

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

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TANISI OLAN**  
**ÇOCUKLARDA OREKSİN A, ADİPONEKTİN ve APELİN-13 SERUM**  
**DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. SERDAR AVUNDUK**

**TEZ DANIŞMANI**  
**DR. ÖĞR. ÜYESİ ÖMER BAŞAY**

**DENİZLİ – 2018**

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

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TANISI OLAN**  
**ÇOCUKLARDA OREKSİN A, ADİPONEKTİN ve APELİN-13 SERUM**  
**DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. SERDAR AVUNDUK**


**TEZ DANIŞMANI**  
**DR. ÖĞR. ÜYESİ ÖMER BAŞAY**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 2017TPF020 numaralı kararı ile desteklenmiştir.


**DENİZLİ – 2018**

Dr. Öğr. Üyesi Ömer BAŞAY danışmanlığında Dr. Serdar AVUNDUK tarafından yapılan “Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanısı Olan Çocuklarda Oreksin A, Adiponektin ve Apelin-13 Serum Düzeylerinin Değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışması 12/10/2018 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.


BAŞKAN

 Dr. Öğr. Ü. Ömer Başay

ÜYE

 Doç. Dr. Hasan KANDEMİR

ÜYE

 Doç. Dr. Gürsen DİNÇ

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Gün 02/ay 01/yıl 2019

Prof. Dr. 

Pamukkale Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanı

## TEŞEKKÜR

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

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

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

Çocuk Nörolojisi rotasyonu boyunca çalışma şansı bulduğum ve bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Prof. Dr. Semra Ayşe HIZ 'a, Prof. Dr. Uluç YIŞ 'e;

Gerek asistanlık sürecimde gerek tezimin hazırlık aşamalarında sağladıkları destek ve yardımlar için başta Dr. Ahmet BÜBER olmak üzere, Dr. Ömer Faruk TUNCER ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm Çocuk ve Ergen Psikiyatri asistanı arkadaşlarıma;

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

Çalışmaya gönüllü olarak katılan değerli çocuklar ve ailelerine;

Her aşamada sevgisini, desteğini ve anlayışını hissettiğim sevgili eşim Çağla'ya ve yaşamımın her döneminde olduğu gibi tez dönemimde de desteklerini esirgemeyen 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.....	4
DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU.....	4
Tanım.....	4
Tarihçe.....	4
Epidemiyoloji.....	6
Etiyoloji.....	7
1-Genetik Nedenler.....	7
2.Yapısal Nedenler.....	8
3.Nörokimyasal Nedenler.....	9
4.Nörofizyolojik Çalışmalar.....	11
5.Çevresel Nedenler.....	11
6.Diğer Nedenler.....	12
Klinik Özellikler.....	13
Tanı Ölçütleri.....	14
DSM 5' e göre Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanı Ölçütleri.....	14
Hiperkinetik bozukluklar için ICD-10 Tanı Ölçütleri.....	16
Değerlendirme.....	18
Ayırıcı Tanı.....	20
Eşlik Eden Durumlar.....	20
Tedavi.....	21

Uyku ve DEHB.....	23
OREKSİNLER.....	25
Oreksinler ve Fonksiyonları.....	25
Psikiyatrik Bozukluklar ve Oreksinler.....	28
ADİPONEKTİN.....	31
Adiponektin ve Fonksiyonları.....	31
Psikiyatrik Bozukluklar ve Adiponektin.....	34
APELİNLER.....	36
Apelinler ve Fonksiyonları.....	36
Psikiyatrik Bozukluklar ve Apelinler.....	37
GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
ÖRNEKLEM.....	39
Olgu Grubu.....	39
<i>Olgu Grubu İçin Dahil Olma Kriterleri.....</i>	39
<i>Olgu Grubu İçin Dışlama Kriterleri.....</i>	40
Kontrol Grubu.....	40
<i>Kontrol Grubu İçin Dahil Olma Kriterleri.....</i>	40
<i>Kontrol Grubu İçin Dışlama Kriterleri.....</i>	41
YÖNTEM.....	41
GEREÇLER.....	43
Sosyodemografik Veri Formu.....	43
Conners Anne-Baba Derecelendirme Ölçeği (CADÖ).....	43
Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ).....	43
Epworth Uykululuk Skalası.....	43
Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi(PUKİ).....	44
Wisconsin Kart Eşleme Testi(WKET).....	44
Biyokimyasal Değerlendirme.....	47
Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi.....	47
BULGULAR.....	49
KATILIMCILARIN DEMOGRAFİK VERİLERİ.....	49
Cinsiyet.....	49
Yaş.....	49

Boy, Kilo ve Beden Kitle İndeksi.....	50
Ebeveynlerin Eğitim Düzeyleri.....	50
Ailedeki Toplam Çocuk Sayısı.....	51
Aile Yapısı.....	52
Ailenin Gelir Düzeyi.....	53
Ders Başarısı.....	53
KATILIMCILARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	55
Conners Aile Derecelendirme Ölçeğine Göre Katılımcıların Durumları.....	56
Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeğine Göre Katılımcıların Durumları.....	57
PSİKOMETRİK TESTLER.....	57
Katılımcıların WKET Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	60
UYKU ÖLÇEKLERİ.....	61
Katılımcıların Uyku Ölçeklerinin Değerlendirilmesi.....	63
OREKSİN A, ADİNOPEKTİN(HMWA) VE APELİN 13 PARAMETRELERİNE İLİŞKİN BULGULAR.....	64
Katılımcıların Serum Oreksin A, HMWA ve Apelin-13 Düzeyleri.....	65
Katılımcıların Cinsiyeti ile Serum Oreksin A, HMWA ve Apelin-13 Düzeylerinin İlişkisi.....	65
Katılımcıların Yaşı ile Serum Oreksin A, HMWA ve Apelin-13 Düzeylerinin İlişkisi.....	66
Katılımcıların Oreksin A Serum Düzeylerinin Yaş Grubuna Göre Değerlendirilmesi.....	67
Oreksin A, Adiponektin(HMWA) ve Apelin-13 Serum Düzeylerinin Boy, Kilo ve Beden Kitle İndeksi ile İlişkisi.....	67
Katılımcıların Serum Oreksin A, Adiponektin(HMWA) ve Apelin-13 Düzeylerinin Birbirleri ile İlişkisi.....	68
Katılımcıların Oreksin A, Adinopektin(HMWA) ve Apelin-13 Serum Düzeylerinin Conners Aile Derecelendirme Ölçeği Puanları ile İlişkisi.....	69
Katılımcıların Oreksin A, Adinopektin(HMWA) ve Apelin-13 Serum Düzeylerinin Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği Puanları ile İlişkisi.....	70
Katılımcıların Oreksin A, Adinopektin(HMWA) ve Apelin-13 Serum Düzeylerinin WKET alt Puanları ile İlişkisi.....	71

Katılımcıların Oreksin A, Adinopektin ve Apelin-13 Serum Düzeylerinin Uyku Ölçekleri Alt Puanları ile İlişkisi.....	73
Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi Uyku Bozukluğu Alt Ölçeğine Göre Oluşturulan Grupların Oreksin A Serum Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	75
Olgu ve Kontrol Grubu Adinopektin (HMWA) Düzeylerinin Yaş, Boy, Kilo ve Beden Kitle İndeksi Kontrol Edilerek Karşılaştırılması.....	75
TARTIŞMA.....	77
SOSYODEMOGRAFİK VERİLERE İLİŞKİN BULGULAR.....	77
OLGU GRUBUNUN KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	80
PSİKOMETRİK TESTLER.....	80
UYKU ÖLÇEKLERİ.....	81
BİYOKİMYASAL PARAMETRELER.....	82
Oreksin A Serum Düzeylerine İlişkin Bulgular.....	82
Adiponektin(HMWA) Serum Düzeylerine İlişkin Bulgular.....	88
Apelin-13 Serum Düzeylerine İlişkin Bulgular.....	92
SONUÇLAR.....	96
KAYNAKLAR.....	99
EKLER.....	151



## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>AACAP</b>	Amerikan Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Akademisi
<b>ADHD</b>	Attention Deficit Hyperactivity Disorder
<b>AMPK</b>	Adenozinmonofosfat- Aktive Protein Kinaz
<b>ASD</b>	Otistik Spektrum Bozukluğu
<b>APA</b>	Amerikan Psikiyatri Birliği
<b>ATX</b>	Atomoksetin
<b>BKİ</b>	Beden Kitle İndeksi
<b>CADDRA</b>	Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance
<b>CADÖ</b>	Conners Anne-Baba Derecelendirme Ölçeği
<b>CGAS</b>	Aday Gen İlişkilendirme Çalışmaları
<b>CNV</b>	Kopya Gen Çalışmaları
<b>COMT</b>	Katekol-o-metil-transferaz
<b>CÖDÖ</b>	Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği
<b>ÇAA</b>	Çeyrekler arası aralık
<b>DA</b>	Dopamin
<b>DAT1</b>	Dopamin Taşıyıcısı-1
<b>DB</b>	Davranım Bozukluğu
<b>DB</b>	Dikkat Eksikliği Bozukluğu
<b>DEHB</b>	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
<b>DLPFK</b>	Dorsolateral Prefrontal Korteks
<b>DMN</b>	Default Mode Network
<b>DNA</b>	Deoksiribonükleik asit
<b>DR</b>	Dorsal Rafe
<b>DRD1</b>	Dopamin Reseptör D1
<b>DRD2</b>	Dopamin Reseptör D2
<b>DRD3</b>	Dopamin Reseptör D3
<b>DRD4</b>	Dopamin Reseptör D4
<b>DRD5</b>	Dopamin Reseptör D5
<b>DSM</b>	Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders

<b>DSM-II</b>	Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders 2nd ed.
<b>DSM-III</b>	Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders 3rd ed.
<b>DSM-III-R</b>	Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders 3rd ed. Revision
<b>DSM-IV</b>	Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders 4th ed.
<b>DSM-IV-TR</b>	Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders 4th ed. Text Revision
<b>DSM-5</b>	Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders 5th ed.
<b>EEG</b>	Elektroensafalografi
<b>ELISA</b>	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
<b>FDA</b>	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
<b>fMRI</b>	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>HMWA</b>	Yüksek Molekül Ağırlıklı Adiponektin
<b>HPA</b>	Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal
<b>HTR1B</b>	Serotonin 1B Reseptör Geni
<b>GABA</b>	Gamma aminobütirik asit
<b>GWAS</b>	Genom İlişkilendirme Çalışmaları
<b>ICD</b>	Uluslararası Hastalık Sınıflaması
<b>ICD-10</b>	Uluslararası Hastalık Sınıflaması 10.Gözden Geçirme
<b>IGF-I</b>	İnsülin Like Growth Faktör-1
<b>ILC</b>	İnfra Limbik Korteks
<b>IQ</b>	Intelligence Quotient
<b>KOKGB</b>	Karşıt Olma-Karşı Gelme Bozukluğu
<b>LC</b>	Lokus Seruleus
<b>µmol/l</b>	Mikromol/Litre
<b>MAO</b>	Monoamin Oksidaz
<b>MAOA</b>	Monoamin Oksidaz A
<b>MAOB</b>	Monoamin Oksidaz B
<b>MPH</b>	Metilfenidat
<b>MTA</b>	DEHB'si Olan Çocukların Multimodal Tedavi Çalışması
<b>n</b>	Örneklem Sayısı
<b>NA</b>	Noradrenalin

<b>ng/ml</b>	Nanogram/Mililitre
<b>nm</b>	Nanometre
<b>NO</b>	Nitrik oksit
<b>NOS</b>	Nitrik oksit sentaz
<b>Ort</b>	Ortalama
<b>OXA</b>	Oreksin A
<b>OXB</b>	Oreksin B
<b>OX1R</b>	Oreksin Reseptörü 1
<b>OX2R</b>	Oreksin Reseptörü 2
<b>ÖB</b>	Öğrenme Bozukluğu
<b>Pg/ml</b>	Pikogram/Mililitre
<b>POMC</b>	Proopiomelanocortin
<b>PUKİ</b>	Pittsburgh uyku Kalitesi İndeksi
<b>PVN</b>	Paraventriküler Nukleus
<b>PVT</b>	Paraventriküler Trakt
<b>PPAR</b>	Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör
<b>PPT</b>	Pedinculo Pontin Nukleus
<b>REM</b>	Rapid Eye Movement
<b>RNA</b>	Ribonükleik asit
<b>SNAP-25</b>	Synaptosomal-associated protein 25
<b>SON</b>	Supraoptik Nukleus
<b>SPSS</b>	Statistical Package for Social Sciences
<b>ss</b>	Standart Sapma
<b>SSRI</b>	Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
<b>TL</b>	Türk Lirası
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tümör Nekroz Faktör Alfa
<b>TS</b>	Tourette Sendromu
<b>VTA</b>	Ventral Tegmental Alan
<b>WKET</b>	Wisconsin Kart Eşleme Testi
<b>WHO</b>	World Health Organization – Dünya Sağlık Örgütü
<b>X<sup>2</sup></b>	Ki kare
<b>5HTT</b>	Serotonin Taşıyıcı Gen

## TABLolar DİZİNİ

		Sayfa No
<b>Tablo 1</b>	Olgu ve kontrol grubundaki çocukların cinsiyetleri.....	49
<b>Tablo 2</b>	Olgu ve kontrol grubundaki çocukların yaşları.....	49
<b>Tablo 3</b>	Olgu ve kontrol grubu boy, kilo ve beden kitle indeksi.....	50
<b>Tablo 4</b>	Ebeveynlerin eğitim düzeyleri.....	51
<b>Tablo 5</b>	Olgu ve kontrol grubundaki çocukların ailelerindeki toplam çocuk sayısı.....	52
<b>Tablo 6</b>	Olgu ve kontrol grubundaki çocukların aile yapıları.....	52
<b>Tablo 7</b>	Olgu ve kontrol grubundaki çocukların ailelerinin aylık gelir düzeyi.....	53
<b>Tablo 8</b>	Çalışmada değerlendirilen çocukların ders başarı durumları.....	54
<b>Tablo 9</b>	Connors Aile Derecelendirme Ölçeğine Göre Katılımcıların Durumları..	56
<b>Tablo 10</b>	Connors Öğretmen Derecelendirme Ölçeğine Göre Katılımcıların Durumları.....	57
<b>Tablo 11</b>	Katılımcıların WKET sonuçlarının değerlendirilmesi.....	60
<b>Tablo 12</b>	Katılımcıların Uyku Ölçeklerinin Değerlendirilmesi.....	63
<b>Tablo 13</b>	Katılımcıların Serum Oreksin A, HMWA ve Apelin-13 Düzeyleri.....	65
<b>Tablo 14</b>	Katılımcıların Cinsiyeti ile Serum Oreksin A, HMWA ve Apelin-13 Düzeylerinin İlişkisi.....	66
<b>Tablo 15</b>	Katılımcıların Yaşı ile Serum Oreksin A, HMWA ve Apelin-13 Düzeylerinin İlişkisi.....	67
<b>Tablo 16</b>	Katılımcıların Oreksin A serum düzeylerinin yaş grubuna göre değerlendirilmesi.....	67

<b>Tablo 17</b>	Oreksin A, HMWA ve Apelin-13 serum düzeylerinin Boy, Kilo ve Beden Kitle indeksi ile İlişkisi.....	68
<b>Tablo 18</b>	Katılımcıların Serum Oreksin A, HMWA ve Apelin-13 Düzeylerinin Birbirleri ile İlişkisi.....	69
<b>Tablo 19</b>	Katılımcıların Oreksin A, HMWA ve Apelin 13 Serum Düzeylerinin Connors Aile Derecelendirme Ölçeği Puanları ile İlişkisi.....	70
<b>Tablo 20</b>	Katılımcıların Oreksin A, HMWA ve Apelin 13 Serum Düzeylerinin Connors Öğretmen Derecelendirme Ölçeği Puanları ile İlişkisi.....	71
<b>Tablo 21</b>	Katılımcıların Oreksin A, HMWA ve Apelin 13 Serum Düzeylerinin WKET alt Puanları ile İlişkisi.....	72
<b>Tablo 22</b>	Katılımcıların Oreksin A, HMWA ve Apelin 13 Serum Düzeylerinin Uyku Ölçekleri Alt Puanları ile İlişkisi.....	74
<b>Tablo 23</b>	Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi Uyku Bozukluğu Alt Ölçeğine Göre Oluşturulan Grupların Oreksin A Serum Düzeylerinin Karşılaştırılması..	75
<b>Tablo 24</b>	Olgu ve Kontrol Grubu Adinopektin (HMWA) Düzeylerinin Yaş, Boy, Kilo ve Beden Kitle İndeksi Kontrol Edilerek Karşılaştırılması.....	76

## ÖZET

### **Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanısı Olan Çocuklarda Oreksin A, Adiponektin ve Apelin-13 Serum Düzeylerinin Değerlendirilmesi**

Dr. Serdar AVUNDUK

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), etiyolojisi henüz net olarak aydınlatılmamış, nörobiyolojik, genetik ve çevresel faktörlerin etiyolojide birlikte rol aldığı düşünülen nörogelişimsel bir hastalıktır. Bu çalışmada; oreksin A, adiponektin (HMWA) ve apelin -13 serum düzeylerinin DEHB etyopatogenezindeki rolü araştırılmıştır. Çalışmaya 37 DEHB tanılı ve 35 sağlıklı gönüllü çocuk ve ergen dahil edilmiş, katılımcılar 6-18 yaş aralığında, başka herhangi bir fiziksel ya da psikiyatrik hastalık öyküsü olmayan ve son altı ay içinde psikotrop ilaç tedavisi almamış olan çocuk ve ergenler arasından seçilmiştir. Serum oreksin A, adiponektin (HMWA) ve apelin -13 düzeylerinin her biri Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile değerlendirilmiştir. Katılımcıların belirti düzeyleri, DSM-5'e dayalı klinik görüşme, Conners Anne-Baba ve Öğretmen Derecelendirme ölçekleri ile değerlendirilmiştir. Serum oreksin A, adiponektin (HMWA) ve apelin-13 düzeyleri açısından olgu ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Bu parametrelerden hiçbirinin cinsiyet ile ilişkisi bulunamamış olup sadece adiponektin (HMWA)'nin yaş ile ilişkisi bulunmuştur. Yaş arttıkça adiponektin (HMWA) düzeyleri azalmaktadır. Katılımcıların serum oreksin A düzeyleri, katılımcılar; 6-9, 10-15, 16-18 olmak üzere 3 yaş grubuna ayrıldığında 6-9 ile 10-15 yaş grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuştur. Yağ metabolizması ile ilişkili bu ve benzeri parametrelerin DEHB etyopatogenezindeki rolünün anlaşılması için daha geniş örnekleme, DEHB alt tipleriyle birlikte genetik ve nörokimyasal etkenlerin de değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Oreksin A, Adiponektin, HMWA, Apelin-13

## ABSTRACT

### **The Evaluation of Orexin A, Adiponectin and Apelin-13 Serum Levels in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder**

Dr. Serdar AVUNDUK

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder which has not been elucidated in the etiology of neuropathological, genetic and environmental factors. In this study; The role of Orexin A, Adiponectin (HMWA) and Apelin-13 serum levels in the etiopathogenesis of ADHD was investigated. The study included 37 children with ADHD and 35 healthy volunteer children and adolescents. Participants were selected among children and adolescents aged between 6 and 18 years who had no history of other physical or psychiatric illnesses and who had not received psychotropic medication during the last six months. Serum Orexin A, Adiponectin (HMWA) and Apelin-13 levels were each evaluated by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). The symptom levels of the participants were evaluated by DSM-V based clinical interview, Conners' Parents and Teacher Rating scales. Serum Orexin A, Adiponectin (HMWA) and Apelin-13 levels were not significantly different between cases and control groups. None of these parameters were found to be associated with gender and only Adiponectin (HMWA) was associated with age. Adiponectin (HMWA) levels decrease as age increases. Participants in the serum Orexin A levels, participants; 6-9, 10-15, 16-18 when divided into 3 age groups were found to be statistically significant difference between 6-9 and 10-15 age group. In order to understand the role of these and other parameters related to fat metabolism in the etiopathogenesis of ADHD, studies are needed to evaluate genetic and neurochemical factors together with ADHD subtypes.

**Key Words:** Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Orexin A, Adiponectin, HMWA, Apelin-13

## GİRİŞ

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB); dikkat süresinin kalıcı ve sürekli olan kısalığı, engellemeye yönelik denetim eksikliği ve bu denetim eksikliğine bağlı olarak bilişte ya da davranışlarda ortaya çıkan ataklık ve huzursuzluktur (1).

DEHB çocukluk çağında başlayan psikiyatrik bozukluklar içinde en sık görülenlerden biri olup, dünya çapında çocukların %8-12 kadarını etkilediği tahmin edilmektedir (2). Ülkemizde 6-15 yaş arası çocuklarda Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders 4th ed. (DSM-IV) tanı ölçütleri kullanılarak yapılan bir çalışmada bu yaş grubunda DEHB sıklığı %8,1 olarak bulunmuştur (3). Bir meta-analizde 20 ikiz çalışması incelenmiş ve DEHB ortalama %76 kalıtsallık ile kalıtsallığı en yüksek psikiyatrik rahatsızlıklardan biri olarak saptanmıştır (4).

DEHB etiolojisinde birçok psikiyatrik bozuklukta olduğu gibi, biyopsikososyal nedenlerin birlikte rolü olduğu düşünülmektedir (5,6). DEHB gelişimiyle ilişkili biyolojik mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamış ancak az miktarda biyomarker ilişkili bulunmuştur (7).

Adiponektin, adipositlerce beyaz ve kahverengi yağ dokusunda sekrete edilen ve yağ dokusunda en çok bulunan proteinlerden biridir (8). Adiponektin sekresyonu insülin tarafından sitümüle edilir (9). Glukoz, lipid ve enerji metabolizmasının kontrolünde görev alır (10). Obezite dışında DEHB (11), majör depresyon (12), OKB (13), otizm (14), panik bozukluk (15), şizofreni (16), çocukluk çağında travma öyküsü (17) olan hastalarda serum total adiponektin düzeylerinde düşme olduğu gösterilmiştir.

DEHB tanılı 6-13 yaş arası çocuklarda yapılan bir çalışmada plazma adiponektin düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (18).Yapılan bir başka çalışmada da, Yüksek Molekül Ağırlıklı Adiponektin (HMWA) ölçümünün, total adiponektin seviyesi ölçümüne göre psikiyatrik hastalıklarda daha sensitif olduğu ve HMWA'nın psikiyatrik hastalıkların komplikasyonlarında ve patogenezinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (19).

Oreksinler, öncül peptit olan prepro-oreksin'den proteoliz ile 33 aminoasit içeren oreksin A (hipokretin 1) ve 28 aminoasit içeren oreksin B'den (hipokretin 2)



oluşmaktadır (20). Vücutta esas fizyolojik etkiyi oreksin A göstermektedir (21). Yüksek lipofilik özelliği nedeni ile oreksin A kan-beyin bariyerini geçebilmektedir (22).

Oreksin nöronları daha çok lateral hipotalamus, perifornikal hipotalamus, arkuat çekirdek ve paraventriküler hipotalamik çekirdekte olup, serebral kortekste, talamusun medial yapılarında, limbik sistem ve beyin sapı gibi beynin diğer farklı bölgelerinde de yer almaktadır (23-26). Oreksinin uyku düzeni, iştah, nöroendokrin fonksiyon ve enerji metabolizması üzerindeki etkili rolü olduğu, ayrıca üreme sistemi ve insülin, leptin, katekolaminler gibi bazı hormonların salınımında düzenleyici rol oynadığı bilinmektedir (25,27).

Şizofreni, bipolar bozukluk, depresyon, anksiyete bozuklukları, yeme bozuklukları, madde bağımlılığı gibi alanlarda oreksin in rolü ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (28). Yapılan bir derlemede DEHB tanılı hastalarda, hipokretin/oreksin sistemindeki değişiklikler ile bozulmuş uyanıklık ve anormal beslenme davranışının ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (29), ancak literatürde DEHB tanılı çocuk hastalarda oreksinin rolü ile ilgili yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Apelin, ilk olarak 1993 yılında reseptörü keşfedilmiş, 1998 yılında ise reseptörün endojen ligandı olarak molekülün izole edilmesi ile bulunmuş bir adipokindir (30).

Apelinler, 77 aminoasitlik preproapelinin farklı kısımlarının proteoliz ile parçalanması sonucu değişik sayıda aminoasitlere (apelin-10, apelin-12, apelin-13, apelin-17 ve apelin-36 gibi) sahip fragmanlar oluşturur (31). Apelin formlarına göre etkinliği de farklılık göstermekte, N-terminal piroglutamat rezidülerine sahip olan apelin-13' ün biyolojik aktivitesi diğer apelin formlarına oranla daha yüksek olmaktadır (32). Yüksek biyolojik aktiviteye sahip olması nedeniyle araştırmalar apelin-13 üzerine yoğunlaşmıştır (33).

Vazopressinerjik sistem beyinde sosyal iletişim, sosyal davranışlar, ebeveyn bakımı ve seksüel davranışları modüle etmektedir (34). Apelin de vazopressine benzer şekilde hipotalomo-nörohipofizyal sistemin paraventriküler (PVN) ve supraoptik nükleuslarındaki (SON) hücreler tarafından eksprese edilir (35).

Sosyal iletişim ve davranış defisitleri DEHB’de gösterilmiştir ancak bu defisitlerin vazopressinerjik sistem ile ilişkili olabileceğini gösteren sadece bir ön çalışma vardır (36).

Yapılan bir çalışmada plazma apelin-13 düzeylerinin DEHB tanılı erkek çocuklarda, kontrol grubu erkek çocuklara göre anlamlı derecede yüksek olduğu bu sebeple apelin-13’ün DEHB tanısında cinsiyete özgü bir marker olabileceği düşünülmüştür (37).

**Çalışmamızda bu bilgilerden yola çıkarak oreksin A, adiponektin ve apelin-13 serum düzeylerinin, DEHB etiolojisindeki yerinin aydınlatılması, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda görülen bilişsel fonksiyonlardaki bozulma ve uyku ile ilişkisinin belirlenmesine yönelik veriler elde edilmesi amaçlanmıştır.**

## GENEL BİLGİLER

### DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU

#### Tanım

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB); dikkat süresinin kalıcı ve sürekli olan kısalığı, engellemeye yönelik denetim eksikliği ve bu denetim eksikliğine bağlı olarak bilişte ya da davranışlarda ortaya çıkan ataklık ve huzursuzluktur (1).

DEHB belirtileri sıklıkla kazalara, kişiler arası ilişkilerde gerginliğe, uygunsuz davranışlara ve birçok alanda işlevsellikte bozulmaya neden olur (38,39). DEHB, çocukluk çağında en sık görülen nörogelişimsel bozukluktur (40).

#### Tarihçe

DEHB' ye benzer bir bozukluk ilk olarak, Sir Alexander Crichton tarafından 1798'de tanımlanmış ancak Crichton, açıklamalarında hiperaktivite belirtilerinden bahsetmemiş ve DEHB'nin mevcut klinik görünümünü de tamamen yansıtmamıştır (41). Dr. Henrich Hoffman tarafından 1846 yılında yazılan "*The Story of Fidgety Philip (Kıvrırdak Philip)*" hikayesinde de dikkat eksikliği, hiperaktivite ve impulsivite belirtileri gösteren bir çocuk ve ebeveynlerinin tepkileri anlatılmıştır. Sir George Frederic Still tarafından kaleme alınan ve 1902 yılında yayınlanan makale, DEHB ile ilgili ilk tıbbi yayım olarak görülmekte; makalede dikkati sürdürmede güçlük, aşırı hareketlilik, saldırganlık, karşı gelme davranışı gibi belirtiler tanımlanmaktadır (42).

1917-1928 yılları arasında olan ensefalit epidemisinde yaklaşık 20 milyon kişi etkilenmiş ve ensefalit epidemisi sonrası hayatta kalan çocukların bir kısmında belirgin kişilik değişiklikleri, emosyonel instabilite, kognitif defisitler, öğrenme güçlükleri, motor kontrolde zayıflık, aşırı hareketlilik, dikkati sürdürmekte güçlük ve irritabilite gözlenmiş ve bu tablo "*postensefalitik davranış bozukluğu*" olarak isimlendirilmiştir (43).

Ensefalit epidemisinden etkilenen çocukların çoğu günümüzde geçerli olan DEHB kriterlerini karşılamasa da, "*postensefalitik davranış bozukluğu*" çocuklarda hiperaktivite konusunda merak uyandırmıştır (44). 1947'de Strauss ve Lehtinen

tarafından "*beyin hasarlı çocuk*" kavramı ortaya atılmış ancak beyin hasarına yönelik yeterli kanıt bulunamamıştır, 1950'lerde "*minimal beyin hasarı*", 1960'larda ise "*minimal beyin disfonksiyonu*" terimleri kullanılmıştır (42).

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) sınıflaması içinde DEHB tanısına ilişkin ilk tanımlamalar 1968'deki DSM-II'de yapılmıştır ve "*Çocukluktaki Hiperkinetik Reaksiyon*" terimi kullanılmıştır. Bozukluk 1980'de yayımlanan DSM-III'te ise yeniden adlandırılmış ve bozukluğun adı "*Dikkat Eksikliği Bozukluğu*" olarak değiştirilmiştir. Dikkat Eksikliği Bozukluğu (DEB) hiperaktiviteli ve hiperaktivitesiz olarak ikiye ayrılmış, temel belirtiler ise dikkatsizlik, ataklık ve huzursuzluk olarak belirtilmiştir. 1987'de ise DSM-III-R'de bozukluğun ismi, günümüzde de kullanılan "*Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu*" olarak değiştirilmiştir. Dikkatsizlik, dürtüsellik ve hiperaktivite alanlarında 14 belirtili bir liste haline getirilmiş ve bunlardan en az 8 tanesinin olması koşulu aranmıştır (42).

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 sınıflandırılmıştır. 2000 yılında yayımlanan DSM-IV-TR'de bozukluğun adında ve tanı ölçütleri için herhangi bir değişikliğe gidilmemiştir (43).

DEHB; Uluslararası Hastalık Sınıflaması 10. Gözden Geçirme'de (ICD-10) "*Hiperkinetik Sendrom*" olarak hiperaktivite, dürtüsellik, saldırganlık, dikkat eksikliği belirtileri ile tanımlanmıştır (45).

2013 yılında yayımlanan ve halen kullanılmakta olduğumuz DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders 5th ed.) ile DEHB "*Nörogelişimsel Bozukluklar*" başlığı altında sınıflandırılmıştır. DSM-5'te 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 karşılanması tanı için yeterli kabul edilmiştir. DSM-IV 'te tanımlanan üç alt tipte ise değişikliğe gidilmemiş "*alt tip*" yerine "*görünüm*" ifadesi kullanılmıştır. Semptomların DSM-IV'te yer alan 7 yaşından önce başlaması gerekliliği, 12 yaşından önce başlaması gerektiği şeklinde değiştirilmiş ve "*Yaygın Gelişimsel Bozukluklar*" dışlama ölçütlerinden kaldırılmıştır (45).

## **Epidemiyoloji**

DEHB, çocukluk çağında oldukça yaygın görülen bir nörogelişimsel bozukluktur (46). DEHB prevalansına ilişkin birçok veri bulunmakta ve okul çağındaki çocuk ve ergenlerde DEHB sıklığı için %0,2 ile 34 arasında geniş bir aralıkta sonuç bildirilmektedir. DEHB prevalansına ilişkin yapılan çalışmalarda sonuçlar, kullanılan tanı kriterleri, ölçüm metodları, örneklemin alındığı yer (okul, toplum ya da genel popülasyon), tanı için bilginin alındığı kaynaklar ve çalışmanın yapıldığı coğrafik bölge gibi nedenlerle farklılık göstermektedir (47).

Thomas ve arkadaşları, dünyanın farklı bölgelerinde DSM-III, DSM III-R ve DSM-IV ile yürütülen 175 epidemiyoloji çalışmasını derlemişler ve metaregresyon analizi sonucunda DEHB'nin dünya genelindeki prevalans oranını %7,2 olarak bulmuşlardır (47). DEHB için ülkemizde yapılmış son dönem prevelans çalışmalarında %8 ile %13,38 arasında değişen sıklık oranları bulunmuştur (3,48,49).

2012 yılında Zorlu ve arkadaşları tarafından Denizli'de yapılan bir çalışmada ilköğretim çağı çocukları için DEHB prevalansının %8 olduğu, bu oranının kızlarda %5,5, erkeklerde de %10,9 olduğu saptanmıştır (48).

Farklı bölge ve ülkelerde yapılan çalışmalarda DEHB görülme sıklığının erkeklerde kızlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (48,50,51). Toplum tabanlı çalışmalarda erkek/kız oranı 1/1 ile 3/1 arasında değişirken, klinik örneklemelerde erkek/kız oranının 9/1 olduğu görülmektedir (51,52).

Erkeklerde hiperaktivite ve impulsivite skorlarının kızlara göre daha yüksek olduğu bildirilmekle birlikte dikkatsizlikle ilgili çalışmalar daha tutarsızdır ve cinsiyet açısından çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur (53-56). DEHB'nin okul öncesi dönemdeki sıklığı ve klinik gidişi ile ilgili çalışmalar artmaktadır. Yapılan bu çalışmalarda okul öncesi DEHB görülme sıklığı %1,9 ile %5,4 oranı arasında değişmektedir (57,58).

Çocukluk çağında görülen DEHB bozukluğunun yarısından fazlasının erişkinlikte devam ettiği gösterilmiştir (59). Erişkinlik dönemi için ise DEHB prevalansının %2,8 ile %3,6 arasında olduğu bildirilmiştir (60). DEHB semptomların ve bunlara bağlı zorlukların yaş ile genellikle azaldığı bildirilse de erişkin yaşamda da DEHB ile ilişkili belirti ve işlevselliği bozan çeşitli zorlukların devam ettiği bilinmektedir (61).

## **Etiyoloji**

DEHB etiyojisinde hem genetik hem çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı düşünülmektedir. Son zamanlardaki çalışmalar DEHB'nin çok sayıda genin işin içinde olduğu poligenik bir bozukluk olduğunu iddia etmektedir (62).

Yüksek genetik kalıtılabilirlik oranına rağmen DEHB riskinin tamamı genetik değildir ve çevresel riskin direk etkisine ek olarak, kalıtımsallık tahminlerinin gen çevre etkileşimi unsurlarını da içerdiği bilinmektedir. DEHB ile ilişkili varyansın %10 ile %40'ında çevresel faktörlerin yer aldığı tahmin edilmektedir (63).

Aşağıda etiyoopatogeneze rolü olduğu düşünülen faktörler özetlenmiştir;

### ***Genetik Nedenler***

DEHB genetik kalıtılabilirliğin yüksek olduğu bir bozukluktur. Yapılan ikiz ve aile çalışmaları tutarlı bir şekilde genetik faktörlerin rolünü %70-80 arasında bildirmektedir (64-67).

Son yıllarda artan ilişkilendirme çalışmaları, özellikle de genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), orta derecede etkilere sahip çoklu genlerin DEHB'ye yakınlık oluşturduğunu göstermektedir (68). Bu bağlamda DEHB ile ilgili genetik çalışmalar bağlantı (linkage) çalışmaları, aday gen ilişkileri çalışmaları (CGAS), genom çapında ilişki çalışmaları (GWAS), gen kopya çalışmaları (CNV) ve ekzon sekanslama çalışmaları gibi çeşitli tekniklerle gerçekleştirilmiştir (69). Bağlantı çalışmalarında yüzden fazla bölge çalışılmış, 22 bölgede anlamlı sonuçlar bildirilmiştir. 6q12 ve 17p11 bölgeleri, 16 kromozom üstündeki alanlar ile DEHB daha ilişkili değerlendirilmiştir (69).

Ayrıca aile çalışmalarında 4q13.2, 5q33.3, 8q11.23, 11q22 ve 17p11 kromozom bölgelerinde bağlantıyı destekleyen kanıtlar bulunmuştur (70). Aday gen çalışmaları, ilk başta DEHB'yi tedavi eden ilaçların dopaminerjik veya noradrenerjik yollarında ilişki bulmayı hedeflediğinden, bu yollardaki "aday genleri" incelemiştir. Sonrasında beyindeki diğer nörotransmitter sistemleri üzerinde çalışma yapılmıştır. Gizer ve arkadaşlarının yaptığı derleme çalışmasında sekiz aday DNA varyantında altı gen DEHB ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermiştir. Bu genler; serotonin taşıyıcı gen (5HTT), dopamin taşıyıcı gen (DAT1), D4 dopamin reseptör geni (DRD4), D5 dopamin reseptör geni (DRD5), serotonin 1B reseptör geni

(HTR1B) ve olarak bilinen bir sinaptik vezikül düzenleyici proteini kodlayan gen (SNAP25)'dir (71). Hem çocuk hem de yetişkin çalışma sonuçlarının meta analizleri, bu genlerin olasılık oranı gücünü 1,5'tan küçük saptamıştır (72).

Genom çapında ilişki çalışmalarında (GWAS) ise nörotransmitter salınımının düzenlenmesi, nörit büyümesi ve akson uzaması ile ilgili rol oynayan genler değerlendirilmiştir (73,74). Bu çalışmalarda DEHB ile güçlü bir ilişki bulunamamıştır. Sadece SLC9A9 ile zayıf bir bağlantı bulunmuştur. Ancak GWAS çalışmaları, DEHB'nin kalıtımında, her biri çok küçük etkilere sahip birçok ortak varyantın poligenik etkilerinin olduğunu göstermiştir (72).

Gen kopya çalışmaları (CNV) solunum elektronu taşınması, organonitrojen bileşiği katabolik süreci, transmembran taşıyıcı aktivitesi, karbohidrat türevlerinin yıkılma süreci, ligand-kapılı iyon kanalı aktivitesi, metiltransferaz aktivitesi, transmembran taşınması ve iyon kapılı kanal aktivitesini içeren şekilde yapılmıştır. Çalışmaların az bir kısmında CNV ile DEHB arasında ilişki bulunmuştur. DEHB örneğinde duplikasyonlar ve delesyonlar fazla olarak gösterilirken sadece duplikasyonlarda bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu duplikasyonlarda DEHB'ye özgü değil, şizofreni ve otizm gibi bozukluklarda görülebilmektedir (72,75).

### ***Yapısal Nedenler***

DEHB'yi anlamak için hem yapısal hem de fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmaları görüntüleme tekniklerindeki gelişmelere paralel olacak şekilde artmıştır. Yazında DEHB olan bireylerinin farklı beyinlere sahip olduklarına dair genel kabul oluşturacak şekilde kanıtlar bulunmaktadır. DEHB'deki çalışmalar beyin dikkat, bilişsel kontrol ve çalışma hafızası dâhil olmak üzere çoklu nöral sistemleri içerir (76).

Beynin yapısal farklılıklarını saptamak için yapılan volumetrik analizler, toplam beyin hacminde, prefrontal korteks, bazal gangliyon, serebellum ve parieto-temporal bölgelerde belirgin olmak üzere genel hacim azalmalarını göstermiştir (76,77). Sağ striatumdaki hacim kaybı bu çalışmalarda DEHB'nin merkezi bir özelliği olarak vurgulanmıştır (77). Bu beyin bölgeleri dışında limbik bölgede yer alan; amigdala ve talamusta, nükleus akkümbe ve hipokampus bölgelerinde

hacim azalmaları bildirilmektedir (78). Bu bulgularla birlikte motor alanla ilişkili korteks bölgelerinde normal gelişen çocuklara göre hacim artması olduğunu ileri süren çalışmalar da vardır (79).

Bu kesitsel çalışmalar yanında ileriye dönük beyin izlem çalışmaları DEHB’de nörogelişimsel anormalliklerin saptanmasını sağlamıştır. Bu çalışmaların birinde Shaw ve arkadaşları normal gelişmekte olan çocuklar ile DEHB tanısı olan çocukların korteks kalınlıklarını karşılaştırmış ve DEHB olgularında maksimum kortikal kalınlığa ulaşma süresinin kontrollere göre üç yıl daha geç olduğu, dolayısıyla DEHB tanısı olan çocuklarda kortikal gelişimin geciktiği belirlenmiştir. Bu gecikme, hem kortikal kalınlık hem de yüzey alanı için geçerli bulunmuş ve motor ve dikkat planlaması dâhil olmak üzere bilişsel süreçleri kontrol eden “yönetici” kortikal bölgelerde en belirgin şekilde saptanmıştır (80).

Bu yapısal çalışmaların yanında DEHB’de nöral devrelerin işlevini değerlendirmek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Rubia ve arkadaşları tarafından yapılan kapsamlı bir derlemede fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarda; DEHB’de zamanlama görevlerinde sol inferior frontal korteks, sol inferior parietal lob, sağ lateral serebellumda, motor yanıt inhibisyon görevlerinde sensorimotor alanda, girişim inhibisyon görevlerinde sol anterior singulat kortekste ve ödülde ventral striatumda anomalilerin bulunduğunu belirtmektedir (81).

