

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

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TANILI**  
**HASTALARIN SERUMLARINDA TOTAL OKSİDAN SEVİYE**  
**(TOS), TOTAL ANTİOKSİDAN SEVİYE (TAS), OKSİDATİF**  
**STRES İNDEKSİ (OSI), ÜROTENSİN-II DÜZEYİ, ARJİNAZ**  
**DÜZEYİ VE ETYOPATOGENEZDEKİ YERİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. ÖMER FARUK TUNCER**

**TEZ DANIŞMANI**  
**YRD. DOÇ. DR. ÖMER BAŞAY**

**DENİZLİ – 2017**

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

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TANILI**  
**HASTALARIN SERUMLARINDA TOTAL OKSİDAN SEVİYE**  
**(TOS), TOTAL ANTİOKSİDAN SEVİYE (TAS), OKSİDATİF**  
**STRES İNDEKSİ (OSI), ÜROTENSİN-II DÜZEYİ, ARJİNAZ**  
**DÜZEYİ VE ETYOPATOGENEZDEKİ YERİ**


**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. ÖMER FARUK TUNCER**

**TEZ DANIŞMANI**  
**YRD. DOÇ. DR. ÖMER BAŞAY**


Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 2015TPF014 nolu kararı ile desteklenmiştir.

**DENİZLİ – 2017**

Yrd. Doç. Dr. Ömer BAŞAY danışmanlığında Dr. Ömer Faruk TUNCER tarafından yapılan “Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanılı Hastaların Serumlarında Total Oksidan Seviye (TOS), Total Antioksidan Seviye (TAS), Oksidatif Stres İndeksi (OSI), Ürotensin-II Düzeyi, Arjinaz Düzeyi ve Etyopatogenezdeki Yeri” başlıklı tez çalışması 25/04/2017 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. Ömer Başay  


ÜYE Yrd. Doç. Dr. Gülben Anlı  


ÜYE Yrd. Doç. Dr. Sercan Koraloglu Davitoglu  


Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.  
Gün.../ay.../yıl...

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

## TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince desteklerini esirgemeyen, bilgi ve birikimleriyle eğitimime katkı sağlayan, güleryüzlü, sıcak tutumları ve sağladıkları çalışma ortamıyla verimli bir asistanlık geçirmemi sağlayan 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 ilgisi, desteği, hoşgörüsü, sonsuz sabrı, yardımları ve katkıları nedeniyle tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Ömer BAŞAY'a;

Rotasyon süresince ve daha sonrasında birlikte çalıştığım, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Psikiyatri Anabilim Dalı' nın değerli hocaları Prof. Dr. Nalan KALKAN OĞUZHANOĞLU'na, Prof. Dr. Osman ÖZDEL'e, Prof. Dr. Figen ÇULHA ATEŞÇİ'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;

Gerek asistanlık sürecimde gerek tezimin hazırlık aşamalarında sağladıkları destek ve yardımlar için başta Dr. Yetiş İŞILDAR abim olmak üzere, eş kıdemlim Dr. Nazlı KAPUBAĞLI ve Dr. Serdar AVUNDUK'a ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm Çocuk ve Ergen Psikiyatri asistanı arkadaşlarıma;

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

Çalışmaya gönüllü olarak katılan değerli çocuklar ve ailelerine;

Yaşamımın her anında olduğu gibi asistanlık dönemimde de desteklerini esirgemeyen anneme, babama, kardeşlerime ve 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.....	6
1-Genetik Nedenler.....	6
2.Yapısal Nedenler.....	8
3.Nörokimyasal Nedenler.....	9
4.Diğer Nedenler.....	10
Klinik Özellikler.....	11
Tanı Ölçütleri.....	12
<i>DSM 5' e göre Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanı</i>	12
<i>Ölçütleri.....</i>	
<i>Hiperkinetik bozukluklar için ICD-10 Tanı Ölçütleri.....</i>	15
Değerlendirme.....	17
Ayırıcı Tanı.....	18
Eşlik Eden Durumlar.....	19
Tedavi.....	19
Gidiş.....	22

OKSİDATİF METABOLİZMA.....	22
Serbest Radikaller.....	22
Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri.....	23
Antioksidan Savunma Sistemleri.....	24
Psikiyatrik Bozukluklar ve Oksidatif Stres.....	24
ÜROTENSİN-II.....	26
Ürotensin-II Peptidi ve Fonksiyonu.....	26
Ürotensin-II'nin Davranış Üzerine Etkileri.....	27
Psikiyatrik Bozukluklar ve Ürotensin-II.....	28
ARJİNAZ.....	28
Arjinaz Enzimi ve Fonksiyonu.....	28
L-Arjinin.....	29
Arjinaz ve Üre Siklusu.....	29
Arjinaz ve Nitrik Oksit Sentezi.....	30
Psikiyatrik Bozukluklar ve Arjinaz.....	31
GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
ÖRNEKLEM.....	32
Olgu Grubu.....	32
<i>Olgu Grubu İçin Dahil Olma Kriterleri.....</i>	32
<i>Olgu Grubu İçin Dışlama Kriterleri.....</i>	32
Kontrol Grubu.....	33
<i>Kontrol Grubu İçin Dahil Olma Kriterleri.....</i>	33
<i>Kontrol Grubu İçin Dışlama Kriterleri.....</i>	33
YÖNTEM.....	34
GEREÇLER.....	35
Sosyodemografik Veri Formu.....	35
Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği.....	35
Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi – Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu – Versiyon 1.0.....	35
Biyokimyasal Değerlendirme.....	36
Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi.....	37

BULGULAR.....	38
KATILIMCILARIN DEMOGRAFİK VERİLERİ.....	38
Cinsiyet.....	38
Yaş.....	38
Eğitim Düzeyi ve Eğitim Süresi.....	38
Anne ve Babaların Yaş Ortalamaları.....	39
Anne ve Babaların Eğitim Düzeyleri.....	40
Anne ve Babaların Çalışma Durumları.....	41
Ailedeki Toplam Çocuk Sayısı.....	42
Aile Yapısı.....	42
Ailenin Gelir Düzeyi.....	43
Yaşam Yeri.....	44
Ailelerin Fiziksel ya da Ruhsal Hastalık Öyküsü.....	44
Ders Başarısı.....	45
KATILIMCILARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	46
DEHB Alt Görünümleri.....	46
Katılımcıların Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği Açısından Değerlendirilmesi.....	47
TOS, TAS, OSI, ÜROTENSİN-II VE ARJİNAZ PARAMETRELERİNE İLİŞKİN BULGULAR.....	47
Serum TOS, TAS, OSI, Ürotensin-II ve Arjinaz Düzeylerinin Cinsiyet ve Yaş ile İlişkisi.....	49
Serum TOS, TAS, OSI, Ürotensin-II ve Arjinaz Düzeylerinin Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği Puanları ile İlişkisi.....	50
TARTIŞMA.....	52
SOSYODEMOGRAFİK VERİLERE İLİŞKİN BULGULAR.....	52
OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİNE İLİŞKİN BULGULAR.....	57
Serum TAS, TOS ve OSI Düzeylerine İlişkin Bulgular.....	57
Serum Ürotensin-II Düzeylerine İlişkin Bulgular.....	60
Serum Arjinaz Düzeylerine İlişkin Bulgular.....	62

SONUÇLAR.....	67
KAYNAKLAR.....	69



## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>AACAP</b>	Amerikan Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Akademisi
<b>ADHD</b>	Attention Deficit Hyperactivity Disorder
<b>APA</b>	Amerikan Psikiyatri Birliği
<b>ATX</b>	Atomoksetin
<b>BH<sub>4</sub></b>	5,6,7,8-tetrahidrobiopterin
	Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource
<b>CADDRA</b>	Alliance
<b>CAT</b>	Katalaz
<b>COMT</b>	Katekol-o-metil-transferaz
<b>ÇAA</b>	Çeyrekler arası aralık
	Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve
<b>ÇDŞG-ŞY</b>	Şizofreni Görüşme Çizelgesi – Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu
<b>DA</b>	Dopamin
<b>DAT1</b>	Dopamin Taşıyıcısı-1
<b>DB</b>	Davranım Bozukluğu
<b>DEHB</b>	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
<b>DNA</b>	Deoksiribonükleik asit
<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.
	Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders 3rd ed.,
<b>DSM-III-R</b>	Revision
<b>DSM-IV</b>	Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders 4th ed.
	Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders 4th ed., Text
<b>DSM-IV-TR</b>	Revision

<b>DSM-5</b>	Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders 5th ed.
<b>EDRF</b>	Endothelium-derived Relaxin Factor
<b>ELISA</b>	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
<b>FDA</b>	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
<b>fMRI</b>	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>GABA</b>	Gamma aminobütirik asit
<b>GPR14</b>	G proteini bağlı reseptör 14
<b>GPX</b>	Glutasyon Peroksidaz
<b>GST</b>	Glutasyon-S-transferaz
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Hidrojen peroksit
<b>ICD</b>	Uluslararası Hastalık Sınıflaması
<b>ICD-10</b>	Uluslararası Hastalık Sınıflaması 10.Gözden Geçirme
<b>IQ</b>	Intelligence Quotient
<b>KOKGB</b>	Karşıt Olma-Karşı Gelme Bozukluğu
<b>µmol/l</b>	mikromol/litre
<b>MAO</b>	Monoamin Oksidaz
<b>MAOA</b>	Monoamin Oksidaz A
<b>MAOB</b>	Monoamin Oksidaz B
<b>MDA</b>	Malondialdehit
<b>MPH</b>	Metil fenidat
<b>MTA</b>	DEHB'si Olan Çocukların Multimodal Tedavi Çalışması
<b>n</b>	Örneklem sayısı
<b>NA</b>	Noradrenalin
<b>NADPH</b>	Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
<b>NET1</b>	Norepinefrin taşıyıcı geni
<b>ng/ml</b>	Nanogram/mililitre
<b>nm</b>	Nanometre
<b>NO</b>	Nitrik oksit
<b>NOS</b>	Nitrik oksit sentaz
<b>NOS1</b>	Nitrik oksit sentaz-1
<b>Ort</b>	Ortalama
<b>OSI</b>	Oksidatif Stres İndeksi

<b>ÖB</b>	Öğrenme Bozukluğu
<b>REM</b>	Rapid Eye Movement
<b>RNA</b>	Ribonükleik asit
<b>ROT</b>	Reaktif Oksijen Türevleri
<b>SNAP-25</b>	Synaptosomal-associated protein 25
<b>SOD</b>	Süperoksit dismutaz
<b>SPSS</b>	Statistical Package for Social Sciences
<b>ss</b>	Standart Sapma
<b>SSRI</b>	Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
<b>TAS</b>	Total Antioksidan Seviye
<b>TL</b>	Türk Lirası
<b>TOS</b>	Total Oksidan Seviye
<b>TSH</b>	Tiroid Stimulan Hormon
<b>U-II</b>	Ürotensin-II
<b>WHO</b>	World Health Organization – Dünya Sağlık Örgütü
<b>X<sup>2</sup></b>	Ki kare
<b>XO</b>	Ksantin Oksidaz

## TABLolar DİZİNİ

Sayfa  
No

<b>Tablo 1</b>	Olgu ve kontrol grubundaki çocukların cinsiyetleri.....	38
<b>Tablo 2</b>	Olgu ve kontrol grubundaki çocukların yaş ve eğitim süreleri.....	39
<b>Tablo 3</b>	Olgu ve kontrol grubundaki çocukların eğitim durumları.....	39
<b>Tablo 4</b>	Olgu ve kontrol grubundaki anne-babaların yaşları.....	40
<b>Tablo 5</b>	Ebeveynlerin eğitim düzeyleri .....	41
<b>Tablo 6</b>	Anne-babaların çalışma durumları.....	42
<b>Tablo 7</b>	Olgu ve kontrol grubundaki çocukların ailelerinde toplam çocuk sayısı..	42
<b>Tablo 8</b>	Olgu ve kontrol grubundaki çocukların aile yapıları .....	43
<b>Tablo 9</b>	Olgu ve kontrol grubundaki çocukların ailelerinin aylık gelir düzeyi.....	44
<b>Tablo 10</b>	Yaşadıkları yerlere göre olgu ve kontrol grubundaki çocukların dağılımı	44
<b>Tablo 11</b>	Olgu ve kontrol gruplarındaki çocukların birinci derece akrabalarında fiziksel ve ruhsal hastalık tanısı varlığı.....	45
<b>Tablo 12</b>	Çalışmada değerlendirilen çocukların ders başarı durumları.....	46
<b>Tablo 13</b>	Olgu grubunun klinik özellikleri .....	46
<b>Tablo 14</b>	Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeğine göre Katılımcıların Durumları.....	47
<b>Tablo 15</b>	Olgu ve kontrol gruplarının serum TOS, TAS, OSI, Ürotensin-II ve Arjinaz düzeylerinin karşılaştırılması.....	49
<b>Tablo 16</b>	Cinsiyet ile serum TOS, TAS, OSI, Ürotensin-II ve Arjinaz düzeylerinin ilişkisi.....	50

<b>Tablo 17</b>	Yaş ile serum TAS, TOS, OSI, Ürotensin-II ve Arjinaz düzeylerinin ilişkisi.....	50
<b>Tablo 18</b>	Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği Puanları ile TOS, TAS, OSI, Ürotensin-II ve Arjinaz Düzeylerinin İlişkisi.....	51

## ÖZET

### **Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanılı Hastaların Serumlarında Total Oksidan Seviye (TOS), Total Antioksidan Seviye (TAS), Oksidatif Stres İndeksi (OSI), Ürotensin-II Düzeyi, Arjinaz Düzeyi ve Etyopatogenezdeki Yeri**

Dr. Ömer Faruk TUNCER

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), etiyolojisi henüz net olarak aydınlatılmamış, nörobiyolojik, genetik ve çevresel faktörlerin etyolojide birlikte rol aldığı düşünülen nörogelişimsel bir hastalıktır. Bu çalışmada; total oksidan seviye, total antioksidan seviye, oksidatif stres indeksi, Ürotensin-II düzeyleri ve Arjinaz düzeylerinin DEHB etyopatogenezindeki rolü araştırılmıştır. Çalışmaya 30 DEHB tanılı hasta ve 30 sağlıklı gönüllü kontrol dahil edilmiş, katılımcılar 6-17 yaş aralığında, başka herhangi bir fiziksel ya da psikiyatrik hastalık öyküsü olmayan ve son altı ay içinde psikotrop ilaç tedavisi almamış olan çocuk ve ergenler arasından seçilmiştir. Serum TOS, TAS, Ürotensin-II ve Arjinaz düzeylerinin her biri Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile değerlendirilmiş, OSI değerleri ise TOS değerlerinin TAS değerlerine bölünmesiyle elde edilmiştir. Katılımcıların belirti düzeyleri, Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği ile değerlendirilmiştir. TOS, TAS ve OSI düzeyleri açısından olgu ve kontrol grupları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Serum Ürotensin-II düzeyleri olgu grubunda kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş, serum Arjinaz düzeyleri ise olgu grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu parametrelerden hiçbirinin cinsiyet veya yaş ile ilişkisi bulunamamıştır. Ürotensin-II düzeylerinin ölçek puanları ile pozitif, Arjinaz düzeylerinin ise negatif ilişkisi olduğu belirlenmiştir. Oksidatif stres ile ilişkili bu ve benzeri parametrelerin DEHB etyopatogenezindeki rolünün anlaşılması için daha geniş örneklemede, DEHB alt tipleriyle birlikte genetik ve nörokimyasal etkenlerin değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, total oksidan seviye, total antioksidan seviye, oksidatif stres indeksi, Ürotensin-II, Arjinaz, oksidatif stres

## ABSTRACT

### **The Total Oxidant Levels (TOS), Total Antioxidant Levels (TAS), Oxidative Stress Index (OSI), Urotensin II Levels and Arginase Levels in The Serums of Attention Deficit Hyperactivity Disorder Diagnosed Patients and The Roles of These Parameters in The Etiopathogenesis.**

Dr. Ömer Faruk TUNCER

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder whose etiology has not been identified definitely. Neurobiological, genetic and environmental factors are thought to play a role in the etiology collectively. In this study, the role of the total oxidant levels (TOS), the total antioxidant levels (TAS), the oxidative stress index (OSI), Urotensin II levels and Arginase levels in the etiopathogenesis of ADHD have been investigated. 30 ADHD diagnosed patients, and 30 healthy controls were included in the study. The participants were selected among 6-17 years old children and adolescents who had no other physical or psychiatric disorder history and who had not used any psychotropic drugs in the last six months. Each of the levels of serum TOS, TAS, Urotensin II and Arginase were evaluated with Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method, and OSI levels were obtained by way of dividing the TOS levels by TAS levels. The symptom ratings of the participants were assessed by using The DSM- IV Based Disruptive Behavior Disorders Screening Scale. Regarding the TOS, TAS and OSI levels; a statistically significant relationship between the control and patient groups could not be detected. Serum Urotensin-II levels were found to be statistically significantly higher in the patient group than the control group, and serum Arginase levels were found to be statistically significantly lower in the patient group in comparison to control group. None of these parameters were found to be correlated with gender or age. The scale scores were detected to have a positive correlation with Urotensin II levels and negative correlation with Arginase levels. To better understand the role of oxidative index related these and similar parameters in the ADHD etiopathogenesis, further studies with larger sample sizes are needed to be conducted, which evaluated

ADHD subtypes separately and assessed genetic and neurochemical parameters concomitantly.

**Key words:** Attention Deficit Hyperactivity Disorder, the total oxidant levels, the total antioxidant levels, the oxidative stress index, Urotensin II levels and Arginase level



## GİRİŞ

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), kalıcı ve sürekli dikkat süresinin kısalığı, engellemeye yönelik denetim eksikliğine bağlı olarak davranışlarda ya da bilişte ortaya çıkan ataklık ve huzursuzlukla karakterize nörogelişimsel bir rahatsızlıktır (1). DEHB çocuklarda en sık görülen nörogelişimsel bozukluktur ve davranışsal, emosyonel, bilişsel, akademik ve sosyal işlevsellik alanlarında bozulmalara neden olabilir (2). DEHB'nin prevalansına ilişkin yapılan çalışmalarda %0.2 ile %27 arasında oranlar verilse de (3), dünya genelindeki prevalans oranı yaklaşık %5.2 olarak bulgulanmıştır (4).

DEHB'nin etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmalarda genetik, prenatal ve perinatal risk faktörleri, nörobiyolojik ve çevresel etmenler gibi birçok olası etiyolojik faktör üzerinde durulmaktadır (5). DEHB'nin nörokimyasal nedenlerini aydınlatmaya yönelik çalışmalar, dopaminerjik ve noradrenerjik sistemlerdeki dengesizliğin, bozukluğun oluşumunda önemli rolü olduğunu ortaya koymaktadır (6).

Oksidatif stres, serbest radikal olarak isimlendirilen molekül ya da molekül parçalarının indirgenme tepkimeleri sonucu ortaya çıkan oksidanların yol açtığı biyolojik hasar için kullanılan bir terimdir (7). Ateroskleroz, yaşlanma, karsinogenez ve diabetes mellitus gibi pek çok dejeneratif hastalığın patogeneğinde, serbest radikallerin hücre zarında oluşturduğu harabiyetin rolü olduğu gösterilmiştir (8, 9). Major depresyon (10), bipolar bozukluk (11), şizofreni (12), otizm (13) ve DEHB (14, 15) gibi birçok psikiyatrik bozukluğun patogeneğinde oksidatif stresin rol oynayabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır.

Ürotensin-II (U-II) güçlü vazokonstriktör etkileri olan, ancak damarın çapı ve dokunun türüne göre NO bağımlı vazodilatatör etkileri de görülebilen vazoaktif bir peptiddir (16, 17). Ürotensin-II'nin; nitrik oksit sentazı (NOS) aktive ederek bir serbest radikal olan nitrik oksit (NO) üretimini artırdığı (18), reaktif oksijen türevlerinin üretimine büyük katkı yapan NADPH oksidaz enzim düzeyini arttırdığı (19) ve hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) radikalinin düzeyini artırarak oksidatif stresi indüklediği gösterilmiştir (20). Şizofreni (21), şizoaffektif bozukluk (22). ve erişkin DEHB'de (23) U-II düzeylerini irdeleyen çalışmalar olsa da, literatürde çocuk ve

ergenlerde DEHB ile U-II ilişkisini inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Arjinaz L-arjininin üre ve ornitine hidrolizini katalizleyen, üre siklusunun son enzimidir (24). Arjinazın gerek hücre ölümünü engelleyen poliaminlerin üretiminde rol alarak (25), gerekse NOS ile yarışa girip NO üretimini engelleyerek (26) oksidatif stresin oluşumuna engel olabileceği düşünülmektedir. Bipolar bozukluk (27), majör depresyon (28), şizofreni (29) gibi hastalıklarda arjinaz düzeylerinin normalden farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Bununla birlikte yazında DEHB ile arjinaz arasındaki ilişkiyi inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda DEHB’li çocuk ve ergenlerde TOS, TAS, OSI, Ürotensin-II ve Arjinaz düzeylerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması planlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU

#### Tanım

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), kalıcı ve sürekli olan dikkat süresinin kısalığı, engellemeye yönelik denetim eksikliğine bağlı olarak davranışlarda ya da bilişte ortaya çıkan ataklık ve huzursuzlukla seyreden, bu semptomlar nedeni ile toplumsal ve okulla/işle ilgili etkinliklerin doğrudan olumsuz etkilendiği nörogelişimsel bir rahatsızlıktır (1). Semptomlar genellikle erken çocukluk döneminde başlamakta ve erişkinlik döneminde de devam edebilmektedir (30). DEHB çocuklarda en sık görülen nörogelişimsel bozukluktur ve davranışsal, emosyonel, bilişsel, akademik ve sosyal işlevsellik alanlarında bozulmalara neden olabilir (2).

#### Tarihçe

DEHB ile ilgili en yeni tanımlama ve değişiklik, 2013 yılında yayınlanan "*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (DSM-5)*"te yapılmıştır (1). Bununla birlikte aşırı hareketlilik, dikkatsizlik ve dürtüsellik olan çocuklara ilişkin ilk yazılı bilgiler XVIII. yüzyıla dayanmaktadır (31). 1798 yılında Sir Alexander Crichton "*An inquiry into the nature and origin of mental derangement: comprehending a concise system of the physiology and pathology of the human mind and a history of the passions and their effects*" isimli kitabında hiperaktivite ile ilgili olmasa da dikkatsizlikle ilgili tanımlamalarda bulunmuştur (32). Dr. Henrich Hoffman tarafından 1846 yılında yazılan "*The Story of Fidgety Philip (Kıpırdak Philip)*" hikayesinde de dikkat eksikliği, hiperaktivite ve impulsivite belirtileri sergileyen bir çocuk ve ebeveynlerinin tipik tepkileri anlatılmıştır (33).

Tıp literatüründe ise DEHB, ilk kez 1902 yılında Sir George Frederic Still tarafından tanımlanmıştır. Still makalesinde, bu çocukların hareketli ve dürtüsel olduklarını, dikkatini sürdürmekte güçlük yaşadıklarını ve birtakım emosyonel belirtilerinin bulunduğunu bildirmiş, bu olguları "*A defect of moral control (Ahlaki kontrolde yetersizlik)*" olarak tanımlamıştır (34). 1917-1928 yılları arasında olan ve

yaklaşık 20 milyon kişinin etkilendiği ensefalit epidemisi sonrası hayatta kalan çocukların birçoğunda belirgin kişilik değişiklikleri, emosyonel instabilite, kognitif defisitler, öğrenme güçlükleri, motor kontrolde zayıflık, hiperaktivite, distraktibilite ve iritabilite gözlenmiş ve bu tablo "*postensefalitik davranış bozukluğu*" olarak isimlendirilmiştir (31). 1947'de Strauss ve Lehtinen tarafından "*beyin hasarlı çocuk*" kavramı ortaya atılmış, ancak beyin hasarının yeterli kanıtı olmadığından, 1950'lerde "*minimal beyin hasarı*", 1960'larda ise "*minimal beyin disfonksiyonu*" terimleri kullanılmıştır (35).

DSM sınıflaması içinde DEHB tanısına ilişkin ilk tanımlamalar 1968'deki DSM-II' de yapılmış, "*Çocukluktaki Hiperkinetik Reaksiyon*" terimi kullanılmıştır (35). Bozukluk 1980'de yayımlanan DSM-III'te yeniden adlandırılmış ve tanı olarak "*Dikkat Eksikliği Bozukluğu*" belirlenmiştir. Dikkat Eksikliği Bozukluğu (DEB) hiperaktiviteli ve hiperaktivitesiz olarak tanımlanmış, temel belirtiler dikkatsizlik, ataklık ve huzursuzluk olarak belirtilmiştir. 1987'de DSM-III-R'de bozukluğun ismi, günümüzde de kullanılan ibare ile "*Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu*" olarak düzenlenmiştir. Dikkatsizlik, dürtüsellik ve hiperaktivite 14 belirtili bir liste haline getirilmiş ve bunlardan en az 8 tanesinin olması koşulu aranmıştır (35). 1994 yılında yayımlanan DSM-IV' te ise DEHB için dikkatsizliğin önde olduğu tip, hiperaktivite-impulsivitenin önde olduğu 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 (31). 2013 yılında yayımlanan ve günümüzde halen kullanılmakta olan DSM-5 ile, DEHB "*Nörogelişimsel Bozukluklar*" başlığı altında sınıflandırılmıştır. Erişkin DEHB'de tanı için gerekli olan semptom eşiği düşürülmüş, "*Dikkatsizlik*" ya da "*Aşırı Hareketlilik ve Dürtüsellik*" alanlarında 9 kriterden 6'sı yerine, 5'inin sağlanması tanı için yeterli bulunmuştur. DSM-IV'te tanımlanan üç alt tipte değişikliğe gidilmemekle birlikte "*alt tip*" yerine "*görünüm*" tabiri kullanılmıştır. DSM-IV'ün aksine, semptomların 7 yaşından önce değil, 12 yaşından önce başlaması gerektiği belirtilmiştir. Ayrıca "*Yaygın Gelişimsel Bozukluklar*" dışlama ölçütlerinden kaldırılmıştır (1).

## **Epidemiyoloji**

DEHB, çocukluk döneminde en sık görülen psikiyatrik bozukluklardan biridir (30). DEHB prevalansına ilişkin yapılan çalışmaların sonuçları, örneklemin alındığı yer (okul, toplum ya da genel popülasyon), anamnezin alındığı kişi ya da kişiler, ölçüm metodları, kullanılan tanı kriterleri, çalışmanın yapıldığı coğrafik bölge ve bias riski gibi metodolojik yaklaşımlardaki farklılıklar nedeniyle tutarlılık göstermemektedir (36). 1997-2007 yılları arasında yürütülen, herhangi bir DSM (III, III-R, IV) ya da ICD (9, 10) tanı kriterine göre DEHB tanısının konulduğu 71 çalışmanın baz alındığı bir derlemede, çocuk ve ergenlerde DEHB yaygınlığının %0.2 ile %27 arasında değiştiği bildirilmiştir (3). 1978-2005 yılları arasında dünyanın farklı bölgelerinde yürütülen 102 epidemiyoloji çalışmasının derleme ve metaregresyon analizinde ise Polanczyk ve arkadaşları, DEHB'nin dünya genelindeki prevalans oranını %5.2 olarak bulgulamışlardır (4).

