

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

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TANILI**  
**HASTALARDA SERUM ADRENOMEDULLİN VE NİTRİK OKSİT**  
**DÜZEYLERİ VE ETYOPATOGENEZDEKİ YERİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. YETİŞ İŞILDAR**

**TEZ DANIŞMANI**  
**YRD. DOÇ. DR. GÜLŞEN ÜNLÜ**

**DENİZLİ-2014**

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

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TANILI**  
**HASTALARDA SERUM ADRENOMEDULLİN VE NİTRİK**  
**OKSİT DÜZEYLERİ VE ETYOPATOGENEZDEKİ YERİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. YETİŞ İŞILDAR**

**TEZ DANIŞMANI**  
**YRD. DOÇ. DR. GÜLŞEN ÜNLÜ**

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

**DENİZLİ-2014**

**Yrd. Doç. Dr. Gülşen ÜNLÜ danışmanlığında Dr. Yetiş İŞILDAR tarafından yapılan “Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanılı Hastalarda Serum Adrenomedullin ve Nitrik Oksit Düzeyleri ve Etyopatogenezdeki Yeri” başlıklı tez çalışma jürimiz tarafından Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.**

**Başkan : Doç. Dr. Burcu ÇAKALOZ**



**Üye : Yrd. Doç. Dr. Gülşen ÜNLÜ**



**Üye : Yrd. Doç. Dr. Önder ÖZTÜRK**

**Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.**

**13/05/2014**



**Prof. Dr. Hasan HERKEN  
Pamukkale Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanı**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimi süresince eğitimime olan destek ve katkıları, sağladıkları çalışma ortamı ve koşullar ile mutlu ve verimli bir asistanlık süresi geçirmemi sağladıkları ve bana her açıdan sabırla katlandıkları için hocalarım Doç. Dr. Burcu ÇAKALUZ'a, Yrd. Doç. Dr. Gülşen ÜNLÜ'ye, Yrd. Doç. Dr. Önder ÖZTÜRK'e;

Tez sürecindeki ilgisi, desteği, hoşgörüsü, sonsuz sabrı, yardımları ve katkıları nedeniyle tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Gülşen ÜNLÜ'ye;

Rotasyonum süresince birlikte çalıştığım ve eğitim sürecime katkılarından dolayı Psikiyatri Anabilim Dalı'nın değerli hocaları Prof. Dr. Hasan HERKEN'e, Prof. Dr. Nalan KALKAN OĞUZHANOĞLU'na, Prof. Dr. Figen ÇULHA ATEŞCİ'ye, Prof. Dr. Osman ÖZDEL'e, Prof. Dr. Filiz KARADAĞ'a, Doç. Dr. Abdullah Cem ŞENGÜL'e, Doç. Dr. 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, Doç. Dr. Uluç YIŞ'e, Uzm. Dr. Pakize KARAOĞLU'na ve Uzm. Dr. İpek POLAT'a;

Birlikte çalışma şansı yakaladığım için onur duyduğum, benim için bir iş arkadaşından fazlası olan, dostum, kardeşim Dr. Ahmet BÜBER'e, asistanlık eğitimi süresi boyunca yardımlarını ve dostluklarını esirgemeyen abilerim Dr. Adil ZORLU'ya, Dr. Deniz ŞİMŞEK'e, enerjileri ve neşeleri ile çalışma ortamını daha keyifli bir hale getiren ve beraber çalıştığım için mutlu olduğum çalışma arkadaşlarıma;

Tezimin Biyokimya alanındaki yardımları için Prof. Dr. Hülya AYBEK'e ve tezimdeki örneklerin biyokimyasal analizinin tüm aşamalarında görev alan Arş. Gör. Eren BOSTANCI'ya;

Çalışmaya gönüllü olarak katılan değerli çocuklar ve ailelerine;

Her aşamada sevgilerini ve desteklerini hissettiğim, sevgili eşim Güneş IŞILDAR'a ve aileme...

Sonsuz teşekkürler...

| İÇİNDEKİLER  | Sayfa No |
|--|----------|
| ONAY SAYFASI   | I        |
| TEŞEKKÜR   | II       |
| İÇİNDEKİLER  | III      |
| SİMGELER VE KISALTMALAR  | VI       |
| TABLolar DİZİNİ  | IX       |
| ÖZET   | X        |
| İNGİLİZCE ÖZET   | XI       |
| GİRİŞ  | 1        |
| GENEL BİLGİLER   | 3        |
| DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU   | 3        |
| Tanım  | 3        |
| Tarihçe  | 3        |
| Epidemiyoloji  | 4        |
| Etiyoloji  | 5        |
| <i>Genetik Nedenler</i>  | 5        |
| <i>Yapısal Nedenler</i>  | 7        |
| <i>Nörotransmitterler İle İlgili Değişiklikler</i>                               | 8        |
| <i>Diğer Nedenler</i>  | 9        |
| Klinik Özellikler  | 10       |
| Tanı Ölçütleri   | 11       |
| <i>DSM IV-TR'ye göre Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanı Ölçütleri</i> | 12       |
| <i>Hiperkinetik Bozukluklar için ICD-10 Tanı Ölçütleri</i>                       | 14       |
| Değerlendirme  | 17       |
| Ayırıcı Tanı   | 18       |
| Eşlik Eden Bozukluklar   | 18       |
| Tedavi   | 19       |
| Gidiş  | 21       |
| ADRENOMEDULLİN   | 22       |
| NİTRİK OKSİT   | 24       |

|  |    |
|--|----|
| ADRENOMEDULLİN VE NİTRİK OKSİT ARASINDAKİ İLİŞKİ   | 27 |
| GEREÇ VE YÖNTEM  | 28 |
| ÖRNEKLEM   | 28 |
| Vaka Grubu   | 28 |
| Vaka Grubu İçin Dâhil Olma Kriterleri  | 28 |
| Vaka Grubu İçin Dışlama Kriterleri   | 28 |
| Kontrol grubu  | 28 |
| Kontrol Grubu İçin Dâhil Olma Kriterleri   | 29 |
| Kontrol Grubu İçin Dışlama Kriterleri  | 29 |
| YÖNTEM   | 29 |
| GEREÇLER   | 30 |
| Sosyodemografik Veri Formu   | 30 |
| Connors Ana Baba Derecelendirme Ölçeği Kısa Form (CADÖ-48)   | 30 |
| Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi – Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu – Versiyon 1.0 (ÇDŞG – ŞY) | 31 |
| Biyokimyasal Değerlendirme   | 32 |
| Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi  | 33 |
| BULGULAR   | 35 |
| SOSYODEMOGRAFİK VERİLER  | 35 |
| Yaş  | 35 |
| Cinsiyet   | 35 |
| Eğitim Süresi  | 36 |
| Anne ve Babaların Eğitim Süresi ve Düzeyi  | 36 |
| Anne ve Babaların Mesleki Durumu   | 38 |
| Aile Yapısı  | 39 |
| CONNERS ANA BABA DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ-KISA FORM İLE ELDE EDİLEN VERİLER   | 40 |
| VAKA GRUBUNUN KLİNİK ÖZELLİKLERİ   | 42 |

|   |     |
|---|-----|
| SERUM ADRENOMEDULLİN VE NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİNİN CİNSİYET VE YAŞLA İLİŞKİSİ              | 42  |
| SERUM ADRENOMEDULLİN DÜZEYLERİ  | 43  |
| SERUM NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİ  | 44  |
| SERUM ADRENOMEDULLİN VE NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİ İLE CADÖ-48 ALT ÖLÇEK PUANLARININ İLİŞKİSİ | 44  |
| ADRENOMEDULLİN VE NİTRİK OKSİT ARASINDAKİ İLİŞKİ  | 47  |
| TARTIŞMA  | 49  |
| SONUÇ   | 66  |
| KAYNAKLAR   | 68  |
| EKLER   | 108 |
| EK-1 Sosyodemografik Veri Formu   | 108 |
| EK-2 Connors Ana Baba Derecelendirme Ölçeği-Kısa Form (CADÖ-48)                           | 109 |
| EK-3 Pamukkale Üniversitesi Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Belgeleri                       | 111 |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                |   |
|----------------|---|
| <b>µl</b>      | Mikrolitre  |
| <b>µmol</b>    | Mikromol  |
| <b>ADM</b>     | Adrenomedullin  |
| <b>Ang II</b>  | Anjiotensin II  |
| <b>APA</b>     | American Psychiatric Association  |
| <b>cAMP</b>    | Siklik Adenozin Monofosfat  |
| <b>CADÖ-48</b> | Conners Ana Baba Derecelendirme Ölçeği Kısa Form  |
| <b>cGMP</b>    | Siklik Guanozin Monofosfat  |
| <b>CGRP</b>    | Kalsitonin gen ilişkili peptid  |
| <b>CREB</b>    | Siklik AMP Duyarlı Element Bağlayıcı Protein  |
| <b>CRLR</b>    | Kalsitonin Reseptör Benzeri Reseptör  |
| <b>ÇDŞG-ŞY</b> | Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi – Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu |
| <b>DAT</b>     | Dopamin Taşıyıcı  |
| <b>DEHB</b>    | Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu  |
| <b>DNA</b>     | Deoksiribonükleik Asit  |
| <b>DRD1</b>    | Dopamin Reseptör D1   |
| <b>DRD2</b>    | Dopamin Reseptör D2   |
| <b>DRD3</b>    | Dopamin Reseptör D3   |
| <b>DRD4</b>    | Dopamin Reseptör D4   |
| <b>DRD5</b>    | Dopamin Reseptör D5   |
| <b>DSM</b>     | Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders   |
| <b>DSM-II</b>  | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 2th ed.   |



|                  |   |
|------------------|---|
| <b>DSM-III</b>   | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 3th ed.                                     |
| <b>DSM-III-R</b> | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 3th ed.,<br>revision                        |
| <b>DSM-IV</b>    | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th ed.                                     |
| <b>DSM-IV-TR</b> | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th ed., text<br>revision                   |
| <b>ELISA</b>     | Enzyme-Linked Immunosorbent Assay   |
| <b>eNOS</b>      | Endotelyal NOS  |
| <b>FDA</b>       | Food and Drug Administration  |
| <b>GABA</b>      | Gamma-aminobütirik asit   |
| <b>HPA</b>       | Hipotalamo-pituiter-adrenal aks   |
| <b>ICD-10</b>    | International Statistical Classification of Diseases and Related Health<br>Problems 10th Revision |
| <b>IQ</b>        | Intelligence quotient   |
| <b>iNOS</b>      | İndüklenebilir NOS  |
| <b>iv</b>        | İntravenöz  |
| <b>L-NAME</b>    | l-Arjinin Metil Ester   |
| <b>MDA</b>       | Malondialdehit  |
| <b>MHPG</b>      | Metoksihidroksifenilglükol  |
| <b>mRNA</b>      | Mesajcı Ribonükleik Asit  |
| <b>mtNOS</b>     | Mitokondriyal NOS   |
| <b>MWU</b>       | Mann-Whitney U  |
| <b>NAC</b>       | N-asetilsistein   |
| <b>NADPH</b>     | Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat   |

|                |  |
|----------------|--|
| <b>nm</b>      | Nanometre                                |
| <b>NMDA</b>    | N-metil-D-aspartat                       |
| <b>nmol</b>    | Nanomol                                  |
| <b>nNOS</b>    | Nöronal NOS                              |
| <b>NO</b>      | Nitrik Oksit                             |
| <b>NOS</b>     | Nitrik Oksit Sentaz                      |
| <b>pg</b>      | Pikogram                                 |
| <b>PVN</b>     | Paraventriküler Nukleus                  |
| <b>RAMP</b>    | Reseptör Aktivite Düzenleyen Protein     |
| <b>RCP</b>     | Reseptör Komponent Protein               |
| <b>RIA</b>     | Radioimmunoassay Test                    |
| <b>SNAP-25</b> | Synaptosomal-associated protein 25       |
| <b>SPSS</b>    | Statistical Package for Social Sciences  |
| <b>SSRI</b>    | Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri |
| <b>TGF-β1</b>  | Tumor Growth Factor-β1                   |
| <b>TNF</b>     | Tümör Nekrozis Faktör                    |
| <b>tPA</b>     | Doku Plazminojen Aktivatörü              |
| <b>VIP</b>     | Vazoaktif İntestinal Peptid              |

| <b>TABLolar DİZİNİ</b> |   | <b>Sayfa No</b> |
|------------------------|---|-----------------|
| <b>Tablo 1</b>         | Vaka ve kontrol grubundaki çocukların yaş verileri  | 35              |
| <b>Tablo 2</b>         | Vaka ve kontrol grubundaki çocukların cinsiyetleri  | 36              |
| <b>Tablo 3</b>         | Vaka ve kontrol grubundaki çocukların eğitim süreleri   | 36              |
| <b>Tablo 4</b>         | Vaka ve kontrol grubundaki anne-babaların eğitim süreleri   | 37              |
| <b>Tablo 5</b>         | Vaka ve kontrol grubundaki anne-babaların eğitim düzeyleri  | 38              |
| <b>Tablo 6</b>         | Anne ve babaların mesleki durumu  | 39              |
| <b>Tablo 7</b>         | Aile yapısı   | 39              |
| <b>Tablo 8</b>         | Vaka ve kontrol grubunda CADÖ-48 puanları   | 41              |
| <b>Tablo 9</b>         | Vaka grubunun klinik özellikleri  | 42              |
| <b>Tablo 10</b>        | Erkekler ve kızlarda serum adrenomedullin ve nitrik oksit düzeyleri                                       | 43              |
| <b>Tablo 11</b>        | Yaş ile serum adrenomedullin ve nitrik oksit düzeylerinin ilişkisi  | 43              |
| <b>Tablo 12</b>        | Vaka ve kontrol grubunda serum adrenomedullin ve nitrik oksit düzeyleri                                   | 44              |
| <b>Tablo 13</b>        | Serum adrenomedullin ve nitrik oksit düzeylerinin CADÖ-48 alt ölçek puanlarıyla ilişkisi                  | 45              |
| <b>Tablo 14</b>        | Vaka grubunda serum adrenomedullin ve nitrik oksit düzeylerinin CADÖ-48 alt ölçek puanlarıyla ilişkisi    | 46              |
| <b>Tablo 15</b>        | Kontrol grubunda serum adrenomedullin ve nitrik oksit düzeylerinin CADÖ-48 alt ölçek puanlarıyla ilişkisi | 47              |
| <b>Tablo 16</b>        | Serum adrenomedullin ve nitrik oksit düzeyleri arasındaki ilişki  | 47              |
| <b>Tablo 17</b>        | Vaka grubunda serum adrenomedullin ve nitrik oksit düzeyleri arasındaki ilişki                            | 48              |
| <b>Tablo 18</b>        | Kontrol grubunda serum adrenomedullin ve nitrik oksit düzeyleri arasındaki ilişki                         | 48              |

## ÖZET

### **Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tanılı hastalarda serum adrenomedullin ve nitrik oksit düzeyleri ve etyopatogenezdeki yeri**

Dr. Yetiş IŞILDAR

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), çocukluk çağında başlayan ve çocuğun aile ve akran ilişkilerini, akademik başarısını, duygusal gelişimini, benlik saygısını ve yaşam kalitesini etkileyen yaygın bir nöropsikiyatrik bozukluktur. Çocukluk çağının en sık görülen psikiyatrik bozukluklarından biri olmasına rağmen etiyojisi hakkındaki bilgiler kısıtlıdır. Bu çalışmada DEHB etyopatogenezinde adrenomedullin (ADM) ve nitrik oksidin (NO) yerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya ilk kez DEHB tanısı alan 6 ila 16 yaş aralığındaki otuz hasta ve 30 sağlıklı gönüllü kontrol dâhil edilmiştir. Tüm katılımcılar Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi – Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (ÇDŞG – ŞY) kullanılarak psikiyatrik bozukluklar için taranmıştır. Komorbid psikiyatrik bozukluğu olan tıbbi hastalık öyküsü olan ya da önceki altı ay içinde psikotrop ilaç kullanımı olan DEHB hastaları çalışma dışı bırakılmıştır. Tüm bireylerden 10 ml venöz kan örnekleri alınıp, serumları ayrıştırılarak analiz gününe kadar -20°C de saklanmıştır. Serumda ADM düzeyi ölçümü için Enzyme-Linked Immunosorbent Assay yöntemi (ELISA) yöntemi, NO düzeyi ölçümü için Spektrofotometre yöntemi kullanılmıştır. Çalışma sonucunda serum ADM ve NO düzeylerinin vaka grubunda anlamlı olarak daha düşük düzeylerde bulunduğu saptanmıştır. Her iki grubun da serum ADM ve NO düzeyleri ve Connors Ana Baba Derecelendirme Ölçeği Kısa Form (CADÖ-48) alt ölçek puanları arasında ilişki ortaya konamamış olup; vaka grubunun serum ADM ve NO düzeyleri arasında pozitif zayıf korelasyon olduğu tespit edilmiştir. DEHB tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla serum ADM ve NO düzeyleri anlamlı olarak daha düşük düzeyde saptanmıştır. Serum adrenomedullin ve nitrik oksidin DEHB etyopatogenezindeki yerinin daha iyi anlaşılması için daha geniş örnekleme olan çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Etiyoloji, Adrenomedullin, Nitrik Oksit

## SUMMARY

### **Serum adrenomedullin and nitric oxide levels of attention deficit hyperactivity disorder diagnosed patients and their role in etiopathogenesis**

Dr. Yetiş İŞILDAR

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a common childhood-onset neuropsychiatric disorder that affects the child's family and peer relations, academic achievement, emotional development, self-esteem and quality of life. Though it's one of the most frequent psychiatric disorders of childhood, the data about its etiology is limited. In the present study, it is aimed to assess the role of adrenomedullin (ADM) and nitric oxide (NO) in the etiopathogenesis of ADHD. Thirty patients between 6 and 16 years-old who have been firstly ADHD diagnosed and 30 healthy volunteer controls were included in the study. All participants were screened for psychiatric disorders by using the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children, Present and Lifetime Version (K-SADS-PL). ADHD patients with comorbid psychiatric disorders, with a history of medical disease or who had used psychotropic drugs in the previous six months were excluded. Ten ml venous blood samples are collected from all participants, their serums were separated and stored at -20°C until analysis day. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method is used for measuring ADM level and Spectrophotometer method is used for measuring NO level in serum. As a result of the study serum ADM and NO levels were found significantly lower in patient group. There cannot be found a relationship between serum ADM and NO levels and Conners' Parent Rating Scale (CPRS-48) subscale scores for both of the groups; it is determined that there's a positive low correlation between serum ADM and NO levels in the patient group. For a better understanding the role of ADM and NO in ADHD etiopathogenesis, studies with larger samples is needed.

**Key Words:** Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Etiology, Adrenomedullin, Nitric Oxide

## GİRİŞ

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) kalıcı ve sürekli olan dikkat süresinin kısalığı, engellemeye yönelik denetim eksikliğine bağlı olarak davranışlarda ya da bilişte ortaya çıkan, ataklık ve huzursuzlukla seyreden, bu semptomlar nedeni ile bilişsel, akademik, davranışsal, emosyonel ve sosyal işlevsellik alanlarında bozulmaların görülebildiği nöropsikiyatrik bir rahatsızlıktır (1). DEHB tanısı yaygın olarak kullanılan iki tanı sistemi olan “*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th ed., text revision*” (DSM-IV-TR) ve “*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision*” (ICD-10) tanı ölçütlerine göre konmaktadır (1,2). DSM-IV-TR sınıflamasına göre DEHB'nin 3 alt tipi bulunmaktadır. Buna göre DEHB, dikkatsizliğin önde geldiği tip, hiperaktivite-impulsivitenin önde geldiği tip ve her iki gruptan da belirtiler içeren bileşik tip olmak üzere sınıflandırılmıştır (1). Dikkatsizliğin önde geldiği tip dikkat dağınıklığı, kısa dikkat süresi, dalgınlık, uzun süre tek bir işe odaklanmada güçlük, unutkanlık gibi belirtiler ile ortaya çıkarken; aşırı hareketlilik ve impulsivitenin önde geldiği tipte ise yaşlarına göre daha fazla hareketlilik, yerinde duramama (kıpır kıpır olma), çok konuşma ve huzursuzluk gibi bulgular daha belirgindir. Belirtiler sıklıkla bozulmuş işlevselliğe, kazalara, kişiler arası ilişkilerde gerginlik ve uygunsuz davranışlara neden olur (3).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu çocukluk çağında %5-10, erişkinlikte ise %2.5-4.4 oranında görülen yaygın bir bozukluktur (4-6).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nun etiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamasa da nörobiyolojik, genetik ve çevresel faktörlerin üzerinde sıklıkla durulmaktadır (7-11). Çalışmalar etiyolojiyi ortaya koymak için daha çok genetik ve görüntüleme üzerine, göreceli olarak daha az da bozukluğun biyokimyasal temeli, hücre patofizyolojisi, nörotransmitterler ve nöral sistemler üzerine odaklanmıştır (7).

Adrenomedullin (ADM) 52 aminoasitten oluşan peptid yapısında olan bir moleküldür (12). Adrenomedullinin artık hem dolaşımda bulunan bir hormon hem de biyolojik aktiviteleri olan parakrin bir mediyatör olduğu, kardiyovasküler sistem, boşaltım sistemi, solunum sistemi ve santral sinir sistemi gibi birçok sistemde işlevleri olduğu düşünülmektedir (13-16). ADM hem adenilat siklaz aktivasyonu

yaparak hem de nitrik oksit (NO) salınımını artırarak vazorelaksasyon yapmaktadır (17). NO ve ADM hipotalamo-hipofizer-adrenal sistem düzenlenmesinde de rol almaktadır (18). Son dönemde yapılan çalışmalarda Bipolar Bozukluk, Şizofreni ve Otizm gibi psikiyatrik hastalıkların patogeneğinde adrenomedullinin rolü olabileceği ileri sürülmektedir (19-21).

Nitrik oksit hem reaktif oksijen türlerinden biri, hem de merkezi sinir sistemi ve periferik sinir sisteminde nörotransmitter olarak bilinmektedir (22). Sıklıkla atipik bir nörotransmitter olarak kabul edilmesine karşın, ikincil mesajcı ya da hormon olarak sınıflanmasının daha uygun olduğu da belirtilmektedir (23,24). NO aynı zamanda noradrenalin, dopamin, glutamat ve gamma-aminobütirik asit (GABA) salınımının düzenlenmesi, hafıza, öğrenme, sirkadiyan ritm ve uyku gibi bazı fizyolojik olayların da içinde yer alır (25). Son dönemde Bipolar Bozukluk, Otizm, Madde Kullanım Bozukluğu ve Şizofreni gibi birçok psikiyatrik bozukluğun patofizyolojisinde nitrik oksidin rolü olabileceği ileri sürülmektedir (19,20,26-28).

Çalışmalar DEHB tanılı hastalarda NO seviyelerinin yüksek olduğunu (29,30), nitrik oksidin l-arjininden sentezlenmesini sağlayan nitrik oksit sentaz enzim aktivitesinin artmış olduğunu göstermiş, bu değişikliklerin DEHB etyopatogeneğinde rolü olabileceği ileri sürülmüştür (31).

Bu çalışmada DEHB tanılı hastalarda NO düzeyleri ve NO seviyesini düzenleyici rolü olan (32) ADM düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU

#### Tanım

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu kalıcı ve sürekli olan dikkat süresinin kısalığı, engellemeye yönelik denetim eksikliğine bağlı olarak davranışlarda ya da bilişte ortaya çıkan ataklık ve huzursuzlukla seyredabilen, bu semptomlar nedeni ile kognitif, akademik, davranışsal, emosyonel ve sosyal işlevsellik alanlarında bozulmaların görülebildiği nöropsikiyatrik bir rahatsızlıktır. DEHB gelişimsel olarak uygunsuz dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik ve ataklıkla karakterizedir (1). Genellikle üç-dört yaş civarında bulgular başlamakla birlikte, tanı daha çok dikkat ve konsantrasyonun gelişmesinin beklendiği ilköğretim döneminde konmaktadır (33). Klinik çeşitlilik gösterebilen DEHB, dünya genelinde %5-10 gibi bir prevalansla çocuk ve ergenlerde en sık görülen psikiyatrik bozukluklar içerisinde yer almaktadır (4).

#### Tarihçe

Güncel DEHB tanımı DSM-IV-TR'de yapılmıştır ve görece yenidir (1). Ancak tarihsel literatür analiz edildiğinde dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik semptomları sergileyen çocuklar yazarlar tarafından son iki yüz yıldır tanımlanmaktadır (34). 1798 yılında Sir Alexander Crichton tarafından yazılan “*An inquiry into the nature and origin of mental derangement: comprehending a concise system of the physiology and pathology of the human mind and a history of the passions and their effects*” isimli kitapta dikkat sorunları yaşayan bir gencin tanımlandığı belirtilmektedir (35). Alman hekim Heinrich Hoffman tarafından özgün adı “*Der Struwwelpeter*” olan, İngilizce çevirisi “*Slovenly Peter*” ve “*Shock-haired Peter*” isimleriyle basılan çocuk kitabında dikkat sorunları, hareketliliğin ve dürtüsellüğün tanımı yapılmıştır (36).

Birçok yazar DEHB'nin bilimsel yazılı literatüre girmesinin başlangıç noktası olarak Sir George Frederic Still'in 1902'de yayınlanan “*The Goulstonian Lectures on some abnormal physical conditions in children*” adlı makalesini göstermektedir



(35,37). 1917-1918'deki ensefalit epidemisi sonrasında hayatta kalabilen çocuklarda önemli davranışsal ve bilişsel sekeller gözlenmiş, bu durum "Postensefalitik Davranış Bozukluğu" olarak tanımlanmıştır. 1947 yılında Strauss ve Lehtinen "Beyin Hasarlı Çocuklar" kavramını ileri sürmüşler, beyin hasarının kanıtı çoğunlukla olmadığından 1950 ve 1960'larda "Minimal Beyin Hasarı Sendromu" (*Minimal Brain Damage Syndrome*) ve ardından "*Minimal beyin disfonksiyonu*" terimi kullanılmaya başlanmıştır (37).

Bugün yaygın olarak kullanılan "*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*"(DSM) sınıflaması içinde DEHB tanısına ilişkin ilk tanımlamalar 1968'deki DSM-II içinde yapılmış, 'Çocukluğun Hiperkinetik Reaksiyonu' terimi kullanılmış ve iki cümle ile tanımlanmıştır: 'Bozukluk özellikle küçük çocuklarda aşırı aktivite, huzursuzluk, distraktibilite ve kısa dikkatle karakterizedir ve ergenlikte genellikle azalır'. 1980'de yayımlanan DSM-III'te bozukluk 'Dikkat Eksikliği Bozukluğu' olarak adlandırılmıştır. Dikkat Eksikliği Bozukluğu hiperaktiviteli ve hiperaktivitesiz olarak ikiye ayrılmıştır. Hiperaktivitenin bozukluk tanısı için elzem olmadığı görüşü ile birlikte dikkatteki eksiklikler ve dürtü kontrolündeki sorunlar tanı için anlamlı olarak değer görmüştür. 1987'de DSM-III-R'de iki alt tip kaldırılıp bozukluğun ismi "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu" olarak düzenlenmiştir. Dikkatsizlik, dürtüsellik ve hiperaktivite tek bir semptom listesi haline dönüştürülmüştür. Hiperaktivitesiz dikkat eksikliği bozukluğu alt tip olmaktan çıkmış, ayrılaşmamış dikkat eksikliği bozukluğu eklenmiştir. 1994 yılında DSM-IV ile DEHB'nin üç alt tipi tanımlanmıştır (37). 2000 yılında DSM-IV-TR yayınlanmış ancak bozukluğun adı ve tanı ölçütlerinde değişikliğe gidilmemiştir (34).

## **Epidemiyoloji**

Çocukluk çağında yaygın olarak görüldüğü bilinen DEHB'nin sıklığına ilişkin dünyanın pek çok ülkesinden farklı oranlar bildirilmekte ve bu oranlar %2-17 arasında değişmektedir (4). Kullanılan tanı ölçütleri, bilginin kaynağı, tanı için işlevsel bozulmanın değerlendirilip değerlendirilmediği, coğrafi köken DEHB

prevalans farklılıklarıyla anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (38). 1978 ve 2005 arasında tüm dünya bölgelerinde yapılan DEHB epidemiyoloji çalışmalarının sistematik derleme ve metaregresyon analizi, DEHB dünya geneli birleştirilmiş prevalansını %5.29 olarak belirlemiştir. Sadece çocuklar değerlendirildiğinde yaygınlık %6.48dir (38,39). Ülkemizde yapılmış prevalans çalışmalarında da DEHB yaygınlığı %5 ila 9.5 arasındadır (40-44). Denizli kent merkezinde ilköğretim çağı çocuklarında yaptıkları bir çalışmada Zorlu ve arkadaşları 2012 yılında DEHB prevalansını %8, kızlarda %5.5, erkeklerde de %10.9 olarak belirlemiştir (40).

Yapılan çalışmalar DEHB'nin erkeklerde kızlara göre daha sık görüldüğünü göstermektedir (38,45). Erkeklerde kızlara göre hiperaktivite-impulsivitenin önde geldiği tipin 4 kat, dikkatsizliğin önde geldiği tipin iki kat daha fazla olduğu (45), kız cinsiyette dikkatsizliğin önde geldiği tipin diğerlerinden daha yaygın olduğu (46) belirtilmektedir.

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tanılı çocukların büyük çoğunluğu (%60-85) ergenlik döneminde de DEHB kriterlerini karşılamaya devam etmektedir (47). Başlangıçta bir çocukluk çağı bozukluğu olarak bilinen DEHB erişkinlerde de artan şekilde tanınmaya başlamıştır. Erişkinlikte tahmini DEHB prevalansının %2.5-4.4 olduğu bildirilmektedir (5,6).

