimodal Treatment Study of Children With ADHD. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(12):1073–86
128. Kadesjö B, Gillberg C. The comorbidity of ADHD in the general population of Swedish school-age children. *J Child Psychol Psychiatry* 2001;42(4):487—92
129. McCraeken. Attention Deficit Disorder. Ed: Sadock Bj, Sadock VA, *Comprehensive Textbook of Psychiatry* 7th edition, pp: 269—2692, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2000



130. Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW, Corners CK, Emslie GJ, Jensen PS, et al. The Texas Children's Medication Algorithm Project: revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45(6):642—57.

131. Kutcher S, Aman M, Brooks SJ, Buitelaar J, van Daalen E, Fegert J, et al. International consensus statement on attention-deficit/hyperactivity disorder ADHD and disruptive behaviour disorders DBDs: clinical implications and treatment practice suggestions. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14(1):11—28.

132. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA). Pharmacological Treatment Of ADHD. In: Canadian ADHD Practice Guidelines. Third Edition. Toronto: CADDRA 2011

133. 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

134. Biederman J, Spencer T, Wilens T. Evidence-based pharmacotherapy for attention-deficit hyperactivity disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004;7(1):77—97.

135. Lee PC, Niew WI, Yang HJ, Chen VC, Lin KC. A meta-analysis of behavioral parent training for children with attention deficit hyperactivity disorder. *Res Dev Disabil* 2012;33(6):2040-9.

136. Pelham WE Jr, Fabiano GA. Evidence-based psychosocial treatments for attention deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2008;37(1):184—214.

137. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; Steering Committee on Quality Improvement and Management, Wolraich M, Brown L, Brown RT, DuPaul G, et al. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics* 2011;128(5):1007—22.



138. Low KG, Gendaszek AE. Illicit use of psychostimulants among college students: a preliminary study. *Psychol Health Med* 2002;7(3):283–7
139. Parmaksız İ. İleri Glikasyon Son Ürünleri ve Diyabet. *Marmara Medical Journal* 2011;24:141-8
140. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: A review. *Diabetologia* 2001;44(2):129—46.
141. Turk Z. Glycotoxines, carbonyl stress and relevance to diabetes and its complications. *Physiol Res* 2010;59(2): 147—56.
142. Schmidt AM, Hori O, Brett J, Yan SD, Wautier JL, Stern D. Cellular receptors for advanced glycation end products: implications for induction of oxidant stress and cellular dysfunction in the pathogenesis of vascular lesions. *Arterioscler Thromb.* 1994; 14(10): 1521—8.
143. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products: Sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation* 2006;114(6):597—605.
144. Mullarkey CJ, Edelstein D, Brownlee M. Free radical generation by early glycation products: a mechanism for accelerated atherogenesis in diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 173(3):932–9.
145. Smith MA, Sayre LM, Monnier VM, Perry G. Radical AGEing in Alzheimer’s disease. *Trends Neurosci* 1995; 18(4):172–6.
146. McMillian M, Kong LY, Sawin SM, Wilson B, Das K, Hudson P, et al. Selective killing of cholinergic neurons by microglial activation in basal forebrain mixed neuronalglial cultures. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 215(2):572–7.



147. Schmidt AM, Yan SD, Brett J, Mora R, Nowygrod R, Stern D. Regulation of human mononuclear phagocyte migration by cell surface-binding proteins for advanced glycation end products. *J Clin Invest* 1993; 91(5): 2155–68.
148. Schmidt AM, Hori O, Chen JX, Li JF, Crandall J, Zhang J, et al. Advanced glycation endproducts interacting with their endothelial receptor induce expression of vascular cell adhesion molecule-1 in cultured human endothelial cells and in mice. A potential mechanism for the accelerated vasculopathy of diabetes. *J Clin Invest* 1995;96(3)1395–403
149. Wautier JL, Wautier MP, Schmidt AM, Anderson GM, Hori O, Zoukourian C, et al. Advanced glycation end products on the surface of diabetic erythrocytes bind to the vessel wall via a specific receptor inducing oxidant stress in the vasculature: a link between surface-associated AGEs and diabetic complications. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91(16): 7742–6
150. Shaw SM, Crabbe MJ. Characterisation of a putative scavenger receptor for advanced glycosylation end-products. *Biochem Soc Trans* 1994; 22(1):82S.
151. Vlassara H, Brownlee M, Cerami A. Novel macrophage receptor for glucose-modified proteins is distinct from previously described scavenger receptors. *J Exp Med* 1986; 164(4):1301–9.
152. Vlassara H, Li YM, Imani F, Wojciechowicz D, Yang Z, Liu FT, et al. Identification of galectin-3 as a high-affinity binding protein for advanced glycation end products: a new member of the AGE-receptor complex. *Mol Med* 1995; 1(6):634–46
153. Christie RH, Freeman M, Hyman BT. Expression of the macrophage scavenger receptor, a multifunctional lipoprotein receptor, in microglia associated with senile plaques in Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1996; 148(2):399–403.
154. Hori O, Brett J, Slattery T, Cao R, Zhang J, Chen JX, et al. The receptor for advanced glycation end products is a cellular binding site for amphotericin. Mediation of



neurite outgrowth and co-expression of rage and amphoterin in the developing nervous system. *J Biol Chem* 1995; 270(43): 25752–61

155. Suarez G, Etlinger JD, Maturana J, Weitman D. Fructated protein is more resistant to ATP-dependent proteolysis than glucated protein possibly as a result of higher content of Maillard fluoro-phores. *Arch Biochem Biophys* 1995; 321(1):209–13.

156. Yan SD, Schmidt AM, Anderson GM, Zhang J, Brett J, Zou YS, et al. Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation and products with their receptors/ binding proteins. *J Biol Chem* 1994; 269(13):9889–97.

157. Bierhaus A, Hofmann MA, Ziegler R, Nawroth PP. AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. I. The AGE concept, *Cardiovasc Res* 1998; 37(3):586–600.