Ülkemizde yapılan prevalans çalışmalarında DEHB yaygınlığı %5.8 ile %13.38 arasında bulunmuştur (37–39). Zorlu tarafından 2012 yılında, Denizli'de ilköğretim çağındaki çocuklar üzerinde yürütülen çalışmada DEHB prevalansının %8 olduğu, bu oranın kızlarda %5.5, erkeklerde ise %10.9 olarak bulgalandığı belirtilmiştir (40).

Yapılan çalışmalar DEHB'nin erkeklerde, kızlara göre daha sık görüldüğünü göstermektedir (41, 42). Toplum tabanlı çalışmalarda erkek/kız oranı 1/1 ile 3/1 arasında değişmekte, klinik tabanlı çalışmalarda ise oran 9/1'e kadar yükselebilmektedir (43). Yaptıkları meta-analiz çalışmasında Polanczyk ve arkadaşları, DEHB'de erkek/kız oranının 2.4/1 olduğunu bildirmişlerdir (4). Wilcutt tarafından yürütülen meta-analiz çalışmasında, ebeveyn ve öğretmen puanları birlikte değerlendirildiğinde, bileşik tip %3.4, dikkatsizliğin baskın olduğu tip %1.8, aşırı hareketliliğin/dürtüselliğin baskın olduğu tip ise %0.8 oranında bulunmuştur. Aynı çalışmada DEHB prevalansı yönünden erkek/kız oranları; bileşik tip için 2.7/1, dikkatsizliğin baskın olduğu tip için 1.8/1 ve aşırı hareketliliğin/dürtüselliğin baskın olduğu tip için 3.5/1 olarak bulgulanmıştır (44).

DEHB tanılı çocukların büyük çoğunluğu (%60-85) ergenlik döneminde de tanı kriterlerini karşılamaya devam etmektedir (45). Erişkinlikte ise tahmini DEHB prevalansının %2,5 ile %4.4 arasında olduğu bildirilmektedir (46, 47).

## **Etiyoloji**

DEHB, etiyojisi henüz tam olarak aydınlatılmamış bir bozukluktur. Konu ile ilgili yapılan araştırmaların vardığı ortak sonuç, DEHB'nin gelişiminde birçok etkenin birlikte rol oynadığıdır (6). Genetik, prenatal ve perinatal risk faktörleri, nörobiyolojik ve çevresel etmenler gibi birçok olası etiyojistik faktör üzerinde durulmaktadır (5).

## ***Genetik Nedenler***

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu etiyojisinde genetik faktörlerin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (48). Genetik geçişin rolünü araştırmak üzere çeşitli aile, ikiz, evlat edinme ve gen analizi çalışmaları yapılmıştır. Aile çalışmaları, DEHB'li bireylerin ebeveynlerinde bozukluğun görülme olasılığının 2-8 kat daha fazla olduğunu, aynı şekilde DEHB'li bireylerin kardeşlerinde de riskin arttığını göstermiştir (49). ABD, Avustralya, İskandinavya ve Avrupa Birliği ülkelerinde yapılmış 20 ikiz çalışmasında, tahmini kalıtılabilirlik oranı %76 olarak bulgulanmıştır (50). Yapılan farmakolojik çalışmalar ile nörogörüntüleme ve hayvan çalışmaları, DEHB etiyojisinde birtakım spesifik nörotransmitter sistemlerinin, özellikle de dopaminerjik yolların rol oynadığını göstermiştir (51). Buna paralel olarak da moleküler genetik çalışmalar daha çok dopaminerjik sistem üzerine yoğunlaşmış, Dopamin Taşıyıcısı-1 (DAT1) (52), Dopamin D4 Reseptörü (DRD4) (53), Dopamin D5 Reseptörü (DRD5) (54) gibi birtakım genler üzerinde durulmuştur.

Dopamin Taşıyıcısı-1 (DAT1) geni, sinaptik aralıktan presinaptik terminale dopamin geri alımından sorumlu olan taşıyıcı proteini kodlar (51). Bu protein yoğun olarak striatum ve nukleus akumbenste bulunmaktadır (55). DAT1 geni kromozom 5p15.3 üzerinde yer almaktadır (56). Bu genin etiyojide suçlanabilecek olası genler arasında görülmesinin nedeni, DEHB tedavisinde kullanılan metilfenidat, pemolin ve bupropion gibi medikal ajanların dopamin taşınmasını inhibe etmesi ve sinapslardaki dopamin seviyesini artırarak etki göstermesinden kaynaklanmaktadır (57). Genetik bağlantı çalışmaları, DAT1 geni 10-tekrar allelinin geri alım sürecinde anormal dopamin taşınımı ile ilişkili olabileceğini, bu nedenle bu gen ve DEHB arasında

anlamli iliŒki olduğunu ortaya koymaktadır (58, 59). DAT1 geni 10-tekrar alleli bulunan DEHB olgularının metilfenidat tedavisine daha az yanıt verdiği belirtilmektedir (60).

Dopamin D4 Reseptörü (DRD4), D2 benzeri reseptör ailesine ait olan ve potasyum kanallarını aktive ederek adenilat siklazı inhibe etmede rol oynayan G proteini iliŒkili bir yapıdır (61). DRD4 daha çok, orbitofrontal korteks ve anterior singulat gibi, DEHB'nin etiyolojisinde yeri olan frontal lob bölgelerinde bulunmaktadır (55). DRD4 geni kromozom 11p15.5 üzerinde lokalize olmuŒtur (62). DRD4 üzerine yapılan çalıŒmalar, özellikle bu genin 7-tekrar allelinin artmıŒ DEHB riskiyle iliŒkili olduğunu ortaya koymuŒtur (63). Faraone ve arkadaŒları tarafından yürütölen meta-analiz çalıŒmasında da, DRD4'ün 7-tekrar alleli ile DEHB arasında anlamli iliŒki olduğu bulgulanmıŒtır (64).

Dopamin D5 Reseptörü (DRD5), D1 sınıfına ait olan ve adenilat siklazı aktive ederek etki gösteren G proteini iliŒkili bir reseptördür. DRD5, hipokampüs ve iliŒkili yapılarda yoğun olarak bulunmaktadır. DRD5 geni kromozom 4p15.3 üzerinde lokalize olmuŒtur (55). Bazı çalıŒmalar DRD5 ile DEHB arasında iliŒki olmadığını bulgularken (65, 66), bazı çalıŒmalarda ise DRD5 geninin DEHB ile anlamli bir Œekilde iliŒkili olduğu bulunmuŒtur (62, 67).

Dopamin D2 Reseptörü (DRD2), adenilat siklazı inhibe ederek etki gösteren G proteini iliŒkili bir reseptördür. DRD2 geni, kromozom 12q23.1 üzerinde haritalanmıŒtır (55). DRD2 daha çok striatal kompleks ve hipofiz bezi bölgelerinde bulunmaktadır (68). ve bu reseptör mezolimbik ödöl yolaklarında kilit rol üstlenmektedir (69). Comings ve arkadaŒları yaptıkları çalıŒmada, bu genin TaqIA1 allelinin DEHB ile iliŒkili olduğunu göstermiŒlerse de (70), DRD2 ile DEHB arasında böyle bir iliŒki olmadığını gösteren çalıŒmalar da mevcuttur (71, 72).

Dopamin D3 reseptörü (DRD3), DRD2'ye göre daha az etkili olsa da, yine adenilat siklazı inhibe ederek etki gösteren bir baŒka reseptördür (73). DRD3 geni, kromozom 3q13.3 üzerinde bulunmaktadır (74). DRD3 baŒlıca korteks ve hipokampüsle birlikte kaudat ve nükleus akumbens bölgelerinde bulunmaktadır ve ödüllü öğrenmede önemli bir rol üstlenmektedir (75). Guan ve arkadaŒları, DRD3 ile bileŒik tip DEHB arasında iliŒki olduğunu bulgulamıŒlarsa da (76), böyle bir iliŒki bulunmadığını gösteren çalıŒmalar da bulunmaktadır (77, 78).

DEHB etiyojisini aydınlatmaya yönelik; katekol-o-metil transferaz (COMT) geni (79), dopamin beta hidroksilaz geni (80), tirozin hidroksilaz geni(72), dopa dekarboksilaz geni (81), norepinefrin taşıyıcı (NET1) geni (82), monoamin oksidaz A ve B (MAO-A, MAO-B) genleri (83), synaptosomal-associated protein 25 (SNAP-25) geni (66), serotonin taşıyıcı geni (84) ve serotonin reseptör genleri (85) gibi birçok gen ile ilgili araştırmalar yapılmıştır.

### ***Yapısal Nedenler***

Son yıllarda yapılan nörogörüntüleme, nörofizyolojik, genetik ve nörokimyasal çalışmalardan toplanan veriler, DEHB patofizyolojisinde temel olarak, lateral prefrontal korteks, dorsal anterior singulat korteks, kaudat ve putameni içeren fronto-striatal yapılardaki disfonksiyonun rol oynadığına işaret etmektedir (86).

Prefrontal korteksin dikkati sürdürme ve düzenleme, duygu ve davranışları regüle etme, dürtü kontrolü, hedef planlama, düşünce ve davranışları organize etme gibi görevleri bulunmaktadır (87). Rubia ve arkadaşları tarafından yapılan bir fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) çalışmasında; DEHB'li ergenlerde sağ mesial prefrontal korteks, sağ inferior prefrontal korteks ve sol kaudatta düşük aktivite olduğu bulgulanmıştır (88). 16 farklı nörogörüntüleme çalışmasının değerlendirmeye alındığı bir meta-analiz çalışmasında da; DEHB'li bireylerde anterior singulat korteks, dorsolateral prefrontal korteks ve inferior prefrontal kortekste hipoaktivite olduğu gözlenmiştir (89).

Günümüze dek yapılan birçok hacim çalışmasında, DEHB'li bireylerde çeşitli prefrontal korteks yapılarının volümlerinin kontrollere göre anlamlı olarak daha küçük olduğu gösterilmiştir (90). Castellanos ve arkadaşları tarafından yürütülen kapsamlı bir vaka-kontrol çalışmasında, DEHB'li çocuk ve ergenlerde tüm bölgelerde beyin hacimlerinin kontrollere göre daha düşük olduğu ve hacim farkının daha önce stimulan tedavisi almamış olgularda daha belirgin olduğu bulgulanmıştır (91). Yine bir başka çalışmada, talamus ve dorsolateral prefrontal korteks volümlerinin DEHB'li çocuklarda kontrollere göre daha küçük olduğu gösterilmiştir (92). Beyinde kortikal kalınlık büyüme yönergelerinin incelendiği bir başka çalışmada ise, DEHB'li çocuk ve ergenlerde prefrontal bölgeler başta olmak üzere beyinin büyük bir kısmında kortikal olgunlaşmanın geciktiği saptanmıştır (93).



stimülan tedavisinden sonra fronto-striatal bölgede (94), atomoksetin tedavisinden sonra da dorsolateral prefrontal kortekste (95) aktivite artışı olduğu gözlenmiştir.

Serebellum genel olarak motor kontrolle ilişkili bir alan olarak bilinse de, son 20 yılı aşkın süredir ortaya konan araştırma bulguları, serebellumun kognitif ve afektif süreçlere de dahil olduğunu göstermektedir (90). Valera ve arkadaşları tarafından yürütülen bir meta-analiz çalışmasında, DEHB'li bireylerde serebellumun posterior inferior vermisine kontrollere göre daha küçük bulunmuştur (96). Serebellar volümün değerlendirildiği bir MR görüntüleme çalışmasında, superior serebellar vermisin DEHB'li çocuklarda daha küçük olduğu gözlenmiştir (97). Bileşik tip DEHB'li bireylerin değerlendirildiği bir çalışmada ise, sağ serebellar hemisferde gri madde yoğunluğunda azalma olduğu gösterilmiştir (98).

DEHB'li bireylerde paryetal (91) ve temporal (99) kortekste hacim azalması olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Yine DEHB'li bireylerde sağ oksipital lobda artmış gri madde yoğunluğu da geçmiş dönemde ortaya konan bulgular arasındadır (100).

### ***Nörokimyasal Nedenler***

Noradrenalin (NA) ve dopamin (DA), beyin sapından, prefrontal korteks de dahil olmak üzere tüm kortikal yapılara uzanan uyanıklık sisteminin önemli parçalarındandır. Prefrontal korteksin uygun bir şekilde çalışabilmesi için NA ve DA'nın optimal düzeylerde olması gereklidir. Her iki nörotransmitterin de fazlalığı ya da azlığı, prefrontal korteksin duygu ve düşüncelerin regülasyonu işlevini önemli ölçüde bozabilmektedir (101). DEHB'nin patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılammış olsa da, dopaminerjik ve noradrenerjik sistemlerdeki dengesizliğin, bozukluğun oluşumunda önemli rolü olduğu düşünülmektedir (6). DEHB'li bireylerin, beyindeki NA ve DA düzeylerini yükselten psikostimulanlara verdiği olumlu yanıt, her iki sistemde de bozukluk olabileceği görüşünü desteklemektedir (102). NA'nın yararlı etkilerinden prefrontal korteksteki postsinaptik alfa-2A reseptörleri sorumludur. Alfa-2A reseptör stimülasyonu, prefrontal kortekste dikkat, davranış ve duygu düzenlenmesinde rol oynamaktadır (101). DEHB tedavisinde kullanılan alfa-2A agonistleri de etkilerini, prefrontal kortekste dikkat ve davranış regülasyonunu güçlendirerek göstermektedirler (101).

DEHB ile serotonin arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (103). Serotonin taşıyıcı gen (SRT) ve serotonin ile ilgili diğer genlerdeki değişikliklerin DEHB ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır (84, 104).

### ***Diğer Nedenler***

Diyet, çeşitli toksinlere maruziyet, gebelik ve doğum komplikasyonları, fetal alkol maruziyeti, gebelikte maternal sigara kullanımı ve düşük doğum ağırlığı gibi birçok biyolojik ve çevresel faktör, DEHB'nin etyolojisinde suçlanmaktadır (105).

Diyetin ya da gıdalardaki katkı maddelerinin DEHB etyolojisindeki yerini araştıran çalışmalarda, bu faktörlerin genellikle anlamlı düzeyde davranışları etkilemediği ve DEHB vakalarının büyük çoğunluğunda saptanmadığı görülmüştür (105, 106).

Etyolojiyi aydınlatmak adına başta kurşun olmak üzere çeşitli toksinler de araştırılmıştır. Kurşun kontaminasyonunun distraktibilite, hiperaktivite ve huzursuzluk gibi DEHB'de görülen semptomlara benzer bir durum ortaya çıkarabildiği gösterilmiş, ancak DEHB'li çocukların çoğunda kurşun maruziyeti gösterilemediği ve yüksek doz kurşuna maruz kalan birçok çocukta DEHB gelişmediği belirtilmiştir (105).

Gebelikte toksemi ya da eklampsi, anemi, sağlık sorunları, anne yaşı, annede stres, pre/postmatürite, doğumun uzunluğu, fetal distres, düşük doğum ağırlığı, hipoksi ve antepartum kanama gibi prenatal ve perinatal birçok faktörün de DEHB ile bağlantısı olduğu düşünülmektedir (5). Zappitelli ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analiz çalışmasında, 1976-2001 yılları arasında yayınlanmış olan 51 makale incelenmiş ve DEHB tanılı çocukların pre-, peri- ya da postnatal strese diğer çocuklara göre daha çok maruz kaldıkları saptanmıştır (107).

Aile içi çatışmalar, düşük sosyoekonomik düzey, geniş aile büyüklüğü, maternal psikopatoloji ve paternal suça yatkınlık gibi psikososyal etkenler ile DEHB arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (108, 109). Yapılan bir çalışmada; disiplin eksikliği, ebeveynlerin başa çıkma becerilerinin yetersiz olması, ebeveyn-çocuk iletişiminin düşük seviyede olması hiperaktivite ile ilişkili bulunmuştur (110). Kim ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, evlilik içi sorunlar, anne-

babanın ayrılması ya da boşanması, bakımverendeki değişiklikler ve emzirmemenin DEHB ile anlamlı olarak ilişkili olduğu bulgulanmıştır (111).

Viral ensefalitler, anemi, kardiyak hastalıklar, tiroid bozuklukları, epilepsi, otoimmün bozukluklar ve metabolik bozuklukların da DEHB bulguları ortaya çıkarabildiği belirtilmektedir (112).

### **Klinik Özellikler**

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu; dikkati başlatma ve sürdürme, aktivite seviyesini ayarlama ve impulsif eylemleri yatıştırma alanlarında güçlüklerin yaşandığı bir bozukluktur. Bu durum, yaş ve gelişimsel düzeyle uyumsuz maladaptif davranışların ortaya çıkmasına zemin hazırlar (113). Dolayısıyla bu bozuklukta, semptomlar nedeni ile davranışsal, emosyonel, bilişsel, akademik ve sosyal işlevsellik alanlarında bozulmalar görülebilmektedir (2).

DEHB'nin dikkatsizlik komponenti hayale dalıp gitme, distraktibilite ve odaklanmakta güçlük ile ön plana çıkmaktadır (114). Dikkat alanında yaşanan zorluklar özellikle akademik alanda sorunlara neden olur. Görev almada güçlük, alınan görevlere başlamada güçlük, verilen görevleri tamamlayamama gibi sorunlar yaşayabilirler. Motivasyon sorunları, talimatları izlemeyle ilgili güçlükler, performansta dalgalanma gibi durumlarla karşı karşıya kalabilirler. Öğretmenleri genellikle dersi dinlemeyip hayale dalmalarından, eşyalarını kaybetmelerinden, unutkan ve dağınık olmalarından yakınabilirler (115).

DEHB'nin hiperaktivite komponenti ise; yerinde duramama, aşırı konuşma ve huzursuzluk ile kendini gösterir. DEHB semptomları kazalara yatkınlık yaratmakta, kişilerarası ilişkilerde zorlanma meydana getirmekte ve uygunsuz davranışları nedeniyle bireyin çevresiyle olan ilişkilerinde bozulmaya neden olmaktadır (114). Çocukların hareketli olmasını beklediğimiz park gibi ortamların dışında da örneğin sınıfta kıpırdama, yerinde oturamama, sınıfın içinde gezinme, izin almadan ortalıkta dolaşma gibi davranışlar gösterebilirler (116). Talimatları beklemeden veya uygun ortam oluşmadan hızlı bir şekilde karar verip uygularlar. Üzerinde fazla düşünmeden aldıkları bu kararlar nedeniyle de riskli birtakım durumlarla karşı karşıya kalabilir, yaralanabilir ya da zarar görebilirler. Sıralarını beklemekte yaşadıkları güçlükler nedeniyle hemen her yaşta sıkıntı yaşayabilirler. Tamamlamaları gereken görev ya da

işleri de “hızlı” bir şekilde ya da az bir eforla tamamlamak isteyebilirler. Genellikle başkalarının duygularını önemsemeden ya da kendileri için ortaya çıkabilecek sonuçlara bakmaksızın boşboğaz bir şekilde söyleyebilirler. Soru tamamlanmadan cevabını vermeye çalışabilir, başkalarının konuşmasını kesebilirler (117).

DEHB’de erken yaşlarda daha ön planda olan hiperaktivite/impulsivite semptomlarının yaş ilerledikçe gerilemesi, nispeten geri planda olan dikkat eksikliği semptomlarının ise devam etmesi ve yaşla birlikte öne çıkması beklenir (114).

Okul öncesi dönemde hiperaktivite ve impulsivite semptomları daha baskın olarak görülür. Sessizce oynamakta güçlük yaşama, çok konuşma, sırasını beklemekte güçlük yaşama, aşırı hareketli olma ve bir motor tarafından idare ediliyormuş gibi davranma en sık görülen belirtilerdir (118).

Okul döneminde, sınıf içinde uygun olmayan davranışlar ortaya koyabilir, ders başarısı gösteremeyebilir, akran ilişkilerinde sorun yaşayabilirler. Öğretmenlerinden, görevlerini yerine getirmeyle ilgili güçlük yaşadığı, sınıf içinde dolaştığı, arkadaşları ile konuştuğu, ödevlerini tamamlamadığı yönünde şikâyetler gelebilir (119).

Ergenlik döneminde, dikkat sorunları, organizasyon ve planlamada güçlükler, okul ödevlerini ve halletmesi gereken diğer işleri unutma gibi sorunlar ön plandadır (119). Bu dönemde çocuklar, DEHB’si olmayan çocuklara göre daha yüksek oranlarda antisosyal davranış gösterip, suça karışır ve madde kullanım problemleri yaşarlar (120). Düşük benlik saygısı, zayıf akademik performans ve kişilerarası ilişkilerde sorunlar tabloya eşlik edebilir (121).

### **Tanı Ölçütleri**

DEHB için güncel tanı ölçütleri DSM-5 (1) ve ICD-10 (122) ile belirlenmiştir.

#### ***DSM-5’e Göre Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanı Ölçütleri***

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

1. Dikkatsizlik: Gelişimsel düzeye göre uygun olmayan ve toplumsal ve okulla/işle ilgili etkinlikleri doğrudan olumsuz

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

Not: Belirtiler, yalnızca karşıt olmanın, karşı gelmenin düşmancıl tutumun ya da verilen görevleri 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, işi ya da etkinlikleri için gerekli nesnelere kaybeder.

h. Çoğu kez, uyarılarla dikkati kolaylıkla dağılır.

i. Çoğu kez, günlük etkinliklerde unutkanlıktır.

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

Not: Belirtiler, yalnızca karşıt olmanın, karşı gelmenin düşmancıl tutumun ya da verilen görevleri anlayamamanın bir

dışavurumu değildir. Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde (17 yaşında ve daha büyük olanlarda) en az beş belirti olması gerekir.

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

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

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

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

e. Çoğu kez, “her an hareket halindedir”, “kıcına bir motor takılmış” gibi davranır.

f. Çoğu kez aşırı konuşur.

g. Çoğu kez, sorulan soru tamamlanmadan yanıtını yapıştırır.

h. Çoğu kez sırasını bekleyemez.

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

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

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

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

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

Belirteçler

Bileşik görünüm: Son altı ay içinde, hem A1 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/dürtüsellüğün 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 belirti vardır ya da toplumsal ya da işle ilgili işlevselliği ileri derecede bozmuştur.

### ***Hiperkinetik Bozukluklar için ICD-10 Tanı Ölçütleri***

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

1. İzleyen dikkat sorunlarından en az üçü:

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

2. Ek olarak aşağıdaki hareketlilik sorunlarından en az üçü:

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

- b. Kendiliğinden etkinlikler sırasında yerinde duramama, kıpır kıpır olma;
- c. Görece olarak hareketsiz olması beklenen ortamlarda belirgin aşırı etkinlik (örn. sofrada, yolculukta, misafirlikte);
- d. Sınıf içi ya da diğer oturması beklenen ortamlarda sıklıkla oturamama;
- e. Sessizce oyun oynamakta sıklıkla zorlanma;

3. Ek olarak aşağıdaki impulsivite sorunlarından en az biri:

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

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

1. Aşağıdaki dikkat sorunlarından en az ikisi:

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

2. Ve aşağıdaki hareketlilik sorunlarının en az üçü:

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

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

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



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

3. Dikkate ilişkin psikometrik test performansında belirgin yetersizliğin olması.

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

G5 Başlangıç yedi yaştan öncedir.

G6 Süre en az altı aydır.

G7 IQ 50'nin üzerindedir.

### **Değerlendirme**

Eksiksiz bir değerlendirme için çocukla ve ebeveynle klinik görüşme, çocuğun tıbbi durumunu değerlendirme ve anne-baba ile öğretmenlere değerlendirme ölçeklerinin uygulanması gereklidir. Eğitim ortamında doğrudan gözlem, bilişsel, nöropsikolojik, gelişimsel ve eğitsel beceri değerlendirmesi bazı olgularda gerekebilir.

Çocukla yapılan görüşmede temel amaç çocuğun bilişsel ve ruhsal durumuyla ilgili bilgi sahibi olmaktır. Bu görüşmenin yarı yapılandırılmış biçimde yapılması önerilir. Görüşme sırasında çocuğun genel bir ruhsal durum muayenesi yapılmalıdır. Çocukların genellikle kendilerindeki DEHB belirtilerini açık bir şekilde belirlemeleri güçtür ama derse kendilerini veremediklerini, dikkatlerinin kolay dağılabildiğini, çok enerjik hissettiklerini ya da aşırı hareketliliklerini belirtebilirler. Anlayabilecekleri şekilde yapılacak yaklaşımla belirtiler, yakınmalar ve yaşadıkları sorunların okulda, evde ve yaşantısında ne gibi sorunlara yol açtığı ve bunların ne düzeyde zorluk oluşturduğu ile ilgili bilgi alınabilir.

Ebeveynle yapılan görüşmede, çocukta var olan belirtilerin ne zamandır olduğu, nasıl ortaya çıktığı, geçmişte bu belirtiler için hekim başvurusu yapıp yapılmadığı veya bunun için bir tedavi alıp almadığı değerlendirilerek genel bir psikiyatrik değerlendirme yapılmalıdır. DEHB tanısının konulabilmesi için gerekli olan DSM-IV'deki 18 belirti ayrı ayrı sorgulanarak, bu belirtilerin kaç tanesinin çocukta olduğu, bunların ne düzeyde bir sorun oluşturduğu, ne zamandır olduğu ve hangi ortamlarda ortaya çıktığı sorgulanmalıdır. Ebeveynle yapılan görüşmede

üstünde durulması gereken diğer bir önemli nokta da, aile öyküsünün ve aile işleyişinin detaylı bir şekilde değerlendirilmesi ve anne-babanın psikiyatrik durumunun ortaya konmasıdır. Çünkü DEHB yüksek oranda kalıtsaldır ve çocuğun ailesinde ya da kardeşlerinde de bulunabilir.

Çocuğun gelişim dönemleri detaylı bir şekilde ortaya konmalı ve eğer aldıysa tedavileri de bu görüşme sırasında öğrenilmelidir.

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu için değerlendirmeye alınan olguların, genel fiziksel değerlendirilmesi, boy ve kilosunun ölçülmesi, kan basıncı ve nabız kontrolü yapılmalıdır

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'na neden olabilen veya DEHB belirtilerini taklit edebilen ensefalit, kurşun maruziyeti, ciddi kafa travması, hipertiroidi ve epilepsi gibi durumlar gözden geçirilmeli, DEHB tedavisine engel oluşturabilecek, kalp hastalıkları, epilepsi, hipertansiyon gibi rahatsızlıkların olup olmadığı da ortaya konmalıdır.

Çocuk, ebeveyn ve öğretmen tarafından doldurulan form ve ölçekler, daha ayrıntılı bilgi alınması açısından ve DEHB'ye eş tanı olarak bulunabilecek diğer hastalıkların da ortaya konması açısından yararlı olur. Ölçekler aracılığıyla bilgi edinmenin yanı sıra öğretmenlerden çocuğun sosyal ve akademik işlevselliği ile ilgili daha detaylı bilgi de istenebilir.