### **Etiyoloji**

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nun etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Etiyolojide genetik, nörobiyolojik, çevresel faktörlerin üzerinde durulmaktadır (7,9-11). Multifaktöryel bir bozukluk olduğu; en çok da genetik yatkınlığın sebep olduğu düşünülmektedir (48). Çalışmalar etyolojiyi ortaya koymak için daha çok genetik ve görüntüleme üzerine, göreceli olarak daha az da hücre patofizyolojisi, nörotransmitterler ve nöral sistemler üzerine odaklanmıştır (7).

### ***Genetik Nedenler***

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu etyolojisinde genetik geçişliliğin rolünü araştırmak için aile, ikiz, evlat edinme ve gen analizi çalışmaları yapılmıştır.

Birçok çalışmada DEHB'nin ailesel geçiş gösterdiği, DEHB'li bireylerin aile üyelerinde de DEHB prevalansının yüksek olduğu, DEHB'li bireylerin ebeveynlerinde DEHB görülme olasılığının 2-8 kat fazla olduğu bildirilmiştir (49,50). Yapılan yirmiden fazla ikiz çalışmasında DEHB için bildirilen tahmini kalıtılabilirlik ortalama %76 olup, bu oran DEHB'nin kalıtılabilirliği en yüksek ruhsal bozukluklardan biri olduğunu ortaya koymaktadır (49).

Farmakolojik, nörogörüntüleme ve hayvan çalışmaları DEHB'de dopaminerjik nörotransmisyon anomalilerine işaret etmektedir (51). Bu nedenle de moleküler genetik araştırmalar daha çok dopaminerjik sistem üzerine yoğunlaşmıştır.

Dopamin geri alımından sorumlu olan taşıyıcı proteini kodlayan DAT1 geni beyin bölgelerindeki dopamin regülasyonunun primer mekanizmasını oluşturmaktadır (52). Bu nedenle birçok araştırma DAT1 genini DEHB için aday gen göstermektedir (53). DAT1 geni 10 tekrar alleli ve DEHB arasında anlamlı ilişki olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (54,55).

11p15.5 kromozomunda yer alan DRD4 ile ilgili çalışmalarda DEHB ve DRD4 geni arasında ilişki olduğu belirtilmiş (51,56) özellikle de 7 tekrarlı alleli ile anlamlı ilişki gösterilmiştir (49,57).

Araştırmalar gözden geçirildiğinde 4p16.3 kromozomu üzerinde yer alan DRD5 geni ile DEHB arasında ilişki bulunamayan çalışmaların yanı sıra, iki meta-analiz çalışmasının DRD5 ve DEHB ilişkisini desteklediği görülmektedir (51,56,58-60).

D2 dopamin reseptör geni (DRD2) ve D3 dopamin reseptör geninin (DRD3) de DEHB etyolojisinde yer aldığına dair kanıtlar bulunmaktadır (61). Ancak DRD2 (9,62,63) ve DRD3 genleri ile ilgili çalışmalar (9,61,62) çelişkilidir ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu etiyolojisini aydınlatmaya yönelik norepinefrin taşıyıcı geni, katekol-o-metil transferaz geni, serotonerjik genler, synaptosomal-associated protein 25 (SNAP-25) geni, alfa 2A adrenerjik reseptör geni, monoamin oksidaz A ve B geni, triptofan hidroksilaz geni ve interlökin-1 reseptör antagonist gen allelleri gibi birçok gen ile ilgili çalışmalar da bulunmaktadır (64-71).

### *Yapısal Nedenler*

Bugüne kadar yapılan görüntüleme, nöropsikolojik, genetik ve nörokimyasal çalışmalar DEHB patofizyolojisinde temel olarak lateral prefrontal korteks, dorsal anterior singulat korteks, kaudat ve putameni içeren fronto-striatal devredeki disfonksiyona işaret etmiştir (72). Bu yapıların fizyolojideki yerlerine bakıldığında prefrontal korteksin dikkati düzenleme, dürtü kontrolü, çeşitli durum ve uyarlarda kognitif ve davranışsal yanıtları düzenlemede rol aldığı (73); başlıca motor kontrolü sağlamada görevli olduğu düşünülen serebellumun temporal bilgi işleme, motor sekans ve planlama, işleyen bellek, dikkatin kayması, dolaylı öğrenme, duygu düzenleme ve yürütücü işlevler gibi kognitif ve afektif fonksiyonları da bulunduğu anlaşılmaktadır (74-76).

Genel olarak bulgular frontal korteks, serebellum ve subkortikal yapılarda volüm azalmaları şeklindedir. Castellanos ve arkadaşları tarafından yapılan kapsamlı bir araştırma da DEHB tanılı olguların tüm beyin bölgelerinde hacimsel ölçümlerin kontrol grubundan küçük olduğunu ve bu farkın önceden stimulan tedavisi almamış olgularda daha belirgin olduğunu göstermiştir (77).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tanılı bireylerin frontal lob ve striatal yapılarında yapısal anormalliklerin olduğu ile kanıtlar son dönemde sıklaşmıştır (78). Volümetrik çalışmaların büyük çoğunluğu DEHB tanılı çocuklarda (77-79) ve erişkinlerde (80) prefrontal volümde ve kortikal kalınlıkta azalmaya işaret etmektedir. Çalışmalar prefrontal korteksin yanı sıra kaudat nukleus ve pallidumda (77,81), posterior inferior vermiste, korpus kallosumun spleniumunda (78,82), serebellumda özellikle de superior serebellar volüm, sağ serebellar volüm ve serebellar vermisin posterior inferior lobülünde (82-84), parietal volüm ve temporal volümde ve subkortikal yapılardan amigdalada (77,85-87) volüm kayıpları bildirilmiştir.

Yapılan fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında dinlenme halindeki beyin serebral perfüzyonu ve glukoz metabolizması değerlendirilmiştir. DEHB tanılı olguların dinlenme halindeki beyinlerinde frontal hipoperfüzyon saptayan çalışmalar olduğu gibi (88,89), frontal ve striatal alanların her ikisinde de hiperperfüzyon saptanan çalışmalar da bulunmaktadır (90). Yazında serebellum aktivitesi ile ilgili

görece daha az bilgi bulunmaktadır. Kim ve arkadaşları dinlenme halindeki DEHB olgularında serebellar hipoperfüzyon saptamışlardır (88). DEHB tanılı çocuklarda superior parietal bölgede hiperperfüzyon olduğu gösterilmiştir (91). Temporal lobların kanlanmasına bakıldığında sağ orta temporal girusta hipoperfüzyon bildirilen çalışmalar bulunurken (88,91), oksipitotemporal alanda hiperperfüzyon saptanan çalışmalar da bulunmaktadır (91).

Onaltı nörogörüntüleme çalışmasının değerlendirildiği bir metaanalizde DEHB'li bireylerde frontal bölge ve bazal ganglionlarda anlamlı hipoaktivite saptanmıştır (92). DEHB tanılı vakalarla kontrol grubu arasındaki işlevsel farklılıklar da araştırılmış, bu çalışmalarda da DEHB tanılı olgularda frontal bölgelerde (93), anterior singulatta (94) ve striatal bölgede (95) hipoaktivite saptanmıştır.

### ***Nörotransmitterler İle İlgili Değişiklikler***

Noradrenerjik sistem dikkat, uyanıklık ve yürütücü işlevler gibi yüksek kortikal fonksiyonların modülasyonunda yer almaktadır ve prefrontal kortikal fonksiyonlar norepinefrin ve dopamin adlı katekolaminlerden güçlü ve kalıcı bir doz yanıt ilişkisi ile etkilenmektedir. Prefrontal korteksin işlevini yerine getirebilmesi için optimal katekolamin düzeyinin sağlanması gereklidir (49,96,97). Değişmiş katekolamin transmisyonunda içeren prefrontal korteks yapı ve fonksiyonundaki değişiklikler DEHB'nin etyolojisine katkıda bulunuyor gözükmektedir (97). Rat deneyleri de prefrontal kortekste dopamin ve norepinefrin sistemleri arasındaki imbalansın DEHB'nin patogenezinde yer alabileceğini desteklemiştir (98).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu etyolojisinde diğer önemli nörotransmitter olan norepinefrin, postsinaptik  $\alpha 2A$  reseptörleri üzerinden etki eder ve prefrontal korteks işlevlerinin sağlanmasında yardımcı olur. Prefrontal kortekste  $\alpha 2$  reseptörlerinin blokajı DEHB benzeri semptomlara neden olmuştur. DEHB tedavisinde kullanılan  $\alpha 2A$  agonistleri de etkilerini prefrontal korteks kontrolünü güçlendirerek göstermektedirler (97).

DEHB için etkili olan tedaviler prefrontal kortekste katekolamin sinyalini optimize edebilir. Hem stimulanlar hem de atomoksetin etkilerini  $\alpha 2$  ve DRD1

reseptörlerinin indirek stimülasyonu ile gösterirken, guanfazin norepinefrini taklit ederek, prefrontal korteksteki postsinaptik  $\alpha$ 2A adrenoseptörlere etki eder. Tüm bu tedaviler dikkat ve davranış üzerindeki prefrontal kortikal regülasyonu artırır, böylece DEHB semptomları azalmış olur (97).

Serotonin DEHB’de rolü olduğu ile ilgili zayıf bulgular mevcuttur. Fluoksetin gibi seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) DEHB tanılı çocukların tedavisinde etkili bulunmamıştır. Bu nedenle serotoninin DEHB patolojisinde ikincil bir rol oynadığı düşünülmektedir (99).

### ***Diğer Nedenler***

Gen-çevre etkileşimi, bazı genlerin (örn. DAT1) çevresel etyolojik faktörlere karşı bireysel duyarlılığı etkilemesi ile DEHB etyolojisinde önemli bir mekanizma olarak kabul edilmeye başlanmıştır (100). Bu nedenle doğum komplikasyonları, düşük doğum ağırlığı, sigara ve alkole maruziyet ve katkı maddeleri gibi birçok faktör DEHB etyolojisini anlamak amacıyla araştırılmıştır (101).

Yapılan çalışmalarda hamilelik ve eklampsi, kötü maternal sağlık, maternal yaş, doğum süresi, düşük doğum ağırlığı gibi doğum komplikasyonlarının DEHB’ye yatkınlık oluşturduğu anlaşılmıştır (10,11,102). Ayrıca preterm doğumun da DEHB etyolojisinde yer alabileceği gösterilmiş, preterm bebeklerde yenidoğan dönemindeki azalmış beyin kan akımının, gelişmekte olan sinir sistemine oksijen ve diğer metabolitlerin ulaşmasında eksikliğe yol açtığı, bunun da dopamin nörotransmisyonunu olumsuz etkilediği öne sürülmüştür (103,104). Bazı çalışmalarda da hamilelikte sigara kullanımı ile DEHB arasında ilişki saptanırken (105); alkol maruziyetiyle ilgili veriler çelişkili bulunmuştur (106).

Başta kurşun olmak üzere çeşitli toksinler etyolojiyi ortaya koymak için araştırılmıştır. Kurşun kontaminasyonunun DEHB riskini arttırabileceği gösterilmişse de DEHB tanılı çocukların çoğunda bu maruziyet gösterilememiş, yüksek kurşun maruziyeti olan çoğu çocukta da DEHB saptanmamıştır (11,107).

Diyetin ya da gıdalardaki katkı maddelerinin DEHB etyolojisindeki yerini araştıran çalışmalarda araştırılan faktörlerin genellikle anlamlı düzeyde davranışları

etkilemediği ve DEHB vakalarının büyük çoğunluğunda saptanmadığı görülmüştür (10,11,108).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu gelişiminde genetik ve çevresel risk faktörlerinin birlikte etkili olduğu, bazı genlerin bireysel duyarlılık ve çevresel risklerle etkileşerek bozukluğun ortaya çıkmasına yol açtığı, uzun dönem gidişin prenatal, biyolojik ve psikososyal çevresel risk faktörlerinden etkilendiği belirtilmektedir (109). Daha önce *Rutter'in zorluk göstergeleri* olan aile çatışması, sosyal sınıf, aile büyüklüğü, maternal psikopatoloji ve paternal suça yatkınlık ile DEHB arasında ilişki olduğunu saptayan Biederman ve arkadaşları, 2002 yılında bu psikososyal zorlukların DEHB ile ilişkisinin cinsiyete göre değişmediğini ortaya koymuşlardır (110).

Tiroid reseptör geninde mutasyon sonucu gelişen tiroid hormonuna genel direnç saptanan çocukların %70'inde DEHB belirlenmiştir (111). DEHB tanılı 249 çocuğun DEHB dışı psikiyatrik kontrollerle karşılaştırıldığı bir araştırmada ise tiroid hastalıklarının çok nadir olduğu belirlenmiştir (112).

Bunların dışında yapılan araştırmalarda anemi, kardiyak hastalıklar, viral ensefalitler, kafa travmaları, beyin tümörleri ve beyin ameliyatlarından sonra da hastalarda DEHB bulgularının ortaya çıkabildiği gözlenmiştir (10,113).

### **Klinik Özellikler**

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu kalıcı ve sürekli olan, çocukluk döneminde hiperaktivite, impulsivite ve/veya dikkatsizlik gibi belirtilerle seyreden, bu semptomlar nedeni ile kognitif, akademik, davranışsal, emosyonel ve sosyal işlevsellik alanlarında bozulmaların görülebildiği nöropsikiyatrik bir rahatsızlıktır (1).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tanılı çocuklar çeşitli ve uygunsuz ortamlarda artmış motor aktivite (örn. sınıfta gezinme, yerinde oturamama, ayaklarını sallama gibi) gösterirler (114). Dürtüsellikleri nedeni ile riskli durumlarla karşılaşabilir, yaralanabilir ya da zarar görebilirler. Sıralarını beklemekte güçlük çekerler, tamamlamaları gereken görev ya da işleri çoğunlukla tamamlayamazlar. Sabırsızlıkları nedeni ile soru tamamlanmadan cevabını vermeye çalışabilir,

başkalarının konuşmasını kesebilirler. Genellikle başkalarının duygularını ve sosyal durumları umursamazlar (115).

Kısa dikkat süresi ve çelinebilir dikkatleri özellikle akademik alanda sorunlara neden olur. Yönerge izlemede güçlükler, verilen görevleri ve istekleri tamamlayamama gibi sorunlarla karşılaşabilirler (99). Düşük okul başarısı veya performansta dalgalanma gibi durumlarla karşı karşıya kalabilirler. Öğretmenleri genellikle devamlı geç kalmalarından, hayallere dalmalarından, eşyalarını kaybetmelerinden ve unutkanlıklarından yakınırırlar (115).

Okul öncesi dönemde hiperaktivite ve impulsivite belirtileri daha sık görülür (116). Ancak ek olarak DEHB tanılı okul öncesi dönem çocuklarında akademik başarı ve işleyen bellek alanlarında da yetersizlik bulgulanmıştır (117).

Okul döneminde DEHB tanılı çocuklar dikkati sürdürmede güçlük yaşayabilir, ödevleri hatalı ve eksik olabilir, verilen görevleri tamamlamada güçlük yaşayabilir, düşük akademik performans gösterebilir, düşük benlik saygısı olabilir ve arkadaş ilişkilerinde sorun yaşayabilirler (115,118).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ergenlik döneminde ek sorunlarla devam etmektedir. Uygunsuz davranışlar yaşla birlikte daha belirginleşir ve bu sorunlu davranışlar okulda, akranlarla ilişkilerde ve evde zorluklara sebep olur. Bu dönemde DEHB tanılı ergenlerde depresyon, davranım bozuklukları, antisosyal davranışlar ortaya çıkabilir. Erken yaşta alkol madde kullanımı, istemsiz gebelikler, ehliyetsiz araç kullanımı ve trafik kazası gibi durumlar görülebilir (115,119,120). DEHB hastaları yaşantılarında birçok alanda sorun yaşadıklarından benlik saygıları daha düşüktür ve genelde yaşıtlarına göre daha immatür gözükürler (118,119).

### **Tanı Ölçütleri**

DEHB için tanı ölçütleri DSM-IV-TR ve ICD-10 ile belirlenmiştir (1,2). DSM-IV-TR'de belirtiler dikkatsizlik ve hiperaktivite-impulsivite kategorileri olmak üzere iki ana grup altında toplanmıştır. DEHB bileşik tip tanısı her iki belirti grubunun dokuz maddesinden en az altısının varlığı ile konur. Sadece bir belirti kümesinden ölçüt karşılandığında DEHB-dikkatsizliğin önde geldiği tip veya DEHB-



hiperaktivite-impulsivitenin önde geldiği tip düşünülür. Ek olarak belirtilerin en az altı aydır sürüyor olması, uyumsuzluk doğurması, en az iki ortamda işlevselliği bozuyor olması, gelişimsel düzeyle uyumlu olmaması ve diğer ruhsal bozukluklardan ayırt edilmesi gerekmektedir.

***DSM-IV-TR'ye göre Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanı Ölçütleri (I)***

A. Aşağıdakilerden I. ya da II. vardır.

I. Aşağıdaki dikkatsizlik belirtilerinden altısı (ya da daha fazlası) en az altı ay süreyle, uyumsuzluk doğuracak ve gelişim düzeyine uymayacak derecede sürmüştür:

Dikkatsizlik

(a) çoğu zaman dikkatini ayrıntılara veremez ya da okul ödevlerinde, işlerinde ya da diğer etkinliklerde dikkatsizce hata yapar.

(b) çoğu zaman üzerine aldığı görevlerde ya da oynadığı etkinliklerde dikkati dağılır.

(c) doğrudan kendisine konuşulduğunda çoğu zaman dinlemiyormuş gibi görünür.

(d) çoğu zaman yönergeleri izlemez ve okul ödevlerini, ufak tefek işleri ya da işyerindeki görevlerini tamamlayamaz (karşıt olma bozukluğuna ya da yönergeleri anlayamamaya bağlı değildir).

(e) çoğu zaman üzerine aldığı görevleri ve etkinlikleri düzenlemekte zorluk çeker.

(f) çoğu zaman sürekli mental çabayı gerektiren görevlerden kaçınır, bunları sevmez ya da bunlarda yer almaya karşı isteksizdir.

(g) çoğu zaman üzerine aldığı görevler ya da etkinlikler için gerekli olan şeyleri kaybeder (örn. oyuncaklar, okul ödevleri, kalemler, kitaplar ya da araç gereçler).

(h) çoğu zaman dikkati dış uyaranlarla kolaylıkla dağılır.

(i) günlük etkinliklerde çoğu zaman unutkandır.

II. Aşağıdaki hiperaktivite-impulsivite belirtilerinden altısı (ya da daha fazlası) en az 6 ay süreyle uyumsuzluk doğuracak ve gelişim düzeyine uymayacak derecede sürmüştür:

#### Hiperaktivite

- (a) çoğu zaman elleri, ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanıp durur.
- (b) çoğu zaman sınıfta ya da oturması beklenen diğer durumlarda oturduğu yerden kalkar.
- (c) çoğu zaman uygunsuz olan durumlarda koşuşturup durur ya da tırmanır (ergenlerde ya da erişkinlerde öznel huzursuzluk duyguları ile sınırlı olabilir).
- (d) çoğu zaman sakin bir biçimde, boş zamanları geçirme etkinliklerine katılma ya da oyun oynama zorluğu vardır.
- (e) çoğu zaman hareket halindedir ya da bir motor tarafından sürülüyormuş gibi davranır.
- (f) çoğu zaman çok konuşur.

#### İmpulsivite (Dürtüsellik)

- (g) çoğu zaman sorulan soru tamamlanmadan önce cevabını yapıştırır.
- (h) çoğu zaman sırasını bekleme güçlüğü vardır.
- (i) çoğu zaman başkalarının sözünü keser ya da yaptıklarının arasına girer (örn. başkalarının konuşmalarına ya da oyunlarına burnunu sokar).

B. Bozulmaya yol açmış olan bazı hiperaktivite - impulsivite belirtileri ya da dikkatsizlik belirtileri 7 yaşından önce de vardır.

C. İki ya da daha fazla ortamda belirtilerden kaynaklanan bir bozulma vardır (örn. okulda (ya da işte) ve evde).

D. Toplumsal, okuldaki ya da mesleki işlevsellikte klinik açıdan belirgin bir bozulma olduğunun açık kanıtları bulunmalıdır.

E. Bu belirtiler sadece bir Yaygın Gelişimsel Bozukluk, Şizofreni ya da diğer bir Psikotik Bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklanamaz (örn. Duygu Durum Bozukluğu, Anksiyete Bozukluğu, Dissosiatif Bozukluk ya da Kişilik Bozukluğu).

Tipine göre kodlama:

I. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Bileşik Tip: Son 6 ay boyunca hem A1, hem de A2 tanı ölçütü karşılanmışsa.

II. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Dikkatsizliğin Önde Geldiği Tip: Son 6 ay boyunca A-I tanı ölçütü karşılanmış, ancak A-II tanı ölçütü karşılanmamışsa.

III. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Hiperaktivite - impulsivitenin Önde Geldiği Tip: Son 6 ay boyunca A-II tanı ölçütü karşılanmış, ancak A-I tanı ölçütü karşılanmamışsa.

Kodlama Notu: O sırada artık tanı ölçütlerini tam karşılamayan bireyler (özellikle ergenler ve erişkinler) “Kısmi Remisyonda” olarak belirtilmelidir.

ICD-10’da aynı belirtiler hiperkinetik bozukluklar başlığında tanımlanmaktadır. Dikkatsizlik, hiperaktivite ve impulsivitenin hepsinden yeterli sayıda maddenin karşılanması gerektiğinden, sadece bileşik tip DEHB tanımlanmaktadır. Ek olarak tüm belirtilerin birden fazla ortamda var olması, yaygın gelişimsel bozukluk, mani, depresif bozukluk veya anksiyete bozukluğunun tanı ölçütlerini karşılamıyor olması gerekmektedir.

### ***Hiperkinetik Bozukluklar için ICD-10 Tanı Ölçütleri (F90)(2)***

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 diğereine sık geçiş;
- d. Yetişkinlerin düzenlediği görevlerde sürekliliğin olmaması;
- e. Ev devleri ya da okuma görevleri gibi çalışmalar sırasında yüksek düzeyde dikkatsizlik.

2. Ek olarak aşağıdaki hareketlilik sorunlarından en az :

- a. Uygun olmayan durumlarda oldukça sık aşır 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 aşır etkinlik (rn. 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 (rn. diğerlerinin oyunlarını ya da konuşmalarını bölme);
- c. Sıklıkla soru tamamlanmadan cevaplamaya alışma.

G2 ocuğun 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 (rn. Çok sık dış uyaranlara yönelme);
- c. Seçime izin verildiğinde etkinlikler arasında sık değişimler;
- d. Oyun etkinliklerinin çok kısa sürmesi.

2. Ve aşağıdaki hareketlilik sorunlarının en az üçü:

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

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

1. G1 ya da G2'deki ölçütlerin doğrudan gözlenmesi; sadece anne-baba veya öğretmen bildirimini yeterli değildir.
2. Ev ya da okul dışında bir ortamda (örn. klinik veya 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, çocukla ve ebeveynle klinik görüşme, çocuğun tıbbi muayenesi ve ebeveynlerle öğretmenlere değerlendirme ölçeklerinin uygulanmasını içermektedir. Klinik görüşme bir hekim tarafından yapılmalıdır ve genelde yarı yapılandırılmış biçimde olması önerilir (121).

Çocukla yapılan görüşmede temel amaç çocuğun bilişsel ve ruhsal durumuyla ilgili bilgi sahibi olmaktır. Görüşme sırasında çocuğun genel bir ruhsal durum muayenesi yapılmalıdır. Çocuklar çoğunlukla neden doktora geldiklerini bilemeyebilirler ve kendilerindeki belirtileri net bir şekilde ifade edemeyebilirler. Anlayabilecekleri şekilde sorulup yakınmalarının ve yaşadıkları sorunların okulda, evde ve yaşantısında ne gibi sorunlara yol açtığı ve bunların ne düzeyde zorluk oluşturduğu ile ilgili bilgi alınabilir. Ayrıca çocuğun bilişsel seviyesi ve akademik yetilerinin değerlendirilmesi de önerilmektedir (115,121,122).

Ebeveynle yapılan görüşmede, çocuktaki belirtilerin ne zamandır olduğu, ortaya nasıl çıktığı, geçmişte bu belirtiler için başvuru yapıp yapılmadığı veya bunun için bir tedavi uygulanıp uygulanmadığı değerlendirilerek genel bir psikiyatrik değerlendirme yapılmalıdır. DEHB tanısının konulabilmesi için gerekli olan DSM-IV-TR'deki 18 belirti sorgulanarak, bu belirtilerin kaçının çocukta olduğu, bunların ne düzeyde bir sorun oluşturduğu, ne zamandır olduğu ve hangi ortamlarda ortaya çıktığı sorgulanmalıdır (47,122,123).

Çocuğun okul, ev ve toplumdaki mevcut zorlukları DEHB ve DEHB'ye bağlı durumlar açısından değerlendirilmelidir. Eştanı olabilecek ve DEHB bulgularını taklit edebilecek durumlar değerlendirilmelidir. Ayrıca aile görüşmesinde obstetrik öykü (prenatal, perinatal durumlar), tıbbi durum öyküsü (tiroid hastalıkları, nöbetler, kafa travması, ilaç kullanımı), varsa travmatik öyküler alınmalı, aile öyküsü ve aile işleyişi detaylı bir şekilde değerlendirilmelidir. Çocuğun gelişim dönemleri detaylı bir şekilde ortaya konmalı ve daha önce tedavi aldıysa bu tedaviler de bu görüşme sırasında öğrenilmelidir (115,123).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu belirtilerini taklit edebilen ensefalit, kurşun maruziyeti, ciddi kafa travması, hipertiroidi ve epilepsi gibi bazı durumlar

gözden geçirilmeli, DEHB tedavisine engel oluşturabilecek kalp hastalıkları, epilepsi, hipertansiyon gibi rahatsızlıkların olup olmadığı da ortaya konmalıdır (122).

Değerlendirmeye alınan olguların, genel fiziksel değerlendirilmesi, boy ve kilosunun ölçülmesi, kan basıncı ve nabız kontrolü yapılmalıdır. Eğer trisiklik antidepresan tedavisi veya klonidin tedavisi verilecekse elektrokardiyogram istenebilir. Ayrıca görme ve işitme bozuklukları dışlanmalıdır (120,123).

Çocuk, ebeveyn ve öğretmen tarafından doldurulan form ve ölçekler, daha ayrıntılı bilgi alınması açısından ve DEHB'ye eş tanı olabilecek diğer hastalıkların da ortaya konması açısından yararlıdır. DEHB'de tanı koydurucu bir psikometrik tetkik bulunmamaktadır. Zekâ düzeyinin belirlenmesi, gelişimsel düzeye uygun terapi yönteminin belirlenmesi bakımından yararlı olabilir (115,122).

### **Ayrırcı Tanı**

Ayrırcı tanıda; uyku bozuklukları, işitme ya da görme kaybı, kronik hastalıklar, epilepsi ve tik bozukluğu gibi dikkatsizliğin fiziksel sebepleri, Yaygın Anksiyete Bozukluğu, Major Depresyon, Travma Sonrası Stres Bozukluğu, Öğrenme Bozukluğu, Tik Bozuklukları, çocuk istismarı ve/veya kaotik ev ortamı, Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu, Davranım Bozukluğu, Bipolar Bozukluk ya da hipomani, yüksek aktivite düzeyi, Mental Retardasyon, Obsesif Kompulsif Bozukluk, Otizm Spektrum Bozukluğu, Psikotik Bozukluk, Bağlanma Bozukluğu, yetersiz ebeveynlik gibi durumlar ve yanı sıra duygudurum düzenleyicilerle, dekonjestanlarla ve beta agonistlerle tedaviler gibi durumlar akla getirilmelidir (115,124).

### **Eşlik Eden Bozukluklar**

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu belirtileri sıklıkla diğer ruh sağlığı sorunlarıyla birlikte görülür ve bu sorunlar hem eştanı hem ayrırcı tanı olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Olguların %67'sinde en az bir eşlik eden ruhsal ya da nörogelişimsel bozukluk görülmektedir. DEHB ile Duygudurum Bozuklukları, Öğrenme Bozuklukları, Anksiyete Bozuklukları, Otizm Spektrum Bozukluğu,

Psikotik Bozukluklar, Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu, Davranım Bozukluğu, Epilepsi, Tourette Bozukluğu, Tik Bozuklukları, Konuşma Bozukluğu, Borderline Kişilik Bozukluğu, Travma Sonrası Stres Bozukluğu ve Zeka Geriliği birlikte görülebilir (115,121). Araştırmalara göre Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu %30-60, Davranım Bozukluğu %7.3-20.6, Öğrenme Bozuklukları %25-46.1, Tik Bozuklukları %7.3-14.7, Anksiyete Bozuklukları %24.5-37.5 ve Duygudurum Bozuklukları %1-7.4 oranlarında DEHB'ye eşlik etmektedir (44,47,125,126).