İstirahat halindeki fonksiyonel bağlantıların incelendiği çalışmalarda, DEHB olgularının, prekuneus korteks, posterior singulat, medial prefrontal, lateral parietal ve inferior parietal kortekslerinde “default mode network” (DMN) devrelerinde daha zayıf nöronal bağlantıların olduğu belirlenmiştir (82,83).

DEHB’li olguların beyin beyaz cevher bütünlüğünde de yaygın anormallikler görülmektedir. Sağ frontal lobda, bilateral internal kapsülde ve sol serebellumda bölgelerinde beyaz maddedeki anormallikler ortak olarak ortaya çıkmaktadır. Beyaz cevher anormallikleri fronto-striatal-serebellar defisitlerle uyumludur (84).

### ***Nörokimyasal Nedenler***

DEHB'nin nörobiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamakla birlikte psikofarmakoloji ve beyin görüntüleme çalışmaları dopaminerjik ve noradrenerjik sistemlerdeki dengesizliklerin DEHB etiyojisi ile ilişkisini göstermiştir (85).



Prefrontal devre fonksiyonunu düzenleyen Noradrenalin (NA) ve dopamin (DA) çalışma belleği ve dikkat gibi işlevlerde anahtar rol oynarlar. Hem NA hem de DA; sinaptik iletim, hücre içi sinyalizasyon ve nöronal entegrasyon üzerinde birlikte ya da ayrı etkiler yaparak, prefrontal fonksiyonların yürütülmesi için kritik öneme sahiptir (86). Bu iki nörotransmitter aynı zamanda DEHB olgularında bozuk olduğu bildirilen fronto-striato-serebellar devrenin nöromodülasyonunda kritik rol oynar (87). DEHB tedavisinde kullanılan ilaçların beyindeki noradrenalin ve dopamin düzeylerini arttırarak etki göstermesi her iki sistemde de bozukluk olabileceği görüşünü desteklemektedir (88).

Yapılan çalışmalarda DEHB olan bireylerde dopamin, dopamin transporter (DAT), dopamin 2 reseptörü (DRD2), dopamin reseptör 2 /dopamin reseptör 3 oranı, dopamin reseptör 4 (DRD4) yoğunluğu farklılıkları bildirilmiştir (89,90).

Noradrenalin ise postsinaptik alfa 2A reseptörleri ile prefrontal kortekste olumlu etkinlik gösterirken alfa 1A reseptörlerinin uyarılması bozucu etki göstermektedir. Alfa-2A reseptörünün uyarılması, prefrontal kortekste dikkat, davranış ve duygu düzenlenmesinde etkilidir (91). DEHB tedavisinde kullanılan alfa-2A agonistleri de etkilerini, prefrontal kortekste dikkat ve davranış regülasyonunu arttırarak göstermektedirler (92). Ayrıca NA transportu ile ilişkili ve Adrenerjik 2A reseptörü ile ilişkili genlerin bozuk varyantları DEHB ile ilişkili bulunmuştur (93).

Merkezinde katekolaminerjik nörotransmitterler yer alsa da tedaviye tam yanıt alınamayan vakalar dikkati diğer nörotransmitter sistemlerine de çevirmiştir. Nöro-anatomik incelemeler, orbitofrontal-striatal devreden serotoninin, DEHB'de hiperaktivite ve dürtüsellik davranışsal alanlarını düzenleyebileceğini düşündürmektedir. DEHB hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, 5-HT ve dopaminerjik nörotransmisyon arasındaki yakın etkileşimi göstermektedir. Bununla birlikte, seçici serotonin geri alım inhibitörleri, aynı zamanda 5-HT sistemi üzerinde hareket eden uyarıcı olmayan ilaçlar olarak klinik olarak etkilidir (94).

DEHB olan bireylerin beyin görüntüleme çalışmalarında prefrontal korteks (PFC) ve striatumda artan glutamat/glutamin oranları saptanması, psikostimulanların da PFC nöronlarındaki glutamat reseptörlerini hedef aldığını göstermesi, hayvan modellerinde glutamat reseptörlerine etki eden ilaçları DEHB benzeri belirtileri düzeltmesi DEHB'de glutamat sisteminin de etkilendiğini düşündürmektedir (95-97).

Glutamat ve GABA arasındaki denge frontostriatal devrelerde düzgün beyin gelişimi ve işleyişi için gereklidir. DEHB'de MRS çalışmalarında GABA seviyelerinde azalma bildirilmektedir (98,99).

### ***Nörofizyolojik Çalışmalar***

DEHB olan çocukların elektroensefalografik (EEG) değerlendirmelerinde EEG anormallikleri %15,4 ve %26,1 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir (100,101). Bu epileptiform aktivitenin nöronal gelişim ve fonksiyonu etkileyerek davranışsal ve bilişsel bozukluklara yol açabileceği düşünülmektedir (102). Sağlıklı katılımcılara göre, teta frekans bandında ve teta/beta oranındaki gücün DEHB'de arttığı gösterilmiştir (103,104).

Bu bulguların tutarlı şekilde saptanması bu bulguların biyomarker olarak kullanılabilirliğini düşündürmüştür. DEHB hastalarını tanımlamak için Elektro Ensefalo Grafi (EEG), EEG teta/beta gücü oranı ve EEG frontal beta gücünün yeterliliğini değerlendiren çalışmalarda, 185 katılımcının 166'sını doğru bir şekilde tanımlamıştır. Çalışmalar EEG frontal beta gücü ve teta/beta güç oranının kombinasyonunun nispeten yüksek bir duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğunu göstermiş ancak klinik değerlendirme ile birlikte kullanılmasının uygun olacağı belirtilmiştir (105).

### ***Çevresel Nedenler***

Özellikle kurşun (Pb), civa (Hg) ve kadmiyum (Cd) gibi toksik maddelerin DEHB riskine katkıda bulunduğu bildirilmiştir (60,106). Goodlad ve ark. Pb maruziyetinin sadece dikkatsizlik ve hiperaktivite / dürtüsellik belirtileriyle değil, çocuk ve ergenlerin zekâ düzeyi ile de küçük etki boyutunda olsa da ilişkili olduğunu bulmuştur (107). Mangenezin saç örneklerinde DEHB'li bireylerde kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde saptandığı anlaşılmıştır (108).

DEHB ve besin öğeleri arasındaki ilişkiye ilişkin araştırmalar tutarsız sonuçlar vermiştir (109). Bu nedenle, DEHB tedavisine yönelik diyetel bir yaklaşım, kapsamlı bir kanıt tabanı olmadığı için hâlâ tartışmalı olarak kabul edilmektedir (110).

Bazı çalışmalar, DEHB ile yaygın sağlıksız beslenme kalıplarını (yani, doymuş yağ ve rafine şekerlerden yüksek, meyve ve sebzelerden düşük beslenme) ilişkili bulmuşlardır (111). Yapay gıda renklendiricilerinin çocuklarda davranışları etkileyebileceğine dair bazı kanıtlar vardır, ancak bu etki DEHB'li çocuklar için özel değildir. Birkaç çalışma, DEHB olan çocukların çinko yetersizliklerinin takviye edildiğinde bundan yarar görebileceğini düşündürmektedir (112).

Bir meta-analiz çalışması, kontrollere göre DEHB'de düşük düzeyde n-3 yağ asitleri bulunduğunu göstermiş, DEHB belirtilerini iyileştirmek için n-3 desteği küçük etki boyutunda bulunmuştur (113). Beslenme ile ilgili olarak ayrıca sağlıklı çocuklara oranla DEHB'li bireylerde çinko ve demir açısından eksiklikler saptanmıştır (114,115).

### ***Diğer Nedenler***

Çalışmalar, gebelik sırasında annenin madde kullanımı, alkol alımı ve hamilelik sırasında stres, intrauterin gelişme geriliği, prematürite, düşük doğum ağırlığı ve diğer hamilelik, doğum ve doğum sonrası komplikasyonları gibi DEHB ile ilişkili olduğu düşünülen çok sayıda prenatal risk faktörü belirlemiştir (116,117). Bu değerlendirmelerde, ilişki gösterilmesine rağmen, prenatal risk faktörleri ile daha sonra gelişen DEHB arasında gerçekte nedensel bir ilişki olduğu fikrini destekleyen kanıtlar yetersizdir (118).

Anne yaşının DEHB ile ilişkisini inceleyen çalışmalar tutarsızdır. Anne depresyonu, stres, evlilik sorunları, yaşam olayları gibi maternal strese yol açan durumlarla DEHB arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır (116).

Yine postnatal dönemde çevresel faktörler, neonatal hipoksi ya da anoksi ve beyin hasarı da DEHB ya da DEHB düşündürecek belirtilere neden olabilir (119,120). Yapılan çalışmalarda alkol ve çevresel nikotine prenatal dönemde maruz kalmanın DEHB riskini artırdığı bulunmuştur (121).

Düşük sosyoekonomik düzey, maternal psikopatoloji ve paternal DEHB semptomları ve suça yatkınlık gibi psikososyal etkenlerin de DEHB ilişkili olduğu saptanmıştır (122-124)

Bazı viral ensefalitler, anemi, kardiyak hastalıklar, epilepsi, otoimmün bozukluklar ve metabolik bozuklukların da DEHB bulgularını ortaya çıkarabildiği belirtilmektedir (125,126).

### **Klinik Özellikler**

DEHB çocukluk döneminde hiperaktivite, impulsivite ve/veya dikkatsizlik gibi belirtilerle kendini gösteren bir bozukluktur. Belirtiler bireyin normal gelişimsel düzeyi veya yaşı göz önüne alındığında beklenildiğinden fazla ya da uygunsuz düzeyde bulunur ve bu durum bilişsel, akademik, davranışsal, duygusal ve sosyal işlevselliği etkilemektedir (42,127).

Dikkatsizlik, bireyin bir göreve başlamasını, bir göreve girmeyi ve bir görevi tamamlamayı zorlaştıran davranışsal kalıba atıfta bulunur. Dikkatsiz çocuklar, görevleri ve etkinlikleri organize etmek, ilgili zamanı ve konuşulana dinlemek, eylem planlamak veya yürütmede güçlükler yaşar. Dikkatsizlik ayrıca dikkatin çabuk dağılması, unutkanlık, sık sık nesnelere kaybetmek ya da nesnelere yerini hatırlamada zorunla birlikte bulunur. Ergenlerde ve yetişkinlerde çarpık zaman algısını gözlemlemek yaygındır; DEHB'li bireyler genellikle önemli görevlerle ilgili olarak bile zamanı yönetemez ve erteleme eğilimi gösterir. Yine yönergeleri izlemeyle ilgili zorluklar çekerler. Öğretmenleri söz konusu çocukların genellikle dersi dinlemeyip hayale daldıklarından, eşyalarını kaybettiklerinden, unutkan ve dağınık olmalarından şikâyetçidirler (128).

DEHB'nin hiperaktivite bileşeni, sürekli hareket halinde olma, uygun olmayan yerlerde sürekli hareket halinde olma, uzun süre oturamama, kıpır kıpır olma, uygun olmayan yerlerde koşuşturma, ayak el vurmaya ve aşırı konuşmayı kapsar; yetişkinlik döneminde yerini daha aşırı huzursuzluk, tez canlılık, hareketliliğiyle başkalarını yorma hali alır. Dürtüsellik bileşeni ise o anda ödülü elde etme isteği ya da doyumunu ertelememeyi anlatır. Dürtüsel davranışlar söz kesme gibi aşırı toplumsal gericilik ve sonuçlarını düşünmeden önemli kararlar verme şeklinde kendini gösterebilir (45).

Okul öncesi dönemlerde hiperaktivite, dürtüsellik ve dikkatsizlik, bu yaş grubunda döneme özgü normal davranışlardan olabileceği için DEHB değerlendirmesi özellikle zordur; çok şiddetli, yaygın ve işlev bozukluğuna neden

olduğunda anormal kabul edilebilirler (129). Okul öncesi dönemde DEHB tanılı çocuklarda hiperaktivite ve impulsivite belirtileri daha sık görüldüğü belirtilmekle birlikte, kognitif bozuklukların gelecekteki DEHB semptomlarını öngördüğü de bildirilmektedir (130).

Okul yıllarında DEHB'si olan çocuklar, kötü okul performansı ve dikkat sorunları ile okul öncesi çocuklardan daha kolay tanımlanır. Hiperaktivite ergenlik döneminde azalma veya öznel iç huzursuzluk duygularına dönüşme eğilimindedir (128).

Ergenlik döneminde DEHB tanılı olgular, DEHB'si olmayan çocuklara göre daha yüksek oranlarda antisosyal davranışlar göstermekte, suça karışmakta ve madde kullanım problemleri yaşamaktadırlar (131). Yine ergenlik döneminde düşük benlik saygısı, kötü akademik performans ve kişilerarası ilişkilerde sorunlar tabloya eşlik edebilir (132).

### **Tanı Ölçütleri**

DEHB için güncel tanı ölçütleri DSM-5 (45)ve ICD-10 (133) 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 düşmanlık tutumunun ya da verilen görevleri anlayamamanın bir dışavurumu değildir. Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde (17 yaşında ve daha büyük olanlarda) en az beş belirti olması gerekir.

- a. Çoğu kez, kıpırdanır ya da ellerini ya da ayaklarını vurur ya da oturduğu yerde kıvrınır.
  - b. Çoğu kez, oturmasının beklendiği durumlarda oturduğu yerden kalkar.
  - c. Çoğu kez, uygunsuz ortamlarda, ortalıkta koşturur durur ya da bir yere tırmanır. (Not: Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, kendini huzursuz hissetmekle sınırlı olabilir.)
  - d. Çoğu kez, boş zaman etkinliklerine sessiz bir biçimde katılamaz ya da sessiz bir biçimde oyun oynayamaz.
  - e. Çoğu kez, “her an hareket halindedir”, “kıçına bir motor takılmış” gibi davranır.
  - f. Çoğu kez aşırı konuşur.
  - g. Çoğu kez, sorulan soru tamamlanmadan yanıtını 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 bildirim yeterli değildir.
2. Ev ya da okul dışında bir ortamda (örn. klinik veya laboratuvar) aşırı hareketlilik, işleri bitirmeden bırakma ya da etkinliklerde sürekliliğin olmamasının anormal düzeyde gözlenmesi.
3. Dikkate ilişkin psikometrik test performansında belirgin yetersizliğin olması.

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

G5 Başlangıç yedi yaştan öncedir.

G6 Süre en az altı aydır.

G7 IQ 50'nin üzerindedir.

### **Değerlendirme**

Tam bir değerlendirme için klinik görüşme, tıbbi değerlendirme ve bunların yanında anne-baba ile öğretmenlere değerlendirme ölçeklerinin uygulanması gereklidir. Okul ortamında yapılan doğrudan gözlem, olgunun bilişsel, nöropsikolojik, gelişimsel ve eğitsel becerilerinin değerlendirmesi için gerekebilir.

Klinik değerlendirme kilit özelliklerin sistematik bir şekilde araştırılması amacıyla, genellikle yarı-yapılandırılmış formatta yapılır. Klinik görüşmede temel amaç sorunları ve öyküyü detaylandırmak, aile, sağlık, sosyal, eğitsel ve demografik bilgileri toplamaktır. Ayrıca hasta ve ailesinin sorunlarla baş etmek için o zamana kadar kullandığı yöntemleri, sorunların çocuk ve aileye etkilerini ortaya koyabilmek de fayda sağlayacaktır. Değerlendirilmesi gereken önemli noktalar;

- Çekirdek belirtilerin (dikkatsizlik, aşırı hareketlilik ve impulsivite) varlığı,
- Çekirdek belirtiler ve bunlara eşlik eden belirtilerin şiddeti ve yaygınlığı,
- Belirtilerin başlangıcı ve gelişimi

- Bu belirtilerin benzer gelişim düzeyindeki bireylerle karşılaştırıldığında uygunsuzluğu,

- Belirtilerin süresi

- Ev, okul ya da iş, diğer sosyal ortamlar gibi birden fazla ortamda zorlukların olması

- Zorlukların bireyin şimdiki ya da genel gelişimine, psikososyal uyumuna olumsuz etkilerinin olması

- Benzer belirtilere neden olabilecek fiziksel, nörogelişimsel veya diğer ruhsal bozuklukların ayırt edilmesidir.

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

DEHB tanısı koymak için bireyin sadece doğrudan gözlemlenmesi de yeterli değildir. Klinikte değerlendirme yapılırken kısa süre içerisinde belirtiler açıkça gözlenemeyebilir. Bu durum, genelde dikkatsizlik, impulsivite veya hiperaktivite sergileyen hastada tanıyı dışlamaz. Çünkü bazı DEHB'li bireyler kısa süre için davranışlarını kontrol edebilirler veya kendileri için önemli bir etkinlikte bulunurken DEHB belirtileri daha az sergileyebilir. Bu nedenle sadece gözlemsel veriler yerine tam bir değerlendirme ile tanı konması daha uygun olacaktır.

Tanısal değerlendirme sürecinin önemli bileşenlerinden biri de çocuğun okuldaki uyumunun değerlendirilmesidir. Verilen ölçekler aracılığıyla bilgi edinilebilir ayrıca öğretmenlerden çocuğun sosyal ve akademik işlevselliği ile ilgili daha detaylı bilgi de istenebilir.

DEHB benzeri semptomlara yol açacak ya da semptomları taklit edebilecek işitme kaybı, epilepsi, tiroid hastalıkları ve demir eksikliği anemisi gibi daha önceden tanı konmamış bozuklukların araştırılması amacıyla tıbbi değerlendirme yapılması gerekir. DEHB gelişimi açısından riski arttıran prenatal ve perinatal özellikler

araştırılır, eşlik edebilecek fiziksel, nörolojik ve gelişimsel bozukluklar değerlendirilir. Değerlendirme sonucunda DEHB tanısı kesinleşir ve ilaç tedavisi planlanırsa ilaç başlamadan önce boy, kilo, kan basıncı ve nabız değerleri belirlenir. Öğrenme güçlüğü düşündürülen durumlarda psikometrik testler uygulanabilir. Olgunun zekâ düzeyinin belirlenmesi, gelişimsel düzeyine uygun terapi yönteminin belirlenmesi açısından da gereklidir (134).

### **Ayrırcı Tanı**

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

Ayrırcı tanıda; yaygın anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, majör 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, nörofibramatozis, 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 ayrırcı tanısında değerlendirmeye alınmalıdır (135).

### **Eşlik Eden Bozukluklar**

DEHB genellikle klinik değerlendirmeler sırasında ortaya çıkabilecek bir takım diğer psikiyatrik rahatsızlıklar ve fonksiyonel bozukluklarla komorbid bulunabilir. Bazen eşlik eden tanıların belirtileri DEHB semptomlarından daha fazla endişe duyulmasına neden olabilir ve tedavi planlaması sırasında dikkate alınması gerekir. Hem epidemiyolojik hem de klinik çalışmalar, ruhsal bozukluk eşlik etmeyen dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun (DEHB), vakaların sadece %13-32,3'ünde oluştuğunu ve DEHB'li hastaların çoğunun birden fazla komorbid hastalığı olduğunu bulmuşlardır (136,137).

DEHB olan çocuk ve ergenlerde geniş yaş aralığında hem klinik hem epidemiyolojik çalışmalarda en sık görülen eşlik eden tanılar davranım bozukluğu ve karşıt olma karşı gelme bozukluğudur. KOKGB, DEHB'li olguların %25 ile 75'inde görülürken işlevselliği daha çok bozar (138-140).

Davranım bozukluğu DEHB'li olguların yaklaşık 1/3'ünde tanıya eşlik eder. Çalışmalar DEHB olan çocuklarda yerleşik davranış problemleri varlığının tedaviye daha dirençli olma eğilimini desteklediğini göstermektedir (141). Var olan davranım bozukluğu alkol madde kullanım bozukluğu riskini artırmaktadır (142).

DEHB'de depresif bozuklukların sıklığı %10-40 arasında verilmiştir (143,144). Çeşitli çalışmalarda, DEHB ile birlikte bipolar bozuklukların prevalans oranları %0 ile %20 arasında değişmiştir; bu durum kısmen epidemiyolojik ve klinik popülasyonlardaki farklılıklardan ve kısmen de bipolar bozukluk ve tanı kültürü kriterlerindeki farklılıklardan kaynaklanabileceği belirtilmiştir (145).

DEHB olan çocuklarda eş tanı olarak tik bozuklukları veya Tourette Sendromu (TS) görülebilir. TS'li çocukların %60-70'inin DEHB için tanı ölçütlerini de karşılar (146).

DEHB'li olan bireylerde özel öğrenme bozukları eş tanısı %31 ile %45 arasındadır ve her iki bozukluk benzer yakınmalarla başvurabilmektedir (135). Prevalansı normalde %2 ile %5 arasında tahmin edilen gelişimsel motor koordinasyon bozukluğu olan çocukların %50 kadarında DEHB saptanmaktadır (147).

Bu bozuklukların yanında çoğu psikiyatrik bozukluk ile DEHB eş tanısı birlikte görülmektedir. Madde kullanım bozuklukları, otizm spektrum bozuklukları, yeme bozuklukları, travma sonrası stres bozukluğu, bağlanma bozuklukları, yeme bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk, kişilik bozuklukları gibi birçok psikiyatrik bozuklukla birlikte ve uyku sorunları, beyin yaralanmaları, epilepsi gibi medikal sorunlarla eş tanı olarak DEHB görülebilir (148).

## **Tedavi**

DEHB'nin tedavisinde yol gösterici çeşitli kılavuzlar yayınlanmıştır. Bu kılavuzlara göre DEHB tedavisinde ilk ve en önemli basamak DEHB tanısının doğru olarak konulması ve sonrasında çocuk ve ailenin detaylı olarak hastalık ve tedavi

hakkında bilgilendirilmesidir. DEHB tedavisinde farmakolojik tedavi ve davranışçı yöntemler, okul temelli girişimler, bakım veren eğitimi gibi farmakolojik olmayan yaklaşımlar veya bu yaklaşımların bileşik şekilde uygulanmaların yapılması tavsiye edilmektedir. Eşlik eden tanı ve aileye yönelik değerlendirmelerin de dikkate alınması gereklidir (134).

Avrupa temelli kılavuzlarda 6 yaş öncesi çocuklarda psikoeğitim, psikoterapi ve ebeveyn eğitimi tavsiye edilmekte, farmakolojik tedavi önerilmemektedir. Altı yaşından büyük çocuklarda grup temelli psikoeğitim, bilişsel davranışçı yöntemler, sosyal beceri eğitimi ve öğretmenlerin davranışsal müdahale eğitimi gibi seçenekler ilk olması gerektiği belirtilmiştir. Bu girişimlerin işe yaramadığı ya da ağır derece belirtilerin olduğu vakalarda onaylanmış ilaç tedavisi multimodal tedavi yaklaşımının bir parçası olarak önerilmektedir (134).

Altı yaşından küçük çocuklar için Amerikan Pediatri Birliği kılavuzunda Avrupa kılavuzlarından farklı olarak psikoterapi ve psikoeğitimin işe yaramadığı işlevselliğin ciddi bozulduğu ağır olgularda metilfedinat reçete edilebileceğini belirtilmektedir. İlaç reçete edilirken yan etkinin en az faydanın en fazla olduğu doza titre edilmesi gerektiği bildirilmektedir (149).

Farmakolojik tedavide; ilk seçenek olarak DEHB tedavisi için onay almış ilaçların kullanılması gerektiği belirtilmiştir. Psikostimülan ilaçlar (dekstroamfetamin, metamfetamin, dekstroamfetamin/amfetamin tuzları, MPH, MPH transdermal sistem, deksmetilfenidat, lisdeksamfetamin), özgün noradrenalin gerilim inhibitörü olan ATX, alfa-2 adrenerjik ajanlar (özellikle uzatılmış guanfasin ve klonidin), antidepresanlar (bupropion, venlafaksin, imipramin, nortriptilin) ve dopaminerjik ajan olan modafinil kullanılabilir (150).

Farmakolojik tedavide en sık kullanılan ilaçlar psikostimülan grubu ilaçlardır (151). Bazı kılavuzlarda eşlik eden psikiyatrik bozukluğu olmayan DEHB tanılı olgularda ilk seçenek ilaç olarak psikostimülanların kullanılması önerilmektedir (152,153). Kanada DEHB kılavuzuna göre atomoksetin de psikostimülan ilaçlarla birlikte ilk seçenek olarak belirtilmektedir (154).

Amerikan Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Akademisi (AACAP), DEHB'ye eşlik eden anksiyete bozukluğu ya da tik bozukluğu olan veya aktif olarak madde kullanım bozukluğu varsa atomoksetinin ilk seçenek olabileceğini belirtmektedir. Bupropion,

alfa agonistler ve trisiklik antidepresanların da DEHB tedavisinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı bulunmamaktadır (155). Fakat burada, bupropionun üçüncü seçenek tedavi olarak kullanılması önerilmektedir. Ayrıca guanfasin ve ya klonidinin ikinci seçenek olarak ya da tedavide güçlendirme amacıyla tercih edilebileceği veya tik bozukluğu eş tanısı varlığında kullanılabilmesi öne sürülmektedir (154).

DEHB'yi tedavi etmek için ilaç dışı müdahalelerin etkinliği sistematik derlemeler ve meta analizlerde desteklenmektedir (110,156,157). Ancak, bu çalışma sonuçlarını, özellikle çekirdek DEHB semptomları üzerindeki etkisini yorumlamak, randomize olmayan tasarımlar, DEHB dışı örnekler veya DEHB dışı sonuç ölçütleri kullanılan çalışmalarda içermesi nedeniyle karmaşıklaşmaktadır. Ayrıca, etkililik tahminleri kör olmayan bireyler tarafından değerlendirildiği için düşüktür (158).

Barke ve arkadaşlarının yaptığı sistematik derleme çalışmasında serbest yağ asidi takviyesinin, körleştirilmiş değerlendirmelerde bile DEHB semptomlarında küçük ama anlamlı azalmalar yaptığını saptamıştır. Suni gıda renk vericilerinin diyetten dışlanması, genellikle gıda duyarlılığı olan bireylerde etki yaratmıştır. Davranışsal müdahaleler, nörofeedback, bilişsel eğitim ve kısıtlı eliminasyon diyetlerinin temel DEHB semptomlarını tedavi ettiğini ileri sürmek için kör değerlendirmelerden elde edilecek için daha iyi kanıtların gerekli olduğu belirtilmiştir (110).

### **Uyku ve DEHB**

DEHB tanısı olan çocukların uyku problemlerinin varlığı çok sayıda çalışma ile ortaya koyulmuştur (159-161).

1950'lerde Laufer ve Denhoff "Aileler hiperkinetik çocukların gece problemleri ile ilgili çok umutsuz olduklarından, bu sorunlar gündüz problemlerinin gölgesi altında kalmaktadır" şeklinde yorumlamada bulunmuşlardır (162). Wender, 1973'te "minimal beyin disfonksiyonu" (günümüzde DEHB için tanımlanmış bir takım özellikleri gösteren çocuklar için kullanılan eski bir tanımlama)' olan çocuklarda, uykuya dalma ve uykuyu devam ettirme güçlükleri ve erken uyanma gibi uyku bozukluklarının sıklığının daha fazla olduğunu bildirmiştir (163).

Yapılan bir çalışmada DEHB nedeniyle başvuran ve tedavi edilen olguların %50-75' inde uyku şikayetleri olduğu gözlenmiştir (164). Uyku ve DEHB arasındaki

ilişki üzerine de yapılan bir genetik çalışmada, katekol-O-metiltransferaz geninin fonksiyonel bir polimorfizminin, zayıf uyku sürekliliği riskini DEHB'li bireylerde artırdığını ileri sürmektedir (165).

DEHB ve uyku sorunlarının benzer gen-çevre etkileşimi nedeniyle olabileceğini düşündüren bir çalışmada; DEHB olan çocukların uyku süreleri kontrol grubu ile farklı bulunmazken, yatmaya direnç, gece uyanmaları, uykuda solunum bozukluğu ve gündüz uykululukları daha fazla bulunmuştur. Uyku problemleri ile DEHB arasında ilişki toplum temelli örneklemelerde de belgelenmiştir (166,167).

DEHB ve uyku problemleri arasındaki çift yönlü ilişki olduğu ileri sürülmektedir. Uyku problemlerinin DEHB'nin potansiyel erken yordayıcıları olduğu belirtilmiştir. Uyku yoksunluğu, uykuda solunum bozukluğu ve sirkadiyen ritim bozuklukları, DEHB benzeri semptomları indükler. DEHB olan bireylerde uyku problemlerinin uzun dönem sonuçları obezite, zayıf akademik performans ve bozulmuş ebeveyn-çocuk etkileşimlerini içerir. Uyku sorunlarına erken müdahale, DEHB'nin bu zararlı sonuçlarını önlemek için önerilir (168).

DEHB tedavisinde kullanılan ilaçların uyku üzerine olumsuz etkisi mevcuttur. Tedavi alan olgularda uyku sorunları ele alınırken bu hususta dikkate alınmalıdır (169,170).

Uyku/uyanıklık bozukluklarının DEHB'de yüksek sıklıkta görülmesinin nedeni olarak; uyku/uyanıklık döngüsü ile dikkat ve davranışın düzenlenmesine katılan beyin sistemleri arasında yakın bir bağlantı olabileceği hipotezi ileri sürülmüştür (171). Uyku aynı zamanda beyin matürasyonunu göstermektedir, DEHB de ise beyin matürasyonunda gecikme vardır DEHB deki uyku sorunları bu maturasyonel gecikme nedeniyle de olabilir (172).

DEHB tanısı olan çocuklarda uyku problemleri ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunluğunda, uyku özellikleri subjektif anne-baba anketi ölçümleriyle değerlendirilirken, sadece birkaç çalışmada, objektif ölçümlerle (polisomnografi ve aktigrafi) değerlendirme bulunmaktadır. Ancak, DEHB'de uykuyu, objektif ve subjektif ölçümlerle araştıran bu çalışmalarda, uyku özellikleri açısından çelişkili sonuçlar da bulunmaktadır (172).

## OREKSİNLER

### Oreksinler ve Fonksiyonları

Oreksinler, birbirinden bağımsız olarak çalışan iki farklı grup tarafından ilk olarak 1998 yılında tanımlanmıştır. Sakurai, Yanagisawa ve ark. bu peptidleri orexin-A ve B olarak isimlendirmişlerdir; çünkü bu maddelerin beslenmeyi teşvik ettiklerini düşünmüşlerdir. (Oreksin terimi, Yunanca iştah kelimesi olan orexis'ten gelmektedir). De Lecea ve Sutcliffe tarafından yönetilen ekip ise hipotalamusta üretildikleri ve inkretin peptid ailesi ile bazı benzerliklere sahip oldukları için peptidleri hipokretin-1 ve -2 olarak adlandırdılar (173,174).

Oreksin A (OXA) ve -B (OXB) preproreksinin bölünmesinden elde edilir. İnsanda preprooreksin geni 17q21 kromozom bölgesine yerleşmiştir (175). Oreksin A, iki disülfid köprüsüne sahip 33 amino asitten oluşur ve oreksin B 28 amino asitlik bir doğrusal peptiddir (176). Peptitler yoğun çekirdek veziküller şeklinde paketlenir ve sinaptik aralığa serbest olarak bırakılır (174).

Perifer dokularda esas fizyolojik etkiyi ise OXA göstermektedir (21). OXA'nın, fizyolojik stabilitesi ve yağda çözünürlüğü OXB'ye göre daha yüksektir. Ayrıca oreksin A yüksek lipofilik özelliği nedeni ile de kan-beyin bariyerini geçmektedir (22).

Oreksin peptidleri, hipotalamustaki forniksi çevreleyen ve lateral hipotalamus boyunca uzanan bir dizi nöron tarafından üretilir. Ratlar 3000 ve insan beyni 50.000 civarında oreksin üreten nöron içerir (177).

Oreksin nöronlarının birçok beyin bölgesine yaygın projeksiyonları vardır (178). En geniş projeksiyonların bazıları, lokus seruleusun noradrenerjik nöronları, tuberomamililer nükleusun histaminerjik nöronları raphe çekirdeğindeki serotonerjik nöronlar ve ventral tegmental alandaki dopaminerjik nöronlardır. Bu alanlar uyarılma ve motivasyonu düzenleyen nükleuslardır. Oreksin nöronları ayrıca bazal ön beyinde kolinerjik ve nonkolinerjik nöronları innerve eder ve doğrudan kortekse doğru ilerler. Bu projeksiyonlar yoluyla, oreksin sisteminin uyarılması çeşitli yönlerle ilgili birçok nöral sistemin aktivasyonunu koordine ediyor gibi görünmektedir (178,179).



Oreksin A en fazla paraventricüler nükleus, arkuat nükleus ve dorsomedial hipotalamik nükleus gibi yapılarda eksprese edilirken, oreksin B, oreksin A'ya göre hipotalamik yapılarda daha az eksprese edilmektedir (180).

Oreksin aktivitesi spesifik reseptörleri (OX1R, OX2R) ile modüle edilir. OX1R'e oreksin A, B'ye göre daha yüksek afinite ile bağlanır ve G-protein sınıfı boyunca, hücre içi kalsiyum konsantrasyonunda bir artışa yol açan bir kaskadı aktive eden sinyaller iletir. Aksine, OX2R, muhtemelen bir G inhibitör protein sınıfı ile ilişkili olan benzer afinitelere sahip olan iki alt-tipe bağlanır (181).

OX1R reseptörleri prefrontal ve infralimbik korteks (IL), hipokampus, amigdala, stria terminalis yatak nükleusu, paraventricüler nükleus, anterior hipotalamus, dorsal rafe (DR), ventral tegmental alan (VTA), lokus seruleus ve laterodorsal tegmental nükleus, pedunculo pontin nükleus (PPT) gibi beyin bölgelerinde bulunmaktadır (182,183).

OX2R reseptörleri ise; amigdala, dorsomedial hipotalamik nükleus (DMH), paraventricüler nükleus (PVN), lateral hipotalamik alan (LHA), paraventricüler traktus, ventral tegmental alan, laterodorsal tegmental nükleus, pedunculo pontin nükleus, hipokampus ve medial septal nükleusta dağılmıştır (183).

Bu beyin bölgeleri ve işlevlerine bakıldığında OX1R ekspresyonu serotonerjik nöronların önemli merkezi olan rafe nükleusu ve noradrenerjik nöronların önemli merkezi olan lokus seruleus gibi beyin bölgelerinde olmaktadır. OX2R mRNA'sı ise beyindeki ödül sistemi ve dopamin salınımıyla ilişkili olan nükleus akkumbenste ve hafıza-dikkat gibi işlevlerle ilişkili olan bazal ön beyin yapılarında eksprese olmaktadır (183,184).

Oreksin reseptörleri SSS dışında akciğer, tiroid bezi, adipoz doku, mide, bağırsak, pankreas, adrenal bez, böbrek, karaciğer, kas dokusu, testis gibi periferik dokularda da bulunmaktadır (21,185).

Oreksin nöronlarının nöromodülasyonunda birçok nörotransmitter ve peptid yer almaktadır. GABA, noradrenalin, serotonin ve dopamin oreksin nöronlarını inhibe ederken, glutamat ve glutamat agonistleri aktive etmektedir (186). Kolesistokinin, nörotensin, oksitosin ve vazopressin, adenosin ve CO<sub>2</sub> konsantrasyonlarının modülasyonu ile oreksin nöron aktivitesini artırır (187,188).

İnsanlarda ve hayvanlarda görülen narkolepsinin oreksinle ilişkili olduğunun belirlenmesiyle oreksin sisteminin uyanıklık durumunun sürdürülmesi için çok önemli olduğu anlaşılmıştır (189,190).

Narkolepside oreksin içeren nöronların kaybı olur. Lokus seruleus, rafe çekirdekleri ve tuberomamillar nükleus gibi aminerjik çekirdekler harekete geçemediği için uyanıklık sırasında, uyanıklık durumunun sürdürülmesi ve uykuya uygun olmayan geçişlerin, özellikle de REM uyku fazlarının önlenmesi mümkün olmaz (191,192).

Yapılan çalışmalar oreksin nöronlarının uyanıklık sırasında aktive olduğu, uyku sırasında inhibe olduğunu göstermektedir. Oreksin nöronları uyku ve uyanıklığa etkisini beyin sapında monoaminerjik ve kolinerjik çekirdekleri düzenleyerek göstermektedir. Hem oreksin 1 hem de oreksin 2 reseptörleri uyku ve uyanıklığın düzenlenmesinde rol oynarlar (193). Uyku bozukluklarının ilişkili olduğu kognitif bozukluklar ve davranış sorunlarıyla oreksin sisteminin bağlantılı olabileceği önerilmiştir (194,195).

Oreksin sistemi beslenme davranışları ve enerji homeostazında da anahtar rol oynuyor gözükmektedir. Ventromedial hipotalamus, lateral hipotalamus, perifornikal ve arkuat çekirdek gibi beslenmenin düzenlenmesiyle ilişkili alanlarda oreksinlerin bulunması, yiyecek alımı ve enerji dengesinde oreksinlerin rolü olduğunu düşündüren bulgulardan biridir (196,197). Rat ve zebra balıklarında yapılan bazı çalışmalarda lateral hipotalamusa oreksin enjekte edilmesi ile beyinlerinde, beslenmeyi düzenleyen nöronların aktive olduğu ve beslenmenin uyarıldığı saptanmıştır (198,199). Bununla birlikte oreksin nöronları beslenme ile ilgili glukoz seviyesi ve çeşitli hormonlara yanıt vermektedir. Yüksek ekstraselüler glukoz ve leptin konsantrasyonu, oreksin nöronlarının belirgin hiperpolarizasyonunu indükler. Tersine, azalmış glukoz konsantrasyonu, grelin ve aminoasitlerin bir karışımı depolarizasyona neden olur (200, 201).

Besin alımını uyaran bir peptid olan nöropeptid Y (NPY)'nin nöronları ve oreksin nöronları arasında LHA içerisinde bağlantılar olduğu saptanmıştır (202). Elektrofizyolojik çalışmalar oreksinin NPY nöronlarını aktive ettiğini ve proopiomelanocortin (POMC) nöronlarını inhibe ettiğini göstermiştir. Ayrıca besin alımındaki oreksin A kaynaklı artış, bir NPY-Y1 reseptör antagonistinin

uygulanmasıyla kısmen önlenmiştir. Bu bulgulardan yola çıkarak oreksinin gıda alımının NPY nöronlarının aktivasyonu ile de etkilendiği düşünülmektedir (203,204).

Oreksin sadece beslenme ile ilgili merkezi sistemleri değil ayrıca kas sempatik sinirleri ve  $\beta$ 2-adrenerjik sinyalleme aktif ederek kas glukoz metabolizmasını düzenleyerek periferik etkilerde gösterir (205). Ratlarda oreksin A'nın oreksin B'ye göre daha fazla, anjiyotensin II'den ise daha az etki göstererek su alımını arttırdıkları dolayısı ile susama ve sıvı kontrolü üzerine etkisi olduğu gösterilmiştir (206). Oreksin sisteminin beslenme ile ilgili bu yoğun etkileri nedeniyle obezite gibi beslenme bozukluklarında katkısının olduğu düşünülmektedir (207).

### **Psikiyatrik Bozukluklar ve Oreksinler**

Oreksin sisteminin, alkol kullanımı ve uyuşturucu bağımlılığı ile ilişkisi olduğu, davranışsal koşullar altında motivasyonel aktivasyonu koordine etmede önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (208,209). Son dönemde oreksin sisteminin ödül sistemi modülasyonuna odaklanan çalışmalar vardır (210). Oreksin reseptör antagonistlerinin alkol madde kullanım bozukluklarında kullanılması önerilmektedir (211,212).

Hayvan çalışmaları, öğrenme ve hafıza süreçlerinde, sosyal hafızada oreksin sisteminin etkileri olduğunu düşündürmektedir (213-215). Hayvanları ve insanları içeren araştırmalar, fiziksel egzersizin, hipokampal nörojenez ve işlevi artırdığını, bilişsel işlevleri geliştirdiğini ve ruh sağlığına iyi geldiğini göstermektedir. Bu yararlı etkiler, vaskülarizasyonun artması ve büyüme faktörlerinin artması yanında oreksin A düzeylerinin egzersiz ile artmasına bağlanmıştır (216).

Yukarıda belirtildiği gibi oreksin sistemi beyinde uyanıklık, beslenme, ödül sistemi gibi temel devrelerle ilişkilidir. Ayrıca beyindeki temel nörotransmitterler olan dopamin, serotonin, adrenalin ve asetilkolin içeren merkezlerle ilişkisi vardır (178,217).