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nda tanı koydurucu bir psikometrik tetkik bulunmamaktadır. Zekâ düzeyinin belirlenmesi, gelişimsel düzeye uygun terapi yönteminin belirlenmesi ve Öğrenme Bozukluğu'yla (ÖB) ayırıcı tanı yapılması bakımından yararlı olabilir. DEHB'ye eş tanı olarak bulunan hastalıkların da muayene sırasında değerlendirilmesi gerekir (123, 124).

### **Ayırıcı Tanı**

DEHB tanısı koyarken, bu bozukluğun semptomlarını taklit eden diğer bozuklukların dışlanması gerekir. DEHB'nin ayırıcı tanısı oldukça ayrıntılıdır ve dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

Ayırıcı tanıda; yaygın anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, major depresyon, öğrenme bozuklukları, otizm spektrum bozuklukları, psikotik bozukluklar, bipolar bozukluk, davranım bozukluğu (DB), tik bozuklukları, karşıt

olma karşı gelme bozukluğu (KOKGB), mental retardasyon gibi psikiyatrik bozuklukların yanı sıra, kafa travması, işitme veya görme kaybı, tiroid fonksiyon bozuklukları, hipoglisemi, kurşun zehirlenmesi, uyku bozuklukları, Frajil X sendromu, fetal alkol spektrum bozukluğu, nörofibromatozis, fenilketonuri gibi DEHB'yi taklit edebilen tıbbi durumlar, duygu durum düzenleyiciler, dekonjestanlar ve beta agonistler gibi tedavilere bağlı durumlar ve son olarak bağlanma bozukluğu, çocuk istismarı ya da ihmali, yetersiz ebeveynlik gibi durumlar da DEHB ayırıcı tanısında değerlendirmeye alınmalıdır (125).

### **Eşlik Eden Durumlar**

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu diğer tanılarla oldukça sık birliktelik gösterir. Olguların %67'sinde en az bir eşlik eden ruhsal ya da nörogelişimsel bozukluk görülmektedir (126). DEHB ile major depresyon, bipolar bozukluk, anksiyete bozuklukları, otizm spektrum bozuklukları, psikotik bozukluklar, DB, KOKGB, borderline kişilik bozukluğu, antisosyal kişilik bozukluğu, epilepsi, tik bozuklukları, öğrenme bozuklukları, konuşma bozuklukları ve zeka gerilikleri birliktelik gösterebilir (125). Diğer bozuklukların DEHB'ye eşlik etme oranları; KOKGB için %30.2-46.9, anksiyete bozuklukları için %24.5-37.5, davranım bozukluğu için %7.3-19.4, tik bozuklukları için %7.3-14.7, duygudurum bozuklukları için ise %1-7.4 olarak bildirilmiştir (127).

### **Tedavi**

Tedavide öncelikle çocuk ve aile, hastalık ve çeşitli tedavi seçenekleri açısından bilgilendirilmelidir. DEHB'de görülmesi beklenen gelişimsel zorluklar hakkında bilgi verilmeli, akademik ve davranışsal alanlardaki işlevselliğin geliştirilmesine yönelik önerilerde bulunulmalıdır. Tedavi DEHB'nin kronik bir bozukluk olduğu göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. DEHB tedavisinde farmakolojik tedavi, davranışçı yaklaşımlar, okul temelli girişimler, bakım veren eğitimi veya bu yaklaşımların kombinasyonu uygulanmaktadır (124).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tedavisinde dört tedavi seçeneğinin (sadece ilaç, sadece davranışçı tedavi, ilaç ve davranışçı tedavi, standart yerel tedavi) karşılaştırıldığı DEHB'si olan çocukların multimodal tedavi çalışmasında (MTA),

ilaç tedavisi ve bileşik tedavi alan grupta düzelmenin diğer iki gruptan anlamlı olarak fazla olduğu, ilaç tedavisi ile bileşik tedavi arasında DEHB belirtilerindeki düzelme bakımından fark saptanmadığı ancak bileşik tedavi alan grubun, karşı gelme/agresif belirtilerde, içselleştirme belirtilerinde, öğretmenlerin puanladığı sosyal becerilerde, ebeveyn çocuk ilişkilerinde ve okuma başarılarında sadece davranışçı tedavi alan ve standart yerel tedavi alan gruplara üstünlük sağladığı, sadece ilaç tedavisi alan grubun bu durumlarda diğer gruplara üstünlük sağlamadığı belirtilmiştir (127).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tedavisinde kullanılabilen ilaçlar (124);

- Psikostimülan ilaçlar
  - Dekstroamfetamin
  - Metamfetamin
  - Dekstroamfetamin/Amfetamin tuzları
  - Metilfenidat (MPH)
  - Metilfenidat transdermal sistem
  - Deksmetilfenidat
  - Lisdeksamfetamin
- Özgün Noradrenalin Gerilim İnhibitörü
  - Atomoksetin (ATX)
- Alfa-2 Adrenerjik agonistler
  - Guanfasin
  - Klonidin
- Antidepresanlar
  - Bupropion
  - Venlafaksin
  - İmipramin
- Dopaminerjik ajan
  - Modafinil
- Atipik antipsikotikler
  - Risperidon

Psikostimulan ilaçlar komorbid ruhsal bozukluğu olmayan DEHB'lilerde ilk seçenek ilaç olarak önerilmektedir (128). Kanada DEHB kılavuzunda psikostimulan ilaçların yanı sıra atomoksetinin de ilk seçenek olarak tercih edilebileceği belirtilmektedir (125). Komorbid anksiyete bozukluğu ya da tik bozukluğu olan ve aktif olarak madde kullanım bozukluğu olan olgularda, atomoksetinin ilk seçenek olarak tercih edilebileceği belirtilmektedir (124).

Metilfenidat, noradrenalin ve dopamin taşıyıcıları üzerinde gerilim engelleyicisi olarak etki gösterir ve hücre dışı DA ve NA yoğunluğunda artışa yol açar. Bunun dışında da NA ve DA metabolizmasında önemli bir rolü olan MonoAmin Oksidaz (MAO) enzimini inhibe edici etkisi de bulunmaktadır (129). Atomoksetin, DA ve serotonin geri alım bölgelerine düşük afinite gösteren güçlü bir NA geri alım inhibitörüdür (129). Bununla birlikte, prefrontal kortekste monoamin taşıyıcı proteinin NA ve DA tarafından ortak kullanılması nedeniyle, NA'ya benzer düzeyde DA artışı sağladığı da bildirilmiştir (130).

Bupropion, trisiklik antidepresanlar ve alfa-agonistler, FDA onayı olmasa da DEHB tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadırlar (124). Bupropionun kimyasal yapısı stimülanlara benzer ve NA ve DA taşıyıcılarını inhibe ederek etki gösterir. DEHB tedavisinde plaseboya üstünlüğü gösterilmişse de etki düzeyi stimülanlara göre daha düşüktür (129). DEHB'de üçüncü seçenek tedavi olarak kullanılması önerilmektedir (125).

Guanfasin ve klonidin alfa-2 agonistik etki gösterirler ve her iki ilacın da ikinci seçenek olarak ya da güçlendirmede tercih edilebileceği veya tik bozukluğu eş tanısı varlığında verilebileceği belirtilmektedir (124, 125). DEHB tedavisinde; psikoeğitim, davranış düzenleme becerileri üzerine eğitim, okul müdahaleleri, risk yönetimi, bilişsel davranışçı terapi, sosyal beceri eğitimi, çocuğun bireysel psikoterapisi gibi psikososyal tedaviler de kullanılmaktadır. Tüm ailenin dikkatini, desteğini ve ebeveyn eğitimini temel alan psikoeğitim DEHB tedavisinin olmazsa olmaz bir parçasıdır. Okul müdahaleleri öğretmenlerin de rol aldığı bir psikososyal tedavi şeklidir. Davranışlar üzerine ebeveyn eğitimi özellikle daha küçük çocuklar için yararlı bulunan bir yöntemdir. Bilişsel davranışçı terapide çocuklara problem çözme, öfke ile başa çıkma ve sosyal beceriler üzerine teknikler öğretilerek davranışlarını

kendi başlarına düzenlemeleri beklenir. Bireysel psikoterapi ise, çocuğun DEHB'ye ikincil olarak ortaya çıkan zorluklarla başa çıkmasını sağlamak için yararlıdır (115).

### **Gidiş**

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu çocukluk çağında başlayan ve sıklıkla erişkinlikte de devam eden kronik bir rahatsızlıktır. Yapılan bir meta-analiz çalışmasında, 25 yaşına geldiklerinde olguların yaklaşık %15'inin DEHB tanı kriterlerini karşılamaya devam ettikleri, kısmi remisyondaki DEHB olguları dahil edildiğinde ise bu oranın %40-60'a çıktığı belirtilmiştir (131). Biederman ve arkadaşları tarafından DEHB'li erkek çocuklar üzerinde yürütülen 10 yıllık bir takip çalışmasında ise, olguların %35'inin DEHB tanı kriterlerini karşılamaya devam ettiği, %22'sinin eşik altı belirtiler taşıdığı, %15'lik kısmının da işlevselliğinin bozuk olduğu bulgulanmıştır (132). DEHB alt tipi, semptom şiddeti, maternal psikopatoloji maruziyeti, komorbid majör depresif bozukluk, en az 3 komorbid bozukluk olması, babada anksiyete bozukluğu ya da antisosyal kişilik bozukluğu olması gibi faktörlerin DEHB persistansı ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (133, 134). DEHB tanılı genç bireylerde; antisosyal kişilik bozukluğu, duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları ve madde kullanım bozukluklarının sağlıklı bireylere göre daha sık görüldüğü gösterilmiştir. Ayrıca bu bireylerin daha sık suça karıştığı ve erken cinsel ilişki yaşama oranlarının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (132). DEHB tanısı almış çocuklar 33 yıl sonra tekrar değerlendirildiğinde, okula devam süreleri ve mesleki başarı düzeylerinin daha düşük olduğu, boşanma oranlarının ise daha yüksek olduğu bulunmuştur (135). Tedavi altına alınan çocuklarda ise ileriki yıllarda başka bir ruhsal bozukluğun eşlik etme riski ve akademik başarısızlık riski azalır (136). Bu nedenle DEHB tanısı konan bireylerin uygun tedavi ve klinik takiple izlenmesi oldukça önem taşımaktadır.

## **OKSİDATİF METABOLİZMA**

### **Serbest Radikaller**

Atomik ya da moleküler yörüngede bir ya da daha fazla eşlenmemiş elektron içeren molekül ya da molekül parçaları, serbest radikaller olarak tanımlanmaktadır.

Eşlenmemiş elektron varlığı, moleküle önemli derecede reaktivite kazandırır (137). Serbest radikaller, molekülün kimyasal simgesinin üst kısmına yazılan bir nokta ya da çizgi ile ifade edilir.

Bu radikaller, organizmada normal olarak meydana gelen yükseltgenme ve indirgenme tepkimeleri sırasında olduğu gibi, çeşitli dış kaynaklı etkilerle de oluşabilir. Aerobik organizmalar için serbest radikallerin başlıca kaynağı oksijendir. Yaşam enerjisi için oksijenin de içinde bulunduğu indirgenme tepkimeleri sonucunda oksidan denilen zararlı atıklar ortaya çıkar ve bunların zararları, antioksidan işleyişlerin yardımıyla yok edilir. Ortaya çıkan yıkım ürünlerinin (oksidanlar) birtakım yararlı işlevleri bulursa da, genel olarak bu ürünlerin yol açtığı biyolojik hasarlar için “oksidatif stres” tanımı kullanılmaktadır (138).

Oksijen metabolizması yaşam için gerekli olmakla birlikte, reaktif oksijen türevlerinin (ROT) üretimi nedeniyle hücreler için potansiyel bir tehdit oluşturmaktadır. Reaktif oksijen türevleri, proteinler ve membran lipitleri gibi birçok biyolojik molekül ile etkileşime girerek, proteinlerde parçalanma, membran bütünlüğünde kayıp ve sonuç olarak hücre ölümüne neden olabilirler. Son dönemdeki kanıtlar , nöronal hücre ölümü ile hücre içi ROT üretimi artışının ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (139).

### **Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri**

Serbest radikal mekanizmalarının mitokondrial oksidasyon, hemoglobin tarafından oksijen transportu ve sitokrom P450 aktivitesi gibi birçok fizyolojik reaksiyonda temel rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca prostaglandinlerin sentezi sırasında açığa çıkan bir serbest radikal ara ürünü, negatif bir feed-back halkası üzerinden prostaglandinlerin akışını ve dolayısıyla inflamatuvar süreci modüle etmektedir (140). Fizyolojik pH ve ısıda monosakkaritlerin otooksidasyonu ile H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, peroksitler ve okzaldehitler oluşabilir. Karbonhidratların proteinlere bağlanması (glükasyon), proteinlerin serbest radikal saldırısına duyarlılığını artırmaktadır (140).

DNA üzerine serbest radikal (özellikle hidroksil) saldırısını takiben sarmal ayrılması ve yıkımı ile baz ve deoksiriboz fragmentasyonu bildirilmiştir. Bunun sonucunda sitotoksisite, mutasyon ve malign değişim potansiyeli meydana gelebilmektedir (140).

Serbest radikallerin yarattığı en büyük zararlardan biri, hücre zarları üzerinedir (141). Lipidler üzerine etkileri sonucu, membran akışkanlığında azalma ve permeabilite değişikliklerine neden olurlar. Lipidler üzerindeki bu hasar, lipid peroksidasyonu olarak adlandırılmaktadır (140). Lipid zarın peroksidasyonu; ateroskleroz, yaşlanma, karsinogenez ve diabetes mellitus gibi pek çok dejeneratif hastalığın patogenezi ile ilişkili bulunmuştur (8, 9).

### **Antioksidan Savunma Sistemleri**

ROT'ların oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta bazı savunma mekanizmaları geliştirilmiştir. Bunlar 'antioksidan savunma sistemleri' olarak bilinirler. Antioksidan moleküller endojen ve eksojen kaynaklı yapılar olup, oluşan oksidan moleküllerin neden olduğu hasarı hem hücre içi hem de hücre dışı savunma ile etkisiz hale getirirler.

Hücre dışı savunma, albümin, bilirubin, transferrin, seruloplazmin gibi çeşitli molekülleri içermektedir. Vitamin C (askorbik asit), karoten (vitamin A ön maddesi), vitamin E ( $\alpha$ -tokoferol), ürik asit, flavanoidler ve ko-enzim Q gibi maddeler süpürücü antioksidanlar olarak adlandırılmaktadır (142). Bu antioksidanlar direk reaksiyona girerek, serbest radikalleri daha az zararlı ve daha kararlı türevlerine dönüştürürler (140). Hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimler ise asıl antioksidan savunmayı sağlamaktadır. Bu enzimler süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon-S-transferaz (GST), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon redüktaz, katalaz (CAT) ve mitokondrial sitokrom oksidazdır (142). Bu enzimler radikallerle reaksiyona girerek, bunların daha zararlı formlara dönüşmelerini ve yeni serbest radikal oluşumunu önlerler (143). Ayrıca serbest radikallerin bir hücrel kompartmandan diğerine geçişini önleyerek, DNA, protein ve lipidler gibi hücrel yapıların zarar görmesine engel olurlar (144). Bakır, çinko ve selenyum gibi eser elementler bu enzimlerin fonksiyonları için gereklidir (142).

### **Psikiyatrik Bozukluklar ve Oksidatif Stres**

Oksidatif stres ile psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma mevcuttur. Bununla birlikte, bu iki durum arasındaki nedensel ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır (145).



Majör depresyonda; vitamin E, çinko ve ko-enzim Q gibi kilit antioksidanlar ile glutatyon peroksidaz (GPX) gibi antioksidan enzimlerin aktivitesi ve total antioksidan kapasite düşük olarak bulunmuştur. Peroksitler, ksantin oksidaz (XO) ve reaktif oksijen türevi düzeylerinin artmış olduğu ve yağ asitlerinin oksidatif hasara uğradığı tespit edilmiştir (10). Bipolar bozukluk üzerine yürütülen bir meta-analiz çalışmasında, oksidatif stres göstergelerinin artmış olduğu ve oksidatif stresin bipolar bozukluk patofizyolojisinde rol oynayabileceği belirtilmiştir (11). Bununla birlikte, oksidatif stres parametrelerindeki ve antioksidan savunma sistemlerinin aktivitelerindeki artışın, hastanın ötimik, depresif ya da manik dönemde oluşuna ya da manik epizod sayısına göre değişebildiği gösterilmiştir (146).

Şizofrenide; süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPX) ve katalaz (CAT) gibi antioksidan enzimler ile vitamin E ve C düzeylerinin düşük olduğu bulgulanmıştır. Antioksidan enzim seviyelerinin, psikotik bozuklukların erken evrelerinde daha düşük seviyede olabileceği, bununla birlikte tedavi tipine, fizyopatolojinin ciddiyetine ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişebileceği belirtilmiştir (147).

Demirkaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, anksiyete bozukluğu tanısı alan ergenlerde TOS ve OSI düzeylerinin kontrollere göre yüksek, TAS değerlerinin ise düşük bulunduğu, ancak iki grup arasındaki farkların anlamlılık düzeyine ulaşmadığı bulgulanmıştır. (148). Güney ve arkadaşlarının çalışmasında ise anksiyete bozukluğuna sahip çocuk ve ergenlerde TOS ve OSI düzeyleri kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş, TAS değerleri açısından ise anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir (149).

Otizmli çocukların değerlendirildiği bir vaka kontrol çalışmasında, NO ve GPX düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (150). Chauhan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, otizmli çocuklar ile gelişimsel açıdan normal olan kardeşleri karşılaştırılmış, otizmli çocuklarda lipid peroksidasyonunun artmış olduğu, seruloplazmin ve transferrin gibi antioksidan protein seviyelerinin ise sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (151). Yine bir başka çalışmada ise, 6 yaşından küçük otizmli çocuklarda, antioksidan enzimler olan SOD ve GPX düzeylerinin kontrollere göre daha düşük olduğu, bir lipid peroksidasyon belirteci olan malondialdehit (MDA) düzeylerinin ise kontrollere göre yüksek olduğu

bulgulanmıştır (152). DEHB ile oksidatif stres ilişkisini irdeleyen çalışmaların sayısı oldukça kısıtlıdır. Yapılan olgu-kontrol çalışmalarında, DEHB’li çocuk ve ergenlerde genel olarak total oksidan seviye (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSI) kontrollere göre yüksek, total antioksidan seviye (TAS) ise kontrollere göre düşük bulunmuştur (14, 15) DEHB’li çocuk ve ergenlerin, medikasyon öncesi ve sonrası oksidatif metabolizma açısından değerlendirildiği bir çalışmada; DEHB’li bireylerde tedavi öncesinde TOS ve OSI değerleri kontrollere göre daha yüksek, plazmadaki total antioksidan kapasitenin en önemli komponentlerinden olan tiyoller ise kontrollere göre daha düşük olarak bulgulanmıştır. Aynı çalışmada, antioksidan parametrelerin tedavi sonrasındaki düzeylerinin, tedavi öncesindeki düzeylerine göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu; OSI değerlerinin ise tedavi sonrasındaki düzeylerinin, tedavi öncesindeki düzeylerine göre anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir(153). Lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan MDA düzeylerinin DEHB’li bireylerde yüksek olduğunu gösteren çalışmalar olsa da (154, 155), çelişkili sonuçların ortaya çıktığı araştırmalar da mevcuttur (156, 157) Oksidatif stresin patofizyolojideki rolünü netleştirebilmek adına, DEHB ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi irdeleyen ileri araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

## **ÜROTENSİN-II**

### **Ürotensin-II Peptidi ve Fonksiyonu**

Ürotensin-II (U-II), ilk olarak balık spinal kordundan izole edilmiş olan, son dönemde insan vücudundan da elde edilen vazoaaktif ‘somatostatin-benzeri’ bir siklik peptiddir (158). İnsanlarda U-II molekülü, büyük bir prekürsör molekül olan ve 1p36 kromozomunda kodlanan prepro-U-II molekülünden elde edilmektedir. U-II’nin etkisinden sorumlu olan reseptörün, G proteini ilişkili GPR14 reseptörü olduğu düşünülmektedir (159). İnsan U-II molekülü, hem vasküler, hem de kardiyak dokuların içinde bulunmaktadır ve primatlardan izole edilen arterleri ciddi bir şekilde daralttığı gösterilmiştir. Bu vazokonstrüksiyon etkisi Endotelin-1’e nazaran daha güçlüdür ve memelilerde şu ana kadar bilinen en güçlü vazokonstruktör olarak değerlendirilmektedir (158). Bununla birlikte U-II’nin vazodilatatör etkisi de bulunmaktadır (17). Ürotensin-II’nin ratlarda, endotelial nitrik oksit sentazı uyarmak

suretiyle, bir serbest radikal olan nitrik oksitin sentezini arttırdığı gösterilmiştir (17, 18). Yine U-II'nin, reaktif oksijen türevlerinin üretimine büyük katkı yapan NADPH oksidaz enzim düzeyini arttırdığı bulgulanmıştır. Araştırmacılar bu durumun, U-II'nin reaktif oksijen türevlerinin üretiminde potent bir aktivatör görevi gördüğüne işaret ettiğini belirtmişlerdir (19). Esansiyel hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, iskemik kardiyomiyopati, diabetes mellitus, böbrek yetmezliği, karaciğer sirozuna bağlı portal hipertansiyon ve eklampside, U-II'nin kan düzeyinin arttığı gösterilmiştir (160, 161).

### **Ürotensin-II'nin Davranış Üzerine Etkileri**

Ratlarda yapılan deneylerde; olfaktor bulbus, hipokampus, talamus, hipotalamus, epifiz bezi, tektum, tegmentum, hipofiz bezi, pons, medulla oblangata ve spinal kord gibi birçok beyin bölgesinde U-II reseptörlerinin bulunduğu gösterilmiştir (162).

İntraserebroventriküler U-II enjeksiyonunun ratlarda motor hareketlerde uzun süreli artış, iştah artışı, anksiyete ve depresyona eğilim oluşturduğu bildirilmiştir (163). Başka bir çalışmada, U-II'nin intraserebroventriküler uygulanmasının anksiyojenik davranışlara yol açtığı, kortikotropin salgılatıcı hormona nazaran daha zayıf da olsa, stres/anksiyete cevabına yol açtığı gösterilmiştir (164). Yine intraserebroventriküler U-II uygulamasını takiben frontal kortekste noradrenalin salınımında artış gözlenmiş, bu yanıtın midazolam, diazepam ve flunitrazepam gibi benzodiazepinlerle baskılandığı bulgulanmıştır (165). Pedüncülopontin çekirdeğe yapılan U-II enjeksiyonunun, ratlarda REM (Rapid Eye Movement - Hızlı Göz Hareketleri) uykusunda anlamlı olarak artışa yol açtığı gösterilmiştir (166). Ratlarda yapılan başka bir çalışmada ise, intraserebroventriküler U-II enjeksiyonunun lokomotor aktivite artışının yanında, plazma prolaktin ve TSH seviyelerinde de artışa yol açtığı belirtilmiştir (167).

Güncel veriler ışığında U-II'nin; motor aktivite, anksiyete, depresyon, yeme davranışı ve uyku gibi birçok davranışsal faktör üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (163).

## **Psikiyatrik Bozukluklar ve Ürotensin-II**

Literatürde U-II ile psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyen çok az sayıda çalışma mevcuttur. Bülbül ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada, şizofreni hastalarında serum U-II seviyesinin kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (168). Erişkin DEHB hastaları üzerinde yürütülen bir başka çalışmada ise, U-II düzeyleri ile erişkin DEHB arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (23). Literatürde çocuk ve ergenlerde DEHB ile Ürotensin-II ilişkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır.

## **ARJİNAZ**

### **Arjinaz Enzimi ve Fonksiyonu**

Arjinaz, L-arjininin üre ve ornitine hidrolizini katalizleyen, birçok ara metabolizmada rol alan ve kofaktör olarak mangan kullanan anahtar bir enzimdir. Memelilerde arjinaz proteinini kodlayan iki ayrı gen saptanmıştır. Bu iki izoenzim, aminoasit dizilimi açısından %60 benzerlik gösterir ve enzimatik özellikleri ve mangana olan ihtiyaçları açısından birbirlerine benzerler (169, 170). Doku dağılımı, subsellüler lokalizasyon ve immünolojik reaktivite açısından ise birbirlerinden farklıdırlar (171). Arjinaz-I ağırlıkla karaciğerde bulunan, üre döngüsünün son basamağında rol alan ve total vücut arjinaz aktivitesinin çoğunluğunu oluşturan sitozolik bir enzimdir. Arjinaz-I'in katalizlediği tepkime ile amonyak üreye dönüştürülmekte ve döngünün devamlılığı için gerekli olan ornitin elde edilmektedir (172). Arjinaz-II ise daha çok böbrek, beyin, ince barsak, meme dokusu ve makrofajlar gibi karaciğer dışı dokularda bulunan mitokondrial bir proteindir. Arjinaz-II'nin fizyolojik rolü poliaminler, L-prolin ve L-glutamatın üretimi, ayrıca nitrik oksit (NO) üretiminin regülasyonudur (172). Kolorektal kanserler, epidermal papillomalar, sinir dokusu tümörleri, prostat karsinomu ve mide kanserlerinde, kanserli hücrelerde normal hücrelere göre arjinaz enziminin daha fazla bulunduğu gösterilmiştir. Serum arjinaz aktivitesinin arttığı diğer başlıca patolojik durumlar, karaciğer hücre harabiyeti, hemolitik anemiler ve miyokard enfarktüsüdür (173–179).

## **L-Arjinin**

L-arjinin, birçok fizyolojik olayda rol oynayan, yarı esansiyel, katyonik, pozitif yüklü, R grubu bulunduran bir aminoasittir. 1895 yılında Hedin tarafından bulunmuştur. Molekül ağırlığı 174 daltondur. D- ve L-arjinin izomerlerinden L-arjinin formu proteinlerin yapısına girer. L-arjinin; L-prolin, poliaminler, agmatin, kreatin ve protein sentezi için gerekli bir prekürsördür (180, 181). Besinlerdeki proteinlerin hidrolizi sonucu serbestleşen L-arjinin, ince barsak lümeninden enterositler tarafından alınır. Aktif transportla emilerek portal dolaşımına karaciğere taşınır. Karaciğerde metabolize olmamış arjinin sistemik dolaşıma geçer. Arjinin oral yol ile alındıktan yaklaşık 1-2 saat sonra plazmada en yüksek düzeylere ulaşır. Glomeruler filtrasyona uğrar ve hemen hemen tamamı reabsorbe olur. Endojen olarak glutamat ve sitrülinden arjinin sentezi ince barsak, böbrek ve karaciğerde gerçekleşir. Endojen olarak sentezlenen arjinin, plazma arjinin düzeyine %10 oranında katkıda bulunur. L-arjinin hem arjinaz için, hem de NO üreten nitrik oksit sentaz (NOS) için bir substrattır. Arjinin, arjinaz regülasyon sisteminin ve NO üretiminin önemli bir parçası olan nöroregülatuar bir ajandır (182).