## **Tedavi**

İşlevselliğin her alanını etkileyen bir bozukluk olan DEHB için kapsamlı bir tedavi programına ihtiyaç duyulmaktadır. Tek başına ilaç tedavisi ailenin ödev sorunları, yatma zamanı, akran dışlaması gibi durumlarla başa çıkması için yeterli değildir. Tek başlarına psikososyal tedaviler de bozukluğun çekirdek belirtilerine zayıf etkilidirler. Bu yüzden DEHB tedavisinde farmakolojik tedavi ve davranışçı yaklaşımlar, bakım veren eğitimi gibi psikososyal tedaviler bir arada uygulanmaktadır (115,122).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tedavisinde kullanılabilen ilaçlar (114,122);

- Psikostimülan ilaçlar
  - Dekstroamfetamin
  - Metamfetamin
  - Dekstroamfetamin/Amfetamin tuzları
  - Metilfenidat
  - Metilfenidat transdermal sistem
- Özgün Noradrenalin Gerilim İnhibitörü
  - Atomoksetin
- Alfa-2 Adrenerjik agonistler
  - Guanfasin
  - Klonidin



- Antidepresanlar
  - Bupropion
  - Venlafaksin
  - İmipramin
- Dopaminerjik ajan
  - Modafinil
- Atipik antipsikotikler
  - Risperidon

Psikostimülan ilaçlar DEHB tedavisinde ilk seçenek olarak önerilmektedir. Metilfenidat, noradrenalin ve dopamin taşıyıcıları üzerinde gerialım engelleyicisi olarak etki göstermektedir. Etkisini hücre dışı dopamin ve noradrenalin artışına yol açarak gösterir (114).

Plaseboya üstün olduğu gösterilen ve Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanan Atomoksetin güçlü bir noradrenalin geri alım engelleyicisidir (122). Serotonin ve dopamin geri alım bölgelerine daha zayıf bir bağlanma gösterir. Ancak prefrontal kortekste monoamin taşıyıcı proteinin noradrenalin ve dopamin tarafından ortak kullanılması nedeniyle, noradrenaline benzer düzeyde dopamin artışı sağladığı bildirilmiştir (127). Kanada DEHB kılavuzunda psikostimülan ilaçlarla birlikte atomoksetin de ilk seçenek olarak önerilmektedir (128). Atomoksetinin DEHB'ye eşlik eden Anksiyete Bozukluğu olan, Tik Bozukluğu olan ve aktif Madde Kullanım Bozukluğu olan olgularda ilk seçenek olarak tercih edilebileceği, psikostimülan kullanımına bağlı ortaya çıkan duygudurum değişikliğinde de tercih edebileceği belirtilmektedir (122).

Bupropion, alfa agonistler ve trisiklik antidepresanlar da DEHB tedavisinde tercih edilmektedir (114). Noradrenalin ve dopamin geri alımını engelleyerek etki eden ve DEHB tedavisinde faydalı olabileceği belirtilen Bupropion, Kanada DEHB kılavuzunda üçüncü seçenek tedavi olarak önerilmektedir (128,129).

Alfa-2 agonistik etki gösteren guanfazin ve klonidinin de DEHB tedavisinde etkili olduğu, ikinci seçenek olarak ve/veya tik bozukluğu eş tanısı varlığında verilebileceği belirtilmektedir (97,114,128).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu için önerilen psikososyal tedaviler psikoeğitim, davranış düzenleme becerileri üzerine eğitim, okul müdahaleleri, risk yönetimi, bilişsel davranışçı terapi, sosyal beceri eğitimi, çocuğun bireysel psikoterapisini içermektedir. Tüm ailenin dikkatini, desteğini ve ebeveyn eğitimi temel alan psikoeğitim DEHB tedavisinin elzem bir parçasıdır. Okul müdahaleleri öğretmenlerin de tedaviye dâhil edildiği bir psikososyal tedavi şeklidir. Davranışlar üzerine ebeveyn eğitimi özellikle daha küçük çocuklar için yararlı bulunan bir yöntemdir. Bilişsel davranışçı terapide çocuklara problem çözme, öfke ile başa çıkma ve sosyal beceriler üzerine teknikler öğretilerek davranışlarını kendi başlarına düzenlemelerini kazanmaları beklenir. Bireysel psikoterapi de çocuğun DEHB'ye ikincil zorlukları ile başa çıkmasını sağlamak için yararlıdır (115).

### **Gidiş**

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu çocukluk çağında başlayan ve sıklıkla erişkinlikte de devam eden kronik bir rahatsızlıktır. İzlem çalışmalarına baktığımızda 2006'da yapılan bir araştırmaya göre 10 yıllık takip sonrasında olguların %58'inde tanı ölçütlerini karşılayan veya eşik altı DEHB'nin bulunduğunu tespit etmişlerdir (130). DEHB belirtilerinin kalıcı olup olmayacağı; semptom şiddeti, maternal psikopatolojiye maruz kalma, babada psikopatolojinin olması, üç veya daha fazla psikiyatrik eş tanının olması ve işlevsellikte ciddi bozulma ile ilişkilendirilmiştir (131,132). DEHB tanılı genç bireyler sağlıklı bireylere göre daha yüksek oranda antisosyal kişilik özellikleri, bağımlılık, duygudurum ve anksiyete bozuklukları madde kullanım bozukluğu, artmış suç davranışı gibi psikiyatrik sorunlarla karşılaşmaktadır (130,133). DEHB tanılı çocuklar 33 yıl sonra değerlendirildiğinde, okula devam süreleri ve mesleki başarı düzeyleri daha düşük, boşanma oranları daha yüksek olarak bulunmuştur (134). Tedavi altına alınan çocuklarda ise ileriki yıllarda başka bir ruhsal bozukluğun eşlik etme riski ve akademik başarısızlık riski azalır (135). Bu nedenle DEHB tanısı konan bireylerin uygun tedavi ve klinik takiple izlenmesi önem taşımaktadır.

## ADRENOMEDULLİN

Adrenomedullinin hem dolaşımında bulunan bir hormon, hem de çeşitli biyolojik aktiviteleri olan lokal parakrin bir mediyatör olduğu kabul edilmektedir (136). Kalsitonin/Kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP)/amilin peptid ailesinden kabul edilen insan adrenomedullini karboksi terminalinde tirozin aminoasiti bulunan, 16 - 21. karbonları arasında disülfid bağları içeren, 52 aminoasitten oluşan peptid yapısında bir moleküldür (17). ADM prekürsörü 185 aminoasitten oluşan preadrenomedullin denilen bir moleküldür. Bu molekülden enzimatik yıkımla matür form oluşmaktadır (137-139). Onbirinci kromozomda yer alan ve dört ekson ve üç intron içeren bir gen tarafından kodlanmaktadır (140). Yarılanma ömrü 16 dakika olan ADM plazmada spesifik olarak adrenomedullin bağlayan protein-1 adı verilen bir protein tarafından taşınmaktadır. Bu protein kompleman faktör H olarak da tanımlanmıştır (141-143). Adrenomedullin düzeyi cinsiyet ve yaş grupları açısından anlamlı farklılık göstermemektedir (144). En yüksek doku konsantrasyonları adrenal medulla ve atriumdadır. Yaygınlığına bakıldığında Radioimmunoassay test (RIA) ile yapılan çalışmalarda adrenal medulla, feokromasitoma, atrium, ventrikül, aort, akciğer, böbrek, pankreas, ince bağırsak, karaciğer, dalak, korteks, tiroid gland ve plazmada bulunmuştur. Bu yüzden adrenomedullinin birçok dokuda salgılandığı ve yayıldığı düşünülmektedir (137,144,145). Tümör Nekrozis Faktörler (TNF- $\alpha$  ve  $\beta$ ), interlökin-1 ve lipopolisakkaritler gibi proinflamatuvar sitokinler, kortikosteroidler, tiroid hormonlar, anjiyotensin II (Ang II), aldosteron, noradrenalin, endotelin-1 ve atriyal natriüretik peptid gibi hormonlar, P maddesi, doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve bradikininler ADM üretim ve sekresyonunu güçlü bir şekilde stimüle etmektedirler. Fiziksel stimulanlar, ani stres ve gerilim ADM mesajcı ribonükleik asit (mRNA) ekspresyonunu arttırmaktadır. Hipoksi ve hipergliseminin de ADM sekresyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir. Adrenomedullinin en potent inhibitörleri fetal serum, tumor growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), vazoaktif intestinal peptid (VIP) ve trombindir. ADM ise norepinefrin, ang II ve aldosteronun etkilerini antagonize etmektedir (146-148). ADM CGRP reseptörlerine benzer plazma membran reseptörlerine bağlanmaktadır. En iyi bilinen CGRP/ADM reseptör kompleksi kalsitonin reseptör benzeri reseptör (CRLR)'dür (144,149). CRLR haricinde bu reseptörün fonksiyonel

olabilmesi için reseptör aktivite düzenleyen protein (RAMP) adı verilen bir proteine ihtiyacı bulunmaktadır (140). Adrenomedullinin sinyal iletiminde görevli diğer bir protein reseptör komponent protein (RCP)'dir. Böylece ADM ve CGRP'nin fonksiyonel reseptörlerinin CRLR, RAMP ve RCP olduğu kabul edilmektedir (138,150-152). Hedef hücrede primer ikincil haberci olarak siklik adenosin monofosfat (cAMP) yolağını kullanıyor olmasına rağmen başka sinyal ileti yollarının da olduğu tespit edilmiştir. Bunlar nitrik oksit (NO)/siklik guanozin monofosfat (cGMP) aktivasyonu, inozitol trifosfat aktivasyonu ve ATP duyarlı potasyum kanal aktivasyonudur (145,153-155). NO/cGMP yolağı üzerine etkisi sadece vazodilatatör etkiden değil aynı zamanda antiproliferatif, antimitotik, antiapoptotik aktivitesinden ve oksidatif stresi düşürücü etkisinden sorumludur (156). Adrenomedullin plazma membran enzimlerinden olan metalloproteinazlarla parçalanır. Spesifik reseptörler aracılığı ile de temel atılım organının akciğerler olduğu bilinmektedir (141,157).

Adrenomedullin birçok sistemde fizyolojik ve patofizyolojik olaylarla ilişkili görünmektedir (13,14,16,139,158).

ADM vasküler duvardan salınmakta ve vasküler kasılma ve kan basıncını düzenleyen otokrin ya da parakrin bir hormon gibi davranmakta olup (145) genel etkisi vazodilatasyondur (153). Kardiyovasküler sistemdeki karakteristik etkisi sistemik vasküler rezistansı düşürerek hipotansiyon yapması ve buna sekonder olarak kardiyak outputu ve nabzı arttırmasıdır (13). Adrenomedullin primer arteriyel hipertansiyonlu hastalarda, aterosklerozda, miyokard infarktüsü ve kalp yetmezliğinde normalden daha yüksek bulunmuştur (145).

Renal dokuda da adrenomedullinin lokal intrarenal olarak veya intravenöz (iv) uygulanması renal vazodilatasyona neden olarak böbrek kan akımını ve glomerüler filtrasyon hızını yükselterek idrar miktarını ve sodyum atılımını arttırmaktadır. Ayrıca çeşitli glomerülo nefrit tiplerinde, Bartter sendromunda, kronik böbrek yetmezliğinde plazma ADM konsantrasyonunun arttığı bilinmektedir (159-161).

Plazma ADM seviyesi aortada pulmoner arterden daha düşük tespit edildiği için, klirensinde başlıca yerin akciğerler olduğu düşünülmektedir (162).

Ayrıca adrenomedullinin gastrointestinal motor ve sekretuar fonksiyonları olduğu, mukozal lezyonları restore etme ve defans sistemlerinde rol aldığı

(144,163,164), bazal ve glikozla stimüle olan insülin sekresyonunu inhibe ettiği (158), adrenal kortekste aldosteron salınımını inhibe ettiği (165) bildirilmiştir.

Fetoplasental dokuda da saptanan adrenomedullinin fetal vasküler yapıyı düzenlediği ve amniotik sıvı ve sütte de bulunması nedeniyle maturasyon süreçlerinde ve yenidoğanın immünolojik korunmasında yardımcı olduğu düşünülmektedir (166,167).

ADM bağlayıcı protein ve reseptörleri beyinde de bulunmaktadır (16,144). Santral sinir sisteminden köken alan ADM sıvı elektrolit dengesini düzenleyen fizyolojik bir regülatördür (168). Hipofizde adrenokortikotropik hormonun inhibisyonunda rol oynar (169). Periferik hipotansif etkisinin tersine santral uygulandığında kan basıncı ve kalp hızını sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile arttırdığı ileri sürülmektedir (170). Adrenomedullinin santral nöroendokrin ve otonomik yolları aktive ederek hipotalamo-pituiter-adrenal aks (HPA) aktivitesini stimüle ettiği ortaya konmuştur (171). ADM tarafından sağlanan santral otonomik ve/veya nöroendokrin regülasyonda nöronal nitrik oksit de dâhil olduğu düşünülmektedir (172). Ayrıca kollateral dolaşımı arttırarak iskemik beyin hasarını önlemede rol aldığı ve fokal beyin iskemisinden sonra düzeylerindeki artışın endojen nöroprotektan olduğunu gösterdiği düşünülmektedir (144).

Yapılan çalışmalarda adrenomedullinin spinal reflekslerde nosiseptif bir modülatör olduğu, yüksek kognitif seviyelerde analjezik rolü olabileceği bildirilmiştir (173). Ayrıca ratlarda yapılan çalışmalarda ADM eksikliği oluşturulan ratlarda bozulmuş motor koordinasyon, hiperaktivite ve anksiyete belirtileri saptanmış olup, bu durumun adrenomedullinin santral sinir sisteminde nöroprotektif bir ürün olabileceğini gösterdiği düşünülmüştür (174).

## **NİTRİK OKSİT**

Nitrik oksit, insan vücudundaki hücrelerin çoğunda bulunan bir enzim ailesi tarafından sentezlenen bir gazdır. NO, L-arjinin'den nitrik oksit sentaz (NOS) enzim ailesinin katalize ettiği bir tepkimeyle üretilir (175). NOS ailesinin dört üyesi bulunmaktadır. Bunlar, nöronal NOS (nNOS ya da NOS1), indüklenebilir NOS (iNOS ya da NOS2), endotelial NOS (eNOS ya da NOS3) ve mitokondriyal NOS (mtNOS)'tur (176). NO sentezi, de novo sentezle olduğu kadar kalsiyum/kalmodulin

aktivasyonu ile de gerçekleşmektedir (177). Nitrik oksit sentaz sistemi NO için ana kaynaktır, ancak bazı özel durumlarda bu molekül başka mekanizmalarla da üretilmektedir. NO ksantin oksidaz yolu, hidrojen peroksit ve L-Argininden enzimatik olmayan bir yolla veya iskemik süreçlerde nitritin indirgenmesi ile üretilir (178,179).

Nitrik oksit tıpkı moleküler oksijen ve karbondioksit gibi hücre membranlarını kanallar ya da reseptörler olmadan geçebilen küçük hidrofobik bir moleküldür ve üretildiği yerden farklı noktalara gidebilir (180,181). Kısa yarılanma ömrüne sahip olan NO ekstraselüler alanda hızlı bir şekilde oksijen ve su ile etkileşir ve nitrat ve nitrit anyonlarına dönüşür (182-184).

Nitrik oksidin aktivitesi sitokinler ve sinyal faktörleri tarafından kontrol edilmektedir. NO diğer reaktif oksijen türleri ve diğer organik radikaller gibi, hızlıca hemoglobulin, myoglobulin, oksijen ya da süperoksitle etkileşebilen kararsız bir moleküldür (185). Birçok etkileşimi olabilen bu molekül hücre zararına sebep olabilen oksidatif redüktif reaksiyonlara girebilir ve sonucunda toksik ürünler (reaktif oksijen türleri) ortaya çıkabilir (180,186). NO ile süperoksit arasındaki reaksiyon - özellikle ciddi oksidatif stres varlığında- oldukça sitotoksik olan ve nöronal hasara da sebep olabilen peroksinitrit anyon oluşumuna yol açar. Fizyolojik şartlarda peroksinitritin yarılanma ömrü 1-2 saniyedir ve hızlıca birçok toksik ürüne indirgenir (187). Bunun dışında peroksinitrit bikarbonatla reaksiyona girip nitrozperoksikarbonat üreterek, protein nitrozilasyonunda, mitokondriyal solunum zinciri ve hücre metabolizmasında, adenozin difosfat ribotransferazlarının aktivasyonunda, NO aracılı antiproliferatif etkide ve mitojen aktive eden protein kinaz hücre içi haberleşmede kullanılır (188). Son zamanlarda nitrozatif stres terimi NO ve reaktif nitrojen türlerinin (çoğunlukla peroksinitrit ve nitrojen(III)oksit) yaptığı hücre zararını göstermek için kullanılmaktadır (189).

Buna karşın nitrik oksit, reaktif oksijen türevleri tarafından ve azot oksit ya da peroksinitrit gibi NO türevi oksidanlar tarafından oluşturulan oksidatif stresi azaltma özelliğine de sahiptir (190). Farklı bir bakış açısıyla nitrozatif stres antioksidan aktivitenin bir göstergesidir (180).

Nitrik oksidin hem direkt etkileri hem de indirekt etkileri bulunmaktadır. NO ve çözünebilir guanilat siklazın etkileşiminden ortaya çıkan cGMP, nitrik oksidin

birçok direkt etkisine aracılık etmektedir (191). Guanilat siklaz tarafından cGMP üretimi nitrik oksidin önemli bir sinyal iletim mekanizmasıdır. NO üretildiği hücrelerden difüze olarak hedef dokuda cGMP üretmek için guanilat siklazı aktive edebilir. cGMP de cGMP bağımlı kinazları aktive ederek hedef dokudaki birçok aktivite için hücre içi kalsiyum düzeylerini modüle eder (180,181).

Genel olarak etkilerine bakıldığında reaktif bir oksijen türevi olan NO hem apoptotik hem de antiapoptotik olarak bilinmektedir. Güncel yaygın görüşe göre de NO fizyolojik şartlarda antiapoptotik bir moleküldür. Ayrıca vazodilatasyonu indükler ve vasküler yapılarda düz kas hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ederek, iskemi ya da multienfarkt demanslardaki gibi aterojenik süreçlerden koruyucu bir rol de üstlenebilmektedir (186). Hem merkezi sinir sistemi hem de periferik sinir sisteminde nörotransmitter olarak da bilinmektedir (22). Sıklıkla atipik bir nörotransmitter olarak kabul edilmesine karşın ikincil mesajcı ya da hormon olarak sınıflanmasının daha uygun olduğu da belirtilmektedir (23,24). Santral sinir sisteminde NO üretimi kognitif fonksiyonlarla, nöronal transmisyonla, uyku kontrolü, sirkadyen ritm, sinaptik plastisitenin başlaması ve devamı, iştah, vücut ısısı ve noradrenalin, dopamin, glutamat ve GABA salınımının düzenlenmesi ile ilişkilidir (25,182,186,192). Dopamin nörotransmisyonu veya metabolizmasında rol oynadığı bildirilmiştir (193). Ayrıca immün sistemde bakteri ve virüsleri öldürmek için kullanılan bir toksin rolünü üstlenmektedir (177). Yüksek konsantrasyonlarda, nitrik oksit radikalının antimikrobiyal, antitümör ve sitotoksik etkinliği vardır. Düşük konsantrasyonları, kan akımını ve kan basıncını düzenleyen, nöronal sinyal iletimini ve nöroendokrin aktiviteye etkisi olan guanilat siklazı aktive eder. Ayrıca septik durumlar, artrit, vaskülit, bazı otoimmün hastalıklar, astım bronşiale, postiskemik reperfüzyon, esansiyel hipertansiyon ve epilepsi gibi bazı patolojik mekanizmalarda yer alır (185). Son yıllarda Bipolar Bozukluk, Otizm, Madde Kullanım Bozukluğu ve Şizofreni gibi birçok psikiyatrik bozukluğun patofizyolojisinde nitrik oksidin rolü olabileceği ileri sürülmektedir (19,20,26-28).

Bütünleştirici bir bakış açısıyla bakıldığında cGMP stimülasyonu ya da nitrozilasyon ile nöroprotektif bir ajan olan NO, sekonder oksidanların düzenlenmesi ya da mitokondriyal solunumun inhibisyonu yoluyla nöronal zarara aracılık edebilir (194).

## ADRENOMEDULLİN VE NİTRİK OKSİT ARASINDAKİ İLİŞKİ

Adrenomedullin ve nitrik oksit ilişkisi farklı dokularda karşımıza çıkmaktadır. ADM gen ekspresyonu ve inflamatuvar sitokinlerin de ADM gen ekspresyonunu stimüle etmeleri NO tarafından düzenlenir (195). NO, ADM reseptör aktivasyonunu sağlayarak ADM sinyal iletiminde rol oynar (196). Hattori ve arkadaşları adrenomedullinin nitrik oksit sentazı, dolayısı ile de NO düzeylerini arttırdığını göstermiştir (197). ADM, NO ile birlikte düzenleyici rol oynamaktadır. Adrenomedullinin intrakardiyak uygulamalarında ortaya çıkan koroner vazodilatasyonun endojen NO salınımı yoluyla olduğu (153), iskelet kasları arterlerinde uzun süren vazorelaksasyonu NO aracılığı ile gerçekleştirdiği (198), adrenomedullinin antiapoptotik etkisi (199) ve kardioprotektif etkisinin de NO-cGMP aracılığı ile düzenlendiği bilinmektedir (200).

ADM hipotalamik nöronlarda kalsiyuma bağımlı bir şekilde NO üretiminin stimülasyonunda yer alır (32,172).

Adrenomedullinin süperoksit üretiminin de azalmasına yardım ettiği, böylece nöronları iskemiden koruduğu ve bu etkinin yüksek NO düzeyleri ile olduğu gösterilmiştir (201).

İntraserebrovasküler ADM uygulanması paraventriküler nukleusta (PVN) nNOS pozitif nöronları aktive eder (171). Ek olarak PVN'ye ADM mikroenjeksiyonları ile indüklenen hipotansif etki, NO sentaz inhibisyonu ile engellenmektedir (202). NO-cGMP kaskadı da adrenomedullinin sempatik yanıtın sağlanmasında beyin sapında yer alan otonomik bir merkez olan rostral ventral medulladaki hipertansif etkilerini düzenler (203).

NO ve ADM HPA aksının regülasyonunda yer almaktadır. Adrenomedullinin santral nöroendokrin ve otonomik yolları aktive ederek HPA aksı aktivitesini stimüle ettiği ortaya konmuştur (171). Ayrıca yapılan çalışmalara göre hipotalamik NO periferdeki sempatik yanıtı azaltmaktadır (204). Santral adrenomedullinin HPA aksı ve sempatik sistem üzerindeki stimulatuar etkilerinin, hipofiz ve damarlar üzerindeki etkilerine zıt olması dikkate değerdir. Böylece ADM tarafından aktive edilen NO sistemi homeostazı kurmak için periferik inhibitör etkilerini dengeliyor olabilir (171). Sonuç olarak birçok dokuda karşımıza çıkan ADM ve NO arasında karşılıklı bir ilişki bulunmaktadır.



## GEREÇ VE YÖNTEM

### ÖRNEKLEM

#### Vaka grubu

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

#### Vaka Grubu İçin Dâhil Olma Kriterleri

1. 6-16 yaş arasında olması
2. Araştırmacının klinik değerlendirmesi, ÇDŞG-ŞY ve DSM-IV-TR tanı kriterlerine göre sadece DEHB tanı ölçütlerini karşılıyor olması
3. Son altı ay içinde herhangi bir psikotrop ilaç tedavisi almamış olması
4. Son bir hafta içinde enfeksiyon tablosu ve ilaç kullanım öyküsünün olmaması
5. Herhangi bir kronik bedensel rahatsızlığının olmaması
6. Çalışmaya katılım öncesinde ebeveynlerin ve hastanın kendisinin yazılı onam vermiş olması

#### Vaka Grubu İçin Dışlama Kriterleri

1. DEHB dışında herhangi bir Eksen-I tanısının ya da mental retardasyonun varlığı
2. Son altı ay içinde herhangi bir psikotrop ilaç tedavisi almış olması
3. Son bir hafta içinde enfeksiyon tablosu ve ilaç kullanım öyküsünün olması
4. Herhangi bir kronik bedensel rahatsızlığının olması

#### Kontrol grubu

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

### **Kontrol Grubu İçin Dâhil Olma Kriterleri**

1. 6-16 yaş arasında olması
2. Araştırmacının klinik değerlendirmesi, ÇDŞG-ŞY ve DSM-IV-TR tanı kriterlerine göre herhangi bir ruhsal bozukluğunun bulunmaması
3. Son altı ay içinde herhangi bir psikotrop ilaç tedavisi almamış olması
4. Son bir hafta içinde enfeksiyon tablosu ve ilaç kullanım öyküsünün olmaması
5. Herhangi bir kronik bedensel rahatsızlığının olmaması
6. Çalışmaya katılım öncesinde ebeveynlerin ve çocuğun kendisinin yazılı onam vermiş olması

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

1. Herhangi bir Eksen-I tanısının ya da mental retardasyonun varlığı
2. Son altı ay içinde herhangi bir psikotrop ilaç tedavisi almış olması
3. Son bir hafta içinde enfeksiyon tablosu ve ilaç kullanım öyküsünün olması
4. Herhangi bir kronik bedensel rahatsızlığının olması

### **YÖNTEM**

Araştırma, Mart 2013 ve Aralık 2013 tarihleri arasında, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yürütülmüştür.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne DEHB belirtileri ile başvuran hastalardan çalışmanın dâhil olma kriterlerini karşılayıp çalışmaya katılmayı kabul eden çocuk ve ergenler ile Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi epidemiyolojik alanından seçilmiş çocuk ve ergenler ebeveynleriyle birlikte klinik görüşme için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na davet edilmiştir. Bu aşamada tüm klinik görüşmeler, ÇDŞG-ŞY uygulaması konusunda eğitim almış olan araştırmacı tarafından sürdürülmüştür. Sosyodemografik veri formu yüz yüze görüşme tekniğiyle araştırmacı tarafından doldurulmuştur. Klinik görüşmede ÇDŞG-ŞY'ye göre yarı yapılandırılmış görüşme ve ÇDŞG-ŞY kapsamında yer almayan Mental Retardasyon ve Öğrenme

Bozuklukları gibi bozukluklar için DSM-IV-TR kriterleri kullanılarak tanılama yapılmıştır. Eş tanısı olan olgular vaka grubuna alınmamıştır. Klinik olarak Mental Retardasyon şüphesi olan olgulara WISC-R uygulanmış ve Mental Retardasyon tanısı alan olgular (iki olgu) çalışmaya dâhil edilmemiştir. ÇDŞG-ŞY uygulamasına ve DSM-IV-TR'ye dayalı klinik değerlendirmeye göre yalnızca DEHB tanısı alan çocuk ve ergenler vaka grubu olarak tanımlanmış, herhangi bir tanı almayanlar ise kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Ebeveynler tarafından doldurulan Connors Ana Baba Derecelendirme Ölçeği araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir.

Araştırmaya katılan tüm çocuk ve ergenler ile aileleri Helsinki Deklarasyonu'na uygun olacak şekilde çalışma hakkında bilgilendirilip, hem ebeveynlerden hem de çocuk ve ergenlerden yazılı onam alınmıştır. Araştırma öncesi Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25.12.2012 tarih ve 07 sayılı onam alınmış ve araştırma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

## **GEREÇLER**

### **Sosyodemografik Veri Formu**

Olguların sosyodemografik verilerinin toplanması amacıyla tarafımızca düzenlenmiş olan bilgi formudur. Çalışmaya alınan çocuk ve ergenler ile anne-babalarına yüz yüze görüşme tekniğiyle uygulanmıştır. Form aracılığıyla çocuğa ve aileye ait sosyodemografik verilerin elde edilmesi amaçlanmıştır.

### **Connors Ana Baba Derecelendirme Ölçeği Kısa Form (CADÖ-48) (Connors' Parent Rating Scale-Short form)**

Toplam 48 maddeden oluşan bir ölçektir. Öğrenme Sorunu Faktörü altında 6, Hiperaktivite Faktörü altında 4, karşıt gelme faktörünü tarayan 5, Davranım Sorunu Faktörünü tarayan 12, Kaygı Sorunu Faktörünü tarayan 8, Psikosomatik Sorun Faktörünü tarayan 5 madde bulunmaktadır. CADÖ Türkçe uyarlama çalışması Dereboy ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. 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 (205,206).

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

Çocuk ve ergenlerin geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini saptama amacıyla Kaufman ve arkadaşları tarafından geliştirilen yarı yapılandırılmış bir tanı görüşmesidir ve Kaufman ve arkadaşları geçerli ve güvenilir bir tanı ölçeği olduğunu bildirmişlerdir (207). Anne-baba ve çocuğun kendisiyle görüşme yoluyla uygulanır; ergenlerle çalışılıyorsa önce ergenin kendisiyle görüşülür ve en sonunda tüm kaynaklardan alınan bilgiler doğrultusunda değerlendirme yapılır. Kaynaklardan elde edilen bilgiler arasında uyumsuzluk varsa klinisyen kendi klinik yargısını kullanır.

Temel olarak DSM-III-R ve DSM-IV tanı ölçütlerine dayanmakta olup, uygulanırken şu bölümlerin tamamlanması gerekir:

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

2. Tanı Amaçlı Tarama Görüşmesi: Bu kısımda ÇDŞG-ŞY’de yer alan başlıca tanıların temel belirtileri taranmaktadır. Her bir belirtiyi değerlendirmek için belli tarayıcı sorular ve değerlendirme ölçütlerinin yanı sıra her bir tanı için o bozukluğun atlama (dışlama) ölçütleri bulunmaktadır. Eğer herhangi bir bozukluk dışlanamamışsa tarama görüşmesi tamamlandıktan sonra uygun ekler uygulanmalıdır.

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

4. Tanı Ekleri: ÇDŞG-ŞY’de “Duygulanım Bozuklukları”, “Psikotik Bozukluklar”, “Anksiyete Bozuklukları”, “Davranış Bozuklukları”, “Madde Kötüye

Kullanımı ve Diğer Bozukluklar” olmak üzere beş tanı eki yer almaktadır. Her bir tanı için DSM-III-R ve DSM-IV tanı ölçütleri verilmiştir.