158. Kislinger T, Fu C, Huber B, Qu W, Taguchi A, Yan SD, et al. N<sup>-</sup>-(carboxymethyl)lysine adducts of proteins are ligands for receptor for advanced glycation end products that activate cell signaling pathways and modulate gene expression. *J Biol Chem* 1999; 274(44):31740–9

159. Bierhaus A, Humpert PM, Morcos M, Wendt T, Chavakis T, Arnold B. Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products. *J Mol Med* 2005; 83(11):876–86.

160. Goldberg T, Cai W, Peppas M, Dardaine V, Baliga BS, Uribarri J, et al. Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *J Am Diet Assoc* 2004;104(8):1287—91.

161. Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, Cai W, Chen X, Pyzik R, et al. Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *J Am Diet Assoc* 2010;110(6). 911-6



162. Hegab Z, Gibbons S, Neyses L, Mamas MA. Role of advanced glycation end products in cardiovascular disease. *World J Cardiol* 2012;4(4):90—102.
163. Kizer JR, Benkeser D, Arnold AM, Ix JH, Mukamal KJ, Djousse L, et al. Advanced glycation/glycoxidation endproduct carboxymethyl-lysine and incidence of coronary heart disease and stroke in older adults. *Atherosclerosis* 2014;235(1):116—22
164. Beisswenger PJ, Howell SK, Russell GB, Miller ME, Rich SS, Mauer M. Early progression of diabetic nephropathy correlates with methylglyoxal-derived advanced glycation end products. *Diabetes Care* 2013;36(10):3234—9.
165. Jack M, Wright D. Role of advanced glycation endproducts and glyoxalase I in diabetic peripheral sensory neuropathy. *Transl Res* 2012;159(5):355e65.
166. Arsov S, Graaff R, van Oeveren W, Stegmayr B, Sikole A, Rakhorst G, et al. Advanced glycation end-products and skin autofluorescence in end-stage renal disease: a review. *Clin Chem Lab Med CCLM FESCC* 2014;52(1):11-20.
167. Li J, Liu D, Sun L, Lu Y, Zhang Z. Advanced glycation end products and neurodegenerative diseases: mechanisms and perspective. *J Neurol Sci* 2012;317(1—2):1—5
168. Arai M, Yuzawa H, Nohara I, Ohnishi T, Obata N, Iwayama Y, et al. Enhanced carbonyl stress in a subpopulation of schizophrenia. *Arch General Psychiatry* 2010;67:589-97.
169. Ponath G, Schettler C, Kaestner F, Voigt B, Wentker D, Arolt V, et al. Autocrine S100B effects on astrocytes are mediated via RAGE. *J Neuroimmunol* 2007;184(1—2):214—22
170. Neeper M, Schmidt AM, Brett J, Yan SD, Wang F, Pan YC, et al. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins. *J Biol Chem*. 1992;267(21): 14998—5004



171. Clynes R, Moser B, Yan SF, Ramasamy R, Herold K, Schmidt AM. Receptor for AGE (RAGE): weaving tangled webs within the inflammatory response. *Curr Mol Med* 2007;7(8):743—51.
172. Chuah YK, Basir R, Talib H, Tie TH, Nordin N. Receptor for advanced glycation end products and its involvement in inflammatory diseases. *Int J Inflamm* 2013;2013:403460
173. Deane R, Du Yan S, Subramanyam RK, Larue B, Jovanovic S, Hogg E, et al. RAGE mediates amyloid-beta peptide transport across the blood-brain barrier and accumulation in brain. *Nat Med* 2003; 9(7):907—13
174. Park L, Raman KG, Lee KJ, Lu Y, Ferran LJ Jr, Chow WS, et al. Suppression of accelerated diabetic atherosclerosis by the soluble receptor for advanced glycation endproducts. *Nat Med* 1998;4(9): 1025—31
175. Taguchi A, Blood DC, del Toro G, Canet A, Lee DC, Qu W, et al. Blockade of RAGE-amphoterin signalling suppresses tumour growth and metastases. *Nature* 2000; 405(6784):354—60
176. Simm A, Bartling B, Silber RE. RAGE: a new pleiotropic antagonistic gene? *Ann NY Acad Sci* 2004; 1019:228—31.
177. Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. Receptor for AGE (RAGE) and its ligands—cast into leading roles in diabetes and the inflammatory response. *J Mol Med* 2009; 87(3):235—47
178. Fleming TH, Humpert PM, Nawroth PP, Bierhaus A. Reactive metabolites and AGE/RAGE-mediated cellular dysfunction affect the aging process: a mini-review. *Gerontology* 2011; 57(5):435—43.





179. Schmidt AM, Hori O, Cao R, Yan SD, Brett J, Wautier JL, et al. RAGE a novel cellular receptor for advanced glycation end products. *Diabetes* 45 (Suppl. 13) 1996; S77–S80
180. Shepherd CE, Goyette J, Utter V, Rahimi F, Yang Z, Geczy CL, et al. Inflammatory S100A9 and S100A12 proteins in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2006;27(11):1554–63.
181. Chavakis T, Bierhaus A, Nawroth PP. RAGE (receptor for advanced glycation end products): a central player in the inflammatory response. *Microbes Infect* 2004;6(13):1219–25
182. Kalousová M, Zima T, Tesar V, Dusilová-Sulková S, Skrha J. Advanced glycoxidation end products in chronic diseases—clinical chemistry and genetic background. *Mutat Res* 2005;579(1-2):37—46.
183. Naka Y, Bucciarelli LG, Wendt T, Lee LK, Rong LL, Ramasamy R, et al. RAGE axis: animal models and novel insights into the vascular complications of diabetes, arterioscler. *Thromb Vasc Biol* 2004; 24(8): 1342–9.
184. Geroldi D, Falcone C, Emanuele E. Soluble receptor for advanced glycation end products: from disease marker to potential therapeutic target. *Curr Med Chem* 2006; 13(17):1971–8.
185. Koyama H, Shoji T, Yokoyama H, Motoyama K, Mori K, Fukumoto S, et al. Plasma level of endogenous secretory RAGE is associated with components of the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol* 2005; 25(12):2587—93.
186. Piarulli F, Lapolla A, Ragazzi E, Susana A, Sechi A, Nollino L, et al. Role of endogenous secretory RAGE (esRAGE) in defending against plaque formation induced by oxidative stress in type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis* 2013;226(1): 252—7.