## **Arjinaz ve Üre Siklusu**

Üre siklusu; ağırlıklı olarak karaciğerin periportal hepatositlerinde meydana gelen, bununla birlikte düşük de olsa enterositlerde de aktivitesi saptanabilen, atık nitrojen yükündeki akut artışa cevap olarak nitrojen ürünlerinin detoksifikasyonunu sağlayan metabolik yolaktır (183).

Arjinaz, arjininin ornitin ve üreye hidrolizini katalizleyen, üre siklusunun beşinci ve son enzimidir (184). Bu iki üründen biri olan ornitin, akut inflamasyon sırasında hücre proliferasyonunu sağlayan poliaminlere dönüşür. Poliaminler hemen hemen tüm memeli hücrelerinde bulunur ve hücre proliferasyonunun arttığı durumlarda poliamin düzeyinin de arttığı gösterilmiştir. Poliaminler, DNA ve RNA sentezinin yanı sıra DNA'nın stabilizasyonunda uyarıcı etki gösterirler (25).

Poliaminlerin ratlardaki serebellar nöronlarda hücre ölümünü engellediği gösterilmiştir (185). Poliaminlerin bu koruyucu etkilerini; DNA stabilizasyonu,

DNA'nın oksidatif stresten korunması ya da endonükleazların inhibisyonu yoluyla gösterebileceği düşünülmektedir (25). Muscari ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, bir poliamin olan spermin varlığının, düşük konsantrasyonlarda DNA'nın oksidatif hasarına karşı koruyucu olduğunu göstermişler ve sperminin antioksidan etkisinin DNA ile olan bu ilişkisine bağlı olabileceğini belirtmişlerdir (186).

### **Arjinaz ve Nitrik Oksit Sentezi**

Nitrik oksit, nitrik oksit sentaz tarafından katalizlenen bir tepkimede, arjinin ve moleküler oksijenden sentezlenen, görece kararlı, birçok biyolojik olayda önemli rol oynayan, çok kısa ömürlü bir serbest radikaldir. 1987 yılında, o güne kadar egzoz gazında ve sigara dumanında bulunduğu ve hava kirliliğinin bir unsuru olduğu bilinen ve "*Endothelium-derived relaxin factor (EDRF)*" olarak isimlendirilen maddenin NO olduğu anlaşılmıştır (187–189).

Nitrik oksit renksiz bir gazdır. Yüksek konsantrasyondaki NO, oksijensiz ortamda oldukça stabildir ve suda erime özelliği gösterir. Nitrik oksidin üzerinde yük taşımaması ve eşlenmemiş elektron bulundurması, ona hücreden hücreye kolayca geçme özelliği kazandırır. Aynı zamanda nitrik oksit, taşıdığı bu eşlenmemiş elektron nedeniyle bir radikal molekül olarak isimlendirilebilir. Düşük konsantrasyonlarda önemli fizyolojik olaylarda rol olsa da, aşırı ve kontrolsüz NO sentezi hücreler için zararlı olmaktadır (190).

Nitrik oksit, NOS tarafından, L-arjininin terminal guanidin grubunun NO ve sitriline çevrilmesiyle üretilir (191). Arjinaz ve NOS'un biyokimyasal özellikleri, arjinazın L-arjinin için NOS ile rekabet ederek NO sentezini inhibe edebileceği fikrini desteklemektedir. İlk bakışta arjinaz, L-arjinin için NO sentezi ile yarışamaz gibi görünmektedir, çünkü L-arjininin saflaştırılmış NOS'a affinitesi, arjinaza olduğundan daha yüksektir. Bununla birlikte arjinazın maksimum aktivitesi, NOS'unkinden 1000 kat daha fazladır. Bu durum, fizyolojik L-arjinin konsantrasyonlarında benzer oranlarda substrat kullanımı olacağını ortaya koymaktadır (181).

### **Psikiyatrik Bozukluklar ve Arjinaz**

Literatürde arjinazın psikiyatrik hastalıklardaki rolünü irdeleyen kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Elgün ve Kumbasar, majör depresyon olgularında serum arjinaz aktivitesinin arttığını göstermişlerdir (28). Depresyon hastalarındaki artmış arjinaz aktivitesinin yanında, hastalığın ağırlığı ile arjinaz aktivitesi arasındaki pozitif korelasyon, arjinaz aktivite artışının depresyon semptomatolojisi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (192).

Yanık ve arkadaşları tarafından yapılan bir olgu-kontrol çalışmasında, şizofreni hastalarında plazma arjinaz aktivitesi kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (29). Bununla birlikte, Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, şizofreni hastalarında arjinaz aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (193).

Bipolar bozukluğu olan hastalar üzerinde yürütülen bir çalışmada, plazma arjinaz aktivitesi ve plazma mangan düzeyi kontrollere göre anlamlı olarak düşük, total nitrit seviyesi ise yüksek bulunmuştur (194). Ceylan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise, bipolar bozukluk depresif epizod hastalarında, tedavi öncesi NO düzeyi ve arjinaz aktivitesi kontrollere göre daha yüksek bulunmuş, 30 günlük tedavi sonrası hem NO düzeylerinin, hem de arjinaz aktivitesinin düşerek sağlıklı kontrollerin seviyesine ulaştığı gösterilmiştir (27).

Literatürde, arjinaz aktivitesi ile DEHB arasındaki ilişkiyi irdeleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

## 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, 6-17 yaş arası, her iki cinsiyetten 30 çocuk ve ergen çalışmaya alınmıştır.

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

1. 6 ile 17 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) (195) 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 verilerin 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, 6-17 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 17 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 ve bütün test ve incelemeler için randevulara uyacakları konusunda güvenilir bulunması
5. Çalışmaya katılım öncesinde ebeveyn / velisinin ve hastanın kendisinin hastaya ait verilerin 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 eş tanı, kontrol grubunda herhangi bir ruhsal bozukluk olup olmadığının belirlenmesi için klinik değerlendirme yapılmıştır. Klinik görüşmede 6-17 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 (196) araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir.

Araştırmaya katılan tüm çocuk ve ergenler ile aileleri Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne 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 10.01.2017 tarihinde 01 sayılı yazı ile 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 İçin 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 (196). Dikkat eksikliğini sorgulayan 9, aşırı hareketliliği sorgulayan 6, dürtüsellik 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 arkadaşları tarafından yapılmıştır (197).

### **Okul Çağı Çocukları İçin 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 (195).

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 İçin Genel Değerlendirme Ölçeği:** Bu bölümde çocuğun değerlendirme anındaki işlevselliği belirlenir.

ÇDŞG-ŞY Türkçe çeviri ve geri çevirisi, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Gökler ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (198).

### **Biyokimyasal Değerlendirme**

Çalışmaya katılan tüm katılımcılardan sabah 8:30-10:30 saatleri arasında, 12 saatlik açlık sonrası antekübital venden birer adet sarı kapaklı jelli vakumlu biyokimya tüpüne yaklaşık 10 cc kan alındı. Kanlar alındıktan hemen sonra örnekler Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarlarına standart metodolojiler kullanılarak çalışılmak üzere ulaştırıldı. Vakumlu jelli tüpe alınan kanlar 5000 devir hızında 3 dakika santrifüj edildi ve serumları 2-3 kısım halinde eppendorf tüplerine ayrıldı. Örnekler analiz gününe kadar -80°C’de derin dondurucuda saklandı. Total Oxidant Status (TOS) Assay Kit (Rel Assay Diagnostics, Türkiye), Total Antioxidant Status (TAS) Assay Kit (Rel Assay Diagnostics, Türkiye), Human UST2 (Urotensin 2) ELISA Kit (Elabscience, USA),

Human ARG1 (Arginase 1) ELISA Kit (Elabscience, USA) kitleri ile yapılan çalışmada öncelikle 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 TOS, TAS, Ürotensin-II ve Arjinaz konsantrasyonlarına göre renklendirilmesi sağlandı. Renk oluşumu gözlemlendikten sonra vakit kaybetmeden 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; TOS için  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Equiv/l, TAS için mmol Trolox Equiv/l, Ürotensin-II ve Arjinaz için ng/ml şeklindedir. OSI değerleri ise TOS değerlerinin TAS değerlerine bölünmesi ile elde edilmiştir.

### **Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi**

İstatistiksel değerlendirmeler “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 18.0” 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 arasındaki karşılaştırmalarda sürekli değişkenlerin normal dağılım göstermesi durumunda Student t testi, normal dağılım göstermediğinde ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin incelenmesinde normal dağılım gösterenlerde Pearson korelasyon testi, normal dağılmayanlarda Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. 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 ise 30 sağlıklı gönüllü çocuktan oluşmuştur.

### KATILIMCILARIN DEMOGRAFİK VERİLERİ

#### Cinsiyet

Olgu grubunun %36.7'si (n=11) kız, %63.3'ü (n=19) 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 1).

Tablo 1. Olgu ve kontrol grubundaki çocukların cinsiyetleri

Cinsiyet*	Olgu		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Erkek	19	63.3	16	53.3	35	58.3
Kız	11	36.7	14	46.7	25	41.7
Toplam	30	100	30	100	60	100

$\chi^2 = 0.274$        $p = 0.601$

\*  $\chi^2$  testi, Yates süreklilik düzeltmesi yapılmıştır.  $p < 0.05$  anlamlıdır.

#### Yaş

Olgu grubunun yaş ortalaması  $9.50 \pm 3.10$  (6-17) yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise  $11.06 \pm 3.64$  (6-17) yıldır. Yaş açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo 2).

#### Eğitim Düzeyi ve Eğitim Süresi

Çalışmadaki tüm çocuklar okula devam etmektedir. Olgu grubunun eğitim süresi ortalaması  $4.76 \pm 3.09$  (1-12) yıl, kontrol grubunun eğitim süresi ortalaması  $6.26 \pm 3.62$  (1-12) yıldır. Olgu grubu ile kontrol grubu arasında eğitim süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo 2).

Tablo 2. Olgu ve kontrol grubundaki çocukların yaş ve eğitim süreleri

	Olgu (n=30)	Kontrol (n=30)	Toplam (n=60)	t	p
	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS		
*Çocuk yaşı	9.50 $\pm$ 3.10	11.06 $\pm$ 3.64	10.28 $\pm$ 3.44	-1.7	0.078
*Çocuk eğitim süresi	4.76 $\pm$ 3.09	6.26 $\pm$ 3.62	5.51 $\pm$ 3.42	-1.7	0.090

\* Student t testi kullanılmıştır.  $p < 0.05$  anlamlıdır.

Olgu ve kontrol gruplarındaki çocukların eğitim durumlarına ilişkin veriler Tablo 3'te gösterilmiştir. İki grup arasında çocukların eğitim durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Tablo 3. Olgu ve kontrol grubundaki çocukların eğitim durumları

Çocuk Eğitimi*	Olgu		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
İlkokul	19	63.3	11	36.7	30	50.0
Ortaokul	8	26.7	10	33.3	18	30.0
Lise	3	10.0	9	30.0	12	20.0
Toplam	30	100	30	100	60	100

$\chi^2 = 5.356$      $p = 0.069$

\* $\chi^2$  testi kullanılmıştır.  $p < 0.05$  anlamlıdır.

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

Olgu grubundaki çocukların annelerinin yaş ortalaması  $35.50 \pm 6.00$  (28-46) yıl, babalarının yaş ortalaması  $39.71 \pm 6.18$  (32-53) yıl olarak bulunurken; kontrol grubundaki çocukların annelerinin yaş ortalaması  $37.26 \pm 6.20$  (26-47) yıl, babalarının yaş ortalaması  $41.86 \pm 6.85$  (30-52) yıl olarak bulunmuştur. Gruplar arasında anne ve babaların yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4).

Tablo 4. Olgu ve kontrol grubundaki anne-babaların yaşları

	<b>Olgu (n=18)</b>	<b>Kontrol (n=15)</b>	<b>Toplam (n=33)</b>	<b>T</b>	<b>p</b>
	<b>Ort ± SS</b>	<b>Ort ± SS</b>	<b>Ort ± SS</b>		
<b>Anne yaşı*</b>	35.50 ± 6.00	37.26 ± 6.20	36.41 ± 6.06	-0.77	0.443
<b>Baba yaşı*</b>	39.71 ± 6.18	41.86 ± 6.85	40.82 ± 6.51	-0.88	0.384

\*Student t testi kullanılmıştır.  $p < 0.05$  anlamlıdır.

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

Olgu grubundaki çocukların annelerinin %16.7 (n=4) ilkokul mezunu, %20.8 (n=5) ortaokul mezunu, %33.3 (n=8) lise mezunu, %25.0 (n=6) yüksekokul mezunudur, %4.2 (n=1) ise okuryazar değildir. Kontrol grubundaki çocukların annelerinin %46.7 (n=14) ilkokul mezunu, %10.0 (n=3) ortaokul mezunu, %16.7 (n=5) lise mezunu, %20.0 (n=6) yüksekokul mezunudur, %6.7 (n=2) ise okuryazar değildir. Ki-kare testinin uygulanabilmesi için olgu ve kontrol grubu anne öğrenim düzeyleri, ortaokul/altı ve lise/üstü olarak iki gruba ayrılmıştır. İki grup arasında annelerin eğitim düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 5).

Olgu grubundaki çocukların babalarının %33.3 (n=8) ilkokul mezunu, %4.2 (n=1) ortaokul mezunu, %37.5 (n=9) lise mezunu, %25.0 (n=6) yüksekokul mezunudur. Kontrol grubundaki çocukların babalarının %36.7 (n=11) ilkokul mezunu, %16.7 (n=5) ortaokul mezunu, %26.7 (n=8) lise mezunu, %20.0 (n=6) yüksekokul mezunudur. Her iki grupta da babası okuryazar olmayan katılımcı bulunmamaktadır. Ki-kare testinin uygulanabilmesi için olgu ve kontrol grubu baba öğrenim düzeyleri, ortaokul/altı ve lise/üstü olarak iki gruba ayrılmıştır. İki grup arasında babaların eğitim düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 5).



Tablo 5. Ebeveynlerin eğitim düzeyleri

	Olgu		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	N	%
<b>Anne Eğitimi*</b>						
Ortaokul/altı	10	41.7	19	63.3	29	53.7
Lise/üstü	14	58.3	11	36.7	25	46.3
Toplam	24	100	30	100	54	100
$\chi^2 = 2.518$ p = 0.170						
<b>Baba Eğitimi*</b>						
Ortaokul/altı	9	37.5	16	53.3	25	46.3
Lise/üstü	15	62.5	14	46.7	29	53.7
Toplam	24	100	30	100	54	100
$\chi^2 = 1.344$ p = 0.283						

\* $\chi^2$  testi yapılmıştır. Fisher'ın kesin testi uygulanmıştır. p < 0.05 anlamlıdır.

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

Olgu grubundaki çocukların annelerinin %28.6 (n=8), kontrol grubundaki çocukların annelerinin %46.7'sinin (n=14) çalıştığı saptanmıştır. Olgu grubundaki çocukların babalarının %96.4 (n=27) çalıştığı, %3.6 (n=1) çalışmadığı, kontrol grubundaki çocukların babalarının %90.0 (n=27) çalıştığı, %10.0 (n=3) çalışmadığı belirlenmiştir. Olgu ve kontrol grupları arasında ebeveynlerin çalışma durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 6).

Tablo 6. Anne-babaların çalışma durumları

	Olgu		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	N	%
<b>Annenin İş Durumu*</b>						
Çalışıyor	8	28.6	14	46.6	21	38.9
Çalışmıyor	20	71.4	16	53.4	33	61.1
Toplam	28	100	30	100	54	100
$\chi^2 = 1.319$ p = 0.251						
<b>Babanın İş Durumu**</b>						
Çalışıyor	27	96.4	27	90.0	50	92.6
Çalışmıyor	1	3.6	3	10.0	4	7.4
Toplam	28	100	30	100	54	100
$\chi^2 = 0.932$ p = 0.612						

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

\*\* Fisher'in kesin testi uygulanmıştır. p < 0.05 anlamlıdır.

### Ailedeki Toplam Çocuk Sayısı

Olgu grubundaki çocukların ailelerinde ortalanca çocuk sayısı 2 (1-2) iken, kontrol grubunda ortalanca çocuk sayısı 3 (2-3) olarak bulunmuştur. Olgu ve kontrol grupları ailedeki çocuk sayısı açısından karşılaştırıldıklarında kontrol grubundaki çocuk sayısının olgu grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu belirlenmiştir (**p=0.007**) (Tablo 7).

Tablo 7. Olgu ve kontrol grubundaki çocukların ailelerindeki toplam çocuk sayısı

	Olgu (n=24)	Kontrol (n=30)	Toplam (n=54)	z	MWU	p
	Ortanca (ÇAA)**	Ortanca (ÇAA)	Ortanca (ÇAA)			
<b>Çocuk sayısı*</b>	2 (1-2)	3 (2-3)	2 (2-3)	-2.69	217.00	0.007

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

\*\*ÇAA = Çeyrekler arası aralık

### Aile Yapısı

Olgu grubunun %83.3'ünün (n=25) çekirdek aile yapısına sahip olduğu, %10.0'unun (n=3) geniş ailede yaşadığı, %6.7'sinin ise (n=2) ebeveynlerinin

boşanmış olduğu ya da ayrı yaşadığı bulunmuştur. Kontrol grubunun ise %93.3'ünün (n=28) çekirdek aile yapısına sahip olduğu, %6.7'sinin (n=2) ebeveynlerinin boşanmış olduğu ya da ayrı yaşadığı bulunmuş, bu grupta geniş ailede yaşayan çocuğa rastlanmamıştır. Olgu grubu ile kontrol grubu aile yapıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo 8).

Tablo 8. Olgu ve kontrol grubundaki çocukların aile yapıları

Aile Yapısı*	Olgu		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Çekirdek	25	83.3	28	93.3	53	88.3
Geniş	3	10.0	0	0	3	5.0
Parçalanmış	2	6.7	2	6.7	4	6.7
Toplam	30	100	30	100	60	100
$\chi^2 = 4.32$ $p = 0.115$						

\* $\chi^2$  testi uygulanmıştır.  $p < 0.05$  anlamlıdır.

### Ailenin Gelir Düzeyi

Aylık gelir düzeyi ailenin belirlemesi esas alınarak 1000 TL'den az, 1000-3000 TL arası, 3000 TL'den fazla olarak gruplandırılmıştır. Olgu grubundaki çocukların aile gelir düzeyleri değerlendirildiğinde; %56.5'i (n=13) 1000-3000 TL arası, %43.5'i (n=10) 3000 TL'den fazla olarak saptanmış, bu grupta ailesinin gelir düzeyi 1000 TL'den az olan bir çocuğa rastlanmamıştır. Kontrol grubundaki katılımcıların ise %4.2'sinin (n=2) ailesinin gelir düzeyi 1000 TL'den az, %54.2'sinin (n=26) 1000-3000 TL arasında, %41.6'sının (n=20) ise 3000 TL'den fazla olduğu bulunmuştur. Olgu ve kontrol grupları ailelerinin aylık gelir düzeyleri açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo 9).

Tablo 9. Olgu ve kontrol grubundaki çocukların ailelerinin aylık gelir düzeyi

Gelir düzeyi*	Olgu		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
1000 TL' den az	0	0	2	8.0	2	4.2
1000-3000 TL arası	13	56.5	13	52.0	26	54.2
3000 TL'den fazla	10	43.5	10	40.0	20	41.6
Toplam	23	100	25	100	48	100
$\chi^2 = 1.92$ p = 0.38						

\* $\chi^2$  testi uygulanmıştır. p < 0.05 anlamlıdır.

### Yaşam Yeri

Olgu grubundaki çocuk ve ergenlerin yaşadıkları yere göre değerlendirilmesi sonucu, %70'inin (n=21) il merkezinde, %20'sinin (n=6) ilçede, %10'unun (n=3) ise kasabada yaşadığı bulunmuştur. Kontrol grubundaki çocuk ve ergenlerin ise tamamının il merkezinde yaşadığı saptanmıştır. Her iki grupta da köyde yaşayan çocuk bulunmamaktadır. Yaşanan yer açısından olgu ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. (**p = 0.001**) Kontrol grubunda il merkezinde yaşama oranı, olgu grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ( $\chi^2 = 10.58$ , **p = 0.001**) (Tablo 10).

Tablo 10. Yaşadıkları yerlere göre olgu ve kontrol grubundaki çocukların dağılımı

Yaşam Yeri*	Olgu		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
İl merkezi	21	70.0	30	100	51	85.0
Köy/Kasaba/İlçe	9	30.0	0	0	9	15.0
Toplam	30	100	30	100	60	100
$\chi^2 = 10.58$ p = 0.001						

\* $\chi^2$  testi, Yates süreklilik düzeltilmesi yapılmıştır. p < 0.05 anlamlıdır.

### Ailelerin Fiziksel ya da Ruhsal Hastalık Öyküsü

Birinci derece yakınlarıdaki fiziksel hastalık tanı oranı olgu grubunda %26.7 (n=8), kontrol grubunda %37.9 (n=11) olarak bulunmuştur. Olgu grubundaki

çocukların birinci derece akrabalarında ruhsal bozukluk tanısı alma oranı %20.0 (n=6), kontrol grubundaki çocukların birinci derece akrabalarında ruhsal bozukluk tanısı alma oranı ise %27.6 (n=8) olarak bulunmuştur. Birinci derece yakınlarındaki fiziksel ve ruhsal hastalık mevcudiyeti açısından olgu ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo 11).

Tablo 11. Olgu ve kontrol gruplarındaki çocukların birinci derece akrabalarında fiziksel ve ruhsal hastalık tanısı varlığı

	Olgu		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
<b>Fiziksel hastalık*</b>						
Var	8	26.7	11	37.9	19	32.2
Yok	22	73.3	18	62.1	40	67.8
Toplam	30	100	29	100	52	100
$\chi^2 = 0.419$ $p = 0.518$						
<b>Ruhsal hastalık öyküsü*</b>						
Var	6	20.0	8	27.6	14	23.7
Yok	24	80.0	21	72.4	45	76.3
Toplam	30	100	29	100	52	100
$\chi^2 = 0.143$ $p = 0.705$						

\* $\chi^2$  testi, Yates süreklilik düzeltmesi yapılmıştır.  $p < 0.05$  anlamlıdır.

### Ders Başarısı

Çalışmaya dahil edilen çocukların ders başarıları bir önceki dönem karnelerindeki not ortalaması temel alınarak değerlendirilmiş, ortalama 0-54 puan arası zayıf, 55-69 puan aralığı orta, 70-100 puan aralığı iyi ders başarıları olarak tanımlanmıştır. Olgu grubundaki çocukların ders başarıları dağılımları, %69.2 (n=18) iyi, %26.9 (n=7) orta, ve %3.8 (n=1) oranında zayıf olduğu bulunmuştur. Kontrol grubundaki çocukların ders başarıları dağılımları ise, %96.4 (n=27) iyi, %3.6 (n=1) oranında orta olarak saptanmış, bu grupta ders başarıları zayıf olan katılımcı olmadığı belirlenmiştir. Olgu ve kontrol grupları ders başarıları açısından kıyaslandıklarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuş, olgu grubunun ders başarıları açısından

kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük performans gösterdiği belirlenmiştir ( $\chi^2 = 6.785$ ,  $p = 0.009$ ) (Tablo 12).

Tablo 12. Çalışmada değerlendirilen çocukların ders başarı durumları

Ders başarısı*	Olgu		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
İyi	18	69.2	27	96.4	45	83.3
Orta	7	26.9	1	3.6	8	14.8
Zayıf	1	3.8	0	0	1	1.9
Toplam	26	100	28	100	54	100

$\chi^2 = 6.785$   $p = 0.009$

\* $\chi^2$  testi yapılmıştır.  $p < 0.05$  anlamlıdır.

## KATILIMCILARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

### DEHB Alt Görünümleri

Olgu grubunun %26.7'sinde (n=8) dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm, %3.3'ünde (n=1) aşırı hareketliliğin/dürtüselliğin baskın olduğu görünüm, %70.0'inde (n=21) ise bileşik görünüm olduğu belirlenmiştir (Tablo 13). Olgu grubundaki çocuk ve ergenlerin %10.0'unun (n=3) daha önceden DEHB tanısı aldığı ve bu tanı sebebiyle geçmişte ilaç kullanımının olduğu, ancak en az 6 aydır ilaç tedavisi almadığı saptanmıştır.

Tablo 13. Olgu grubunun klinik özellikleri

	n	%
Dikkatsizliğin Baskın Olduğu Görünüm	8	26.7
Aşırı Hareketliliğin/Dürtüselliğin Baskın Olduğu Görünüm	1	3.3
Bileşik Görünüm	21	70.0
Toplam	30	100,0

## Katılımcıların Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği Açısından Değerlendirilmesi

Katılımcıların anneleri tarafından doldurulan tarama ve değerlendirme ölçeklerinde, her bir madde için işaretlenen puanların toplanması ile alt alanların puanları belirlenmiştir. Olgu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; dikkat eksikliği ( $p<0.001$ ), hiperaktivite/impulsivite ( $p<0.001$ ), karşıt olma karşı gelme bozukluğu ( $p<0.001$ ) ve davranım bozukluğu ( $p=0.007$ ) alt alanlarının her biri için aldıkları puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo 14).

Tablo 14. Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeğine göre Katılımcıların Durumları

Puan*	Olgu (n=30)	Kontrol (n=26)	Toplam (n=56)	z	MWU	p
	Ortanca (ÇAA)**	Ortanca (ÇAA)	Ortanca (ÇAA)			
Dikkat Eksikliği	5.0 (4.0-7.25)	1.0 (0.0-2.0)	3.5 (1.0-6.5)	-6.093	22.00	<0,001
Hiperaktivite / İmpulsivite	5.5 (4.0-7.25)	1.0 (0.0-2.0)	3.0 (0.25-6.0)	-5.230	75.00	<0,001
Karşıt Olma - Karşıt Gelme Bozukluğu	3.0 (1.0-5.0)	0 (0.0-2.0)	2.0 (0.0-3.0)	-3.510	182.00	<0,001
Davranım Bozukluğu	0 (0.0-1.0)	0 (0.0-0.0)	0 (0.0-1.0)	-2.700	260.00	0.007

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

\*\*ÇAA: Çeyrekler arası aralık

## TAS, TOS, OSI, ÜROTENSİN-II VE ARJİNAZ PARAMETRELERİNE İLİŞKİN BULGULAR

Örneklemin tamamı TOS değerleri açısından değerlendirildiğinde, TOS değerleri ortalaması  $4.58 \pm 0.86$   $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Equiv/l olarak saptanmıştır. Olgu grubundaki çocukların TOS değerleri ortalaması  $4.62 \pm 0.80$   $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Equiv/l,

kontrol grubundaki çocukların TOS değerleri ortalaması ise  $4.54 \pm 0.93$   $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Equiv/l olarak bulunmuştur. TOS değerleri açısından olgu ve kontrol grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo 15).