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

6. Çocuklar için Genel Değerlendirme Ölçeği: Bu bölümde çocuğun işlevselliği değerlendirilir.

ÇDŞG-ŞY Türkçe çeviri ve geri çevirisi, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Gökler ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (208).

### **Biyokimyasal Değerlendirme**

Adrenomedullin ve nitrik oksit ölçümü için tüm olgulardan, 10 ml venöz kan alınmıştır. Biyokimya tüplerine alınan kanlar hızla laboratuvara gönderilerek oda sıcaklığında 30 dakika bekletilmiştir. Ardından 1000 devir hızında 15 dakika santrifüj edilmiş ve serumları 2-3 kısım halinde eppendorf tüplerine pipetlenmiştir. Örnekler analiz gününe kadar -20°C’de derin dondurucuda saklanmıştır. Tüm örnekler tek seferde çalışılmıştır.

Kısa yarılanma ömrüne sahip olan nitrik oksit ekstraselüler alanda hızlı bir şekilde oksijen ve su ile etkileşir ve nitrat ve nitrit anyonlarına dönüşür (182-184). Bu nedenle nitrit ve nitrat, NO sentezinin göstergesi olarak kabul edilir. Araştırmamızda kullanılan kit ile total nitrat/nitrit düzeyleri iki basamaklı bir yöntemle ölçülmektedir. İlk basamakta nitrat redüktaz kullanılarak nitrat nitrite çevrilmektedir. İkinci basamakta kullanılan Griess reaktifi de nitritin koyu mor renkli nitrojen bileşiklerine çevrilmesini sağlamaktadır. Nitrojen kromoforlarının miktarı örnekteki nitrik oksit miktarını yansıtmaktadır (209).

Biovision markalı kitle yapılan NO çalışmasında öncelikle toplanan bütün örnekler oda sıcaklığına (18-26°C) getirilmiştir. Standart ve örnekleri de hazırlandıktan sonra plakta bulunan kuyucuklara konulmaya başlanmıştır. Ardından prospektüste anlatılan adımlar izlenerek toplanan serumların nitrat konsantrasyonlarına göre renklendirilmesi sağlanmıştır. Renk oluşumu gözlemlendikten

sonra 540 nanometrede (nm) Kayto RT-2100c Microplate Reader kullanılarak kuyucukların absorbans değerleri okunmuş ve sonuçların çıktısı alınmıştır. Bulunan serum absorbans değerleri ve standart absorbans değerleri kullanılarak, konsantrasyonları hesaplanmıştır. Bulunan değerler nanomol/mikrolitre (nmol/ $\mu$ l) biriminde olup, yazınla uyumlu olması açısından değerler mikromol/litre ( $\mu$ mol/l) birimine çevrilmiştir.

CUSABIO markalı kitle yapılan ADM çalışmasında da örnekler ve standartlar oda ısına getirildikten sonra prospektüse uyularak çalışılmış ve yine Kayto RT-2100c Microplate Reader kullanılarak 450 nm dalga boyunda absorbans değerleri ölçülmüş, ardından konsantrasyonları hesaplanmıştır. Bulunan değerler pikogram/mililitre (pg/ml) birimindedir.

### **Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi**

İstatistiksel değerlendirmeler“SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0” paket programında yapılmıştır. Elde edilen sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığını test etmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmış, değerlendirilen sürekli değişkenlerin normal dağılım göstermemesi nedeniyle gruplar arası karşılaştırmalarında non-parametrik testler kullanılmıştır. Vaka ve kontrollerin yaş, eğitim süreleri ve ebeveyn eğitim süreleri Mann-Whitney U (MWU) testi ile karşılaştırılmıştır. Vaka ve kontrollerin cinsiyet dağılımı, ebeveyn eğitim düzeyleri, ebeveynlerin çalışıp çalışmadığı ve aile yapısı gibi kategorik nitelikteki sosyodemografik verilerin karşılaştırılması ki-kare ( $\chi^2$ ) testi ile yapılmıştır. 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. Vaka ve kontrol grubunun CADÖ-48 alt ölçek puanları, serum adrenomedullin ve nitrik oksit düzeyleri MWU testi ile karşılaştırılmıştır. Cinsiyetler arasında serum adrenomedullin ve nitrik oksit düzeyleri MWU testi ile karşılaştırılmış, yine bu düzeylerin yaşla ilişkisinin incelenmesi için Spearman Korelasyon testi uygulanmıştır. Vaka ve kontrol grubunun CADÖ-48 alt ölçek puanlarının serum adrenomedullin ve nitrik oksit düzeyleri ile ilişkisi Spearman Korelasyon testi ile gösterilmiştir. Serum

adrenomedullin ve nitrik oksit düzeylerinin vaka ve kontrol grubunda birbirleri ile ilişkisini ortaya koymak için de Spearman Korelasyon testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi (p) 0.05 olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışma grubu 6-16 yaş aralığında 30 DEHB tanılı ve 30 sağlıklı bireyden oluşmaktadır.

### SOSYODEMOGRAFİK VERİLER

#### Yaş

Çalışmaya alınan tüm çocukların yaş ortalaması  $9.91 \pm 2.75$  (6-16) yıldır. Vaka grubunun yaş ortalaması  $9.30 \pm 2.57$  (6-15) yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise  $10.53 \pm 2.82$  (7-16) yıl olarak bulunmuştur. Vaka grubu ile kontrol grubu arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo-1).

Tablo-1. Vaka ve kontrol grubundaki çocukların yaş verileri

|              | <b>Vaka<br/>Ortanca<br/>(aralık)</b> | <b>Kontrol<br/>Ortanca<br/>(aralık)</b> | <b>Toplam<br/>Ortanca<br/>(aralık)</b> |
|--------------|--------------------------------------|---|--|
| <b>Yaş</b>   | 8.5<br>(7.00-11.25)                  | 10.0<br>(8.00-12.25)                    | 9.0<br>(8.00-12.00)                    |
| $z = -1.830$ | $MWU = 327.5$                        | $p = 0.067$                             |  |

Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

#### Cinsiyet

Çalışmaya alınan tüm çocukların %23.3'ü ( $n=14$ ) kız ve %76.7'si ( $n=46$ ) erkektir. Vaka grubunun %20.0'ı ( $n=6$ ) kız, %80.0'ı ( $n=24$ ) erkek, kontrol grubunun %26.7'si ( $n=8$ ) kız, %73.3'ü ( $n=22$ ) erkektir. Vaka grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p > 0.05$ ) (Tablo-2). Çalışmaya alınan tüm çocuklarda kızların erkeklere oranı 1/3.28 dir. Vaka grubunda bu oran 1/4 iken, kontrol grubunda ise 1/2.75 olarak bulgulanmıştır.



Tablo-2. Vaka ve kontrol grubundaki çocukların cinsiyetleri

|   | Vaka |      | Kontrol |      | Toplam |      |
|---|------|------|---------|------|--------|------|
|   | n    | %    | n       | %    | n      | %    |
| <b>Cinsiyet</b>                             |      |      |         |      |        |      |
| Erkek                                       | 24   | 80.0 | 22      | 73.3 | 46     | 76.7 |
| Kız   | 6    | 20.0 | 8       | 26.7 | 14     | 23.3 |
| Toplam                                      | 30   | 100  | 30      | 100  | 60     | 100  |
| $\chi^2$ Yates=0.093      SD=1      p=0.760 |      |      |         |      |        |      |

$\chi^2$  testi, Yates süreklilik düzeltmesi yapılmıştır.

### Eğitim Süresi

Çalışmadaki tüm çocukların eğitim süresi ortalaması 4.25±2.82 (1-10) yıldır. Vaka grubunun eğitim süresi ortalaması 3.50±2.55 (1-10) yıl, kontrol grubunun eğitim süresi ortalaması 5.00±2.91 (1-10) yıldır. Vaka grubunun kontrol grubuna göre daha kısa eğitim süresine sahip olduğu tespit edilmiştir (p<0.05) (Tablo-3).

Tablo-3. Vaka ve kontrol grubundaki çocukların eğitim süreleri

|                                      | Vaka<br>Ortanca<br>(aralık) | Kontrol<br>Ortanca<br>(aralık) | Toplam<br>Ortanca<br>(aralık) |
|--------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| <b>Çocuk<br/>Eğitim<br/>Süresi</b>   | 2.5<br>(2.0-6.0)            | 5.0<br>(2.0-7.0)               | 3.0<br>(2.0-6.0)              |
| z=-2.095      MWU=310.0      p=0.036 |                             |                                |                               |

Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

### Anne ve Babaların Eğitim Süresi ve Düzeyi

Çalışmaya dahil edilen tüm çocukların annelerinin eğitim süresi ortalaması 10.05±4.29 (5-17) yıl iken, vaka grubunda 8.80±4.03 (5-15) yıl ve kontrol grubunda 11.30±4.24 (5-17) yıl olarak bulunmuştur (p<0.05) (Tablo-4).

Çalışmaya alınan tüm çocukların babalarının eğitim süresi ortalaması 10.95±3.98 (5-17) yıl iken vaka grubunda 9.90±3.84 (5-17) yıl ve kontrol grubunda 12.00±3.91 (5-17) yıl olarak bulunmuştur. Vaka ile kontrol grubu arasında baba eğitim süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0.05) (Tablo-4).

Tablo-4. Vaka ve kontrol grubundaki anne-babaların eğitim süreleri

|                           | <b>Vaka<br/>Ortanca<br/>(aralık)</b> | <b>Kontrol<br/>Ortanca<br/>(aralık)</b> | <b>Toplam<br/>Ortanca<br/>(aralık)</b> |
|---------------------------|--------------------------------------|---|--|
| <b>Anne Eğitim Süresi</b> | 8.0<br>(5.0-11.0)                    | 11.0<br>(8.0-15.0)                      | 11.0<br>(5.0-15.0)                     |
| $z=-2.322$                | MWU=299.0                            | <b>p=0.020</b>                          |  |
| <b>Baba Eğitim Süresi</b> | 11.0<br>(5.0-12.0)                   | 15.0<br>(10.25-15.0)                    | 11.0<br>(8.0-15.0)                     |
| $z=-2.101$                | MWU=313.5                            | <b>p=0.036</b>                          |  |

Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Çalışmaya alınan çocukların annelerinin % 33.3'ü (n=20) ilkokul mezunu, %11.7'si (n=7) ortaokul mezunu, %21.7'si (n=13) lise mezunu, %33.3'ü (n=20) üniversite mezunudur. Vaka grubundaki çocukların annelerinin %46.7'si (n=14) ilkokul mezunu, %6.7'si (n=2) ortaokul mezunu, %26.7'si (n=8) lise mezunu, %20.0'ı (n=6) üniversite mezunudur. Kontrol grubundaki çocukların annelerinin %20.0'ı (n=6) ilkokul mezunu, %16.7'si (n=5) ortaokul mezunu, %16.7'si (n=5) lise mezunu, %46.7'si (n=14) üniversite mezunudur. Vaka ve kontrol grubundaki çocukların annelerinin eğitim düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p>0.05$ ) (Tablo-5).

Çalışma grubundaki çocukların babalarının %21.7'si (n=13) ilkokul mezunu, %11.7'si (n=7) ortaokul mezunu, %28.3'ü (n=17) lise mezunu, %38.3'ü (n=23) üniversite mezunudur. Vaka grubundaki çocukların babalarının %26.7'si (n=8) ilkokul mezunu, %16.7'si (n=5) ortaokul mezunu, %33.3'ü (n=10) lise mezunu, %23.3'ü (n=7) üniversite mezunudur. Kontrol grubundaki çocukların babalarının %16.7'si (n=5) ilkokul mezunu, % 6.7'si (n=2) ortaokul mezunu, %23.3'ü (n=7) lise mezunu, %53.3'ü (n=16) üniversite mezunudur. Vaka ve kontrol grubundaki çocukların babalarının eğitim düzeyi arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo-5).

Tablo-5. Vaka ve kontrol grubundaki anne-babaların eğitim düzeyleri

|   | Vaka |      | Kontrol |      | Toplam |      |
|---|------|------|---------|------|--------|------|
|   | n    | %    | n       | %    | n      | %    |
| <b>Anne Eğitimi</b>                         |      |      |         |      |        |      |
| İlk-Orta                                    | 16   | 53.3 | 11      | 36.7 | 27     | 45   |
| Lise-<br>Üniversite                         | 14   | 46.7 | 19      | 63.3 | 33     | 55   |
| Toplam                                      | 30   | 100  | 30      | 100  | 60     | 100  |
| $\chi^2$ Yates=1.077      SD=1      p=0.299 |      |      |         |      |        |      |
| <b>Baba Eğitimi</b>                         |      |      |         |      |        |      |
| İlk-Orta                                    | 13   | 43.3 | 7       | 23.3 | 20     | 33.3 |
| Lise-<br>Üniversite                         | 17   | 56.7 | 23      | 76.7 | 40     | 66.7 |
| Toplam                                      | 30   | 100  | 30      | 100  | 60     | 100  |
| $\chi^2$ Yates=1.875      SD=1      p=0.171 |      |      |         |      |        |      |

$\chi^2$  testi, Yates süreklilik düzeltmesi yapılmıştır.

### Anne ve Babaların Mesleki Durumu

Çalışmaya dâhil edilen tüm çocukların annelerinin iş durumuna bakıldığında %58.3'ünün (n=35) çalıştığı, %41.7'sinin (n=25) çalışmadığı belirlenmiştir. Vaka grubundaki çocukların annelerinin %43.3'ünün (n=13) çalıştığı, %56.7'sinin (n=17) çalışmadığı, kontrol grubundaki çocukların annelerinin %73.3'ünün (n=22) çalıştığı, %26.7'sinin (n=8) çalışmadığı saptanmıştır. Vaka grubundaki çocukların annelerinin çalışma oranı kontrol grubundaki çocukların annelerinden düşüktür (p<0.05) (Tablo-6).

Çalışmaya katılan tüm çocukların babalarının iş durumuna bakıldığında %96.7'sinin (n=58) çalıştığı, %3.3'ünün (n=2) çalışmadığı belirlenmiştir. Vaka grubundaki çocukların babalarının %93.3'ünün (n=28) çalıştığı, %6.7'sinin (n=2) çalışmadığı, kontrol grubundaki çocukların babalarının tamamının çalıştığı (n=30) saptanmıştır. Vaka grubu ile kontrol grubundaki çocukların babalarının çalışma durumları açısından fark saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo-6).

Tablo-6. Anne ve babaların mesleki durumu

|   | Vaka |      | Kontrol |      | Toplam |      |
|---|------|------|---------|------|--------|------|
|   | n    | %    | n       | %    | n      | %    |
| <b>*Anne Mesleki Durum</b>                    |      |      |         |      |        |      |
| Çalışıyor                                     | 13   | 43.3 | 22      | 73.3 | 35     | 58.3 |
| Çalışmıyor                                    | 17   | 56.7 | 8       | 26.7 | 25     | 41.7 |
| Toplam  | 30   | 100  | 30      | 100  | 60     | 100  |
| $\chi^2$ Yates=4.389      SD=1 <b>p=0.036</b> |      |      |         |      |        |      |
| <b>**Baba Mesleki Durum</b>                   |      |      |         |      |        |      |
| Çalışıyor                                     | 28   | 93.3 | 30      | 100  | 58     | 96.7 |
| Çalışmıyor                                    | 2    | 6.7  | 0       | 0    | 2      | 3.3  |
| Toplam  | 30   | 100  | 30      | 100  | 60     | 100  |
| p=0.492                                       |      |      |         |      |        |      |

\* $\chi^2$  testi, Yates süreklilik düzeltmesi yapılmıştır.

\*\*Fisher's Exact testi yapılmıştır.

### Aile Yapısı

Tüm ebeveynlerin medeni durumu değerlendirildiğinde %91.7'sinin (n=55) evli olduğu, %8.3'ünün (n=5) boşanmış ya da ayrılmış olduğu tespit edilmiştir. Vaka grubunda %10.0 (n=3) ebeveynin boşandığı/ayrı yaşadığı, %90.0'mının (n=27) evli olduğu, kontrol grubunda ise %6.7 (n=2) ebeveynin boşandığı/ayrı yaşadığı, %93.3'ünün (n=28) evli olduğu bulunmuştur. Vaka grubu ile kontrol grubu arasında ebeveynlerin medeni durumu açısından fark yoktur (p=1.000) (Tablo-7).

Tablo-7. Aile yapısı

|                    | Vaka |      | Kontrol |      | Toplam |      |
|--------------------|------|------|---------|------|--------|------|
|                    | n    | %    | n       | %    | n      | %    |
| <b>Aile Yapısı</b> |      |      |         |      |        |      |
| Bütün              | 27   | 90.0 | 28      | 93.3 | 55     | 91.7 |
| Parçalanmış        | 3    | 10.0 | 2       | 6.7  | 5      | 8.3  |
| Toplam             | 30   | 100  | 30      | 100  | 60     | 100  |
| p=1.000            |      |      |         |      |        |      |

Fisher's Exact testi yapılmıştır.

## CONNERS ANA BABA DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ-KISA FORM İLE ELDE EDİLEN VERİLER

Connors Ana Baba Derecelendirme Ölçeği-Kısa Form ile elde edilen veriler Tablo-8’de özetlenmiştir.

Çalışmaya katılan tüm çocukların Connors Ana Baba Derecelendirme Ölçeği Ataklık/Hiperaktivite alt ölçeği puanları ortalaması  $4.76\pm 3.85$  (0-12) puan bulunmuştur. Vaka grubunun CADÖ-48 Ataklık/Hiperaktivite alt ölçeği puanları ortalaması  $7.76\pm 2.90$  (0-12) puan, kontrol grubunun CADÖ-48 Ataklık/Hiperaktivite alt ölçeği puanları ortalaması  $1.76\pm 1.79$  (0-5) puan olarak bulunmuştur. Vaka grubunun CADÖ-48 Ataklık/Hiperaktivite alt ölçeği puanları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p<0.001$ ).

Çalışmaya katılan tüm çocukların Connors Ana Baba Derecelendirme Ölçeği Öğrenme Sorunu alt ölçeği puanları ortalaması  $4.20\pm 2.89$  (0-11) puan bulunmuştur. Vaka grubunun CADÖ-48 Öğrenme Sorunu alt ölçeği puanları ortalaması  $6.63\pm 1.65$  (4-11) puan, kontrol grubunun CADÖ-48 Öğrenme Sorunu alt ölçeği puanları ortalaması  $1.76\pm 1.45$  (0-5) puan olarak bulunmuştur. Vaka grubu ile kontrol grubunun CADÖ-48 Öğrenme Sorunu alt ölçeği puanlarına bakıldığında vaka grubunun puanlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu anlaşılmaktadır ( $p<0.001$ ).

Çalışmaya alınan tüm çocukların Connors Ana Baba Derecelendirme Ölçeği Karşıt Gelme Bozukluğu alt ölçeği puanları ortalaması  $1.56\pm 1.78$  (0-6) puan bulunmuştur. Vaka grubunun CADÖ-48 Karşıt Gelme Bozukluğu alt ölçeği puanları ortalaması  $2.30\pm 1.96$  (0-6) puan, kontrol grubunun CADÖ-48 Karşıt Gelme Bozukluğu alt ölçeği puanları ortalaması  $0.83\pm 1.23$  (0-4) puan olarak bulunmuştur. Vaka grubu ile kontrol grubunun CADÖ-48 Karşıt Gelme Bozukluğu alt ölçeği puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiş ve vaka grubunun puanları kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.05$ ).

Çalışmaya alınan tüm çocukların Connors Ana Baba Derecelendirme Ölçeği Davranım Sorunu alt ölçeği puanları ortalaması  $3.71\pm 3.75$  (0-15) puan bulunmuştur. Vaka grubunun CADÖ-48 davranım sorunu alt ölçeği puanları ortalaması  $5.70\pm 3.97$  (0-15) puan, kontrol grubunun CADÖ-48 davranım sorunu alt ölçeği puanları ortalaması  $1.73\pm 2.16$  (0-7) puan olarak bulunmuştur. Vaka grubunun CADÖ-48

davranım sorunu alt ölçeği puanları kontrol grubunun puanlarına göre istatistiksel olarak daha yüksektir ( $p<0.001$ ).

Tablo-8. Vaka ve kontrol grubunda CADÖ-48 puanları

|   | <b>Vaka<br/>Ortanca (aralık)</b> | <b>Kontrol<br/>Ortanca (aralık)</b> | <b>Toplam<br/>Ortanca (aralık)</b> |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| <b>CADÖ-48<br/>Ataklık/<br/>Hiperaktivite</b>       | 8.0<br>(6.75-10.0)               | 1.5<br>(0.0-3.0)                    | 4.5<br>(1.0-8.0)                   |
| $z=-5.873$ MWU=56.0 <b><math>p&lt;0.001</math></b>  |                                  |                                     |                                    |
| <b>CADÖ-48<br/>Öğrenme Sorunu</b>                   | 6.5<br>(5.75-8.0)                | 1.5<br>(0.75-3.0)                   | 4.0<br>(1.25-6.75)                 |
| $z=-6.549$ MWU=9.5 <b><math>p&lt;0.001</math></b>   |                                  |                                     |                                    |
| <b>CADÖ-48<br/>Karşıt Gelme<br/>Bozukluğu</b>       | 1.5<br>(1.0-4.0)                 | 0.0<br>(0.0-1.0)                    | 1.0<br>(0.0-3.0)                   |
| $z=-3.256$ MWU=238.5 <b><math>p=0.001</math></b>    |                                  |                                     |                                    |
| <b>CADÖ-48<br/>Davranım Sorunu</b>                  | 4.0<br>(3.0-9.0)                 | 1.0<br>(0.0-3.0)                    | 3.0<br>(0.25-6.0)                  |
| $z=-4.422$ MWU=154.5 <b><math>p&lt;0.001</math></b> |                                  |                                     |                                    |
| <b>CADÖ-48<br/>Psikosomatik</b>                     | 1.0<br>(0.0-1.0)                 | 1.0<br>(0.0-1.0)                    | 1.0<br>(0.0-1.0)                   |
| $z=-0.246$ MWU=434.5 $p=0.805$                      |                                  |                                     |                                    |
| <b>CADÖ-48<br/>Kaygı</b>                            | 3.0<br>(1.75-4.0)                | 3.5<br>(2.0-4.0)                    | 3.0<br>(2.0-4.0)                   |
| $z=-0.766$ MWU=399.0 $p=0.444$                      |                                  |                                     |                                    |

Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Çalışmaya alınan tüm çocukların Connors Ana Baba Derecelendirme Ölçeği Psikosomatik alt ölçeği puanları ortalaması  $0.90\pm 1.06$  (0-4) puan bulunmuştur. Vaka grubunun CADÖ-48 Psikosomatik alt ölçeği puanları ortalaması  $0.93\pm 1.08$  (0-3) puan, kontrol grubunun CADÖ-48 Psikosomatik alt ölçeği puanları ortalaması  $0.86\pm 1.07$  (0-4) puan olarak bulunmuştur. Vaka grubu ile kontrol grubunun CADÖ-48 Psikosomatik alt ölçeği puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ( $p>0.05$ ).

Çalışmaya alınan tüm çocukların Connors Ana Baba Derecelendirme Ölçeği Kaygı alt ölçeği puanları ortalaması  $2.96\pm 1.65$  (0-7) puan bulunmuştur. Vaka grubunun CADÖ-48 Kaygı alt ölçeği puanları ortalaması  $2.80\pm 1.62$  (0-6) puan, kontrol grubunun CADÖ-48 Kaygı alt ölçeği puanları ortalaması  $3.13\pm 1.69$  (0-7)

puan olarak bulunmuştur. Vaka grubu ile kontrol grubunun CADÖ-48 Kaygı alt ölçeği puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ( $p>0.05$ ).

### **VAKA GRUBUNUN KLİNİK ÖZELLİKLERİ**

Vaka grubunun tanı dağılımı %20.0(n=6) DEHB-dikkatsizliğin önde geldiği tip, %6.7 (n=2) DEHB-hiperaktivite ve impulsivitenin önde geldiği tip, %73.3 (n=22) DEHB-bileşik tip olarak bulunmuştur (Tablo-9).

Tablo-9. Vaka grubunun klinik özellikleri

|  | Vaka |      |
|--|------|------|
|  | n    | %    |
| <b>Alt tipler</b>  |      |      |
| Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Dikkatsizliğin Önde Geldiği Tip                  | 6    | 20   |
| Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Hiperaktivite ve İmpulsivitenin Önde Geldiği Tip | 2    | 6.7  |
| Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Bileşik Tip                                      | 22   | 73.3 |
| Toplam   | 30   | 100  |

### **SERUM ADRENOMEDULLİN VE NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİNİN CİNSİYET VE YAŞLA İLİŞKİSİ**

Çalışmaya katılan çocukların serum adrenomedullin düzeyleri cinsiyetlere göre değerlendirilmiştir. Ortalama adrenomedullin düzeyi erkeklerde  $0.789\pm 0.572$  (0.135-3.183) pg/ml, kızlarda  $0.940\pm 0.485$  (0.229-1.649) pg/ml olarak bulunmuştur. Buna göre erkekler ve kızlar arasında serum adrenomedullin düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo-10). Serum nitrik oksit düzeyleri cinsiyetlere göre değerlendirildiğinde, erkeklerde ortalama nitrik oksit düzeyi  $25.20\pm 23.35$  (4.52-123.70)  $\mu\text{mol/L}$ , kızlarda ortalama nitrik oksit düzeyi  $25.82\pm 20.08$  (11.65-83.36)  $\mu\text{mol/L}$  olarak bulunmuştur. Buna göre erkekler ve kızlar arasında serum nitrik oksit düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo-10).

Tablo-10. Erkekler ve kızlarda serum adrenomedullin ve nitrik oksit düzeyleri

|   | <b>Erkek<br/>Ortanca<br/>(aralık)</b> | <b>Kız<br/>Ortanca<br/>(aralık)</b> | <b>Toplam<br/>Ortanca<br/>(aralık)</b> |
|---|---------------------------------------|-------------------------------------|--|
| <b>Serum<br/>adrenomedullin<br/>(pg/ml)</b> | 0.584<br>(0.452-0.935)                | 0.895<br>(0.606-1.480)              | 0.667<br>(0.459-1.045)                 |
| z=-1.433      MWU=240.0      p=0.152        |                                       |                                     |  |
| <b>Serum nitrik<br/>oksit (µmol/L)</b>      | 19.11<br>(11.27-30.61)                | 18.93<br>(12.77-32.15)              | 19.11<br>(12.68-30.33)                 |
| z=-0.210      MWU=310.0      p=0.834        |                                       |                                     |  |

Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Çalışmaya katılan çocukların yaşları ile serum adrenomedullin ve nitrik oksit düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir (p>0.05) (Tablo-11).

Tablo-11. Yaş ile serum adrenomedullin ve nitrik oksit düzeylerinin ilişkisi

|            |          | <b>Serum<br/>adrenomedullin</b> | <b>Serum<br/>nitrik oksit</b> |
|------------|----------|---------------------------------|-------------------------------|
| <b>Yaş</b> | <b>r</b> | 0.108                           | -0,024                        |
|            | <b>p</b> | 0.410                           | 0.854                         |

Sperman korelasyon testi uygulanmıştır.

r=korelasyon katsayısı

## **SERUM ADRENOMEDULLİN DÜZEYLERİ**

Çalışmaya alınan tüm çocukların serum adrenomedullin düzeyleri araştırılmış ve karşılaştırılmıştır. Çalışmaya katılan tüm çocukların serum adrenomedullin düzeyleri ortalaması 0,824±0,553 (0.135-3.183) pg/ml, vaka grubunun serum adrenomedullin düzeyleri ortalaması 0,514±0,239 (0.135-1.127) pg/ml, kontrol grubunun serum adrenomedullin düzeyleri ortalaması 1,135±0,604 (0.378-3.183) pg/ml olarak bulunmuştur. Vaka grubunun serum adrenomedullin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p<0,001) (Tablo-12).



## SERUM NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİ

Çalışmaya katılan tüm çocukların serum nitrik oksit düzeyleri ortalaması  $25.35 \pm 22.47$  (4.52-123.70)  $\mu\text{mol/L}$ , vaka grubunun serum nitrik oksit düzeyleri ortalaması  $15.20 \pm 7.69$  (4.52-32.83)  $\mu\text{mol/L}$ , kontrol grubunun serum nitrik oksit düzeyleri ortalaması  $35.50 \pm 27.47$  (7.99-123.70)  $\mu\text{mol/L}$  olarak bulunmuştur. Vaka grubunun serum nitrik oksit düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p < 0,001$ ) (Tablo-12).

Tablo-12. Vaka ve kontrol grubunda serum adrenomedullin ve nitrik oksit düzeyleri

|  | <b>Vaka<br/>Ortanca (aralık)</b> | <b>Kontrol<br/>Ortanca (aralık)</b> | <b>Toplam<br/>Ortanca (aralık)</b> |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Serum<br/>adrenomedullin<br/>(pg/ml)</b>                  | 0.482<br>(0.307-0.609)           | 0.967<br>(0.698-1.508)              | 0.667<br>(0.459-1.045)             |
| $z = -4.864$   | MWU=121.0                        | <b><math>p &lt; 0.001</math></b>    |                                    |
| <b>Serum nitrik<br/>oksit (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b> | 13.77<br>(9.24-21.35)            | 25.47<br>(18.55-40.55)              | 19.11<br>(12.68-30.33)             |
| $z = -4.140$   | MWU=170.0                        | <b><math>p &lt; 0.001</math></b>    |                                    |

Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

## SERUM ADRENOMEDULLİN VE NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİ İLE CADÖ-48 ALT ÖLÇEK PUANLARININ İLİŞKİSİ

Çalışmaya dâhil olan tüm çocukların serum adrenomedullin düzeyleri ile Connors Ana Baba Derecelendirme Ölçeği Ataklık-Hiperaktivite, Öğrenim Sorunu, Karşıt Gelme Bozukluğu, Davranım Sorunu, Psikosomatik ve Kaygı alt ölçekleri puanlarının ilişkisi Tablo-13’de gösterilmiştir.