Bu nedenle psikiyatrik bozukluklarla oreksin sistemi arasındaki ilişki son dönem çalışmalarda ele alınmaya başlamıştır. Oreksin sisteminin disfonksiyonu, narkolepsi, uykusuzluk, anksiyete ve panik bozuklukları, bağımlılık, obezite, ağrı, Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi bir dizi psikiyatrik bozukluk ve nörolojik hastalıkta rol oynamaktadır (218).

Oreksin sisteminin disfonksiyonunun depresyonla ilişkili olduğunu söyleyen çalışmalar vardır (219,220). Depresyon için oluşturulan hayvan modellerinde oreksin transkripsiyon aktivitesinin arttığı, stresle indüklenen depresyon modellerinde oreksin nöronlarında belirgin bir artış olduğu gösterilmiştir (221). Bu çalışmalardan farklı olarak depresyonda hipoaktif oreksin sisteminin yer aldığını gösteren çalışmalar da vardır (222). Majör depresif bozukluğu (MDB) olan intihar girişimi olan olgularda, uyum bozukluğu ya da intihar girişimi olan distimi şikayeti olanlarla karşılaştırıldığında azalmış BOS oreksin düzeyleri gözlenmiştir (223).

İnsanlarda, majör bir depresif dönem sırasında hipersomniye sahip bipolar bozukluk fenotipinin genom çapında bir ilişki çalışması, cadherin-13 ve oreksin-2 reseptör genlerinin bu depresif ataklarda rol oynayabileceğini ortaya koymuştur (224). Oreksin A ve oreksin B'nin farelerde depresyon benzeri davranışlarda belirgin rolleri olduğu görülmektedir, çünkü bu genlerin silinmesi, sırasıyla antidepresan veya pro-depresan benzeri etkiler üretmektedir (225).

Şizofreni olgularında ortalama oreksin A plazma düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksektir. İlginç bir şekilde, şizofreni hastaları bu çalışmada yüksek ve normal oreksin A düzeylerine göre karşılaştırıldığında yüksek oreksin A düzeylerinin daha az negatif ve dezorganize şizofreni semptomlarıyla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (226). Şizofreni olan bireylerde kullanılan antipsikotik tedavi, beyin omurilik sıvısı oreksin A seviyelerini azaltır (227). Ama tersi sonuç bulan çalışmalar da vardır kronik antipsikotik tedavi alan hastaların kontrollere göre daha yüksek oreksin A düzeylerine sahip olduğunu bildirmişlerdir (226). Antipsikotik tedavi alan şizofreni hastalarında, oreksin A'nın metabolik sendrom gelişimine karşı koruyucu bir etkisi olabileceği de öne sürülmüştür (228). Oreksin sisteminin şizofrenideki rolünü anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

James ve arkadaşları, oreksin sistemi ve stresle ilgili bozukluklar hakkında yaptıkları çalışmada oreksinlerin tehdit edici ve uyarıcı uyarılara karşı uygun fizyolojik ve davranışsal tepkilerin koordine edilmesinde rol oynadığı belirtmişlerdir. Akut stresörler, strese duyarlı beyin bölgelerinden gelen direkt uyarılar yoluyla oreksin nöronlarına iletilirler. Oreksin nöronları, karşılıklı ilişkilerle adaptif davranışları kolaylaştırırken, aynı zamanda strese karşı hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksen yanıtını koordine eden hipofizyotropik nöronlara doğrudan projeksiyon

yoluyla stres sistemine etki ederler. Sonuç olarak, oreksin sisteminin hiperaktivitesi, artan motive edici uyarılma ve anksiyete ile ilişkilidir ve panik bozukluğun temel bir özelliği olarak ortaya çıkmaktadır. Anksiyete bozukluklarının tedavisinde oreksin antagonizmasının potansiyeli önemli ölçüde artmıştır (229).

Oreksinin madde bağımlılığında rolü olduğunu düşündüren kanıtlar vardır. Çalışmalarda oreksin sistemi ve ödül merkezi arasındaki ilişkiler, madde arama davranışı ve çeşitli uyuşturucu uyarıcı madde ve alkol kullanım bozuklukları arasında ilişki olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (230-233).

Dikkat regülasyonunda, oreksinler, VTA'daki dopamin nöronları, lokus seruleustaki noradrenerjik nöronlar ve temel ön beyin kolinerjik sistemi dâhil olmak üzere çoklu nöromodülatör sistemlerle etkileşimler yoluyla rol oynama potansiyeline sahiptir (234-236).

Ancak yazında bu konu diğer yukarıda değinilen bozuklar kadar ele alınmamıştır. Yapılmış çok fazla çalışma yoktur. 2008 yılında Cortese ve arkadaşları o günkü bilgilerde yola çıkarak oreksin sistemi ve DEHB arasındaki bağlantılar ile ilgili hipotezler ileri sürmüştür. DEHB tanısı olan hastalarda, perifornikal ve dorsomedial hipotalamik alan gibi uyanıklık kontrolünde yer alan bölgelerde lokalize oreksin nöronlarının hipoaktif, aynı zamanda lateral hipotalamusta lokalize olan ve ödül sisteminde görev alanlarının çok aktif olabileceği belirtilmiştir. Lateral hipotalamusta oreksin sisteminin hiperaktivasyonu nedeniyle beslenme davranışının aşırı stimüle olduğu buna bağlı olarak DEHB'de motor aktivite artışının böyle bir mekanizma nedeni ile ortaya çıkabileceği belirtilmiştir. Yine DEHB tanılı olgularda; OX1R antagonistlerinin anormal yeme davranışı tedavisinde, OX2R agonistlerinin ise uyanıklığı arttırmada kullanılabileceği, oreksin reseptör agonistlerinin dikkat ve hiperaktivite üzerine etkileriyle birlikte uyanıklığın arttırılması için önemli tedavi seçenekleri olabileceği öne sürülmüştür (29).

Oreksin antagonisleri ile hayvanlarda yapılan çalışmalar oreksin sistemi ile normal ve patolojik yürütücü işlevler arasında ilişki olduğunu destekleyecek şekilde psikostimulanların oluşturduğu motor impulsiviteyi azalttığını göstermiştir (209). Oreksin sisteminin DEHB hayvan modeli olan hipertansif sıçanlarda bozulduğu gösterilmiştir (237).

Normalde narkolepsi ve aşırı gündüz uykululuk tedavisinde kullanılan oreksin sistemi ürerine de etkili ilaçla yapılan bir çalışmada bu ilacın DEHB semptomlarını iyileştirdiği görülmektedir (238,239). Bu çalışmalardan yola çıkarak DEHB ile oreksin sistemi arasında bir ilişki olduğu düşünülebilir. Ancak çok az sayıda çalışma vardır.

Ülkemizde yetişkin DEHB'lilerle yapılan bir tez çalışmasında DEHB olguları ile kontroller arasında oreksin A düzeyi arasında fark bulunamamıştır. DEHB tanılı kişilerde OXA ile Turgay Ölçeğindeki dikkat eksikliği puanları arasında anlamlı oranda negatif korelasyon saptanmıştır. OXA düzeyi, bileşik tip DEHB tanılı grupta diğer gruplara göre anlamlı oranda düşük, dikkat eksikliği olan tip DEHB'lilerde bileşik tip gruba göre ise anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (240).

Çocuk ve ergenlerde oreksin sistemi ile DEHB arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalara rastlanılmamıştır.

## **ADİPONEKTİN**

### **Adiponektin ve Fonksiyonları**

Adiponektin; 1995-1996 yıllarında farklı gruplar tarafından bulunmuş, bu gruplarca Adipocyte Complement Related Protein of 30kDa (Acrp30) Adipose Most Abundant Gene Transcript 1 (apM1), AdipoQ ve Gelatin Binding Protein of 28 kDa (GBP28) gibi isimler verilmiştir (241,242). Adiponektini kodlayan AMP1 (AdipoQ) geni kromozom 3q27 bölgesinde bulunmaktadır (243). Adiponektin yapısal olarak kollajen, kompleman faktör ve TNF- $\alpha$  ile benzerlik göstermektedir (244) ve 247 aminoasit içermektedir (245).

Adiponektin; sinyal alanı, kollajen yapının hakim olduğu bir N-terminal bölüm, bir değişken bölüm ve globüler yapının hakim olduğu C-terminal bölümden oluşur (246). Bütün haline full-length adiponektin, serumda proteazlarla kesilerek oluşan haline ise globüler adiponektin adı verilir. Plazmada tamamına yakını full-length yapıdadır sadece küçük bir miktarın globüler yapıda olduğu saptanmıştır (247).

Adiponektin insan serumunda trimer yapıda düşük moleküler ağırlıklı (LMW) , heksamer yapıda orta moleküler ağırlıklı (MMW) ve oligomer (4-6 trimer) yapıda

yüksek moleküler ağırlıklı (HMW) olarak bulunur. Serumda monomerik formu bulunmaz. Bu üç gruba ait adiponektin molekülleri disülfid köprüleriyle birbirine bağlanarak yüksek molekül ağırlıklı formları oluşturmaktadır (248).

Adiponektinin farklı formlarının biyolojik aktiviteleri de farklıdır; dolayısı ile farklı fonksiyonları yerine getirirler (249). Yüksek moleküler ağırlıklı adiponektinin düşük moleküler ağırlıklı adiponektine göre daha aktif olduğu saptanmıştır (250).

Adiponektinin; AdipoR1 ve AdipoR2 olmak üzere iki reseptörü vardır. Ayrıca yapılan son çalışmalarda “T-Cadherin” isimli yeni bir adiponektin reseptörü de tanımlanmıştır. AdipoR1 esas olarak iskelet kasında, AdipoR2 ise karaciğerde eksprese edilir. AdipoR1 adiponektinin globular formuna yüksek, tam adiponektine düşük afinite gösterirken, AdipoR2 her iki adiponektin formuna da orta düzeyde afinite göstermektedir (251).

AdipoR1, adenosin monofosfat-aktive protein kinaz (AMPK) yolunu aktive eder, karaciğerde glukoz üretiminin azaltılması ve yağ dokuda glukoz oksidasyonunun artmasını düzenler. AdipoR2 ise, yağ asidi oksidasyonunu artırıp inflamasyon ve oksidatif stresi baskılayarak enerji dağılımını uyarı peroksizom proliferatör aktive reseptör-alfa (PPAR- $\alpha$ ) yolunun aktivasyonu ile ilişkilidir (9,252-254).

Adiponektin sentezi ve salınımı insülin like growth factor-1 (IGF-1) ile aktive edilirken, glukokortikoidler,  $\beta$  adrenerjik agonistler ve TNF- $\alpha$  ile inhibe edilmektedir (255).

Adiponektinin fizyolojik önemi ve fonksiyonlarını belirleyebilme konusunda yapılan çalışmalarda adiponektinin insülin hormonunun etkilerini düzenleyici rolü en önemli etkisi olarak görülmekte, bunun yanında antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkiler de gösterdiği ileri sürülmektedir (256). Adiponektin yağ hücrelerinden salgılanan diğer hormonların aksine insülin direncini azaltmaktadır (257,258).

Yapılan çalışmalarda sağlıklı bir kişide bozulmuş glukoz toleransı veya diabet geliştiğinde adiponektin düzeylerinde düşme olduğu saptanmış ve bu düşüşün diabet gelişme riskinin tahminine yardımcı olabileceği ileri sürülmüştür (259).

Adiponektin iskelet kasında reseptörüne bağlanarak, PPAR- $\alpha$  aktivitesini artırarak yağ asidi oksidasyonunu uyarır. Ayrıca iskelet kasındaki AMPK'nın fosforilasyonunu artırır (260,261).

Adiponektin hepatik glukoz üretimini inhibe ederek plazma glukoz düzeyini düşürmektedir (262). Adiponektinin iskelet kası ve karaciğere olan etkilerinin sonucunda insülin duyarlılığında artış meydana gelmektedir (263). Adiponektinin vasküler düz kaslarda depolanarak damar duvarını koroner arter hastalığı riskine karşı koruduğu saptanmıştır (264). Adiponektin besin alımını azaltmasından çok termogenezi arttırmasından dolayı direkt olarak kilo kaybına neden olmaktadır (9).

Meme, endometrium ve prostat kanserli hastalarda adiponektin düzeylerinin önemli derecede düşük olduğu dolayısı ile adiponektinin antikanserojenik bir molekül olabileceği düşünülmüştür (265). Yine yapılan bir derlemede adiponektinin kolorektal kanser ile de ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (266). Yapılan bir deneysel çalışmada ise adiponektinin farelerde tümör büyümesini durdurduğu saptanmıştır (267). Bir başka çalışmada ise adiponektin reseptör agonisti (AdipoRon) kullanımının over kanseri üzerinde anti-tümöral etki gösterebileceği ileri sürülmüştür (268).

Ratlar ile yapılan çalışmalarda, serum HMWA düzeyinin dişi ratlarda daha yüksek düzeyde olduğu, ancak orta ve düşük moleküler ağırlıklı formların düzeylerinin cinsiyetler arasında farklılık göstermediği belirlenmiş ve testosteronun rat adipositleri üzerinde selektif olarak HMWA sekresyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir (269).

Bazı çalışmalarda HMWA düzeyleri kadınlarda erkeklere göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca cinsiyetler arasındaki adiponektin düzeyindeki farklılığın oligomerik kompleksler arasında da bulunduğu belirlenmiştir (270-272). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada adiponektin düzeyleri kadınlarda erkeklere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (273).

Yaşın adiponektin düzeyine etkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır, özellikle hormonal değişimlerin olduğu yaş aralıklarında farklılıkların ortaya çıkabileceği ileri sürülmektedir (274). Literatürde yaş ile adiponektin düzeyinin ilişkisiz olduğunu (274) ya da yaş ile birlikte adiponektin düzeylerinin arttığını (275) ileri süren çalışmalar bulunmaktadır.

Adiponektin düzeyinin etnik gruplar arasında değişiklik gösterdiği, ortalama adiponektin düzeylerinin Afrikalı-Amerikalılarda Kafkas kökenlilere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (276-278).



Yapılan bir vaka-kontrol grubu çalışmasında düşük adiponektin seviyelerinin tip 2 DM görülme sıklığının yüksekliği ile ilişkili olduğu ve ileride gelişen tip 2 diyabet için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (279). Diyabet tanılı çocuk ve ergenlerle yapılan bir başka çalışmada ise serum adiponektin düzeyleri hasta grubunda yüksek iken diyabetik retinopatisi olan diyabet hastalarında ise düşük olarak bulunmuştur (280).

### **Psikiyatrik Bozukluklar ve Adiponektin**

Adiponektinin Hipotalamo-Pituiter-Adrenal (HPA) aks üzerinde etkisi ile stres cevabında rol aldığı düşünülmüş bu sebeple psikiyatrik bozuklukların etiyolojisinde de etkili olabileceği öne sürülmüştür (13,281). Sitokin düzeylerinin anksiyete ve depresyon hastalarında arttığı ancak aynı hasta grubunda adiponektin düzeylerinin düştüğü belirlenmiştir. Adiponektin; OKB, panik bozukluk, depresyon, demans, alkol bağımlılığı, uyku bozukluğu, bipolar afektif bozukluk ve anoreksia nervosa gibi psikiyatrik bozukluklarda çalışılmıştır (13, 282-283).

Ratlarla yapılan bir çalışmada adipositokinlerin sinyal yollarındaki bozulmanın depresyon ve anksiyeteye yol açabileceği, yine bu durumun insanlardaki bazı depresif semptomlarla da korelasyonu olduğu saptanmıştır (284,285).

Lehto ve arkadaşlarının (2010) majör depresyonlu hastalarla yaptığı bir çalışmada serum adiponektin ve resistin düzeyleri hasta grubunda anlamlı olarak düşük saptanmıştır (12). Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada ise bipolar depresyonu olan kadınlarda kontrol grubundaki kadınlara göre serum adiponektin düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (286). Yine başka bir çalışmada demansiyel süreçte adiponektin ve leptinin etkili olduğu ve adipositokinlerde disregülasyonun demansiyel süreçten sorumlu olabileceğinden dolayı ile tedavide adipositokinlerin yararlı olabileceği öne sürülmüştür (283). Yapılan çalışmalarda, ılımlı kognitif bozukluk, Alzheimer ve depresyon tanılı hastaların serumlarında adiponektin düzeyleri düşük bulunmuş, fakat bu durumun hastalığın sebebi mi sonucu mu olduğunun anlaşılması için daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (287,288).

Ari ve arkadaşlarının (2012) yaptığı başka bir çalışmada OKB tanılı hastalarda serum adiponektin ve resistin seviyesini düşük bulunmuş ve bu hastaların kardiyak

rahatsızlıklara yatkın olabileceği öne sürülmüştür (13). Yapılan bir başka çalışmada bulimik kadınlarda serum adiponektin düzeylerinin yüksek olduğu, tıkanırçasına yeme bozukluğu olan kadınlarda ise bu durumun tam tersi serum adiponektin düzeylerinin düşük olduğu saptanmış ve bu durumun kompensatuvar bir mekanizma olabileceği ileri sürmüştür. Ayrıca düşük adiponektin düzeylerinin glukoz intoleransı için bir risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür (289).

Yine yakın zamanda bulimia nervosa tanılı kadınlarla yapılan bir başka çalışmada da plazma adiponektin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (290). Adiponektin düzeylerinin çalışıldığı başka çalışmalarda ise; çocukluk çağı travması (17) ve panik bozuklukta (15) düşük olduğu bildirilmiştir. Otistik bireylerde adiponektin düzeyleri düşük bulunmuş ve adipositokinlerin otizm patofizyolojisinde rolü olabileceği düşünülmüştür (291). Yapılan prospektif bir çalışmada umbilikal kord adiponektin düzeyleri ile erken doğum ve diğer bilinen Otistik Spektrum Bozukluğu (OSB) risk faktörlerinden bağımsız olarak OSB gelişme riski arasında ters bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür (292).

DEHB tanılı erişkinlerle yapılan bir çalışmada, hasta grubunda serum total adiponektin, HMWA düzeyleri ile HMWA/Total adiponektin oranı düşük bulunmuştur. HMWA/Total adiponektin oranının DEHB semptomları ile güçlü korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (19). DEHB tanısı almış ancak tedavi almayan çocuklarla yapılan bir çalışmada, olgu grubunda kontrol grubuna göre plazma adiponektin düzeyleri düşük saptanmış ve düşük adiponektin düzeyinin DEHB olgularında obezitenin temelinde yatan mekanizmalardan biri olabileceği ileri sürülmüştür (18).

DEHB tanılı çocuk ve ergenlerle yapılan bir başka çalışmada ise; DEHB grubunda adiponektin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ancak istatistiksel anlamlılık saptanamamıştır. Yine aynı çalışmada DEHB olgularında, iki aylık metilfenidat tedavisi kullanımı sonrası ise adiponektin düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuş, bu sonucun DEHB olgularında metilfenidat tedavisine bağlı gelişen iştah azalması ve/veya kilo kaybından sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (11).

Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada DEHB tanılı ergenlerde 6 haftalık yüksek yoğunluklu egzersiz programı sonrası adiponektin düzeylerinde anlamlı yükselme olduğu gösterilmiştir (293).

Yapılan bir çalışmada HMWA düzey ölçümünün total adiponektin düzeyi ölçümüne göre psikiyatrik bozukluklarda daha sensitif olduğu ve HMWA'nın psikiyatrik bozuklukların etiyopatogenezi ile komplikasyonlarında spesifik bir rolünün olabileceği öne sürülmüştür. Yine aynı çalışmada; DEHB tanısı için adiponektin ve HMW formunun nonspesifik olsa da sensitif bir marker olabileceği, adiponektinin biyomarker olmasının yanında gelecekte potansiyel tedavi için hedef olabileceği düşünülmüştür (19).

## **APELİNLER**

### **Apelinler ve Fonksiyonları**

Apelin 1993 yılında ilk olarak reseptörü keşfedilmiş bir adipokindir, ardından 1998 yılında yapılan başka bir çalışmada ise bu reseptörün endojen ligandı olarak apelin molekülü izole edilmiştir (32,294). Apelin, G-protein kenetli bir yapı olan APJ reseptörünün endojen bir ligandıdır ve etkilerini APJ'ye bağlanarak gösterir (295).

Apelin geni; Xq25-26.1 kromozomu üzerinde bulunur. Apelin 77 aminoasitlik bir preproapelin köken alır, ardından bu yapının farklı kısımlarından parçalanması ile değişik sayıda aminoasitlere (apelin-10, apelin-11, apelin-12, apelin-13, apelin-15, apelin-17, apelin-19 ve apelin-36 gibi) sahip fragmanlar ortaya çıkar (33,296).

En az 12 karbon uç kalıntısı içeren apelin formları apelin reseptörünün aktivasyonunu sağlayabilir (297). Apelin formlarına göre biyolojik etkinlik de farklılık göstermektedir. Apelin-13 ve apelin-17'nin, apelin-36'dan daha güçlü bir biyolojik aktiviteye sahip apelin formları olduğu belirlenmiştir. N-terminal piroglutamat rezidülerine sahip olan apelin-13'ün biyolojik aktivitesi diğer apelin formlarına göre daha fazladır. Apelin-13'ün apelin-17'den 8, apelin-36'dan ise 60 kat daha etkin olduğu ileri sürülmüştür (32).

Apelin reseptörleri; kalp, akciğer, yağ dokusu, gastrointestinal sistem, böbrek, karaciğer, böbreküstü bezleri ve endotelyum gibi çeşitli organlarda yaygın olarak

bulunmaktadır (33). Periferik dokular haricinde APJ'nin; hipokampus, serebellum, striatum ve hipotalamusta da bulunduğu ortaya koyulmuştur (35,297). Çalışmalarda apelin immünoreaktif nöronların hipotalamusta yoğun olarak bulunduğu ve supraoptik (SON) ve paraventriküler nükleus (PVN) gibi alanlarda apelin ve APJ ekspresyonunun çok daha belirgin olduğu belirlenmiştir (298,299).

Apelin/apelinerjik reseptörler, vasopressin (anti-diüretik hormon: ADH) ve histamin salgılanmasında, anjiyogenezde, kanser etyopatagenezinde, enerji metabolizmasının ayarlanmasında, glukoz dengesinde ve kardiyovasküler sistemin düzenlenmesinde önemli işlevlere sahiptir (300-304).

Bu ve benzeri rahatsızlıklarda apelin sisteminin rolünün endotelial disfonksiyon ve lokal inflamatuvar yanıt ile yakından ilişkili olduğu, özellikle oksidatif stresin ortaya çıkması ve reaktif oksijen türlerinin aşırı üretiminin bozukluklara yol açtığı öne sürülmektedir (305).

Apelin; son yıllarda obez ve insülin dirençli farelerde insülin duyarlılığını artırabilen bir peptid olarak ortaya çıkmıştır (306). Obez insanlar ile deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda, plazma apelin düzeylerinin yüksek olduğu belirlenmiştir (307).

### **Psikiyatrik Bozukluklar ve Apelinler**

Apelin sisteminin psikiyatrik bozukluklarla ilişkisini inceleyen çalışmalar ise kısıtlıdır. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, strese verilen nöroendokrin yanıtta apelinin nöroregülatör bir rol oynuyor olabileceği belirtilmiştir (308).

Farelerle yapılan bir çalışmada santral olarak apelin-13 uygulanmasının farelerde depresyon benzeri davranışlara neden olduğu gösterilmiştir (309). Bununla birlikte kronik stresli ratlarda apelin'in hafıza defektlerini ve depresyon benzeri belirtileri iyileştirdiği belirtilmektedir (310). Ratlar ile yapılan bir çalışmada ise apelin-13 ün santral olarak uygulanması sonucu ortaya çıkan antidepresan benzeri bir etkiye aracılık eden kritik beyin bölgesinin hipokampus olduğu öne sürülmüştür (311). Yapılan başka çalışmalarda ise, farelere uygulanan apelin-13'ün anksiyolitik etki gösterdiği bildirilmiştir (312,313).

Depresyon tanılı hastalarla yapılan bir çalışmada serum apelin düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu

belirlenmiştir(314). Peritoneal diyaliz yapılan hastalarda yapılan bir çalışmada depresyon ile artmış serum apelin düzeyleri arasında ilişki bulunmuştur (315). Bir çalışmada ise yeme bozukluğu olan kadınlarda apelin-12 ve apelin-36 düzeyleri sağlıklı kadınlara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (316).

Boso ve arkadaşları Otistik Spektrum Bozukluğu (OSB) olan bireylerde yaptıkları bir çalışmada plazma vasopressin düzeylerinde artma ile birlikte plazma apelin düzeylerinde azalma saptamışlardır (317).

DEHB ve apelin ilişkisini inceleyen çalışma sayısı ise oldukça azdır. Birkaç çalışmada apelin-13'ün hayvanlarda belirgin bir lokomotor aktivasyona neden olduğu saptanmıştır (318,319).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise; DEHB tanısı olan erkek çocuklarda ortalama plazma apelin-13 düzeylerinin erkek kontrol grubundaki çocuklara göre yükseklik gösterdiği, kız olgu grubu ve tüm gruplar göz önüne alındığında ise plazma apelin-13 düzeyleri arasında anlamlı düzeyde bir farklılık bulunmadığı, bu durumun DEHB tanılı olgularda plazma apelin-13 düzeylerinin cinsiyete özgü olarak ilişkisinin bulunabileceğini düşündürmüştür (37).

Yapılan bir başka çalışmada ise epilepsi ve DEHB tanısı olan çocuklarda, özellikle de DEHB tanılı olanlarda serum malondialdehid ve apelin düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş, malondialdehid ve apelin düzeylerinin Chalfont Nöbet Şiddeti Skoru ile anlamlı derecede pozitif korelasyon göstermekte olduğu belirlenmiştir. Regresyon analizi, yüksek malondialdehitin epilepsili çocuklarda DEHB için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösterilmiş ancak apelin için aynı sonuç elde edilememiştir (320).

## GEREÇ ve YÖNTEM

### ÖRNEKLEM

Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenen ve Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanan bu çalışma, Ekim 2017 ve Nisan 2018 tarihleri arasında, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

### Olgu Grubu

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu belirtileri ile başvuran 6-18 yaş arasında çocuk ve ergenler araştırmacı tarafından değerlendirmeye alınmıştır. Bu hastalardan DSM-5 tanı kriterlerine göre dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısı alan ve araştırmaya dahil olma kriterlerini karşılayan her iki cinsiyetten 6-18 yaş arası toplam 37 çocuk ve ergen çalışmaya dahil edilmiştir.

### *Olgu Grubu İçin Dahil Olma Kriterleri*

- 1-6-18 yaş aralığında olmak.
- 2-Araştırmacının klinik değerlendirmesi sonucu Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tanısı almak.
- 3- Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu için son 6 ay içerisinde tedavi almamış olmak.
- 4-Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu dışında DSM-5 tanı kriterlerine göre başka herhangi bir psikiyatrik veya tıbbi bozukluk tanısı almamış olmak.
- 5-Son bir hafta içerisinde enfeksiyon tablosu ve ilaç kullanım öyküsü olmamak.
- 6-Klinik olarak zeka geriliği düşündürecek belirtileri olmamak.
- 7-Olguların ve ebeveynlerinin araştırmacı ve merkez personeli ile yeterli biçimde iletişim kurabiliyor olması.
- 8-Olgular ve ebeveynlerin/yasal vasilerin, araştırmacı tarafından protokolün gerektirdiği klinik değerlendirmeler ve bütün test ve incelemeler için randevularına uyacakları konusunda güvenilir bulunması.

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

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

- 1-Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu için son 6 ay içerisinde tedavi almış olmak.
- 2-Son bir hafta içerisinde enfeksiyon tablosu ve ilaç kullanım öyküsü olmak.
- 3-Klinik olarak zeka geriliği düşündürecek belirtileri olmak.
- 4-Başka bir tıbbi ve psikiyatrik bozukluk tanısı olmak.
- 5-Olguların ve ebeveynlerinin araştırmacı ve merkez personeli ile yeterli biçimde iletişim kuramıyor olması.
- 6-Gerekli değerlendirmeler ve tetkikleri tamamlamamak veya çalışmaya katılmaktan vazgeçmek.

### **Kontrol Grubu**

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği epidemiyolojik alanından seçilen 6-18 yaş arasında çocuk ve ergenler araştırmacı tarafından değerlendirmeye alınmıştır. Bu bireylerden herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı almayan ve araştırmaya dahil olma kriterlerini karşılayan her iki cinsiyetten 6-18 yaş arası 35 çocuk ve ergen çalışmaya dahil edilmiştir.

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

- 1-6-18 yaş aralığında olmak.
- 2-Araştırmacının klinik değerlendirmesi sonucu DSM-5 tanı kriterlerine göre herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı almamış olmak.
- 3-Son bir hafta içerisinde enfeksiyon tablosu ve ilaç kullanım öyküsü olmamak.
- 4-Klinik olarak zeka geriliği düşündürecek belirtileri olmamak.
- 6-Olguların ve ebeveynlerinin araştırmacı ve merkez personeli ile yeterli biçimde iletişim kurabiliyor olması.

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

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

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

1-Araştırmacının klinik değerlendirmesi sonucu DSM-5 tanı kriterlerine göre herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı almış olmak.

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

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

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

6-Gerekli değerlendirmeler ve tetkikleri tamamlamamak veya çalışmaya katılmaktan vazgeçmek.

### **YÖNTEM**

Araştırma, Ekim 2017 ve Nisan 2018 tarihleri arasında, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi ocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yrtlmştir.

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

Bu aşamada tüm klinik görüşmeler, araştırıcı tarafından srdrlmştir. Sosyodemografik veri formu yüz yüze görüşme tekniğiyle araştırmacı tarafından doldurulmuştur. Klinik görüşmede olgu ve kontrol grubundaki ocuk ve ergenler ile ailelerine sosyodemografik özelliklerin detaylı olarak sorgulandığı sosyodemografik veri formu, Conners Anne-Baba Derecelendirme leği formu, Epworth Uykululuk



Ölçeği, Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi, öğretmenlerine ulaştırılmak üzere Conners Anne-Baba Derecelendirme Ölçeği formu verilmiştir. Çalışmaya dâhil olan çocuk ve ergenlere Wisconsin Kart Eşleme Testi'nin kısa bilgisayar versiyonu olan The Psychology Experiment Building Language (PEBL)-Berg's "Wisconsin" Card Sorting Test uygulanmıştır. Araştırmacı tarafından yapılan klinik değerlendirme sonucu değerlendirmeye alınan olgulardan beşi ek psikiyatrik bozukluk (3 olgu öğrenme bozukluğu, 1 olgu OKB, 1 olgu anksiyete bozukluğu) tanısı alması ve 1 olgunun kan numunesinin transport sırasında bozulması sebebi ile çalışma dışı bırakılmış, ayrıca kan örneği vermek istemeyen 2 olgu da tüm değerlendirmeleri tamamlanmasına rağmen çalışmaya dahil edilememiştir. Araştırmacının DSM-5'e dayalı klinik değerlendirmesine göre yalnızca DEHB tanısı alan 37 olgu vaka grubu olarak tanımlanmış, herhangi bir tanı almayan 35 çocuk ve ergen ise kontrol grubu olarak belirlenmiştir.

Toplanan form ve ölçekler Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda değerlendirmeye alınmıştır. Ebeveynler tarafından doldurulan Conners Anne Baba Derecelendirme Ölçeği, Epworth Uykululuk Ölçeği, Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi, öğretmenler tarafından doldurulan Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği-Kısa Form ile araştırmacı tarafından çalışmaya katılan çocuk ve ergenlere uygulanan Wisconsin Kart Eşleme Testi'nin kısa bilgisayar versiyonu olan The Psychology Experiment Building Language (PEBL)-Berg's "Wisconsin" Card Sorting Test sonuçları belirlenmiş ve araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir.

Araştırmaya katılan tüm çocuk ve ergenler ile aileleri Helsinki deklarasyonuna uygun olacak şekilde çalışma hakkında bilgilendirilmiştir. Hem ebeveynlerden hem de çocuk ve ergenlerden yazılı onam alınmıştır. Araştırma öncesi Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 07.03.2017 tarih ve 04 sayılı onam alınmış, olgu grubu sayısının 37 kontrol grubu sayısının 35 kişi olması ile ilgili Etik kurula tekrar başvurularak bu konuda sakınca olmadığı ile ilgili 08/08/2018 ve 60116787-020/53182 sayı ile izin alınmıştır. Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 2017TPF020 nolu kararı ile desteklenmiştir.

## **GEREÇLER**

### **Sosyodemografik Veri Formu**

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

### **Conners Anne-Baba Derecelendirme Ölçeği (CADÖ):**

Toplam 48 maddeden oluşan bir ölçektir. Dikkat Eksikliği Faktörü altında 6, Hiperaktivite Faktörü altında 4, karşıt olma karşı gelme faktörünü tarayan 5, Davranım Sorunu Faktörünü tarayan 12, Kaygı Sorunu Faktörünü tarayan 8, Psikosomatik Sorun Faktörünü tarayan 5 madde bulunmaktadır. Ölçekte sorular ana babalar tarafından 4'lü likert skalası üzerinde yanıtlanmaktadır. "Hiçbir zaman", "nadiren", "sıklıkla" ve "her zaman" seçenekleri sırasıyla; "0", "1", "2" ve "3" olarak puanlanmaktadır. CADÖ Türkçe uyarlama çalışması Dereboy ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (321).

### **Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ):**

Toplam 28 maddeden oluşan bir ölçektir. Dikkat Eksikliği Faktörü altında 8, Hiperaktivite Faktörü altında 8, Davranım Sorunu Faktörünü tarayan 7, Diğer Sorun Faktörlerini tarayan 5 madde bulunmaktadır. Ölçekte sorular öğretmenler tarafından 4'lü likert skalası üzerinde yanıtlanmaktadır. "Hiçbir zaman", "nadiren", "sıklıkla" ve "her zaman" seçenekleri sırasıyla; "0", "1", "2" ve "3" olarak puanlanmaktadır. CÖDÖ Türkçe uyarlama çalışması Dereboy ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (321).

### **Epworth Uykululuk Skalası:**

Hastaların çeşitli durumlardaki gündüz uykuluğunu değerlendirmek için Epworth Uykululuk Skalası kullanılmıştır. Epworth Uykululuk Skalasında sekiz adet günlük aktivite sırasında uykuya yatkınlık sorgulanmaktadır. Sorgulanan sekiz durumda hastaların uykuya dalma olasılıklarını sıfır ile üç arasında

derecelendirmeleri istenmiştir. Bu derecelendirme sistemine göre “Hiç bir zaman”, “nadiren olur”, “orta sıklıkta olur” ve “çok sık olur” seçenekleri sırasıyla; “0”, “1”, “2” ve “3” olarak puanlanmaktadır. Daha sonra derecelendirme sonuçları toplanarak en yüksek yirmi dört olabilen toplam değer hastanın Epworth uykululuk puanı olarak belirlenmiştir. 0 ile 24 arasında değişen toplam puandan, on ya da daha fazla puan alma uyku bozukluğu açısından incelemeyi gerektirmektedir. Epworth Uykululuk Ölçeği'nin geçerlilik ve güvenilirliği 1999 yılında Ağargün ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (322).

### **Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ):**

Buysse ve arkadaşları tarafından (323) geliştirilen ölçeğin, Türkiye geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, Ağargün ve arkadaşları (324) tarafından 1996 yılında yapılmıştır. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi, geçmiş bir aylık sürede uyku kalitesini ve bozukluğunu değerlendiren, on dokuz maddelik bir öz bildirim ölçeğidir. Testin her maddesi eşit olarak 0-3 arasında puanlanır. Ölçek subjektif uyku kalitesi, uyku latensi, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozuklukları, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlevsellik kaybını değerlendiren yedi alt ölçekten oluşur. Alt ölçeklerinin toplanması ile 0-21 arasında değişen toplam PUKİ puanı elde edilir. Toplam PUKİ puanının beşten büyük olması%89,6 duyarlılık ve %86,5 özgünlük ile bireyin uyku kalitesinin yetersiz olduğuna işaret etmekte ve alt testlerde belirtilen en az iki alanda ciddi ya da üç alanda orta derecede bozulma olduğunu göstermektedir.

### **Winsconsin Kart Eşleme Testi (WKET):**

Frontal lob işlevlerini ve yönetici işlevleri ölçmek için kullanılan bir nöropsikolojik testtir. Bu test ile bireyin problem çözme ve değişen şartlara uygun olarak problem çözme stratejisini değiştirebilme yeteneği değerlendirilmektedir (325).

Testin özellikle DLPFK işlevlerini ölçmede duyarlı olduğu kabul edilmekte ve yapılan çalışmalarda test sırasında DLPFK, inferior frontal lob ve inferior temporal kortekste aktivasyon olduğu PET çalışmaları ile gösterilmiştir (326).

Test soyut irdeleme, kavram oluşturma, kavramsal irdeleme, özellik belirleme, çalışma belleği, yönetici işlevler ve dikkat ile ilişkilendirilmiştir fakat ölçtüğü temel

özellik bakımından araştırcıların büyük kısmı perseverasyon üzerinde birleşmektedir.

Klasik WKET dört adet uyarıcı kart ve 64 adet tepki kartını içeren iki kart destesi ile uygulanır. Kartların her birinde değişik renk ve sayıda şekiller bulunur. Kullanılan şekiller artı, daire, yıldız ve üçgen; şekillerin sayısı bir, iki, üç ve dört; şekillerin renkleri ise kırmızı, yeşil, mavi ve sarıdır. Olgudan istenen, destedeki her bir tepki kartını doğru olduğunu düşündüğü uyarıcı kart ile eşlemesidir. Doğru eşleme kategorisi renk, şekil, sayı olarak sıralanır, her tepkiden sonra olguya tepkisinin doğru veya yanlış olduğu bildirilir, ancak doğru eşleme kategorisinin ne olduğu konusunda bilgi verilmez. Denek aynı anda art arda 10 defa doğru eşleme yaptığında bir sonraki kategoriye geçilir. Denek altı kategorinin tümünü tamamlayana veya her iki destedeki kartların tümü bitene kadar test sürdürölmektedir.

Çalışmamızda WKET'in kısa bilgisayar versiyonu (The Psychology Experiment Building Language (PEBL)-Berg's "Wisconsin" Card Sorting Test) kullanılmıştır (327,328). 64 adet tepki kartını içeren versiyon klasik uygulamayla karşılaştırıldığında her iki uygulama sonuçlarının benzer olduğu bildirilmektedir (329).

Uygulamada bilgisayar ekranında üst sırada üzerinde farklı sayıda (bir, iki, üç veya dört adet) ve renkte (kırmızı, yeşil, mavi veya sarı) yıldız, üçgen, daire ve artı şekilleri olan 4 adet kart bulunur. Bu kartlar test boyunca değişmemektedir. Ekranın sağ tarafında ise 1 adet kart bulunur ve bu kartın denek tarafından en üstteki kartlardan renk, şekil ya da sayı bakımından uygun olan kartın altına yerleştirilmesi gerekmektedir. Her yerleştirmeden sonra ekranın sağ tarafında farklı bir kart belirir ve her yerleştirme işleminde eşleştirilen iki kart arasındaki benzerlik mevcut kategori ile uyumlu ise bilgisayar ekranının alt tarafında "Doğru", uyumsuz ise "Yanlış" yazısı görülür. Üst üste 10 doğru yanıtın sonra bilgisayar başka bir kategoriye geçer ve eşleştirme kuralı değişmiş olur. Test bitene kadar olgunun verdiği tepkiler bilgisayar tarafından kaydedilmekte ve olgunun test performans puanı mevcut program tarafından hesaplanmaktadır.

WKET’de hesaplanan puanlar:

**Tamamlanan Kategori Sayısı:** Art arda 10 kez doğru tepkilerin verilmiş olduğu kategorilerin toplamını göstermektedir.

**Toplam Tepki Sayısı:** Bilgisayar tarafından olgunun performans ve doğru yanıt başarısına göre olguya verilen ve olgunun yanıtladığı kart sayısını göstermektedir.

**Toplam Hata Yüzdesi:** Bilgisayar tarafından verilen kartı olgunun istenen kategoriye (renk, şekil ya da sayı) uygun yerleştiremediğini ifade eden hatalı yanıt sayısının, toplam tepki sayısına bölünüp 100’le çarpılması ile elde edilen sonucu gösterir.

**Toplam Doğru Yanıt Yüzdesi:** Toplam doğru yanıt sayısının toplam tepki sayısına bölünüp 100’le çarpılması ile elde edilen sonucu göstermektedir.

**Toplam Perseveratif Tepki Sayısı:** Ardışık 10 doğru tepkiden sonra istenen kategorinin değiştirilmesine karşın, bir önceki kategori için doğru olan eşleme ilkesine göre veya birey tarafından geliştirilmiş bir perseverasyon ilkesine göre tekrarlanan tepkilerin toplamıdır.