Tüm örneklem TAS değerleri açısından incelendiğinde, ortanca TAS düzeyi 1.38 (1.28 - 1.48) mmol Trolox Equiv/l olarak bulgulanmıştır. Olgu grubunda TAS düzeylerinin ortanca değeri 1.38 (1.32 - 1.48) mmol Trolox Equiv/l, kontrol grubunda TAS düzeylerinin ortanca değeri ise 1.37 (1.24 - 1.47) mmol Trolox Equiv/l olarak saptanmıştır. TAS değerleri açısından olgu ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo 15).

Örneklemin tümü OSI değerleri açısından değerlendirildiğinde, ortalama OSI düzeyi  $3.36 \pm 0.66$  olarak bulunmuştur. Ortalama OSI değerleri olgu grubu için  $3.33 \pm 0.64$ , kontrol grubu için ise  $3.38 \pm 0.69$  olarak saptanmıştır. Olgu ve kontrol grupları arasında OSI değerleri açısından anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo 15).

Tüm örneklem Ürotensin-II düzeyleri açısından irdelendiğinde, ortanca Ürotensin-II düzeyi 80.49 (63.81 - 97.17) ng/ml olarak belirlenmiştir. Olgu grubunda Ürotensin-II düzeylerinin ortanca değeri 91.46 (78.71 - 102.56) ng/ml, kontrol grubunda Ürotensin-II düzeylerinin ortanca değeri ise 66.84 (59.68 - 81.25) ng/ml olarak bulunmuştur. Olgu ve kontrol grupları arasında Ürotensin-II düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuş, olgu grubunun Ürotensin-II düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ( **$p < 0.001$** ). Etki büyüklüğü Ürotensin-II için 0.55 olarak hesaplanmıştır (Tablo 15).

Örneklemin tamamı Arjinaz düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, ortanca Arjinaz düzeyi 2.40 (2.31 - 2.44) ng/ml olarak bulunmuştur. Olgu grubunda Arjinaz düzeylerinin ortanca değeri 2.37 (2.28 - 2.41) ng/ml, kontrol grubunda ise Arjinaz düzeylerinin ortanca değeri 2.44 (2.36 - 2.45) ng/ml olarak saptanmıştır. Olgu ve kontrol grupları arasında Arjinaz düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmiş, olgu grubunun ortalama Arjinaz düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır ( **$p=0.001$** ). Etki büyüklüğü Arjinaz için 0.41 olarak hesaplanmıştır (Tablo 15).



Tablo 15. Olgu ve kontrol gruplarının serum TOS, TAS, OSI, Ürotensin-II ve Arjinaz düzeylerinin karşılaştırılması

	<b>Olgu (n=30)</b>	<b>Kontrol (n=30)</b>	<b>Toplam (n=60)</b>	<b>z</b>	<b>MWU</b>	<b>p</b>	<b>Cohen's d</b>
	<b>Ortanca (ÇAA)</b>	<b>Ortanca (ÇAA)</b>	<b>Ortanca (ÇAA)</b>				
<b>TAS*</b> (mmol Trolox Equiv/l)	1.38 (1.32-1.48)	1.37 (1.24-1.47)	1.38 (1.28-1.48)	-1,33	347.00	0.182	0.17
<b>Ürotensin-II*</b> (ng/ml)	91.46 (78.71-102.56)	66.84 (59.68-81.25)	80.49 (63.81-97.17)	-4.27	161.00	<b>&lt;0.001</b>	0.55
<b>Arjinaz*</b> (ng/ml)	2.37 (2.28-2.41)	2.44 (2.36-2.45)	2.40 (2.31-2.44)	-3.23	231.50	<b>0.001</b>	0.41
	<b>Ort ± SS</b>	<b>Ort ± SS</b>	<b>Ort ± SS</b>	<b>t</b>	<b>p</b>	<b>Cohen's d</b>	
<b>TOS**</b> (µmol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Equiv/l)	4.62 ± 0.80	4.54 ± 0.93	4.58 ± 0.86	0.356	0.723	0.09	
<b>OSI**</b>	3.33 ± 0.64	3.38 ± 0.69	3.36 ± 0.66	-0.269	0.789	0.07	

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

\*\* Student t testi uygulanmıştır. p < 0.05 anlamlıdır.

### Serum TOS, TAS, OSI, Ürotensin-II ve Arjinaz Düzeylerinin Cinsiyet ve Yaş ile İlişkisi

Kızlarda, ortalama serum TOS düzeyi  $4.51 \pm 0.89$  µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Equiv/l, ortalama OSI düzeyi  $3.33 \pm 0.74$ , ortalama Ürotensin-II düzeyi  $79.58 \pm 21.60$  ng/ml, ortanca TAS düzeyi 1.36 (1.26 - 1.47) mmol Trolox Equiv/l ve ortanca Arjinaz düzeyi ise 2.41 (2.32 - 2.45) ng/ml olarak belirlenmiştir. Erkeklerde ise, ortalama serum TOS düzeyi  $4.64 \pm 0.84$  µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Equiv/l, ortalama OSI düzeyi  $3.38 \pm 0.61$ , ortalama Ürotensin-II düzeyi  $82.04 \pm 18.59$  ng/ml, ortanca TAS düzeyi 1.39 (1.29 - 1.48) mmol Trolox Equiv/l ve ortanca Arjinaz düzeyi ise 2.39 (2.29 - 2.44) ng/ml olarak bulunmuştur. Kızlar ile erkekler arasında bu beş parametre açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (her biri için p > 0.05) (Tablo 16).

Katılımcıların yaşları ile serum TAS, TOS, OSI, Ürotensin-II ve Arjinaz düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir (her biri için  $p > 0.05$ ) (Tablo 17).

Tablo 16. Cinsiyet ile serum TOS, TAS, OSI, Ürotensin-II ve Arjinaz düzeylerinin ilişkisi

	Kız (n=25)	Erkek (n=35)	Toplam (n=60)	z	MWU	p
	Ortanca (CAA)	Ortanca (CAA)	Ortanca (CAA)			
<b>TAS*</b> (mmol Trolox Equiv/l)	1.36 (1.26-1.47)	1.39 (1.29-1.48)	1.38 (1.28-1.48)	-0.928	364.50	0.353
<b>Arjinaz*</b> (ng/ml)	2.41 (2.32-2.45)	2.39 (2.29-2.44)	2.40 (2.31-2.44)	-0.405	410.50	0.686
	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	t	p	
<b>TOS**</b> ( $\mu$ mol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Equiv/l)	4.51 $\pm$ 0.89	4.64 $\pm$ 0.84	4.58 $\pm$ 0.86	-0.540	0.591	
<b>OSI**</b>	3.33 $\pm$ 0.74	3.38 $\pm$ 0.61	3.36 $\pm$ 0.66	-0.300	0.765	
<b>Ürotensin-II**</b> (ng/ml)	79.58 $\pm$ 21.60	82.04 $\pm$ 18.59	81.34 $\pm$ 19.79	-0.472	0.639	

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

\*\* Student t testi uygulanmıştır.  $p < 0.05$  anlamlıdır.

Tablo 17. Yaş ile serum TAS, TOS, OSI, Ürotensin-II ve Arjinaz düzeylerinin ilişkisi

		TOS	TAS	OSI	Ürotensin-II	Arjinaz
<b>Yaş*</b>	r	0.025	-0.181	0.086	-0.115	0.028
	p	0.850	0.171	0.516	0.380	0.830

\*Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. r= Korelasyon katsayısı

**Serum TOS, TAS, OSI, Ürotensin-II ve Arjinaz Düzeylerinin Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği Puanları ile İlişkisi**

Katılımcıların serum TOS, TAS, OSI, Ürotensin-II ve Arjinaz düzeylerinin dikkat eksikliği puanları, hiperaktivite/impulsivite puanları ve toplam ölçek puanları ile ilişkisi değerlendirilmiştir. TOS, TAS ve OSI düzeylerinin belirtilen ölçek puanlarıyla anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır. Ürotensin-II düzeyleri ile ölçek puanları arasında pozitif zayıf korelasyon, Arjinaz düzeyleri ile ölçek puanları arasında ise negatif zayıf korelasyon saptanmıştır (Tablo 18).

Tablo 18. Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği Puanları ile TOS, TAS, OSI, Ürotensin-II ve Arjinaz Düzeylerinin İlişkisi

		<b>TOS<sup>a</sup></b>	<b>TAS<sup>b</sup></b>	<b>OSI<sup>a</sup></b>	<b>Ürotensin-II<sup>a</sup></b>	<b>Arjinaz<sup>b</sup></b>
<b>Toplam Puan</b>	<b>r</b>	-0.720	0.142	-0.134	<b>0.360**</b>	<b>-0.391**</b>
	<b>p</b>	0.600	0.300	0.330	<b>0.006</b>	<b>0.003</b>
<b>Dikkat Eksikliği Puanı</b>	<b>r</b>	-0.840	0.110	-0.130	<b>0.361**</b>	<b>-0.348**</b>
	<b>p</b>	0.542	0.423	0.346	<b>0.006</b>	<b>0.009</b>
<b>Hiperaktivite / İmpulsivite Puanı</b>	<b>r</b>	-0.068	0.204	-0.138	<b>0.305*</b>	<b>-0.314*</b>
	<b>p</b>	0.620	0.135	0.314	<b>0.022</b>	<b>0.018</b>

\*\*Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır.

\* Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır.

a= Pearson korelasyon testi uygulanmıştır.

b= Spearman korelasyon testi uygulanmıştır.

r= Korelasyon katsayısı

## TARTIŞMA

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu; dünya genelinde prevalans oranı %5.29 olan (4), erken çocukluk döneminde başlayıp erişkinlik döneminde de devam edebilen (30), davranışsal, emosyonel, bilişsel, akademik ve sosyal işlevsellik alanlarında bozulmalara neden olan nörogelişimsel bir bozukluktur (2). DEHB üzerinde pek çok çalışma yürütülmüş olmasına karşın, bozukluğun altında yatan etyoloji tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir (199). Son yıllarda yapılan çalışmalar, psikiyatrik bozuklukların etyolojisinde oksidatif stresin rolü olabileceğini ortaya koymaktadır (10, 11, 13–15, 146, 150, 151, 153). Bu araştırmada, DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde serum TOS, TAS, OSI, Ürotensin-II ve Arjinaz düzeyleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış; serum TOS, TAS ve OSI düzeyleri açısından olgu grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılığa rastlanmamış, serum U-II düzeyleri olgu grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek, arjinaz düzeyleri ise olgu grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır.

### SOSYODEMOGRAFİK VERİLERE İLİŞKİN BULGULAR

Çalışmamızda Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerinde yapılan değerlendirme sonucunda DEHB tanısı alan, başka herhangi bir tıbbi ya da psikiyatrik bozukluk tanısı olmayan, ilaç kullanmayan ve son bir hafta içinde herhangi bir enfeksiyon öyküsü olmayan 6-18 yaş aralığındaki çocuklar olgu grubunu oluşturmuştur. Herhangi bir tıbbi ya da psikiyatrik bozukluk tanısı olmayan, ilaç kullanımı olmayan ve son bir hafta içinde herhangi bir enfeksiyon öyküsü olmayan sağlıklı çocuk ve ergenler ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Eş tanı ya da bazı tıbbi hastalıkların varlığında, serumdaki oksidatif stres belirteçlerinin düzeylerinin değişebildiği bilinmektedir. Majör depresyon (200), şizofreni (21, 200), bipolar bozukluk(200, 201), yaygın anksiyete bozukluğu(202), obsesif kompulsif bozukluk (203) ve otizm (204) gibi psikiyatrik bozuklukların yanı sıra; metabolik sendrom (205), hipertansiyon (206), çeşitli kanserler (207–210), hipotiroidi (211) ve diabetes mellitus (212) gibi kronik bedensel hastalıklarda, serum TOS, TAS ve OSI düzeylerinin sağlıklı kontrollerle anlamlı farklılıklar gösterdiği saptanmıştır. Bunun yanı sıra; kronik böbrek hastalıkları (213),

kronik kalp yetmezliđi (152), ateroskleroz (214), diabetes mellitus (215) ve Őizofreni (21) gibi hastalıklarda serum U-II dűzeylerinin deđiŐtiđi gűsterilmiŐtir. Ayrıca, serum arjinaz dűzeylerinin; majűr depresyon (28), Őizofreni (29, 193) ve bipolar bozukluk (194) gibi psikiyatrik bozukluklarla birlikte, astım (216, 217), orak hűcreli anemi (218) ve çeŐitli kanserler (173, 219, 220) gibi bedensel hastalıklardan da etkilendiđi bildirilmiŐtir. Herhangi bir psikiyatrik eŐ tanı ya da bedensel hastalık varlıđında çalıŐmanın sonuçları etkilenebileceđinden olgu seçimi sırasında bu durum dikkate alınmıŐtır. Serum TOS, TAS, OSI, Ŭrotensin-II ve Arjinaz dűzeylerinin, hangi ilaçtan ne dűzeyde etkilendiđi konusundaki literatűr bilgisi yetersiz olduđundan, en az 6 aydır ilaç kullanmamıŐ olan katılımcılar çalıŐmaya dahil edilmiŐtir.

ÇalıŐmamızda olgu grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıŐtır. Olgu grubunda kız (n=11, %36.7) ve erkek (n=19, %63.3) katılımcıların oranı yaklaŐık 1/2'dir. DEHB űzerine yapılan toplum tabanlı çalıŐmalarda erkek/kız oranı 1/1 ile 3/1 arasında deđiŐmekte, klinik tabanlı çalıŐmalarda ise oran 9/1'e kadar yűkselebilmektedir (43). Polanczyk ve arkadaŐları ise yaptıkları meta-analiz çalıŐmasında, DEHB'de erkek/kız oranının 2.4/1 olduğunu bildirmiŐlerdir (4). ÇalıŐmamızda olgu grubunun kız/erkek oranının űnceki çalıŐmalarda belirtilen oranlarla uyumlu olduğu dűŐűnűlmektedir.

ÇalıŐmamızda olgu grubunun yaŐ ortalaması  $9.50 \pm 3.10$  (6-17) yıl, kontrol grubunun yaŐ ortalaması ise  $11.06 \pm 3.64$  (6-17) yıldır. YaŐ açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıŐtır. ocuk ve ergenlerde DEHB belirtileri nedeniyle yapılan baŐvurular 4-17 yaŐ arasında deđiŐmekte, en sık baŐvuru yaŐı aralığı ise 9-17 yaŐ olarak bildirilmektedir (221). Ŭlkemizde yűrűtűlen ve ocuk ve ergen psikiyatrisi kliniğine baŐvuran hastaların dağılımının incelendiği bir baŐka çalıŐmada ise; DEHB tanısının tűm yaŐ gruplarında en sık gűzlenen tanı olduğu, DEHB'li çocukların yaŐ gruplarına gűre dağılımlarına bakıldığında, bozukluğun en sık 7-11 yaŐ arasındaki çocuklarda saptandığı bulunmuŐtur (222). ÇalıŐmamızdaki ocukların ortalama yaŐları da diğer çalıŐmaların bulgularıyla uyumluluk gűstermektedir.

ÇalıŐmamıza katılan ocuk ve ergenlerin tűmű okula devam etmektedir. Olgu grubunun eđitim sűresi ortalaması  $4.76 \pm 3.09$  (1-12) yıl, kontrol grubunun eđitim sűresi ortalaması  $6.26 \pm 3.62$  (1-12) yıl olarak bulunmuŐtur. Eđitim sűreleri ve eđitim

düzeyleri açısından olgu ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır. Pineda ve arkadaşlarının yürüttüğü epidemiyolojik bir araştırmada, yaşları 4 ile 17 arasında değişen çocuklar arasında, DEHB semptomlarının en sık 6-11 yaş grubunda bildirildiği saptanmıştır (223). Literatürle uyumlu olarak, çalışmamızda olgu grubundaki katılımcıların büyük kısmını ilkokul (n=19, %63.3) öğrencileri oluşturmaktadır.

Olgu ve kontrol grupları ebeveynlerin eğitim düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, iki grup arasında anlamlı bir farka rastlanmamıştır. Russell ve arkadaşlarının yaptığı, 8.132 çocuk ve onların ebeveynlerinin değerlendirildiği geniş katımlı bir çalışmada DEHB'si olan ve olmayan çocuklar arasında annelerin eğitim düzeyleri açısından anlamlı bir farka rastlanmamıştır (224). Ülkemizde DEHB'nin sosyodemografik olarak incelenmesi üzerine yapılan bir çalışmada ise; DEHB'li çocukların ebeveynlerinin %19'unun ilköğretim, %11'inin ortaöğretim, %29'unun lise, %36'sının üniversite ve %5'inin doktora mezunu olduğu bulgulanmıştır (225). İlgili çalışmalarda bulunan sonuçlar, çalışmamızda bulunan ebeveyn eğitim düzeylerine ilişkin sonuçlarla benzerlik göstermektedir.

Mesleki durum açısından değerlendirildiğinde; olgu grubundaki çocukların annelerinin %29.2'sinin (n=7), kontrol grubundaki çocukların annelerinin %46.7'sinin (n=14) çalıştığı saptanmıştır. Katılımcıların babalarının çalışma oranları ise, olgu grubu için %95.8 (n=23), kontrol grubu için %90.0 (n=27) olarak bulgulanmıştır. Olgu ve kontrol grupları arasında ebeveynlerin çalışma durumları açısından herhangi bir farklılık bulunmamıştır. Yine ailelerin aylık gelir düzeylerine bakıldığında, iki grup arasında anlamlı bir farka rastlanmamıştır. 2008 yılında yapılan bir çalışmada düşük sosyoekonomik düzeyin, yüksek DEHB skorlarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (226). Yine bir başka çalışmada DEHB'nin sosyoekonomik dezavantaj ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu saptanmıştır (224). Bizim çalışmamızda DEHB ve kontrol grupları arasında farklılık saptanmamış olması, geniş ve yeterli örnekleme bu ilişkiyi inceleyebilen toplumsal çalışmaların aksine, çalışmamızın değişik faktörlerin başvuruyu etkilediği klinik örnekleme az sayıda katılımcıyla yapılmış olmasına bağlı olabilir.

Olgu ve kontrol grupları ailedeki çocuk sayısı açısından karşılaştırıldıklarında, kardeş sayısı ortanca değeri olgu grubunda 2, kontrol grubunda 3 olarak bulunmuş,

kontrol grubundaki kardeş sayısının olgu grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda kontrol örneklemede yaş, cinsiyet gibi temel sosyodemografik özellikler olgu grubuna benzer şekilde alınmaya çalışılmıştır. Bununla birlikte olgu ve kontrol grupları arasında kardeş sayıları açısından herhangi bir eşleştirme yapılmamıştır. Kontrol grubundaki kardeş sayısının fazla çıkması, örneklemin bu sosyodemografik veri açısından rastgele alınmasına bağlanabilir. Öte yandan kardeş sayısı ile DEHB arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (227). DEHB'li çocuğa sahip annelerin daha çok ebeveynlik stresi yaşadığı ve aile fonksiyonlarının olumsuz etkilendiği bilinmektedir (228, 229). Ancak bu etkilerin kardeş sayısına etkisi ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalıştığımız örneklemin evreninde, çocuk sahibi olmayı etkileyen faktörleri ve kültürel etkileri göz önünde bulunduran bir toplum çalışmasıyla bu ilişki incelenebilir.

Olgu grubunun %83.3'ünün (n=25) çekirdek aile yapısına sahip olduğu, %10.0'unun (n=3) geniş ailede yaşadığı, %6.7'sinin ise (n=2) ebeveynlerinin boşanmış olduğu ya da ayrı yaşadığı bulunmuştur. Kontrol grubunun ise %93.3'ünün (n=28) çekirdek aile yapısına sahip olduğu, %6.7'sinin (n=2) ebeveynlerinin boşanmış olduğu ya da ayrı yaşadığı bulunmuştur. Kontrol grubunda geniş ailede yaşayan çocuk bulunmamaktadır. Olgu ve kontrol grupları arasında aile yapıları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Perales ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada, tek ebeveynli ailede yaşayan çocuklarda DEHB görülme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (230). Derleme türündeki bir başka çalışmada da, tek ebeveyn ile yaşama DEHB ile güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur (224). Bizim çalışmamızda ise, olgu ve kontrol gruplarında, parçalanmış ailede yaşayan yalnızca ikişer katılımcı olması böyle bir değerlendirmeye imkan tanımamaktadır.

Çalışmamızdaki katılımcılar yaşam yeri açısından değerlendirildiklerinde, olgu grubunun %70.0'inin (n=21), kontrol grubunun ise tamamının (%100, n=30) il merkezinde yaşadığı belirlenmiştir. Kliniğimizde benzer olgu sayısı ile yapılan bir tez çalışmasında bu çalışmaya benzer şekilde katılımcıların %63.3'ünün şehir merkezinde yaşadığı bildirilmiştir (231). Ancak bizim çalışmamızda kontrol grubunda il merkezinde yaşama oranı, olgu grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bunun sebebi, kontrol grubunu örnekleme sırasında ulaşılan bireylerin

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi epidemiyolojik alanından seçilmiş olması olabilir.

Katılımcılar birinci derece yakınlarındaki kronik bedensel ya da psikiyatrik hastalık varlığı açısından değerlendirildiğinde, olgu ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır. DEHB ile ailesel psikopatoloji arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların sonuçları birbirleriyle tutarlı değildir. DEHB ile ailesel psikopatoloji arasında ilişki olduğunu bildiren bazı çalışmalar bulunmaktadır (232, 233). Bununla birlikte DEHB'de sosyodemografik faktörlerin incelendiği ve 1.104 çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada; birinci derece yakınlarında psikiyatrik bozukluk varlığı açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark belirlenmemiştir (234). Yine 2.195 çocuğun incelendiği bir başka çalışmada, ailede psikopatoloji varlığının DEHB riski ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (235). Çalışmamızdaki bulgular, bu çalışmalardaki birinci derece akrabalarda psikopatoloji varlığının DEHB gelişimi üzerine etkisine dair edinilen sonuçlarla uyumluluk göstermektedir.

Ders başarısı açısından olgu ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmuş, olgu grubunun ders başarısı ortalaması, kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Beklendiği üzere, DEHB'de okuldaki işlevsellik ve akademik başarı, olguların çoğunda ciddi bir şekilde bozulmaktadır (236). Son dönemde yapılan çalışmalar, DEHB'li bireylerde akademik performansın yaşlarına göre daha düşük olduğunu ortaya koymaktadır (237). Çalışmamızın sonuçları da, önceki çalışmaların bulgularıyla benzerlik göstermektedir.

Olgu grubunun klinik özellikleri değerlendirildiğinde; %26.7'sinde (n=8) dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm, %3.3'ünde (n=1) aşırı hareketliliğin/dürtüsellik baskın olduğu görünüm, %70.0'inde (n=21) ise bileşik görünüm olduğu belirlenmiştir. Willcutt, yaptığı meta-analiz çalışmasında, toplumda en sık dikkatsizliğin baskın olduğu tipin görüldüğünü bildirmiştir (44). İnci ve arkadaşları tarafından ülkemizde yapılan ve 1.000 çocuğun tarandığı bir çalışmada ise; bileşik tip %57.1, dikkat eksikliğinin baskın olduğu tip %39.9, hiperaktivite/impulsivitenin baskın olduğu tip ise %3.0 oranında bulunmuştur (238). Çalışmamızdaki bulgular, bileşik görünümün daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalarla uyumluluk göstermektedir.



Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği'ne göre, katılımcıların her bir alt alandan aldıkları toplam puanlar hesaplanmıştır. Dikkat Eksikliği, Hiperaktivite/İmpulsivite, Karşıt Olma-Karşı Gelme Bozukluğu ve Davranım Bozukluğu alt alanlarının her biri için olgu ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Dikkat eksikliği ve Hiperaktivite/İmpulsivite alanlarında farklılık saptanması DEHB için zaten beklenen bir bulgudur. Ancak çalışmamızda KOKGB ve DB alt alanlarında da olgu ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Bununla birlikte bu belirtilerin KOKGB ya da DB tanısı koyduracak düzeyde olmadığı ve eş tanı oluşturmadığı gözlenmiştir. Mannuzza ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; DEHB'li çocuklarda tabloya DB eşlik etmese bile, ergenlik ve erişkinlik döneminde antisosyal davranış, madde kullanım bozukluğu ve dolayısıyla suça eğilim riskinin arttığını göstermişlerdir (239). Çalışmamızda olgu grubunda KOKGB ve DB puanlarının kontrol grubuna göre daha yüksek saptanması, DEHB'ye süreçte eklenebilecek ek tanı riskiyle ilişkili olabilir.

## **OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİNE İLİŞKİN BULGULAR**

### **Serum TAS, TOS ve OSI Düzeylerine İlişkin Bulgular**

TOS değerleri ortalaması olgu grubu için  $4.62 \pm 0.80$   $\mu\text{mol/l}$ , kontrol grubu için ise  $4.54 \pm 0.93$   $\mu\text{mol/l}$  olarak bulunmuştur. Olgu grubunda TAS düzeylerinin ortanca değeri  $1.38$  ( $1.32 - 1.48$ )  $\mu\text{mol/l}$ , kontrol grubunda TAS düzeylerinin ortanca değeri ise  $1.37$  ( $1.24 - 1.47$ )  $\mu\text{mol/l}$  olarak saptanmıştır. Ortalama OSI değerleri olgu grubu için  $3.33 \pm 0.64$ , kontrol grubu için ise  $3.38 \pm 0.69$  olarak saptanmıştır. Her üç parametre açısından da olgu grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p = 0.723$ ,  $p = 0.182$ ,  $p = 0.789$ ).

Beyinde oksidatif stres artışının ve oksidanlara bağlı nöronal hasarın, nöropsikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde rol oyanayabileceği öne sürülmektedir (240). Oksidan seviyelerinde artma, hücre yapısında ve hücre işlevleriyle ilişkili moleküllerde hasara yol açabilmektedir (192). Oksidatif stresin psikiyatrik bozukluklarda özellikle DNA hasarıyla ilişkili olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (241). Oksidatif stresin, psikiyatrik bozuklukların bir nedeni mi,

yoksa sonucu mu olduğu konusu halen kesin olarak bilinmemektedir. Ancak gerek bipolar bozukluğun remisyon döneminde dahi oksidatif stres bulgularının mevcudiyetini sürdürmesi (242), gerekse majör depresyon ve şizofreni gibi hastalıklarda tedaviyi takiben oksidan seviyelerin düşmesi (200) gibi bulguların ortaya konduğu çalışmalar, oksidatif stresin psikiyatrik bozuklukların nedeni olabileceği savını güçlendirmektedir. Majör depresyon, bipolar bozukluk, şizofreni, anksiyete bozuklukları ve otizm gibi birçok psikiyatrik bozukluğun oksidatif stres ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (146, 148, 150). DEHB'nin patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da, dopaminerjik ve noradrenerjik sistemlerdeki dengesizliğin, bozukluğun çekirdek semptomlarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (6). Dopamin, noradrenalin, asetilkolin, nöroaktif aminoasitler (glutamat, GABA, taurin) gibi nörotransmitterlerin oksidatif stresten etkilendikleri, özellikle dopaminin antioksidan savunma sistemleri zayıfladığında otooksidasyona karşı oldukça duyarlı hale geldiği belirtilmektedir (192). Bunun yanında reaktif oksijen türevlerinin, dopamin, adrenalin, noradrenalin ve serotonin gibi nörotransmitterlerin biyosentezinde kritik öneme sahip 5,6,7,8-tetrahidrobiopterin (BH<sub>4</sub>) molekülü üzerine tahrip edici etkisinin olabileceği düşünülmektedir (243). Artmış oksidan düzeylerinin, dopamin ve noradrenalin gibi nörotransmitterlerin yapısını, işlevini ya da sentezini bozarak DEHB'nin patofizyolojisinde rol oynuyor olması olasıdır. Ayrıca omega-3 yağ asitleri (244) ve N-asetilsistein (245) gibi antioksidan tedavilerin DEHB belirtilerini azalttığını gösteren çalışmalar da, DEHB ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi dolaylı olarak desteklemektedir.