187. Chiavaroli V, D'Adamo E, Giannini C, de Giorgis T, De Marco S, Chiarelli F, et al. Serum levels of receptors for advanced glycation end products in normal-weight and obese children born small and large for gestational age. *Diabetes Care* 2012;35(6):1361—3.
188. Prasad K. Low levels of serum soluble receptors for advanced glycation end products, biomarkers for disease state: myth or reality. *Int J. Angiol* 2014; 23(1): 11–6.
189. Deane R, Wu Z, Zlokovic BV. RAGE (yin) versus LRP (yang) balance regulates alzheimer amyloid beta-peptide clearance through transport across the blood–brain barrier. *Stroke* 2004; (35 11 Suppl 1): 2628–31
190. Hudson BI, Moon YP, Kalea AZ, Khatri M, Marquez C, Schmidt AM. Association of serum soluble receptor for advanced glycation end-products with subclinical cerebrovascular disease: the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Atherosclerosis* 2011; 216(1):192–8
191. Geroldi D, Falcone C, Emanuele E, D'Angelo A, Calcagnino M, Buzzi MP, et al. Decreased plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end-products in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2005; 23(9): 1725–9
192. Santilli F, Bucciarelli L, Noto D, Cefalu AB, Davi V, Ferrante E, et al Decreased plasma soluble RAGE in patients with hypercholesterolemia: effects of statins. *Free Radical Biol Med* 2007; 43(9):1255–62
193. Nakamura K, Yamagishi S, Adachi H, Kurita-Nakamura Y, Matsui T, Yoshida T, et al. Elevation of soluble form of receptor for advanced glycation end products (sRAGE) in diabetic subjects with coronary artery disease. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23(5): 368–71.
194. Nakamura K, Yamagishi S, Adachi H, Matsui T, Kurita-Nakamura Y, Takeuchi M, et al. Serum levels of soluble form of receptor for advanced glycation end products (sRAGE) are positively associated with circulating AGEs and soluble form of VCAM-1 in patients with type 2 diabetes. *Microvasc Res* 2008; 76(1):52–6.



195. Emanuele E, Martinelli V, Carlin MV, Fugazza E, Barale F, Politi P. Serum levels of soluble receptor for advanced glycation endproducts (sRAGE) in patients with different psychiatric disorders. *Neurosci Lett* 2011;487(1):99—102
196. Isobe T, Nakajima T, Okuyama T. Reinvestigation of extremely acidic proteins in bovine brain. *Biochim Biophys Acta* 1977; 494(1): 222—32.
197. Isobe T, Okuyama T. The amino-acid sequence of S- 100 protein (PAP I-b) and its relationship to calcium-binding proteins. *Eur J Biochem* 1978; 89(2)379—88
198. Santamaria-Kisiel L, Rintala-Dempsey AC, Shaw GS. Calcium-dependent and -independent interactions of the S100 protein family. *Biochem J* 2006;396(2): 201—14
199. Gifford JL, Walsh MP, Vogel HJ. Structures and metal-ion-binding properties of the Ca<sup>2+</sup>-binding helix–loop–helix EF-hand motifs. *Biochem J* 2007; 405(2):199—221
200. Koch M, Bhattacharya S, Kehl T, Gimona M, Vasak M, Chazin W, et al. Implications on zinc binding to S100A2. *Biochim Biophys Acta* 2007;1773(3): 457—70.
201. Moss SE The annexins, a novel class of calcium-binding proteins. [Editorial]. London: Portland Press; 1992
202. Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W. S100 protein family: history, function, expression. *Brain Res Bull* 1995;37(4):417—29
203. Moore B, Perez W, Gehring VJ. Assay and regional distribution of a soluble protein characteristic of the nervous system. *J Neurochem* 1968; 15(4): 265—72
204. Moore B. Chemistry and biology of the S-100 protein. *Scand J Immunol Suppl.* 1982; 9: 53—74



205. Marangos P. Neuronal and Glial Proteins. Structure, Function, and Clinical Application [Editorial]. Elsevier Science 1988
206. Zuckerman JE, Herschman HR, Levine L. Appearance of a brain specific antigen (the S-100 protein) during human foetal development. *J Neurochem* 1970; 17(2): 247—51.
207. Andersson KB, Sletten K, Bemtzen HB, Dale J, Brandt- xæg P, Jellum E, et al. The leukocyte LI protein: Identity with the cystic fibrosis antigen and the calcium-binding MRP-8 and MRP-14 macrophage components. *Stand J Immunol* 1988; 28(2):241—45.
208. Kilminster S, Treasure T, McMillan T, Holt DW. Neuropsychological change and S-100 protein release in 130 unselected patients undergoing cardiac surgery. *Stroke* 1999;30(9):1869—74
209. Karpiak SE, Seroksz M, Rapport MM. Effects of antisera to S-100 protein and to synaptic membrane fraction on maze performance and EEG. *Brain Res* 1976; 102(2):313—21
210. Fazeli MS, Errington ML, Dolphin AC, Bliss TVP. Extracellular proteases and s100 protein in long term potentiation in the dentate gyms of the anaesthetixed rat. *Adv Expt Med Biol* 1990; 268:369—75
211. Hydèn H, Lange PW. S-100 brain protein: correlation with behaviour. *Proc Natn Acad Sci USA* 1970; 67(4): 1959—66
212. Rebaudo R, Melani R, Balestrino M, Cupello A, Haglid K, Hydèn H. Antiserum Against S-100 Protein Prevents Long Term Potentiation Through a cAMP-Related Mechanism. *Neurochem Res* 2000; 25(4): 541—5
213. Masiakowski P, Shooter EM. Nerve growth factor induces the genes for two proteins related to a family of calcium-binding proteins in PC12 cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85(4):1277—81