**Toplam Perseveratif Hata Sayısı:** Perseveratif olan tepkilerden aynı zamanda da yanlış olanları gösterir.

**İlk Kategoriye Tamamlamada Kullanılan Deneme Sayısı:** İlk kategoriye ilişkin tepkilerin toplamı, ilk kategoriye tamamlamada kullanılan tepki sayısını oluşturmaktadır.

**Kavramsal Düzey Tepki Sayısı:** Birbirini izleyen en az üç doğru tepkiden oluşan doğru tepkilerin toplamından oluşmaktadır.

**Kavramsal Düzey Tepki Yüzdesi:** Kavramsal düzey tepki sayısının toplam cevap sayısına bölünerek 100’le çarpılması ile elde edilmektedir.

**Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık Puanı:** Olgunun artarda 5–9 doğru tepki verdiği, ancak ardışık 10 doğru tekrar ölçütüne ulaşamadığı tepki bloklarının sayısından oluşmaktadır.

**Öğrenmeyi Öğrenme Puanı:** En az üç kategoriye tamamlayan olgularda hesaplanan bu puan için, her bir kategorideki hata sayısı o kategorideki toplam tepki sayısına bölünüp 100’le çarpılmakta ve böylece her kategorinin hata yüzdesi hesaplanmaktadır. Daha sonra bir önceki kategorinin hata yüzdesinden bir sonraki

kategoriinin hata yüzdesi çıkarılarak fark puanları hesaplanmakta, fark puanlarının ortalaması, öğrenmeyi öğrenme puanını oluşturmaktadır. Bu puanın hesaplanması için en az üç kategori tamamlanması gerektiğinden tüm olgular için bu puan hesaplanamamıştır.

### **Biyokimyasal Değerlendirme**

Olgu ve kontrol grubuna dahil edilen çocuk ve ergenlerden, 12 saatlik açlık sonrasında antekübital venden 10 cc venöz kan biyokimya tüpüne alınmış, örnekler Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarları'nda yaklaşık 15 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra 5 dakika boyunca 3000 devirde santrifüj edilmiş ve elde edilen örnekler oreksin A, apelin 13, HMW adiponektin düzeyleri için değerlendirilme yapılana kadar -80 °C' de saklanmıştır.

Human OXA (Cusabio USA), Human HMWA (Cusabio, USA) ve Human Apelin-13 (Mybiosource) Elisa kitleri ile yapılan çalışmada öncelikle toplanan bütün örnekler ve kitler oda sıcaklığına getirilmiştir. Çalışmada kullanılan kitlerin standart ve kimyasalları hazırlandıktan sonra plakta bulunan kuyucuklara standart ve örnekler konulmuştur. Ardından prospektüste anlatılan adımlar izlenerek örneklerin OXA, HMWA ve apelin-13 konsantrasyonlarına göre renklendirilmesi sağlanmıştır. Renk oluşumu gözlemlendikten sonra 450 nanometrede (nm.) Kayto RT – 2100c Microplate reader kullanılarak kuyucukların absorbans değerleri okunmuştur ve sonuçların çıktısı alınmıştır. Bulunan serum absorbans değerleri kullanılarak konsantrasyonlar hesaplanmıştır. Bulunan değerler OXA ve apelin-13 için pikogram/mililitre (pg/ml), HMWA için nanogram/mililitre (ng/ml) birimleri şeklindedir.

### **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 Shapiro–Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Varyansların homejenliği Levene

testi ile saptanmıştır. İki grup arasındaki karşılaştırmalarda sürekli değişkenlerin normal dağılım göstermesi durumunda Student t testi, normal dağılım göstermediğinde ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Üçlü grup karşılaştırmalarında sürekli değişkenin normal dağıldığı gruplarda Oneway Anova, normal dağılmayan gruplarda Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin incelenmesinde normal dağılım gösterenlerde Pearson korelasyon testi, normal dağılmayanlarda Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. İki grupta; bir bağımlı değişkenin ortalamalarının karşılaştırılmasında bağımlı değişkeni etkileyen başka bağımlı değişkenlerin etkisini kaldırmak için tek yönlü ANCOVA yapılmıştır.

Analizlerde %95 güven aralığında anlamlılık değeri  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

### KATILIMCILARIN DEMOGRAFİK VERİLERİ

#### Cinsiyet

Olgu grubunun %32,4'ü (n=12) kız, %67,6'sı (n=25) erkek, kontrol grubunun %48,6'sı (n=17) kız, %51,4'ü (n=18) 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	25	67,6	18	51,4	43	59,7
Kız	12	32,4	17	48,6	29	40,3
Toplam	37	100	35	100	72	100
$\chi^2 = 1,334$ $p = 0,248$						

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

#### Yaş

Olgu grubunun yaş ortalaması  $10,16 \pm 2,92$  yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise  $11,71 \pm 3,70$  yıldır. Yaş açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ) (Tablo 2).

Tablo 2. Olgu ve kontrol grubundaki çocukların yaşları

	Olgu (n=37)	Kontrol (n=35)	Toplam (n=72)	z	p
	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS		
*Çocuk yaşı	$10,16 \pm 2,92$	$11,71 \pm 3,70$	$10,91 \pm 3,39$	-1,65	0,098

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



### Kilo, Boy ve Beden Kitle İndeksi

Olgu grubu ile kontrol grubu boyları arasında anlamlı fark yoktur ( $p=0,090$ ). Olgu grubu ve kontrol grubu arasında beden kitle indeksi ve kilo açısından anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla  $p=0,008$ ,  $p=0,018$ ) (Tablo 3).

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

	<b>Olgu</b> (n=37)	<b>Kontrol</b> (n=35)	<b>t</b>	<b>p</b>
	<b>Ort ± SS</b>	<b>Ort ± SS</b>		
<b>Boy (cm)</b>	143,5±16,5	150,9±20,3	-1,17	0,090
<b>Kilo (kg)</b>	37,3±16,3	47,62±19,8	-2,445	0,018
<b>Beden Kitle İndeksi</b>	17,4±2,8	20,1±4,9	-2,817	<b>0,008</b>

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

### Anne ve Babaların Eğitim Düzeyleri

Olgu grubundaki çocukların annelerinin %18,9'u (n=7) ilkokul mezunu, %24,3'ü (n=9) ortaokul mezunu, %21,6'sı (n=8) lise mezunu, %35,1'i (n=13) üniversite mezunudur. Kontrol grubundaki çocukların annelerinin % 20,0'si (n=7) ilkokul mezunu, %5,7'si (n=2) ortaokul mezunu, %40,0'ı (n=14) lise mezunu, %34,3'ü (n=12) üniversite mezunudur.

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 4).

Olgu grubundaki çocukların babalarının %21,6'sı (n=8) ilkokul mezunu, %24,3'ü (n=9) ortaokul mezunu, %16,2'si (n=6) lise mezunu, %37,8'i (n=14) üniversite mezunudur. Kontrol grubundaki çocukların babalarının %20,0'si (n=7) ilkokul mezunu, %8,6'sı (n=3) ortaokul mezunu, %20,0'si (n=7) lise mezunu, %51,4'ü (n=18) üniversite 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 fark saptanmamıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Ebeveynlerin eğitim düzeyleri

	Olgu		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
<b>Anne Eğitimi*</b>						
İlkokul	7	18,9	7	20	14	19,4
Ortaokul	9	24,3	2	5,7	11	15,3
Lise	8	21,6	14	40	22	30,6
Üniversite	13	35,1	12	34,3	25	34,7
Toplam	37	100	35	100	72	100
$\chi^2 = 1,726$ p = 0,189						
<b>Baba Eğitimi*</b>						
İlkokul	8	21,6	7	20	15	20,8
Ortaokul	9	24,3	3	8,6	12	16,7
Lise	6	16,2	7	20	13	18,1
Üniversite	14	37,8	18	51,4	32	44,4
Toplam	37	100	35	100	72	100
$\chi^2 = 2,317$ p = 0,201						

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

#### Ailedeki Toplam Çocuk Sayısı

Hem olgu hem de kontrol grubundaki çocukların ailelerinde ortanca çocuk sayısı 2 (min=1, max=3) olarak bulunmuştur. Olgu ve kontrol grupları ailedeki çocuk sayısı açısından karşılaştırıldıklarında anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir (p=0,401) (Tablo 5).

Tablo 5. Olgu ve kontrol grubundaki çocukların ailelerindeki toplam çocuk sayısı

	<b>Olgu</b> (n=37)	<b>Kontrol</b> (n=35)	<b>Toplam</b> (n=72)	z	MWU	p
	<b>Ortanca</b> (Min-Max)**	<b>Ortanca</b> (Min-Max)	<b>Ortanca</b> (Min-Max)			
<b>Çocuk sayısı*</b>	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	-,839	580,50	0,401

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

\*\*Min-Max= Minimum ve Maksimum çocuk sayıları

### Aile Yapısı

Olgu grubunun %86,5'unun (n=32) çekirdek aile yapısına sahip olduğu, %2,7'sinin (n=1) geniş ailede yaşadığı, %10,8'inin ise (n=4) ebeveynlerinin boşanmış olduğu ya da ayrı yaşadığı bulunmuştur. Kontrol grubunun ise %82,9'unun (n=29) çekirdek aile yapısına sahip olduğu, %2,9'unun (n=1) geniş ailede yaşadığı, %14,3'ünün (n=5) ebeveynlerinin boşanmış olduğu ya da ayrı yaşadığı belirlenmiştir. Olgu grubu ile kontrol grubu aile yapıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ) (Tablo 6).

Tablo 6. Olgu ve kontrol grubundaki çocukların aile yapıları

<b>Aile Yapısı*</b>	<b>Olgu</b>		<b>Kontrol</b>		<b>Toplam</b>	
	n	%	n	%	n	%
Çekirdek	32	86,5	29	82,9	61	84,7
Geniş	1	2,7	1	2,9	2	2,8
Parçalanmış	4	10,8	5	14,3	9	12,5
Toplam	37	100	35	100	72	100
p = 0,864						

\*Exact test uygulanmıştır.  $p < 0,05$  anlamlıdır.

### Ailenin Gelir Düzeyi

Aylık gelir düzeyi ailenin belirlenmesi esas alınarak 3000 TL'den az, 3000-5000 TL arası, 5000 TL'den fazla olarak gruplandırılmıştır. Olgu grubundaki çocukların aile gelir düzeyleri değerlendirildiğinde; %59,5'i (n=22) 3000 TL altı, %29,7'si (n=11) 3000-5000 TL arası, %10,8'i (n=4) 5000 TL'den fazla olarak saptanmıştır. Kontrol grubundaki çocukların aile gelir düzeyleri değerlendirildiğinde; %31,4'ü (n=11) 3000 TL altı, %25,7'si (n=9) 3000-5000 TL arası, %42,9'u (n=15) 5000 TL'den fazla olarak saptanmıştır.

Olgu ve kontrol grupları ailelerinin aylık gelir düzeyleri açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (**p=0,006**) (Tablo 7).

Kontrol grubundaki çocukların ailelerinin daha yüksek gelir düzeyine sahip oldukları görülmüştür.

Tablo 7. Olgu ve kontrol grubundaki çocukların ailelerinin aylık gelir düzeyi

Gelir düzeyi*	Olgu		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
3000 TL altı	22	59,5	11	31,4	33	45,8
3000-5000 TL arası	11	29,7	9	25,7	20	27,8
5000 TL'den fazla	4	10,8	15	42,9	19	26,4
Toplam	37	100	35	100	72	100
$\chi^2 = 10,187$ <b>p = 0,006</b>						

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

### Ders Başarısı

Çalışmaya dahil edilen çocukların ders başarıları bir önceki dönem karnelerindeki not ortalaması temel alınarak değerlendirilmiş, ortalama 0-54 puan arası zayıf, 55-69 puan aralığı orta, 70-84 puan aralığı iyi, 85-100 puan aralığı çok iyi ders başarısı olarak tanımlanmıştır. Olgu grubundaki çocukların ders başarısı

dağılımları; %35,1 (n=13) çok iyi, %35,1 (n=13) iyi, %16,3 (n=6) orta ve %13,5 (n=5) oranında zayıf olduğu bulunmuştur. Kontrol grubundaki çocukların ders başarıları dağılımları; %77,1 (n=27) çok iyi, %14,3 (n=5) iyi, %5,7 (n=2) orta ve %2,9 (n=1) oranında zayıf olduğu bulunmuştur.

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 (**p=0,003**) (Tablo 8).

Tablo 8. Çalışmada değerlendirilen çocukların ders başarı durumları

Ders başarıları*	Olgu		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Çok iyi	13	35,1	27	77,1	40	55,6
İyi	13	35,1	5	14,3	18	25
Orta	6	16,3	2	5,7	8	11,1
Zayıf	5	13,5	1	2,9	6	8,3
Toplam	37	100	35	100	72	100
<b>p = 0,003</b>						

\*Exact test uygulanmıştır.  $p < 0,05$  anlamlıdır.

## KATILIMCILARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Conners Aile Derecelendirme Ölçeğine göre olgu grubundaki çocukların davranım sorunu puanları ortancası 5, kontrol grubundaki çocukların davranım sorunu puanları ortancası 3 olarak bulunmuştur. Conners Aile Derecelendirme Ölçeğine göre olgu ve kontrol gruplarındaki çocuklar davranım sorunları puanlarına göre karşılaştırıldıklarında, olgu grubunda davranım sorunları puanlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir ( $p=0,023$ ) (Tablo 9).

Conners Aile Derecelendirme Ölçeğine göre olgu grubundaki çocukların kaygı sorunu puanları ortancası 5, kontrol grubundaki çocukların kaygı sorunu puanları ortancası 6 olarak bulunmuştur. Conners Aile Derecelendirme Ölçeğine göre olgu ve kontrol grubundaki çocukların kaygı sorunu puanları açısından anlamlı farklılık saptanamamıştır ( $p > 0,05$ ) (Tablo 9).

Conners Aile Derecelendirme Ölçeğine göre olgu grubundaki çocukların psikosomatik sorun puanları ortancası 1, kontrol grubundaki çocukların psikosomatik sorun puanları ortancası 2 olarak bulunmuştur. Conners Aile Derecelendirme Ölçeğine göre olgu ve kontrol grubundaki çocukların psikosomatik sorun puanları açısından anlamlı farklılık saptanamamıştır ( $p > 0,05$ ) (Tablo 9).

Conners Aile Derecelendirme Ölçeğine göre olgu grubundaki çocukların dikkat eksikliği puanları ortalaması  $7,13 \pm 2,90$  iken, kontrol grubundaki çocukların dikkat eksikliği puanları ortalaması  $3,91 \pm 2,50$  olarak bulunmuştur. Conners Aile Derecelendirme Ölçeğine göre olgu ve kontrol grubundaki çocukların dikkat eksikliği puanları açısından anlamlı farklılık gösterdiği, olgu grubunda dikkat eksikliği puanlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir ( $p < 0,001$ ) (Tablo 9).

Conners Aile Derecelendirme Ölçeğine göre olgu grubundaki çocukların hiperaktivite puanları ortalaması  $7,56 \pm 2,55$  iken, kontrol grubundaki çocukların hiperaktivite puanları ortalaması  $4,40 \pm 2,78$  olarak bulunmuştur. Conners Aile Derecelendirme Ölçeğine göre olgu ve kontrol grubundaki çocukların hiperaktivite puanları açısından anlamlı farklılık gösterdiği, olgu grubunda hiperaktivite puanlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir ( $p < 0,001$ ) (Tablo 9).

Tablo 9. Conners Aile Derecelendirme Ölçeğine göre katılımcıların durumları

Puan*	Olgu (n=37)	Kontrol (n=35)	Toplam (n=72)	z	MW U	p
	Ortanca (ÇAA)**	Ortanca (ÇAA)	Ortanca (ÇAA)			
Davranım sorunu	5 (2,5-12)	3 (1-7)	4 (1.25-8.75)	-2,276	446,5	<b>0,023</b>
Kaygı	5 (2,5-8)	6 (5-8)	6 (4-8)	-1,055	554,5	0,292
Psikosomatik	1 (0-4)	2 (1-3)	2 (0-4)	-1,183	545,0	0,237
	Ort ±SS	Ort±SS	Toplam	t		<b>p</b>
Dikkat eksikliği***	7,13±2,90	3,91±2,50	5,56±3,14	5,026		<b>&lt;0,001</b>
Hiperaktivite** *	7,56±2,55	4,40±2,78	6,02±3,09	5,029		<b>&lt;0,001</b>

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

\*\*ÇAA= Çeyrekler arası aralık

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

Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeğine göre olgu grubundaki çocukların hiperaktivite sorunu puanları ortancası 11, kontrol grubundaki çocukların hiperaktivite sorunu puanları ortancası 3 olarak bulunmuştur. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeğine göre olgu ve kontrol grubundaki çocukların hiperaktivite sorunu puanları açısından anlamlı farklılık gösterdiği, olgu grubunda hiperaktivite puanlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir ( $p < 0,001$ ) (Tablo 10).

Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeğine göre olgu grubundaki çocukların dikkat eksikliği sorunu puanları ortancası 6, kontrol grubundaki çocukların dikkat

eksikliği sorunu puanları ortancası 1 olarak bulunmuştur. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeğine göre olgu ve kontrol grubundaki çocukların dikkat eksikliği sorunu puanları açısından anlamlı farklılık gösterdiği, olgu grubunda dikkat eksikliği puanlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir ( $p < 0,001$ ) (Tablo 10).

Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeğine göre olgu grubundaki çocukların davranım sorunu puanları ortancası 4, kontrol grubundaki çocukların davranım sorunu puanları ortancası 0 olarak bulunmuştur. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeğine göre o olgu ve kontrol grubundaki çocukların davranım sorunu puanları açısından anlamlı farklılık gösterdiği, olgu grubunda davranım sorunları puanlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir ( $p < 0,001$ ) (Tablo 10).

Tablo 10. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeğine göre katılımcıların durumları

Puan*	Olgu (n=37)	Kontrol (n=35)	Toplam (n=72)	z	MWU	p
	Ortanca (ÇAA)**	Ortanca (ÇAA)	Ortanca (ÇAA)			
Hiperaktivite	11 (4,5-13)	3 (1-5)	5 (3-11)	-5,368	173,0	<0,001
Dikkat Eksikliği	6 (4-9)	1 (0-4)	4 (1-7)	-5,139	194,0	<0,001
Davranım Sorunu	4 (2-7)	0 (0-1)	2 (0-5)	-5,092	210,0	<0,001

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

\*\*ÇAA= Çeyrekler arası aralık

## PSİKOMETRİK TESTLER

WKET'e göre olgu grubundaki çocukların tamamlanan kategori puanları ortancası 3, kontrol grubundaki çocukların tamamlanan kategori puanları ortancası 4 olarak bulunmuştur. WKET'e göre olgu ve kontrol grubundaki çocukların tamamlanan kategori puanları açısından anlamlı farklılık gösterdiği, olgu grubundaki



çocukların daha az sayıda kategori tamamlayabildiği belirlenmiştir ( $p < 0,001$ ) (Tablo 11).

WKET'e göre olgu grubundaki çocukların toplam doğru cevap puanları ortancası 54, kontrol grubundaki çocukların toplam doğru cevap puanları ortancası 56 olarak bulunmuştur. WKET'e göre olgu ve kontrol grubundaki çocukların toplam doğru cevap puanları açısından anlamlı farklılık gösterdiği, olgu grubundaki çocukların daha az sayıda doğru cevap verebildiği belirlenmiştir ( $p < 0,001$ ) (Tablo 11).

WKET'e göre olgu grubundaki çocukların toplam hatalı cevap puanları ortancası 10, kontrol grubundaki çocukların toplam hatalı cevap puanları ortancası 8 olarak bulunmuştur. WKET'e göre olgu ve kontrol grubundaki çocukların toplam hatalı cevap puanları açısından anlamlı farklılık gösterdiği, olgu grubundaki çocukların daha fazla sayıda hatalı cevap verdiği belirlenmiştir ( $p < 0,001$ ) (Tablo 11).

WKET'e göre olgu grubundaki çocukların perseveratif cevap puanları ortancası 19, kontrol grubundaki çocukların perseveratif cevap puanları ortancası 20 olarak bulunmuştur. WKET'e göre olgu ve kontrol grubundaki çocukların perseveratif cevap puanları açısından anlamlı farklılık gösterdiği, kontrol grubundaki çocukların daha fazla perseveratif cevap verdiği belirlenmiştir ( $p = 0,029$ ) (Tablo 11).

WKET'e göre olgu grubundaki çocukların perseveratif hata puanları ortancası 6, kontrol grubundaki çocukların perseveratif hata puanları ortancası 6 olarak bulunmuştur. WKET'e göre olgu ve kontrol grubundaki çocukların perseveratif hata puanları açısından anlamlı farklılık göstermediği belirlenmiştir ( $p > 0,05$ ) (Tablo 11).

WKET'e göre olgu grubundaki çocukların nonperseveratif hata puanları ortancası 4, kontrol grubundaki çocukların nonperseveratif hata puanları ortancası 2 olarak bulunmuştur. WKET'e göre olgu ve kontrol grubundaki çocukların nonperseveratif hata puanları açısından anlamlı farklılık gösterdiği, olgu grubundaki çocukların daha fazla nonperseveratif hata yaptığı belirlenmiştir ( $p < 0,001$ ) (Tablo 11).

WKET'e göre olgu grubundaki çocukların unique hata puanları ortancası 0, kontrol grubundaki çocukların unique hata puanları ortancası 0 olarak bulunmuştur. WKET'e göre olgu ve kontrol grubundaki çocukların unique hata puanları açısından

anlamli farklılık gösterdiği, olgu grubundaki çocukların daha fazla unique hata yaptıkları belirlenmiştir ( $p < 0,001$ ) (Tablo 10).

WKET'e göre olgu grubundaki çocukların kategori deneme puanları ortancası 11, kontrol grubundaki çocukların kategori deneme puanları ortancası 11 olarak bulunmuştur. WKET'e göre olgu ve kontrol grubundaki çocukların kategori deneme puanları açısından anlamlı farklılık gösterdiği, olgu grubundaki çocukların daha fazla kategori denedikleri belirlenmiştir ( $p=0,002$ ) (Tablo 11).

WKET'e göre olgu grubundaki çocukların kurulum sürdürme puanları ortancası 1, kontrol grubundaki çocukların kurulum sürdürme puanları ortancası 0 olarak bulunmuştur. WKET'e göre olgu ve kontrol grubundaki çocukların kurulum sürdürme puanları açısından anlamlı farklılık gösterdiği, olgu grubundaki çocukların kurulum sürdürme puanlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir ( $p=0,008$ ) (Tablo 11).

WKET'e göre olgu grubundaki çocukların öğrenmeyi öğrenme puanları ortancası 2,59, kontrol grubundaki çocukların öğrenmeyi öğrenme puanları ortancası 0,89 olarak bulunmuştur. WKET'e göre olgu ve kontrol grubundaki çocukların öğrenmeyi öğrenme puanları açısından anlamlı farklılık göstermediği belirlenmiştir ( $p > 0,05$ ) (Tablo 11).

WKET'e göre olgu grubundaki çocukların kavramsal sayı puanları ortancası 50, kontrol grubundaki çocukların kavramsal sayı puanları ortancası 53 olarak bulunmuştur. WKET'e göre olgu ve kontrol grubundaki çocukların kavramsal sayı puanları açısından anlamlı farklılık gösterdiği, kontrol grubundaki çocukların kavramsal sayı puanlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir ( $p < 0,001$ ) (Tablo 11).

WKET'e göre olgu grubundaki çocukların kavramsal yüzde puanları ortancası 78,1 kontrol grubundaki çocukların kavramsal yüzde puanları ortancası 82,8 olarak bulunmuştur. WKET'e göre olgu ve kontrol grubundaki çocukların kavramsal yüzde puanları açısından anlamlı farklılık gösterdiği, kontrol grubundaki çocukların kavramsal yüzde puanlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir ( $p < 0,001$ ) (Tablo 11).

Tablo 11. Katılımcıların WKET sonuçlarının değerlendirilmesi

	<b>Olgu</b> (n=37)	<b>Kontrol</b> (n=35)	<b>Toplam</b> (n=72)	z	MWU	p
	<b>Ortanca</b> (ÇAA)	<b>Ortanca</b> (ÇAA)	<b>Ortanca</b> (ÇAA)			
<b>Tamamlanan kategori</b>	3 (3-4)	4 (4-5)	4 (3-4)	-5,391	187,5	<b>&lt;0,001</b>
<b>Toplam doğru cevap</b>	54 (52-55)	56 (54-57)	54 (50-58)	-5,067	201,0	<b>&lt;0,001</b>
<b>Toplam hatalı cevap</b>	10 (9-12)	8 (7-10)	10 (8-14)	-5,067	201,0	<b>&lt;0,001</b>
<b>Perseveratif cevap</b>	19 (16-20)	20 (18-21)	19 (16-20,75)	-2,178	455,5	<b>0,029</b>
<b>Perseveratif hata</b>	6 (6-7)	6 (5,5-6,5)	6 (6-8)	-1,114	552,5	0,265
<b>Nonperseveratif hata</b>	4 (2-5)	2 (1,5-3)	3,5 (2-6)	-5,235	189,5	<b>&lt;0,001</b>
<b>Unique hata</b>	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-1)	-3,800	369,0	<b>&lt;0,001</b>
<b>Kategori deneme</b>	11 (11-15)	11 (11-11)	11 (11-17)	-3,065	395,0	<b>0,002</b>
<b>Kurulum sürdürme</b>	1 (1-2)	0 (0-1)	1 (0-2)	-2,648	424,5	<b>0,008</b>
<b>Öğrenmeyi öğrenme puanı</b>	2,59 (0,67-3,34)	0,89 (0-3,32)	1,81 (0-3,33)	-,955	342,5	0,340
<b>Kavramsal sayı puanı</b>	50 (45-53)	53 (50,5-54)	50,5 (45-53)	-4,667	235,5	<b>&lt;0,001</b>
<b>Kavramsal yüzde puanı</b>	78,1 (70,3-82,8)	82,8 (78,9-84,4)	78,9 (70,3-82,8)	-4,667	235,5	<b>&lt;0,001</b>

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

\*\*ÇAA= Çeyrekler arası aralık

## UYKU ÖLÇEKLERİ

### Epworth Uykululuk Ölçeği

Epworth Uykululuk Ölçeği'ne göre olgu grubundaki çocukların toplam ölçek puanları ortancası 2, kontrol grubundaki çocukların toplam ölçek puanları ortancası 2 olarak bulunmuştur. Epworth Uykululuk Ölçeği'ne göre olgu ve kontrol grubundaki çocukların toplam ölçek puanları açısından anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 12).

### Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi

Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'ne göre olgu grubundaki çocukların uyku latansı puanları ortancası 0, kontrol grubundaki çocukların uyku latansı puanları ortancası 0 olarak bulunmuştur. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'ne göre olgu ve kontrol grubundaki çocukların uyku latansı puanları açısından anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 12).

Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'ne göre hem olgu hem de kontrol grubundaki çocukların uyku süresi puanları ortancası 0 olarak bulunmuştur. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'ne göre olgu ve kontrol grubundaki çocukların uyku süresi puanları açısından anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 12).

Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'ne göre olgu grubundaki çocukların uyku bozukluğu puanları ortancası 0, kontrol grubundaki çocukların uyku bozukluğu puanları ortancası 0 olarak bulunmuştur. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'ne göre olgu ve kontrol grubundaki çocukların uyku bozukluğu puanları açısından anlamlı farklılık olduğu, olgu grubundaki çocuklarda uyku bozukluğu puanlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir ( $p=0,002$ ) (Tablo 12). Bu alt ölçeğe göre olgu grubunun %35,1'inde kontrol grubunun ise sadece %2,9'unda uyku bozukluğu olduğu belirlenmiştir ( $X^2=9,992$ ,  $p=0,001$ ).

Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'ne göre hem olgu hem de kontrol grubundaki çocukların uyku ilacı kullanımı puanları ortancası 2 olarak bulunmuştur. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'ne göre olgu ve kontrol grubundaki çocukların uyku ilacı

kullanımı puanları açısından anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 12).

Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'ne göre hem olgu hem de kontrol grubundaki çocukların gündüz işlevselliği puanları ortancası 0 olarak bulunmuştur. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'ne göre olgu ve kontrol grubundaki çocukların gündüz işlevselliği puanları açısından anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 12).

Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'ne göre hem olgu hem de kontrol grubundaki çocukların öznel uyku kalitesi puanları ortancası 1 olarak bulunmuştur. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'ne göre olgu ve kontrol grubundaki çocukların öznel uyku kalitesi puanları açısından anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 12).

Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi' ne göre hem olgu hem de kontrol grubundaki çocukların uyku etkinliği puanları ortancası 0 olarak bulunmuştur. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'ne göre olgu ve kontrol grubundaki çocukların uyku etkinliği puanları açısından anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 12).

Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'ne göre olgu grubundaki çocukların toplam ölçek puanları ortancası 3, kontrol grubundaki çocukların toplam ölçek puanları ortancası 3 olarak bulunmuştur. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'ne göre olgu ve kontrol grubundaki çocukların toplam ölçek puanları açısından anlamlı farklılık olduğu, olgu grubundaki çocuklarda toplam ölçek puanının daha yüksek olduğu belirlenmiştir ( **$p=0,048$** ) (Tablo 12).

Tablo 12. Katılımcıların uyku ölçeklerinin değerlendirilmesi

Epworth Uykululuk Ölçeği	Olgu (n=37)	Kontrol (n=35)	Toplam (n=72)	z	MWU	p
	Ortanca (ÇAA)	Ortanca (ÇAA)	Ortanca (ÇAA)			
Toplam Puan	2 (0-4)	2 (1-4)	2 (1-4)	-0,132	636,0	0,895
<b>Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)</b>						
Uyku latansı	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0,75)	-1,607	539,5	0,108
Uyku süresi	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	-0,472	626,0	0,637
Uyku bozukluğu	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	-3,073	455,0	<b>0,002</b>
Uyku ilacı	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)	-0,40	646,0	0,968
Gündüz işlevsellik	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	-0,537	631,0	0,591
Öznel uyku kalitesi	1 (0-1)	1 (0-1)	1 (0-1)	0,000	630,0	1,000
Uyku etkinliği	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	-1,130	562,0	0,258
Toplam Puan	3 (3-5)	3 (2-3)	3 (2-4)	-1,979	439,0	<b>0,048</b>

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

\*\*ÇAA= Çeyrekler arası aralık

## **OREKSİN A, ADİNOPEKTİN(HMWA) VE APELİN-13 PARAMETRELERİNE İLİŞKİN BULGULAR**

Örneklemin tamamı OXA değerleri açısından değerlendirildiğinde, OXA değerleri ortalaması  $1126,14 \pm 419,57$  pg/ml olarak saptanmıştır. Olgu grubundaki çocukların OXA değerleri ortalaması  $1073,87 \pm 471,18$  pg/ml, kontrol grubundaki çocukların OXA değerleri ortalaması ise  $1181,38 \pm 416,73$  pg/ml olarak bulunmuştur. OXA değerleri açısından olgu ve kontrol grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ) (Tablo 13).

Tüm örneklem HMWA değerleri açısından incelendiğinde, HMWA değerleri ortalaması  $0,55 \pm 0,26$  ng/ml olarak bulgulanmıştır. Olgu grubunun HMWA değerleri ortalaması  $0,52 \pm 0,20$  ng/ml, kontrol grubunun HMWA değerleri ortalaması ise  $0,57 \pm 0,31$  ng/ml olarak saptanmıştır. HMWA değerleri açısından olgu ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ) (Tablo 13).

Örneklemin tamamı apelin-13 değerleri açısından değerlendirildiğinde, apelin-13 değerleri ortancası  $710,73$  ( $404,93-1363,58$ ) pg/ml olarak saptanmıştır. Olgu grubundaki çocukların apelin-13 değerleri ortancası  $727,70$  ( $432,52-1191,19$ ) pg/ml, kontrol grubundaki çocukların apelin-13 değerleri ortancası  $679,96$  ( $659,02-1659,74$ ) pg/ml olarak bulunmuştur. Apelin-13 değerleri açısından olgu ve kontrol grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ) (Tablo 13).

Tablo 13. Katılımcıların serum oreksin A, HMWA ve apelin-13 düzeyleri

	<b>Olgu</b> (n=37)	<b>Kontrol</b> (n=35)	<b>Toplam</b> (n=72)	<b>f</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
	<b>Ort±SS</b>	<b>Ort±SS</b>	<b>Ort±SS</b>			
<b>Oreksin A*</b> (pg/ml)	1073,87±471,18	1181,38±416,73	1126,14±419,57	0,13	-1,088	0,280
<b>Adinopektin*</b> (HMWA) (ng/ml)	0,52±0,20	0,57±0,31	0,55±0,26	6032	-0,877	0,383
	<b>Ortanca</b> <b>ÇAA</b>	<b>Ortanca</b> <b>ÇAA</b>	<b>Ortanca</b> <b>ÇAA</b>	<b>z</b>	<b>MWU</b>	<b>p</b>
<b>Apelin-13**</b> (pg/ml)	727,70 (432,52-1191,19)	679,96 (659,02-1659,73)	710,73 (404,93-1363,58)	0,006	647	0,996

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

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

### **Oreksin A, Adinopektin (HMWA) ve Apelin-13 Düzeylerinin Cinsiyet ile İlişkisi**

Kızlarda, ortalama serum OXA düzeyi 1084,53±433,93 pg/ml, HMWA düzeyi 0,59±0,30 ng/ml, apelin-13 düzeyi ortanca 786,40 (min=477,56- max=1715,97) pg/ml olarak belirlenmiştir.

Erkeklerde, ortalama serum OXA düzeyi 1154,19±412,38 pg/ml, HMWA düzeyi 0,51±0,23 ng/ml, apelin-13 düzeyi ortanca 561,48 (min=317,68- max=1153,20) pg/ml olarak belirlenmiştir.

Kızlar ile erkekler arasında bu üç parametre açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (her biri için  $p > 0,05$ ) (Tablo 14).



Tablo 14. Katılımcıların cinsiyeti ile serum oreksin A, HMWA ve apelin-13 düzeylerinin ilişkisi

	Kız (n=29)	Erkek (n=43)	Toplam (n=72)	f	t	p
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS			
<b>Oreksin A*</b> (pg/ml)	1084,53±433,93	1154,19±412,38	1126,14±419,57	0,50	-0,688	0,493
<b>Adinopektin*</b> (HMWA) (ng/ml)	0,59±0,30	0,51±0,23	0,55±0,26	0,794	1,250	0,215
	<b>Ortanca ÇAA</b>	<b>Ortanca ÇAA</b>	<b>Ortanca ÇAA</b>	<b>z</b>	<b>WHU</b>	
<b>Apelin-13**</b> (pg/ml)	786,40 (477,56-1715,97)	561,48 (317,68-1153,20)	710,73 (404,93-1363,58)	-1,487	494	0,137

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

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

### **Oreksin A, Adinopektin (HMWA) ve Apelin-13 Düzeylerinin Yaş ile İlişkisi**

Katılımcıların yaşları ile serum OXA ve apelin-13 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir (her biri için p > 0,05) (Tablo 15).

Katılımcıların yaşları ile serum HMWA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenmiştir (**p= 0,000**) (Tablo 15). Yaş arttıkça adiponektin (HMWA) düzeyleri azalmaktadır.

Tablo 15. Katılımcıların yaşı ile serum oreksin A, HMWA ve apelin-13 düzeylerinin ilişkisi

		<b>Oreksin A*</b>	<b>Adinopektin* (HMWA)</b>	<b>Apelin-13**</b>
<b>Yaş</b>	<b>r</b>	0,227	<b>-0,463</b>	-0,024
	<b>p</b>	0,055	<b>0,000</b>	0,841

\*Pearson korelasyon testi uygulanmıştır.

\*\*Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. r= Korelasyon katsayısı

Oreksin düzeylerinin yazındaki bir yayınlara ilgili olarak (330), yaş üç gruba ayrılarak; 6-9, 10-15, 16-18 yapılan değerlendirmesinde bu üç grup arasında anlamlı fark bulunduğu saptanmıştır ( $F_{2-71}=3,247$ ,  $p=0,045$ ). Posthoc Tukey incelemesine göre farkın 6-9 yaş grubu ile 10-15 yaş grubu arasında olduğu görülmektedir ( $p=0,039$ ). 10-15 yaş grubu ile 16-18 yaş grubu arasında ( $p=0,871$ ) ve 6-9 yaş grubu ile 16-18 yaş grubu arasında fark yoktur ( $p=0,385$ ) (Tablo 16).

Tablo 16. Oreksin A düzeylerinin katılımcıların yaş grubuna göre değerlendirilmesi

	<b>6-9 yaş (n=32) Ort±SS</b>	<b>10-15 yaş (n=29) Ort±SS</b>	<b>16-18 yaş (n=11) Ort±SS</b>	<b>F</b>	<b>p</b>
<b>Oreksin A (pg/ml)</b>	992,2±374,4	1253,2±417,2	1180,9±469,5	3,247	<b>0,045</b> 10-15 yaş > 6-9 yaş ( $p=0,039$ )

\*Oneway Anova yapılmıştır.  $p<0,05$  anlamlıdır.

### **Oreksin A, Adinopektin(HMWA) ve Apelin 13 Düzeylerinin Kilo, Boy ve Beden Kitle İndeksi ile ilişkisi**

Oreksin A düzeyleri ile boy ( $r=0,192$ ,  $p=0,106$ ), kilo ( $r=0,175$ ,  $p=0,142$ ) ve beden kütle indeksi ( $r=-0,67$ ,  $p=0,574$ ) arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Adidopektin ile boy ( $r=-0,469$ ,  $p<0,001$ ) ve kilo ( $r=-0,441$ ,  $p<0,001$ ) arasında ters yönlü orta bir ilişki bulunurken ve beden kitle indeksi ( $r=-0,67$ ,  $p=0,574$ ) ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Apelin 13 düzeyleri ile boy ( $r=0,111$ ,  $p=0,353$ ), kilo ( $r=-0,026$ ,  $p=0,831$ ) ve beden kitle indeksi ( $r=0,196$ ,  $p=0,099$ ) arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 17).

Tablo 17. Oreksin A, adinopektin (HMWA) ve apelin-13 düzeylerinin boy, kilo ve beden kitle indeksi ile ilişkisi

		Oreksin A <sup>a</sup>	Adinopektin <sup>a</sup>	Apelin 13 <sup>β</sup>
<b>Boy</b>	<b>r</b>	0,192	<b>-0,469**</b>	0,111
	<b>p</b>	0,106	<b>0,000</b>	0,353
<b>Kilo</b>	<b>r</b>	0,175	<b>-0,441**</b>	-0,026
	<b>p</b>	0,142	<b>0,000</b>	0,831
<b>Beden kitle indeksi</b>	<b>r</b>	-0,067	-0,215	0,196
	<b>p</b>	0,574	0,069	0,099

<sup>a</sup> Pearson korelasyon testi

<sup>β</sup> Spearman korelasyon testi \*\* $p < 0,001$  düzeyinde anlamlı

### **Oreksin A, Adinopektin(HMWA) ve Apelin-13 Düzeylerinin Birbirleriyle İlişkisi**

Tüm örneklem incelendiğinde serum OXA-apelin-13, OXA-HMWA ve apelin-13-HMWA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo:18).

Tablo 18. Katılımcıların serum oreksin A, HMWA ve apelin-13 düzeylerinin birbirleri ile ilişkisi

		<b>Oreksin A*</b>	<b>Adinopektin* (HMWA)</b>	<b>Apelin-13**</b>
<b>Oreksin A</b>	<b>r</b>	1	0,032	0,199
	<b>p</b>		0,792	0,093
<b>Adinopektin (HMWA)</b>			1	0,035 0,768
<b>Apelin-13</b>				1

\*Pearson korelasyon testi uygulanmıştır.

\*\*Spearman korelasyon testi uygulanmıştır.

\*p <0,05 anlamlıdır.

### **Oreksin A, Adinopektin (HMWA) ve Apelin 13 Serum Düzeylerinin Connors Aile Derecelendirme Ölçeği Puanları ile İlişkisi**

Tüm örneklem incelendiğinde OXA, HMWA ve apelin-13 serum düzeyleri ile Connors Aile Derecelendirme ölçeği puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (her biri için p>0,05) (Tablo:19).