Serum adrenomedullin düzeyleri ile CADÖ-48 Ataklık/Hiperaktivite ve öğrenme sorunu alt ölçek puanları arasında ters yönlü, orta derecede korelasyon vardır ( $p < 0,001$ ). Serum adrenomedullin düzeyleri ile CADÖ-48 karşıt gelme bozukluğu ve davranım sorunu alt ölçek puanları arasında ters yönlü, zayıf korelasyon olduğu belirlenmiştir (sırasıyla  $p < 0,01$  ve  $p < 0,001$ ). Serum adrenomedullin düzeyleri ile CADÖ-48 psikosomatik ve kaygı alt ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktur ( $p > 0.05$ ).

Tablo-13. Serum adrenomedullin ve nitrik oksit düzeylerinin CADÖ-48 alt ölçek puanlarıyla ilişkisi

|                                       |          | Serum adrenomedullin | Serum nitrik oksit |
|---------------------------------------|----------|----------------------|--------------------|
| <b>CADÖ-48 Ataklık Hiperaktivite</b>  | <b>r</b> | -0.578               | -0.425             |
|                                       | <b>p</b> | <b>&lt;0.001</b>     | <b>0.001</b>       |
| <b>CADÖ-48 Öğrenme Sorunu</b>         | <b>r</b> | -0.498               | -0.417             |
|                                       | <b>p</b> | <b>&lt;0.001</b>     | <b>0.001</b>       |
| <b>CADÖ-48 Karşıt Gelme Bozukluğu</b> | <b>r</b> | -0.381               | -0.177             |
|                                       | <b>p</b> | <b>0.003</b>         | 0.176              |
| <b>CADÖ-48 Davranım Sorunu</b>        | <b>r</b> | -0.475               | -0.268             |
|                                       | <b>p</b> | <b>&lt;0.001</b>     | <b>0.038</b>       |
| <b>CADÖ-48 Psikosomatik</b>           | <b>r</b> | -0.133               | -0.198             |
|                                       | <b>p</b> | 0.313                | 0.130              |
| <b>CADÖ-48 Kaygı</b>                  | <b>r</b> | 0.100                | -0.101             |
|                                       | <b>p</b> | 0.446                | 0.442              |

Spearman korelasyon testi  
r=korelasyon katsayısı

Çalışmaya dâhil olan tüm çocukların serum nitrik oksit düzeyleri ile Conners Ana Baba Derecelendirme Ölçeği Ataklık-Hiperaktivite, Öğrenim Sorunu, Karşıt Gelme Bozukluğu, Davranım Sorunu, Psikosomatik ve Kaygı alt ölçekleri puanlarının ilişkisi Tablo-13’de gösterilmiştir.

Serum nitrik oksit düzeyleri ile CADÖ-48 Ataklık/Hiperaktivite, öğrenme sorunu ve davranım sorunu alt ölçek puanları arasında ters yönlü, zayıf korelasyon vardır ( $p<0.001$ ) (sırasıyla  $p=0.01$ ,  $p=0.01$  ve  $p<0.05$ ). Serum nitrik oksit düzeyleri ile CADÖ-48 karşıt gelme bozukluğu, psikosomatik ve kaygı alt ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktur ( $p>0.05$ ).

Serum adrenomedullin ve nitrik oksit düzeyleri ile CADÖ-48 alt ölçek puanları arasındaki ilişki vaka grubu ve kontrol grubunda ayrı ayrı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo-14 ve Tablo-15).

Tablo-14. Vaka grubunda Serum adrenomedullin ve nitrik oksit düzeylerinin CADÖ-48 alt ölçek puanlarıyla ilişkisi

|                                       |          | <b>Serum adrenomedullin</b> | <b>Serum nitrik oksit</b> |
|---------------------------------------|----------|-----------------------------|---------------------------|
| <b>CADÖ-48 Ataklık Hiperaktivite</b>  | <b>r</b> | -0.114                      | -0.023                    |
|                                       | <b>p</b> | 0.547                       | 0.904                     |
| <b>CADÖ-48 Öğrenme Sorunu</b>         | <b>r</b> | 0.179                       | 0.135                     |
|                                       | <b>p</b> | 0.344                       | 0.476                     |
| <b>CADÖ-48 Karşıt Gelme Bozukluğu</b> | <b>r</b> | -0.136                      | 0.105                     |
|                                       | <b>p</b> | 0.473                       | 0.581                     |
| <b>CADÖ-48 Davranım Sorunu</b>        | <b>r</b> | -0.160                      | 0.033                     |
|                                       | <b>p</b> | 0.398                       | 0.864                     |
| <b>CADÖ-48 Psikosomatik</b>           | <b>r</b> | -0.161                      | -0.294                    |
|                                       | <b>p</b> | 0.394                       | 0.115                     |
| <b>CADÖ-48 Kaygı</b>                  | <b>r</b> | -0.061                      | -0.105                    |
|                                       | <b>p</b> | 0.750                       | 0.580                     |

Spearman korelasyon testi  
r=korelasyon katsayısı

Tablo-15. Kontrol grubunda Serum adrenomedullin ve nitrik oksit düzeylerinin CADÖ-48 alt ölçek puanlarıyla ilişkisi

|                                       |          | Serum adrenomedullin | Serum nitrik oksit |
|---------------------------------------|----------|----------------------|--------------------|
| <b>CADÖ-48 Ataklık Hiperaktivite</b>  | <b>r</b> | -0.129               | 0.015              |
|                                       | <b>p</b> | 0.497                | 0.939              |
| <b>CADÖ-48 Öğrenme Sorunu</b>         | <b>r</b> | 0.004                | 0.102              |
|                                       | <b>p</b> | 0.985                | 0.591              |
| <b>CADÖ-48 Karşıt Gelme Bozukluğu</b> | <b>r</b> | -0.201               | 0.198              |
|                                       | <b>p</b> | 0.288                | 0.295              |
| <b>CADÖ-48 Davranım Sorunu</b>        | <b>r</b> | -0.200               | 0.207              |
|                                       | <b>p</b> | 0.288                | 0.273              |
| <b>CADÖ-48 Psikosomatik</b>           | <b>r</b> | -0.178               | -0.101             |
|                                       | <b>p</b> | 0.347                | 0.594              |
| <b>CADÖ-48 Kaygı</b>                  | <b>r</b> | 0.077                | -0.190             |
|                                       | <b>p</b> | 0.686                | 0.314              |

Spearman korelasyon testi  
r=korelasyon katsayısı

### ADRENOMEDULLİN VE NİTRİK OKSİT ARASINDAKİ İLİŞKİ

Çalışmaya katılan tüm çocukların serum adrenomedullin ve nitrik oksit düzeyleri arasında pozitif zayıf korelasyon saptanmıştır ( $p < 0.05$ ) (Tablo-16).

Tablo-16. Serum adrenomedullin ve nitrik oksit düzeyleri arasındaki ilişki

|                           |          | Serum adrenomedullin |
|---------------------------|----------|----------------------|
| <b>Serum nitrik oksit</b> | <b>r</b> | 0.377                |
|                           | <b>p</b> | <b>0.003</b>         |

Spearman korelasyon testi  
r=korelasyon katsayısı

Vaka grubundaki çocukların serum adrenomedullin ve nitrik oksit düzeyleri arasında pozitif zayıf korelasyon varken ( $p < 0.05$ ); kontrol grubundaki çocukların serum adrenomedullin ve nitrik oksit düzeyleri arasında ise ters yönlü zayıf korelasyon bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) (Tablo 17 ve Tablo-18).

Tablo-17. Vaka grubunda serum adrenomedullin ve nitrik oksit düzeyleri arasındaki ilişki

|                               |          | <b>Serum<br/>adrenomedullin</b> |
|-------------------------------|----------|---------------------------------|
| <b>Serum<br/>nitrik oksit</b> | <b>r</b> | 0.429                           |
|                               | <b>p</b> | <b>0.018</b>                    |

Spearman korelasyon testi  
r=korelasyon katsayısı

Tablo-18. Kontrol grubunda serum adrenomedullin ve nitrik oksit düzeyleri arasındaki ilişki

|                               |          | <b>Serum<br/>adrenomedullin</b> |
|-------------------------------|----------|---------------------------------|
| <b>Serum<br/>nitrik oksit</b> | <b>r</b> | -0.366                          |
|                               | <b>p</b> | <b>0.047</b>                    |

Spearman korelasyon testi  
r=korelasyon katsayısı

## TARTIŞMA

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu dünya genelinde prevalans oranı %5.29 olan, sıklıkla erişkinlikte de devam eden, finansal, psikososyal, akademik ve mesleki birçok sorunla ilişkili olabilen multifaktöriyel ve klinik olarak heterojen bir bozukluktur (38,210,211). Bu denli önemli olmasına ve çalışmalara sıkça konu olmasına rağmen DEHB'nin etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılmamıştır (212). DEHB etyolojisinin net bir şekilde ortaya konması önem arz etmektedir, böylece erken prenatal tanı, koruyucu önlemler ve çevresel nedenlerin kontrolü gibi yaklaşımlar DEHB tedavisi için yararlı olabilir (10). Çalışmamızda Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda Mart 2013 ve Aralık 2013 tarihleri arasında, başka herhangi bir tıbbi veya psikiyatrik tanıları olmayan, 6-16 yaş aralığında 30 DEHB tanılı ve tamamen sağlıklı 30 gönüllü bireyden oluşan gruplarda serum adrenomedullin ve nitrik oksit düzeyleri ve bu düzeylerin birbiri ile ilişkisi araştırılmıştır. Araştırmamızın sonuçları DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde serum adrenomedullin ve serum nitrik oksit düzeylerinin sağlıklı gönüllülere göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu ortaya koymaktadır.

Araştırmamıza dâhil edilen çocuklar 6-16 yaş aralığındadır. Tanısal değerlendirmede kullanılan Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi – Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (ÇDŞG-ŞY)'nin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 6-16 yaş aralığındaki çocuk ve ergenlerde yapılmıştır (208). Bu yaş grubunun seçilmesinin bir diğer nedeni de zihinsel çaba gerektiren faaliyetler sebebiyle dikkat eksikliği ve hiperaktivite belirtilerinin okul döneminde ön plana çıkması ve kliniğe daha sık bu dönemde başvurulmasıdır (115, 118).

Serum adrenomedullin ve nitrik oksit düzeylerinin diğer psikiyatrik bozukluklarda arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (19-21). Çalışmamıza serum ADM ve NO düzeylerini etkileyebileceği için eş tanısı olan bireyler alınmamıştır. Ayrıca serum ADM ve NO düzeylerinin kronik hastalıklar, enfeksiyon ve ilaç kullanımı gibi durumlardan da etkilendiği bilinmektedir (213-216). Bu nedenle çalışmamızda karıştırıcı faktörler olarak yer almaması için son bir hafta

içinde enfeksiyon tablosu olan, ilaç kullanım öyküsü olan ve kronik rahatsızlığı olan bireyler araştırmaya alınmamıştır.

Çalışmaya alınan çocukların yaş ortalamalarına bakıldığında, vaka grubunun yaş ortalamasının  $9.30 \pm 2.57$  (6-15) yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise  $10.53 \pm 2.82$  (7-16) yıl olarak bulunduğu; vaka ve kontrol grubu arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadığı görülmektedir ( $p > 0.05$ ). Grupların yaş ortalamalarının okul dönemine tekabül etmesi DEHB belirtilerinin okul döneminde ön plana çıkması nedeni ile önem arz etmektedir (115,118). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da çocuk ve ergen psikiyatrisi kliniğine başvuran DEHB tanılı hastaların yaş ortalamasının  $9.00 \pm 1.98$  olduğu ve bu çocukların en sık 6-11 yaş aralığında olduğu belirtilmektedir (217). Pineda ve arkadaşlarının yaptığı epidemiyolojik bir araştırmada yaşları 4 ila 17 arasında değişen çocuklar arasında DEHB semptomlarının en sık 6-11 yaş grubu arasında bildirildiği belirtilmiştir (218). Çalışmamızdaki çocukların ortalama yaşları da bu çalışmalarda bulunan ortalamalarla uyumlu saptanmıştır.

Çalışmamızda vaka ve kontrol grupları arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık olmamakla birlikte ( $p > 0.05$ ), gruplara bakıldığında cinsiyet dağılımında farklılıklar görülmektedir. Vaka grubunda kız/erkek oranı 1/4, kontrol grubunda kız/erkek oranı 1/2.75 olarak bulunmuştur. Yazına bakıldığında da vaka grubumuzda olduğu gibi DEHB’de erkek hastaların oranının daha fazla olduğu (2:1 ile 10:1 oranlarında) bildirilmektedir (114). Okul çağı çocuklarında kliniğe başvuran olgularda erkek/kız oranı 9/1 iken, toplum temelli çalışmalarda bu oranın 2/1-3/1 aralığında olduğu belirtilmektedir. Kızlar daha sık olarak dikkatsizliğin önde geldiği tip DEHB belirtileri sergiledikleri ve erkek bireylere göre daha az eşlik eden yıkıcı davranış bozukluğu belirtileri gösterdikleri için kliniğe başvuruları da daha az olmaktadır (123). Erkek ve kız cinsiyetler arasında çalıştığımız biyokimyasal parametreler açısından fark olmadığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Bu nedenle çalışmamızdaki gruplarda erkek oranının fazla olması çalışılan biyokimyasal parametreler açısından önem arz etmemektedir (144,219,220).

Çalışmamızdaki vaka grubunun eğitim süresi ortalaması  $3.50 \pm 2.55$  (1-10) yıl, kontrol grubunun eğitim süresi ortalaması  $5.00 \pm 2.91$  (1-10) yıl olarak tespit

edilmiştir. Vaka grubunun kontrol grubuna göre daha kısa eğitim süresine sahip olduğu anlaşılmıştır ( $p<0.05$ ). Bunun nedeni istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrol grubundaki çocukların yaşlarının vaka grubuna göre daha büyük olması olabilir. Bu bulgumuz ayrıca DEHB tanılı olguların ilköğretime daha geç başlatılmış ya da sene tekrarı yapmış olabileceğini de düşündürmekle birlikte, araştırmamızda bu bilgiler sorgulanmadığı için kesin bir kanıya varmak mümkün olmamıştır.

Vaka grubundaki çocukların anneleri arasında ilkokul mezunu olanlar ( $n=14$ , %46.7), kontrol grubundaki çocukların anneleri arasında ise üniversite mezunu olanlar ( $n=14$ , %46.7) çoğunluktadır. Yine vaka grubundaki çocukların babaları arasında lise mezunu olanların ( $n=10$ , %33.3) kontrol grubundaki çocukların babaları arasında ise üniversite mezunu olanların ( $n=16$ , %53.3) çoğunlukta olduğu görülmektedir. Tamamlanan eğitim düzeyi açısından iki grubun ebeveynleri arasında anlamlı farklılık bulunmasa da toplam eğitim süreleri açısından farklılık olduğu görülmektedir. Annelerin eğitim süresi ortalamaları vaka grubunda  $8.80\pm 4.03$  (5-15) yıl ve kontrol grubunda  $11.30\pm 4.24$  (5-17) yıl olarak bulunmuştur. Babaların eğitim süresi ortalamasına bakıldığında ise vaka grubunda  $9.90\pm 3.84$  (5-17) yıl ve kontrol grubunda  $12.00\pm 3.91$  (5-17) yıl olarak bulunmuştur. Buna göre vaka grubundaki çocukların anne ve babalarının eğitim süreleri kontrol grubundaki çocukların anne ve babalarının eğitim sürelerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Yazında düşük anne ve baba eğitim sürelerinin çocuklardaki DEHB riski ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (221).

Mesleki durum açısından bakıldığında vaka grubundaki çocukların annelerinin %43.3'ünün ( $n=13$ ) çalıştığı, %56.7'sinin ( $n=17$ ) çalışmadığı ve/veya emekli olduğu, kontrol grubundaki çocukların annelerinin %73.3'ünün ( $n=22$ ) çalıştığı, %26.7'sinin ( $n=8$ ) çalışmadığı ve/veya emekli olduğu saptanmıştır. Vaka grubundaki çocukların annelerinin çalışma oranı kontrol grubundaki çocukların annelerine göre anlamlı ölçüde düşük saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Babalarının iş durumuna bakıldığında ise vaka grubundaki çocukların babalarının %93.3'ünün ( $n=28$ ) çalıştığı, %6.7'sinin ( $n=2$ ) çalışmadığı ve/veya emekli olduğu, kontrol grubundaki çocukların babalarının tamamının çalıştığı ( $n=30$ ) saptanmıştır. Vaka grubu ile kontrol grubundaki çocukların babalarının çalışma durumları açısından fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Yapılan çalışmalarda düşük sosyoekonomik düzeyin DEHB riski ile ilişkili olduğu



ile ilişkili kanıtlara rastlanmaktadır (222,223). Bizim araştırmamızda da vaka grubunda daha az çalışan ebeveyn bulunması vaka grubundaki ailelerin daha düşük sosyoekonomik profile sahip olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, araştırmamız kapsamında ailelerin gelirlerine dair bilgiler sorgulanmadığından kesin bir yargıya varabilmek mümkün olmamıştır.

Çalışmaya katılan çocuklarda parçalanmış aileye sahip olanların oranı düşüktür. Vaka grubunda bu oranın %10.0 (n=3), kontrol grubunda ise %6.7 (n=2) olduğu görülmektedir. Vaka grubu ile kontrol grubu arasında ebeveynlerin medeni durumu açısından fark saptanmamıştır (p=1.000). Boşanmış ebeveyne sahip çocukların davranış bozukluğu, sosyal ilişkilerde sorunlar ve akademik başarısızlık gibi sorunlar için artmış riske sahip olduğu bilinmektedir (224). Ayrıca DEHB tanılı çocuğa sahip olmanın da, ebeveynlerin birbirleriyle olan ilişkilerini bozduğu ve boşanma oranlarını arttırdığı ile ilgili çalışmalar da bulunmaktadır (225,226). Ancak çalışmamızda iki grup arasında fark belirlenmemiş, bu durumun olgu sayısının azlığıyla ilgili olabileceği düşünülmüştür.

Araştırmamızda çocukların ruhsal tanıları ÇDŞG-ŞY görüşmesi ve DSM-IV-TR tanı ölçütleri göz önüne alınarak belirlenmiş, davranış sorunlarını değerlendirme amacıyla Connors Ana Baba Derecelendirme Ölçeği Kısa Form uygulanmıştır. Connors Derecelendirme Ölçekleri kısa, uygulaması ve puanlaması kolay olmaları nedeniyle dünyada davranış sorunlarını değerlendirmede yaygın olarak kullanılan araçlardandır (206). Connors Derecelendirme Ölçekleri çocuklardaki sorunlu davranışların saptanmasında genel bir tarama aracı olarak, tanıyı netleştirmek için yardımcı araç olarak ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde ölçüm aracı olarak kullanılabilir (227).

Çalışmamızdaki tüm ebeveynlerin doldurmuş olduğu CADÖ-48 sonuçları değerlendirildiğinde, Ataklık-Hiperaktivite, Öğrenme Sorunu, Karşıt Gelme Bozukluğu, Davranım Sorunu kategorilerinde vaka grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmış (p<0.05), Psikosomatik ve Kaygı kategorilerinde ise vaka ve kontrol grubu arasında fark bulunmamıştır (p>0.05).

DEHB tanılı vaka grubunda Ataklık-Hiperaktivite ve Öğrenme Sorunu puanlarının bozukluğu olmayan kontrollere göre daha yüksek saptanmış olması

beklenen bir bulgudur. Vaka grubuna Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu ve Davranım Bozukluğu komorbiditesi olan olgular alınmamış olsa da, DEHB tanılı çocuklarda Karşıt Gelme Bozukluğu ve Davranım Sorunu puanlarının da sağlıklı kontrollerden yüksek olduğu dikkati çekmektedir. İzlem çalışmalarında DEHB tanılı çocukların erişkin yaşlarda daha sık antisosyal aktivite gösterdiği bildirilmiş, buna göre bu çocukların sağlıklı bireylere göre daha fazla davranış bozukluğu riski taşıdıkları gösterilmiştir (133,228). Vaka grubundaki çocuklarda Karşıt Gelme Bozukluğu ve Davranım Bozukluğu puanlarının kontrollere göre yüksek saptanması DEHB tanısının getirmiş olduğu bu risk ve eşikaltı semptom varlığıyla ilişkili olabilir.

Vaka grubunun %73.3'ünü DEHB-bileşik tip, %20'sini (n=6) DEHB-dikkatsizliğin önde geldiği tip, %6.7'sini (n=2) DEHB-hiperaktivite ve impulsivitenin önde geldiği tip oluşturmaktadır. Okul çağındaki çocuk ve ergenlerde yürütmüş olduğumuz çalışmamızda en düşük oranda saptanmış olan hiperaktivite ve impulsivitenin önde geldiği tip, genelde küçük yaş grubunda daha sık bildirilmektedir (229,230). Okul öncesi dönemde DEHB-hiperaktivite ve impulsivitenin önde geldiği tip olarak tanılanan çocukların çoğunda okul çağında dikkatsizlik semptomlarının da eklendiği, böylelikle bu yaştan itibaren DEHB-bileşik tip olarak tanı aldıkları için okul çağında DEHB-hiperaktivite ve impulsivitenin önde geldiği tip sıklığının azaldığı öne sürülmüştür (231). DEHB prevalansının araştırıldığı 39 çalışmanın gözden geçirildiği bir çalışmada, alt tiplerin belirlendiği araştırmaların çoğunda en sık saptanan alt tipin dikkatsizliğin önde geldiği tip olduğu, ikinci sıklıkta bileşik tip ve en az görülen tipin hiperaktivite ve impulsivitenin önde geldiği tip olduğu belirtilmiştir. Dikkatsizliğin önde geldiği tipin daha sık saptandığı bu araştırmaların bizim araştırmamızdan en temel farkı toplum temelli araştırmalar olmalarıdır (232). Bizim araştırmamızın ise kliniğe başvuran olgularda yürütülmüş olmasının bu farklılığı kısmen açıklayabileceği düşünülmektedir. Alt tip dağılımındaki farklılığın diğer bir nedeni de kültürel farklılıklar olabilir. Normal veya anormal davranışın ne olup olmadığının tanımlanması, hangi düzeyde ise bir sorun ya da bozukluk özelliği kazandığı kültürle yakından ilişkilidir (233). Nitekim bizim ülkemizde yapılmış olan toplum temelli

prevalans araştırmaları çoğunlukla hiperaktivite ve impulsivitenin önde geldiği tip ya da bileşik tipin daha sık görüldüğünü ortaya koymaktadır (42-44).

Çalışmamızdaki biyokimyasal parametrelerin cinsiyetle ilişkisine bakıldığında ortalama adrenomedullin düzeyi erkeklerde  $0.789\pm 0.572$  (0.135-3.183) pg/ml, kızlarda  $0.940\pm 0.485$  (0.229-1.649) pg/ml olarak saptanmıştır. Buna göre erkekler ve kızlar arasında serum adrenomedullin düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktur ( $p>0,05$ ). Çalışmaya katılan çocukların yaşları ile serum adrenomedullin düzeyleri arasında da anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Testosteronun, dolayısı ile erkek cinsiyette olmanın ADM mRNA ekspresyonu üzerine etkisinin olduğu ile ilgili veriler bulunmaktadır (234). Bununla birlikte ADM düzeyinin cinsiyet ve yaş grupları açısından anlamlı farklılık göstermediği bilinmektedir (144,220). Bu yönden bu bulgumuz yazınla uyumlu olarak nitelendirilmiştir.

Serum nitrik oksit düzeyleri cinsiyetlere göre değerlendirildiğinde, erkeklerde ortalama nitrik oksit düzeyi  $25.20\pm 23.35$  (4.52-123.70)  $\mu\text{mol/L}$ , kızlarda ortalama nitrik oksit düzeyi  $25.82\pm 20.08$  (11.65-83.36)  $\mu\text{mol/L}$  olarak bulunmuş, erkekler ve kızlar arasında serum nitrik oksit düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Çalışmaya katılan çocukların yaşları ile serum nitrik oksit düzeyleri arasında da anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Erişkinlerle yapılan çalışmalarda nitrik oksit düzeyleri üzerine yaş ve cinsiyetin etkileri ile ilgili farklı sonuçlara ulaşan çalışmalar bulunmaktadır (235,236). Kawakatsu ve arkadaşlarının erişkinlerle yaptığı bir çalışmada nitrik oksidin erkek vakalarda yaşlanmayla birlikte arttığı, kadın vakalarda menopoza evresine kadar azalma eğiliminde olduğu, ancak daha sonra artışın gözlemlendiği bildirilmiştir (237). Çocuk ve ergen yaş grubuna bakıldığında nitrik oksit düzeylerinde kız ve erkek cinsiyet arasında anlamlı fark olmadığı; yaş açısından da, neonatal dönemde en yüksek düzeyde olduğu, ancak dört yaştan sonra düzeyinin neredeyse sabit kaldığı bildirilmiştir (219). Çalışmamızdaki nitrik oksit düzeylerinin de cinsiyet ve yaşla ilişkisi yazınla uyumlu bulunmuştur.

DEHB'nin etyopatogenezinde genetik, nörobiyolojik ve çevresel faktörlerin üzerinde durulmaktadır (7,9-11). Hücre patofizyolojisi, nörotransmitterler ve nöral sistemler üzerine ise görece daha az odaklanılmıştır (7). DEHB hastalarında, bazı biyokimyasal parametreleri değerlendirerek hastalığın etyopatogenezindeki etkilerini

incelemek amacıyla yapılan bu araştırma sonucunda vaka grubunun serum adrenomedullin düzeyleri ortalaması  $0.514 \pm 0.239$  (0.135-1.127) pg/ml, kontrol grubunun serum adrenomedullin düzeyleri ortalaması  $1.135 \pm 0.604$  (0.378-3.183) pg/ml olarak tespit edilmiş; vaka grubunun serum adrenomedullin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Yine vaka grubunun serum nitrik oksit düzeyleri ortalaması  $15.20 \pm 7.69$  (4.52-32.83)  $\mu\text{mol/L}$ , kontrol grubunun serum nitrik oksit düzeyleri ortalaması  $35.50 \pm 27.47$  (7.99-123.70)  $\mu\text{mol/L}$  olarak bulunmuş, vaka grubunun serum nitrik oksit düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Nitrik oksit ve adrenomedullin arasındaki ilişkiye bakıldığında çalışmaya katılan tüm çocukların serum adrenomedullin ve nitrik oksit düzeyleri arasında pozitif zayıf korelasyon tespit edilmiştir ( $p < 0.05$ ). Vaka grubundaki çocukların serum adrenomedullin ve nitrik oksit düzeyleri arasında pozitif zayıf korelasyon saptanmışken ( $p < 0.05$ ); kontrol grubundaki çocukların serum adrenomedullin ve nitrik oksit düzeyleri arasında ise ters yönlü zayıf korelasyon bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

Serbest radikaller vücutta normal metabolik işleyiş sırasında ortaya çıkarlar ve organizmanın yaşamının devamı için bu radikallerin kaldırılması gerekmektedir. Bu yüzden vücutta oksidan ve antioksidan sistemler denge halindedir. Düzenli işleyen antioksidan savunma sistemi oksidatif strese karşı koruyucudur (238,239).

Psikiyatrik bozukluklarda oksidatif metabolizmayı araştıran ve çeşitli dengesizlikler olduğunu gösteren çok sayıda yayın mevcuttur. Genetik etkenler ve çevresel risk faktörleri oksidatif stresi arttırabildiğinden, DEHB tanılı hastalarda da oksidatif stres araştırılmıştır. Joseph ve arkadaşları metaanaliz çalışmalarında DEHB'de bozulmuş bir oksidatif denge olabileceğini ve bu konuda ileri araştırmaların yapılması gerektiğini bildirmişlerdir (240). DEHB tanılı hastalarda oksidatif stresin artmış olduğunu gösteren araştırmalar olduğu gibi (30,31,241-243), bu bulguyu desteklemeyen çalışmalar da bulunmaktadır (244,245). DEHB tanılı hastalarda nitrik oksit seviyelerinin yüksek olduğunu (29,30), nitrik oksidin l- arjininden sentezlenmesini sağlayan nitrik oksit sentaz enzim aktivitesinin artmış (31), glutatyon peroksidaz enzim aktivitesinin ise azalmış olduğunu (30) gösteren ve oksidatif metabolizmadaki değişikliklerin DEHB etyopatogenezinde rolü olabileceğini ileri süren çalışmaların (31) yanısıra, nitrik oksit (245), malondialdehit

(MDA) ve DNA hasarını gösteren bir oksidan olan serum 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin düzeylerini kontrollere göre düşük bulan çalışmalar da bulunmaktadır (244). Tedaviden yola çıkan çalışmalarda Omega-3 yağ asitleri (özellikle eikosapentaenik asitin yüksek dozlarını içeren formlar[EPA]), piknogenol ve N-asetilsistein gibi antioksidan özellikli bileşiklerin DEHB tedavisinde kullanılması (246-248) ve bu tedavilerin DEHB semptomlarında yararlı bulunması oksidatif stresin etkisi için dolaylı kanıtlar sunsa da oksidatif stres ve DEHB konusundaki çalışmalarda çelişkili sonuçlar devam etmektedir.