214. Stanley LC, Mrak RE, Woody RC, Perrot LJ, Zhang SX, Marshak DR, et al. Glial cytokines as neuropathogenic factors in HIV infection: Pathogenic similarities to Alzheimer's disease. *J Neuropathol Expt Neurol* 1994; 53(3):231—8
215. Marshak DR, Peese SA, Stanley LC, Griffin WST. Increased S100 beta neurotrophic activity in Alzheimer's disease temporal lobe. *Neurobiol Aging* 1991; 13(1): 1-7
216. Gerlai R, Friend W, Becker L, O'Hanlon D, Marks A, Roden J. Female transgenic mice carrying multiple copies of the human gene for S100 beta are hyperactive. *Behav Brain Res* 1993 31;55(1):51—9
217. Griffin WST, Stanley LC, Ling C, White L, MacLeod V, Perot LJ, et al. Brain interleukin I and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. *Proc Natl. Acad Sci USA* 1989; 86(19):7611—15
218. Mito T, Becker LE. Developmental changes of S-100 protein and glial fibrillary acidic protein in the brain in Down syndrome. *Expt Neural* 1993; 120(2): 170—6
219. Svenningsson P, Greengard P. P11 (S100A10): an inducible adaptor protein that modulates neuronal functions. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7(1): 27—32
220. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36(7):980—8
221. Turgay A. Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranış Bozuklukları için DSM IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (yayınlanmamış ölçek). Integrative Therapy Institute Toronto, Kanada, 1995
222. Ercan ES, Amado S, Somer O, Çikoğlu S. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Yıkıcı Davranım Bozuklukları İçin Bir Test Bataryası Geliştirme Çabası. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 2001; 8 (3): 132—44



223. Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, Kültür EÇ, Akdemir D, Taner Y. Okul çağı çocukları için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi-şimdi ve yaşam boyu şekli Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenilirliği. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 2004; 11(3): 109—16
224. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, et al. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 1—14
225. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Mental health in the United States. Prevalence of diagnosis and medication treatment for attention- deficit/hyperactivity disorder--United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;54(34):842—7.
226. Pineda D, Ardila A, Rosselli M, Arias BE, Henao GC, Gomez LF, et al. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in 4-to 17-year-old children in the general population. *J Abnorm Child Psychol* 1999;27(6):455—62.
227. Milberger S, Biederman J, Faraone SV, Jones J. Further evidence of an association between maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder: findings from a high-risk sample of siblings. *J Clin Child Psychol* 1998;27(3): 352–8
228. Linnet KM, Wisborg K, Obel C, Secher NJ, Thomsen PH, Agerbo E, et al. Smoking during pregnancy and the risk for hyperkinetic disorder in offspring. *Pediatrics* 2005; 116(2): 462–7
229. Lindblad F, Hjern A. ADHD after fetal exposure to maternal smoking. *Nicotine and Tobacco Research* 2010; 12(4): 408–15
230. Han JY, Kwon HJ, Ha M, Paik KC, Lim MH, Gyu Lee S, et al. The effects of prenatal exposure to alcohol and environmental tobacco smoke on risk for ADHD: A large population-based study. *Psychiatry Res* 2015 ;225(1—2):164—8.



231. Thapar A, Rice F, Hay D, Boivin J, Langley K, van den Bree M, et al. Prenatal Smoking Might Not Cause Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Evidence from a Novel Design. *Biol Psychiatry* 2009 ;66(8):722—7.
232. Harris MN, Voigt RG, Barbaresi WJ, Voge GA, Killian JM, Weaver AL, et al. ADHD and Learning Disabilities in Former Late Preterm Infants: A Population-Based Birth Cohort. *Pediatrics* 2013 ;132(3):630—6.
233. Heinonen K, Räikkönen K, Pesonen AK, Andersson S, Kajantie E, Eriksson JG, et al. Behavioural symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder in preterm and term children born small and appropriate for gestational age: A longitudinal study. *BMC Pediatr* 2010 ;10:91.
234. Curran EA, O'Neill SM, Cryan JF, Kenny LC, Dinan TG, Khashan AS, et al. Research review: Birth by caesarean section and development of autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 2015;56(5):500—8.
235. Curran EA, Cryan JF, Kenny LC, Dinan TG, Kearney PM, Khashan AS. Obstetrical Mode of Delivery and Childhood Behavior and Psychological Development in a British Cohort. *J Autism Dev Disord* 2016;46(2):603—14.
236. Erdem G, Pak MD. Çocuk Ve Ergenlerde Dikkat Eksikliği Ve Hiperaktivite Bozukluğunun Sosyo-Demografik Olarak İncelenmesi Üzerine Bir Çalışma: Ardahan Örneği. *Journal Of Society & Social Work* 2012; 23(2):75—82
237. Hjern A, Weitoft GR, Lindblad F. Social adversity predicts ADHD-medication in school children – a national cohort study. *Acta Paediatr.* 2010 ;99(6):920—4
238. Russell G, Ford T, Rosenberg R, Kelly S. The association of attention deficit hyperactivity disorder with socioeconomic disadvantage: alternative explanations and evidence. *J Child Psychol Psychiatry* 2013; 55(5): 436—45