Literatürde DEHB ile oksidatif stres ilişkisini irdeleyen kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. DEHB'de oksidatif stresi araştıran çalışmalarda genel olarak oksidanların arttığı gösterilmiştir. DEHB'li çocuk ve ergenlerde TOS ve OSI değerlerinin kontrollere göre daha yüksek, TAS değerlerinin ise kontrollere göre daha düşük olduğu saptanan olgu-kontrol çalışmaları bulunmaktadır (14, 15). Güney ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; tedavi öncesinde TOS ve OSI değerleri DEHB grubunda kontrollere göre anlamlı olarak yüksek saptanmış, TAS değerlerinde ise olgu ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Aynı çalışmada 12 haftalık metilfenidat tedavisi sonrası TAS seviyelerinin tedavi öncesine göre daha yüksek, TOS ve OSI seviyelerinin ise daha düşük olduğu bulgulanmıştır (153).

Erişkin DEHB hastaları üzerinde yürütülen bir çalışmada; TAS, TOS ve OSI değerleri kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş, TAS seviyesinin artmış oksidan seviyesini kompanse edebilmek için artmış olabileceği belirtilmiştir (246). Bahsedilen çalışmalardaki bulguların aksine, Görmez ve arkadaşları, DEHB olan çocuk ve ergenlerde TOS ve OSI değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulmuşlardır (247). Bir başka çalışmada da oksidatif stres ile pür DEHB ya da DEHB + yıkıcı davranış bozuklukları arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (248). Karababa ve arkadaşları ise, erişkin DEHB hastaları üzerinde yürüttükleri çalışmada, olgu ve kontrol grupları arasında TAS, TOS ve OSI düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptamamışlardır (249). 2015 yılında yapılan ve 6 vaka-kontrol çalışmasının değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmasında da, DEHB hastalarında antioksidan aktivitede azalma olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunmadığı, DEHB ile ilişkili oksidatif stres artışına dair kanıtların ise zayıf olduğu belirtilmiştir (250). Bizim çalışmamızda da TOS, TAS ve OSI düzeyleri açısından olgu ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmaması, benzer bulgulara ulaşan diğer çalışmaları ve meta-analizi destekler niteliktedir. Çalışmalar arasındaki çelişkili sonuçlar; çalışmaların deseni, katılımcı sayısı, katılımcıların yaşı gibi etkenlere bağlı olarak ortaya çıkıyor olabilir. Ayrıca oksidatif stresi etkileyen diğer faktörler de çalışmalar arasındaki tutarsız sonuçlara katkıda bulunuyor olabilir. Kurşun ve kadmiyum miktarlarının oksidatif stresi etkilediği bilinmektedir (251, 252). Artmış demir miktarının da oksidatif stresi indüklediği bildirilmiştir (253). Egzersiz yapmanın çocuk ve ergenlerde antioksidan kapasiteyi artırdığı, bununla birlikte büyüme için oksidatif stresin az da olsa gerekli olduğu, obezitenin peripubertal dönemde antioksidan kapasiteyi olumsuz etkilediği belirtilmektedir (254). Astım ve alerjik rinit gibi rahatsızlıkların da oksidatif stres mekanizmasını etkilediği bilinmektedir (255). Çalışmamızda ayrıca TOS, TAS ve OSI değerlerinin her biri ile yaş, cinsiyet ve ölçek puanları arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve üç parametrenin de bu kriterlerle anlamlı bir ilişkisi bulunmamıştır. Güney ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, DEHB'li çocuk ve ergenlerde metilfenidat tedavisi sonrasında TAS, TOS ve OSI düzeylerindeki değişimlerin, katılımcıların yaşlarıyla herhangi bir ilişkisinin olmadığını ortaya koymuştur. Yine aynı çalışmada, oksidatif stres parametrelerindeki değişimler ile DEHB alt tipleri arasında da herhangi bir ilişki saptanmamıştır (153).

Selek ve arkadaşlarının erişkin DEHB hastaları üzerinde yürüttükleri çalışmada, TOS, TAS ve OSI düzeylerinin ölçek skorları baz alınarak değerlendirilen bozukluk şiddeti ve tanı kriteri sayısı ile ilişkisinin olmadığı saptanmıştır (246). DEHB'li çocuklarda, antioksidan savunma sisteminin koordinasyonunda önemli bir role sahip olan tiyoller ile bazı hücrel antioksidan mekanizmalar ile tiyollere indirgenen disülfid bağları arasındaki dengeyi irdeleyen bir başka çalışmada ise; disülfid düzeyleri erkeklerde daha yüksek bulunmuş olsa da, doğal tiyol seviyesi, toplam tiyol seviyesi, doğal tiyol/toplam tiyol oranı, disülfid/toplam tiyol oranı ve disülfid/doğal tiyol oranı gibi oksidatif belirteçler açısından kız ve erkek çocuklar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (256). Çalışmamızda TAS, TOS ve OSI parametrelerinin, yaş, cinsiyet ve ölçek puanlarıyla ilişkisine dair bulunan sonuçlar, literatürdeki bulgular ile uyumluluk göstermektedir.

### **Serum Ürotensin-II Düzeylerine İlişkin Bulgular**

Olgu grubunda Ürotensin-II düzeylerinin ortanca değeri 91.46 (78.71 - 102.56) ng/ml, kontrol grubunda Ürotensin-II düzeylerinin ortanca değeri ise 66.84 (59.68 - 81.25) ng/ml olarak bulunmuştur. Olgu ve kontrol grupları arasında Ürotensin-II düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuş, olgu grubunun Ürotensin-II düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ( $p < 0.001$ ). Etki büyüklüğü Ürotensin-II için 0.55 olarak hesaplanmıştır.

Ürotensin-II, günümüze dek bilinen en güçlü vazokonstriktör olsa da, son yıllarda yapılan çalışmalarda damarın çapı ve dokunun türüne göre U-II'nin NO bağımlı vazodilatör etkilerinin de olabileceği gösterilmiştir (16, 17). Vasküler endotelde U-II reseptör ekspresyonu olduğunda, artan kalsiyum NO sentazı aktive etmekte ve NO üretimi artmaktadır (257). Li ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, U-II'nin endotelial nitrik oksit sentazı aktive ederek, bir serbest radikal olan NO sentezini arttırdığını saptamışlardır (18). Nitrik oksitin, santral ve periferik sinir dokularında bir oksijen radikali olarak etki ettiği bilinmektedir (192). Yine U-II'nin, reaktif oksijen türevlerinin üretimine büyük katkı yapan NADPH oksidaz enzim düzeyini arttırdığı bulgulanmıştır (19, 258). Araştırmacılar bu durumun, U-II'nin reaktif oksijen türevlerinin üretiminde potent bir aktivatör görevi gördüğüne işaret ettiğini belirtmişlerdir (19). Gong ve arkadaşları ise, U-II'nin hidrojen peroksit

(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) radikalinin düzeyini artırarak oksidatif stresi indüklediğini göstermişlerdir (20). Ürotensin-II sisteminin; böbrek hastalıkları (259), karaciğer hastalıkları (260), kalp hastalıkları (261), hipertansiyon (262) ve diyabetes mellitus (263) gibi hastalıklarla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

U-II'nin davranışsal etkileri olduğu belirtilmesine karşın, psikiyatrik bozukluklarla ilişkisini inceleyen çok az sayıda çalışmaya ulaşılmıştır. Bülbül ve arkadaşları, şizofreni hastalarında U-II düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğunu saptamışlar, U-II'nin frontal ve temporal bölgelerdeki kan akımını azaltarak ve reaktif oksijen türevlerinin artışı indükleyerek şizofreni etyolojisinde rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir (21). Kılıç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, şizoaffektif bozukluk hastalarında U-II düzeyleri kontrollere göre düşük bulunmuş, bu durumun hipofrontaliteyi telafi amaçlı bir yanıt olabileceği belirtilmiştir (22). U-II'nin üretimini artırdığı NO'nun ise, nörodejenerasyon ve demiyelinizasyona yol açarak nörogelişimsel bozuklukların patogenezinde rol alabileceği belirtilmektedir (264). Selek ve arkadaşları erişkin DEHB hastaları, Ceylan ve arkadaşları ise çocuk DEHB hastaları üzerinde yürüttükleri çalışmalarda, NO seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğunu bulgulamışlardır (154, 265). Erişkin DEHB hastalarında U-II düzeylerinin incelendiği bir başka çalışmada ise, U-II düzeyi ortalamaları DEHB grubunda daha yüksek bulunmakla birlikte, olgu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanamamış, araştırmacılar bu durumun örneklem sayısının yetersizliği ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (23). DEHB'li çocuk ve ergenlerde sağlıklı kontrollere göre frontal korteks ve striatumda kan akımının azaldığı, somatasensoriyel korteks ve oksipital kortekste ise kan akımının arttığı gösterilmiştir (266, 267). Yine yapılan bir beyin görüntüleme çalışmasında, DEHB'li ergenlerde sol prefrontal kortekste sağ prefrontal kortekse göre kan akımının azaldığı bildirilmiştir (268). Bülbül ve arkadaşlarının şizofreni için öne sürdüklerine benzer şekilde, çalışmamızdaki DEHB'li olgularda saptanan yüksek U-II düzeyleri, bu molekülün DEHB'nin patogenezinde saptanan bu beyin kan akımı değişikliklerine neden olan faktörlerden biri olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan bir hayvan çalışmasında da bu görüşü destekleyici bir şekilde, U-II reseptör dağılımı ile kolinerjik mezopontine yolaklar arasındaki ilişkinin, duyuusal-motor ilişkinin entegrasyonuna ve muhtemelen serebral kan akımını ayarlamaya katkısı olduğu

belirtmiştir (269). Tüm bu veriler U-II'nin, gerek NO üzerinden oksidatif stresi indükleyerek, gerekse birtakım beyin bölgelerindeki kan akımını etkileyerek nörogelişimsel bozuklukların patogeneğinde rol oynuyor olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde çocuk ve ergen DEHB hastalarında U-II seviyelerinin değerlendirildiği bir araştırmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda çocuk ve ergenlerde U-II düzeyleri, olgu grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar, U-II ile diğer psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkiyi irdeleyen önceki çalışmaların sonuçlarıyla tutarlılık göstermektedir.

Çalışmamızda U-II düzeyleri ile katılımcıların yaş ve cinsiyetleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bununla birlikte olgu grubunda değerlendirme ölçeklerindeki puanlar göz önüne alındığında, hem dikkat eksikliği puanları, hem hiperaktivite/impulsivite puanları, hem de toplam puanlar ile U-II düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu durum, DEHB'deki U-II düzeylerinin, bozukluğun varlığıyla olduğu kadar şiddetiyle de ilişkili olduğuna işaret ediyor olabilir. U-II'nin ratlarda, farelerde ve bir balık türünde lokomotor hareketleri arttırdığı bilinmektedir (163, 167, 270). Çalışmamızda U-II düzeyleri ile hiperaktivite/impulsivite puanları arasında zayıf da olsa pozitif bir ilişki saptanması, U-II'nin DEHB patogeneğine katkısının olabileceğini düşündürmüştür. Annelerin doldurduğu ölçeklerdeki dikkat eksikliği puanları ile U-II düzeyleri arasındaki pozitif ilişki, U-II ile hiperaktivite/impulsivite puanları arasındaki ilişkiden daha anlamlı saptanmıştır. Ancak yazında U-II ile dikkat arasındaki ilişkiyi inceleyen herhangi bir çalışma olmadığından karşılaştırma yapma olanağı bulunamamıştır. Hayvan çalışmalarında, U-II'nin kolinerjik yolaklar üzerinden beyindeki dopaminerjik nöronların kaynağı olan ventral tegmental alanı etkilediği, bunun yanında noradrenerjik nöronların kaynağı olan lokus seruleusta reseptörlerinin bulunduğu vurgulanmaktadır (271, 272). U-II, DEHB patogeneğinde yer alan dopamin ve noradrenalin üzerindeki bu dolaylı etkileri aracılığıyla, dikkat eksikliği ve hiperaktivite/impulsivite belirtileri üzerinde etkili olabilir. Yeterli sayıda örneklemin alındığı, DEHB alt tipleri ile yapılacak, nörokognitif testlerle desteklenecek çalışmalarla Ürotensin-II ile DEHB semptomları ya da klinik görünümü arasındaki ilişki anlaşılabilir.

### **Serum Arjinaz Düzeylerine İlişkin Bulgular**

Olgu grubunda Arjinaz düzeylerinin ortanca değeri 2.37 (2.28 - 2.41) ng/ml, kontrol grubunda ise Arjinaz düzeylerinin ortanca değeri 2.44 (2.36 - 2.45) ng/ml olarak saptanmıştır. Olgu ve kontrol grupları arasında Arjinaz düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmiş, olgu grubunun ortalama Arjinaz düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır (**p=0.001**). Etki büyüklüğü Arjinaz için 0.41 olarak hesaplanmıştır.

Arjinaz, L-arjininin üre ve ornitine hidrolizini katalizleyen, memelilerdeki üre siklusunun son enzimidir (24). Arjinazın katalizlediği reaksiyon ile oluşan ornitin, akut inflamasyon sırasında hücre proliferasyonunu sağlayan poliaminlere dönüşür (25). Harada ve Sugimoto, ratlarda yaptıkları çalışmada, poliaminlerin serebellar nöronlarda hücre ölümünü engellediğini göstermişlerdir (185). Wallace ve arkadaşları bu koruyucu etkinin olası nedenleri arasında, poliaminlerin DNA'yı oksidatif stresin olumsuz etkilerinden korumasının da sayılabileceğini belirtmişlerdir (25). Arjinazın katalizlediği reaksiyon sonucu oluşan poliaminlerin nöronal hücre büyümesi ve gelişmesi için önemli olduğu bildirilmiştir (273, 274). Bununla birlikte aşırı arjinaz aktivasyonun vasküler sorunlara ve nörotoksiteye neden olduğu da belirtilmektedir (275). Çalışmamızda DEHB grubunda bulunan düşük arjinaz düzeyleri, arjinazın ornitin yolağı üzerinden yapmış olduğu nöroprotektif etkilerin azalması nedeniyle DEHB patogenezine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

Arjinaz yolağının bir ürünü olan ornitin, aynı zamanda glutamat ve GABA nörotransmitterlerinin sentezinde yer almaktadır (276, 277). DEHB'de bazı beyin bölgelerinde GABA eksikliği olduğunu ileri süren çalışmaların yanında, glutamatın bir ürünü olan glutamin düzeylerinin değiştiğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (278, 279). Ayrıca GABA ve glutamat ile dopaminerjik fonksiyonlar arasında karşılıklı ilişki olduğu bilinmektedir (280, 281). Teorik olarak arjinaz eksikliğine bağlı ornitin azalmasının bu transmitter üzerinden DEHB patogenezine etki edebileceği öne sürülebilir. Bununla birlikte bu ilişkiyi açıklayacak nörogörüntüleme ile entegre edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Arjinazın oksidatif stresin oluşumunu önleme mekanizmalarından bir diğeri de NO sentez yolağındaki rolü ile ilişkilidir. NO, nitrik oksit sentaz tarafından katalizlenen reaksiyonda, L-arjininin terminal guanidin grubunun NO ve sitriline

çevrilmesiyle üretilen bir serbest radikaldir (191). Arjinazın, L-arjinin için NOS ile yarışarak NO sentezini inhibe edebileceği (26), arjinaz inhibisyonunun ise NO biyosentezinin artmasına yol açabileceği (282) düşünülmektedir. Hipertansiyon hastalarında NO düzeylerinin arttığı, arjinaz seviyelerinin ise azaldığı gösterilmiştir (283). Bu açıdan değerlendirildiğinde, DEHB olgularında artmış NO düzeylerine azalmış arjinaz düzeylerinin eşlik edebileceği akla gelmektedir. Literatürde DEHB'de NO düzeylerini inceleyen çok az çalışmaya ulaşılmış, NO ve arjinaz düzeylerini birlikte değerlendiren bir çalışmaya ise rastlanmamıştır. Işıldar ve arkadaşları, DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde serum NO düzeylerinin kontrollere göre daha düşük olduğunu saptamışlardır (284). Ceylan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, DEHB'li çocuk ve ergenlerde NO ve MDA düzeyleri kontrollere göre anlamlı olarak yüksek, GPX düzeyleri ise kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (154). Yıkıcı davranış bozukluklarındaki NO düzeylerinin incelendiği bir çalışmada pür DEHB olgularının, kontrol ve DEHB+KOKGB grubuna göre düşük NO düzeylerine sahip olduğu bildirilmiştir (285). Bir başka çalışmada DEHB'de NOS1 genotipinin impulsiviteyle ilişkili olduğu bulunmuştur (286). Ceylan ve arkadaşları ise, bipolar bozukluk depresif epizod hastalarında hem arjinaz, hem de NO seviyelerinin kontrollere göre daha yüksek olduğunu, tedavi ile hem NO hem de arjinaz seviyelerinin kontrol grubu seviyesine indiğini saptamışlardır (27). Araştırmacılar NO ve arjinaz seviyelerinin paralel yöndeki hareketini; arjinaz ve NOS arasındaki etkileşimin aynı substrat için yarışmaktan ibaret olmadığı şeklinde yorumlamışlardır (27). Bizim çalışmamızda arjinaz ile birlikte NO düzeyleri çalışılmadığı için bu ilişkileri DEHB açısından ele almak mümkün olmamıştır.

Otozomal resesif geçen arjinaz eksikliğinde plazma arjinin ve amonyak değerlerinin aşırı derecede artarak ciddi nöron hasarı ve nöron işlev bozukluğu yaptığı bilinmektedir (287). Bu nadir üre siklus defekti hastalığı dışında çoğu malignenside, hepatik hastalıklarda, hemolitik anemide ve miyokard infarktüsünde arjinaz seviyelerinde artma saptanmıştır (173–179). Literatürde çeşitli psikiyatrik bozukluklardaki arjinaz düzeylerini değerlendiren çalışmalar olsa da, bu çalışmaların sayısı oldukça azdır. Elgün ve Kumbasar, majör depresyon olgularında serum arjinaz aktivitesinin arttığını ve bu artışın hastalığın şiddetiyle korelasyon gösterdiğini bulgulamışlardır (28). Yanık ve arkadaşlarının şizofreni hastalarında yaptıkları



çalışmada, olgu grubunda plazma arjinaz aktivitesi kontrollere göre daha düşük bulunmuştur (29). Bir başka çalışmada ise, şizofreni olgularında arjinaz aktivitesinin arttığı saptanmış, araştırmacılar arjinazın kan düzeyi değişimlerinin beyin dokusunda görülen değişimlerden nasıl etkilendiği konusunun halen belirsiz olduğunu vurgulamışlardır (193). Bipolar bozukluk hastalarında plazma arjinaz aktivitesi kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (194). Literatürde DEHB ile arjinaz düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya ise rastlanmamıştır. Çalışmamızda DEHB'li çocuk ve ergenlerde serum arjinaz düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar, psikiyatrik bozukluklarda arjinaz aktivitesini kontrollere göre düşük olarak bulgulayan çalışmaların sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda arjinaz düzeyleri ile katılımcıların yaş ve cinsiyetleri arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Ancak olgu grubunda, dikkat eksikliği puanları, hiperaktivite/impulsivite puanları ve toplam puanlar değerlendirildiğinde, ölçek puanları ile serum arjinaz düzeyleri arasında ters yönlü anlamlı korelasyon saptanmıştır. Bu durum U-II'de olduğu gibi, DEHB'deki serum arjinaz düzeylerinin, bozukluğun hem varlığıyla hem de şiddetiyle yakından ilişkili olduğunu gösteriyor olabilir. Ayrıca arjinaz için Cohen's d sayısının (0.41), klinik anlamlılık düzeyine yakın olması, olgu sayısının yeterli olmadığına işaret ediyor olabilir. Bu nedenle daha fazla katılımcının dahil edildiği çalışmalarla bu bulguların desteklenmesi gerekmektedir.

Çalışmamızın sonuçları, birtakım kısıtlılıkları göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir. Özellikle hiperaktivite/impulsivite grubundaki olgu sayısının az olması nedeniyle DEHB alt görünümleri arasında serum TOS, TAS, OSI, Ürotensin-II ve Arjinaz düzeyleri açısından herhangi bir farklılık olup olmadığı değerlendirilememiştir. U-II ve arjinaz düzeyleri açısından olgu ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmışsa da, bu farkın DEHB'nin bir sebebi mi, yoksa bir sonucu mu olduğu kısmı halen tartışmalıdır. Çalışmamızda Ürotensin-II ve Arjinaz düzeyleri değerlendirilmiş olsa da, bu iki parametrenin oksidatif stresle ilişkisinde anahtar rol oynayan NO düzeylerine bakılmamıştır. Yine antioksidan kapasiteyi etkilediği bilinen egzersiz, obezite gibi değişkenler kontrol edilmemiştir. Öte yandan komorbid psikiyatrik bozukluğu, kronik bedensel hastalığı, enfeksiyon tablosu ve

ilaç kullanımı olan olguların araştırmaya dahil edilmemesi, tanıların yarı-yapılandırılmış klinik görüşme ile belirlenmiş olması araştırmamızın gücünü arttıran faktörler olarak değerlendirilebilir.

Bilindiği kadarıyla araştırmamız, DEHB tanılı ocuk ve ergenlerde serum TOS, TAS, OSI, rotensin-II ve Arjinaz düzeylerini birlikte değerlendiren ilk çalışmadır. Gelecekte daha büyük örneklemde, ocuk ve ergenler dışında erişkin hastaların da değerlendirileceği çalışmalar ile bulgularımızın doğrulanması gerekli görünmektedir. Olguların bu parametreler açısından tedavi öncesi ve sonrasında değerlendirilmesi; hem tedavi sonrasında serum düzeylerinde herhangi bir değişim olup olmayacağının görülmesi, hem de bu parametrelerin tedaviye yanıtla ilişkilerinin olup olmadığının değerlendirilmesi açısından bu alandaki çalışmalara katkı sağlayabilecektir. Son olarak çalıştığımız parametreler dışında; NO düzeyi, NOS düzeyi, arjinazın kofaktörü olan mangan düzeyi gibi diğer parametrelerin çalışılması, DEHB ile oksidatif stres arasındaki ilişkinin açık bir şekilde ortaya konmasına imkan sağlayacaktır.

## SONUÇLAR

Bu çalışmada DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde serum TOS, TAS, OSI, Ürotensin-II ve Arjinaz düzeylerinin değerlendirilerek bu parametrelerin etyopatogenezdeki yerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmada;

- ✓ 6-17 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 cinsiyetleri arasında anlamlı fark bulunmamaktadır.
- ✓ Olgu ve kontrol grupları arasında eğitim süresi ve düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.
- ✓ Olgu ve kontrol gruplarındaki çocukların ebeveynlerinin yaş, eğitim düzeyi ya da çalışma durumları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.
- ✓ Kontrol grubunda ailedeki çocuk sayısının olgu grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu belirlenmiştir.
- ✓ Olgu ve kontrol grupları arasında aile yapısı ya da aile gelir düzeyleri açısından anlamlı bir farka rastlanmamıştır.
- ✓ Kontrol grubundaki çocukların il merkezinde yaşama oranı, olgu grubuna göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur.
- ✓ Ailede fiziksel ya da ruhsal hastalık varlığı açısından olgu ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark belirlenmemiştir.
- ✓ Olgu grubunun ders başarısı açısından kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük performans gösterdiği belirlenmiştir.
- ✓ Olgu grubunun %26.7'sinde (n=8) dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm, %3.3'ünde (n=1) aşırı hareketliliğin/dürtüselliliğin baskın olduğu görünüm, %70.0'inde (n=21) ise bileşik görünüm olduğu saptanmıştır.
- ✓ Olgu grubundaki katılımcıların 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 grupları arasında serum TOS, TAS, OSI düzeyleri açısından anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır.
- ✓ Olgu grubunda serum Ürotensin-II düzeyleri kontrollere göre anlamlı olarak fazla, Arjinaz düzeyleri ise kontrollere göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır.
- ✓ Tüm örneklemede cinsiyet ve yaş ile serum TOS, TAS, OSI, Ürotensin-II ve Arjinaz düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.
- ✓ Serum TOS, TAS ve OSI düzeyleri ile Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği puanları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.
- ✓ Ürotensin-II düzeyleri ile dikkat eksikliği, hiperaktivite/impulsivite ve toplam ölçek puanları arasında pozitif zayıf korelasyon, Arjinaz düzeyleri ile belirtilen ölçek puanları arasında ise negatif zayıf korelasyon saptanmıştır.

## KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association, 2013, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth Edition DSM-5. 5th ed.)APA, Washington DC . (2013): 59–65.
2. Leung AK, Lun Hon K (2016): Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder. *Adv Pediatr.* 63: 255–280.
3. Polanczyk G, Jensen P (2008): Epidemiologic Considerations in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Review and Update. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 17: 245–260.
4. Polanczyk G, De Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA (2007): The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry.* 164: 942–948.
5. Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K (2013): Practitioner Review: What have we learnt about the causes of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry.* 54: 3–16.
6. Spencer TJ, Biederman J, Mick E (2007): Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *J Pediatr Psychol.* 32: 631–42.
7. Selek S. Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Hastalarında Oksidatif Metabolizmanın Değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. Gaziantep Üniversitesi (2007): 20–51.
8. Al-Rawi NH (2011): Oxidative stress, antioxidant status and lipid profile in the saliva of type 2 diabetics. *Diabetes Vasc Dis Res.* 8: 22–28.
9. Nair U, Bartsch H, Nair J (2007): Lipid peroxidation-induced DNA damage in cancer-prone inflammatory diseases: A review of published adduct types and levels in humans. *Free Radic Biol Med.* 43: 1109–1120.
10. Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M (2011): A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible

contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 35: 676–692.