Yazında DEHB'de nitrik oksit düzeylerinin araştırıldığı çalışmalar olmakla birlikte serum adrenomedullin düzeylerinin araştırıldığı çalışmaya rastlanılmamıştır. Oksidatif stresin etkisini gösteren diğer çalışmaların aksine çalışmamızda nitrik oksit ve nitrik oksit modulatorü olan adrenomedullin DEHB tanılı hastalarda kontrollere göre daha düşük düzeyde saptanmıştır. Diğer psikiyatrik hastalıklarla adrenomedullin arasındaki ilişki birçok çalışmada araştırılmıştır. Yaşları 2 ila 12 arasında değişen Otistik Bozukluk tanılı bireylerle yapılan bir çalışmada serum ADM ve NO düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada adrenomedullinin tek başına ya da modüle ettiği NO ile birlikte Otizm'in patofizyolojisinde yer alabileceği bildirilmiştir (21). Savaş ve arkadaşlarının 2002 yılında yapmış olduğu bir çalışmada Bipolar Bozukluk tanılı erişkin bireylerde serum ADM düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve NO ile ADM arasında ilişki saptanmış, adrenomedullinin tek başına veya NO ile birlikte Bipolar Bozukluğun patofizyolojisi, semptomatolojisi ve prognozunda rolü olabileceği ileri sürülmüştür (19). Şizofreni tanılı erişkin hastalarda yapılan bir çalışmada adrenomedullinin kontrollere göre daha yüksek bulunduğu bildirilmiş, ancak NO ile aralarında ilişki saptanmamıştır (20). Bu iki çalışmadaki olgular bizim araştırmamızdan farklı olarak erişkin yaş grubundadır ve her iki çalışmada da bireyler psikofarmakolojik tedavi almaktadır. Tanı farklılığı dışında, oksidatif strese maruziyetin yaşla artması ve hastaların ilaç tedavisi alıyor olmaları bu çalışmalardaki sonuçları etkilemiş olabilir. Bizim çalışmamızda ise ilk kez DEHB tanısı alan, herhangi bir tıbbi ya da psikiyatrik hastalık eşlik etmeyen ve hiçbir medikal tedavi almayan bir vaka grubunun seçilmiş olması ile oksidatif stres parametrelerini etkileyebilecek olası durumların dışlanması hedeflenmiştir.

Erişkin yaştaki, herhangi bir tedavi almayan ilk epizod Depresif Bozukluk tanılı hastalarda da serum adrenomedullin düzeyleri kontrollerden yüksek saptanmış; psikomotor retardasyonu olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiş, bulunan yüksek değerlerin oksidatif stresle ve nöroprotektif süreçlerle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (249). İn vivo ve in vitro çalışmalarda adrenomedullinin oksidatif stresten koruyucu bir rol üstlendiği belirtilmiştir (201,250). Deneysel çalışmalarda fokal iskemi ve beyin hasarı modellerinde ADM düzeylerinin artmış olduğu ve nöral yapıları oksidatif stresten koruyucu bir etki gösterdiği ortaya konmuştur. Adrenomedullinin bu nöroprotektan etkinliğini serebral apoptozisi inhibe etmesi ve anjiogenez/arteriogenezi arttırması yoluyla gerçekleştirdiği bildirilmektedir (201,251). Bizim araştırmamızda ortaya konan ADM düzeyindeki düşüklük, bu bireylerde oksidatif strese karşı koruyucu mekanizmaların yeterli çalışmadığını, nöral yapıların yeterli düzeyde oksidatif stresten korunamadığını gösteriyor olabilir.

Adrenomedullin santral sinir sisteminde nörohormon, nöromodulator ya da nörotransmitter gibi davranabilmektedir (139). Hayvan deneylerinde iskemik modellerde oksidatif stresi engellemesinin yanı sıra inflamasyonu da baskılayarak beyin fonksiyonlarını koruduğu bildirilmiş, böylece endojen bir nöroprotektan olduğu gösterilmiştir (201,252,253). Ayrıca ratlarda yapılan bir çalışmada ADM eksikliği oluşturulan ratlarda bozulmuş motor koordinasyon, hiperaktivite ve anksiyete belirtileri saptanmış, hipoksiye daha duyarlı oldukları belirlenmiş, bunun da adrenomedullinin santral sinir sistemindeki nöroprotektif etkisine işaret ettiği ileri sürülmüştür (174). Çalışmamızda saptanan düşük serum düzeyleri nedeniyle adrenomedullinin yeterli nöroprotektan etkinlik sağlayamaması DEHB etyopatogenezinde olası mekanizmalardan biri olabilir.

Birçok fonksiyonel görüntüleme çalışması DEHB tanılı olguların total serebral, frontal, temporal ve serebellar alanlarında hipoperfüzyon saptamıştır. Prefrontal bölgede metilfenidat tedavisinden sonra perfüzyonda saptanan artış DEHB ve serebral perfüzyon arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır (88,91). Adrenomedullinin tüm vücutta olduğu gibi beyin damarlarında da vazodilatasyona sebep olduğu, ayrıca serebral arteriyogenezi ve anjiyogenezi arttırdığı bilinmektedir (139,153,251). Serebral iskemide de beyin homeostazını korumak amacıyla düzeyi artarak

kollateral dolaşımı ve kanlanmayı sağlamaktadır (144,252). Ladoux ve Frelin de rat deneylerinde ADM mRNA ekspresyonunun serebral arterlerin oklüzyonu ile indüklendiğini göstermişlerdir (254). Adrenomedullinin bu fizyolojik fonksiyonları göz önünde bulundurulduğunda, DEHB tanılı olgularda saptanmış olduğumuz düşük ADM düzeylerinin, daha önce görüntüleme çalışmaları ile ortaya konmuş olan hipoperfüzyonla ilişkili olması olasıdır. ADM düzeyleri ve DEHB'deki hipoperfüzyon arasındaki bu olası ilişkinin nörogörüntüleme çalışmaları ile araştırılması gerekmektedir.

Hipotalamo-pitüiter-adrenal aks nöropsikiyatride en çok araştırılan sistemlerden biridir ve birçok araştırmacı glukokortikoidin dikkat, öğrenme ve hafıza gibi işlevlerde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. DEHB hastalarında HPA aksı disfonksiyonu olduğu düşünülmektedir. DEHB tanılı hastalardaki bazal kortizol düzeyleri kontrollere göre düşük saptanmıştır (255). Adrenomedullinin santral nöroendokrin ve otonomik yolları aktive ederek hipotalamik NO üretimini ve HPA aks aktivitesini stimüle ettiği bilinmektedir (171). Çalışmamızda saptanan vaka grubundaki düşük ADM düzeyleri ile DEHB'deki HPA aksı disfonksiyonu ilişkili olabilir. DEHB tanılı olgularda ADM düzeyleri ile HPA aksı ilişkisini değerlendiren çalışmalara gereksinim vardır.

Yazında DEHB'de nitrik oksit düzeylerinin araştırıldığı çalışmalar bulunmakla birlikte, sonuçlar çelişkilidir. Varol Taş ve arkadaşları Yıkıcı Davranış Bozuklukları'nda nitrik oksit düzeylerini araştırmışlardır. Bu çalışmada çalışmamızdaki verilere benzer şekilde DEHB tanılı çocuklarla oluşturulan gruptaki NO düzeyleri, DEHB+KGB grubu ve sağlıklı kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır (245). Ceylan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise DEHB tanılı çocuklarda sağlıklı kontrollere göre NO ve MDA düzeylerinde artış ve glutatyon peroksidaz aktivitesinde azalma saptanmıştır. Oksidatif stres ve DEHB arasında bir ilişki olabileceği ileri sürülmüş, ayrıca ailesinde DEHB öyküsü olanlarda genetik yükünlükten dolayı oksidatif stresin daha yüksek saptandığı belirtilmiştir (30). Yine Ceylan ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada DEHB tanılı çocuklarda nitrik oksidin l-arjininden sentezlenmesini sağlayan nitrik oksit sentaz enzim aktivitesinin sağlıklı kontrollere göre artmış olduğu, bunun da NO düzeylerini arttırabileceği

bildirilmiştir. Oksidatif metabolizmada gözlenen bu değişikliklerin DEHB etyopatogenezinde yer alabileceği belirtilmiştir (31).

Selek ve arkadaşlarının erişkin yaş grubu ile yaptığı çalışmada ise DEHB tanılı hastalarda yüksek NO düzeyi saptanmış, yüksek nitrik oksidin dikkat ve fiziksel aktivitenin hassas yollarında hasara yol açmış olabileceği ileri sürülmüştür. Bu çalışma, oksidatif strese maruziyetin artması beklenen erişkin yaş grubunda uygulanmış olmasının yanı sıra, komorbid bozukluğu olan ve psikotrop tedavi almakta olan hastaların da dâhil edilmiş olması bakımından da bizim araştırmamızdan farklılık göstermektedir (29).

Nitrik oksidin oksidatif stresteki nörotoksik ve normal fizyolojideki nöroprotektif etkilerine bakıldığında bu etkilerin süreçte değiştiği gözlenmektedir. Bu etki oksidatif sürecin başlarında nöronal zararı kısıtlama üzerineyken, oksidatif süreç uzadıkça nörotoksik olmaya eğilimlidir (256). Yazında bizim araştırmamıza benzer şekilde NO düzeylerinin DEHB tanılı hastalarda kontrollerden daha düşük olduğunu saptayan araştırmalar olduğu gibi, yüksek olduğunu belirten araştırmalar da mevcuttur. Bu durum DEHB ve NO arasında sadece oksidatif stresle açıklanamayacak daha karmaşık bir ilişkinin olabileceğini düşündürmektedir.

Dikkatin birçok alanı ile ilgili araştırmalar yapılmıştır. Dikkat süreçleri seçici ve seçici olmayan dikkat tipinde olabilir (257). Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nda seçici dikkatle ilgili birçok çalışma varken (258,259), seçici olmayan dikkat ve DEHB arasındaki ilişki ile ilgili veriler kısıtlıdır. 1998 yılında Aspide ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hiperaktivite modeli ratlarda seçici olmayan dikkatin bozulmuş olduğu; bir nitrik oksit sentaz inhibitörü olan l-arjinin metil esterinin (L-NAME) bu ratlara verilmesi ve nitrik oksit sentazın akut inhibisyonu ile seçici olmayan dikkatlerinde artış meydana geldiği bildirilmiştir (260). Ancak yine Aspide ve arkadaşları 2000 yılında hiperaktivite modeli ratlarda subkronik metilfenidat ve L-NAME tedavilerinin etkilerini araştırmışlar ve subkronik metilfenidat tedavisi alan ratların seçici olmayan dikkatlerinde düzelme meydana geldiğini, buna karşın subkronik L-NAME tedavisi alan ratlarda ise seçici olmayan dikkatte bozulmanın arttığını bulgulamışlardır (257). Grammatikopoulos ve arkadaşları ise nNOS'un seçici inhibitörü olan 7-Nitroindazol kullanarak hiperaktivite modeli ratlarda 7-Nitroindazolün hızlı salındığında seçici olmayan



dikkati arttırdığı, yavaş salındığında ise buna zıt bir etki ortaya koyduklarını bildirmişlerdir (261). Bu çalışmalara göre de nitrik oksidin DEHB’de bozulmuş olduğu düşünülen seçici olmayan dikkatle ilişkisinin olabileceğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda saptadığımız DEHB tanılı çocuklardaki düşük NO düzeyleri de DEHB’de bozulmuş dikkat süreçleri ile ilişkili olabilir.

DEHB etyolojisinde yer aldığı düşünülen prefrontal korteksin işlevini yerine getirebilmesi için optimal katekolamin düzeyinin sağlanması gereklidir (49,96,97). Katekolamin transmisyonundaki değişikliklerin DEHB’nin etyolojisinde önemli olduğu bilinmektedir (97). Nitrik oksidin santral sinir sistemi üzerindeki etkilerinden biri de dopamin, noradrenalin ve serotonin gibi DEHB etyolojisinde yer aldığı düşünülen nörotransmitterlerin salınımını etkilemesidir (186). Ratlarda nitrik oksit, l- arjinin ve NOS kofaktörü olan nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) infüzyonunun striatal dokularda dopamini arttırdığı bulgulanmıştır (262). Bu bulgu sonraki çalışmalarda in vivo ve in vitro ortamlarda kanıtlanmıştır (263,264). Nörokimyasal ve elektrofiziksel çalışmalar striatal nitrik oksidin hem tonik hem de fazik dopamin salınımında etkili olduğunu, bu şekilde tonik ve fazik dopamin nörotransmisyonu arasında denge sağlayan bir ürün olduğunu göstermişlerdir (265). Metamfetaminin indüklediği dopamin salınımının NOS inhibitörleri ile inhibe edildiğinin gösterilmesi de NO ile ilişkili dopamin salınımı teoremini desteklemiştir (266). Nitrik oksidin dopamin nörotransmisyonunun yanı sıra metabolizmasında da rol oynadığı bildirilmiştir (193). Ancak NO ve dopamin arasında çift yönlü ve daha karmaşık bir ilişki bulunmaktadır. Örneğin ratların striatumunda NO salan nöronlar ve dopaminerjik nöronlar arasında ilişki olduğu, NO salgılayan striatal nöronların aktivitesinin dopaminerjik nöronlardan direkt sinaptik girdiler yoluyla düzenleniyor olabileceği ileri sürülmüştür (267). Bu çalışmalara karşıt nitrik oksidin dopamin salınımı üzerinde inhibitör rolü olduğunu bulgulayan çalışmalar da bulunmaktadır (268,269). Bu verilere göre nitrik oksidin dopamin düzeylerini ve etkisini belirleyen etkenler arasında; dopaminerjik nöronların da NO düzeyini ve etkisini belirleyen etkenler arasında olduğu anlaşılmaktadır. Vaka grubumuzda saptadığımız düşük NO düzeylerinin de DEHB’de tanımlanan dopaminerjik disfonksiyonla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Noradrenerjik sistemin prefrontal kortekste kognitif fonksiyonları düzenleyici etkisi birçok farmakolojik çalışma ve hayvan çalışmasında gösterilmiştir (270). Prefrontal korteksin işlevini sağlıklı bir şekilde yerine getirebilmesi için dopaminin olduğu kadar uygun noradrenalin düzeyinin de sağlanması gerekmektedir. Bu bilgiler ışığında norepinefrinin de Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu etyolojisinde yeri olduğu düşünülmektedir (97). Nitrik oksidin noradrenerjik nörotransmisyona etkisi dopamine göre daha az çalışılmış bir konudur. Dopamine benzer şekilde noradrenalinin de NO ile etkileşimde olduğu ve intraperitoneal NOS inhibitörü (L-NAME) uygulaması sonucunda ratlarda NE düzeyinin azaldığı belirlenmiştir (271). Çalışmalarda çoğunlukla gözlenen bulgu bazal ya da uyarılmış noradrenalin salınımı üzerine stimülatuar etkidir. Ancak inhibitör etki gözlenen çalışmalar da bildirilmiştir (272). Yazındaki verilere dayanarak nitrik oksidin noradrenerjik sistemle ilişki içinde olduğu, noradrenalin salınımını etkilediği anlaşılmaktadır. Buna göre vaka grubumuzda saptadığımız düşük NO düzeyleri noradrenalin salınımını dolayısıyla da prefrontal korteks işlevlerini etkiliyor olabilir. Bu nedenle de bulgumuzun DEHB etyolojisinde yeri olduğu düşünülen noradrenerjik sistemle de ilişkisinin olabileceği düşünülmüştür.

Glutamat santral sinir sisteminde bulunan majör eksitator nörotransmitterdir (273). Dopamin ve glutamatın birbirleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir (274). DEHB’de glutamatın etkinliği araştırılmış ve dopamin ve glutamat arasındaki disfonksiyonel ilişki çalışmalarda gösterilmiştir (275,276). Son dönemlerde Alzheimer tedavisinde kullanılan ve bir N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonisti olan memantin DEHB tanılı çocuklarda ve erişkinlerde DEHB semptomlarını azalttığı ve özellikle yürütücü işlevler üzerine olumlu etkilerinin gösterilmesi (277,278) ve DEHB modeli rat deneylerinde dopamin salınımının glutamatla stimülasyonunun gösterilmesi (279) DEHB’de glutamerjik sistemle ilgili disfonksiyonunun olabileceğini düşündürmektedir. Nitrik oksidin birçok nörotransmitterle olduğu gibi glutamatla da ilişkisi bulunmaktadır. Nitrik oksidin glutamat salınımını modüle ettiği, cGMP aracılığı ile glutamat salınımını azaltarak düzeylerini azalttığı; yüksek NO düzeylerinin ise mitokondriyal fonksiyonu bozarak masif glutamat salınımına yol açtığı, sinaptik veziküllerde glutamat alımını inhibe ettiği bilinmektedir (280,281). Glutamatın da NMDA reseptörleri aracılığı ile

kalsiyum kanallarını açtığı ve kalsiyum kalmodulinin bazı nöronlarda nitrik oksit sentazı aktive etmesiyle NO düzeylerini etkilediği bilinmektedir. Hatta bu ilişkiden yola çıkılarak medial preoptik alanda, frontal kortekste ve Raphe çekirdeğinde NMDA aracılı dopamin salınımında nitrik oksidin etkisi olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (282,283). NO ve glutamat arasındaki bu ilişki dikkate alındığında DEHB’de rol oynadığı düşünülen glutamerjik disfonksiyon ve DEHB tanılı çocuklarda saptadığımız düşük NO düzeyleri arasında bir ilişki olabileceği düşünülmüştür.

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tanılı olguların total serebral ve frontal, temporal ve serebellar alanlarında hipoperfüzyon saptandığı, metilfenidat tedavisi sonrasında perfüzyonda saptanan artışın DEHB ve serebral perfüzyon arasındaki ilişkiyi ortaya koyduğu belirtilmiştir (88,91). Vasküler endotel, vazoaaktif maddeler üreterek ve salınımını sağlayarak doku kanlanmasında rol oynayabilmektedir. Bu vazoaaktif maddelerden biri olan nitrik oksidin üretimi en önemli vazodilatör mekanizmalardan biri olarak kabul edilmektedir (284). Endotelyal nitrik oksit sentaz aktivasyonu ve NO üretimi beyin kan akımının koruyucu faktörleri arasında yer almaktadır (285). Yapılan çalışmalarda da normal koşullarda gerek endotelyal gerek nöronal NO üretiminin vazodilatasyona yol açarak serebral kan akımını arttırdığı böylece serebral vasküler tonusu koruduğu bilinmektedir (286,287). DEHB tanılı hastalardaki serebral hipoperfüzyon ve nitrik oksidin serebral perfüzyon üzerine fizyolojik etkileri göz önüne alındığında vaka grubumuzda saptadığımız düşük NO düzeylerinin DEHB’deki serebral hipoperfüzyonla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

DEHB tanılı hastalardaki bazal kortizol düzeylerinin kontrollere göre düşük saptandığı (255), bu nedenle DEHB’de HPA aksı disfonksiyonu olduğu görüşlerine yukarıda değinilmiştir. NO plazma kortikotropin salgılatıcı hormon artışında ve ön hipofizden adrenokortikotropik hormon salınımında rol almaktadır. Nöronal NOS sempatoadrenal sistem, HPA aksı ve hipotalamonörohipofizyal sistemin çakışma noktası olan hipotalamik paraventriküler nukleusta yoğun şekilde sentezlenmektedir. Bu yapılar da nöroendokrin stres yanıtını düzenlemektedir. Nitrik oksit buradaki nöronların stimülasyonu yoluyla HPA aksını aktive etmekte ve stres yanıtında rol oynamaktadır (192,288,289). Shan ve arkadaşları adrenomedullinin de

intraserebroventriküler olarak uygulandığında HPA aksını stimüle ettiğini ve aynı zamanda hipotalamik NO üretimini sağladığını bildirmişler; adrenomedullinin HPA aksı üzerindeki etkisinin NO aracılığıyla olabileceğini öne sürmüşlerdir (171). Nitrik oksidin HPA aksı üzerindeki düzenleyici etkinliği ve DEHB'deki bozulmuş HPA fonksiyonu göz önüne alındığında, DEHB tanılı çocuklarda saptadığımız düşük NO düzeyleri ve DEHB'de var olduğu düşünülen HPA disfonksiyonu arasında bir ilişki olma ihtimali akla gelmektedir.

Nitrik oksidin serebral iskemik durumlarda üretiminin arttığı bilinmektedir. Nitrik oksit sürece göre zararlı ya da yararlı bir rol oynayabilmektedir. Potent bir vazodilatör olan ve trombosit agregasyonu ve lökosit adezyonunu inhibe eden NO, kollateral post iskemik kan akımını arttırmakta ve trombosit ve lökositlerin mikrovasküler tıkanma yapmasını önleyebilmektedir. NMDA reseptörleri aracılığı ile kalsiyum akışını inhibe ederek glutamatın yüksek dozlarda serebral iskemideki nörotoksik etkilerini azaltabilmektedir. Ek olarak NO reaktif oksijen türlerini temizleyerek iskeminin indüklediği oksidatif zararı kısmen azaltmaktadır. Nitrik oksit S-nitrozilasyon yoluyla kaspaz 3 ve NMDA reseptörlerinin subünitlerinden bazılarını etkileyerek hücre ölümünü azaltabilmekte, guanilat siklaz-cGMP-protein kinaz yolunun stimülasyonu ile nöroproteksiyonda önemli yeri olan cAMP duyarlı element bağlayıcı protein (CREB) ve Akt proteinlerini aktive edebilmektedir. Ayrıca Hem Oksijenaz 1 aktivasyonunu uyararak, güçlü bir antioksidan ve antinitrozatif bir molekül olan bilirubinin prekürsörü biliverdin üretimini sağlamaktadır. Özetle nitrik oksidin nöroprotektif etkileri daha ön plana çıkmakta ve farmakolojik ajan olarak kullanılabilmesi ile ilgili öneriler bulunmaktadır (194,256,290). DEHB tanılı olgularda saptadığımız düşük NO düzeyleri de bu olgularda nöroprotektif etkinliğin yetersiz kaldığını düşündürebilir.

Nörogenetik perspektiften baktığımızda nitrik oksit sentezinin enzimi olan NOS, NOS1 tarafından kodlanmaktadır ve NOS1 aynı zamanda akson uzamasında rol oynayarak erken dönem beyin gelişimine etki etmektedir. Hoogman ve arkadaşları NOS1 geni polimorfizminin impulsivite ve erişkin tip DEHB ile ilişkili olabileceğini göstermişlerdir (291).

Çalışmamızda serum adrenomedullin düzeyleri ile CADÖ-48 Ataklık/Hiperaktivite ve öğrenme sorunu alt ölçek puanları arasında, serum nitrik

oksit düzeyleri ile de CADÖ-48 Ataklık/Hiperaktivite, öğrenme sorunu ve davranım sorunu alt ölçek puanları arasında ters yönlü korelasyon saptanmıştır. Bununla birlikte serum adrenomedullin ve nitrik oksit düzeyleri ile CADÖ-48 alt ölçek puanları arasındaki ilişki vaka grubu ve kontrol grubunda ayrı ayrı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olmadığı belirlenmiştir. Serum ADM ve NO düzeylerinin araştırıldığı diğer psikiyatrik bozukluklarla ilgili çalışmalara bakıldığında, Bipolar Bozukluk tanılı hastalarda adrenomedullinin hastaneye yatış süresi ile ve hastalığın süresi ile anlamlı şekilde korele saptandığı (19), Şizofreni tanılı hastalarda serum ADM düzeyinin hastalığın ciddiyetini gösteren ölçeklerle korele bulunduğu ve serum ADM düzeylerinin hastalığın şiddetini yansıttığı bildirilmiştir (292). Erişkin Depresif Bozukluk tanılı bireylerde çalışılan serum ADM ve NO düzeyleri ise hastalığın ciddiyeti ve süresi ile korele bulunmamış ama psikomotor retardasyon ile korele saptanmıştır (249).

Yazın incelendiğinde DEHB tanılı ve sağlıklı çocuklar arasında kan ve idrar örneklerinde metabolitler arasında farklar olduğunun düşünüldüğü ve çalışmalarla hem tanısal hem de şiddeti ve tedaviye yanıtı gösteren DEHB biyo-işaretçilerinin tarandığı görülmektedir. 2012 yılında yayınlanan bir çalışmada idrarda ölçülen norepinefrinin, bir norepinefrin metaboliti olan metoksihidroksifenilglükolün (MHPG), trombositlerde bakılan monoamin oksidazın, serumda bakılan ferritin, çinko ve salivada bakılan kortizol düzeylerinin semptom şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (293). Ülkemizde yapılan erişkin tip DEHB tanılı bireylerin dahil olduğu çalışmalarda saptanan oksidatif imbalans belirteçlerinin semptom türü ve şiddetiyle ilişkili olmadığı bildirilmiştir (29,243). Bizim çalışmamızda da DEHB tanılı hastalarda NO ve ADM düzeyleri semptomların şiddeti ile korele bulunmamıştır. Bu durum, serum ADM ve NO düzeylerindeki düşüklüğün hastalığın şiddetinden çok varlığıyla ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda DEHB tanılı bireylerin serum adrenomedullin ve nitrik oksit düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Zoroğlu ve arkadaşları Otistik Bozukluk tanılı bireylerde sağlıklı kontrollere göre serum ADM ve NO düzeylerini yüksek bulmuşlar ancak ADM ve NO arasında korelasyon saptamamışlardır (21). Savaş ve arkadaşları Bipolar Bozukluk tanılı hastalarda bu iki parametre arasında anlamlı ilişki saptamışlarken (19), yine Zoroğlu ve arkadaşlarının

Şizofreni tanılı bireylerde yapmış olduğu çalışmada serum ADM ve NO arasında herhangi bir ilişki ortaya konamamıştır (292). Depresif Bozukluk tanılı bireylerle yapılan bir çalışmada da ADM ve NO düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmiştir. Çalışmamızda elde edilen verilere göre de DEHB tanılı olgularda ADM ve NO düzeyleri arasında korelasyon bulunmuştur. Sonuç olarak birçok dokuda gerek fizyolojik gerekse patofizyolojik süreçlerde karşımıza çıkabilen serum ADM ve NO arasında ilişki bulunmaktadır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Olgu sayısının azlığı bu kısıtlılıklardan biri olup, sonuçların genellenebilirliğini azaltmaktadır. Yine olgu sayısının azlığı nedeniyle DEHB alt tiplerinde NO ve ADM düzeylerinde farklılık olup olmadığı değerlendirilememiştir. Antioksidan parametrelerin değerlendirilmemiş olması da araştırmamızın kısıtlılıklarından biridir. Öte yandan komorbid ruhsal bozukluğu, kronik bedensel hastalığı, enfeksiyon tablosu ve ilaç kullanımı olan olguların araştırmaya dahil edilmemesi, tanıların yarı-yapılandırılmış klinik görüşme ile belirlenmiş olması araştırmamızın gücünü arttırmaktadır.

Araştırmamız, bilindiği kadarıyla, DEHB tanılı olgularda serum ADM düzeylerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. DEHB tanılı çocuk ve erişkinlerde NO düzeylerini araştıran çalışmalar ise çelişkili sonuçlar vermektedir. Gelecekte yapılacak araştırmalar ile daha büyük örnekleme, çocuk ve ergenlerin dışında erişkin DEHB hastalarında da, antioksidan parametrelerin de değerlendirileceği çalışmalarla bulgularımızın doğrulanması gerekli görünmektedir. Olguların tedavi öncesi ve sonrası NO ve ADM düzeylerinin değerlendirilerek, hem tedavi sonrası düzeylerde artış olup olmadığının belirlenmesi, hem de tedaviye yanıtla ilişkilerinin olup olmadığının değerlendirilmesi önemli görünmektedir. DEHB tanılı olguların sağlıklı akrabalarında da NO ve ADM düzeylerinin düşük olup olmadığının değerlendirilmesi, varsa genetik temellerinin aydınlatılması, bu parametrelerin endofenotip olarak nitelenip nitelenemeyeceğini ortaya koyacaktır. Son olarak nitrik oksit ve adrenomedullinin fizyolojik özellikleri de göz önüne alındığında, bunların DEHB’de rolü olduğu bilinen nörotransmitterler, HPA aksı, beyin kan akımı gibi etyolojik faktörlerle ilişkisinin ortaya konacağı insan ve deneysel hayvan çalışmalarının gerekli olduğu düşünülmektedir.