239. Keshavarzi Z, Bajoghli H, Mohamadi MR, Holsboer-Trachsler E, Brand S. Attention deficit hyperactivity disorder in children is found to be related to the occurrence of ADHD in siblings and the male gender, but not to birth order, when compared to healthy controls. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2014 ;18(4):272—9.
240. Silva D, Colvin L, Hagemann E, Bower C. Environmental Risk Factors by Gender Associated With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder *Pediatrics*. 2014;133(1):14—22.
241. Lawson DW, Mace R. Siblings and childhood mental health: Evidence for a later-born advantage. *Soc Sci Med* , 2010;70 (12):2061—9.
242. Malek A, Amiri S, Sadegfard M, Abdi S, Amini S. Associated factors with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a case-control study. *Arch Iran Med*. 2012 ;15(9):560—3.
243. Russell AE, Ford T, Williams R, Russell G. The Association Between Socioeconomic Disadvantage and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A Systematic Review. *Child Psychiatry HumDev*. 2016 ;47(3):440—58.
244. Joelsson P, Chudal R, Gyllenberg D, Kesti AK, Hinkka-Yli-Salomäki S, Virtanen JP, et al. Demographic Characteristics and Psychiatric Comorbidity of Children and Adolescents Diagnosed with ADHD in Specialized Healthcare. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2016 ;47(4):574—82.
245. Freitag CM, Hänig S, Schneider A, Seitz C, Palmason H, Retz W, et al. Biological and psychosocial environmental risk factors influence symptom severity and psychiatric comorbidity in children with ADHD. *J Neural Transm (Vienna)*. 2012 ;119(1):81—94.
246. Johnston C, Mash EJ. Families of Children With Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder: Review and Recommendations for Future Research. *Clin Child Fam Psychol Rev*. 2001;4(3):183—207.





247. Tajalli P, Hooman HA, Afrooz GH, Ghobaribonab G. Examine The Presence of ADHD in Families of Students with/ without ADHD. *Procedia - Social and Behavioral Sciences* 2013;84:346—50 .
248. Humphreys KL, Mehta N, Lee SS. Association of Parental ADHD and Depression With Externalizing and Internalizing Dimensions of Child Psychopathology. *J Atten Disord* 2012;16(4):267—75
249. DuPaul GJ, Stoner G. ADHD in the schools: assessment and intervention strategies, 2nd edn. 2004 Guilford Press, New York
250. Efron D, Sciberras E, Anderson V, Hazell P, Ukoumunne OC, Jongeling B, et al. Functional Status in Children With ADHD at Age 6–8: A Controlled Community Study. *Pediatrics* 2014 ;134(4):992—1000.
251. Baweja R, Mattison RE, Waxmonsky JG. Impact of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder on School Performance: What are the Effects of Medication? *Paediatr Drugs* 2015;17(6):459—77.
252. Wentz E, Björk A, Dahlgren J. Neurodevelopmental disorders are highly over-represented in children with obesity: A cross-sectional study. *Obesity (Silver Spring)* .2016; 22
253. Cortese S, Moreira-Maia CR, St. Fleur D, Morcillo-Peñaler C, Rohde LA, Faraone SV. Association Between ADHD and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2016 ;173(1):34—43.
254. van Egmond-Fröhlich AW, Widhalm K, de Zwaan M. Association of symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder with childhood overweight adjusted for confounding parental variables. *Int J Obes (Lond)* 2012;36(7):963—8.
255. Tashakori A, Riahi K, Afkandeh R, Ayati AH. Comparison of Height and Weight of 5-6 Year-old Boys with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Non-ADHD. *Iran J Psychiatry Behav Sci*. 2011 ;5(2):71—5.



256. Sciberras E, Bisset M, Hazell P, Nicholson JM, Anderson V, Lycett K, et al. Health-related impairments in young children with ADHD: a community-based study. *Child Care Health Dev.* 2016 ;42(5):709—17.
257. Güngör S, Celiloğlu ÖS, Raif SG, Özcan ÖÖ, Selimoğlu MA. Malnutrition and Obesity in Children With ADHD. *J Atten Disord.* 2016 ;20(8):647—52.
258. Inci SB, Ipci M, Akyol Ardiç U, Ercan ES. Psychiatric Comorbidity and Demographic Characteristics of 1,000 Children and Adolescents With ADHD in Turkey. *J Atten Disord* 2016
259. Hong M, Kim B, Hwang JW, Bhang SY, Choi HY, Oh IH, et al. Naturalistic Pharmacotherapy Compliance among Pediatric Patients with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: a Study Based on Three-Year Nationwide Data. *J Korean Med Sci* 2016 ;31(4):611—6.
260. Ercan ES, Ardic UA, Kutlu A, Durak S. No Beneficial Effects of Adding Parent Training to Methylphenidate Treatment for ADHD + ODD/CD Children: A 1-Year Prospective Follow-Up Study. *J Atten Disord.* 2014;18(2):145—57.
261. Ayaz AB, Ayaz M, Gökçe S, Başgül ŞS. Factors related to diagnostic persistence of attention deficit/hyperactivity disorder in Turkish children and adolescents. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2016;20(2):77—82
262. Kadesjö C, Hägglöf B, Kadesjö B, Gillberg C. Attention-deficit– hyperactivity disorder with and without oppositional defiant disorder in 3- to 7-year-old children. *Dev Med Child Neurol.* 2003 ;45(10):693—9.
263. Kikuchi S, Shinpo K, Moriwaka F, Makita Z, Miyata T, Tashiro K. Neurotoxicity of methylglyoxal and 3-deoxyglucosone on cultured cortical neurons: synergism between glycation and oxidative stress, possibly involved in neurodegenerative diseases. *J Neurosci Res* 1999 ;57(2):280—9.



264. Shaikh SB, Uy B, Perera A, Nicholson LF. AGEs–RAGE mediated up-regulation of connexin43 in activated human microglial CHME-5 cells. *Neurochem Int.* 2012;60(6):640—51.
265. Di Loreto S, Caracciolo V, Colafarina S, Sebastiani P, Gasbarri A, Amicarelli F. Methylglyoxal induces oxidative stress-dependent cell injury and up-regulation of interleukin-1beta and nerve growth factor in cultured hippocampal neuronal cells. *Brain Res.* 2004;1006(2):157—67.
266. Miyashita M, Watanabe T, Ichikawa T, Toriumi K, Horiuchi Y, Kobori A, et al. The regulation of soluble receptor for AGEs contributes to carbonyl stress in schizophrenia. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016 ;479(3):447—52.
267. Katsuta N, Ohnuma T, Maeshima H, Takebayashi Y, Higa M, Takeda M, et al. Significance of Measurements of Peripheral Carbonyl Stress Markers in a Cross-sectional and Longitudinal Study in Patients With Acute-stage Schizophrenia . *Schizophr Bull.* 2014;40(6):1366—73.
268. Itokawa M, Miyashita M, Arai M, Miyata T. Carbonyl stress in schizophrenia *Biochem Soc Trans* 2014;42(2):468–72
269. Junaid MA, Dagmar Kowal D, Barua M, Pullarkat PS, Brooks SS, Pullarkat RK. Proteomic Studies Identified a Single Nucleotide Polymorphism in Glyoxalase I as Autism Susceptibility Factor. *Am J Med Genet A.* 2004; 131(1): 11–17.
270. Sacco R, Papaleo V, Hager J, Rousseau F, Moessner R, Militeri R, et al. Case-control and family-based association studies of candidate genes in autistic disorder and its endophenotypes: TPH2 and GLO1. *BMC Med Genet.* 2007 8;8:11
271. Godbout JP, Pesavento J, Hartman ME, Manson SR, Freund GG. Methylglyoxal enhances cisplatin-induced cytotoxicity by activating protein kinase C delta. *The Journal of Biological Chemistry* 2002; 277(4): 2554—61