Tablo 19. Katılımcıların oreksin A, HMWA ve apelin-13 serum düzeylerinin Conners Aile Derecelendirme Ölçeği puanları ile ilişkisi

<b>Conners Aile</b>		<b>Oreksin A*</b>	<b>Adinopektin* (HMWA)</b>	<b>Apelin-13**</b>
Conners Toplam Puan	<b>r</b>	-0,187	0,072	-0,066
	<b>p</b>	0,115	0,548	0,579
Conners Davranım Bozukluğu	<b>r</b>	-0,148	0,018	-0,109
	<b>p</b>	0,218	0,883	0,361
Conners Dikkat Eksikliği	<b>r</b>	-0,188	0,034	-0,053
	<b>p</b>	0,113	0,777	0,656
Conners Hiperaktivite	<b>r</b>	-0,117	0,171	0,037
	<b>p</b>	0,329	0,150	0,756
Conners Anksiyete	<b>r</b>	-0,134	0,164	-0,002
	<b>p</b>	0,261	0,169	0,989
Conners Psikosomatik	<b>r</b>	-0,096	-0,196	0,000
	<b>p</b>	0,424	0,100	0,999

\*Pearson korelasyon testi uygulanmıştır.

\*\*Spearman korelasyon testi uygulanmıştır.

\*p <0,05 anlamlıdır

### **Oreksin A, Adinopektin (HMWA) ve Apelin 13 Serum Düzeylerinin Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği Puanları ile İlişkisi**

Tüm örneklem incelendiğinde OXA, HMWA ve apelin-13 serum düzeyleri ile Conners Öğretmen Derecelendirme ölçeği puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. (her biri için p>0,05) (Tablo:20).

Tablo 20. Katılımcıların oreksin A, HMWA ve apelin-13 serum düzeylerinin Connors Öğretmen Derecelendirme Ölçeği puanları ile ilişkisi

<b>Connors Öğretmen</b>		<b>Oreksin A</b>	<b>Adinopektin (HMWA)</b>	<b>Apelin-13</b>
Connors Toplam Puan	<b>r</b>	-0,128	-0,119	-0,026
	<b>p</b>	0,283	0,319	0,989
Connors Dikkat Eksikliği	<b>r</b>	-0,098	-0,104	-0,011
	<b>p</b>	0,414	0,383	0,925
Connors Hiperaktivite	<b>r</b>	-0,141	-0,104	-0,037
	<b>p</b>	0,239	0,385	0,758
Connors Davranım Bozukluğu	<b>r</b>	-0,089	-0,105	-0,011
	<b>p</b>	0,458	0,379	0,927

\*Pearson korelasyon testi uygulanmıştır.

\*\*Spearman korelasyon testi uygulanmıştır.

\*p <0,05 anlamlıdır

### **Oreksin A, Adinopektin(HMWA) ve Apelin-13 Serum Düzeylerinin WKET Alt Puanları ile İlişkisi**

Tüm örneklem incelendiğinde OXA, HMWA ve apelin-13 serum düzeyleri ile WKET alt puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (her biri için  $p > 0,05$ ) (Tablo 21).

Tablo 21. Katılımcıların oreksin A, HMWA ve apelin-13 serum düzeylerinin WKET alt puanları ile ilişkisi

WKET		Oreksin A*	Adinopektin* (HMWA)	Apelin-13**
Tamamlanan kategori	<b>r</b>	0,075	0,006	-0,019
	<b>p</b>	0,532	0,960	0,876
Toplam doğru	<b>r</b>	0,096	0,119	-0,032
	<b>p</b>	0,424	0,319	0,791
Toplam hata	<b>r</b>	-0,096	-0,119	0,032
	<b>p</b>	0,424	0,319	0,791
Perseveratif cevap	<b>r</b>	-0,114	0,100	0,099
	<b>p</b>	0,342	0,406	0,406
Perseveratif hata	<b>r</b>	-0,186	0,088	0,138
	<b>p</b>	0,118	0,460	0,249
Nonperseveratif hata	<b>r</b>	-0,014	-0,166	-0,075
	<b>p</b>	0,908	0,163	0,529
Unique hata	<b>r</b>	0,096	-0,066	-0,163
	<b>p</b>	0,421	0,583	0,171
Kategori deneme	<b>r</b>	-0,094	-0,008	0,050
	<b>p</b>	0,433	0,949	0,675
Kurulum sürdürme	<b>r</b>	-0,004	0,108	0,080
	<b>p</b>	0,975	0,367	0,503
Öğrenmeyi öğrenme	<b>r</b>	-0,197	0,011	-0,112
	<b>p</b>	0,137	0,938	0,403
Kavramsal sayı	<b>r</b>	0,143	0,087	-0,070
	<b>p</b>	0,229	0,470	0,561
Kavramsal yüzde	<b>r</b>	0,143	0,087	-0,070
	<b>p</b>	0,230	0,469	0,561

\*Pearson korelasyon testi uygulanmıştır.

\*\*Spearman korelasyon testi uygulanmıştır.

\*p <0,05 anlamlıdır

### **Oreksin A, Adinopektin(HMWA) ve Apelin 13 Serum Düzeylerinin Uyku Ölçekleri Puanları ile İlişkisi**

Tüm örneklem incelendiğinde OXA, HMWA ve apelin-13 serum düzeyleri ile Epworth Uykululuk Ölçeği toplam puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (her biri için  $p>0,05$ ) (Tablo 22).

Tüm örneklem incelendiğinde OXA ve apelin-13 serum düzeyleri ile Pittsburgh uyku Kalitesi İndeksi puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (her biri için  $p>0,05$ ) (Tablo 22).

Tüm örneklem incelendiğinde HMWA serum düzeyleri ile Pittsburgh uyku Kalitesi İndeksi alt puanları olan uyku latansı, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı, öznel uyku kalitesi, uyku etkinliği ve PUKİ toplam puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (her biri için  $p>0,05$ ) (Tablo 22).

Tüm örneklem incelendiğinde HMWA serum düzeyleri ile Pittsburgh uyku Kalitesi İndeksi alt puanları olan uyku süresi ve gündüz işlevselliği puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (**sırası ile  $p=0,039$  ve  $p=0,022$** ) (Tablo 22).



Tablo 22. Katılımcıların oreksin A, HMWA ve apelin-13 serum düzeylerinin uyku ölçekleri alt puanları ile ilişkisi

Uyku Ölçekleri		Oreksin A*	Adinopektin* (HMWA)	Apelin-13**
Epworth Toplam Puan	<b>r</b>	0,041	0,035	-0,046
	<b>p</b>	0,734	0,773	0,700
Pittsburgh Uyku Latansı	<b>r</b>	-0,080	0,071	0,081
	<b>p</b>	0,505	0,556	0,499
Pittsburgh Uyku Süresi	<b>r</b>	-0,213	<b>0,244</b>	-0,052
	<b>p</b>	0,073	<b>0,039</b>	0,662
Pittsburgh Uyku Bozukluğu	<b>r</b>	-0,140	-0,077	-0,068
	<b>p</b>	0,241	0,521	0,572
Pittsburgh Uyku İlacı	<b>r</b>	0,070	-0,012	-0,168
	<b>p</b>	0,559	0,917	0,572
Pittsburgh Gündüz İşlevsellik	<b>r</b>	-0,100	<b>-0,270</b>	-0,024
	<b>p</b>	0,404	<b>0,022</b>	0,839
Pittsburgh Öznel Kalite	<b>r</b>	0,096	-0,037	-0,003
	<b>p</b>	0,421	0,762	0,978
Pittsburgh Uyku Etkinliği	<b>r</b>	-0,044	0,162	0,172
	<b>p</b>	0,716	0,177	0,150
Pittsburgh Toplam	<b>r</b>	-0,137	0,215	-0,127
	<b>p</b>	0,259	0,074	0,297

\*Pearson korelasyon testi uygulanmıştır.

\*\*Spearman korelasyon testi uygulanmıştır.

\*p <0,05 anlamlıdır

### **Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi Uyku Bozukluğu Alt Ölçeğine Göre Oluşturulan Grupların Oreksin A Serum Düzeylerinin Karşılaştırılması**

Uyku bozukluğu alt ölçeğinde en az 1 maddeyi pozitif işaretleyen ile hiç işaretlemeyen katılımcılar gruplara ayrılarak DEHB+uyku bozukluğu (n=13) uyku bozukluğu olmayan DEHB (n=24) ve kontrol grubu n=34 şeklinde üç grup oluşturulmuştur. DEHB+uyku bozukluğu olan grupta oreksin düzeyleri (975,62±483,49), DEHB grubunda (1127,09±383,78), kontrol grubunda ise (1181,38±416,73) olarak bulunmuştur. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,324) (Tablo 23).

Tablo 23. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi uyku bozukluğu alt ölçeğine göre oluşturulan grupların oreksin A serum düzeylerinin karşılaştırılması

	<b>DEHB+Uyku Bozukluğu</b>	<b>DEHB</b>	<b>Kontrol</b>	<b>F</b>	<b>p</b>
	<b>Ort±SS</b>	<b>Ort±SS</b>	<b>Ort±SS</b>		
<b>Oreksin A (pg/ml)</b>	975,62±483,49	1127,09±383,78	1181,38±416,73	1,145	0,324

\*One-way Anova, p<0,05

\*DEHB= Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, Ort= ortalama, SS= standart sapma

### **Adinopektin (HMWA) Düzeyleri ile İlişkili Yaş, Boy ve Kilo ile Faktörlerin Kontrol Edilerek DEHB Grubu ve Kontrol Grubunun Karşılaştırılması**

Yukarıda gösterildiği gibi adinopektin düzeyleri ile yaş (r=-0,463, p=0,000), kilo (r=-0,441, p=0,000) ve boy (r=-0,469, p=0,000) arasında orta düzeyde negatif ilişki bulunmaktadır. Bu nedenle bu faktörleri kontrol ederek adinopektin değerlerinin DEHB ve kontrol grubunda karşılaştırılması planlanmıştır. Bu nedenle planlanan ANCOVA'da diğer gereklilikleri karşılamasına rağmen olgu kontrol grubu ile boy ve olgu kontrol grubu ile kilo arasında ilişki olmasında dolayı bağımsız değişkenle kovaryat arasında ilişki olması (eğimlerin paralel olması (homogeneity of slopes) nedeniyle bu şekilde analize devam etme olanağı kalmamıştır. Bu sorunu çözebilmek adına ergenlik dönemi öncesi 6-11 yaş ve ergenlik dönemi sonrası ve 12-18 yaş arası olarak gruplarda ANCOVA planlanmıştır.

6-11 yaş ve 12-18 yaş grubunda adinopektin kilo, boy, yaş ve beden kitle indeksi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için tek yönlü ANCOVA planlanmıştır. Adinopektin değerleri arasında hiç outlier yoktu. Residü değerlerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildiğinde 6-11 yaş grubu ve 12-18 yaş arası için residual değerlerin dağılımı ( $p=0,179$ ,  $p=0,238$ ) ( $p=0,250$ ,  $p=0,392$ ) istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Levene testi ile varyansları homejenliği 6-11 yaş grubu için  $F(1,48)=0,396$ ,  $p=0,532$  ve 12-16 yaş grubu için  $F(1,20)=0,023$ ,  $p=0,881$  olarak kontrol edildi. Kovaryatların her biri ile bağımlı değişkenin lineerliği ve eşvaryanslılık scatterplot grafikleri ile kontrol edildi. ANCOVA testinin en önemli şartlarından olan regresyon eğilimlerin homojenitesi custom modelde incelendi.

Buna göre 6-11 yaş grubunda olgu-kontrol\*boy  $F(2,50)=1,831$   $p=0,173$ , olgu-kontrol\*kilo  $F(2,50)=2,818$   $p=0,195$ , olgu-kontrol\*yaş  $F(2,50)=0,470$ ,  $p=0,628$  ve olgu-kontrol\*beden kitle indeksi  $F(2,50)=0,413$ ,  $p=0,664$  olarak bulundu ve ANCOVA tam modelde çalışıldı. Buna göre 6-11 yaş grubunda olgu-kontrol grubu arasında adinopektin düzeyleri, yaş, boy, kilo ve beden kitle indeksi kontrol edilerek karşılaştırıldığında, olgu grubu adinopektin düzeyi ( $0,52\pm0,22$ ) ile kontrol grubu ( $0,77\pm0,28$ ) arasında  $F(1,50)=12,455$ ,  $p=0,001$  düzeyinde anlamlılık bulundu (Tablo 24). 12-18 yaş aralığında sayıların az olması nedeniyle kovaryatların lineerliği ve eş varyanslılığı dengesiz dağıldığı için ANCOVA yapılmamıştır.

Tablo 24. Olgu ve kontrol grubu adinopektin (HMWA) düzeylerinin yaş, boy, kilo ve beden kitle indeksi kontrol edilerek karşılaştırılması

	Olgu	Kontrol	F	p	Etki gücü
	Ort±SS	Ort±SS			
<b>Adinopektin(HMWA) (ng/ml)</b>	0,52±0,22	0,77±0,28	12,455	<b>0,001</b>	0,22

\*One-way ANCOVA kullanılmıştır.

\* $p<0,05$  anlamlı kabul edilmiştir.

## TARTIŞMA

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB); dikkat süresinin kalıcı ve sürekli olan kısalığı, engellemeye yönelik denetim eksikliği ve bu denetim eksikliğine bağlı olarak bilişte ya da davranışlarda ortaya çıkan ataklık ve huzursuzluktur (51).

DEHB çocukluk çağında başlayan psikiyatrik bozukluklar içinde en sık görülenlerden biri olup, dünya çapında çocukların %8-12'sini etkilediği tahmin edilmektedir (2,331). DEHB ile ilgili olarak birçok çalışma yürütülmüş ancak bozukluğun etiolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır (332).

Yapılan bazı çalışmalarda oreksin, adiponektin ve apelin-13 gibi moleküllerin psikiyatrik bozuklukların etiolojisinde rol oynuyor olabileceği düşünülmüştür (11,12,14,16,28,29,36,37,333).

Bu çalışmada oreksin A, adiponektin ve apelin-13 serum düzeylerinin, DEHB etiolojisindeki yerinin aydınlatılması ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda görülen bilişsel fonksiyonlardaki bozulma ile ilişkisinin belirlenmesine yönelik veriler elde edilmesi amaçlanmıştır.

## SOSYODEMOGRAFİK VERİLERE İLİŞKİN BULGULAR

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu belirtileri ile başvuran 6-18 yaş arasında çocuk ve ergenler araştırmacı tarafından değerlendirmeye alınmıştır. Bu hastalardan DSM-5 tanı kriterlerine göre dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısı alan ve araştırmaya dahil olma kriterlerini karşılayan her iki cinsiyetten 6-18 yaş arası toplam 37 çocuk ve ergen olgu grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği epidemiyolojik alanından seçilen 6-18 yaş arasında çocuk ve ergenler araştırmacı tarafından değerlendirmeye alınmıştır. Bu bireylerden herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı almayan ve araştırmaya dahil olma kriterlerini karşılayan her iki cinsiyetten 6-18 yaş arası 35 çocuk ve ergen kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Eş tanı ya da eşlik eden bazı tıbbi hastalıkların varlığında, serum oreksin A, adiponektin ve apelin-13 düzeylerinin değişebildiği bilinmektedir(10,12-14,27,283,307,317,334-335). Yine serum oreksin A, adiponektin ve apelin-13 düzeylerinin, hangi ilaçtan hangi düzeyde etkilendiği konusunda yeterli literatür bilgisi olmadığı için, en az 6 aydır ilaç kullanmamış olan katılımcılar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmamızda olgu grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Olgu grubunun %32,4'ü (n=12) kız, %67,6'sı (n=25) erkektir ve katılımcıların oranı yaklaşık 1/2'dir. DEHB ile ilgili yapılan toplum tabanlı çalışmalarda erkek/kız oranı 1/1 ile 3/1 arasında değişmektedir, klinik tabanlı çalışmalarda ise bu oranlar 9/1'e kadar yükselebilmektedir (336). Literatürde yer alan bir meta-analiz çalışmasında, DEHB'de erkek/kız oranının 2.4/1 olduğu belirtilmiştir (337). Çalışmamızda olgu grubu açısından kız/erkek oranının daha önceden yapılan çalışmalarda belirtilen oranlarla uyumlu olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda olgu grubunun yaş ortalaması  $10,16 \pm 2,92$  yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması  $11,71 \pm 3,70$  yıldır. Yaş açısından olgu ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Çocuk ve ergenler için DEHB belirtileri nedeniyle kliniğe yapılan başvurular 4-17 yaş arasında değişmekte, en sık başvuru yaşı aralığı ise 9-17 yaş olarak bildirilmektedir (338). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, çocuk ve ergen psikiyatrisi kliniğine başvuran hastaların dağılımının incelenmiş ve DEHB tanısının tüm yaş grupları içinde en sık gözlenen tanı olduğu, bu bozukluğun en sık 7-11 yaş arasındaki çocuklarda saptandığı belirlenmiştir (339). Çalışmamıza katılan çocukların ortalama yaşları da yapılan diğer çalışmaların bulgularıyla uyumluluk göstermektedir.

Çalışmamızda olgu ve kontrol grupları ebeveynlerin eğitim düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır. Hjern ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada DEHB tanısı olan olgu ve kontrol gruplarının annelerinin eğitim düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (340). Erdem ve Pak'ın ülkemizde yaptığı; DEHB tanılı çocukların sosyodemografik özelliklerini incelediği çalışmalarında ise DEHB tanılı çocukların ebeveynlerinin %19'unun ilköğretim, %11'inin ortaöğretim, %29'unun lise,

%36'sının üniversite, %5'inin doktora mezunu olduğu belirlenmiştir (341).Söz konusu çalışmalarda ortaya konulan sonuçlar, çalışmamızda bulunan ebeveyn eğitim düzeylerine ilişkin sonuçlarla benzerlik göstermektedir.

Olgu ve kontrol grupları ailedeki toplam çocuk sayısı açısından karşılaştırıldıklarında, kardeş sayısı ortanca değeri her iki grupta da 2 olarak bulunmuş, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürde ailedeki çocuk sayısı artışının DEHB gelişimi açısından risk faktörü olduğunu ileri süren ve doğum sırasının DEHB gelişimi açısından herhangi bir risk oluşturmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (342,343). Bu kapsamda değerlendirildiğinde çalışmamız bu çalışmaların sonuçları ile uyumludur.

Olgu grubunun %86,5'inin (n=32) çekirdek aile yapısına sahip olduğu, %2,7'sinin (n=1) geniş ailede yaşadığı, %10,8'inin ise (n=4) ebeveynlerinin boşanmış olduğu ya da ayrı yaşadığı bulunmuştur. Kontrol grubunun ise %82,9'unun (n=29) çekirdek aile yapısına sahip olduğu, %2,9'unun (n=1) geniş ailede yaşadığı, %14,3'ünün (n=5) ebeveynlerinin boşanmış olduğu ya da ayrı yaşadığı belirlenmiştir. Olgu grubu ile kontrol grubu aile yapıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmamızda her iki grupta yaklaşık %15,0 oranında parçalanmış ailede yaşayan çocuk mevcuttur. Yapılan bir derlemede, ailelerinin ayrılığı ya da boşanması sebebi ile tek ebeveyn ile yaşayan çocukların DEHB tanısı alma olasılığının kontrollere göre 1,85 kat arttığı saptanmıştır (344). Çalışmamızda katılımcı sayısının ve özellikle de parçalanmış ailede yaşayan çocuk sayısının azlığı göz önüne alındığında bu tür bir değerlendirmeye olanak olmadığı düşünülmüştür.

Olgu grubundaki çocukların aile gelir düzeyleri değerlendirildiğinde; %59,5'i (n=22) 3000 TL altı, %29,7'si (n=11) 3000-5000 TL arası, %10,8'i (n=4) 5000 TL'den fazla olarak saptanmıştır. Kontrol grubundaki çocukların aile gelir düzeyleri değerlendirildiğinde; %31,4'ü (n=11) 3000 TL altı, %25,7'si (n=9) 3000-5000 TL arası, %42,9'u (n=15) 5000 TL'den fazla olarak saptanmıştır.

Olgu ve kontrol grupları ailelerinin aylık gelir düzeyleri açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. 2008 yılında yapılan bir çalışmada düşük sosyoekonomik düzeyin, yüksek DEHB skorlarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (345). Başka bir çalışmada DEHB'nin sosyoekonomik

düşüklük ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu belirlenmiştir (344). Çalışmamızda elde edilen sonuçlar yapılan diğer çalışmaların bulgularıyla uyumluluk göstermektedir.

Çalışmamızda olgu ve kontrol grupları ders başarısı açısından kıyaslandıklarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuş, olgu grubunun ders başarısı açısından kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük performans gösterdiği belirlenmiştir. Yapılmış pek çok çalışmada DEHB tanılı bireylerin akademik başarılarının kontrollere göre daha düşük olduğu bulgulanmıştır (349,350). Çalışmamızda da akademik başarı açısından daha önce yapılan çalışmalar ile uyum gösteren sonuçlar göstermiştir.

### **OLGU GRUBUNUN KLİNİK ÖZELLİKLERİ**

Conners Anne Baba Derecelendirme Ölçeği ve Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği ile elde edilen veriler göz önüne alındığında olgu grubunun Dikkat Eksikliği, Hiperaktivite ve Davranım Sorunu puanları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmış ancak Psikosomatik ve Kaygı puanları arasında fark bulunmamıştır.

Olgu grubunun Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite puanlarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmış olmasının olgu grubundaki bireylerin DEHB tanısını desteklediği düşünülmektedir.

Olgu grubunda Davranım Sorunu puanlarının kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmış olması DEHB tanılı bireylerde kliniğin daha gürültülü olmasına ve hastalığın doğası gereği uyumsuz davranışların daha fazla görülmesine bağlı olabilir. Yapılan bir çalışmada; DEHB tanılı çocuklarda tabloya DB eşlik etmese bile, ergenlik ve erişkinlik döneminde antisosyal davranış, madde kullanım bozukluğu ve dolayısıyla suça eğilim riskinin arttığı belirtilmiştir (351).

Olgu ve kontrol grupları arasında Psikosomatik ve Kaygı alt ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıkmamıştır. Bunun nedeni de; her iki grupta DEHB dışındaki tüm tanıların dışlanmış olması olabilir.

### **PSİKOMETRİK TESTLER**

WKET, frontal bölge özellikle de DLDPK işlevlerine duyarlı olan bireyin problem çözme yeteneğini ve değişen şartlara uygun olarak değişen problem çözme

stratejisini değerlendiren bir testtir. Bu test ile bireyin davranışın doğruluğu konusunda verilen geri bildirimden faydalanarak sınıflama ilkesini çıkarma, seçici dikkat edebilme, geçerli olduğu sürece bu ilkeyi kullanabilme, yanlış davranışa yol açtığında ise kurulumu değiştirebilme gibi becerileri ölçülmektedir (352).

Çalışmamızda WKET sonuçlarının ikili karşılaştırılmasında hasta grubundaki çocuk ve ergenlerin kontrol grubuna göre daha kötü performans sergilediği tespit edilmiştir.

Çalışmamızda olgu grubundaki çocuk ve ergenlerin kontrol grubundakilere göre; test sırasında daha az kategori tamamlayabildikleri, daha az sayıda doğru cevap verdikleri, daha fazla yanlış cevap verdikleri, perseveratif ve nonperseveratif hatalarının daha fazla oluğu, kavramsal sayı ve kavramsal yüzde puanlarının daha düşük olduğu gözlenmiştir. Sarıkaya tarafından ülkemizde yapılan bir çalışmada da, çalışmamıza benzer sonuçlar elde edilmiştir (353).

Çalışma bulguları; soyut irdeleme, kavram oluşturma, doğru tepkiye karar verebilme ve sonrasında doğru tepkiyi sürdürebilme becerisi, ketleme, perseverasyon ve seçici dikkat özelliklerinin DEHB aleyhine ayırt edici nitelikte olduğunu ortaya koyan diğer araştırma bulguları ile tutarlılık göstermektedir (354,355).

## **UYKU ÖLÇEKLERİ**

DEHB uyku bozuklukları ilişkisini inceleyen çalışmaların çoğunda uyku özellikleri uyku anketleri, uyku günlüğü, anne-baba uyku anketleri gibi sübjektif yöntemlerle değerlendirilmiştir (356,357). Daha az çalışmada ise polisomnografi ve aktigrafi gibi objektif ölçümlerle değerlendirilmiştir (358-360).

Çalışmamızda olgu ve kontrol grubundaki çocuk ve ergenlerin Epworth uykululuk Ölçeği toplam puanları arasında istatistiksel anlamlılık göstermediği saptanmıştır.

Çalışmamızda olgu grubundaki çocuk ve ergenlerin Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi toplam puanları ile uyku bozukluğu alt ölçek puanlarının kontrol grubundakiler ile arasında istatistiksel anlamlılık gösterdiği, diğer alt ölçek puanlarında istatistiksel anlamlılık olmadığı saptanmıştır.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada DEHB tanılı çocuklarda metilfenidat tedavisi öncesi ve sonrası uyku yapası açısından değerlendirme yapılmış olup



tedavi öncesi ve tedavi sonrası Epworth Uykululuk Ölçeği ve Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi toplam puanları açısından olgu ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (361). Yine ülkemizde yapılan bir başka çalışmada ise Epworth Uykululuk Ölçeği toplam puan ve Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi toplam puanlarının olgu ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık gösterdiği belirtilmiştir (362). Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda uyku özelliklerini subjektif ve objektif ölçümlerle araştıran çalışmaların sonuçları birbirleriyle çelişmektedir (363).

## **BİYOKİMYASAL PARAMETRELER**

### **Oreksin A**

Çalışmamızda örneklemin tamamı OXA değerleri açısından değerlendirildiğinde, OXA değerleri ortalaması  $1126,14 \pm 419,57$  pg/ml olarak saptanmıştır. Olgu grubundaki çocukların OXA değerleri ortalaması  $1073,87 \pm 471,18$  pg/ml, kontrol grubundaki çocukların OXA değerleri ortalaması ise  $1181,38 \pm 416,73$  pg/ml olarak bulunmuştur. DEHB grubunda OXA değeri daha düşük olmasına rağmen OXA değerleri açısından olgu ve kontrol grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Oreksin sistemi dikkatle ilgili temel norötransmitter sistemler olan dopamin, noreadrenalin ve asetilkolin ile ilişkili görünmektedir (234-236). DEHB'nin hayvan modellerinden olan hipertansif ratlarda oreksin sisteminin bozulduğuna dair bulgular vardır (237). Yine oreksin sistemi üzerine de etkili bir ilaçla DEHB semptomlarında iyileşme gösterilmiştir (238,239).

Bütün bu bulgular DEHB ile oreksin sistemi arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Ancak yaptığımız çalışmada oreksin düzeyi DEHB ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Oreksin A düzeyini DEHB'li çocuk ve ergenlerde karşılaştıran bir çalışma bilindiği kadarıyla bulunmamaktadır. Ancak yayınlanmamış tez çalışmasında Sungur ve ark. (240) 42 DEHB'li yetişkin ve 46 sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırmış, bunun sonucunda DEHB grubu ve kontrol grubu arasında oreksin A düzeyleri açısından fark bulamamıştır. Bizim çalışmamızda

da benzer şekilde DEHB ve kontrol grubu arasında oreksin A açısından anlamlı fark saptanamamıştır.

Serum OXA düzeyinin santral oreksin sistemini yansıtabilecek şekilde beyin omurilik sıvısı OXA düzeyleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (364). Bununla birlikte çalışmaların bir kısmında, beyin omurilik sıvısı ve plazma oreksin düzeylerindeki değişimler arasında açık bir ilişki belirlenememiştir. Bununla ilgili en çarpıcı örnek oreksin nöronlarının kaybının söz konusu olduğu narkolepside, düşük beyin omurilik sıvısı oreksin düzeylerine rağmen normal oreksin plazma düzeylerinin olduğunun gösterilmesidir (365,366).

Bu bilgilerden yola çıkarak dolaşımdaki oreksin nöropeptidlerinin değerlendirilmesinin, merkezi sinir sisteminin hayati etki alanlarında meydana gelen olayların karmaşık etkilerini doğru bir şekilde yansıtmayabilecekleri, bir bütün olarak düşünüldüğünde, oreksin sistemi ile ilgili çok sınırlı bir anlayış sağladığına dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Oreksin peptidinin mutlak düzeylerinin ölçülmesi, oreksin kaynaklı sinyalizasyondaki dinamik değişiklikleri veya oreksin sinyalleme sisteminin genel işlevini göz önünde bulunduran önemli faktörler olan oreksin nöronların somatodendritik uyarılabilirliğindeki değişiklikleri yakalayamayabileceği ileri sürülmüştür (367).

Zinc ve ark bu görüşlerini desteklemek için insan dışı primatlardan elde edilen kanıtları bu gerekçeyle uyumlu bulmuşlardır (367). Erişkinlere (9–13 yaş) göre yaşlı rhesus makakların (25-32 yaş) serum düzeylerinde ve lateral hipotalamuslarında oreksin B düzeylerinde bir fark olmamasına rağmen, lateral hipotalamustan lokus serelousa giden oreksin B liflerinin innervasyonunu önemli ölçüde azalma saptanmıştır (368). Bu çalışmalardan yola çıkarak çevresel oreksin üretiminin beyindeki azalmış üretime karşı telafi edici bir cevap olarak artabileceği ileri sürülmüştür (367). Oreksin sistemi ile DEHB arasında ilişki olmasını beklememize rağmen çalışmamızda OXA düzeyleri ile DEHB arasında bir ilişki bulamamamızın nedeni bu mekanizma olabilir.

Oreksin A düzeyleri ile DEHB semptomlarını değerlendirdiğimiz Connors Aile ve Öğretmen formları puanları arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Çocuklarda DEHB ile ilgili hiçbir çalışma olmadığından bu veriyi karşılaştırma olanağı bulunamamıştır. Sungur ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada OXA düzeyleri ile

Erişkin Turgay Dikkat Eksikliği puanları ile zayıf düzeyde negatif bir ilişki bulunmuştur. Bununla birlikte bu bulguyla ters olacak şekilde istatistiksel olarak anlamlı olmayacak şekilde DEHB Dikkat Eksikliği Baskın Tipte diğer klinik görünümlere göre yüksek düzey oreksin düzeyleri saptamıştır. Bu iki bulguyu açıklarken DEHB ye eşlik eden uyku sorunları ve ek tanılara bağlayarak kompensatuvar bir mekanizma olabileceğini ileri sürmüşlerdir (240).

Çocuk ve ergenlerde bu kompensatuvar mekanizmalar gelişmediği için bu ilişki bizim çalışmamızda bulunmamış olabilir. Ayrıca bu yetişkin çalışmasında ek tanıların varlığı da bu durumun nedenini açıklayabilir. Depresyon ve anksiyete bozukluklarında oreksin sisteminin bozulduğu bildirilmektedir (219,369).

OXA düzeyi ile cinsiyet, yaş ve VA ve BKİ arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Sungur ve ark. (240) yaptığı tez çalışmasında da cinsiyet ile OXA seviyeleri arasında bir ilişki saptanmamıştır. Hayvan çalışmalarında hipotalamusta dişi ratlarda daha fazla preoreksin mRNA olduğuna dair çalışmalar vardır (370). Başka bir çalışmada, oreksinlerin, dişi sıçanlarda tekrarlanan strese adaptasyondaki bozukluklara ve sergilenen bilişsel esnekliğe aracılık ettiği ve stresle ilişkili psikiyatrik hastalıklarda kadınlarda daha geniş bir rol oynadığına dair kanıtlar sunmaktadır (371). Bununla birlikte oreksin sistemi gelişimi esnasında cinsiyetler arası az bir farkın olduğu ve bunun cinsiyetle ilişkili bazı davranışsal ve biyolojik davranışlara neden olabileceği bildirilmektedir (372).

Hem prelinik hem de klinik çalışmalarda oreksin sisteminin kadınlarda aşırı ifade edildiğine dair kanıtlar vardır. En önemlisi, prelinik çalışmalar, kadınlarda yüksek oreksin sistemi aktivitesinin, abartılı nöroendokrin ve strese davranışsal tepkilere katkıda bulunduğunu ortaya koymaktadır. Özetle, mevcut veriler, erkeklerde ve kadınlarda farklı şekilde görülen stresle ilişkili psikiyatrik bozuklukların etiyolojisinde oreksinlerin önemli olabileceğini düşündürmektedir (373).

Bu çalışmalarda oreksin sisteminin daha çok strese dayalı tepkilerde cinsiyetle ilişkili olduğu görülmektedir. Hem hayvan hem de klinik çalışmaların neredeyse tamamı yetişkin örnekleme yapılmıştır. Örnekleme yaşlarının yetişkinleri temsil etmesi ve klinik çalışmaların az olması nedeniyle cinsiyetle ilişki bizim çalışmamızda bu ilişki bulunmamış olabilir. Ancak Sungur ve ark. (240)

yetişkinlerde yapılan çalışmada da cinsiyet farklılığının bulunmaması oreksin serum düzeylerinden ziyade reseptör dağılımı ve benzeri diğer etkenlerin yukarıda ifade edilen cinsiyet farklılıklarına neden olabileceğini düşündürmektedir. Normal ağırlığın altında olan (n=44) ve normal ağırlıklı (n=41) kontrol grubunun ele alındığı bir çalışmada da 2-12 yaş çocuklarda bizim çalışmamıza benzer şekilde cinsiyet ile OX-A değerleri arasında bir ilişki bulunamamıştır (374). Çocuklarda oreksin ile ilgili yapılan çalışmalarda cinsiyet farklılığı belirtilmemiştir (330,375,376).

Çalışmamızda yaş ile oreksin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ülkemizde yapılan yaş ortalaması yaklaşık  $7,3\pm 3,0$  olan çocuklarla yapılan çalışmada da çalışmamıza benzer şekilde yaş ile oreksin A düzeyleri arasında bir ilişki yoktur (374). Yetişkinlerde plazma oreksin değerleri ile obstruktif uyku apnesi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada da yaş ile oreksin düzeyleri arasında bir ilişki saptanamamıştır (377). Bununla birlikte normal çocukların oreksin düzeylerini değerlendiren bir çalışma oreksin düzeylerini yeni doğanlarda ve 10-15 yaş olanlarda infantlara, 2-9 yaşındaki çocuklara ve 16-18 yaşındaki çocuklara göre fazla bulmuştur (330). Ancak bu çalışmada gruplarda yer alan çocuk ve ergen sayısının çok az olması çalışma sonuçlarını değerlendirilirken dikkatli olmayı gerektirmektedir. Çalışmamızdaki çocuklar bu çalışmaya göre yaş için gruplandırıldığında (Tablo 16'da) görüldüğü gibi 10-15 yaş grubunda yer alan pubertal çocukların oreksin A plazma düzeyleri 6-9 yaş grubu çocuklarından anlamlı derecede fazladır. On beş yaşından büyüklere göre plazma düzeyi yüksek olmasına rağmen anlamlı değildir. Çalışmamızın bulguları bu açıdan bu çalışmayla benzerdir. Bizim çalışmamızda oreksin A düzeyi ile yaş arasında bir ilişki bulunamamasının sebebi ergenlik döneminde artan sonrasında kısmen azalan değerler nedeniyle olabilir. Bu çalışmalardan yola çıkarak çok erken yaş grubunda oreksin A düzeylerinin çok arttığı zamanla azalan değerlerin 10-15 yaş arasında ergenlikte hafif yükseldiği ve sonra azaldığı gözlenmektedir. Bu durum, erken bebeklik döneminde ortaya çıkan uyku ve uyanıklık konsolidasyonu dramatik sürecinde (378) ve ergenliğe girişte uyku paternlerinin dramatik değişiminde (379) oreksinlerin rolü olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu konuda oreksin düzeyleri ile polisomnografik yöntemlerle objektif değerlendirilen uyku çalışmalarının yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızdaki hem DEHB hem de kontrol grubunda serum OXA ile VA, BKİ, ölçümleri arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır. Oreksin sistemi ile beslenme arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Beslenme ile ilgili beyin alanlarında oreksin reseptörlerinin varlığı, oreksin infüzyonundan sonra yiyecek arama ve beslenme davranışının artması, nöropeptid Y üzerinden beslenme sistemine etkisi, glukoz düzeylerinin ayarlanmasındaki rolü gösterilmiştir (204,380-382).

Obezlerde yapılan çalışmalarda plazma oreksin düzeyinin düşük olduğu ve BKİ ile ters orantılı olduğu gösterilmektedir (383). Obez ergenlerin fiziksel egzersiz ile zayıflaması ile oreksin düzeylerinin arttığı bulunmuştur (384). Oreksin eksikliği olan narkoleptik hastalar normal BOS oreksin düzeyleri olan narkoleptik hastalarla karşılaştırıldığında daha obezdir (385). Tersine anoreksi olgularında oreksin düzeylerinin arttığı ve kilo alımı sonrasında azaldığı gösterilmiştir (386). Bu bulgular kompensatuar olarak BKİ'nin aşırı arttığı obezlerde oreksin düzeylerinin baskılandığını ve çalışmalarda BKİ ile ters orantılı olduğunu, BKİ'nin aşırı azaldığı anoreksilerde oreksin düzeyinin artma olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda anoreksi ve obezitesi olan kişilerin yer almamasından dolayı OXA düzeyleri ile VA ve BKİ arasında ilişki bulunamadığı düşünülmektedir.

Başka bir bakış açısı olarak da oreksin sisteminin gıda alımını ve enerji dengesini düzenleme rolü vardır. OXA'nın gıda alımını arttırırken aynı zamanda enerji harcanmasını da arttırdığı, böylece kilo alımına engel olduğunu ileri süren çalışmalar vardır (387). Hatta OXA'nın uzun süreli uygulanmasının ratlarda kilo artışına neden olmadığı, oreksinlerin vücut ağırlığının uzun süreli korunmasından çok beslenmenin kısa süreli düzenlenmesinde rolünün olduğu da belirten çalışmalar mevcuttur (388,389). Bu çalışmalara göre çalışmamızda VA ve BKİ ile oreksin A düzeyleri arasında bir ilişki bulunmaması uyumludur. Çalışmamız da dâhil olmak üzere tüm bu çalışma sonuçları değerlendirilirken VA ve BKİ etki eden birçok genetik faktörün, fiziksel hareketlilik, uyku kalitesi, beslenme alışkanlıkları gibi çevresel nedenlerin göz önüne alınması gereklidir.

Çalışmamızda yukarıda tartışıldığı gibi Epworth uyku ölçeğinde olgu grubu ile kontrol grubunda arasında fark bulunamazken Pittsburgh uyku ölçeğinde olgu grubunda uyku bozukluğu ve toplam puan ölçeklerinde uyku bozukluğunu gösterecek şekilde anlamlı yüksek puanlar saptanmıştır. Oreksin sistemi ile uyku

bozuklukları arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Merkezi sinir sistemindeki oreksin sisteminin yaşla ya da narkolepside olduğu gibi patolojik olarak azalması ile uyku bozuklukları oluştuğu bilinmektedir (207).

Çalışmamızda oreksin seviyesi ile uyku ölçekleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ancak uyku bozukluğu alt ölçeğinde en az 1 maddeyi pozitif işaretleyenler ile hiç işaretlemeyenler gruplara ayrılarak DEHB+uyku bozukluğu (n=13) uyku bozukluğu olmayan DEHB (n=24) ve kontrol grubu n=34 şeklinde üç grup oluşturulmuştur. DEHB+uyku bozukluğu olan grupta oreksin düzeyleri (975,62±483,49) hem DEHB grubuna (1127,09±383,78) hem de kontrol grubuna (1181,38±416,73) göre daha düşük bulunmuştur. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Uyku bozukluğu olan DEHB olgularında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da OXA seviyelerinin düşüklüğü DEHB ile uyku bozuklukları arasında oreksin üzerinden bir ilişki olabileceğini düşündürebilir. Ancak karşılaştıran bu alt gruplardaki katılımcı sayısının azlığı nedeniyle anlamlı istatistiksel fark bulunmamış olabilir. Bu nedenle DEHB+uyku bozukluğu tanısı bulunan yeterli sayıdaki katılımcı ile uygun eşleştirilmiş kontrol gruplarının karşılaştırılması sonucunda oreksin sisteminin DEHB’deki uyku bozukluklarına katkısı incelenmelidir.

Çalışmamızda yukarıda tartışıldığı gibi olgu grubu ile kontrol grubu arasında WKET testinde literatürle uyumlu olacak şekilde farklar saptanmıştır. Ancak OXA düzeyi ile WKET testi puanları arasında bir ilişki bulunamamıştır. Oreksin sistemi ile yürütücü işlevleri doğrudan değerlendiren bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Oreksin sisteminin bazal asetilkolinerjik sistem üzerinden prefrontal korteks ve yürütücü işlevleri etkileyebileceği ileri sürülmektedir (236). DEHB semptomlarını iyileştiren modafinil üzerinden oreksin ile yürütücü işlevler arasında bağlantılar olabileceği ileri sürülmektedir (390).