## SONUÇ

Bu çalışmada, DEHB tanılı çocuk ve ergenlerin serumlarında ADM ve NO düzeylerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılarak etyopatogenezdeki yerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmada

❖ Vaka grubundaki çocuklar ve kontrol grubundaki çocuklar arasında yaş ve cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ancak vaka grubundaki çocukların eğitim sürelerinin kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı şekilde daha kısa olduğu;

❖ Vaka grubundaki çocukların anne ve babalarının eğitim sürelerinin kontrol grubundaki çocukların anne babalarının eğitim süresinden anlamlı olarak daha kısa olduğu, ancak tamamlanan eğitim düzeyleri karşılaştırıldığında bu farkın gözlenmediği;

❖ Vaka grubundaki çocukların annelerinden meslek sahibi olan anne sayısının kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu, ancak babaların mesleki durumu açısından herhangi bir fark saptanmadığı;

❖ Vaka ve kontrol grubundaki çocukların ebeveynlerinin medeni durumları arasında herhangi bir fark olmadığı;

❖ Vaka grubunun CADÖ-48 Ataklık/Hiperaktivite alt ölçeği, Öğrenme Sorunu alt ölçeği, Karşıt Gelme Bozukluğu, Davranım Sorunu alt ölçeği puanları alt ölçeği puanlarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandığı, ancak Psikosomatik alt ölçeği ve Kaygı alt ölçeği puanları arasında iki grup arasında fark saptanmadığı;

❖ Vaka grubunun tanı dağılımında bileşik tip DEHB'nin en sık olduğu, bunu sırasıyla dikkatsizliğin önde geldiği tip DEHB'nin ve hiperaktivite ve impulsivitenin önde geldiği tip DEHB'nin izlediği;

❖ Çalışmaya katılan erkekler ve kızlar arasında serum ADM ve NO düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadığı ve bu düzeylerin çalışmaya katılan bireylerin yaşlarıyla ilişkisinin olmadığı;

❖ Vaka grubundaki çocuk ve ergenlerin serum ADM ve NO düzeylerinin kontrol grubundaki çocuk ve ergenlere göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük düzeylerde saptandığı;

❖ Elde edilen serum ADM düzeyleri ile CADÖ-48 Ataklık/Hiperaktivite ve Öğrenme Sorunu alt ölçek puanları arasında, serum nitrik oksit düzeyleri ile de CADÖ-48 Ataklık/Hiperaktivite, Öğrenme Sorunu ve Davranım Sorunu alt ölçek puanları arasında ters yönlü korelasyon olduğu ancak serum ADM ve NO düzeyleri ile CADÖ-48 alt ölçek puanları arasındaki ilişki vaka grubu ve kontrol grubunda ayrı ayrı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmadığı;

❖ Vaka grubundaki çocukların serum ADM ve NO düzeyleri arasında pozitif zayıf korelasyon olduğu; kontrol grubundaki çocukların serum ADM ve NO düzeyleri arasında ise ters yönlü zayıf korelasyon olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır.

Sonuç olarak bu çalışmada DEHB tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla serum ADM ve NO düzeyleri anlamlı olarak daha düşük düzeyde saptanmıştır. Çalışma konumuz olan serum adrenomedullin ve nitrik oksidin DEHB etyopatogenezindeki yerinin daha iyi anlaşılması için daha geniş örnekleme olan insan ve rat çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır.



## KAYNAKLAR

1. Amerikan Psikiyatri Birliği. Ruhsal bozuklukların tanısai ve sayımsai el kitabı dördüncü baskı yeniden gözden geçirilmiş tam metin (DSM-IV-TR). Köroğlu E, çev. ed. Ankara: Hekimler Yayın Birliği 2007:116-30.
2. World Health Organization(WHO). The ICD – 10 classification of mental and behavioral disorder: clinical descriptions and diagnosis guidelines. Geneva: World Health Organization(WHO) 1993:206-9.
3. Şenol S. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, Çetin FÇ, Coşkun A, Pehlivanürk B, İşeri E, Türkbay T, Miral S. ed. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı. 3.baskı. Ankara: Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derneği Yayınları 2008:293-312.
4. Scahill L, Schwab-Stone M. Epidemiology of ADHD in school-age children. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 2000;9(3):541-55.
5. Simon V, Czobor P, Bálint S, Mészáros A, Bitter I. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. Br J Psychiatry 2009;194(3):204-11.
6. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. Am J Psychiatry 2006;163(4):716-23.
7. Tripp G,Wickens JR. Neurobiology of ADHD. Neuropharmacology 2009;57(7–8):579–89.

8. Cubillo A, Halari R, Smith A, Taylor E, Rubia K. A review of fronto-striatal and fronto-cortical brain abnormalities in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and new evidence for dysfunction in adults with ADHD during motivation and attention. *Cortex* 2012;48(2):194-215.
9. Kirley A, Hawi Z, Phil M, Daly G, McCarron M, Mullins C et al. Dopaminergic system genes in ADHD: toward a biological hypothesis. *Neuropsychopharmacology* 2002;27(4):607-619.
10. Millichap JG. Etiologic classification of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2008;121(2):e358-65.
11. Banerjee TD, Middleton F, Faraone SV. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr* 2007;96(9):1269-74.
12. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, Eto T. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;192(2):553-60.
13. Del BR, Lazzeri C, Barletta G, Vecchiarino S, Guerra CT, Franchi F, La Villa G. Effects of low-dose adrenomedullin on cardiac function and systemic haemodynamics in man. *Clin Physiol* 2000;20(6):457-65.
14. Charles CJ, Rademaker MT, Richards AM, Cooper GJ, Coy DH, Nicholls MG. Hemodynamic, hormonal, and renal effects of intracerebroventricular adrenomedullin in conscious sheep. *Endocrinology* 1998;139(4):1746-51.
15. Ohbayashi H, Suito H, Yoshida N, Ito Y, Kume H, Yamaki K. Adrenomedullin inhibits ovalbumin-induced bronchoconstriction and airway microvascular leakage in guinea pigs. *Eur Respir J* 1999;14(5):1076-81.

16. Serrano J, Encinas JM, Fernández AP, Castro-Blanco S, Alonso D, Fernández-Vizarra P, et al. Distribution of immunoreactivity for the adrenomedullin binding protein, complement factor H, in the rat brain. *Neuroscience* 2003;116(4):947-62.
17. Richards AM, Nicholls MG, Lewis L, Lainchbury JG. Adrenomedullin. *Clin Sci (Lond)* 1996;91(1):3-16.
18. Jessop DS. Central non-glucocorticoid inhibitors of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *J Endocrinol* 1999;160(2):169-80.
19. Savas HA, Herken H, Yurekli M, Uz E, Tutkun H, Zoroglu SS, et al. Possible role of nitric oxide and adrenomedullin in bipolar affective disorder. *Neuropsychobiology* 2002;45(2):57-61.
20. Yilmaz N, Herken H, Cicek HK, Celik A, Yurekli M, Akyol O. Increased levels of nitric oxide, cortisol and adrenomedullin in patients with chronic schizophrenia. *Med Princ Pract* 2007;16(2):137-41.
21. Zoroglu SS, Yurekli M, Meram I, Sogut S, Tutkun H, Yetkin O et al. Pathophysiological role of nitric oxide and adrenomedullin in autism. *Cell Biochem Funct* 2003;21(1):55-60.
22. Herken H, Gurel A, Selek S, Armutcu F, Ozen ME, Bulut M, et al. Adenosine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase, and xanthine oxidase in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. *Arch Med Res* 2007;38(2):247-52.

23. Schulman H. Nitric oxide: a spatial second messenger. *Mol Psychiatry* 1997;2(4):296-9.
24. Ghasemi A, Zahediasl S. Is nitric oxide a hormone? *Iran Biomed J* 2011;15(3):59-65.
25. Szabó C. Physiological and pathophysiological roles of nitric oxide in the central nervous system. *Brain Res Bull* 1996;41(3):131-41.
26. Sogut S, Zoroglu S, Ozyurt H, Yilmaz R, Ozugurlu F. Changes in nitric oxide levels and antioxidant enzyme activities may have a role in the pathophysiological mechanisms involved in autism. *Clin Chim Acta* 2003;331(1-2):111-7.
27. Sweeten TL, Posey DJ, Shankar S, McDougle CJ. High nitric oxide production in autistic disorder: a possible role for interferon. *Biol Psychiatry* 2004;55(4):434-7.
28. Uzbay TI, Oglesby MW. Nitric oxide and substance dependence. *Neurosci Biobehav Rev* 2001;25(1):43-52.
29. Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS, Bulut M, Yilmaz HR. Oxidative imbalance in adult attention deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychol* 2008;79(2):256-9.
30. Ceylan M, Sener S, Bayraktar AC, Kavutcu M. Oxidative imbalance in child and adolescent patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 1;34(8):1491-4.
31. Ceylan MF, Sener S, Bayraktar AC, Kavutcu M. Changes in oxidative stress and cellular immunity serum markers in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2012;66(3):220-6.

32. Xu Y, Krukoff TL. Adrenomedullin stimulates nitric oxide production from primary rat hypothalamic neurons: roles of calcium and phosphatases. *Mol Pharmacol* 2007;72(1):112-20.
33. Öncü B, Şenol S. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun etiyolojisi: bütüncül yaklaşım. *Klinik Psikiyatri* 2002;5(2):111-9.
34. Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord* 2010;2(4): 241–55.
35. Palmer ED, Finger S. An early description of ADHD (inattentive subtype): Dr Alexander Crichton and ‘Mental Restlessness’(1798). *Child Adolesc Ment Health* 2001;6(2):66-73.
36. Thome J, Jacobs KA. Attention deficit hyperactivity disorder in a 19th century children’s book. *Eur Psychiatry* 2004;19(5):303-6.
37. Barkley RA. History. In: Barkley RA ed. *A Handbook for Diagnosis and Treatment*. Third Edition. New York: Guilford Publications 2006:3-75.
38. Polanczyk G, Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry* 2007;164(6):942–8.
39. Polanczyk G, Rohde LA. Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20(4):386-92.

40. Zorlu A. Denizli kent merkezi'nde ilköğretim çağındaki çocuklarda dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu'nun prevalansı (tıpta uzmanlık tezi). Denizli: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD; 2012.

41. Mukaddes NM, Öztürk M, Zoroğlu S, Bilge S. Kentsel kesimdeki Türk ilkokul çocuklarında yıkıcı davranış bozuklukları sıklığının incelenmesi. Düşünen Adam 1999;12(2):19-22.

42. Özcan ME, Eğri M, Kutlu NO, Yakıncı C, Karabiber H, Genç M. Okul çağı çocuklarında DEHB yaygınlığı: ön çalışma. İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1998;5(2-3):138-42.

43. Ersan E, Doğan O, Doğan S, Sumer 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;13(6):354-61.

44. Gul N, Tiryaki A, Kültür SEÇ, Topbaş M, Ak İ. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder and comorbid disruptive behavior disorders among school age children in Trabzon. Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2010;20(1):50-7.

45. Green M, Wong M, Atkins D, Taylor J, Feinleib M. Diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder. Rockville (MD): Agency for Health Care Policy and Research (US) 1999. (Technical Reviews, No. 3.) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44173/>.

46. Biederman J, Mick E, Faraone SV, Braaten E, Doyle A, Spencer T, et al. Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. Am J Psychiatry 2002;159(1):36-42.

47. Pliszka S; AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(7):894-921.
48. Franke B, Neale BM, Faraone SV. Genome-wide association studies in ADHD. *Hum Genet* 2009;126(1):13-50.
49. 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(11):1313-23.
50. Faraone SV, Biederman J. Nature, nurture and attention deficit hyperactivity disorder. *Dev Rev* 2000;20(4):568–81.
51. Thapar A, O'Donovan M, Owen MJ. The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Hum Mol Genet* 2005;14 Spec No. 2:R275-82.
52. Ciliax BJ, Drash GW, Staley JK, Haber S, Mobley CJ, Miller GW, et al. Immunocytochemical localization of the dopamine transporter in human brain. *J Comp Neurol* 1999;409(1):38-56.
53. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet* 2009;126(1):51-90.
54. VanNess SH, Owens MJ, Kilts CD. The variable number of tandem repeats element in DAT1 regulates in vitro dopamine transporter density. *BMC Genet* 2005;6:55.

55. Mill J, Asherson P, Browes C, D'Souza U, Craig I. Expression of the dopamine transporter gene is regulated by the 3' UTR VNTR: Evidence from brain and lymphocytes using quantitative RT-PCR. *Am J Med Genet* 2002;114(8):975-9.
56. Li D, Sham PC, Owen MJ, He L. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Hum Mol Genet* 2006;15(14):2276-84.
57. Faraone SV, Doyle AE, Mick E, Biederman J. Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D(4) receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158(7):1052-7.
58. Mill J, Xu X, Ronald A, Curran S, Price T, Knight J, et al. Quantitative trait locus analysis of candidate gene alleles associated with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in five genes: DRD4, DAT1, DRD5, SNAP-25, and 5HT1B. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;133B(1):68-73.
59. Payton A, Holmes J, Barrett JH, Hever T, Fitzpatrick H, Trumper AL, et al. Examining for association between candidate gene polymorphisms in the dopamine pathway and attention-deficit hyperactivity disorder: a family-based study. *Am J Med Genet* 2001;105(5):464-70.
60. Lowe N, Kirley A, Hawi Z, Sham P, Wickham H, Kratochvil CJ, et al. Joint analysis of the DRD5 marker concludes association with attention-deficit/hyperactivity disorder confined to the predominantly inattentive and combined subtypes. *Am J Hum Genet* 2004;74(2):348-56.



61. Guan L, Wang B, Chen Y, Yang L, Li J, Qian Q, Wang Z, et al. A high-density single-nucleotide polymorphism screen of 23 candidate genes in attention deficit hyperactivity disorder: suggesting multiple susceptibility genes among Chinese Han population. *Mol Psychiatry* 2009;14(5):546-54.
62. Waldman ID, Gizer IR. The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Psychol Rev* 2006;26(4):396-432.
63. Huang YS, Lin SK, Wu YY, Chao CC, Chen CK. A family-based association study of attention-deficit hyperactivity disorder and dopamine D2 receptor TaqI A alleles. *Chang Gung Med J* 2003;26(12):897-903.
64. Kim CH, Hahn MK, Joung Y, Anderson SL, Steele AH, Mazei-Robinson MS, et al. A polymorphism in the norepinephrine transporter gene alters promoter activity and is associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(50):19164-9.
65. Hawi Z, Millar N, Daly G, Fitzgerald M, Gill M. No association between catechol-O-methyltransferase (COMT) gene polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in an Irish sample. *Am J Med Genet* 2000;96(3):282-4.
66. Ribasés M, Ramos-Quiroga JA, Hervás A, Bosch R, Bielsa A, Gastaminza X, et al. Exploration of 19 serotonergic candidate genes in adults and children with attention-deficit/hyperactivity disorder identifies association for 5HT2A, DDC and MAOB. *Mol Psychiatry* 2009;14(1):71-85.
67. Renner TJ, Walitza S, Dempfle A, Eckert L, Romanos M, Gerlach M, et al. Allelic variants of SNAP25 in a family-based sample of ADHD. *J Neural Transm* 2008;115(2):317-21.

68. Cho SC, Kim JW, Kim BN, Hwang JW, Park M, Kim SA, et al. Possible association of the alpha-2A-adrenergic receptor gene with response time variability in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;147B(6):957-63.
69. Domschke K, Sheehan K, Lowe N, Kirley A, Mullins C, O'sullivan R, et al. Association analysis of the monoamine oxidase A and B genes with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in an Irish sample: preferential transmission of the MAO-A 941G allele to affected children. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;134B(1):110-4.
70. Brookes K, Xu X, Chen W, Zhou K, Neale B, Lowe N. The analysis of 51 genes in DSM-IV combined type attention deficit hyperactivity disorder: association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes. *Mol Psychiatry* 2006;11(10):934-53.
71. Segman RH, Meltzer A, Gross-Tsur V, Kosov A, Frisch A, Inbar E. Preferential transmission of interleukin-1 receptor antagonist alleles in attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2002;7(1):72-4.
72. Bush G, Valera EM, Seidman LJ. Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions. *Biol Psychiatry* 2005;57(11):1273-84.
73. Robbins TW. Shifting and stopping: fronto-striatal substrates, neurochemical modulation and clinical implications. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2007;362(1481):917-32.

74. Schmahmann JD. Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004;16(3):367-78.
75. Middleton FA, Strick PL. Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. *J Neurosci* 2001;21(2):700-12.
76. Nigg JT, Casey BJ. An integrative theory of attention-deficit/ hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. *Dev Psychopathol.* 2005 Summer;17(3):785-806.
77. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 2002;288(14):1740-8.
78. Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2007;61(12):1361-9.
79. Shaw P, Lerch J, Greenstein D, Sharp W, Clasen L, Evans A, et al. Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(5):540-9.
80. Makris N, Biederman J, Valera EM, Bush G, Kaiser J, Kennedy DN, et al. Cortical thinning of the attention and executive function networks in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Cereb Cortex* 2007;17(6):1364-75.
81. Castellanos FX, Sharp WS, Gottesman RF, Greenstein DK, Giedd JN, Rapoport JL. Anatomic brain abnormalities in monozygotic twins discordant for attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2003;160(9):1693-6.

82. Castellanos FX, Giedd JN, Berquin PC, Walter JM, Sharp W, Tran T, et al. Quantitative brain magnetic resonance imaging in girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(3):289-95.
83. Mackie S, Shaw P, Lenroot R, Pierson R, Greenstein DK, Nugent TF 3rd, et al. Cerebellar development and clinical outcome in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2007;164(4):647-55.
84. Montes LG, Ricardo-Garcell J, De la Torre LB, Alcántara HP, García RB, Acosta DA, Bouzas AF. Cerebellar gray matter density in females with ADHD combined type: a cross-sectional voxel-based morphometry study. *J Atten Disord* 2011;15(5):368-81.
85. Wang J, Jiang T, Cao Q, Wang Y. Characterizing anatomic differences in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder with the use of deformation-based morphometry. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28(3):543-7.
86. Carmona S, Vilarroya O, Bielsa A, Trèmols V, Soliva JC, Rovira M, et al. Global and regional gray matter reductions in ADHD: a voxel-based morphometric study. *Neurosci Lett* 2005;389(2):88-93.
87. Plessen KJ, Bansal R, Zhu H, Whiteman R, Amat J, Quackenbush GA, et al. Hippocampus and amygdala morphology in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(7):795-807.
88. Kim BN, Lee JS, Shin MS, Cho SC, Lee DS. Regional cerebral perfusion abnormalities in attention deficit/hyperactivity disorder. Statistical parametric mapping analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002;252(5):219-25.

89. Kim BN, Kim JW, Kang H, Cho SC, Shin MS, Yoo HJ, et al. Regional differences in cerebral perfusion associated with the alpha-2A-adrenergic receptor genotypes in attention deficit hyperactivity disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2010;35(5):330-6.
90. O’Gorman RL, Mehta MA, Asherson P, Zelaya FO, Brookes KJ, Toone BK, et al. Increased cerebral perfusion in adult attention deficit hyperactivity disorder is normalised by stimulant treatment: a non-invasive MRI pilot study. *Neuroimage* 2008;42(1):36-41.
91. Lee JS, Kim BN, Kang E, Lee DS, Kim YK, Chung JK, et al. Regional cerebral blood flow in children with attention deficit hyperactivity disorder: comparison before and after methylphenidate treatment. *Hum Brain Mapp* 2005;24(3):157-64.
92. Cherkasova MV, Hechtman L. Neuroimaging in attention-deficit hyperactivity disorder: beyond the frontostriatal circuitry. *Can J Psychiatry* 2009;54(10):651-64.
93. Cao Q, Zang Y, Zhu C, Cao X, Sun L, Zhou X, Wang Y. Alerting deficits in children with attention deficit/hyperactivity disorder: event-related fMRI evidence. *Brain Res* 2008;1219:159-68.
94. Krauel K, Duzel E, Hinrichs H, Santel S, Rellum T, Baving L. Impact of emotional salience on episodic memory in attention-deficit/hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2007;61(12):1370-9.
95. Ströhle A, Stoy M, Wrase J, Schwarzer S, Schlagenhauf F, Huss M, et al. Reward anticipation and outcomes in adult males with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroimage* 2008;39(3):966-72.

96. Biederman J, Spencer T. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a noradrenergic disorder. *Biol Psychiatry* 1999;46(9):1234-42.
97. Arnsten AF, Berridge CW, McCracken JT. The neurobiological basis of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prim Psychiatry* 2009;16(7):47-54.
98. Russell V, Allie S, Wiggins T. Increased noradrenergic activity in prefrontal cortex slices of an animal model for attention-deficit hyperactivity disorder--the spontaneously hypertensive rat. *Behav Brain Res* 2000;117(1-2):69-74.
99. Greenhill LL, Hechtman L. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P eds. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2009:3560-3572.
100. Thapar A, Langley K, Asherson P, Gill M. Gene-environment interplay in attention-deficit hyperactivity disorder and the importance of a developmental perspective. *Br J Psychiatry* 2007;190:1-3.
101. Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *Ambul Pediatr* 2007;7(1 Suppl):73-81.
102. Brassett-Harknett A, Butler N. Attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview of the etiology and a review of the literature relating to the correlates and lifecourse outcomes for men and women. *Clin Psychol Rev* 2007;27(2):188-210.
103. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJ. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288(6):728-37.

104. Lou HC, Rosa P, Pryds O, Karrebaek H, Lunding J, Cumming P, Gjedde A. ADHD: increased dopamine receptor availability linked to attention deficit and low neonatal cerebral blood flow. *Dev Med Child Neurol* 2004;46(3):179-83.
105. Thapar A, Fowler T, Rice F, Scourfield J, van den Bree M, Thomas H, et al. Maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in offspring. *Am J Psychiatry* 2003;160(11):1985-9.
106. Linnet KM, Dalsgaard S, Obel C, Wisborg K, Henriksen TB, Rodriguez A, et al. Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *Am J Psychiatry* 2003;160(6):1028-40.
107. Kim S, Arora M, Fernandez C, Landero J, Caruso J, Chen A. Lead, mercury, and cadmium exposure and attention deficit hyperactivity disorder in children. *Environ Res* 2013;126:105-10.
108. Barrett JR. Diet & nutrition: hyperactive ingredients? *Environ Health Perspect* 2007;115(12):A578.
109. Kim HW, Cho SC, Kim BN, Kim JW, Shin MS, Kim Y. Perinatal and familial risk factors are associated with full syndrome and subthreshold attention-deficit hyperactivity disorder in a Korean community sample. *Psychiatry Investig* 2009;6(4):278-85.
110. Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC. Differential effect of environmental adversity by gender: Rutter's index of adversity in a group of boys and girls with and without ADHD. *Am J Psychiatry* 2002;159(9):1556-62.

111. Hauser P, Zametkin AJ, Martinez P, Vitiello B, Matochik JA, Mixson AJ, Weintraub BD. Attention deficit-hyperactivity disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone. *N Engl J Med* 1993;328(14):997-1001.
112. Stein MA, Weiss RE. Thyroid function tests and neurocognitive functioning in children referred for attention deficit/hyperactivity disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28(3):304-16.
113. Keenan HT, Hall GC, Marshall SW. Early head injury and attention deficit hyperactivity disorder: retrospective cohort study. *BMJ* 2008;337:a1984.
114. Barkley RA. Primary Symptoms, Diagnostic Criteria, Prevalence, and Gender Differences. In: Barkley RA ed. *A Handbook for Diagnosis and Treatment*. Third Edition. New York: Guilford Publications 2006:75-121.
115. Weiss M, Weiss G. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Lewis M ed. *Child and Adolescent Psychiatry a Comprehensive Textbook*. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2002:645–651.
116. Dreyer BP. The diagnosis and management of attention-deficit/hyperactivity disorder in preschool children: the state of our knowledge and practice. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2006;36(1):6-30.
117. Mariani MA, Barkley RA. Neuropsychological and academic functioning in preschool boys with attention deficit hyperactivity disorders. *Dev Neuropsychol* 1997;13(1):111-129.
118. Rube DM, Kaur T. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. In: Klykylo WM, Kay J eds. *Clinical Child Psychiatry*. Third Edition. UK: Wiley-Blackwell 2012:153-174.



119. 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.
120. DeNisco S, Tiago C, Kravitz C. Evaluation and treatment of pediatric ADHD. *Nurse Pract* 2005;30(8):14-17,19-23;quiz 24-5.
121. 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: 2009:569.
122. Ercan ES, Avcı A, Mukaddes NM, Semerci B, Şenol S, Yazgan Y. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Klinik Uygulama Kılavuzu. Türkiye: 2008.
123. Dulcan MK, Martini DR, Lake M. Attention-deficit and disruptive behavior disorders. In: Hales RE ed. *Concise Guide to Child & Adolescent Psychiatry*. Third Edition. Washington DC: American Psychiatric Association 2003:23-41.
124. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA). Differential Diagnosis and Comorbid Disorders. In: *Canadian ADHD Practice Guidelines*. Third Edition. Toronto: CADDRA 2011.
125. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/ hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children With ADHD. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(12):1073–86.
126. Kadesjö B, Gillberg C. The comorbidity of ADHD in the general population of Swedish school-age children. *J Child Psychol Psychiatry* 2001;42(4):487-92.

127. Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG, Heiligenstein JH, et al. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 2002;27(5):699-711.
128. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA). Pharmacological Treatment Of ADHD. In: Canadian ADHD Practice Guidelines. Third Edition. Toronto: CADDRA 2011.
129. Pliszka SR. The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57(11):1385-90.
130. Biederman J, Monuteaux MC, Mick E, Spencer T, Wilens TE, Silva JM, et al. Young adult outcome of attention deficit hyperactivity disorder: a controlled 10-year follow-up study. *Psychol Med* 2006;36(2):167-79.
131. Biederman J, Petty CR, Clarke A, Lomedico A, Faraone SV. Predictors of persistent ADHD: an 11-year follow-up study. *J Psychiatr Res* 2011;45(2):150-5.
132. Lara C, Fayyad J, de Graaf R, Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Angermeyer M, et al. Childhood predictors of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: results from the World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. *Biol Psychiatry* 2009;65(1):46-54.
133. Mannuzza S, Klein RG, Moulton JL 3rd. Lifetime criminality among boys with attention deficit hyperactivity disorder: a prospective follow-up study into adulthood using official arrest records. *Psychiatry Res* 2008;160(3):237-46.

134. Klein RG, Mannuzza S, Olazagasti MA, Roizen E, Hutchison JA, Lashua EC, Castellanos FX. Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69(12):1295-303.
135. Biederman J, Monuteaux MC, Spencer T, Wilens TE, Faraone SV. Do stimulants protect against psychiatric disorders in youth with ADHD? A 10-year follow-up study. *Pediatrics* 2009;124(1):71-8.
136. Kato J, Tsuruda T, Kitamura K, Eto T. Adrenomedullin: a possible autocrine or paracrine hormone in the cardiac ventricles. *Hypertens Res* 2003;26 Suppl:S113-9.
137. Kitamura K, Sakata J, Kangawa K, Kojima M, Matsuo H, Eto T. Cloning and characterization of cDNA encoding a precursor for human adrenomedullin. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;194(2):720-5.
138. Kitamura K, Kangawa K, Eto T. Adrenomedullin and PAMP: Discovery, structures and cardiovascular functions. *Microsc Res Tech* 2002;57(1):3-13.
139. Serrano J, Alonso D, Fernández AP, Encinas JM, López JC, Castro-Blanco S, et al. Adrenomedullin in the central nervous system. *Microsc Res Tech* 2002;57(2):76-90.
140. Beltowski J, Jamroz A. Adrenomedullin--what do we know 10 years since its discovery? *Pol J Pharmacol* 2004;56(1):5-27.

141. Dupuis J, Caron A, Ruël N. Biodistribution, plasma kinetics and quantification of single-pass pulmonary clearance of adrenomedullin. *Clin Sci (Lond)* 2005;109(1):97-102.
142. Cheyuo C, Yang WL, Wang P. The critical role of adrenomedullin and its binding protein, AMBP-1, in neuroprotection. *Biol Chem* 2012;393(6):429-39.
143. Pio R, Elsasser TH, Martínez A, Cuttitta F. Identification, characterization, and physiological actions of factor H as an adrenomedullin binding protein present in human plasma. *Microsc Res Tech* 2002;57(1):23-7.
144. Hinson JP, Kapas S, Smith DM. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. *Endocr Rev* 2000;21(2):138-67.
145. Wong HK, Cheung TT, Cheung BM. Adrenomedullin and cardiovascular diseases. *JRSM Cardiovasc Dis* 2012;1(5).pii:cvd.2012.012003.
146. Çam Etöz B, Büyükçoşkun İşbil N. Adrenomedullin ve Etkileri Derleme, *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;31(2):127-132.
147. Minamino N, Kikumoto K, Isumi Y. Regulation of adrenomedullin expression and release. *Microsc Res Tech* 2002;57(1):28-39.
148. Chun TH, Itoh H, Saito T, Yamahara K, Doi K, Mori Y, et al. Oxidative stress augments secretion of endothelium-derived relaxing peptides, C-type natriuretic peptide and adrenomedullin. *J Hypertens* 2000;18(5):575-80.
149. Hay DL, Smith DM. Adrenomedullin receptors: molecular identity and function. *Peptides* 2001;22(11):1753-63.

150. Kapas S, Renshaw D, Carroll M, Hinson JP. Adrenomedullin and calcitonin gene-related peptide receptors in the rat adrenal cortex. *Peptides* 2001;22(11):1903-7.
151. Chakravarty P, Suthar TP, Coppock HA, Nicholl CG, Bloom SR, Legon S, Smith DM. CGRP and adrenomedullin binding correlates with transcript levels for calcitonin receptor-like receptor (CRLR) and receptor activity modifying proteins (RAMPs) in rat tissues. *Br J Pharmacol* 2000;130(1):189-95.
152. Prado MA, Evans-Bain B, Oliver KR, Dickerson IM. The role of the CGRP-receptor component protein (RCP) in adrenomedullin receptor signal transduction. *Peptides* 2001;22(11):1773-81.
153. De Matteo R, May CN. Direct coronary vasodilator action of adrenomedullin is mediated by nitric oxide. *Br J Pharmacol* 2003;140(8):1414-20.
154. Terata K, Miura H, Liu Y, Loberiza F, Gutterman DD. Human coronary arteriolar dilation to adrenomedullin: role of nitric oxide and K(+) channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279(6):H2620-6.
155. Nishimatsu H, Suzuki E, Nagata D, Moriyama N, Satonaka H, Walsh K, et al. Adrenomedullin induces endothelium-dependent vasorelaxation via the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent pathway in rat aorta. *Circ Res* 2001;89(1):63-70.
156. Kim W, Moon SO, Sung MJ, Kim SH, Lee S, So JN, Park SK. Angiogenic role of adrenomedullin through activation of Akt, mitogen-activated protein kinase, and focal adhesion kinase in endothelial cells. *FASEB J* 2003;17(13):1937-9.