272. Sakamoto H, Mashima T, Yamamoto K, Tsuruo T. Modulation of heat-shock protein 27 (Hsp27) anti-apoptotic activity by methylglyoxal modification. *J Biol Chem.* 2002 ;277(48):45770—5
273. Vetreno RP, Qin L, Crews FT. Increased receptor for advanced glycation end product expression in the human alcoholic prefrontal cortex is linked to adolescent drinking. *Neurobiol Dis.* 2013 ;59:52—62.
274. Kılınç K. Protein glikasyonu. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2011; 42:95—104
275. Gugliucci A, Bendayan M. Renal fate of circulating advanced glycated end products (AGE): evidence for reabsorption and catabolism of AGE-peptides by renal proximal tubular cells. *Diabetologia.* 1996;39(2):149—60.
276. Rabbani N, Sebekova K, Sebekova K Jr, Heidland A, Thornalley PJ. Accumulation of free adduct glycation, oxidation, and nitration products follows acute loss of renal function. *Kidney Int.* 2007;72(9):1113—21.
277. Smedsrod B, Melkko J, Araki N, Sano H, Horiuchi S. Advanced glycation end products are eliminated by scavenger-receptor mediated endocytosis in hepatic sinusoidal Kupffer and endothelial cells. *Biochem J* 1997; 322(Pt 2): 567—73
278. Miyata T, Inagi R, Asahi K, Yamada Y, Horie K, Sakai H, et al. Generation of protein carbonyls by glycooxidation and lipoxidation reactions with autoxidation products of ascorbic acid and polyunsaturated fatty acids. *FEBS Lett,* 1998;437 (1–2) : 24–8
279. Patel R, Baker SS, Liu W, Desai S, Alkhouri R, Kozielski R, et al. Effect of Dietary Advanced Glycation End Products on Mouse Liver. *PLoS One.* 2012;7(4):e35143
280. Accacha S, Rosenfeld W, Jacobson A, Michel L, Schnurr FJ, Shelov S, et al. Plasma Advanced Glycation End Products (AGEs), Receptors for AGEs and Their Correlation with



Inflammatory Markers in Middle School-Age Children. *Horm Res Paediatr.* 2013;80(5):318—27

281. Kikuchi S, Shinpo K, Takeuchi M, Yamagishi S, Makita Z, Sasaki N, et al. Glycation--a sweet tempter for neuronal death. *Brain Res Brain Res Rev.* 2003;41(2—3):306—23.

282. Mericq V, Piccardo C, Cai W, Chen X, Zhu L, Striker GE. Maternally Transmitted and Food-Derived Glycotoxins a factor preconditioning the young to diabetes? *Diabetes Care.* 2010 ;33(10):2232—7

283. Birlouez-Aragon I, Pischetsrieder M, Leclere J, Morales FJ, Hasenkopf K, Kientssch-Engel R, et al. Assessment of protein glycation markers in infant formulas. *Food Chem* 2004;87(2):253–9

284. Dittrich R, Hoffmann I, Stahl P, Müller A, Beckmann MW, Pischetsrieder M. Concentrations of Nepsilon-carboxymethyllysine in human breast milk, infant formulas, and urine of infants. *J Agric Food Chem.* 2006 ;54(18):6924—8

285. Howard AL. ADHD is associated with a "Western" dietary pattern in adolescents. *J Atten Disord.* 2011;15(5):403—11.

286. Van Puyvelde K, Mets T, Njemini R, Beyer I, Bautmans I. Effect of advanced glycation end product intake on inflammation and aging: a systematic review. *Nutr Rev.* 2014;72(10):638—50.

287. Lubitz I, Ricny J, Atrakchi-Baranes D, Shemesh C, Kravitz E, Liraz-Zaltsman S, et al. High dietary advanced glycation end products are associated with poorer spatial learning and accelerated A $\beta$  deposition in an Alzheimer mouse model. *Aging Cell.* 2016 ;15(2):309—16.

288. Marwitz SE, Woodie LN, Blythe SN. Western-style diet induces insulin insensitivity and hyperactivity in adolescent male rats. *Physiol Behav.* 2015 ;151:147—54



289. Kaczmarczyk MM, Machaj AS, Chiu GS, Lawson MA, Gainey SJ, York JM, et al. Methylphenidate prevents high-fat diet (HFD)-induced learning/memory impairment in juvenile mice. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38(9): 1553–64

290. Biswas SK. What does Cigarette Smoking do to the Circulating Level of Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products? *Int J Angiol.* 2016;25(2):137—8



EK-1

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Çocuğun

Adı Soyadı:

Okul/Eğitim süresi:

Cinsiyet:

Adres:

Doğum Tarihi:

Tel:

Boy/Kilo:

Özgeçmiş:

Soygeçmiş:

Tıbbi:

Tıbbi:

Ruhsal:

Ruhsal:

Annenin

Babanın

Adı Soyadı:

Adı Soyadı:

Eğitim durumu/süresi:

Eğitim durumu/süresi:

Meslek durumu:

Meslek durumu



## EK-2

### Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği

#### I. BÖLÜM A-DİKKATSİZLİK

	Sorunun Derecesi			
	Yok	Bira z	Fazl a	Çok Fazl a
1) Dikkatini ayrıntılara veremez yada okul ödevlerinde işinde yada diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yapar.	0	1	2	3
2) Üzerine aldığı görevlerde yada oynadığı oyunlarda dikkatini sürdürmede zorluk çeker.	0	1	2	3
3) Kendisine doğrudan hitap edildiğinde dinlemiyormuş gibi görünür.	0	1	2	3
4) Yönergeleri gerektiği gibi izlemez ve okul ödevlerini, ufak tefek işleri yada işyerindeki görevlerini tamamlayamaz.	0	1	2	3
5) Görev ve etkinlikleri düzenlemekte zorluk çeker.	0	1	2	3
6) Uzun süreli dikkat gerektiren (okul ödevi- ev ödevi gibi) kaçınır.	0	1	2	3
7) Üzerine aldığı görevlerde yada etkinliğe ait eşyaları (kalem- kitap- oyuncak araç- gereçgibi) kaybeder.	0	1	2	3
8) Dikkatı kolayca dağılır.	0	1	2	3
9) Günlük etkinliklerde unutkanır.	0	1	2	3
<b>B- AŞIRI HAREKETLİLİK-DÜRTÜSELLİK AŞIRI AŞIRI HAREKETLİLİK</b>				
10 ) Elleri ayakları kığır kıpırdır yada oturduğu yerde kıpırdanır.	0	1	2	3
11 ) Sınıfta yada oturması gereken diğer durumlarda yerinde oturmaz.	0	1	2	3
12 ) Uygun olmayan durumlarda sağa sola koşuşturur yada tırmanır (Gençlerde yada erişkinlerde huzursuzluk ile sınırlı olabilir)	0	1	2	3
13 ) Sakince oyun oynamakta yada boş zaman etkinliklerine katılmakta güçlük çeker	0	1	2	3
14 ) Hep hareket halindedir yada motor takmış gibi hareket eder.	0	1	2	3
15 ) Çok konuşur	0	1	2	3
16 ) Sorulan soru tamamlanmadan yanıt verir.	0	1	2	3
17 ) Sırasını beklemede güçlük çeker.	0	1	2	3





18 ) Başkalarının sözünü keser yada yaptıklarının arasına girer. 0 1 2 3

## II. BÖLÜM

19 ) Kontrolünü kaybeder. 0 1 2 3

20 ) Erişkinlerle tartışır. 0 1 2 3

21 ) Kurallara ve isteklere karşı çıkar yada reddeder. 0 1 2 3

22 ) Başkalarını isteyerek rahatsız eder. 0 1 2 3

23 ) Hataları yada yanlış davranışları için başkalarını suçlar. 0 1 2 3

24 ) Alıngandır ve başkaları tarafından kolayca kızdırılır. 0 1 2 3

25 ) Kızgın ve güceniktir. 0 1 2 3

26 ) Çoğu zaman kincidir ve intikam almak ister 0 1 2 3

## III. BÖLÜM

27 ) Kabadayılık eder, tehdit eder yada göz dağı verir. 0 1 2 3

28 ) Kavga dövüş başlatır. 0 1 2 3

29 ) Başkalarına ciddi bir şekilde fiziksel zarar vererek silah (sopa-taş kırık şişe-bıçak) kullanır. 0 1 2 3

30 ) İnsanlara fiziksel olarak acımasız davranır. 0 1 2 3

31 ) Hayvanlara fiziksel olarak acımasız davranır. 0 1 2 3

32 ) Başklarının gözü önünde hırsızlık ( saldırganlıkla soygun, çanta kapıp kaçma, tehdit ile soyma, silahlı soygun) yapar. 0 1 2 3

33 ) Başka birisini cinsel etkinlikte bulunmak için zorlar. 0 1 2 3

34 ) Ciddi hasar vermek amacıyla yangın çıkarır. 0 1 2 3

35 ) Başkalarının malına mülküne isteyerek zarar verir.( yangın dışında) 0 1 2 3

36 ) Başkalarının evine,binasına yada aracına zorla girer. 0 1 2 3

37 ) Bir şey elde etmek, bir çıkar sağlamak yada sorumluluklardan kaçmak için yalan söyler. (başkalarını atlatır) 0 1 2 3

38 ) Hiç kimse görmeden değerli şeyler çalar. (mağazalardan mal çalma) 0 1 2 3

39 ) 13 yaşından öncesinden başlayarak ailenin yasaklarına karşın geceyi dışarıda geçirir. 0 1 2 3

40 ) Anne-Babasının yada onların yerini tutan kişilerin evinde yaşarken en az iki kez geceleyin evden kaçmış olma ( yada uzun süreli dönmemişse bir kez). 0 1 2 3

41 ) 13 yaş öncesinden başlayarak okuldan kaçma. 0 1 2 3



EK-3

**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ**

“*Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanılı Hastalarda İleri Glikasyon Son Ürünleri , İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Endojen Salımlı Reseptörleri ve S100A9 Plazma Düzeyleri ve Etyopatogenezdeki Yeri*” 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 Hiperaktivite Bozukluğu Tanılı Hastalarda İleri Glikasyon Son Ürünleri , İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Endojen Salımlı Reseptörleri ve S100A9 Plazma Düzeyleri ve Etyopatogenezdeki Yeri* araştırmayı amaçladık.

- Literatürde daha önce Advanced Glycation End Products, Endogenous Secretary RAGE ve S100A9 Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu etiyojisindeki yeriyle ilgili bir çalışma yapılmamıştır.
- Araştırmada yer alması için öngörülen süre yaklaşık en az 30 dakika en fazla 90 dakikadır.
- Araştırmada 60 kişinin katılımı planlanmıştır. Araştırma Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Biyokimya Anabilim Dallarında yapılacaktır.