11. Andreazza AC, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczinski F, Young LT, Yatham LN (2008): Oxidative stress markers in bipolar disorder: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 111: 135–144.
12. Bošković M, Vovk T, Kores Plesničar B, Grabnar I (2011): Oxidative stress in schizophrenia. *Curr Neuropharmacol*. 9: 301–12.
13. Meguid NA, Dardir AA, Abdel-Raouf ER, Hashish A (2011): Evaluation of Oxidative Stress in Autism: Defective Antioxidant Enzymes and Increased Lipid Peroxidation. *Biol Trace Elem Res*. 143: 58–65.
14. Kul M, Unal F, Kandemir H, Sarkarati B, Kilinc K, Kandemir SB (2015): Evaluation of Oxidative Metabolism in Child and Adolescent Patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Psychiatry Investig*. 12: 361.
15. Sezen H, Kandemir H, Savik E, Basmacı Kandemir S, Kilicaslan F, Bilinc H, Aksoy N (2016): Increased oxidative stress in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Redox Rep*. 21: 248–253.
16. Stirrat A, Gallagher M, Douglas SA, Ohlstein EH, Berry C, Kirk A, *et al.* (2001): Potent vasodilator responses to human urotensin-II in human pulmonary and abdominal resistance arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 280: H925-8.
17. Zhang A, Chen Y, Zhang D, Yi F, Qi J, Andrade-Gordon P, *et al.* (2003): Urotensin II is a nitric oxide-dependent vasodilator and natriuretic peptide in the rat kidney. *Am J Physiol Ren Physiol*. 285(4): F792-798.
18. Li L, Yuan W-J, Su D-F (2004): Effects of rat urotensin II on coronary flow and myocardial eNOS protein expression in isolated rat heart. *Acta Pharmacol Sin*. 25: 1444–1449.
19. Djordjevic T, BelAiba RS, Bonello S, Pfeilschifter J, Hess J, Görlach A (2005): Görlach Artery Smooth Muscle Cells Human Urotensin II Is a Novel Activator of NADPH Oxidase in Human Pulmonary Human Urotensin II Is a Novel

Activator of NADPH Oxidase in Human Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells. *Arter Thromb Vasc Biol.* 25: 519–525.

20. Gong H, Chen Z, Zhang X, Li Y, Zhang J, Chen Y, *et al.* (2015): Urotensin II Protects Cardiomyocytes from Apoptosis Induced by Oxidative Stress through the CSE/H<sub>2</sub>S Pathway. *Int J Mol Sci*. 16: 12482–12498.
21. Bulbul F, Alpak G, Unal A, Copoglu US, Orkmez M, Virit O, *et al.* (2014): New molecule in the etiology of schizophrenia: Urotensin II. *Psychiatry Clin Neurosci.* 68: 133–136.
22. Kılıç O. Semptomatik Remisyonda Olan ve Olmayan Şizoaffektif Bozukluk Hastalarında Ürotensin 2 Düzeylerinin Oksidatif Metabolizmanın ve Oksidatif DNA Hasarının İncelenmesi. Uzmanlık tezi. Gaziantep Üniversitesi. 2014; 26-45.
23. Aksoy İ. Erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Hastalarında Ürotensin II Düzeylerinin, Oksidatif Metabolizmanın ve Oksidatif DNA Hasarının Değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. Gaziantep Üniversitesi (2016): 24–45.
24. Dizikes GJ, Grody WW, Kern RM, Cederbaum SD (1986): Isolation of human liver arginase cDNA and demonstration of nonhomology between the two human arginase genes. *Biochem Biophys Res Commun.* 141: 53–9.
25. Wallace HM, Fraser A V, Hughes A (2003): A perspective of polyamine metabolism. *Biochem J.* 376: 1–14.
26. Forstermann U, Münzel T (2006): Endothelial Nitric Oxide Synthase in Vascular Disease: From Marvel to Menace. *Circulation.* 113: 1708–1714.
27. Ceylan NÖ, Çimenci İG, Kılınçaslan A, Bülbül F, Savaş HA (2011): Alterations in Plasma Nitric Oxide Level and Arginase Activity During The Treatment of Bipolar Depressive Episode. *J Mood Disord.* 1: 1–6.
28. Elgün S, Kumbasar H (2000): S. Elgün, H. Kumbasar, Increased serum arginase activity in depressed patients. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol.*

- Psychiatry. 24, 227–232. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 24: 227–232.
29. Yanik M, Vural H, Kocyigit A, Tutkun H, Zoroglu SS, Herken H, Savaş HA, Köylü A AO (2003): Is the Arginine-Nitric Oxide Pathway Involved in the Pathogenesis of Schizophrenia? *Neuropsychobiology*. 47: 61–65.
30. Singh A, Yeh CJ, Verma N, Das AK (2015): Overview of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Young Children. *Heal Psychol Res*. 3: 2115.
31. Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O (2010): The history of attention deficit hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2: 241–55.
32. Palmer ED, Finger S (2001): An Early Description of ADHD (Inattentive Subtype): Dr Alexander Crichton and “Mental Restlessness” (1798). *Child Psychol Psychiatry Rev*. 6: 66–73.
33. Thome J, Jacobs KA (2004): Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a 19th century children’s book. *Eur Psychiatry*. 19: 303–306.
34. Still G (1902): Some abnormal physical conditions in children. *Lancet*. 1008-1012-1082.
35. Barkley RA (2006): *Attention-deficit hyperactivity disorder* □ : a handbook for diagnosis and treatment. Guilford Press.
36. Thomas R, Sanders S, Doust J, Beller E, Glasziou P (2015): Prevalence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics*. 135: e994–e1001.
37. Özcan M, Eğri M, Kutlu N, Yakıncı C, Karabiber H, Genç M (1998): Okul Çağı Çocuklarında Dehb Yaygınlığı. *Turgut Özal Tıp Merk Derg*. 5(2-3): 138–142.
38. Mukaddes NM, Öztürk M, Zoroğlu S, Bilge S (1999): Kentsel Kesimdeki Türk İlkokul Çocuklarında Yıkıcı Davranış Bozuklukları Sıklığının İncelenmesi. *onlinemakale.dusunenadamdergisi*. 12 (2): 19–22.
39. Ercan E, Kandulu R, Uslu E, Ardic U, Yazici K, Basay B, et al. (2013):



- Prevalence and diagnostic stability of ADHD and ODD in Turkish children: a 4-year longitudinal study. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 7: 30.
40. Zorlu A, Unlu G, Cakaloz B, Zencir M, Buber A, Isildar Y (2015): The Prevalence and Comorbidity Rates of ADHD Among School-Age Children in Turkey. *J Atten Disord*. 1–9.
  41. Bauermeister JJ, Shrout PE, Chávez L, Rubio-Stipec M, Ramírez R, Padilla L, *et al.* (2007): ADHD and gender: Are risks and sequela of ADHD the same for boys and girls? *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 48: 831–839.
  42. Bener A, Qahtani R Al, Abdelaal I (2006): The prevalence of ADHD among primary school children in an Arabian society. *J Atten Disord*. 10: 77–82.
  43. Skounti M, Philalithis A, Galanakis E (2007): Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. *Eur J Pediatr*. 116: 117–123.
  44. Willcutt EG (2012): The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Neurotherapeutics*. 9: 490–499.
  45. Parameter P (2010): Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents. *J Am*. 49: 414–430.
  46. Simon V, Czobor P, Balint S, Meszaros A, Bitter I (2009): Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 194: 204–211.
  47. Kessler RC, Adler L, Berkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, *et al.* (2006): The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: Results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*. 163: 716–723.
  48. Tripp G, Wickens JR (2009): Neurobiology of ADHD. *Neuropharmacology*. 57: 579–589.
  49. Faraone S V., Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P (2005): Molecular Genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.

*Biol Psychiatry*. 57: 1313–1323.

50. Faraone S V., Mick E (2010): Molecular Genetics of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 33: 159–180.
51. Thapar A, O'Donovan M, Owen MJ (2005): The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Hum Mol Genet*. R275-82.
52. Chen C-K, Chen S-L, Mill J, Huang Y-S, Lin S-K, Curran S, *et al.* (2003): The dopamine transporter gene is associated with attention deficit hyperactivity disorder in a Taiwanese sample. *Mol Psychiatry*. 8: 393–396.
53. Langley K, Marshall L, van den Bree M, Thomas H, Owen M, O'Donovan M, Thapar A (2004): Association of the dopamine D4 receptor gene 7-repeat allele with neuropsychological test performance of children with ADHD. *Am J Psychiatry*. 161: 133–138.
54. Lowe N, Kirley A, Hawi Z, Sham P, Wickham H, Kratochvil CJ, *et al.* (2004): Joint analysis of the DRD5 marker concludes association with attention-deficit/hyperactivity disorder confined to the predominantly inattentive and combined subtypes. *Am J Hum Genet*. 74: 348–56.
55. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID (2009): Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet*. 126: 51–90.
56. Vandenbergh DJ, Persico AM, Hawkins AL, Griffin CA, Li X, Jabs EW, Uhl GR (1992): Human dopamine transporter gene (DAT1) maps to chromosome 5p15.3 and displays a VNTR. *Genomics*. 14: 1104–1106.
57. Ueno S (2003): Genetic polymorphisms of serotonin and dopamine transporters in mental disorders. *J Med Investig*. 50: 25–31.
58. VanNess SH, Owens MJ, Kilts CD (2005): The variable number of tandem repeats element in DAT1 regulates in vitro dopamine transporter density. *BMC Genet*. 6: 55.
59. Mill J, Asherson P, Browes C, D'Souza U, Craig I (2002): Expression of the

dopamine transporter gene is regulated by the 3' UTR VNTR: Evidence from brain and lymphocytes using quantitative RT-PCR. *Am J Med Genet - Neuropsychiatr Genet.* 114: 975–979.

60. Roman T, Szobot C, Martins S, Biederman J, Rohde LA, Hutz MH (2002): Dopamine transporter gene and response to methylphenidate in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pharmacogenetics.* 12: 497–9.
61. Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG (1998): Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev.* 78: 189–225.
62. Li D, Sham PC, Owen MJ, He L (2006): Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Hum Mol Genet.* 15: 2276–2284.
63. LaHoste GJ, Swanson JM, Wigal SB, Glabe C, Wigal T, King N, Kennedy JL (1996): Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry.* 1: 121–4.
64. Faraone S V., Doyle AE, Mick E, Biederman J (2001): Meta-Analysis of the Association Between the 7-Repeat Allele of the Dopamine D<sub>4</sub> Receptor Gene and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry.* 158: 1052–1057.
65. Loo SK, Rich EC, Ishii J, McGough J, McCracken J, Nelson S, Smalley SL (2008): Cognitive functioning in affected sibling pairs with ADHD: familial clustering and dopamine genes. *J Child Psychol Psychiatry.* 49: 950–957.
66. Mill J, Xu X, Ronald A, Curran S, Price T, Knight J, *et al.* (2005): Quantitative trait locus analysis of candidate gene alleles associated with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in five genes:DRD4, DAT1, DRD5, SNAP-25, and5HT1B. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet.* 133B: 68–73.
67. Maher BS, Marazita ML, Ferrell RE, Vanyukov MM (2002): Dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Psychiatr Genet.* 12: 207–15.

68. Usiello A, Baik J-H, Rouge-Pont F, Picetti R, Dierich A, LeMeur M, *et al.* (2000): Distinct functions of the two isoforms of dopamine D2 receptors. *Lett to Nat.* 408: 199–203.
69. Neville MJ, Johnstone EC, Walton RT (2004): Identification and characterization of ANKK1: A novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1. *Hum Mutat.* 23: 540–545.
70. Comings DE, Comings BG, Muhleman D, Dietz G, Shahbahrani B, Tost D, *et al.* (1991): The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *Jama.* 266: 1793–1800.
71. Rowe DC, den Oord EJ, Stever C, Giedinghagen LN, Gard JM, Cleveland HH, *et al.* (1999): The DRD2 TaqI polymorphism and symptoms of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry.* 4: 580–6.
72. Kirley A, Hawi Z, Daly G, McCarron M, Mullins C, Millar N, *et al.* (2002): Dopaminergic System Genes in ADHD Toward a Biological Hypothesis. *Neuropsychopharmacology.* 27: 607.
73. Vallone D, Picetti R, Borrelli E (2000): Structure and function of dopamine receptors. *Neurosci Biobehav Rev.* 24: 125–132.
74. Le Coniat M, Sokoloff P, Hillion J, Martres M-P, Giros B, Pilon C, *et al.* (1991): Chromosomal localization of the human D3 dopamine receptor gene. *Hum Genet.* 87: 618–620.
75. Beninger RJ, Banasikowski TJ (2008): Dopaminergic mechanism of reward-related incentive learning: Focus on the dopamine d3 receptor. *Neurotox Res.* 14: 57–69.
76. Guan L, Wang B, Chen Y, Yang L, Li J, Qian Q, *et al.* (2009): A high-density single-nucleotide polymorphism screen of 23 candidate genes in attention deficit hyperactivity disorder: suggesting multiple susceptibility genes among Chinese Han population. *Mol Psychiatry.* 14: 546–554.
77. Muglia P, Jain U, Kennedy JL (2002): A transmission disequilibrium test of the

Ser9 / Gly dopamine D3 receptor gene polymorphism in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Interpers Biol Process*. 130: 91–95.

78. Payton a, Holmes J, Barrett JH, Hever T, Fitzpatrick H, Trumper a L, *et al.* (2001): Examining for association between candidate gene polymorphisms in the dopamine pathway and attention-deficit hyperactivity disorder: a family-based study. *Am J Med Genet*. 105: 464–70.
79. Sengupta S, Grizenko N, Schmitz N, Schwartz G, Bellingham J, Polotskaia A, *et al.* (2008): COMT Val108/158Met polymorphism and the modulation of task-oriented behavior in children with ADHD. *Neuropsychopharmacology*. 33: 3069–77.
80. Smith KM, Daly M, Fischer M, Yiannoutsos CT, Bauer L, Barkley R, Navia BA (2003): Association of the dopamine beta hydroxylase gene with attention deficit hyperactivity disorder: Genetic analysis of the Milwaukee longitudinal study. *Am J Med Genet*. 119B: 77–85.
81. Hawi Z, Foley D, Kirley A, McCarron M, Fitzgerald M, Gill M (2001): Dopa decarboxylase gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): no evidence for association in the Irish population. *Mol Psychiatry*. 6: 420–4.
82. Barr CL, Kroft J, Feng Y, Wigg K, Roberts W, Malone M, *et al.* (2002): The norepinephrine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet*. 114: 255–9.
83. Domschke K, Sheehan K, Lowe N, Kirley A, Mullins C, O’Sullivan R, *et al.* (2005): Association analysis of the monoamine oxidase A and B genes with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in an Irish sample: Preferential transmission of the MAO-A 941G allele to affected children. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 134B: 110–114.
84. Kent L, Doerry U, Hardy E, Parmar R, Gingell K, Hawi Z, *et al.* (2002): Evidence that variation at the serotonin transporter gene influences susceptibility to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): analysis and

- pooled analysis. *Mol Psychiatry*. 7: 908–912.
85. Ribasés M, Ramos-Quiroga J a, Hervás a, Bosch R, Bielsa a, Gastaminza X, *et al.* (2009): Exploration of 19 serotonergic candidate genes in adults and children with attention-deficit/hyperactivity disorder identifies association for 5HT2A, DDC and MAOB. *Mol Psychiatry*. 14: 71–85.
86. Bush G, Valera EM, Seidman LJ (2005): Functional Neuroimaging of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Review and Suggested Future Directions. *Biol Psychiatry*. 57: 1273–1284.
87. Arnsten AFT (2009): Toward a New Understanding of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Pathophysiology. *CNS Drugs*. 23: 33–41.
88. Rubia K, Overmeyer S, Taylor E, Brammer MJ, Williams SCR, Simmons A, Bullmore ET (1999): Hypofrontality in Attention Deficit Hyperactivity Disorder During Higher-Order Motor Control: A Study with Functional MRI. *Am J Psychiatry*. 156: 891–896.
89. Dickstein SG, Bannon K, Castellanos FX, Milham MP (2006): The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry*. 47: 1051–1062.
90. Seidman L, Valera E, Makris N (2005): Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 57: 1263–1272.
91. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, *et al.* (2002): Developmental trajectories of Brain Volume Abnormalities in Children and Adolescents With Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder. *J Am Med Assoc*. 288: 1740–1748.
92. Batty MJ, Palaniyappan L, Scerif G, Groom MJ, Liddle EB, Liddle PF, Hollis C (2015): Morphological abnormalities in prefrontal surface area and thalamic volume in attention deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 233: 225–232.
93. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, *et al.*

- (2007): Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 104: 19649–54.
94. Epstein JN, Casey BJ, Tonev ST, Davidson MC, Reiss AL, Garrett A, *et al.* (2007): ADHD- and medication-related brain activation effects in concordantly affected parent-child dyads with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip.* 48: 899–913.
95. Bush G, Holmes J, Shin LM, Surman C, Makris N, Mick E, *et al.* (2013): Atomoxetine increases fronto-parietal functional MRI activation in attention-deficit/ hyperactivity disorder: A pilot study. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 211: 88–91.
96. Valera EM, Faraone S V, Murray KE, Seidman LJ (2007): Meta-Analysis of Structural Imaging Findings in Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry.* 61: 1361–1369.
97. Mackie S, Shaw P, Lenroot R, Pierson R, Greenstein DK, Nugent 3rd TF, *et al.* (2007): Cerebellar development and clinical outcome in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry.* 164: 647–655.
98. Almeida Montes LG, Ricardo-Garcell J, De la Torre LB, Prado Alcantara H, Martinez Garcia RB, Avila Acosta D, Fernandez Bouzas A (2011): Cerebellar Gray Matter Density in Females With ADHD Combined Type: A Cross-Sectional Voxel-Based Morphometry Study. *J Atten Disord.* 15: 368–381.
99. Wang J, Jiang T, Cao Q, Wang Y (2007): Characterizing anatomic differences in boys with attention-deficit/ hyperactivity disorder with the use of deformation-based morphometry. *Am J Neuroradiol.* 28: 543–547.
100. Sowell ER, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW, Peterson BS (2003): Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet.* 362: 1699–1707.
101. Arnsten AFT (2009): ADHD and the Prefrontal Cortex. *J Pediatr.* 154: I–S43.
102. Cantwell D (1996): Attention deficit disorder: a review of the past 10 years. *J*

*Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 35: 978–87.

103. Oades RD (2008): Dopamine-serotonin interactions in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Prog Brain Res.* (Vol. 172), Elsevier, pp 543–565.
104. Quist JF, Barr CL, Schachar R, Roberts W, Malone M, Tannock R, *et al.* (2000): Evidence for the serotonin HTR2A receptor gene as a susceptibility factor in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Mol Psychiatry.* 5: 537–41.
105. Banerjee T Das, Middleton F, Faraone S V. (2007): Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr.* 96: 1269–1274.
106. Millichap JG, Yee MM (2012): The Diet Factor in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics.* 129: 330–337.
107. Zappitelli M, Pinto T, Grizenko N (2001): Pre-, Peri-, and Postnatal Trauma in Subjects with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Can J Psychiatry.* 46: 542–548.
108. Biederman J, Faraone S V., Monuteaux MC (2002): Differential Effect of Environmental Adversity by Gender: Rutter’s Index of Adversity in a Group of Boys and Girls With and Without ADHD. *Am J Psychiatry.* 159: 1556–1562.
109. Biederman J, Milberger S, Faraone S V, Kiely K, Guite J, Mick E, *et al.* (1995): Impact of adversity on functioning and comorbidity in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 34: 1495–1503.
110. Keown LJ, Woodward LJ (2002): Early parent-child relations and family functioning of preschool boys with pervasive hyperactivity. *J Abnorm Child Psychol.* 30: 541–53.
111. Kim H-W, Cho S-C, Kim B-N, Kim J-W, Shin M-S, Kim Y (2009): Perinatal and familial risk factors are associated with full syndrome and subthreshold attention-deficit hyperactivity disorder in a korean community sample.



*Psychiatry Investig.* 6: 278–85.

112. Millichap JG (2008): Etiologic Classification of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics.* 121: e358–e365.
113. Rappley MD (2005): Attention Deficit–Hyperactivity Disorder. *N Engl J Med.* 352: 165–173.
114. Biederman J, Monuteaux MC, Doyle AE, Seidman LJ, Wilens TE, Ferrero F, *et al.* (2004): Impact of Executive Function Deficits and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) on Academic Outcomes in Children. *J Consult Clin Psychol.* 72: 757–766.
115. 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 2002:645–651. (2002): 645–651.
116. 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. (2003): 23–41.
117. Barkley RA. Primary Symptoms, Diagnostic Criteria, Prevalence, and Gender Differences. In: Barkley RA ed. *A Handbook for Diagnosis and Treatment.* Third Edition. New York: Guilford Publications (2006): 75–121.
118. Smidts DP, Oosterlaan J (2007): How common are symptoms of ADHD in typically developing preschoolers? A study on prevalence rates and prenatal/demographic risk factors. *Cortex.* 43: 710–7.
119. Denisco S, Tiago C, Kravitz C (2005): Evaluation and treatment of pediatric ADHD. *Nurse Pract.* 30: 14–17, 19-23–5.
120. Langley K, Fowler T, Ford T, Thapar AK, van den Bree M, Harold G, *et al.* (2010): Adolescent clinical outcomes for young people with attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry.* 196: 235–240.

121. Ingram S, Hechtman L, Morgenstern G (1999): Outcome issues in ADHD: Adolescent and adult long-term outcome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 5: 243–250.
122. World Health Organization(WHO). The ICD – 10 classification of mental and behavioral disorder: clinical descriptions and diagnosis guidelines. Geneva: World Health Organization(WHO) (1993): 248.
123. Ercan ES, Avcı A, Mukaddes NM, Semerci B, Şenol S, Yazgan Y. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Klinik Uygulama Kılavuzu. Türkiye (2008): .
124. Pliszka S, AACAP Work Group on Quality Issues (2007): Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 46: 894–921.
125. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA). Differential Diagnosis and Comorbid Disorders. In: Canadian ADHD Practice Guidelines. Third Edition. Toronto: CADDRA (2011): 1.1-2.1.
126. Larson K, Russ SA, Kahn RS, Halfon N (2011): Patterns of comorbidity, functioning, and service use for US children with ADHD, 2007. *Pediatrics.* 127: 462–70.
127. Jensen PS (1999): A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Arch Gen Psychiatry.* 56: 1073–86.
128. Kutcher S, Aman M, Brooks SJ, Buitelaar J, van Daalen E, Fegert J, *et al.* (2004): International consensus statement on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and disruptive behaviour disorders (DBDs): clinical implications and treatment practice suggestions. *Eur Neuropsychopharmacol.* 14: 11–28.

129. Pliszka SR (2005): The Neuropsychopharmacology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry*. 57: 1385–1390.
130. Bymaster F, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG, Heiligenstein JH, *et al.* (2002): Atomoxetine Increases Extracellular Levels of Norepinephrine and Dopamine in Prefrontal Cortex of Rat A Potential Mechanism for Efficacy in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuropsychopharmacology*. 27: 699–711.
131. Faraone S V., Biederman J, Mick E (2006): The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med*. 36: 159–65.
132. Biederman J, Petty CR, Evans M, Small J, Faraone S V (2010): How persistent is ADHD? A controlled 10-year follow-up study of boys with ADHD. *Psychiatry Res*. 177: 299–304.
133. Lara C, Fayyad J, de Graaf R, Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Angermeyer M, *et al.* (2009): Childhood Predictors of Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Results from the World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. *Biol Psychiatry*. 65: 46–54.
134. Biederman J, Petty CR, Clarke A, Lomedico A, Faraone S V (2011): Predictors of persistent ADHD: an 11-year follow-up study. *J Psychiatr Res*. 45: 150–5.
135. Klein RG, Mannuzza S, Olazagasti MAR, Roizen E, Hutchison JA, Lashua EC, Castellanos FX (2012): Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. *Arch Gen Psychiatry*. 69: 1295–303.
136. Biederman J, Monuteaux MC, Spencer T, Wilens TE, Faraone S V (2009): Do stimulants protect against psychiatric disorders in youth with ADHD? A 10-year follow-up study. *Pediatrics*. 124: 71–8.
137. Halliwell B, Gutteridge JMC (2007): *Free radicals in biology and medicine*. Oxford University Press.

138. Betteridge DJ (2000): What is oxidative stress? *Metabolism*. 49: 3–8.
139. Wang JF, Azzam JE, Young LT (2003): Valproate inhibits oxidative damage to lipid and protein in primary cultured rat cerebrocortical cells. *Neuroscience*. 116: 485–9.
140. Erenel G, Erbaş D, Arıcıoğlu A (1993): Free radicals and antioxidant systems. *Mater Med Pol*. 25: 37–43.
141. Dean RT (1987): Free radicals, membrane damage and cell-mediated cytolysis. *Br J Cancer Suppl*. 8: 39–45.
142. Altan N, Sepici-Dinc, el A, Koca C Diabetes mellitus and oxidative stress (2006): *Turk J Biochem*. 31: 51–56.
143. Koca, N., & Karadeniz, F. Serbest radikal oluşum mekanizmaları ve vücuttaki antioksidan savunma sistemleri. (2003): *Gıda Mühendisliği Derg*. 16: 32–37.
144. Diplock AT, Charleux JL, Crozier-Willi G, Kok FJ, Rice-Evans C, Roberfroid M, *et al.* (1998): Functional food science and defence against reactive oxidative species. *Br J Nutr*. 80 Suppl 1: S77-112.
145. Ng F, Berk M, Dean O, Bush AI (2008): Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *Int J Neuropsychopharmacol*. 11: 851–76.
146. Salim S (2014): Oxidative stress and psychological disorders. *Curr Neuropharmacol*. 12: 140–7.
147. Pandya CD, Howell KR, Pillai A (2013): Antioxidants as potential therapeutics for neuropsychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 46: 214–23.
148. Demirkaya SK, Pektas SD, Kucukkose M, Ertugrul O, Erel O (2016): Assessment of oxidative stress in adolescents with acne vulgaris and anxiety disorders. *Biomed Res*. 27: 888–892.
149. Guney E, Fatih Ceylan M, Tektas A, Alisik M, Ergin M, Goker Z, *et al.* (2014):

- Oxidative stress in children and adolescents with anxiety disorders. *J Affect Disord.* 156: 62–66.
150. Söğüt S, Zoroğlu SS, Ozyurt H, Yilmaz HR, Ozuğurlu F, Sivasli E, *et al.* (2003): Changes in nitric oxide levels and antioxidant enzyme activities may have a role in the pathophysiological mechanisms involved in autism. *Clin Chim Acta.* 331: 111–7.
151. Chauhan A, Chauhan V, Brown WT, Cohen I (2004): Oxidative stress in autism: Increased lipid peroxidation and reduced serum levels of ceruloplasmin and transferrin - the antioxidant proteins. *Life Sci.* 75: 2539–2549.
152. Cheng Y-Y, An J-D, Feng S, Ge W (2017): Changes in serum chromogranin A and urotensin II levels in children with chronic heart failure. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 19: 313–317.
153. Guney E, Cetin FH, Alisik M, Tunca H, Tas Torun Y, Iseri E, *et al.* (2015): Attention Deficit Hyperactivity Disorder and oxidative stress: A short term follow up study. *Psychiatry Res.* 229: 310–317.
154. Ceylan M, Sener S, Bayraktar AC, Kavutcu M (2010): Oxidative imbalance in child and adolescent patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 34: 1491–1494.
155. Bulut M, Selek S, Bez Y, Cemal Kaya M, Gunes M, Karababa F, *et al.* (2013): Lipid peroxidation markers in adult attention deficit hyperactivity disorder: New findings for oxidative stress. *Psychiatry Res.* 209: 638–642.
156. Oztop D, Altun H, Baskol G, Ozsoy S (2012): Oxidative stress in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Biochem.* 45: 745–748.
157. Spahis S, Vanasse M, Bélanger SA, Ghadirian P, Grenier E, Levy E (2008): Lipid profile, fatty acid composition and pro- and anti-oxidant status in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prostaglandins, Leukot Essent Fat Acids.* 79: 47–53.
158. Ames RS, Sarau HM, Chambers JK, Willette RN, Aiyar N V., Romanic AM, *et*

- al.* (1999): Human urotensin-II is a potent vasoconstrictor and agonist for the orphan receptor GPR14. *Nature*. 401: 282–286.
159. Onan D, Hannan RD, Thomas WG (2004): Urotensin II: the old kid in town. *Trends Endocrinol Metab*. 15: 175–182.
160. Ong KL, Lam KSL, Cheung BMY (2005): Urotensin II: Its Function in Health and Its Role in Disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 19: 65–75.
161. McDonald J, Batuwangala M, Lambert DG (2007): Role of urotensin II and its receptor in health and disease. *J Anesth*. 21: 378–389.
162. Hunt BD, Ng LL, Lambert DG (2010): A rat brain atlas of urotensin-II receptor expression and a review of central urotensin-II effects. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 382: 1–31.
163. Do-Rego J-C, Chatenet D, Orta M-H, Naudin B, Le Cudennec C, Leprince J, *et al.* (2005): Behavioral effects of urotensin-II centrally administered in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 183: 103–117.
164. Matsumoto Y, Abe M, Watanabe T, Adachi Y, Yano T, Takahashi H, *et al.* (2004): Intracerebroventricular administration of urotensin II promotes anxiogenic-like behaviors in rodents. *Neurosci Lett*. 358: 99–102.
165. Kawaguchi Y, Ono T, Kudo M, Kushikata T, Hashiba E, Yoshida H, *et al.* (2009): The Effects of Benzodiazepines on Urotensin II-Stimulated Norepinephrine Release from Rat Cerebrocortical Slices. *Anesth Analg*. 108: 1177–1181.
166. Huitron-Resendiz S, Kristensen MP, Sánchez-Alavez M, Clark SD, Grupke SL, Tyler C, *et al.* (2005): Urotensin II Modulates Rapid Eye Movement Sleep through Activation of Brainstem Cholinergic Neurons. *J Neurosci*. 25: 5465–5474.
167. Gartlon J, Parker F, Harrison DC, Douglas SA, Ashmeade TE, Riley GJ, *et al.* (2001): Central effects of urotensin-II following ICV administration in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 155: 426–433.