Oreksin sistemi ve DEHB ile ilgili yürütücü işlevlerle ilgili bir çalışma olmadığından sonuçları karşılaştırmak mümkün olmamıştır. Ancak oreksin sisteminde bozukluk olduğu bilinen narkolepsi hastaları ile kontrol grubu karşılaştırılmış kontrol grubu ile narkolepsi hastaları arasında yürütücü işlevler arasında bir fark bulunmamıştır. Sadece GO NO GO testinde tüm gruplarda bakıldığında anlamlı olmayan sonuçlar alt bir grupta inhibisyon görevlerinde narkolepsi hastalarının zorlandığını göstermektedir (391). Bizim çalışmamız ve bu

çalışmada oreksin sistemi ile yürütücü işlevler arasında bir ilişki bulunamaması oreksin sisteminin yürütücü işlevlerdeki katkısının kısıtlı olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu konuda oreksin sistemi ile normal ve patolojik yürütücü işlevlere sahip olan bozukluklarda yapılacak bu amaçla planlanmış daha çok katılımcının olduğu çalışmalar yapılması gereklidir.

### **Adinopektin(HMWA)**

Tüm örneklem HMWA değerleri açısından incelendiğinde, HMWA serum düzeyleri ortalaması  $0,55\pm 0,26$  ng/ml olarak bulgulanmıştır. Olgu grubunun HMWA serum düzeyleri ortalaması  $0,52\pm 0,20$  ng/ml, kontrol grubunun HMWA serum düzeyleri ortalaması ise  $0,57\pm 0,31$  ng/ml olarak saptanmıştır. Çalışmamızda olgu grubunda HMWA serum düzeyleri daha düşük olmasına rağmen HMWA serum düzeyleri açısından olgu ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak HMWA düzeyleri ile kilo, boy ve yaş arasında negatif orta büyüklükte bir ilişki bulunmuştur. Olgu grubu ve kontrol grubu arasında kilo ve BKİ açısından anlamlı fark vardır. Bu nedenlerle yaş, kilo, boy ve BKİ değerleri kontrol edilerek HMWA değerlerinin olgu grubu ve kontrol grubunda karşılaştırılması yapılmıştır. Bu karşılaştırmaya göre 6-11 yaş grubu arasında olgu grubunda ( $0,52\pm 0,22$ ) kontrol grubuna ( $0,77\pm 0,28$ ) göre anlamlı olacak şekilde HMWA düzeyleri arasında anlamlı fark vardır ( $p=0,001$ ).

Literatürde majör depresyon (12,392), ılımlı kognitif bozukluk ve Alzheimer hastalığı (393), çocukluk çağı kötü muamelesi (17), obsesif kompulsif bozukluk (13,394), otizm (291), panik bozukluğu (15) ve ilaç kullanmamış şizofreni hastaları (16) gibi psikiyatrik bozukluklarda yapılan çalışmalarda total adiponektinin serum seviyelerinin azaldığı bildirilmiştir. Ancak bu çalışmalarda sadece total adiponektin düzeyleri ölçümü yapılmış bizim çalışmamızda ise hem biyolojik olarak hem de insan hastalıklarında daha etkin rol oynadığı düşünülen HMWA serum düzeyleri ölçülmüştür (395).

Literatürde DEHB-adiponektin/HMWA ilişkisini inceleyen çalışmalarda çelişkiler göze çarpmaktadır. DEHB tanılı erişkinlerle yapılan bir çalışmada, hasta grubunda serum total adiponektin, HMWA düzeyleri ile HMWA/Total adiponektin

oranı düşük bulunmuştur. HMWA/Total adiponektin oranının DEHB semptomları ile güçlü korelasyon gösterdiği de bildirilmiştir (19). 6-13 yaş arası DEHB tanısı almış ancak tedavi almayan 36'sı olgu ve 40'ı ise kontrol grubu olmak üzere toplam 76 çocuk ile yapılan başka bir çalışmada, olgu grubunda kontrol grubuna göre plazma total adiponektin düzeyleri düşük saptanmış ve düşük adiponektin düzeyinin DEHB olgularında obezitenin temelinde yatan mekanizmalardan biri olabileceği ileri sürülmüştür (18). Bizim çalışmamız bu çalışmalarla benzer bulgulara sahiptir. Ergenlerde DEHB ile motor yetersizlik ve insülin direncini inceleyen bir araştırmada yoğun motor beceri eğitiminden sonra adiponektin seviyelerinin arttığını göstermiştir (293).

Fragile X olgularında yapılan bir çalışmada HMWA düzeyleri ile adiponektin düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Bu düşüklüğün Fragile X sendromunda görülen psikiyatrik bozukluklarla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (396). Fragile X vakalarının %54 ile %59'una DEHB'nin eşlik ettiği ileri sürülmektedir (397). Bu çalışma bulgusu da adiponektin ile DEHB arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir.

Bizim çalışmamız ve yukarıdaki çalışmaların tersi bulgu bildiren çalışmalar da vardır. DEHB tanılı çocuk ve ergenlerle yapılan bu çalışmada; 30 kişilik DEHB grubunda adiponektin düzeyleri 20 kişilik kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ancak istatistiksel anlamlılık saptanamamıştır. Yine aynı çalışmada DEHB olgularında, iki aylık metilfenidat tedavisi kullanımı sonrası ise adiponektin düzeylerinin anlamlı olarak yükseldiği bulunmuş, bu sonucun DEHB olgularında metilfenidat tedavisine bağlı gelişen iştah azalması ve/veya kilo kaybından sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (333). Ancak bizim çalışmamızda olduğu gibi adiponektin düzeyi kilo, boy, cinsiyet ve yaş gibi özelliklerle ilişkili olabilir ve bu faktörlerin bu çalışmada kontrol edilip edilmediği bilgisine ulaşılmamıştır. Bizim çalışmamızdaki farklılık bu nedenle ortaya çıkmış olabilir.

Bizim çalışmamızda HMWA düzeyleri cinsiyete göre farklılık göstermemiştir. Özcan ve arkadaşlarının (18) yaptığı çalışmada DEHB tanılı olgularda plazma adiponektin düzeyleri düşük bulunmuş ancak olgu ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımı ile ilgili bilgiye ulaşılamamıştır. Özcan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; çalışmamızdan farklı olarak plazma total adiponektin düzeyleri ölçülmüştür ancak



literatürde serum adiponektin düzeylerinin yaş ve cinsiyete bağlı olarak değişiklikler gösterebildiğini belirten çalışmalar da bulunmaktadır (252,273). Çalışmamızda 6-18 yaş aralığındaki çocuk ve ergenler dâhil edilmiştir. Söz konusu farklılık yaş ve cinsiyet farkından ayrıca çalışmamızdan farklı olarak total adiponektin düzeylerinin ölçülmüş olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Fareler ile yapılan çalışmalarda, serum HMWA düzeylerinin dişi farelerde daha yüksek düzeyde olduğu, ancak orta ve düşük moleküler ağırlıklı formların düzeylerinin cinsiyetler arasında farklılık göstermediği belirlenmiş ve testosteronun fare adipositleri üzerinde selektif olarak HMWA sekresyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir (269). İnsanlarda yapılan bazı çalışmalarda HMWA düzeyleri kadınlarda erkeklere göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca cinsiyetler arasındaki adiponektin düzeyindeki farklılığın oligomerik kompleksler arasında da bulunduğu belirlenmiştir (270-272).

Puberte dönemindeki normal ağırlığa sahip 200 ergen (102 kız, 98 erkek) ile yapılan bir çalışmada serum adiponektin seviyelerinin puberte dönemi ile ilişkisi incelenmiş, çalışmada erkek olgularda adiponektin düzeylerinin erkek olgularda kız olgulardan anlamlı olarak düşük olduğunu bu durum üzerinde testosteronun etkisinin büyük olduğunu puberte sonuna doğru erkek olgularda adiponektin düzeylerinin daha anlamlı olarak düşüklük gösterdiği belirtilmiştir. Bunun yanında serum adiponektin düzeylerinin; BKİ'ye ek olarak, yaş, boy ve IGF-I serum konsantrasyonları gibi fiziksel ve pubertal gelişim parametreleri ile anlamlı olarak ters ilişkisi olduğunu bulgulanmıştır (398). Çalışmamızda BKİ, yaş ve boy ölçümleri yapılmış olup IGF-I düzeyleri ölçümü yapılmamıştır ayrıca bazı çalışmalarda özellikle hormonal değişimlerin olduğu yaş aralıklarında da serum adiponektin düzeyleri farklılıkların ortaya çıkabileceği ileri sürülmektedir (274). Çalışmamızda katılımcıların 6-18 yaş aralığında olması ve bu aralığın hormonal değişimlerin yoğun olarak görüldüğü ergenlik dönemine denk gelmesi sebebi ile elde edilen bulguların bu çalışmalarla ile farklılık göstermesi bu durumlardan kaynaklanıyor olabilir.

Bizim çalışmamızda olduğu gibi adiponektin ile cinsiyet arasında ilişki bulunmayan çalışmalarda vardır. Torabi ve arkadaşlarının ergenlerle yaptığı çalışmada cinsiyetin adiponektin düzeylerini etkilemediği belirtilmiştir (293). 88 Tip 1 diyabetli

çocuk ve ergenle yapılan çalışmada da cinsiyet ile adiponektin düzeyleri arasında ilişki bulunamamıştır (399).

Çalışmamız ve bu çalışmalar göz önüne alındığında adiponektin düzeyini etkileyen birçok faktörün olduğu; yaş, cinsiyet, fiziksel aktivite, obezite, tanı ve ek tanı gibi olduğu görülmektedir. Çalışmalara alınan katılımcıların bu özellikleri nedeni ile serum adiponektin düzeyleri ile çalışmalarda birbiriyle tutarlı olmayan sonuçların bulunduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda katılımcıların yaşları serum HMWA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenmiştir. Yaş artıkça HWWA düzeyi azalmaktadır. Ancak bu ilişkiyi anlamak için ergenlik dönemi öncesi (6-12 yaş) ve ergenlik dönemi olarak bakıldığında ergenlik dönemi öncesi yaş ile adiponektin düzeyi arasında negatif anlamlı bir ilişki ( $r=-0,293$ ,  $p=0,039$ ) varken ergenlik döneminde bu ilişkinin ( $r=-0,127$ ,  $p=0,572$ ) anlamının kaybolduğu görülmektedir. Literatürde yaşın adiponektin düzeyine etkisi ile ilgili sonuçlar çelişkili sonuçlar bulunmaktadır, kadınlarda yapılan bir çalışmada yaş ile adiponektin arasında bir ilişki gösterilememiştir (400).

Bununla birlikte yaş ile birlikte adiponektin düzeylerinin arttığını ileri süren çalışmalar bulunmaktadır (274,275,401). Altmış beş yaşından büyük erkeklerde adiponektin düzeyleri ile vücut yağ oranı arasında negatif bir ilişki bulunurken 65 yaşından büyük kadınlarda bu ilişki bulunamamıştır. Çocuk ve ergen yaş grubunda diyabetik retinopatili olgularda yapılan bir çalışmada adiponektin düzeyi ile yaş ve cinsiyet arasında bir ilişki saptanamamıştır (280).

Çocuk ve ergenlerde, obezitede adiponektin düzeyi azalırken kilo kaybıyla düzeylerin arttığı gösterilmiştir (402). Ortalama yaşı  $12,4\pm 3,1$  olan çok geniş örnekleme yapılan bir çalışmada serum adiponektin düzeyi ile yaş arasında negatif korelasyon saptanmıştır (403).

Bu çalışmayla bizim çalışmamızdaki total örnekleme yaşı ile adiponektin arasındaki negatif ilişki birbirine benzerdir. Yapılan diğer bir çalışmada yaş grubu ortalaması 9-9,5 olan farklı gruplarla yaş ortalaması 12,3 ve 13,1 arasında değişen grupların karşılaştırılmasında yaşı küçük grupların adiponektin seviyeleri yaşı büyük gruplara göre yüksek bulunmuştur (404). Bu çalışmada çocuk ve ergenlerde yaş ile adiponektin arasındaki negatif ilişki bulan çalışmamızı desteklemektedir.

Bütün bu çalışmalar göze alındığında Takeshi ve arkadaşlarının belirttiği gibi özellikle hormonal değişimlerin olduğu yaş aralıklarında farklılıkların ortaya çıkabileceği anlaşılmaktadır (274). Ayrıca etnisite, cinsiyet gibi faktörlerinde adiponektin düzeyini etkilediği görülmektedir (404).

### **Apelin-13**

Örneklemin tamamı apelin-13 değerleri açısından değerlendirildiğinde, apelin-13 değerleri ortanca 710,73 (min=404,93- max=1363,58) pg/ml olarak saptanmıştır. Olgu grubundaki çocukların apelin-13 değerleri ortanca 727,70 (min=432,52- max=1191,19) pg/ml, kontrol grubundaki çocukların apelin-13 değerleri ortanca 679,96 (min=659,02- max=1659,74) pg/ml olarak bulunmuştur. Apelin-13 değerleri açısından olgu ve kontrol grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda apelin-13 düzeyi ile DEHB semptomlarını değerlendirdiğimiz Connors anne baba ölçeği ve Connors öğretmen ölçeği arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Apelin-13 düzeyi ile yürütücü işlevlerdeki bozukluklar arasında da ilişki yoktur. Yaş, cinsiyet ve beden kütle indeksi ile apelin-13 düzeyleri ilişkisiz bulunmuştur.

Ülkemizde yakın zamanda yapılan olgu grubunun 34 kontrol grubunun 36 kişiden oluştuğu bir çalışmada; DEHB grubu ile kontrol grubu arasında bizim çalışmamıza benzer şekilde anlamlı bir fark bulunmamıştır (37). Ancak bu çalışmada DEHB tanısı olan erkek çocuklarda ortalama plazma apelin-13 düzeylerinin erkek kontrol grubundaki çocuklara göre yükseklik gösterdiği saptanmış, kız olgu grubunda bu farklılık bulunamamıştır. Bu nedenle DEHB tanılı olgularda plazma apelin-13 düzeylerinin cinsiyete özgü farklılık gösterdiği belirtilmiştir (37). Bizim çalışmamızda DEHB'ye eşlik eden tanılar dışlanırken bu çalışmada DEHB'li olgularının yirmisinde karşı olma karşı gelme bozukluğu, beşinde davranım bozukluğu ve dokuzunda özgül fobi bozukluğu tanısının DSM-5 kriterlerine göre koyulduğu görülmektedir (37). Çalışmada ek tanıların cinsiyete göre dağılımı ile ilgili bilgiye ulaşılamamıştır. Ancak karşı olma karşı gelme bozukluğu ve davranım bozukluğunun erkeklerde kızlara göre daha fazla olduğu bilinmektedir (49,405,406). Çeşitli çalışmalarda DEHB'ye eşlik eden KOKGB ve DB tanılarının pür DEHB tanısına klinik, nörobilişsel, genetik ve beyin yapısı olarak farklı olduklarını

göstermektedir (407-409). Bu nedenlerle bizim çalışmamızla bu çalışma arasındaki erkekler arasındaki apelin-13 düzeyleri arasındaki farklı bulgunun erkek olgulara eşlik eden ek tanımlar nedeniyle olabileceği düşünülmüştür.

Fluegge, Bilgiç ve arkadaşlarının çalışmasını değerlendirirken çevresel bir toksin olan nitrik oksit maruziyetinin DEHB ve apelin-13 seviyelerindeki cinsiyete özgü farklılığı açıklayabileceğini ileri sürmüştür (410). Bu nedenle çalışmamızdaki farklılığın bir nedeni çevresel toksik etkilerin her iki örnekte farklı olma ihtimaline bağlanabilir. Ancak çevresel faktörlerin cinsiyete özgü apelin-13 değerlerine etkisini araştırarak ve bu bilgileri DEHB çalışmalarında kontrol edecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamıza benzer bir şekilde Bilgiç ve arkadaşları da apelin-13 düzeyi ile aile ve öğretmen Connors ölçekleri toplam ve alt puanları arasında ilişki bulamamıştır (37). Apelin ve DEHB ile ilgili yapılan diğer çalışma epilepsili olgularda yapılmıştır (320). Bu çalışmada 25 DEHB tanısı olan epilepsili olgu ile 25 epilepsili olgu ve 35 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada serum apelin düzeyi özellikle DEHB'li epilepsi hastalarında olmak üzere epilepsi hastalarında kontrol grubuna göre yüksek çıkmıştır. Ancak apelin-13 düzeyi ile Chalfont Nöbet Şiddeti Skoru arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu ilişkiden yola çıkarak nöbetlerin apelin-13 düzeyine etki ettiği düşünülmektedir. Apelin-13 düzeyi epilepside DEHB için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanamamıştır. Bizim çalışmamızda epilepsi tanısı dışlama kriteri olarak yer almaktadır. Bu nedenle tamamen farklı bir klinik örnekte yapılan bu çalışmayla çalışmamızın karşılaştırılması yapılamamıştır. Buna rağmen bu çalışma bulgusu da plazma seviyesi yüksek olsa da apelin-13'ün DEHB ile ilişkisini ortaya koyamaması bakımından çalışmamızı desteklediği düşünülmüştür (320).

Apelin-13 düzeyi ile yürütücü işlevleri veya bilişsel süreçleri değerlendiren bir klinik çalışmaya ulaşamamıştır. Sadece bir prelinik çalışmada 6-hidroksi dopamin ile Parkinsonizm modeli oluşturulan ratlarda apelin-13'ün kognitif işlevlerde iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir (411). Bizim çalışmamızda serum apelin-13 düzeyi ile nörokognitif test arasında hiçbir ilişki bulunamamıştır. Ancak apelin-13 düzeyi ve nörokognitif bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi başka yönlerden inceleyecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Seksen obez ve 40 zayıf çocuğun izlendiği ileriye dönük bir çalışmada apelin düzeyleri ile yaş, pubertal evre, BKİ standart deviyasyonları, vücut yağı, leptin veya herhangi bir kardiyovasküler risk faktörü ile anlamlı olarak ilişkili bulunmamıştır (412). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde yaş, cinsiyet ve beden kütle indeksi ile apelin-13 düzeyleri arasında bir ilişki yoktur. Ancak obez olan çocuklarla normal olan çocukların karşılaştırıldığı bir çalışmada ise obez çocukların serum apelin düzeyi ile BKİ ile arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Bu çalışmada serum apelin düzeyleri obez çocuklarda kontrol grubundan farklılık göstermektedir (413). Bu açıdan bakıldığında BKİ ile apelin-13 düzeyleri arasındaki çalışmamızda ilişki bulunmaması yazınla uyumludur.

Çalışmamızın sonuçları, bir takım kısıtlılıkları göz önünde bulundurarak değerlendirilmelidir. Çalışmamızda örneklem büyüklüğünün küçük olması sebebi ile DEHB alt tiplerine yönelik gruplandırma yapılamamış, dolayısı ile DEHB alt tiplerinin serum oreksin A, adiponektin (HMWA) ve apelin-13 düzeyleri ile ilişkisi açıklanamamıştır. Yine katılımcıların sayısının az olması nedeni ile uyku bozuklukları alt grupları açısından yeterince sayı oluşamadığı için tam değerlendirme yapılamamıştır. Ayrıca uyku bozuklukları açısından daha objektif yöntemler (polisomnografi gibi) ile değerlendirme yapılamamış olması da çalışmamızın bir diğer kısıtlılığıdır. Ancak çalışmamıza komorbid psikiyatrik bozukluğu, kronik bedensel hastalığı (diyabet, epilepsi vb.), enfeksiyon tablosu ve ilaç kullanımı olan olguların dahil edilmemesi ayrıca tanıların DSM-5 tabanlı klinik görüşme yanında nöropsikiyatrik test bataryası ve Türkçe geçerlilik-güvenilirliği yapılmış derecelendirme ölçekleri kullanılarak yapılması dolayısı ile pür DEHB vakalarının dahil edilmesi çalışmamızın güçlü yanlarıdır.

Bilindiği kadarıyla araştırmamız DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde serum oreksin A düzeylerinin ve bu parametre ile birlikte oreksin sistemi ile ilişkisi olabileceği düşünülen adiponektin (HMWA) ile apelin-13 serum düzeylerinin birlikte değerlendirildiği ilk çalışmadır. Gelecekte daha büyük örnekleme, çocuk ve ergenler dışında erişkin olguların da değerlendirildiği çalışmalar ile bulgularımızın doğrulanması gerekli görünmektedir. Olguların söz konusu parametreler açısından tedavi öncesinde ve sonrasında değerlendirilmesi; hem tedavi sonrasında serum düzeylerinde herhangi bir değişim olup olmadığının görülmesi hem de söz konusu

parametrelerin tedaviye yanıt ile ilişkilerinin olup olmadığının değerlendirilmesi açısından bu alandaki gelecek çalışmalara katkı sağlayabilecektir.

## SONUÇLAR

Bu çalışmada DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde serum oreksin A, adiponektin (HMWA) ve apelin-13 düzeylerinin değerlendirilerek bu parametrelerin etyopatogenezdeki yerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmada;

- ✓ 6-18 yaş arası, DSM-V' e dayalı klinik görüşme, Conners Anne-Baba ve Öğretmen Derecelendirme Ölçekleri ile sadece DEHB tanısını karşılayan 37 olgu ve 35 kontrol grubu olmak üzere 72 çocuk ve ergen çalışmaya katılmıştır.
- ✓ Olgu ve kontrol grubunun yaş ortalamaları ve cinsiyetleri arasında anlamlı fark bulunmamaktadır.
- ✓ Olgu grubu ile kontrol grubu boyları arasında anlamlı fark bulunmamaktadır.
- ✓ Olgu grubu ve kontrol grubu arasında beden kütle indeksi ve kilo açısından anlamlı fark bulunmamaktadır.
- ✓ Olgu ve kontrol gruplarındaki çocukların ebeveynlerinin eğitim düzeyi arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.
- ✓ Olgu ve kontrol gruplarında ailedeki toplam çocuk sayısının açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır.
- ✓ Olgu ve kontrol grupları arasında aile gelir düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmuştur. Kontrol grubunda aile gelir düzeyleri daha yüksektir.
- ✓ Olgu ve kontrol grupları arasında aile yapısı açısından anlamlı bir farka rastlanmamıştır.
- ✓ Olgu grubunun ders başarısı açısından kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük performans gösterdiği belirlenmiştir.
- ✓ Olgu ve kontrol grubu arasında Conners Anne-Baba Derecelendirme Ölçeği; Davranım Bozukluğu, Dikkat Eksikliği, Hiperaktivite alt test puanları arasında anlamlı fark bulunmuştur. Olgu grubundaki çocuk ve ergenlerin kontrol grubuna göre söz konusu alt testlerde daha yüksek puanlar aldığı görülmüştür.
- ✓ Olgu ve kontrol grubu arasında Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği; Davranım Bozukluğu, Dikkat Eksikliği, Hiperaktivite alt test puanları arasında anlamlı fark bulunmuştur. Olgu grubundaki çocuk ve ergenlerin kontrol grubuna göre söz konusu alt testlerde daha yüksek puanlar aldığı görülmüştür.

- ✓ Olgu ve kontrol grubu arasında WKET alt testleri olan Perseveratif Hata, Öğrenmeyi Öğrenme Puanı hariç anlamlı fark bulunmuştur. Olgu grubundaki çocuk ve ergenler kontrol grubuna göre daha kötü test performansı göstermiştir.
- ✓ Olgu ve kontrol grubundaki çocuk ve ergenler karşılaştırıldığında sadece Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) toplam puan ve uyku bozukluğu alt testleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.
- ✓ Olgu ve kontrol grubundaki katılımcıların serum oreksin A, HMWA ve apelin-13 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır.
- ✓ Katılımcıların cinsiyeti ile serum oreksin A, HMWA ve apelin-13 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır.
- ✓ Katılımcıların yaşı ile serum oreksin A ve apelin-13 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır. Sadece katılımcıların yaşı ile HMWA serum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Yaş arttıkça adiponektin (HMWA) düzeyleri azalmaktadır.
- ✓ Katılımcıların serum oreksin A düzeyleri açısından literatürdeki bir yayın ile ilgili olarak 6-9, 10-15, 16-18 olmak üzere 3 yaş grubuna ayrıldığında 6-9 ile 10-15 yaş grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuştur.
- ✓ Oreksin A düzeyleri ile boy, kilo ve beden kütle indeksi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Adidopektin(HMWA) ile boy ve kilo ile negatif düzeyde orta bir ilişki bulunurken ve beden kütle indeksi ile arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Apelin-13 düzeyleri ile boy, kilo ve beden kütle indeksi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.
- ✓ Katılımcıların serum oreksin A, HMWA ve apelin-13 düzeylerinin birbirleri ile ilişkisi incelendiğinde sadece serum oreksin A ile apelin-13 arasında korelasyon bulunmuştur.
- ✓ Katılımcıların oreksin A, adinopektin ve apelin-13 serum düzeyleri ile Connors Aile Derecelendirme Ölçeği Puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.
- ✓ Katılımcıların oreksin A, adinopektin ve apelin-13 serum düzeyleri ile Connors Öğretmen Derecelendirme Ölçeği Puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.



- ✓ Katılımcıların oreksin A, adinopektin ve apelin-13 serum düzeyleri ile WKET alt testleri puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.
- ✓ Katılımcıların oreksin A, adinopektin ve apelin-13 serum düzeyleri ile uyku ölçekleri alt puanları olan Pittsburgh Uyku Süresi ve Pittsburgh Gündüz İşlevselliği dışında diğer alt puanlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

## 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] Biederman J, Monuteaux MC, Kendrick E, Klein KL, Faraone SV. The CBCL as a screen for psychiatric comorbidity in paediatric patients with ADHD. Arch. Dis. Child 2005; 90(10): 1010-5.
- [3] Erşan EE, Doğan O, Doğan S, Sümer H. The distribution of symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder in school age children in Turkey. Eur. Child Adolesc. Psychiatry 2004; 354–361.
- [4] Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol. Psychiatry. 2005; 57: 1313–23.
- [5] Köroğlu E, Güleç C, Şenol S. Psikiyatri Temel Kitabı, HYB Basım Yayın, Ankara, 2007; 820-837
- [6] Ercan ES. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Mega Basım, İstanbul, 2008; 87-105.
- [7] Scassellati C, Bonvicini C, Faraone SV, Gennarelli M. Biomarkers and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analyses. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. 2012; 51: 1003–1019.
- [8] Ahbah S, Yenigün M. Yağ Dokusu Hormonları; Genel Bir Bakış, Haski Tıp Bülteni. 2011; 49: 96–98.

- [9] Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*. 2003; 423(6941):762-9.
- [10] Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: An adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol. Metab.* 2002; 13(2):84-9.
- [11] Şahin S. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuk Ve Ergenlerde Metilfenidat Tedavisinin İştah Ve Leptin, Ghrelin, Adiponektin, Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör Düzeyleri Üzerine Etkisi, (Tıpta Uzmanlık Tezi) Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi; 2013.
- [12] Lehto SM, Huotari A, Niskanen L, Tolmunen T, Koivumaa-Honkanen H, Honkalampi K, et al. Serum adiponectin and resistin levels in major depressive disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 2010; 121(3):209-15.
- [13] Ari M, Ozturk OH, Bez Y, Arica S, Can Y, Erduran D. Serum adiponectin and resistin levels in patients with obsessive compulsive disorder. *J. Affect. Disord.* 2012; 136(3):979-82.
- [14] Blandi P, De Lalla A, Ceccatelli L, Vanessa G, Auteri A, Hayek J. Variations of plasma leptin and adiponectin levels in autistic patients. *Neurosci. Lett.* 2010; 19;479(1):54-7.
- [15] Unsal C, Hariri AG, Yanartas O, Sevinc E, Atmaca M, Bilici M. Low plasma adiponectin levels in panic disorder. *J. Affect. Disord.* 2012; 139(3):302-5.
- [16] Cohn T, Remington G, Zipursky RB, Azad A, Connolly P, Wolever TMS. Insulin resistance and adiponectin levels in drug-free patients with schizophrenia: A preliminary report. *Can. J. Psychiatry.* 2006; 51(6):382-6

- [17] Lehto SM, Elomaa AP, Niskanen L, Herzig KH, Tolmunen T, Viinamäki H, et al. Serum adipokine levels in adults with a history of childhood maltreatment. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2012; 1;37(2):217-21.
- [18] Özcan Ö, Arslan M, Güngör S, Yüksel T, Selimoğlu MA. Plasma Leptin, Adiponectin, Neuropeptide Y Levels in Drug Naive Children With ADHD. *J. Atten. Disord.* 2018; 22(9):896-900.
- [19] Mavroconstanti T, Halmøy A, Haavik J. Decreased serum levels of adiponectin in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res.* 2014; 30;216(1):123-30
- [20] Siegel JM, Moore R, Thannickal T, Nienhuis R. A brief history of hypocretin/orexin and narcolepsy. *Neuropsychopharmacology*. 2001; 25(5 Suppl):S14-20.
- [21] Heinonen MV, Purhonen AK, Mäkelä KA, Herzig KH. Functions of orexins in peripheral tissues. *Acta Physiol.* 2008; 192(4):471-85.
- [22] Kastin AJ, Akerstrom V. Orexin A but not orexin B rapidly enters brain from blood by simple diffusion. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999; 289(1):219-23.
- [23] Swaab DF. Neuropeptides in Hypothalamic Neuronal Disorders. *Int. Rev. Cytol.* 2004; 240:305-75.
- [24] Smart D, Haynes AC, Williams G, Arch JRS. Orexins and the treatment of obesity. *Eur. J. Pharmacol.* 2002; 12;440(2-3):199-212.
- [25] De Lecea L, Sutcliffe JG, Fabre V. Hypocretins/orexins as integrators of physiological information: lessons from mutant animals. *Neuropeptides*. 2002; 36(2-3):85-95.

- [26] Date Y, Ueta Y, Yamashita H, Yamaguchi H, Matsukura S, Kangawa K, et al. Orexins, orexigenic hypothalamic peptides, interact with autonomic, neuroendocrine and neuroregulatory systems. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1999; 19;96(2):748-53
- [27] Hungs M, Mignot E. Hypocretin/orexin, sleep and narcolepsy. *Bioessays.* 2001; 23:397–408.
- [28] Pizza F, Magnani M, Indrio C, Plazzi G. The hypocretin system and psychiatric disorders. *Curr. Psychiatry Rep.* 2014; 16(2):433.
- [29] Cortese S, Konofal E, Lecendreux M. Alertness and feeding behaviors in ADHD: Does the hypocretin/orexin system play a role?. *Med. Hypotheses.* 2008; 71(5):770-5.
- [30] Bełtowski J. Apelin and visfatin: unique “beneficial” adipokines upregulated in obesity?. *Med. Sci. Monit.* 2006; 12(6):RA112-9.
- [31] Kleinz MJ, Davenport AP. Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacol. Ther.* 2005; 107(2):198-211.
- [32] Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998; 20;251(2):471-6.
- [33] Kawamata Y, Habata Y, Fukusumi S, Hosoya M, Fujii R, Hinuma S, et al. Molecular properties of apelin: Tissue distribution and receptor binding, *Biochim. Biophys. Acta- Mol. Cell Res.* 2001; 23;1538(2-3):162-71.
- [34] Feng C, Hackett PD, De Marco AC, Chen X, Stair S, Haroon E, et al. Oxytocin and vasopressin effects on the neural response to social cooperation are modulated by sex in humans. *Brain Imaging Behav.* 2015; 9(4):754-64.

- [35] Reaux A, De Mota N, Skultetyova I, Lenkei Z, El Messari S, Gallatz K, et al. Physiological role of a novel neuropeptide, apelin, and its receptor in the rat brain. *J. Neurochem.* 2001; 77(4):1085-96.
- [36] Van West D, Del-Favero J, Deboutte D, Van Broeckhoven C, Claes S. Arginine vasopressin receptor gene-based single-nucleotide polymorphism analysis in attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr. Genet.* 2009, 19(2):102-3.
- [37] Bilgiç A, Toker A, Uysal S. Exploratory study to evaluate plasma vasopressin and apelin-13 levels in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2016; 70(10):442-447.
- [38] Swensen A, Birnbaum HG, Ben Hamadi R, Greenberg P, Cremieux PY, Secnik K. Incidence and costs of accidents among attention-deficit/hyperactivity disorder patients. *J. Adolesc. Health.* 2004; 35(4):346.e1-9.
- [39] Sjöwall D, Thorell LB. Functional impairments in attention deficit hyperactivity disorder: The mediating role of neuropsychological functioning. *Dev. Neuropsychol.* 2014; 39(3):187-204.
- [40] Rowland AS, Lesesne CA, Abramowitz AJ. The epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A public health view, *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* 2002; 8:162–170.
- [41] Palmer ED, Finger S. An Early Description of ADHD (Inattentive Subtype): Dr Alexander Crichton and ‘Mental Restlessness’ (1798), *Child Psychol. Psychiatry Rev.* 2001; 6:66–73.
- [42] Barkley RA. Attention-deficit hyperactivity disorder: A Handbook for Diagnosis and Treatment. RA B, editor. New York: Guilford Publications; 2006; 3-75 p.

- [43] Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O, The history of attention deficit hyperactivity disorder., *Atten. Defic. Hyperact. Disord.* 2010; 2:241–55.
- [44] Rothenberger A, Neumaier KJ. *Wissenschaftsgeschichte der ADHS. Kramer-Pollnow im Spiegel der Zeit*, Steinkopff, Darmstadt: 2005.
- [45] American Psychiatric Association. *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. In: American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fifth Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association 2013; 59-65.
- [46] Singh A, Yeh CJ, Verma N, Das AK. Overview of attention deficit hyperactivity disorder in young children. *Heal. Psychol. Res.* 2015; 13;3(2):2115.
- [47] Thomas R, Sanders S, Doust J, Beller E, Glasziou P. Prevalence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics.* 2015; 135: e994–e1001.
- [48] Zorlu A, Unlu G, Cakaloz B, Zencir M, Buber A, Isildar Y. The Prevalence and Comorbidity Rates of ADHD Among School-Age Children in Turkey. *J Atten Disord.* 2015.
- [49] Ercan ES, Kandulu R, Uslu E, Ardic UA, Yazici KU, Basay BK, Aydin C, Rohde LA. Prevalence and diagnostic stability of ADHD and ODD in Turkish children: A 4-year longitudinal study. *Child Adolesc. Psychiatry Ment. Health.* 2013; 7;7(1):30.
- [50] Bruchmüller K, Margraf J, Schneider S. Is ADHD diagnosed in accord with diagnostic criteria? Overdiagnosis and influence of client gender on diagnosis. *J. Consult. Clin. Psychol.* 2012; 80(1):128-38.

- [51] Willcutt EG. The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Neurotherapeutics*. 2012; 9:490–499.
- [52] Nøvik TS, Hervas A, Ralston SJ, Dalsgaard S, Rodrigues Pereira R, Lorenzo MJ. ADORE Study Group, Influence of gender on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Europe – ADORE, *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*. 2006; 15:i15–i24.
- [53] Greven CU, Rijdsdijk FV, Plomin R. A twin study of ADHD symptoms in early adolescence: hyperactivity-impulsivity and inattentiveness show substantial genetic overlap but also genetic specificity. *J. Abnorm. Child Psychol*. 2011; 39(2):265-75.
- [54] Arnett AB, Pennington BF, Willcutt EG, Defries JC, Olson RK. Sex differences in ADHD symptom severity. *J. Child Psychol. Psychiatry Allied Discip*. 2015; 56(6):632-9.
- [55] Rucklidge JJ. Gender Differences in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Psychiatr. Clin. North Am*. 2010; 33:357–373.
- [56] Fedele DA, Lefler EK, Hartung CM, Canu WH. Sex Differences in the Manifestation of ADHD in Emerging Adults. *J. Atten. Disord*. 2012; 16:109–117.
- [57] Wichstrøm L, Berg-Nielsen TS, Angold A, Egger HL, Solheim E, Sveen TH. Prevalence of psychiatric disorders in preschoolers. *J. Child Psychol. Psychiatry Allied Discip*. 2012; 53(6):695-705.
- [58] Canals J, Morales-Hidalgo P, Jané MC, Domènech E. ADHD Prevalence in Spanish Preschoolers: Comorbidity, Socio-Demographic Factors, and Functional Consequences. *J. Atten. Disord*. 2018; 22(2):143-153.
- [59] Wilens TE, Dodson W. A clinical perspective of attention-deficit/hyperactivity disorder into adulthood. *J. Clin. Psychiatry*. 2004; 65:1301–13.



- [60] Fayyad J, Sampson NA, Hwang I, Adamowski T, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, et al. The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *ADHD Atten. Deficit Hyperact. Disord.* 2017; 9(1):47-65.
- [61] Bukstein MO. Attention deficit hyperactivity disorder in adults: Epidemiology, pathogenesis, clinical features, course, assessment, and diagnosis, 2018 - UpToDate, <https://www.uptodate.com/contents/attention-deficit-hyperactivity-disorder-in-adults-epidemiology-pathogenesis-clinical-features-course-assessment-and-diagnosis>. 3 Ekim 2018 tarihinde ulaşılmıştır.
- [62] Magnus W, Bhimji SS. Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), StatPearls Publishing, 2018. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28722868>. 3 Ekim 2018 tarihinde ulaşılmıştır.
- [63] Das Banerjee T, Middleton F, Faraone SV. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr.* 2007; 96(9):1269-74.
- [64] Larsson H, Chang Z, D’Onofrio BM, Lichtenstein P. The heritability of clinically diagnosed attention deficit hyperactivity disorder across the lifespan. *Psychol. Med.* 2014; 44(10):2223-9.
- [65] Nikolas MA, Burt SA. Genetic and Environmental Influences on ADHD Symptom Dimensions of Inattention and Hyperactivity: A Meta-Analysis. *J. Abnorm. Psychol.* 2010; 119(1):1-17.
- [66] Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2015; 6;1: 15020.

- [67] Chen Q, Brikell I, Lichtenstein P, Serlachius E, Kuja-Halkola R, Sandin S, et al. Familial aggregation of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Child Psychol. Psychiatry*. 2017; 58:231–239.
- [68] Tripp G, Wickens JR. Neurobiology of ADHD. *Neuropharmacology*. 2009; 57:579–589.
- [69] Li Z, Hua Chang S, Yan Zhang L, Gao L, Wang J. Molecular genetic studies of ADHD and its candidate genes: A review. *Psychiatry Res*. 2014; 30:219(1):10-24.
- [70] Arcos-Burgos M, Muenke M. Toward a better understanding of ADHD: LPHN3 gene variants and the susceptibility to develop ADHD. *ADHD Atten. Deficit Hyperact. Disord*. 2010; 2(3):139-47.
- [71] Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: A meta-analytic review. *Hum. Genet*. 2009; 126(1):51-90.
- [72] Faraone SV, Larsson H, Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol. Psychiatry*. 2018; 11.
- [73] Mooney MA, McWeeney SK, Faraone SV, Hinney A, Hebebrand J, Nigg JT. Pathway analysis in attention deficit hyperactivity disorder: An ensemble approach. *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet*. 2016; 171(6):815-26.
- [74] Aebi M, van Donkelaar MMJ, Poelmans G, Buitelaar JK, Sonuga-Barke EJS, Stringaris A, et al. Gene-set and multivariate genome-wide association analysis of oppositional defiant behavior subtypes in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet*. 2016; 171:573–588.
- [75] Thapar A, Martin J, Mick E, Arias Vásquez A, Langley K, Scherer SW, et al. Psychiatric gene discoveries shape evidence on ADHD's biology. *Mol. Psychiatry*. 2015; 21(9):1202-7.

- [76] Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-Analysis of Structural Imaging Findings in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol. Psychiatry.* 2007; 61:1361–1369.
- [77] Nakao T, Radua J, Rubia K, Mataix-Cols D. Gray matter volume abnormalities in ADHD: Voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *Am. J. Psychiatry.* 2011; 168(11):1154-63.
- [78] Hoogman M, Bralten J, Hibar DP, Mennes M, Zwiers MP, Schweren LSJ, et al. Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *The Lancet Psychiatry.* 2017; 4(4):310-319.
- [79] Sutcubasi Kaya B, Metin B, Tas ZC, Buyukaslan A, Soysal A, Hatiloglu D, et al. Gray Matter Increase in Motor Cortex in Pediatric ADHD: A Voxel-Based Morphometry Study. *J. Atten. Disord.* 2018; 22:611–618.
- [80] Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2007; 104:19649–19654.
- [81] Rubia K, A Alegria, H Brinson. Imaging the ADHD brain: Disorder-specificity, medication effects and clinical translation, *Expert Rev. Neurother.* 2014; 14(5):519-38.
- [82] Uddin LQ, Kelly AMC, Biswal BB, Margulies DS, Shehzad Z, Shaw D, et al. Network homogeneity reveals decreased integrity of default-mode network in ADHD. *J. Neurosci. Methods.* 2008; 30:169(1):249-54.