**Bu çalışmaya katılmalı mıyım?**

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalaranız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız,



doktorunuz tarafından size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

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

Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, katılımcıdan 20 cc. kan alınması gerekmektedir. Bu rneklerde Advanced Glycation End Products, Endogenous Secretory RAGE ve S100A9 düzeyleri araştırılacaktır.

### **Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?**

Çalışmamız daha çok araştırma amaçlıdır. Ancak bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar, hastalığın sıklığı ve önemini daha iyi anlamamıza yarayacak, dolayısıyla hastalığın nedeni ile ilgili daha detaylı bilgi edinilip, kullanılabilir olacaktır.

### **Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir?**

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

### **Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?**

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

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



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

ADI : Nazlı KAPUBAğLI

GÖREVİ : Araştırma görevlisi

TELEFON : 0258 4440728/4586



**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**“SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLER” İÇİN OLUR BELGESİ**

Yrd. Doç. Dr. Gülşen ÜNLÜ’ nün sorumlu araştırmacısı olduğu, “*Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanılı Hastalarda İleri Glikasyon Son Ürünleri , İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Endojen Salınlımlı Reseptörleri ve S100A9 Plazma Düzeyleri ve Etyopatogenezdeki Yeri*” isimli bir araştırma yapılması planlanmaktadır.

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

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

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

Vereceğiniz örnekte Advanced Glycation End Products, Endogenous Secretory RAGE ve S100A9 plazma düzeyleri araştırılacaktır. Çalışma doktorunuz sizden elde edilen sonuçları, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimliğiniz gizli tutulacaktır.

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

**(Katılımcının Beyanı)**

PAÜTF Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında, Yrd. Doç. Dr. Gülşen ÜNLÜ ve Dr. Nazlı KAPUBAĞLI tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum.



Bu koşullarla "sağlıklı kontrol grubu" olarak, bir kez, 20 cc örnek kan verme işlemini kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağdının bir kopyası bana verilecektir.

**Katılımcı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

**Katılımcı Velisi**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

**Katılımcı ile görüşen hekim**

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:



**KAYNAKLAR LİSTESİ İÇİN  
GENEL DÜZENLEME ŞEKLİ**

**Yararlanılan kaynak;**

1. **Periyodik yayım ise;** yazar(lar)'ın, soyadı, adının başharfi, makale adı, derginin adı (varsa uluslararası kısaltmaları), cilt no, sayı no, başlangıç ve bitiş sayfa no, yıl.

*Örnek:* ERKOÇ A., Koçak N., Deniz Mavisi Histiositozisi, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 16, 304-9, (1976).

2. **Kitap ise;** yazar(lar)'ın, soyadı, adının başharfi, kitabın adı, editörün adı (varsa), cilt no, basımevinin adı, yayınlandığı yer, basım yılı, sayfa no.

*Örnek:* KOÇAK N, A., *Progress in Particle and Nuclear Physics*, ed: Wilconsin D., Vol:1, Pergamon, New York, (1988). Pp: 41.

3. **Kitaptan bölüm ise;** yazar(lar)'ın, soyadı, adının başharfi, bölümün adı, bölümün alındığı kitabın adı, editörün adı (varsa), cilt no, basımevinin adı, yayınlandığı yer, basım yılı, sayfa no.

*Örnek:* TOKAT, B., *Progress in Particle and Nuclear Physics*, ed: Wilconsin D., Vol:1, Pergamon, New York, (1978). Pp: 41.

4. **Tez veya proje ise;** yazar(lar)'ın, soyadı, adının başharfi, tezin adı, tezin türü (Ph.D., M.Sc.), tez çalışmasının yapıldığı kuruluşun adı ve adresi, çalışmanın yapıldığı yıl.

*Örnek:* BIÇAK, T., *Blister Bakırın Perlitle Artılması*, (Doktora Tezi), İstanbul Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, (1984).

5. **Tebliğ veya rapor ise;** yazar(lar)'ın, soyadı, adının başharfi, tebliğin adı, kongre-seminer adı, sunulduğu yer, basım yeri, yıl, sayfa no.

*Örnek:* MAYER, H., Çolak, M., Preparation and Reactions of 4-Nitro-5,6-Diphenyl-2H-Pyridazine-3-one, 6<sup>th</sup> Int. Congress of Heterocyclic Chemistry, Tehran-Iran, (1977) pp: 418-9.

**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ**  
**BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ KOORDİNASYON BİRİMİ**  
**PROJE ÖZET BİLGİ FORMU**

**Proje No:2015 TPF 031**

**Proje Başlığı:** Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanılı Hastalarda İleri Glikasyon Son Ürünleri , İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Endojen Salınımlı Reseptörleri ve S100A9 Düzeyleri ve Etyopatogenezdeki Yeri

**Proje Yürütücüsü ve Araştırmacılar:**

**Proje Yürütücüsü : Yrd. Doç. Dr. Gülşen ÜNLÜ**

**Araştırmacılar**

**Prof. Dr. Süleyman DEMİR**

**Arş. Gör. Dr. Nazlı KAPUBAĞLI**

**Projenin Yürütüldüğü Birim: Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**

**Varsa, Destekleyen Kuruluş(ların) Adı ve Adresi:**

**Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri:26.05.15-23.12.2016**

**Özet**

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu' nun (DEHB) etiyolojisi net olarak bilinmemekte olup, nörobiyolojik, genetik ve çevresel faktörlerin etyolojide birlikte yer aldığı düşünülmektedir. Bu çalışmada; karbonil stres ile ilişkili olarak miktarı artan ve birikimleri ile patolojik süreçlere yol açan ileri glikasyon son ürünleri (AGEs), bu ürünlerin detoksifikasyonunda görevli olan ileri glikasyon son ürünlerinin endojen salınımlı reseptörü (esRAGE) ve karbonil stres durumların salgılanması artan S100A9 protein düzeylerinin etyopatogenezdeki rolü araştırılmıştır.



**Anahtar Kelimeler:**

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, ileri glikasyon son ürünleri, ileri glikasyon son ürünlerinin reseptörü, S100A9, karbonil stres

**Varsa, Projeden Yapılan Yayınlar:**