168. Bulbul F, Virit O, Alpak G, Unal A, Bulut M, Kaya MC, *et al.* (2014): Are oxidative stress markers useful to distinguish schizoaffective disorder from schizophrenia and bipolar disorder? *Acta Neuropsychiatr.* 26: 120–124.
169. Dizikes GJ, Grody WW, Kern RM, Cederbaum SD (1986): Isolation of human liver arginase cDNA and demonstration of nonhomology between the two human arginase genes. *Biochem Biophys Res Commun.* 141: 53–9.
170. Vockley JG, Goodman BK, Tabor DE, Kern RM, Jenkinson CP, Grody WW, Cederbaum SD (1996): Loss of function mutations in conserved regions of the human arginase I gene. *Biochem Mol Med.* 59: 44–51.
171. Jenkinson CP, Grody WW, Cederbaum SD (1996): Comparative properties of arginases. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.* 114: 107–32.
172. Levillain O, Balvay S, Peyrol S (2005): Mitochondrial Expression of Arginase II in Male and Female Rat Inner Medullary Collecting Ducts. *J Histochem Cytochem.* 53: 533–541.
173. Leu SY, Wang SR (1992): Clinical significance of arginase in colorectal cancer. *Cancer.* 70: 733–6.
174. Koza RA, Megosh LC, Palmieri M, O'Brien TG (1991): Constitutively elevated levels of ornithine and polyamines in mouse epidermal papillomas. *Carcinogenesis.* 12: 1619–25.
175. Trapeznikova, SS; Navasadaryantz, DG; Levchenko LI; Khalansky, AS; Khokhlov A (1986): Activity of arginase isoenzymes in human brain tumors and in the tumors of experimental animals. *Vopr Med Khim.* 32: 29–34.
176. Harris BE, Pretlow TP, Bradley EL, Whitehurst GB, Pretlow TG (1983): Arginase activity in prostatic tissue of patients with benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma. *Cancer Res.* 43: 3008–12.
177. Wu CW, Chi CW, Tsay SH, Lui WY, P'eng FK, Chang KL, *et al.* (1987): The effects of arginase on neoplasm. I. The role of arginase in the immunosuppressive effects of extract from gastric cancer. *Zhonghua Min Guo*

*Wei Sheng Wu Ji Mian Yi Xue Za Zhi.* 20: 279–89.

178. Porembaska Z, Kedra M (1975): Early diagnosis of myocardial infarction by arginase activity determination. *Clin Chim Acta.* 60: 355–61.
179. N. W. Tietz, “Textbook of Clinical Chemistry,” 3rd Edition, E. R. Saunders, Philadelphia, 1990.
180. Barbul A (1986): Arginine: Biochemistry, Physiology, and Therapeutic Implications. *J Parenter Enter Nutr.* 10: 227–238.
181. Wu G, Morris SM, Jr (1998): Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem J.* 336: 1–17.
182. Ceylan N. İki Uçlu Bozukluk Olan Hastalarda Serum Nitrik Oksit Düzeyi ve Arginaz Aktivitesi. Uzmanlık tezi. Gaziantep Üniversitesi. (2008): 35.
183. Pearce D (2002): Regulation of enzymes of the urea cycle and arginine metabolism. *Annu Rev Energy Environ.* 27: 57–81.
184. Grody WW, Argyle C, Kern RM, Dizikes GJ, Spector EB, Strickland AD, *et al.* (1989): Differential expression of the two human arginase genes in hyperargininemia. Enzymatic, pathologic, and molecular analysis. *J Clin Invest.* 83: 602–9.
185. Harada J, Sugimoto M (1997): Polyamines prevent apoptotic cell death in cultured cerebellar granule neurons. *Brain Res.* 753: 251–259.
186. Muscari C, Guarnieri C, Stefanelli C, Giaccari A, Caldarera CM (1995): Protective effect of spermine on DNA exposed to oxidative stress. *Mol Cell Biochem.* 144: 125–9.
187. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S (1987): Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature.* 327: 524–526.
188. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G (1987): Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric



- oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 84: 9265–9.
189. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA (1991): Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev*. 43: 109–42.
190. Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH (1994): Nitric oxide: a physiologic messenger. *Ann Intern Med*. 120: 227–37.
191. Muriel P (2000): Regulation of nitric oxide synthesis in the liver. *J Appl Toxicol*. 20(3): 189–195.
192. Akyol O, Zoroglu SS, Armutcu F, Sahin S, Gurel A (2004): Nitric oxide as a physiopathological factor in neuropsychiatric disorders. *In Vivo*. 18: 377–90.
193. Liu P, Jing Y, Collie ND, Dean B, Bilkey DK, Zhang H (2016): Altered brain arginine metabolism in schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 6: e871.
194. Yanik M, Vural H, Tutkun H, Zoroglu SS, Savas HA, Herken H, *et al.* (2004): The role of the arginine-nitric oxide pathway in the pathogenesis of bipolar affective disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 254: 43–47.
195. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, *et al.* (1997): Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): Initial Reliability and Validity Data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 36: 980–988.
196. 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.
197. Ercan ES, Amado S, Somer O, Çıkoğlu 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.
198. Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, Kültür E, Akdemir D, Taner Y (2004): Reliability and Validity of Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children-Present and Lifetime Version-Turkish Version (K-

- SADS-PL-T). *Turkish J Child Adolesc Ment Heal.* 11: 109–116.
199. Cortese S (2012): The neurobiology and genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): What every clinician should know. *Eur J Paediatr Neurol.* 422–433.
200. Şenyurt M, Aybek H, Herken H, Kaptanoglu B, Korkmaz A (2017): Evaluation of Oxidative Status in Patients Treated with Electroconvulsive Therapy. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 15: 40–46.
201. Yumru M, Savas HA, Kalenderoglu A, Bulut M, Celik H, Erel O (2009): Oxidative imbalance in bipolar disorder subtypes: A comparative study. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 33: 1070–1074.
202. Ercan AC, Bahceci B, Polat S, Cenker OC, Bahceci I, Koroglu A, *et al.* (2017): Oxidative status and prolidase activities in generalized anxiety disorder. *Asian J Psychiatr.* 25: 118–122.
203. Kandemir H, Abuhandan M, Aksoy N, Savik E, Kaya C (2013): Oxidative imbalance in child and adolescent patients with obsessive compulsive disorder. *J Psychiatr Res.* 47: 1831–1834.
204. Yui K, Tanuma N, Yamada H, Kawasaki Y (2017): Decreased total antioxidant capacity has a larger effect size than increased oxidant levels in urine in individuals with autism spectrum disorder. *Environ Sci Pollut Res.* 24(10): 9635–9644.
205. Eren E, Abuhandan M, Solmaz A, Taşkın A (2014): Serum paraoxonase/arylesterase activity and oxidative stress status in children with metabolic syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 6: 163–8.
206. Ates I, Ozkayar N, Topcuoglu C, Dede F (2015): Relationship between oxidative stress parameters and asymptomatic organ damage in hypertensive patients without diabetes mellitus. *Scand Cardiovasc J.* 49: 249–256.
207. Singh A, Pandey P, Tewari M, Pandey H, Gambhir I, Shukla H (2016): Free radicals hasten head and neck cancer risk: A study of total oxidant, total

- antioxidant, DNA damage, and histological grade. *J Postgrad Med.* 62: 96.
208. Bulbulla N, Eren E, Ellidag HY, Oner OZ, Sezer C, Aydin O, Yilmaz N (2013): Diagnostic value of thiols, paraoxonase 1, arylesterase and oxidative balance in colorectal cancer in human. *Neoplasma.* 60: 419–424.
209. Fidan E, Mentese A, Kavgaci H, Orem A, Fidan S, Uzun A, *et al.* (2012): Increased ischemia-modified albumin levels in patients with gastric cancer. *Neoplasma.* 59: 393–397.
210. Wu R, Feng J, Yang Y, Dai C, Lu A, Li J, *et al.* (2017): Significance of Serum Total Oxidant/Antioxidant Status in Patients with Colorectal Cancer. *PLoS One.* 12: e0170003.
211. Ates I, Altay M, Yilmaz FM, Topcuoglu C, Yilmaz N, Berker D, Guler S (2016): The impact of levothyroxine sodium treatment on oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Endocrinol.* 174: 727–734.
212. Uzar E, Tamam Y, Evliyaoglu O, Tuzcu A, Beyaz C, Acar A, *et al.* (2012): Serum prolidase activity and oxidative status in patients with diabetic neuropathy. *Neurol Sci.* 33: 875–880.
213. Garoufi A, Drapanioti S, Marmarinos A, Askiti V, Mitsioni AJ, Mila M, *et al.* (2017): Plasma Urotensin II levels in children and adolescents with chronic kidney disease: a single-centre study. *BMC Nephrol.* 18: 113.
214. Albanese I, Daskalopoulou SS, Yu B, You Z, Genest J, Alsheikh-Ali A, Schwertani AG (2016): The Urotensin II System and Carotid Atherosclerosis: A Role in Vascular Calcification. *Front Pharmacol.* 7: 149.
215. He W-Y, Bai Q, A L-T, Tang C-S, Zhang A-H (2015): Irisin levels are associated with urotensin II levels in diabetic patients. *J Diabetes Investig.* 6: 571–576.
216. Kocyigit A, Zeyrek D, Keles H, Koylu A (2004): Relationship Among Manganese, Arginase, and Nitric Oxide in Childhood Asthma. *Biol Trace Elem Res.* 102: 011–018.

217. Ceylan E, Aksoy N, Gencer M, Vural H, Keles H (2005): Evaluation of oxidative–antioxidative status and the L-arginine–nitric oxide pathway in asthmatic patients. *Respiratory*. 99(7): 871–876.
218. Morris CR (2009): Asthma management: Reinventing the wheel in sickle cell disease. *Am J Hematol*. 84: 234–241.
219. Romano A, Laura Parrinello N, Vetro C, Tibullo D, Giallongo C, La Cava P, *et al.* (2016): The prognostic value of the myeloid-mediated immunosuppression marker Arginase-1 in classic Hodgkin Lymphoma. *Oncotarget*. 7: 67333–67346.
220. Setty BA, Jin Y, Houghton PJ, Yeager ND, Gross TG, Nelin LD (2016): Hypoxic Proliferation of Osteosarcoma Cells Depends on Arginase II. *Cell Physiol Biochem*. 39: 802–813.
221. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2005): 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*. 54: 842–7.
222. Durukan İ, Karaman D, Kara K, Türker T (2011): Diagnoses of patients referring to a child and adolescent psychiatry outpatient clinic. *Dusunen Adam*. 24(2): 113–120.
223. Pineda D, Ardila A, Rosselli M, Arias B (1999): Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in 4-to 17-year-old children in the general population. *J Abnorm Child Psychol*. 27(6): 455–462.
224. Russell A, Ford T, Williams R, Russell G (2016): The association between socioeconomic disadvantage and attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a systematic review. *Child Psychiatry Hum Dev*. 47(3): 440–458.
225. Erdem G, Pak M (2012): Çocuk ve Ergenlerde Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunun Sosyo-demografik Olarak İncelenmesi Üzerine Bir Çalışma: Ardahan Örneği. *J Soc Soc Work*. 23: 75–82.

226. Erhart M, Döpfner M, Ravens-Sieberer U, group TB study (2008): Psychometric properties of two ADHD questionnaires: comparing the Conners' scale and the FBB-HKS in the general population of German children and adolescents – results of the BELLA study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 17: 106–115.
227. Çak H, Gökler B (2013): Erken doğan çocuklarda dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve ilişkili doğum öncesi risk etkenleri. *Türk Pediatr Arşivi*. 48: 315–322.
228. Johnston C, Mash E (2001): Families of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: review and recommendations for future research. *Clin Child Fam Psychol Rev*. 4(3): 183–207.
229. Harpin V (2005): The effect of ADHD on the life of an individual, their family, and community from preschool to adult life. *Arch Dis Child*. 90(Suppl 1: i2–i7.
230. Perales F, Johnson SE, Baxter J, Lawrence D, Zubrick SR (2017): Family structure and childhood mental disorders: new findings from Australia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 52: 423–433.
231. Kapubağlı N. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanılı Hastalarda İleri Glikasyon Son Ürünleri, İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Endojen Salınımlı Reseptörü ve S100A9 Düzeylerinin Etyopatogenezdeki Yeri. Uzmanlık tezi. Pamukkale Üniversitesi. 2016 42–63.
232. Middeldorp CM, Wesseldijk LW, Hudziak JJ, Verhulst FC, Lindauer RJJ, Dieleman GC (2016): Parents of children with psychopathology: psychiatric problems and the association with their child's problems. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 25: 919–927.
233. Sanchez-Gistau V, Romero S, Moreno D, de la Serna E, Baeza I, Sugranyes G, *et al.* (2015): Psychiatric disorders in child and adolescent offspring of patients with schizophrenia and bipolar disorder: A controlled study. *Schizophr Res*. 168: 197–203.

234. Canals J, Morales-Hidalgo P, Jane MC, Domenech E (2016): ADHD Prevalence in Spanish Preschoolers: Comorbidity, Socio-Demographic Factors, and Functional Consequences. *J Atten Disord.* 1–11.
235. Choi W-J, Kwon H-J, Lim MH, Lim J-A, Ha M (2016): Blood lead, parental marital status and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in elementary school children: A longitudinal study. *Psychiatry Res.* 236: 42–46.
236. Baweja R, Mattison RE, Waxmonsky JG (2015): Impact of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder on School Performance: What are the Effects of Medication? *Pediatr Drugs.* 17: 459–477.
237. Efron D, Sciberras E, Anderson V, Hazell P (2014): Functional status in children with ADHD at age 6–8: a controlled community study. *Pediatrics.* 134(4): e992–e1000.
238. Inci SB, Ipci M, Akyol Ard c U, Ercan ES (2016): Psychiatric Comorbidity and Demographic Characteristics of 1,000 Children and Adolescents With ADHD in Turkey. *J Atten Disord.* pii: 1087054716666954.
239. Mannuzza S, Klein RG, Moulton JL (2008): Lifetime criminality among boys with attention deficit hyperactivity disorder: A prospective follow-up study into adulthood using official arrest records. *Psychiatry Res.* 160: 237–246.
240. Popa-Wagner A, Mitran S, Sivanesan S (2013): ROS and brain diseases: the good, the bad, and the ugly. *Oxid Med Cell Longev.* 2013(2013): 963520.
241. Andreatza A, Frey B, Erdtmann B, Salvador M (2007): DNA damage in bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 153(1): 27–32.
242. Savas H, Gergerlioglu H, Armutcu F (2006): Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolar patients: impact of past episodes. *World J Biol Psychiatry.* 7(1): 51–55.
243. Sperner-Unterweger B, Kohl C, Fuchs D (2014): Immune changes and neurotransmitters: possible interactions in depression? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 48: 268–276.

244. Bloch M, Qawasmi A (2011): Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 50(10): 991–1000.
245. Garcia RJ, Francis L, Dawood M, Lai Z-W, Faraone S V., Perl A (2013): Brief Report: Attention Deficit and Hyperactivity Disorder Scores Are Elevated and Respond to *N*-Acetylcysteine Treatment in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 65: 1313–1318.
246. Selek S, Bulut M, Ocak AR, Kalenderoğlu A, Savaş HA (2012): Evaluation of total oxidative status in adult attention deficit hyperactivity disorder and its diagnostic implications. *J Psychiatr Res*. 46: 451–455.
247. Görmez V, Örengül A, Özer Ö (2016): Thiol/Disulphide Homeostasis and Oxidative Stress Parameters in Children and Adolescents with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Anadolu Klin Tıp Bilim Derg*. 21(3): 179–186.
248. Simsek S, Gencoglan S, Ozaner S (2016): Antioxidant status and DNA damage in children with attention deficit hyperactivity disorder with or without comorbid disruptive behavioral disorders. *Klin Psikofarmakol Bülteni-Bulletin Clin Psychopharmacol*. 26(2): 119–125.
249. Karababa İF, Savas SN, Selek S, Cicek E, Cicek EI, Asoglu M, *et al.* (2017): Homocysteine Levels and Oxidative Stress Parameters in Patients With Adult ADHD. *J Atten Disord*. 21: 487–493.
250. Joseph N, Zhang-James Y, Perl A, Faraone S V (2015): Oxidative Stress and ADHD: A Meta-Analysis. *J Atten Disord*. 19: 915–24.
251. Cuypers A, Plusquin M, Remans T, Jozefczak M (2010): Cadmium stress: an oxidative challenge. *Biometals*. 23(5): 927–940.
252. Ercal N, Gurer-Orhan H (2001): Toxic metals and oxidative stress part I: mechanisms involved in metal-induced oxidative damage. *Curr Top Med Chem*. 1(6): 529–539.

253. Bautista E, Vergara P, Segovia J (2016): Iron-induced oxidative stress activates AKT and ERK1/2 and decreases Dyrk1B and PRMT1 in neuroblastoma SH-SY5Y cells. *J Trace Elem Med.* 34: 62–69.
254. Avloniti A, Chatzinikolaou A, Deli C, Vlachopoulos D (2017): Exercise-Induced Oxidative Stress Responses in the Pediatric Population. *Antioxidants.* 6(1): 6.
255. Ulusoy S, Ayan N, Dinc M, Bicer C (2016): A new oxidative stress marker for thiol-disulphide homeostasis in seasonal allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy.* 30(3): 53–57.
256. Avcil S, Uysal P, Avcil M, Alışık M, Biçer C (2017): Dynamic thiol/disulfide homeostasis in children with attention deficit hyperactivity disorder and its relation with disease subtypes. *Compr Psychiatry.* 73: 53–60.
257. Köse D, Akpınar E (2014): Ürotensin ve Ürotensin Reseptörlerinin Kardiyovasküler Sistemdeki Önemi / The Importance of Urotensin and Urotensin Receptors in Cardiovascular System. *J Clin Anal Med.* 5(suppl 1): 136–142.
258. Li Y, Shi Z, Yu X, Feng P, Wang X-J (2017): The effects of urotensin II on migration and invasion are mediated by NADPH oxidase-derived reactive oxygen species through the c-Jun N-terminal kinase pathway in human hepatoma cells. *Peptides.* 88: 106–114.
259. Totsune K, Takahashi K, Arihara Z, Sone M, Satoh F (2001): Role of urotensin II in patients on dialysis. *Lancet.* 358(9284): 810–811.
260. Heller J, Schepke M, Neef M, Woitas R, Rabe C, Sauerbruch T (2002): Increased urotensin II plasma levels in patients with cirrhosis and portal hypertension. *J Hepatol.* 37: 767–772.
261. Russell F, Meyers D, Galbraith A (2003): Elevated plasma levels of human urotensin-II immunoreactivity in congestive heart failure. *Am J Physiol Hear Circ Physiol.* 285(4): H1576-1581.



262. Cheung BMY, Leung R, Man YB, Wong LYF (2004): Plasma concentration of urotensin II is raised in hypertension. *J Hypertens*. 22: 1341–4.
263. Totsune K, Takahashi K, Arihara Z, Sone M, Ito S, Murakami O (2003): Increased plasma urotensin II levels in patients with diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)*. 104: 1–5.
264. McGinnis W (2004): Oxidative stress in autism. *Altern Ther Health Med*. 10(6): 22–36.
265. Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS, Bulut M, Yilmaz HR (2008): Oxidative imbalance in adult attention deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychol*. 79: 256–259.
266. Lou HC, Henriksen L, Bruhn P (1984): Focal Cerebral Hypoperfusion in Children With Dysphasia and/or Attention Deficit Disorder. *Arch Neurol*. 41: 825–829.
267. Lou HC, Henriksen L, Bruhn P, Borner H, Nielsen JB (1989): Striatal Dysfunction in Attention Deficit and Hyperkinetic Disorder. *Arch Neurol*. 46: 48–52.
268. Spalletta G, Pasini A, Pau F, Guido G (2001): Prefrontal blood flow dysregulation in drug naive ADHD children without structural abnormalities. *J Neural Transm*. 108(10): 1203–1216.
269. Clark S, Nothacker H, Wang Z, Saito Y, Leslie F (2001): The urotensin II receptor is expressed in the cholinergic mesopontine tegmentum of the rat. *Brain Res*. 923(1-2): 120–127.
270. Lancien F, Leprince J, Mimassi N, Mabin D, Vaudry H (2004): Central effects of native urotensin II on motor activity, ventilatory movements, and heart rate in the trout *Oncorhynchus mykiss*. *Brain Res*. 1023(2): 167–174.
271. Mueller LE, Kausch MA, Markovic T, MacLaren DAA, Dietz DM, Park J, Clark SD (2015): Intra-ventral tegmental area microinjections of urotensin II modulate the effects of cocaine. *Behav Brain Res*. 278: 271–279.

272. Dubessy C, Cartier D, Lectez B, Bucharles C, Chartrel N, Montero-Hadjadje M, *et al.* (2008): Characterization of urotensin II, distribution of urotensin II, urotensin II-related peptide and UT receptor mRNAs in mouse: evidence of urotensin II at the neuromuscular junction. *J Neurochem.* 107: 361–374.
273. Lange P, Langley B, Lu P, Ratan R (2004): Novel roles for arginase in cell survival, regeneration, and translation in the central nervous system. *J Nutr.* 134(10 Sup: 2812S–2817S).
274. Esch F, Lin K, Hills A, Zaman K (1998): Purification of a multipotent antideath activity from bovine liver and its identification as arginase: nitric oxide-independent inhibition of neuronal apoptosis. *J Neurosci.* 18(11): 4083–4095.
275. Caldwell R, Toque H, Narayanan S (2015): Arginase: an old enzyme with new tricks. *Trends Pharmacol Sci.* 36(6): 395–405.
276. Ginguay A, Cynober L, Curis E, Nicolis I (2017): Ornithine Aminotransferase, an Important Glutamate-Metabolizing Enzyme at the Crossroads of Multiple Metabolic Pathways. *Biology (Basel).* 6(1): 18.
277. Shank R, Campbell G (1983): Ornithine as a precursor of glutamate and GABA: uptake and metabolism by neuronal and glial enriched cellular material. *J Neurosci Res.* 9(1): 47–57.
278. Edden R, Crocetti D, Zhu H, Gilbert D (2012): Reduced GABA concentration in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 69(7): 750–753.
279. Purkayastha P, Malapati A, Yogeewari P, Sriram D (2015): A review on GABA/glutamate pathway for therapeutic intervention of ASD and ADHD. *Curr Med Chem.* 22(15): 1850–1859(10).
280. Miller E, Thomas T, Gerhardt G, Glaser P (2013): Dopamine and glutamate interactions in ADHD: implications for the future neuropharmacology of ADHD, in Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. Edited by S Banerjee. Croatia, In Tech Publishers. .

281. Scheel-Krüger J (1986): Dopamine-GABA interactions: evidence that GABA transmits, modulates and mediates dopaminergic functions in the basal ganglia and the limbic system. *Acta Neurol Scand.* 107: 1–54.
282. Hecker M, Nematollahi H, Hey C, Busse R, Racké K (1995): Inhibition of arginase by in alveolar macrophages: implications for the utilization of l - arginine for nitric oxide synthesis. *FEBS Lett.* 359: 251–254.
283. Xu W, Kaneko F, Zheng S, Comhair S, Janocha A, Goggans T, Thunnissen F (2004): Increased arginase II and decreased NO synthesis in endothelial cells of patients with pulmonary arterial hypertension. *FASEB J.* 18(14): 1746–1748.
284. Işıldar Y. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanılı Hastalarda Serum Adrenomedullin ve Nitrik Oksit Düzeyleri ve Etyopatogenezdeki Yeri. Uzmanlık tezi. Pamukkale Üniversitesi (2014): 35–67.
285. Tas FV, Guvenir T, Tas G, Cakaloz B (2006): Nitric oxide levels in disruptive behavioral disorder. 53(4): 176–180.
286. Hoogman M, Aarts E, Zwiers M, Slaats-Willemsse D, Naber M, Onnink M, *et al.* (2011): Nitric oxide synthase genotype modulation of impulsivity and ventral striatal activity in adult ADHD patients and healthy comparison subjects. *Am J Psychiatry.* 168(10): 1099–1106.
287. Scaglia F, Lee B (2006): Clinical, biochemical, and molecular spectrum of hyperargininemia due to arginase I deficiency. *Am J Med Genet Part C.* 142C(2): 113–120.