- [83] Sun L, Cao Q, Long X, Sui M, Cao X, Zhu C, et al. Abnormal functional connectivity between the anterior cingulate and the default mode network in drug-naïve boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res. - Neuroimaging*. 2012; 28;201(2):120-7.
- [84] Van Ewijk H, Heslenfeld DJ, Zwiers MP, Buitelaar JK, Oosterlaan J. Diffusion tensor imaging in attention deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2012; 36:1093–1106.
- [85] Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Ding YS. Imaging the Effects of Methylphenidate on Brain Dopamine: New Model on Its Therapeutic Actions for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol. Psychiatry*. 2005; 57:1410–1415.
- [86] Xing B, Li YC, Gao WJ. Norepinephrine versus dopamine and their interaction in modulating synaptic function in the prefrontal cortex. *Brain Res.* 2016; 15;1641(Pt B):217-33.
- [87] Del Campo N, Chamberlain SR, Sahakian BJ, Robbins TW. The Roles of Dopamine and Noradrenaline in the Pathophysiology and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol. Psychiatry*. 2011; 69:e145–e157.
- [88] Connolly JJ, Glessner JT, Kao C, Elia J, Hakonarson H. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and Pharmacotherapy-Past, Present, and Future: A Review of the Changing Landscape of Drug Therapy. *Ther. Innov. Regul. Sci.* 2015; 49(5): 632–642.
- 89] Klein M, Onnink M, Van Donkelaar M, Wolfers T, Harich B, Shi Y, et al. Brain imaging genetics in ADHD and beyond – Mapping pathways from gene to disorder at different levels of complexity. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017; 80: 115-155.

- [90] Naumova D, Grizenko N, Sengupta SM, Joobar R. DRD4 exon 3 genotype and ADHD: Randomised pharmacodynamic investigation of treatment response to methylphenidate. *World J. Biol. Psychiatry.* 2017; 15: 1-10.
- [91] Berridge CW, Spencer RC. Differential cognitive actions of norepinephrine  $\alpha_2$  and  $\alpha_1$  receptor signaling in the prefrontal cortex. *Brain Res.* 2016; 15;1641(Pt B):189-96.
- [92] Alamo C, López-Muñoz F, Sánchez-García J. Mechanism of action of guanfacine: a postsynaptic differential approach to the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (adhd). *Actas Esp. Psiquiatr.* 2016; 44:107–12.
- [93] Cetin FH, Isik Y, Torun YT, Alp E, Yilmaz A, Onen IH. Carboxylesterase1,  $\alpha_2a$  adrenergic receptor and noradrenalin transporter gene polymorphisms and their clinical effects in attention deficit hyperactivity disorder in Turkish children. *Gene Reports.* 2018; 11:58-68.
- [94] Banerjee E, Nandagopal K. Does serotonin deficit mediate susceptibility to ADHD?. *Neurochem. Int.* 2015; 82:52-68.
- [95] Aoki Y, Inokuchi R, Suwa H, Aoki A. Age-related change of neurochemical abnormality in attention-deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2013; 37(8):1692-701.
- [96] Cheng J, Xiong Z, Duffney LJ, Wei J, Liu A, Liu S, et al. Methylphenidate exerts dose-dependent effects on glutamate receptors and behaviors. *Biol. Psychiatry.* 2014; 15;76(12):953-62.
- [97] Cheng J, Liu A, Shi MY, Yan Z. Disrupted glutamatergic transmission in prefrontal cortex contributes to behavioral abnormality in an animal model of ADHD. *Neuropsychopharmacology.* 2017; 42(10):2096-2104.

- [98] Wu C, Sun D. GABA receptors in brain development, function, and injury. *Metab. Brain Dis.* 2015; 30(2):367-79.
- [99] Edden RAE, Crocetti D, Zhu H, Gilbert DL, Mostofsky SH. Reduced GABA Concentration in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2012; 69: 750–3.
- [100] Hemmer SA, Pasternak JF, Zecker SG, Trommer BL. Stimulant therapy and seizure risk in children with ADHD. *Pediatr. Neurol.* 2001; 24(2):99-102.
- [101] Lee EH, Choi YS, Yoon HS, Bahn GH. Clinical Impact of Epileptiform Discharge in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *J. Child Neurol.* 2016; 31: 584–8.
- [102] Kamida A, Shimabayashi K, Oguri M, Takamori T, Ueda N, Koyanagi Y, et al. EEG Power Spectrum Analysis in Children with ADHD. *Yonago Acta Med.* 2016; 59: 169–73.
- [103] Rudo-Hutt AS. Electroencephalography and externalizing behavior: A meta-analysis. *Biol. Psychol.* 2015; 105:1-19.
- [104] Roh SC, Park EJ, Park YC, Yoon SK, Kang JG, Kim DW, et al. Quantitative Electroencephalography Reflects Inattention, Visual Error Responses, and Reaction Times in Male Patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 2015; 31;13(2):180-7.
- [105] Gloss D, Varma JK, Pringsheim T, Nuwer MR. Practice advisory: The utility of EEG theta/beta power ratio in ADHD diagnosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. 2016; 87: 2375–2379.

- [106] Lee MJ, Chou MC, Chou WJ, Huang CW, Kuo HC. Heavy Metals' Effect on Susceptibility to Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Implication of Lead, Cadmium, and Antimony. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2018; 15: 1221.
- [107] Goodlad JK, Marcus DK, Fulton JJ. Lead and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) symptoms: A meta-analysis. *Clin. Psychol. Rev.* 2013; 33: 417–425.
- [108] Shih JH, Zeng BY, Lin PY, Chen TY, Chen YW. Association between peripheral manganese levels and attention-deficit/hyperactivity disorder: a preliminary meta-analysis. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2018; 14: 1831–1842.
- [109] Arnold LE, Hurt E, Lofthouse N. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am.* 2013; 22: 381–402.
- [110] Sonuga-Barke EJS, Brandeis D, Cortese S, Daley D, Ferrin M, Holtmann M. Nonpharmacological Interventions for ADHD: Systematic Review and Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials of Dietary and Psychological Treatments. *Am. J. Psychiatry*. 2013; 170(3):275-89.
- [111] Azadbakht L, Esmailzadeh A. Dietary patterns and attention deficit hyperactivity disorder among Iranian children. *Nutrition*. 2012; 28(3):242-9.
- [112] Heilskov Rytter MJ, Andersen LBB, Houmann T, Bilenberg N, Hvolby A, Molgaard C, et al. Diet in the treatment of ADHD in children-A systematic review of the literature. *Nord. J. Psychiatry*. 2015; 69(1):1-18.
- [113] Hawkey E, Nigg JT. Omega-3 fatty acid and ADHD: Blood level analysis and meta-analytic extension of supplementation trials. *Clin. Psychol. Rev.* 2014; 34(6):496-505.

- [114] Elbaz F, Zahra S, Hanafy H. Magnesium, zinc and copper estimation in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Egypt. J. Med. Hum. Genet.* 2017; 18:153–163.
- [115] Bener A, Kamal M, Bener H, Bhugra D. Higher prevalence of iron deficiency as strong predictor of attention deficit hyperactivity disorder in children. *Ann. Med. Health Sci. Res.* 2014; 4(Suppl 3):S291-7.
- [116] Sciberras E, Mulraney M, Silva D, Coghill D. Prenatal Risk Factors and the Etiology of ADHD—Review of Existing Evidence. *Curr. Psychiatry Rep.* 2017; 19(1):1.
- [117] Sucksdorff M, Lehtonen L, Chudal R, Suominen A, Joelsson P, Gissler, Sourander A. Preterm Birth and Poor Fetal Growth as Risk Factors of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics.* 2015; 136:e599–e608.
- [118] Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K. Practitioner review: What have we learnt about the causes of ADHD?. *J. Child Psychol. Psychiatry Allied Discip.* 2013; 54(1):3-16.
- [119] Pohlbeln H, Rach S, De Henauw S, Eiben G, Gwozdz W, Hadjigeorgiou C, et al. Further evidence for the role of pregnancy-induced hypertension and other early life influences in the development of ADHD: results from the IDEFICS study. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry.* 2017; 26(8):957-967.
- [120] Smith TF, Schmidt-Kastner R, McGeary JE, Kaczorowski JA, Knopik VS. Pre- and Perinatal Ischemia-Hypoxia, the Ischemia-Hypoxia Response Pathway, and ADHD Risk. *Behav. Genet.* 2016; 46(3):467-77.
- [121] Han JY, Kwon HJ, M Ha, Paik KC, Lim MH, Gyu Lee S, et al. The effects of prenatal exposure to alcohol and environmental tobacco smoke on risk for ADHD: A large population-based study. *Psychiatry Res.* 2015; 30;225(1-2):164-168.



- [122] Rowland AS, Skipper BJ, Rabiner DL, Qeadan F, Campbell RA, Naftel AJ, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): Interaction between socioeconomic status and parental history of ADHD determines prevalence. *J. Child Psychol. Psychiatry.* 2018; 59:213–222.
- [123] Agha SS, Zammit S, Thapar A, Langley K. Maternal psychopathology and offspring clinical outcome: a four-year follow-up of boys with ADHD. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry.* 2017; 26(2):253-262.
- [124] Cheung K, Theule J. Parental Psychopathology in Families of Children with ADHD: A Meta-analysis. *J. Child Fam. Stud.* 2016; 25(12): 3451-3461.
- [125] Werenberg Dreier J, Nybo Andersen AM, Hvolby A, Garne E, Kragh Andersen P, Berg-Beckhoff G. Fever and infections in pregnancy and risk of attention deficit/hyperactivity disorder in the offspring. *J. Child Psychol. Psychiatry.* 2016; 57:540–548.
- [126] Nielsen PR, Benros ME, Dalsgaard S. Associations Between Autoimmune Diseases and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Study. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 2017; 56:234–240.
- [127] American Psychiatric Association. Attention-deficit and disruptive behavior disorders. In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition Text Revision.* 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association 2000: 85-93.
- [128] 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.

- [129] Byrne JM, Bawden HN, Beattie TL, DeWolfe NA. Preschoolers classified as having attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): DSM-IV symptom endorsement pattern. *J. Child Neurol.* 2000; 15: 533–8.
- [130] Aretouli E. How neuropsychology can inform our understanding of preschool ADHD: Clinical and research implications. *Appl. Neuropsychol. Child.* 2018; 24: 1-8.
- [131] Langley K, Fowler T, Ford T, Thapar AK, van den Bree M, Harold G, et al. Adolescent clinical outcomes for young people with attention-deficit hyperactivity disorder. *Br. J. Psychiatry.* 2010; 196(3):235-40.
- [132] Ingram S, Hechtman L, Morgenstern G. Outcome issues in ADHD: Adolescent and adult long-term outcome. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* 1999; 5(3): 243-250.
- [133] 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.
- [134] National Collaborating Centre for Mental Health Commissioned by the British Psychological Society and Royal College of Psychiatrists. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: The Nice Guideline on Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People, and Adults, National Institute for Health and Clinical Excellence. UK: 2009.
- [135] 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.
- [136] Ghanizadeh A. Psychiatric comorbidity differences in clinic-referred children and adolescents with ADHD according to the subtypes and gender. *J. Child Neurol.* 2009; 24(6):679-84.

- [137] Kraut AA, Langner I, Lindemann C, Banaschewski T, Petermann U, Petermann F, et al. Comorbidities in ADHD children treated with methylphenidate: A database study. *BMC Psychiatry*. 2013; 7:13:11.
- [138] Baker K. Conduct disorders in children and adolescents. *Paediatr. Child Health (Oxford)*. 2009; 19(2): 73-78.
- [139] Busch B, Biederman J, LG Cohen, JM Sayer, MC Monuteaux, E Mick, et al. Correlates of ADHD Among Children in Pediatric and Psychiatric Clinics. *Psychiatr. Serv*. 2002; 53(9):1103-11.
- [140] Biederman J, Faraone SV, Milberger S, Jetton JG, Chen L, Mick E, et al. Is Childhood Oppositional Defiant Disorder a Precursor to Adolescent Conduct Disorder? Findings from a Four-Year Follow-up Study of Children with ADHD. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. 1996; 35(9):1193-204.
- [141] Villodas MT, Piffner LJ, McBurnett K. Prevention of serious conduct problems in youth with attention deficit/hyperactivity disorder. *Expert Rev. Neurother*. 2012; 12: 1253–1263.
- [142] Fergusson DM, Horwood LJ, Ridder EM. Conduct and attentional problems in childhood and adolescence and later substance use, abuse and dependence: Results of a 25-year longitudinal study. *Drug Alcohol Depend*. 2007; 88(1): 14-26.
- [143] Pliszka SR. Comorbidity of attention-deficit/hyperactivity disorder with psychiatric disorder: an overview. *J. Clin. Psychiatry*. 1998; 59(7): 50–8.
- [144] Spencer TJ. ADHD and comorbidity in childhood. *J. Clin. Psychiatry*. 2006; 67(8):27-31.

- [145] Taurines R, Schmitt J, Renner T, Conner AC, Warnke A, Romanos M. Developmental comorbidity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *ADHD Atten. Deficit Hyperact. Disord.* 2010; 2(4):267–289.
- [146] Swain JE, Scahill L, Lombroso PJ, King RA, Leckman JF. Tourette syndrome and tic disorders: A decade of progress. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 2007; 46(8):947-968.
- [147] Cruddace SA, Riddell PM. Attention processes in children with movement difficulties, reading difficulties or both. *J. Abnorm. Child Psychol.* 2006; 34(5):675-83.
- [148] Masi L. ADHD and Comorbid Disorders in Childhood Psychiatric Problems, Medical Problems, Learning Disorders and Developmental Coordination Disorder. *Clin. Psychiatry.* 2015; 1: 1:5.
- [149] Wolraich M, Brown L, Brown RT, DuPaul G, Earls M, Feldman HM, et al. ADHD: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Steering Committee on Quality Improvement and Management. *Pediatrics.* 2011; 128: 1007–1022.
- [150] Pliszka S. AACAP Work Group on Quality Issues, Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 46 2007; 46: 894–921.
- [151] McCraeken. Attention deficit disorder. In: Sadock BJ, Sadock BA, editors. *Comprehensive Textbook of Psychiatry.* 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams& Wilkins; 2000. 269–2692.

- [152] Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW, Corners CK, Emslie GJ, Jensen PS, et al. The Texas Children's Medication Algorithm Project: Revision of the Algorithm for Pharmacotherapy of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(6):642–57.
- [153] Kutcher S, Aman M, Brooks SJ, Buitelaar J, Van Daalen E, Fegert J, et al. International consensus statement on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and disruptive behaviour disorders (DBDs): Clinical implications and treatment practice suggestions. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004;14(1).
- [154] Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance. Differential Diagnosis and Comorbid Disorders. In: *Canadian ADHD Practice Guidelines*. Third Edit. Toronto; 2011.
- [155] Pliszka S, AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attentiondeficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 46(7): 894–921.
- [156] Nigg JT, Lewis K, Edinger T, Falk M. Meta-analysis of attention-deficit/hyperactivity disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms, restriction diet, and synthetic food color additives. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. 2012; 51: 86–97.e8.
- [157] Bloch MH, Qawasmi A. 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*. 2011; 50: 991–1000.
- [158] Jadad AR, Enkin MW. *Randomized Controlled Trials: Questions, Answers, and Musings: Second Edition*. Wiley-Blackwell(Blackwell Publishing), New Jersey. 2008.

- [159] Virring A, Lambek R, Jennum PJ, Møller LR, Thomsen PH. Sleep Problems and Daily Functioning in Children With ADHD: An Investigation of the Role of Impairment, ADHD Presentations, and Psychiatric Comorbidity. *J. Atten. Disord.* 2017; 21(9):731-740.
- [160] Hysing M, Lundervold AJ, Posserud MB, Sivertsen B. Association Between Sleep Problems and Symptoms of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adolescence: Results From a Large Population-Based Study. *Behav. Sleep Med.* 2016; 14:550–64.
- [161] Lycett K, Mensah FK, Hiscock H, Sciberras E. A prospective study of sleep problems in children with ADHD. *Sleep Med.* 2014; 15(11):1354-61.
- [162] Laufer MW, Denhoff E. Hyperkinetic behavior syndrome in children. *J. Pediatr.* 1957; 50(4):463-74.
- [163] Wender PH. Some speculations concerning a possible biochemical basis of minimal brain dysfunction. *Life Sci.* 1974; 1;14(9):1605-21.
- [164] Sung V, Hiscock H, Sciberras E, Efron D. Sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: prevalence and the effect on the child and family. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2008; 162: 336–42.
- [165] Gruber R, Grizenko N, Schwartz G, Ben Amor L, Gauthier J, Joobar R, et al. Sleep and COMT polymorphism in ADHD children: Preliminary actigraphic data. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 2006; 45(8):982-9.
- [166] Cortese S, Faraone SV, Konofal E, Lecendreux M. Sleep in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Meta-Analysis of Subjective and Objective Studies. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 2009; 48:894–908.

- [167] Gau SSF, Kessler RC, Tseng WL, Wu YY, Chiu YN, Yeh CB, et al. Association between sleep problems and symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in young adults. *Sleep*. 2007; 30(2):195-201.
- [168] Um YH, Hong SC, Jeong JH. Sleep Problems as Predictors in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: Causal Mechanisms, Consequences and Treatment. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci*. 2017; 28;15(1):9-18.
- [169] Galland BC, Tripp EG, Taylor BJ. The sleep of children with attention deficit hyperactivity disorder on and off methylphenidate: A matched case-control study. *J. Sleep Res*. 2010; 19(2):366-73.
- [170] Kratochvil CJ, Wilens TE, Greenhill LL, Gao H, Baker KD, Feldman PD, et al. Effects of Long-Term Atomoxetine Treatment for Young Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. 2006; 45:919–927.
- [171] Brown TE, McMullen WJ. Attention deficit disorders and sleep/arousal disturbance. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2001; 931:271-86.
- [172] Spruyt K, Gozal D. Sleep disturbances in children with attention-deficit/hyperactivity disorder, *Expert Rev. Neurother*. 2011; 11:565–577.
- [173] Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki, I Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: A family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*. 1998; 20;92(4):573-85.
- [174] de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao XB, Foye PE, Danielson, PE, et al. The hypocretins: Hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 1998; 6;95(1):322-7.

- [175] Sakurai T, Moriguchi T, Furuya K, Kajiwara N, Nakamura T, Yanagisawa M, et al. Structure and function of human prepro-orexin gene. *J. Biol. Chem.* 1999; 18;274(25):17771-6.
- [176] Lee JH, Bang E, Chae KJ, Kim JY, Lee DW, Lee W. Solution structure of a new hypothalamic neuropeptide, human hypocretin-2/orexin-B. *Eur. J. Biochem.* 1999; 266: 831–9.
- [177] Sakurai T, Mieda M, Tsujino N. The orexin system: roles in sleep/wake regulation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010; 1200:149–161.
- [178] Peyron C, Tighe DK, van den Pol N, de Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG, et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J. Neurosci.* 1998; 1;18(23):9996-10015.
- [179] Scammell TE, Winrow CJ. Orexin Receptors: Pharmacology and Therapeutic Opportunities. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2011; 51: 243-66
- [180] Cutler DJ, Morris R, Sheridhar V, a Wattam T, Holmes S, Patel S. Differential distribution of orexin-A and orexin-B immunoreactivity in the rat brain and spinal cord. *Peptides.* 1999; 20(12):1455-1470.
- [181] Xu TR, Yang Y, Ward R, Gao L, Liu Y. Orexin receptors: Multi-functional therapeutic targets for sleeping disorders, eating disorders, drug addiction, cancers and other physiological disorders. *Cell. Signal.* 2013; 25(12):2413-2423.
- [182] Trivedi P, Yu H, MacNeil DJ, LH Van der Ploeg, Guan XM. Distribution of orexin receptor mRNA in the rat brain. *FEBS Lett.* 1998; 30;438(1-2):71-5.
- [183] Lu XY, Bagnol D, Burke S, Akil H, Watson SJ. Differential distribution and regulation of OX1 and OX2 orexin/hypocretin receptor messenger RNA in the brain upon fasting. *Horm. Behav.* 2000; 37:335–44.



- [184] Chieffi S, Carotenuto M, Monda V, Valenzano A, Villano I, Precenzano F, et al. Orexin system: The key for a healthy life. *Front. Neurol.* 2017; 31:8:357.
- [185] Nakabayashi M, Suzuki T, Takahashi K, Totsune K, Muramatsu Y, Kaneko C, et al. Orexin-A expression in human peripheral tissues. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2003; 205:43–50.
- [186] Yamanaka A. Orexin Neurons Are Directly and Indirectly Regulated by Catecholamines in a Complex Manner. *J. Neurophysiol.* 2006; 96(1):284-98.
- [187] Liu ZW, Gao XB. Adenosine Inhibits Activity of Hypocretin/Orexin Neurons by the A1 Receptor in the Lateral Hypothalamus: A Possible Sleep-Promoting Effect. *J. Neurophysiol.* 2007; 97: 837–848.
- [188] Williams RH, Jensen LT, Verkhatsky A, Fugger L, Burdakov D. Control of hypothalamic orexin neurons by acid and CO<sub>2</sub>. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007; 104(25):10685-10690.
- [189] Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Rogers W, Lin X, et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell.* 1999; 98(3):365-376.
- [190] Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C, et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: Molecular genetics of sleep regulation. *Cell.* 1999; 98(4):437-51.
- [191] Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet.* 2000; 355(9197):39-40.
- [192] Sakurai T. Orexin deficiency and narcolepsy. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2013; 23(5):760-6.

- [193] Sakurai T. The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. *Nat. Rev. Neurosci.* 2007; 8:171–181.
- [194] Li SB, Nevárez N, Giardino WJ, de Lecea L. Optical Probing of Orexin/Hypocretin Receptor Antagonists. *Sleep.* 2018; 1;41(10).
- [195] Wright KP, Lowry CA, LeBourgeois MK. Circadian and wakefulness-sleep modulation of cognition in humans. *Front. Mol. Neurosci.* 2012; 18;5:50.
- [196] Nixon JP, Kotz CM, Novak CM, Billington CJ, Teske JA. Neuropeptides controlling energy balance: Orexins and neuromedins. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2012; 209: 77-109.
- [197] Luan X, Sun X, Guo F, Zhang D, Wang C, Ma L, et al. hypothalamic Orexin-A-ergic projections to the arcuate nucleus modulate gastric function *in vivo*. *J. Neurochem.* 2017; 143: 697–707.
- [198] Ferry B, Duchamp-Viret P. Fasting Influences Conditioned Memory for Food Preference Through the Orexin System: Hypothesis Gained from Studies in the Rat, in: *Handb. Famine, Starvation, Nutr. Deprivation*, Springer International Publishing, Cham, 2018; 8(164).1–15.
- [199] Yokobori E, Kojima K, Azuma M, Kang KS, Maejima S, Uchiyama M, et al. Stimulatory effect of intracerebroventricular administration of orexin A on food intake in the zebrafish. *Danio rerio, Peptides.* 2011; 32(7):1357-1362.
- [200] Burdakov D. Physiological Changes in Glucose Differentially Modulate the Excitability of Hypothalamic Melanin-Concentrating Hormone and Orexin Neurons In Situ. *J. Neurosci.* 2005; 2;25(9):2429-33.

- [201] Medrano M, Aguinaga D, Reyes-Resina I, Canela EI, Mallol J, Navarro G, et al. Orexin A/Hypocretin Modulates Leptin Receptor-Mediated Signaling by Allosteric Modulations Mediated by the Ghrelin GHS-R1A Receptor in Hypothalamic Neurons. *Mol. Neurobiol.* 2018; 55: 4718–4730.
- [202] Elias CF, Saper CB, Maratos-Flier E, Tritos NA, Lee C, Kelly J, et al. Chemically defined projections linking the mediobasal hypothalamus and the lateral hypothalamic area. *J. Comp. Neurol.* 1998; 28;402(4):442-59.
- [203] Paeger L, Karakasilioti I, Altmüller J, Frommolt P, Brüning J, Kloppenburg P. Antagonistic modulation of NPY/AgRP and POMC neurons in the arcuate nucleus by noradrenalin. *Elife.* 2017; 20;6. pii: e25770.
- [204] Yamanaka A, Kunii K, Nambu T, Tsujino N, Sakai A, Matsuzaki I, et al. Orexin-induced food intake involves neuropeptide Y pathway. *Brain Res.* 2000; 24;859(2):404-9.
- [205] Shiuchi T, Haque MS, Okamoto S, Inoue T, Kageyama H, Lee S, et al. Hypothalamic Orexin Stimulates Feeding-Associated Glucose Utilization in Skeletal Muscle via Sympathetic Nervous System. *Cell Metab.* 2009; 10(6):466-80.
- [206] Kunii K, Yamanaka A, Nambu T, Matsuzaki I, Goto K, Sakurai T. Orexins/hypocretins regulate drinking behaviour. *Brain Res.* 1999; 842: 256–261.
- [207] Nixon JP, Mavanji V, Butterick TA, Billington CJ, Kotz CM, Teske JA. Sleep disorders, obesity, and aging: The role of orexin. *Ageing Res. Rev.* 2015; 20: 63-73
- [208] Moorman DE. The hypocretin/orexin system as a target for excessive motivation in alcohol use disorders. *Psychopharmacology (Berl).* 2018; 235: 1663–1680.

- [209] Gentile TA, Simmons SJ, Watson MN, Connelly KL, Brailoiu E, Zhang Y, et al. Effects of Suvorexant, a Dual Orexin/Hypocretin Receptor Antagonist, on Impulsive Behavior Associated with Cocaine. *Neuropsychopharmacology*. 2018; 43:1001–1009.
- [210] Haghparast A, Fatahi Z, Arezoomandan R, Karimi S, Taslimi Z, Zarrabian S. Functional roles of orexin/hypocretin receptors in reward circuit. *Prog. Brain Res*. 2017; 235:139–154.
- [211] Moorman DE, James MH, Kilroy EA, Aston-Jones G. Orexin/hypocretin-1 receptor antagonism reduces ethanol self-administration and reinstatement selectively in highly-motivated rats. *Brain Res*. 2017; 1654: 34–42.
- [212] Hoyer D, Jacobson LH. Orexin Receptor Antagonists. *Curr. Sleep Med. Reports*. 2017; 3: 342–353.
- [213] Mavanji V, Butterick TA, Duffy CM, Nixon JP, Billington CJ, Kotz CM. Orexin/hypocretin treatment restores hippocampal-dependent memory in orexin-deficient mice. *Neurobiol. Learn. Mem*. 2017; 146: 21–30.
- [214] Eacret D, Grafe LA, Dobkin J, Gotter AL, Renger JJ, Winrow CJ, et al. Orexin signaling during social defeat stress influences subsequent social interaction behaviour and recognition memory. *Behav. Brain Res*. 2018; 1(356):444-452.
- [215] Dang R, Chen Q, Song J, He C, Zhang J, Xia J, Hu Z. Orexin knockout mice exhibit impaired spatial working memory. *Neurosci. Lett*. 2018; 668: 92–97.
- [216] Chieffi S, Messina G, Villano I, Messina A, Esposito M, Monda V, et al. Exercise influence on hippocampal function: Possible involvement of orexin-a. *Front. Physiol*. 2017; 14;8:85.

- [217] Fadel J, Deutch AY. Anatomical substrates of orexin-dopamine interactions: Lateral hypothalamic projections to the ventral tegmental area. *Neuroscience*. 2002; 111(2):379-87.
- [218] Bin Li S, Jones JR, de Lecea L. Hypocretins, Neural Systems, Physiology, and Psychiatric Disorders. *Curr. Psychiatry Rep*. 2016; 18(1):7.
- [219] Nollet M, Leman S. Role of orexin in the pathophysiology of depression: Potential for pharmacological intervention. *CNS Drugs*. 2013; 27(6):411-22.
- [220] Yeoh JW, Campbell EJ, James MH, Graham BA, Dayas CV. Orexin antagonists for neuropsychiatric disease: Progress and potential pitfalls. *Front. Neurosci*. 2014; 25(8):36.
- [221] Kim TK, Kim JE, Park JY, Lee JE, Choi J, Kim H, et al. Antidepressant effects of exercise are produced via suppression of hypocretin/orexin and melanin-concentrating hormone in the basolateral amygdala. *Neurobiol. Dis*. 2015; 79: 59–69.
- [222] Rotter A, Asemann R, Decker A, Kornhuber J, Biermann T. Orexin expression and promoter-methylation in peripheral blood of patients suffering from major depressive disorder. *J. Affect. Disord*. 2011; 131(1-3):186-192.
- [223] Brundin L, Petersén Å, Björkqvist M, Träskman-Bendz L. Orexin and psychiatric symptoms in suicide attempters. *J. Affect. Disord*. 2007; 100(1-3):259-263.
- [224] Cho CH, Lee HJ, Woo HG, Choi JH, Greenwood TA, Kelsoe JR. CDH13 and HCRTR2 may be associated with hypersomnia symptom of bipolar depression: A genome-wide functional enrichment pathway analysis. *Psychiatry Investig*. 2015; 12(3):402-7.

- [225] Scott MM, Marcus JN, Pettersen A, Birnbaum SG, Mochizuki T, Scammell TE, et al. Hcrtr1 and 2 signaling differentially regulates depression-like behaviors. *Behav. Brain Res.* 2011; 23;222(2):289-94.
- [226] Chien YL, Liu CM, Shan JC, Lee HJ, Hsieh MH, Hwu HG, et al. Elevated plasma orexin A levels in a subgroup of patients with schizophrenia associated with fewer negative and disorganized symptoms. *Psychoneuroendocrinology.* 2015; 53: 1-9.
- [227] Dalal MA, Schuld A, Pollmächer T. Lower CSF orexin A (hypocretin-1) levels in patients with schizophrenia treated with haloperidol compared to unmedicated subjects. *Mol. Psychiatry.* 2003; 8(10):836-837.
- [228] Chen PY, Chen CH, Chang CK, Kao CF, Lu ML, Lin SK, et al. Orexin-A Levels in Relation to the Risk of Metabolic Syndrome in Patients with Schizophrenia Taking Antipsychotics. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2018; 11.
- [229] James MH, Campbell EJ, Dayas CV. Role of the Orexin/Hypocretin System in Stress-Related Psychiatric Disorders. in: *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2017; 33: 197-219.
- [230] Baimel C, Borgland SL. Hypocretin/Orexin and Plastic Adaptations Associated with Drug Abuse. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2016; 33:283–304.
- [231] James MH, Stopper CM, Zimmer BA, Koll NE, Bowrey HE, Aston-Jones G. Increased Number and Activity of a Lateral Subpopulation of Hypothalamic Orexin/Hypocretin Neurons Underlies the Expression of an Addicted State in Rats. *Biol. Psychiatry.* 2018; 7. pii: S0006-3223(18)31744.
- [232] Baimel C, Bartlett, SE Chiou LC, Lawrence AJ, Muschamp JW, Patkar O, et al. Orexin/hypocretin role in reward: implications for opioid and other addictions. *Br. J. Pharmacol.* 2015; 172: 334–348.

- [233] James MH, Mahler SV, Moorman DE, Aston-Jones G. A Decade of Orexin/Hypocretin and Addiction: Where Are We Now?. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2017; 33: 247–281.
- [234] Vittoz NM, Berridge CW. Hypocretin/orexin selectively increases dopamine efflux within the prefrontal cortex: involvement of the ventral tegmental area. *Neuropsychopharmacology.* 2006; 31: 384–95.
- [235] España RA, Reis KM, Valentino RJ, Berridge CW. Organization of hypocretin/orexin efferents to locus coeruleus and basal forebrain arousal-related structures. *J. Comp. Neurol.* 2005; 481:160–78.
- [236] Fadel J, Burk JA. Orexin/hypocretin modulation of the basal forebrain cholinergic system: Role in attention. *Brain Res.* 2010; 1314:112–123.
- [237] Ahmari N, Simons C, Watkins J, Long M, Febo M, Zubcevic J, et al. Altered Activity in Efferent Projection Sites of the Brain Orexin System is Associated with Poor Cardiovascular Adaptability in an Animal Model of Hypertension and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *The FASEB Journal, Faseb J.* 2016; 30(1):994-3.
- [238] Klein A. Narcolepsy drug suggests ADHD is a sleep disorder. *New Sci.* 2017; 234(3128):8.
- [239] Wigal TL, Newcorn JH, Handal N, Wigal SB, Mulligan I, Schmith V, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase II Study to Determine the Efficacy, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of a Controlled Release (CR) Formulation of Mazindol in Adults with DSM-5 Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *CNS Drugs.* 2018; 32: 289–301.

- [240] Sungur EN, İlk dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tanısı alan erişkin DEHB olgularının serum adrenomedullin, ghrelin, oreksin A, yüksek moleküler ağırlıklı adiponektin düzeylerinin incelenmesi,(Tıpta Uzmanlık Tezi), Denizli: Pamukkale Üniversitesi; 2017.
- [241] Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J. Biol. Chem.* 1995; 10;270(45):26746-9.
- [242] Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J. Biochem.* 1996; 120(4):803-812.
- [243] Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, Matsukawa Y, Okutomi K, Horie M, et al. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int. J. Obes.* 2000; 24(7):861-8.
- [244] Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89(6):2548-2556.
- [245] Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin--the classical, resistin--the controversial, adiponectin--the promising, and more to come. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 19:525–546.
- [246] Takeuchi T, Adachi Y, Ohtsuki Y, Furihata M. Adiponectin receptors, with special focus on the role of the third receptor, T-cadherin, in vascular disease. *Med. Mol. Morphol.* 2007; 40(3):115-120.
- [247] Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr. Rev.* 2005; 26(3):439-51.



- [248] Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: Mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2006; 6(10):772-83.
- [249] Hug C, Wang J, Ahmad NS, Bogan JS, Tsao TS, Lodish HF. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2004; 101:10308–13.
- [250] Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 9073–85.
- [251] Han SH, Sakuma I, Shin EK, Koh KK. Antiatherosclerotic and Anti-Insulin Resistance Effects of Adiponectin: Basic and Clinical Studies. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2009; 52(2):126-40.
- [252] Nishizawa H, Shimomura L, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes.* 2002; 51(9): 2734-2741.
- [253] Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 2003; 278(45):45021-6.
- [254] Capeau J. The story of adiponectin and its receptors AdipoR1 and R2: To follow. *J. Hepatol.* 2007; 47(5):736-8.
- [255] Stefan N, Stumvoll M. Adiponectin--its role in metabolism and beyond. *Horm. Metab. Res.* 2002; 34(9):469-74.
- [256] Sun Y, Xun K, Wang C, Zhao H, Bi H, Chen X, et al. Adiponectin, an unlocking adipocytokine. *Cardiovasc. Ther.* 2009; 27(1):59-75.

- [257] Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa JI, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999; 2;257(1):79-83.
- [258] Díez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur. J. Endocrinol.* 2003; 148(3):293-300.
- [259] Rajala MW, Scherer PE. Minireview: The adipocyte--at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology.* 2003; 144(9):3765-73.
- [260] Yoon MJ, Lee GY, Chung JJ, Ahn YH, Hong SH, Kim JB. Adiponectin increases fatty acid oxidation in skeletal muscle cells by sequential activation of AMP-activated protein kinase, p38 mitogen-activated protein kinase, and peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Diabetes.* 2006; 55(9):2562-70.
- [261] Niu M, Xiang L, Liu Y, Zhao Y, Yuan J, Dai X, et al. Adiponectin induced AMP-Activated protein kinase impairment mediates insulin resistance in Bama mini-pig fed high-fat and high-sucrose diet. *Asian-Australasian J. Anim. Sci.* 2017; 30(8):1190-1197.
- [262] Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat. Med.* 2001; 7(8):947-53.
- [263] Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J. Clin. Invest.* 2001; 108(12):1875-81.
- [264] Masaki T, Chiba S, Tatsukawa H, Yasuda T, Noguchi H, Seike M, et al. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF-?? in KK-Ay obese mice. *Hepatology.* 2004; 40(1):177-84.

- [265] Ishikawa M, Kitayama J, Kazama S, Hiramatsu T, Hatano K, Nagawa H. Plasma adiponectin and gastric cancer. *Clin. Cancer Res.* 2005; 15;11(2 Pt 1):466-72.
- [266] Otani K, Ishihara S, Yamaguchi H, Muroto K, Yasuda K, Nishikawa T, et al. Adiponectin and colorectal cancer. *Surg Today.* 2016; 47: 151–158.
- [267] Brakenhielm E, Veitonmaki N, Cao R, Kihara S, Matsuzawa Y, Zhiotovskiy B, et al. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2004; 24;101(8):2476-81.
- [268] Ramzan AA, Hicks D, Behbakht K, Powell T, Jansson T, Baumgartner Wilson H. Anti-tumor effect of adiponectin receptor agonist in serous ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2018; 149(1): 59.
- [269] Xu A, Chan KW, Hoo RLC, Wang Y, Tan KC, Zhang J, et al. Testosterone selectively reduces the high molecular weight form of adiponectin by inhibiting its secretion from adipocytes. *J. Biol. Chem.* 2005; 6;280(18):18073-80.
- [270] Aso Y, Yamamoto R, Wakabayashi S, Uchida T, Takayanagi K, Takebayashi K, et al. Comparison of serum high-molecular weight (HMW) adiponectin with total adiponectin concentrations in type 2 diabetic patients with coronary artery disease using a novel enzyme-linked immunosorbent assay to detect HMW adiponectin. *Diabetes.* 2006; 55(7):1954-60.
- [271] Wang Y, Lam KS, Yau MH, Xu A. Post-translational modifications of adiponectin: mechanisms and functional implications. *Biochem J.* 2008; 1;409(3):623-33.
- [272] Tabara Y, Osawa H, Kawamoto R, Tachibana-Iimori R, Yamamoto M, Nakura J, et al. Reduced high-molecular-weight adiponectin and elevated high-sensitivity C-reactive protein are synergistic risk factors for metabolic syndrome in a large-scale middle-aged to elderly population: The Shimanami health promoting program study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93(3):715–722.

- [273] Tomono Y, Hiraishi C, Yoshida H. Age and sex differences in serum adiponectin and its association with lipoprotein fractions. *Ann. Clin. Biochem.* 2018; 55: 165–171.
- [274] Isobe T, Saitoh S, Takagi S, Takeuchi H, Chiba Y, Katoh N, et al. Influence of gender, age and renal function on plasma adiponectin level: The Tanno and Sobetsu study. *Eur. J. Endocrinol.* 2005; 153(1):91-8.
- [275] Koh SJ, Hyun YJ, Choi SY, Chae JS, Kim JY, Park S, et al. Influence of age and visceral fat area on plasma adiponectin concentrations in women with normal glucose tolerance. *Clin. Chim. Acta.* 2008; 389(1-2):45-50.
- [276] Araneta MRG, Barrett-Connor E. Adiponectin and ghrelin levels and body size in normoglycemic Filipino, African-American, and white women. *Obesity.* 2007; 15(10):2454-62.
- [277] Hulver MW, Saleh O, MacDonald KG, Pories WJ, Barakat HA. Ethnic differences in adiponectin levels. *Metabolism.* 2004; 53:1–3.
- [278] Schutte AE, Huisman HW, Schutte R, Malan L, van Rooyen JM, Malan NT, et al. Differences and similarities regarding adiponectin investigated in African and Caucasian women. *Eur. J. Endocrinol.* 2007; 157(2):181-8.
- [279] Mather KJ, Funahashi T, Matsuzawa Y, Edelstein S, Bray GA, Kahn SE, et al. Adiponectin, change in adiponectin, and progression to diabetes in the diabetes prevention program. *Diabetes.* 2008; 57(4):980-6.
- [280] Tasci E, Ozbek MN, Onenli-Mungan N, Temiz F, Topaloglu AK, Yuksel B. Low serum adiponectin levels in children and adolescents with diabetic retinopathy. *Eurasian J. Med.* 2011; 43:18–22.

- [281] Hanssens L, van Winkel R, Wampers M, Van Eyck D, Scheen A, Reginster JY, et al. A cross-sectional evaluation of adiponectin plasma levels in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr. Res.* 2008; 106(2-3):308-14.
- [282] Wiecek A, Kokot F, Chudek J, Adamczak M. The adipose tissue--a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 191–5.
- [283] Gustafson DR. Adiposity hormones and dementia. *J. Neurol. Sci.* 2010; 299: 30–34.
- [284] Wilhelm CJ, Choi D, Huckans M, Manthe L, Loftis JM. Adipocytokine signaling is altered in flinders sensitive line rats, and adiponectin correlates in humans with some symptoms of depression. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2013; 103(3):643-51.
- [285] Oh DJ, Han, JW Min BJ, Jeong HG, Kim TH, Choi SH, et al. Association of Up-Regulated Plasma Adiponectin With Risk of Incident Depression in a Community-Dwelling Elderly Population. *J. Clin. Psychiatry.* 2018; 79(3). pii: 17m11695.
- [286] Platzer M, Fellendorf FT, Bengesser SA, Birner A, Dalkner N, Hamm C, et al. Adiponectin is decreased in bipolar depression. *World J. Biol. Psychiatry.* 2018; 20: 1–8.
- [287] Diniz BS, Teixeira AL, Campos AC, Miranda AS, Rocha NP, Talib LL, et al. Reduced serum levels of adiponectin in elderly patients with major depression. *J. Psychiatr. Res.* 2012; 46(8):1081-5.
- [288] Sugai T, Suzuki Y, Fukui N, Ono S, Watanabe J, Tsuneyama N, et al. Dysregulation of adipocytokines related to second-generation antipsychotics in normal fasting glucose patients with schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2012; 32(3):390-3.
- [289] Monteleone P, Fabrazzo M, Martiadis V, Fuschino A, Serritella C, Milici N, et al. Opposite changes in circulating adiponectin in women with bulimia nervosa or binge eating disorder. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(11):5387-91.

- [290] Syk M, Ramklint M, Fredriksson R, Ekselius L, Cunningham JL. Elevated total plasma-adiponectin is stable over time in young women with bulimia nervosa. *Eur. Psychiatry*. 2017; 41: 30-36.
- [291] Fujita-Shimizu A, Suzuki K, Nakamura K, Miyachi T, Matsuzaki H, Kajizuka M, et al. Decreased serum levels of adiponectin in subjects with autism. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry*. 2010; 16;34(3):455-8.
- [292] Raghavan R, Fallin MD, Hong X, Wang G, Ji Y, Stuart EA, et al. Cord and Early Childhood Plasma Adiponectin Levels and Autism Risk: A Prospective Birth Cohort Study. *J. Autism Dev. Disord*. 2018; 24:1-12.
- [293] Torabi F, Farahani A, Safakish S, Ramezankhani A, Dehghan F. Evaluation of motor proficiency and adiponectin in adolescent students with attention deficit hyperactivity disorder after high-intensity intermittent training. *Psychiatry Res*. 2018; 261:40-44.
- [294] O'Dowd BF, Heiber M, Chan A, Heng HHQ, Tsui LC, Kennedy JL, et al. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11, *Gene*. 1993; 22;136(1-2):355-60.
- [295] O'Carroll AM, Lolait SJ, Harris LE, Pope GR. The apelin receptor APJ: Journey from an orphan to a multifaceted regulator of homeostasis. *J. Endocrinol*. 2013; 11;219(1):R13-35.
- [296] Zhong JC, Zhang ZZ, Wang W, McKinnie SMK, Vederas JC, Oudit GY. Targeting the apelin pathway as a novel therapeutic approach for cardiovascular diseases. *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Basis Dis*. 2017; 1863:1942–1950.
- [297] Medhurst AD, Jennings CA, Robbins MJ, Davis RP, Ellis C, Winborn KY, et al. Pharmacological and immunohistochemical characterization of the APJ receptor and its endogenous ligand apelin. *J. Neurochem*. 2003; 84(5):1162-72.

- [298] Reaux A, Gallatz K, Palkovits M, Llorens-Cortes C. Distribution of apelin-synthesizing neurons in the adult rat brain. *Neuroscience*. 2002; 113(3):653-62.
- [299] Brailoiu GC, Dun SL, Yang J, Ohsawa M, Chang JK, Dun NJ. Apelin-immunoreactivity in the rat hypothalamus and pituitary. *Neurosci. Lett*. 2002; 26;327(3):193-7.
- [300] Kidoya H, Ueno M, Yamada Y, Mochizuki N, Nakata M, Yano T, et al. Spatial and temporal role of the apelin/APJ system in the caliber size regulation of blood vessels during angiogenesis. *EMBO J*. 2008; 27:522–34.
- [301] Yang Y, Lv SY, Ye W, Zhang L. Apelin/APJ system and cancer. *Clin. Chim. Acta*. 2016; 457:112–6.
- [302] Hu H, He L, Li L, Chen L. Apelin/APJ system as a therapeutic target in diabetes and its complications. *Mol. Genet. Metab*. 2016; 119:20–27.
- [303] Galon-Tilleman H, Yang H, Bednarek MA, Spurlock SM, Paavola KJ, Ko B, et al. Apelin-36 modulates blood glucose and body weight independently of canonical APJ receptor signaling. *J. Biol. Chem*. 2017; 3;292(5):1925-1933.
- [304] Busch R, Strohbach A, Pennewitz M, Lorenz F, Bahls M, Busch MC, et al. Regulation of the endothelial apelin/APJ system by hemodynamic fluid flow. *Cell. Signal*. 2015; 27:1286–96.
- [305] Zhou Q, Cao J, Chen L. Apelin/APJ system: A novel therapeutic target for oxidative stress-related inflammatory diseases. *Int. J. Mol. Med*. 2016; 37:1159–69.
- [306] Bertrand C, Valet P, Castan-Laurell I. Apelin and energy metabolism. *Front. Physiol*. 2015; 10;6: 115.

- [307] Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology*. 2005; 146(4):1764-71.
- [308] Newson MJF, Pope GR, Roberts EM, Lolait SJ, O'Carroll AM. Stress-dependent and genderspecific neuroregulatory roles of the apelin receptor in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to acute stress. *J. Endocrinol.* 2013; 216(1): 99–109.
- [309] Lv SY, Qin YJ, Wang HT, Xu N, Yang YJ, Chen Q. Centrally administered apelin-13 induces depression-like behavior in mice. *Brain Res. Bull.* 2012; 1;88(6):574-80.
- [310] Tian SW, Xu F, Gui SJ. Apelin-13 reverses memory impairment and depression-like behavior in chronic social defeat stressed rats., *Peptides*. 2018; 108: 1–6.
- [311] Xiao ZY, Wang B, Fu W, Jin X, You Y, Tian SW, et al. The Hippocampus is a Critical Site Mediating Antidepressant-like Activity of Apelin-13 in Rats. *Neuroscience*. 2018; 375: 1–9.
- [312] Telegdy G, Jászberényi M. Transmitter mediation of the anxiolytic action of apelin-13 in male mice. *Behav. Brain Res.* 2014; 15;263:198-202.
- [313] Fan J, Guang H, Zhang H, Chen D, Ding L, Fan X, et al. SIRT1 Mediates Apelin-13 in Ameliorating Chronic Normobaric Hypoxia-induced Anxiety-like Behavior by Suppressing NF- $\kappa$ B Pathway in Mice Hippocampus. *Neuroscience*. 2018; 15;381: 22-34.
- [314] Dede Ş, Şahpolat M, Kokaçya MH, Arı M, Sesliokuyucu C, Yönden Z. Depresyon Hastalarında Serum Apelin ve Nesfatin-1 Düzeyleri ve Tedavi ile İlişkisi. *Düşünen Adam J. Psychiatry Neurol. Sci.* 2017; 30:39-47.



- [315] Gok Oguz E, Akoglu H, Ulusal Okyay G, Yayar O, Karaveli Gursoy G, Buyukbakkal M, et al. Serum apelin is associated with affective disorders in peritoneal dialysis patients. *Ren. Fail.* 2016; 38(7):1059-66.
- [316] Ziora K, Oświęcimska J, Świętochowska E, Ziora D, Ostrowska Z, Stojewska M, et al. Assessment of serum apelin levels in girls with anorexia nervosa. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95(6):2935-41.
- [317] Boso M, Emanuele E, Politi P, Pace A, Arra M, Ucelli di Nemi S, et al. Reduced Plasma Apelin Levels in Patients with Autistic Spectrum Disorder. *Arch. Med. Res.* 2007; 38(1):70-4.
- [318] Jászberényi M, Bujdosó E, Telegdy G. Behavioral, neuroendocrine and thermoregulatory actions of apelin-13. *Neuroscience.* 2004; 129(3):811-6.
- [319] Valle A, Hoggard N, Adams AC, Roca P, Speakman JR. Chronic central administration of apelin-13 over 10 days increases food intake, body weight, locomotor activity and body temperature in C57BL/6 mice. *J. Neuroendocrinol.* 2008; 20:79–84.
- [320] Elhady M, Youness ER, Mostafa RSI, Abdel Aziz A, Hussein R. Oxidative stress contribution to attention deficit hyperactivity disorder in children with epilepsy. *Appl. Neuropsychol. Child.* 2018; 13:1–8.
- [321] Dereboy Ç, Şenol S, Şener Ş, Dereboy F. Validation of the Turkish versions of the short-form Conners' Teacher and Parent Rating Scales. *Turk Psikiyat. Derg.* 2007; 18(1):48-58.
- [322] Izci B, Ardic S, Firat H, Sahin A, Altinors M, Karacan I. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath.* 2008; 12(2):161-8.

- [323] Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989; 28(2):193-213.
- [324] Ağargün MY, Kara H, Anlar Ö. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksinin Geçerliliği ve Güvenirliği, *Türk Psikiyat. Derg.* 1996; 7:107–111.
- [325] S Karakaş, BILNOT Bataryası El Kitabı, Nöropsikolojik Testler için Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları Dizayn Ofset, Ankara, 2004.
- [326] Rogers MA, Kasai K, Koji M, Fukuda R, Iwanami A, Nakagome K, et al. Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: A review of neuropsychological and imaging evidence. *Neurosci. Res.* 2004; 50(1):1-11.
- [327] Mueller ST, Piper BJ. The Psychology Experiment Building Language (PEBL) and PEBL Test Battery. *J. Neurosci. Methods.* 2014; 222:250-259.
- [328] Berg EA. A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *J. Gen. Psychol.* 1948; 39:15-22.
- [329] Fox CJ, Mueller ST, Gray HM, Raber J, Piper BJ. Evaluation of a short-form of the Berg Card Sorting Test. *PLoS One.* 2013; 8(5): e63885.
- [330] Tomasik PJ, Spodaryk M, Sztéfko K. Plasma concentrations of orexins in children. *Ann. Nutr. Metab.* 2004; 48(4):215-20.
- [331] Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J. The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition?. *World Psychiatry.* 2003; 2(2):104-13.
- [332] Cortese S. The neurobiology and genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): what every clinician should know. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2012; 16:422–33.

- [333] Şahin S. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuk Ve Ergenlerde Metilfenidat Tedavisinin İştah Ve Leptin, Ghrelin, Adiponektin, Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör Düzeyleri Üzerine Etkisi, (Tıpta Uzmanlık Tezi) Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi; 2013.
- [334] Gezmen Karadağ M, Aksoy M. Yeni keşif nöropeptitlerden: Oreksin. Göztepe Tıp Dergisi. 2009; 24(2):79-87.
- [335] Foresta C, Bordon P, Rossato M, Mioni R, Veldhuis JD. Specific linkages among luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and testosterone release in the peripheral blood and human spermatic vein: Evidence for both positive (feed-forward) and negative (feedback) within-axis regulation. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997; 82(9):3040-6.
- [336] Skounti M, Philalithis A, Galanakis E. Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. Eur. J. Pediatr. 2007; 116:117–123.
- [337] Polanczyk G, De Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and metaregression analysis. Am. J. Psychiatry. 2007; 164: 942–948.
- [338] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Mental health in the United States. Prevalence of diagnosis and medication treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder--United States, 2003. MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2005; 54:842–7.
- [339] Durukan İ, Karaman D, Kara K, Türker T. Diagnoses of patients referring to a child and adolescent psychiatry outpatient clinic. Dusunen Adam. 2011, 24(2):113–120.

- [340] Hjern A, Weitofte GR, Lindblad F. Social adversity predicts ADHD-medication in school children - A national cohort study. *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.* 2010; 99(6):920-4.
- [341] Pak MD. Çocuk ve Ergenlerde Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunun Sosyo-demografik Olarak İncelenmesi üzerine bir çalışma: Ardahan Örneği. *Journal of Society & Social Work.* 2012; 23(2):75-82.
- [342] Keshavarzi Z, Bajoghli H, Mohamadi MR, Holsboer-Trachsler E, Brand S. Attention deficit hyperactivity disorder in children is found to be related to the occurrence of ADHD in siblings and the male gender, but not to birth order, when compared to healthy controls. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 2014; 18:272–279.
- [343] Silva D, Colvin L, Hagemann E, Bower C. Environmental Risk Factors by Gender Associated With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics.* 2014; 133:e14–e22.
- [344] Russell A, Ford T, Williams R, Russell G. The association between socioeconomic disadvantage and attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a systematic review. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2016; 47(3):440–458.
- [345] Erhart M, Döpfner M, Ravens-Sieberer U. T.B. study group, 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.* 2008; 17:106–115.
- [346] Middeldorp CM, Wesseldijk LW, Hudziak JJ, Verhulst FC, Lindauer RJ, Dieleman GC. Parents of children with psychopathology: psychiatric problems and the association with their child's problems. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry.* 2016; 25:919–927.

- [347] Choi WJ, Kwon HJ, Lim MH, Lim JA, Ha M. Blood lead, parental marital status and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in elementary school children: A longitudinal study. *Psychiatry Res.* 2016; 236:42–46.
- [348] Canals J, Morales-Hidalgo P, Jané MC, Domènech E. ADHD Prevalence in Spanish Preschoolers: Comorbidity, Socio-Demographic Factors, and Functional Consequences. *J. Atten. Disord.* 2016; 22(2):143-153.
- [349] Efron D, Sciberras E, Anderson V, Hazell P, Ukoumunne OC, Jongeling B, et al. Functional Status in Children With ADHD at Age 6-8: A Controlled Community Study. *Pediatrics.* 2014; 134(4):e992-e1000.
- [350] Baweja R, Mattison RE, Waxmonsky JG. Impact of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder on School Performance: What are the Effects of Medication?. *Pediatr. Drugs.* 2015; 17:459–477.
- [351] Mannuzza S, Klein RG, Moulton JL. Lifetime criminality among boys with attention deficit hyperactivity disorder: A prospective follow-up study into adulthood using official arrest records. *Psychiatry Res.* 2008; 160:237–246.
- [352] Everett J, Lavoie K, Gagnon JF, Gosselin N. Performance of patients with schizophrenia on the Wisconsin Card Sorting Test (WCST). *J. Psychiatry Neurosci.* 2001; 26(2):123-30.
- [353] Sarıkaya G. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu olan ve olmayan çocuklarda, Wechesler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği IV ve Nöropsikolojik Testlerle Ölçülen Yönetici İşlev Bozukluklarıarasındaki ilişkinin incelenmesi (Yüksek Lisans Tezi), Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 2013.
- [354] Greve KW, Williams MC, Haas WG, Littell RR, Reinoso C. The role of attention in Wisconsin Card Sorting Test performance. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 1996; 11:215–22.

- [355] Sergeant JA, Geurts H, Oosterlaan J. How specific is a deficit of executive functioning for attention-deficit/hyperactivity disorder?. *Behav. Brain Res.* 2002; 130:3–28.
- [356] Crabtree VM, Ivanenko A, Gozal D. Clinical and Parental Assessment of Sleep in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Referred to a Pediatric Sleep Medicine Center. *Clin. Pediatr. (Phila)*. 2003; 42:807–813.
- [357] Owens JA, Spirito A, McGuinn M, Nobile C. Sleep habits and sleep disturbance in elementary school-aged children. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 2000; 21(1):27-36.
- [358] Nahas AD, Krynicki V. Brief communication: Effect of methylphenidate on sleep stages and ultradian rhythms in hyperactive children. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1977; 164(1):66-9.
- [359] Haig JR, Schroeder CS, Schroeder SR. Effects of methylphenidate on hyperactive children's sleep. *Psychopharmacologia*. 1974; 21;37(4):185-8.
- [360] Small A, Hibi S, Feinberg I. Effects of Dextroamphetamine Sulfate on EEG Sleep Patterns of Hyperactive Children. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1971; 25(4):369-80.
- [361] Kiriş N, Binokay US. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu olan 6-8 ve 10-12 Yaşlarındaki Çocuklarda Metilfenidat Tedavisinin Uyku Yapısı Üzerine Etkisi: Polisomnografik Araştırma (Doktora Tezi), Adana: Çukurova Üniversitesi; 2009.
- [362] Akıncı G, Hız S. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Video-Polisomnografi ile Uyku Bozukluklarının Değerlendirilmesi (Yan Dal Uzmanlık Tezi), İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi; 2012.

- [363] Corkum P, Moldofsky H, Hogg-Johnson S, Humphries T, Tannock R. Sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: impact of subtype, comorbidity, and stimulant medication. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 1999; 38:1285–93.
- [364] Strawn JR, Pyne-Geithman GJ, Ekhaton NN, Horn PS, Uhde TW, Shutter LA, et al. Low cerebrospinal fluid and plasma orexin-A (hypocretin-1) concentrations in combat-related posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2010; 35:1001–1007.
- [365] Peyron C, Faraco J, Rogers W, Ripley B, Overeem S, Charnay Y, et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat. Med.* 2000; 6:991–997.
- [366] Dalal MA, Schuld A, Haack M, Uhr M, Geisler P, Eisensehr I, et al. Normal plasma levels of orexin A (hypocretin-1) in narcoleptic patients. *Neurology.* 2001; 26;56(12):1749-51.
- [367] Zink AN, Perez-Leighton CE, Kotz CM. The orexin neuropeptide system: physical activity and hypothalamic function throughout the aging process. *Front. Syst. Neurosci.* 2014; 4(8):211.
- [368] Downs JL, Dunn MR, Borok E, Shanabrough M, Horvath TL, Kohama SG, et al. Orexin neuronal changes in the locus coeruleus of the aging rhesus macaque. *Neurobiol. Aging.* 2007; 28(8):1286-95.
- [369] Ozsoy S, Olguner Eker O, Abdulrezzak U, Esel E. Relationship between orexin A and childhood maltreatment in female patients with depression and anxiety. *Soc. Neurosci.* 2017; 12:330–336.
- [370] Jöhren O, Neidert SJ, Kummer M, Dominiak P. Sexually dimorphic expression of prepro-orexin mRNA in the rat hypothalamus. *Peptides.* 2002; 23(6):1177-80.

- [371] Grafe LA, Cornfeld A, Luz S, Valentino R, Bhatnagar S. Orexins Mediate Sex Differences in the Stress Response and in Cognitive Flexibility. *Biol. Psychiatry*. 2017; 15;81(8):683-692.
- [372] Iwasa T, Matsuzaki T, Munkhzaya M, Tungalagsuvd A, Kuwahara A, Yasui T, et al. Developmental changes in the hypothalamic mRNA levels of prepro-orexin and orexin receptors and their sensitivity to fasting in male and female rats. *Int. J. Dev. Neurosci*. 2015; 46: 51-4.
- [373] Grafe LA, Bhatnagar S. The contribution of orexins to sex differences in the stress response. *Brain Res*. 2018; 3. pii: S0006-8993(18)30411-6.
- [374] Kahraman FU, Vehapoğlu A, Özgen İT, Terzioğlu Ş, Cesur Y, Dünderöz R. Correlation of brain neuropeptide (Nesfatin-1 and orexin-a) concentrations with anthropometric and biochemical parameters in malnourished children. *JCRPE J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol*. 2015; 7(3):197-202.
- [375] Kawada Y, Hayashibe H, Asayama K, Dobashi K, Kodera K, Uchida N, et al. Plasma Levels of Orexin-A and Leptin in Obese Children. *Clin. Pediatr. Endocrinol*. 2004; 13:47–53.
- [376] Kaciński M, Budziszewska B, Lasoń W, Zajac A, Skowronek-Bala B, Leśkiewicz M, et al. Level of S100B protein, neuron specific enolase, orexin A, adiponectin and insulin-like growth factor in serum of pediatric patients suffering from sleep disorders with or without epilepsy. *Pharmacol. Reports*. 2012; 64(6):1427-33.
- [377] Igarashi N, Tatsumi K, Nakamura A, Sakao S, Takiguchi Y, Nishikawa T, et al. Plasma orexin-A levels in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest*. 2003; 124:1381–1385.



- [378] Aran A, Shors I, Lin L, Mignot E, Schimmel MS. CSF Levels of Hypocretin-1 (Orexin-A) Peak during Early Infancy in Humans. *Sleep*. 2012; 1;35(2):187-91.
- [379] Colrain IM, Baker FC. Changes in sleep as a function of adolescent development. *Neuropsychol. Rev.* 2011; 21(1):5-21.
- [380] Dube MG, Kalra SP, Kalra PS. Food intake elicited by central administration of orexins/hypocretins: identification of hypothalamic sites of action., *Brain Res.* 1999; 842:473–477.
- [381] Choi DL, Davis JF, Fitzgerald ME, Benoit SC. The role of orexin-A in food motivation, reward-based feeding behavior and food-induced neuronal activation in rats. *Neuroscience*. 2010; 28;167(1):11-20.
- [382] Tsuneki H, Wada T, Sasaoka T. Role of orexin in the central regulation of glucose and energy homeostasis. *Endocr. J.* 2012; 59(5):365-74.
- [383] Adam J, Menheere P, van Dielen F, Soeters P, Buurman W, Greve J. Decreased plasma orexin-A levels in obese individuals. *Int. J. Obes.* 2002; 26:274–276.
- [384] Bronský J, Nedvídková J, Zamrazilová H, Pechová M, Chada M, Kotaška K, et al. Dynamic changes of orexin A and leptin in obese children during body weight reduction. *Physiol. Res.* 2007; 56(1):89-96.
- [385] Nishino S, Ripley B, Overeem S, Nevsimalova S, Lammers GJ, Vankova J, et al. Low cerebrospinal fluid hypocretin (orexin) and altered energy homeostasis in human narcolepsy. *Ann. Neurol.* 2001; 50(3):381-8.
- [386] Bronsky J, Nedvidkova J, Krasnicanova H, Vesela M, Schmidtova J, Koutek J, et al. Changes of orexin A plasma levels in girls with anorexia nervosa during eight weeks of realimentation. *Int. J. Eat. Disord.* 2011; 44(6):547-52.

- [387] Sellayah D, Sikder D. Feeding the heat on brown fat. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2013; 1302: 11-23.
- [388] Haynes AC, Jackson B, Overend P, Buckingham RE, Wilson S, Tadayyon M, et al. Effects of single and chronic intracerebroventricular administration of the orexins on feeding in the rat. *Peptides.* 1999; 20(9):1099-105.
- [389] Yamanaka A, Sakurai T, Katsumoto T, Yanagisawa M, Goto K. Chronic intracerebroventricular administration of orexin-A to rats increases food intake in daytime, but has no effect on body weight. *Brain Res.* 1999; 4;849(1-2):248-252.
- [390] Turner DC, Robbins TW, Clark L, Aron AR, Dowson J, Sahakian BJ. Cognitive enhancing effects of modafinil in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl).* 2003; 165(3):260-269.
- [391] Delazer M, Högl B, Zamarian L, Wenter J, Gschliesser V, Ehrmann L, et al. Executive Functions, Information Sampling, and Decision Making in Narcolepsy With Cataplexy. *Neuropsychology.* 2011; 25(4):477-87.
- [392] Leo R, Di Lorenzo G, Tesauro M, Cola C, Fortuna E, Zanasi M, et al. Decreased plasma adiponectin concentration in major depression. *Neurosci. Lett.* 2006; 30;407(3):211-3.
- [393] Teixeira AL, Diniz BS, Campos AC, Miranda AS, Rocha NP, Talib LL, et al. Decreased levels of circulating adiponectin in mild cognitive impairment and alzheimer's disease. *NeuroMolecular Med.* 2013; 15(1):115-21.
- [394] Atmaca M, Ustundag B, Metin K, Topuz M. Low plasma adiponectin levels in obsessive-compulsive disorder. *J. Affect. Disord.* 2009; 117(3):205-7.
- [395] Oh DK, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin in health and disease. *Diabetes, Obes. Metab.* 2007; 9(3):282-9

- [396] Lisik MZ, Gutmajster E, Sieroń AL. Plasma Levels of Leptin and Adiponectin in Fragile X Syndrome. *Neuroimmunomodulation*. 2016; 23:239–243.
- [397] Sullivan K, Hatton D, Hammer J, Sideris J, Hooper S, Ornstein P, et al. ADHD symptoms in children with FXS. *Am. J. Med. Genet. Part A*. 2006; 1;140(21):2275-88.
- [398] Böttner A, Kratzsch J, Müller G, Kapellen TM, Blüher S, Keller E, et al. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2004; 89(8):4053-61.
- [399] Galler A, Gelbrich G, Kratzsch J, Noack N, Kapellen T, Kiess W. Elevated serum levels of adiponectin in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes and the impact of age, gender, body mass index and metabolic control: a longitudinal study. *Eur. J. Endocrinol*. 2007; 157:481–9.
- [400] Ryan AS, Berman DM, Nicklas BJ, Sinha M, Gingerich RL, Meneilly GS, et al. Plasma adiponectin and leptin levels, body composition, and glucose utilization in adult women with wide ranges of age and obesity. *Diabetes Care*. 2003; 26(8):2383-8.
- [401] Obata Y, Yamada Y, Takahi Y, Baden MY, Saisho K, Tamba S, et al. Relationship between serum adiponectin levels and age in healthy subjects and patients with type 2 diabetes. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2013; 79:204–210.
- [402] Pyrzak B, Ruminska M, Popko K, Demkow U. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome in children and adolescents. *Eur. J. Med. Res*. 2010; 4;15 Suppl 2: 147-51.
- [403] Mi J, Munkonda MN, Li M, Zhang MX, Zhao XY, Fouejeu PCW, et al. Adiponectin and leptin metabolic biomarkers in chinese children and adolescents. *J. Obes*. 2010; 2010:892081.

- [404] Takemoto K, Deckelbaum RJ, Saito I, Likitmaskul S, Morandi A, Pinelli L, et al. Adiponectin/resistin levels and insulin resistance in children: a four country comparison study. *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* 2015; 2015(1):2.
- [405] Senol V, Unalan D, Akca RP, Basturk M. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity and other disruptive behaviour disorder symptoms among primary school-age children in Kayseri, Turkey. *J. Int. Med. Res.* 2018; 46:122–134.
- [406] Demmer DH, Hooley M, Sheen J, McGillivray JA, Lum JAG. Sex Differences in the Prevalence of Oppositional Defiant Disorder During Middle Childhood: a Meta-Analysis. *J. Abnorm. Child Psychol.* 2016; 45(2):313-325.
- [407] Carter Leno V, Chandler S, White P, Pickles A, Baird G, Hobson C, et al. Testing the specificity of executive functioning impairments in adolescents with ADHD, ODD/CD and ASD. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry.* 2018; 27:899–908.
- [408] Azeredo A, Moreira D, Barbosa F. ADHD, CD, and ODD: Systematic review of genetic and environmental risk factors. *Res. Dev. Disabil.* 2018; 82: 10-19.
- [409] Noordermeer SDS, Luman M, Oosterlaan J. A Systematic Review and Meta-analysis of Neuroimaging in Oppositional Defiant Disorder (ODD) and Conduct Disorder (CD) Taking Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Into Account. *Neuropsychol. Rev.* 2016; 26(1):44-72.
- [410] Fluegge K. Plasma apelin-13, attention-deficit hyperactivity disorder, and environmental exposure to nitrous oxide. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2016; 70(12):582.
- [411] Haghparast E, Esmaeili-Mahani S, Abbasnejad M, Sheibani V. Apelin-13 ameliorates cognitive impairments in 6-hydroxydopamine-induced substantia nigra lesion in rats. *Neuropeptides.* 2018; 68: 28-35.

- [412] Reinehr T, Woelfle J, Roth CL. Lack of association between apelin, insulin resistance, cardiovascular risk factors, and obesity in children: A longitudinal analysis. *Metabolism*. 2011; 60(9):1349-54.
- [413] El Wakeel MA, El-Kassas GM, Kamhawy AH, Galal EM, Nassar MS, Hammad EM, et al. Serum Apelin and Obesity-Related Complications in Egyptian Children. *Open Access Maced. J. Med. Sci*. 2018; 6:1354–1358.

## EK-1

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

‘‘Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tanısı olan çocuklarda Oreksin A, Adiponektin ve Apelin-13 serum düzeylerinin değerlendirilmesi’’ isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve sorularınıza açık yanıtlar isteyin. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

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

Bu çalışmada Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tanısı olan çocuklarda Oreksin A, Adiponektin ve Apelin-13 serum düzeylerinin değerlendirilmesini araştırmayı amaçladık.

- Ülkemizde daha önce Oreksin A’ nın Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu etiyolojisindeki yeriyle ilgili bir çalışma yapılmamıştır.
- Araştırmada yer alması için öngörülen süre yaklaşık en az 30 dakika en fazla 90 dakikadır.
- Araştırmada 60 kişinin katılımı planlanmıştır. Araştırma Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Biyokimya Anabilim Dallarında yapılacaktır.

### **Bu çalışmaya katılmalı mıyım?**

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

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

Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, katılımcıdan 10 cc. kan alınması gerekmektedir. Bu örnekte Oreksin A(OXA), Adiponektin ve Apelin-13 serum düzeyleri araştırılacaktır.

### **Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?**

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

### **Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir?**

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

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

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

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

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

ADI : Serdar AVUNDUK

GÖREVİ : Araştırma görevlisi

TELEFON : 0258 4440728/4589



## EK-2

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

Yrd. Doç. Dr. Ömer BAŞAY’ ın sorumlu araştırmacısı olduğu, “Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tanısı olan çocuklarda Oreksin A, Adiponektin ve Apelin-13 serum düzeylerinin değerlendirilmesi” isimli bir araştırma yapılması planlanmaktadır.

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

Bu çalışmanın bilimsel olarak yürütülebilmesi için, araştırmaya katılan hasta kişiler dışında, sağlıklı kişilerden 10 cc. kan alınması gerekmektedir. Bu sayede, hasta kişilerin verileri, siz sağlıklı kişiler ile karşılaştırılabilecektir.

Bu çalışmaya, “**sağlıklı kontrol grubu**” olarak katılmayı kabul ederseniz, sizden istenen tek şey, katılımcının 10 cc. kan vermesidir.

Vereceğiniz örnekte Oreksin A (OXA), Adiponektimn ve Apelin-13 serum düzeyleri araştırılacaktır. Çalışma doktorunuz sizden elde edilen sonuçları, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimliğiniz gizli tutulacaktır.

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

#### ***(Katılımcının Beyanı)***

PAÜTF Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında, Yrd. Doç. Dr. Ömer BAŞAY ve Dr. Serdar AVUNDUK tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu koşullarla “sağlıklı kontrol grubu” olarak, bir kez, 10 cc örnek kan verme işlemini kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

**Katılımcı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

**Katılımcı Velisi**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

**Katılımcı ile görüşen hekim**

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

## EK-3

### CONNERS' Anne-Baba Derecelendirme Ölçeği

Adı Soyadı:

Doğum tarihi(çocuğun): / /

	Hiçbir zaman	Nadiren	Sıklıkla	Her zaman
Eli boş durmaz, sürekli bir şeylerle oynar ( <i>Tırnak, parmak, giysi gibi</i> ).	( )	( )	( )	( )
Büyüklere arsız ve küstah davranır.	( )	( )	( )	( )
Arkadaşlık kurmada ve sürdürmede zorlanır.	( )	( )	( )	( )
Çabuk heyecanlıdır, ataktır.	( )	( )	( )	( )
Her şeye karışır ve yönetmek ister	( )	( )	( )	( )
Bir şeyler çiğner veya emer ( <i>Parmak, giysi, örtü gibi</i> ).	( )	( )	( )	( )
Sık sık ve kolayca ağlar.	( )	( )	( )	( )
Her an sataşmaya hazırdır.	( )	( )	( )	( )
Hayallere dalar.	( )	( )	( )	( )
Zor öğrenir.	( )	( )	( )	( )
Kıpır kıpırdır, tez canlıdır.	( )	( )	( )	( )
Ürkektir ( <i>Yeni durum, insan ve yerlerden</i> ).	( )	( )	( )	( )
Yerinde duramaz, her an harekete hazırdır.	( )	( )	( )	( )
Zarar verir.	( )	( )	( )	( )
Yalan söyler, masallar uydurur.	( )	( )	( )	( )
Utangaçtır.	( )	( )	( )	( )
Yaşlılarından daha sık başını derde sokar.	( )	( )	( )	( )
Yaşlılarından farklı konuşur ( <i>çocuksu konuşma, kekeleme, zor anlaşılma gibi</i> ).	( )	( )	( )	( )
Hatalarını kabullenmez, başkalarını suçlar.	( )	( )	( )	( )
Kavgacıdır.	( )	( )	( )	( )
Somurtkan ve asik suratlıdır.	( )	( )	( )	( )
Çalma huyu vardır.	( )	( )	( )	( )
Söz dinlemez veya isteksiz ve zoraki dinler.	( )	( )	( )	( )
Başkalarına göre endişelidir ( <i>yalnız kalma, hastalanma, ölüm konusunda</i> ).	( )	( )	( )	( )
Başladığı işin sonunu getiremez.	( )	( )	( )	( )
Hassastır, kolay incinir.	( )	( )	( )	( )
Kabadayılık taslar, başkalarını rahatsız eder.	( )	( )	( )	( )
Tekrarlayıcı, durduramadığı hareketleri vardır.	( )	( )	( )	( )
Kaba ve acımasızdır.	( )	( )	( )	( )
Yaşına göre daha çocuksudur.	( )	( )	( )	( )
Dikkati kolay dağılır ya da uzun süre dikkatini toplayamaz.	( )	( )	( )	( )
Baş ağrıları olur.	( )	( )	( )	( )
Ruh halinde ani ve göze batan değişiklikler olur.	( )	( )	( )	( )
Kurallar ve kısıtlamalardan hoşlanmaz ve uymaz.	( )	( )	( )	( )
Sürekli kavga eder.	( )	( )	( )	( )
Kardeşleriyle iyi geçinemez.	( )	( )	( )	( )
Zora gelemez.	( )	( )	( )	( )
Diğer çocukları rahatsız eder.	( )	( )	( )	( )
Genelde hoşnutsuz bir çocuktur.	( )	( )	( )	( )
Yeme sorunları vardır ( <i>iştahsızdır, yemek sırasında sofradan sık sık kalkar</i> ).	( )	( )	( )	( )
Karın ağrıları olur.	( )	( )	( )	( )
Uyku sorunları vardır ( <i>uykuya kolay dalamaz, geceleri kalkar, çok erken uyanır</i> ).	( )	( )	( )	( )
Çeşitli ağrı ve sancıları olur.	( )	( )	( )	( )
Bulantı – kusmaları olur.	( )	( )	( )	( )
Aile içinde daha az kayırdığını düşünür.	( )	( )	( )	( )
Övünür, böbürlenir.	( )	( )	( )	( )
İtilip, kakılmaya müsaittir.	( )	( )	( )	( )
Dışkılama sorunları vardır ( <i>sık ishaller, kabızlık ve düzensiz tuvalet alışkanlığı gibi</i> ).	( )	( )	( )	( )

## EK-4

### CONNERS' Öğretmen Derecelendirme Ölçeği

ADI SOYADI:.....

TARİH :...../...../.....

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

**EK-5**

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

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

## EK-6

### EPWORTH UYKULULUK ÖLÇEĞİ

Hasta Adı Soyadı:

Tarih:

Aşağıdaki durumlarda kendinizi yorgun hissetmenin ötesinde ne kadar sıklıkla uyukladığınızı ya da uykuya daldığınızı belirtmeniz istenmektedir. Bu sizin son zamanlardaki genel yaşam biçiminizi yansıtmalıdır. Eğer son zamanlarda böyle bir durum yoksa bile bunların sizi nasıl etkileyebileceğini düşünerek ölçeği doldurmaya çalışın. Her bir durum için en uygun sayıyı seçmek için aşağıdaki ölçeği kullanın

**0** = *hiçbir zaman* uyuklamıyorsunuz

**1** = *hafif* derecede uyukluyorsunuz

**2** = *orta derecede* uyukluyorsunuz

		<b>Hiçbir zaman</b>	<b>Hafif</b>	<b>Orta</b>	<b>Çok sık</b>
<b>1-</b>	Oturur ve bir şey okurken				
<b>2-</b>	TV seyrederken				
<b>3-</b>	Umumi bir yerde sakin bir şekilde otururken (örneğin tiyatrodaki ya da bir toplantıda).....				
<b>4-</b>	Bir saat boyunca kesintisiz olarak bir araçta yolculuk yaparken				
<b>5-</b>	Şartlar uygun olduğunda öğleden sonra dinlenmek için uzanmışken				
<b>6-</b>	Oturup bir başkasıyla konuşurken				
<b>7-</b>	Öğle yemeği sonrası sessizce otururken				
<b>8-</b>	Trafikte birkaç dakikalığına durmuş bir araçtayken				

## EK-7

### PİTTSBURGH UYKU KALİTESİ İNDEKSİ

Aşağıdaki sorular uyku alışkanlıklarınızla ilgili olup son **4 HAFTAYI** içermektedir. Yanıtlarınız son **4 HAFTADAKİ** gündüz ve gecelerin çoğunu kapsayacak en net yanıt olmalıdır. Lütfen tüm soruları yanıtlayınız.

**Geçen ay boyunca,**

**1. Akşamları sıklıkla saat kaçta yattınız? Saatini yazınız:**

**2. Yattıktan ne kadar süre sonra uyudunuz? Dakika olarak belirtiniz:**

**3. Sabahları genelde saat kaçta kalktınız? Saatini yazınız:**

**4. Gece boyunca yaklaşık kaç saat uyudunuz? Gece başına gerçekten uyuduğunuz süre:**

**( Bu süre sizin yatakta geçirdiğiniz süre olarak değerlendirilmemeli)**

<b>5. Geçen ay boyunca, ne sıklıkta uyku sorunuz oldu? Şu nedenlerle;</b>	<b>Son 1 ay içinde hiç</b>	<b>Haftada birden daha az</b>	<b>Haftada bir veya iki</b>	<b>Haftada üç yada daha fazla</b>
<b>a. Yatağa yattıktan sonra 30 dakika içinde uyuyamadım.</b>				
<b>b. Gece yarısı yada sabah erkenden uyandım</b>				
<b>c. Tuvalete gitmek için uyanmak zorunda kaldım.</b>				
<b>d. Nefes alıp vermekte zorluk çektim.</b>				
<b>e. Öksürük veya horlama nedeniyle uyuyamadım.</b>				
<b>f. Üşüdüğüm için uyuyamadım</b>				
<b>g. Sıcakladığım için uyuyamadım.</b>				
<b>h. Kötü rüya gördüğüm için uyuyamadım.</b>				
<b>i. Ağrım olduğu için uyuyamadım.</b>				



j.Diğer neden(ler), Lütfen bu nedenlerin ne olduğunu açıkça belirtiniz: Bu neden(ler)den dolayı ne sıklıkta kötü uyudunuz? (işaretleyiniz)				
6. Son bir ay içinde ne kadar sıklıkta uyumak için ilaç kullandınız? (doktor tarafından reçetelenmiş veya serbest satılan)				
7. Son bir ay içinde ders dinlerken, ödev yaparken, arkadaşlarıyla oyun oynarken, araba kullanırken, yemek yerken veya sosyal aktiviteler sırasında ne sıklıkta uykunuz geldi? (Uyku bastı, uyuyakaldınız, uyumak istediniz...)				
	Hiç problem olmadı	Neredeyse hiç problem olmadı	Biraz problem oldu	Büyük problemler oldu
8. Son bir ay içinde günlük işlerinizi yapabilmekte yeterli isteği, enerjiyi kendinizde hissetmekle ilgili probleminiz oldu mu?				
	Çok iyi	Oldukça iyi	Oldukça kötü	Çok kötü
9. Son bir ay içindeki uyku kalitenizi genel olarak nasıl değerlendirirsiniz?				

10. Odanızda yalnız mı uyuyorsunuz? ( ) Evet.

( ) Evet ama diğer odada başka bir kişi (kişiler) uyuyor.

( ) Hayır, başka bir kişiyle aynı odada, ancak ayrı

yataklarda uyuyoruz. ( ) Hayır, başka bir kişiyle aynı yatakta uyuyoruz.

Eğer beraber yaşadığınız biri varsa lütfen bu soruları ona sorunuz. Aşağıdaki olaylar onun ne kadar dikkatini çekiyor?

	Son 1 ay içinde hiç	Haftada birden daha az	Haftada bir veya iki	Haftada üç yada daha fazla
Sesli horlamalar				
Uyku sırasında uzun soluk durmaları				
Bacaklarda ani hareketler				
Geceleri uyku sırasında şaşırtıcı olaylar (uykuda konuşma, yürüme...)				
Uyku sırasındaki rahatsızlığın diğer formları. Lütfen tarifleyiniz:				