157. Nishikimi T, Kitamura K, Saito Y, Shimada K, Ishimitsu T, Takamiya M, Kangawa K, Matsuo H, Eto T, Omae T, et al. Clinical studies on the sites of production and clearance of circulating adrenomedullin in human subjects. *Hypertension* 1994;24(5):600-4.
158. López J, Cuesta N. Adrenomedullin as a pancreatic hormone. *Microsc Res Tech* 2002;57(2):61-75.
159. Kalman S. Adrenomedullin: Yeni Bir Renal Düzenleyici Peptid. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2002;11(4):198-201.
160. Jougasaki M, Burnett JC Jr. Adrenomedullin as a renal regulator peptide. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(3):293-5.
161. Hirata Y, Hayakawa H, Suzuki Y, Suzuki E, Ikenouchi H, Kohmoto O, et al. Mechanisms of adrenomedullin-induced vasodilation in the rat kidney. *Hypertension* 1995;25(4 Pt 2):790-5.
162. Hirayama N, Kitamura K, Imamura T, Kato J, Koiwaya Y, Eto T. Secretion and clearance of the mature form of adrenomedullin in humans. *Life Sci* 1999;64(26):2505-9.
163. Hirsch AB, McCuen RW, Arimura A, Schubert ML. Adrenomedullin stimulates somatostatin and thus inhibits histamine and acid secretion in the fundus of the stomach. *Regul Pept* 2003;110(3):189-95.
164. Allaker RP, Kapas S. Adrenomedullin and mucosal defence: interaction between host and microorganism. *Regul Pept* 2003;112(1-3):147-52.

165. Kapas S, Hinson JP. Adrenomedullin in the adrenal. *Microsc Res Tech* 2002;57(2):91-7.
166. Garayoa M, Bodegas E, Cuttitta F, Montuenga LM. Adrenomedullin in mammalian embryogenesis. *Microsc Res Tech* 2002;57(1):40-54.
167. Pio R, Martínez A, Elsasser TH, Cuttitta F. Presence of immunoreactive adrenomedullin in human and bovine milk. *Peptides* 2000;21(12):1859-63.
168. White MM, Samson WK. A possible relationship between brain-derived adrenomedullin and oxytocin in the regulation of sodium balance. *J Endocrinol* 2009;203(2):253-62.
169. Mimoto T, Nishioka T, Asaba K, Takao T, Hashimoto K. Effects of adrenomedullin on adrenocorticotrophic hormone (ACTH) release in pituitary cell cultures and on ACTH and oxytocin responses to shaker stress in conscious rat. *Brain Res* 2001;922(2):261-6.
170. Shan J, Stachniak T, Jhamandas JH, Krukoff TL. Autonomic and neuroendocrine actions of adrenomedullin in the brain: mechanisms for homeostasis. *Regul Pept* 2003;112(1-3):33-40.
171. Shan J, Krukoff TL. Intracerebroventricular adrenomedullin stimulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, the sympathetic nervous system and production of hypothalamic nitric oxide. *J Neuroendocrinol* 2001;13(11):975-84.
172. Shan J, Krukoff TL. Area postrema ablation attenuates activation of neurones in the paraventricular nucleus in response to systemic adrenomedullin. *J Neuroendocrinol* 2000;12(8):802-10.

173. Fernández AP, Serrano J, Martínez-Murillo R, Martínez A. Lack of adrenomedullin in the central nervous system results in apparently paradoxical alterations on pain sensitivity. *Endocrinology* 2010;151(10):4908-15.
174. Fernández AP, Serrano J, Tessarollo L, Cuttitta F, Martínez A. Lack of adrenomedullin in the mouse brain results in behavioral changes, anxiety, and lower survival under stress conditions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(34):12581-6.
175. Stuehr DJ. Enzymes of the L-arginine to nitric oxide pathway. *J Nutr* 2004;134(10 Suppl):2748S-2751S; discussion 2765S-2767S.
176. Elfering SL, Sarkela TM, Giulivi C. Biochemistry of mitochondrial nitric-oxide synthase. *J Biol Chem* 2002;277(41):38079-86.
177. Estévez AG, Jordán J. Nitric oxide and superoxide, a deadly cocktail. *Ann N Y Acad Sci* 2002;962:207-11.
178. Nagase S, Takemura K, Ueda A, Hirayama A, Aoyagi K, Kondoh M, Koyama A. A novel nonenzymatic pathway for the generation of nitric oxide by the reaction of hydrogen peroxide and D- or L-arginine. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;233(1):150-3.
179. Webb A, Bond R, McLean P, Uppal R, Benjamin N, Ahluwalia A. Reduction of nitrite to nitric oxide during ischemia protects against myocardial ischemia-reperfusion damage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(37):13683-8.
180. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev* 2007;87(1):315-424.



181. Subczynski WK, Lomnicka M, Hyde JS. Permeability of nitric oxide through lipid bilayer membranes. *Free Radic Res* 1996;24(5):343-9.
182. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 2006;160(1):1-40.
183. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol* 1996;271(5 Pt 1):C1424-37.
184. Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide as a signal in blood vessels. *Trends Biochem Sci* 1992;17(10):399-402.
185. Bergendi L, Benes L, Duracková Z, Ferencik M. Chemistry, physiology and pathology of free radicals. *Life Sci* 1999;65(18-19):1865-74.
186. Guix FX, Uribealago I, Coma M, Muñoz FJ. The physiology and pathophysiology of nitric oxide in the brain. *Prog Neurobiol* 2005;76(2):126-52.
187. Robbins RA, Grisham MB. Nitric oxide. *Int J Biochem Cell Biol* 1997;29(6):857-60.
188. Whiteman M, Ketsawatsakul U, Halliwell B. A reassessment of the peroxynitrite scavenging activity of uric acid. *Ann N Y Acad Sci* 2002;962:242-59.
189. Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35(3):676-92.

190. Espey MG, Miranda KM, Thomas DD, Xavier S, Citrin D, Vitek MP, Wink DA. A chemical perspective on the interplay between NO, reactive oxygen species, and reactive nitrogen oxide species. *Ann N Y Acad Sci* 2002;962:195-206.
191. Davis KL, Martin E, Turko IV, Murad F. Novel effects of nitric oxide. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001;41:203-36.
192. Rivier C. Role of gaseous neurotransmitters in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Ann N Y Acad Sci* 2001;933:254-64.
193. Salum C, Echeverry MB, Issy AC, Del Bel EA. Dopamine system and its modulation by nitric oxide: approaches in experimental parkinson and schizophrenia. In: Watanabe A ed. *Dopamine Research Advances*. New York: Nova Science Publishers, Inc 2008:153-191.
194. Lipton SA. Neuronal protection and destruction by NO. *Cell Death Differ* 1999;6(10):943-51.
195. Hofbauer KH, Schoof E, Kurtz A, Sandner P. Inflammatory cytokines stimulate adrenomedullin expression through nitric oxide-dependent and -independent pathways. *Hypertension* 2002;39(1):161-7.
196. Dötsch J, Schoof E, Schöcklmann HO, Brüne B, Knerr I, Repp R, Rascher W. Nitric oxide increases adrenomedullin receptor function in rat mesangial cells. *Kidney Int* 2002;61(5):1707-13.

197. Hattori Y, Nakanishi N, Gross SS, Kasai K. Adrenomedullin augments nitric oxide and tetrahydrobiopterin synthesis in cytokine-stimulated vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res* 1999;44(1):207-14.
198. Eguchi S, Hirata Y, Kano H, Sato K, Watanabe Y, Watanabe TX, et al. Specific receptors for adrenomedullin in cultured rat vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett* 1994;340(3):226-30.
199. Sata M, Kakoki M, Nagata D, Nishimatsu H, Suzuki E, Aoyagi T, et al. Adrenomedullin and nitric oxide inhibit human endothelial cell apoptosis via a cyclic GMP-independent mechanism. *Hypertension* 2000;36(1):83-8.
200. Hamid SA, Totzeck M, Drexhage C, Thompson I, Fowkes RC, Rassaf T, Baxter GF. Nitric oxide/cGMP signalling mediates the cardioprotective action of adrenomedullin in reperfused myocardium. *Basic Res Cardiol* 2010;105(2):257-66.
201. Xia CF, Yin H, Borlongan CV, Chao J, Chao L. Postischemic infusion of adrenomedullin protects against ischemic stroke by inhibiting apoptosis and promoting angiogenesis. *Exp Neurol* 2006;197(2):521-30.
202. Xu Y, Krukoff TL. Decrease in arterial pressure induced by adrenomedullin in the hypothalamic paraventricular nucleus is mediated by nitric oxide and GABA. *Regul Pept* 2004;119(1-2):21-30.
203. Xu Y, Krukoff TL. Adrenomedullin in the rostral ventrolateral medulla increases arterial pressure and heart rate: roles of glutamate and nitric oxide. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;287(4):R729-34.
204. Krukoff TL. Central actions of nitric oxide in regulation of autonomic functions. *Brain Res Rev* 1999;30(1):52-65.

205. Dereboy Ç, Şenol S, Şener Ş, Dereboy F. Connors ana baba derecelendirme ölçeği uyarlama çalışması. X. Ulusal Psikoloji Kongresi; 1998; Ankara.
206. Dereboy Ç, Şenol S, Şener Ş, Dereboy F. Connors Kısa Form Öğretmen ve Ana Baba Derecelendirme Ölçeklerinin Geçerliği. Türk Psikiyatri Derneği 2007;18(1); 48-58.
207. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997;36(7):980-8.
208. Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, Kültür EÇ, Akdemir D, Taner Y. Okul çağı çocukları için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi-şimdi ve yaşam boyu şekli türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenilirliği. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi 2004;11(3):109-116.
209. BioVision, Inc. <http://www.biovision.com/nitric-oxide-colorimetric-assay-kit-2820.html>. 24.03.2014 tarihinde erişilmiştir.
210. Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. Biol Psychiatry 2005;57(11):1215-20.
211. Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC, Bober M, Cadogen E. Gender effects on attention-deficit/hyperactivity disorder in adults, revisited. Biol Psychiatry 2004;55(7):692-700.

212. Cortese S. The neurobiology and genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): what every clinician should know. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16(5):422-33.
213. Schuetz P, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Bergmann A, Müller B. Circulating precursor levels of endothelin-1 and adrenomedullin, two endothelium-derived, counteracting substances, in sepsis. *Endothelium* 2007;14(6):345-51.
214. Suchetha A, Garg A, Lakshmi P, Bhat D, Sapna N, Apoorva SM. Adrenomedullin, periodontitis, diabetes-unraveling the equivocal relationship: A clinicobiochemical cross-sectional study. *Contemp Clin Dent* 2013;4(4):454-9.
215. Güler E, Balat A, Cekmen M, Kiliç M, Sivasli E, Yürekli M, Duman C. The effects of anticancer drugs on levels of nitric oxide and adrenomedullin. *Turk J Pediatr* 2006;48(3):202-8.
216. Vega Rasgado LA, Ceballos Reyes GM, Vega-Diaz MF. Anticonvulsant drugs, oxidative stress and nitric oxide. *Proc West Pharmacol Soc* 2011;54:41-8.
217. Aktepe E. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısı konan çocuk ve ergenlerde eş tanılar ve sosyodemografik özellikler. *Yeni Symposium Journal* 2011;49(4):201-8.
218. Pineda D, Ardila A, Rosselli M, Arias BE, Henao GC, Gomez LF, et al. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in 4- to 17-year-old children in the general population. *J Abnorm Child Psychol* 1999;27(6):455-62.
219. Elli M, Söylemezoglu O, Erbas D, Bakkaloglu SA, Buyan N, Ozkaya O, Hasanoglu E. Plasma and urine nitric oxide levels in healthy Turkish children. *Pediatr Nephrol* 2005;20(11):1605-9.

220. Kato J, Kitamura K, Uemura T, Kuwasako K, Kita T, Kangawa K, Eto T. Plasma levels of adrenomedullin and atrial and brain natriuretic peptides in the general population: their relations to age and pulse pressure. *Hypertens Res* 2002;25(6):887-92.
221. St Sauver JL, Barbaresi WJ, Katusic SK, Colligan RC, Weaver AL, Jacobsen SJ. Early life risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc* 2004;79(9):1124-31.
222. Erhart M, Döpfner M, Ravens-Sieberer U; BELLA 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 Suppl 1:106-15.
223. Russell G, Ford T, Rosenberg R, Kelly S. The association of attention deficit hyperactivity disorder with socioeconomic disadvantage: alternative explanations and evidence. *J Child Psychol Psychiatry* 2013;doi: 10.1111/jcpp.12170.
224. Amato PR. Consequences of Divorce for Adults and Children. *J Marriage Fam* 2000; 62(4):1269-87.
225. Wymbs BT, Pelham WE Jr, Molina BS, Gnagy EM, Wilson TK, Greenhouse JB. Rate and predictors of divorce among parents of youths with ADHD. *J Consult Clin Psychol* 2008;76(5):735-44.

226. Kvist A, Nielsen H and Simonsen M. The effects of children's ADHD on parents' relationship dissolution and labor supply. No. 6092. Discussion Paper series, Forschungsinstitut zur Zukunft der Arbeit, 2011.
227. Gianarris WJ, Golden CJ, Greene L. The Conners' Parent Rating Scales: a critical review of the literature. *Clin Psychol Rev* 2001;21(7):1061-93.
228. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. Young adult follow-up of hyperactive children: antisocial activities and drug use. *J Child Psychol Psychiatry* 2004;45(2):195-211.
229. Montiel C, Peña JA, Montiel-Barbero I, Polanczyk G. Prevalence rates of attention deficit/hyperactivity disorder in a school sample of Venezuelan children. *Child Psychiatry Hum Dev* 2008;39(3):311-22.
230. Lavigne JV, Lebailly SA, Hopkins J, Gouze KR, Binns HJ. The prevalence of ADHD, ODD, depression, and anxiety in a community sample of 4-year-olds. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2009;38(3):315-28.
231. Gomez R, Hafetz N. DSM-IV ADHD: Prevalence based on parent and teacher ratings of Malaysian primary school children. *Asian J Psychiatr* 2011;4(1):41-4.
232. Skounti M, Philalithis A, Galanakis E. Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. *Eur J Pediatr* 2007;166(2):117-123.
233. Doğan O. *Psikiyatrik Epidemiyoloji*. Sivas: Esform Ofset 2011:25-47.

234. Pearson LJ, Rait C, Nicholls MG, Yandle TG, Evans JJ. Regulation of adrenomedullin release from human endothelial cells by sex steroids and angiotensin-II. *J Endocrinol* 2006;191(1):171-7.
235. Ghasemi A, Zahedi Asl S, Mehrabi Y, Saadat N, Azizi F. Serum nitric oxide metabolite levels in a general healthy population: relation to sex and age. *Life Sci* 2008;83(9-10):326-31.
236. Toprakci M, Ozmen D, Mutaf I, Turgan N, Parildar Z, Habif S, et al. Age-associated changes in nitric oxide metabolites nitrite and nitrate. *Int J Clin Lab Res* 2000;30(2):83-5.
237. Kawakatsu M, Ishihara T, Kani K, Nakagawa A, Hiura M, Hazui H, et al. Plasma nitrate/nitrite concentration in healthy population and patients with diabetes mellitus-relationships with gender, aging and diabetic complications. *Bull Osaka Med Coll* 2002;48(1-2):1-6.
238. Yoshikawa T, Naito Y. What is oxidative stress? *JMAJ* 2002;45(7): 271–6.
239. Granot E, Kohen R. Oxidative stress in childhood--in health and disease states. *Clin Nutr* 2004;23(1):3-11.
240. Joseph N, Zhang-James Y, Perl A, Faraone SV. Oxidative stress and ADHD: A meta-analysis *J Atten Disord* 2013.
241. Archana E, Pai P, Prabhu BK, Shenoy RP, Prabhu K, Rao A. Altered biochemical parameters in saliva of pediatric attention deficit hyperactivity disorder. *Neurochem Res* 2012;37(2):330-4.



242. Bulut M, Selek S, Bez Y, Cemal Kaya M, Gunes M, Karababa F, et al. Lipid peroxidation markers in adult attention deficit hyperactivity disorder: new findings for oxidative stress. *Psychiatry Res* 2013;209(3):638-42.
243. Selek S, Bulut M, Ocak AR, Kalenderoğlu A, Savaş HA. Evaluation of total oxidative status in adult attention deficit hyperactivity disorder and its diagnostic implications. *J Psychiatr Res* 2012;46(4):451-5.
244. Oztop D, Altun H, Baskol G, Ozsoy S. Oxidative stress in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Biochem* 2012;45(10-11):745-8.
245. Varol Tas F, Guvenir T, Tas G, Cakaloz B, Ormen M. Nitric oxide levels in disruptive behavioral disorder. *Neuropsychobiology* 2006;53(4):176-80.
246. 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(10):991-1000.
247. Chovanová Z, Muchová J, Sivonová M, Dvoráková M, Zitnanová I, Waczulíková I, et al. Effect of polyphenolic extract, Pycnogenol, on the level of 8-oxoguanine in children suffering from attention deficit/hyperactivity disorder. *Free Radic Res* 2006;40(9):1003-10.
248. Garcia RJ, Francis L, Dawood M, Lai ZW, Faraone SV, Perl A. Attention deficit and hyperactivity disorder scores are elevated and respond to N-acetylcysteine treatment in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2013;65(5):1313-8.

249. Akpınar A, Yaman GB, Demirdas A, Onal S. Possible role of adrenomedullin and nitric oxide in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013;46:120-5.
250. Chen L, Kis B, Busija DW, Yamashita H, Ueta Y. Adrenomedullin protects rat cerebral endothelial cells from oxidant damage in vitro. *Regul Pept* 2005;130(1-2):27-34.
251. Maki T, Ihara M, Fujita Y, Nambu T, Miyashita K, Yamada M, et al. Angiogenic and vasoprotective effects of adrenomedullin on prevention of cognitive decline after chronic cerebral hypoperfusion in mice. *Stroke* 2011;42(4):1122-8.
252. Hurtado O, Serrano J, Sobrado M, Fernández AP, Lizasoain I, Martínez-Murillo R, et al. Lack of adrenomedullin, but not complement factor H, results in larger infarct size and more extensive brain damage in a focal ischemia model. *Neuroscience* 2010;171(3):885-92.
253. MacManus CF, Campbell EL, Keely S, Burgess A, Kominsky DJ, Colgan SP. Anti-inflammatory actions of adrenomedullin through fine tuning of HIF stabilization. *FASEB J* 2011;25(6):1856-64.
254. Ladoux A, Frelin C. Coordinated Up-regulation by hypoxia of adrenomedullin and one of its putative receptors (RDC-1) in cells of the rat blood-brain barrier. *J Biol Chem* 2000;275(51):39914-9.
255. Ma L, Chen YH, Chen H, Liu YY, Wang YX. The function of hypothalamus-pituitary-adrenal axis in children with ADHD. *Brain Res* 2011;1368:159-62.
256. Iadecola C. Bright and dark sides of nitric oxide in ischemic brain injury. *Trends Neurosci* 1997;20(3):132-9.

257. Aspide R, Fresiello A, de Filippis G, Gironi Carnevale UA, Sadile AG. Non-selective attention in a rat model of hyperactivity and attention deficit: subchronic methylphenydate and nitric oxide synthesis inhibitor treatment. *Neurosci Biobehav Rev* 2000;24(1):59-71.

258. Booth JR, Burman DD, Meyer JR, Lei Z, Trommer BL, Davenport ND, et al. Larger deficits in brain networks for response inhibition than for visual selective attention in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *J Child Psychol Psychiatry* 2005;46(1):94-111.

259. Chan E, Mattingley JB, Huang-Pollock C, English T, Hester R, Vance A, Bellgrove MA. Abnormal spatial asymmetry of selective attention in ADHD. *J Child Psychol Psychiatry* 2009;50(9):1064-72.

260. Aspide R, Gironi Carnevale UA, Sergeant JA, Sadile AG. Non-selective attention and nitric oxide in putative animal models of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Behav Brain Res* 1998;95(1):123-33.

261. Grammatikopoulos G, Pignatelli M, D'Amico F, Fiorillo C, Fresiello A, Sadile AG. Selective inhibition of neuronal nitric oxide synthesis reduces hyperactivity and increases non-selective attention in the Naples High-Excitability rat. *Behav Brain Res* 2002;130(1-2):127-32.

262. Zhu XZ, Luo LG. Effect of nitroprusside (nitric oxide) on endogenous dopamine release from rat striatal slices. *J Neurochem* 1992;59(3):932-5.

263. Rocchitta G, Migheli R, Mura MP, Grella G, Esposito G, Marchetti B, et al. Signaling pathways in the nitric oxide and iron-induced dopamine release in the striatum of freely moving rats: role of extracellular Ca<sup>2+</sup> and L-type Ca<sup>2+</sup> channels. *Brain Res* 2005;1047(1):18-29.
264. Serra PA, Rocchitta G, Delogu MR, Migheli R, Taras MG, Mura MP, et al. Role of the nitric oxide/cyclic GMP pathway and extracellular environment in the nitric oxide donor-induced increase in dopamine secretion from PC12 cells: a microdialysis in vitro study. *J Neurochem* 2003;86(6):1403-13.
265. West AR, Galloway MP, Grace AA. Regulation of striatal dopamine neurotransmission by nitric oxide: effector pathways and signaling mechanisms. *Synapse* 2002;44(4):227-45.
266. Bowyer JF, Clausing P, Gough B, Slikker W Jr, Holson RR. Nitric oxide regulation of methamphetamine-induced dopamine release in caudate/putamen. *Brain Res* 1995;699(1):62-70.
267. Fujiyama F, Masuko S. Association of dopaminergic terminals and neurons releasing nitric oxide in the rat striatum: an electron microscopic study using NADPH-diaphorase histochemistry and tyrosine hydroxylase immunohistochemistry. *Brain Res Bull* 1996;40(2):121-7.
268. Seilicovich A, Lasaga M, Befumo M, Duvilanski BH, del Carmen Diaz M, Rettori V, McCann SM. Nitric oxide inhibits the release of norepinephrine and dopamine from the medial basal hypothalamus of the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92(24):11299-302.

269. Stefano GB, Salzet B, Rialas CM, Pope M, Kustka A, Neenan K, et al. Morphine- and anandamide-stimulated nitric oxide production inhibits presynaptic dopamine release. *Brain Res* 1997;763(1):63-8.
270. Sara SJ. The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. *Nat Rev Neurosci* 2009;10(3):211-23.
271. Shintani F, Kinoshita T, Kanba S, Ishikawa T, Suzuki E, Sasakawa N, et al. Bioactive 6-nitronorepinephrine identified in mammalian brain. *J Biol Chem* 1996;271(23):13561-5.
272. Kiss JP. Role of nitric oxide in the regulation of monoaminergic neurotransmission. *Brain Res Bull* 2000;52(6):459-66.
273. Danbolt NC. Glutamate uptake. *Prog Neurobiol* 2001;65(1):1-105.
274. Tseng KY, O'Donnell P. Dopamine-glutamate interactions controlling prefrontal cortical pyramidal cell excitability involve multiple signaling mechanisms. *J Neurosci* 2004;24(22):5131-9.
275. Miller EM, Thomas TC, Gerhardt GA, Glaser PE. Dopamine and glutamate interactions in ADHD: Implications for the future neuropharmacology of ADHD. In: Banerjee S ed. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents*, ISBN: 978-953-51-1086-6, InTech 2013.
276. Russell VA. Dopamine hypofunction possibly results from a defect in glutamate-stimulated release of dopamine in the nucleus accumbens shell of a rat model for attention deficit hyperactivity disorder--the spontaneously hypertensive rat. *Neurosci Biobehav Rev* 2003;27(7):671-82.

277. Findling RL, McNamara NK, Stansbrey RJ, Maxhimer R, Periclou A, Mann A, Graham SM. A pilot evaluation of the safety, tolerability, pharmacokinetics, and effectiveness of memantine in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder combined type. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17(1):19-33.
278. Surman CB, Hammerness PG, Petty C, Spencer T, Doyle R, Napolean S, et al. A pilot open label prospective study of memantine monotherapy in adults with ADHD. *World J Biol Psychiatry* 2013;14(4):291-8.
279. Warton FL, Howells FM, Russell VA. Increased glutamate-stimulated release of dopamine in substantia nigra of a rat model for attention-deficit/hyperactivity disorder--lack of effect of methylphenidate. *Metab Brain Dis* 2009;24(4):599-613.
280. Sequeira SM, Ambrósio AF, Malva JO, Carvalho AP, Carvalho CM. Modulation of glutamate release from rat hippocampal synaptosomes by nitric oxide. *Nitric Oxide* 1997;1(4):315-29.
281. Wolosker H, Reis M, Assreuy J, de Meis L. Inhibition of glutamate uptake and proton pumping in synaptic vesicles by S-nitrosylation. *J Neurochem* 1996;66(5):1943-8.
282. Dominguez JM, Muschamp JW, Schmich JM, Hull EM. Nitric oxide mediates glutamate-evoked dopamine release in the medial preoptic area. *Neuroscience* 2004;125(1):203-10.
283. Smith JC, Whitton PS. The regulation of NMDA-evoked dopamine release by nitric oxide in the frontal cortex and raphe nuclei of the freely moving rat. *Brain Res* 2001;889(1-2):57-62.

284. Katusic ZS, Austin SA. Endothelial nitric oxide: protector of a healthy mind. *Eur Heart J* 2013.
285. Atochin DN, Huang PL. Endothelial nitric oxide synthase transgenic models of endothelial dysfunction. *Pflugers Arch* 2010;460(6):965-74.
286. Toda N, Ayajiki K, Okamura T. Cerebral blood flow regulation by nitric oxide: recent advances. *Pharmacol Rev* 2009;61(1):62-97.
287. Lee TJ. Nitric oxide and the cerebral vascular function. *J Biomed Sci* 2000;7(1):16-26.
288. Lee S, Kim CK, Rivier C. Nitric oxide stimulates ACTH secretion and the transcription of the genes encoding for NGFI-B, corticotropin-releasing factor, corticotropin-releasing factor receptor type 1, and vasopressin in the hypothalamus of the intact rat. *J Neurosci* 1999;19(17):7640-7.
289. Gądek-Michalska A, Tadeusz J, Rachwalska P, Bugajski J. Cytokines, prostaglandins and nitric oxide in the regulation of stress-response systems. *Pharmacol Rep* 2013;65(6):1655-62.
290. Calabrese V, Mancuso C, Calvani M, Rizzarelli E, Butterfield DA, Stella AM. Nitric oxide in the central nervous system: neuroprotection versus neurotoxicity. *Nat Rev Neurosci* 2007;8(10):766-75.
291. Hoogman M, Aarts E, Zwijs M, Slaats-Willems D, Naber M, Onnink M, et al. Nitric oxide synthase genotype modulation of impulsivity and ventral striatal activity in adult ADHD patients and healthy comparison subjects. *Am J Psychiatry* 2011;168(10):1099-106.

292. Zoroglu SS, Herken H, Yürekli M, Uz E, Tutkun H, Savaş HA, et al. The possible pathophysiological role of plasma nitric oxide and adrenomedullin in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2002;36(5):309-15.

293. 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(10):1003-1019.e20.



## EKLER

### Ek-1

#### SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

##### Çocuğun

Adı Soyadı:

Okul/Eğitim süresi:

Cinsiyet:

Adres:

Doğum Tarihi:

Tel:

Özgeçmiş:

Soygeçmiş:

Tıbbi:

Tıbbi:

Ruhsal:

Ruhsal:

##### Annenin

Adı Soyadı:

##### Babanın

Adı Soyadı:

Eğitim durumu/süresi:

Eğitim durumu/süresi:

Meslek durumu:

Meslek durumu:

**Ek-2****CONNERS' Ana Baba Derecelendirme Ölçeği**

Adı Soyadı:

Doğum tarihi(çocuğun): / /

|  | <b>Hiçbir zaman</b> | <b>Nadiren</b> | <b>Sıklıkla</b> | <b>Her zaman</b> |
|--|---------------------|----------------|-----------------|------------------|
| 1. Eli boş durmaz, sürekli bir şeylerle oynar ( <i>Tırnak, parmak, giysi gibi</i> ).       | ( )                 | ( )            | ( )             | ( )              |
| 2. Büyüklere arsız ve küstah davranır.   | ( )                 | ( )            | ( )             | ( )              |
| 3. Arkadaşlık kurmada ve sürdürmede zorlanır.  | ( )                 | ( )            | ( )             | ( )              |
| 4. Çabuk heyecanlıdır, ataktır.  | ( )                 | ( )            | ( )             | ( )              |
| 5. Her şeye karışır ve yönetmek ister  | ( )                 | ( )            | ( )             | ( )              |
| 6. Bir şeyler çiğner veya emer ( <i>Parmak, giysi, örtü gibi</i> ).                        | ( )                 | ( )            | ( )             | ( )              |
| 7. Sık sık ve kolayca ağlar.   | ( )                 | ( )            | ( )             | ( )              |
| 8. Her an sataşmaya hazırdır.  | ( )                 | ( )            | ( )             | ( )              |
| 9. Hayallere dalar.  | ( )                 | ( )            | ( )             | ( )              |
| 10. Zor öğrenir.   | ( )                 | ( )            | ( )             | ( )              |
| 11. Kıpır kıpırdır, tez canlıdır.  | ( )                 | ( )            | ( )             | ( )              |
| 12. Ürkektir ( <i>Yeni durum, insan ve yerlerden</i> ).                                    | ( )                 | ( )            | ( )             | ( )              |
| 13. Yerinde duramaz, her an harekete hazırdır.   | ( )                 | ( )            | ( )             | ( )              |
| 14. Zarar verir.   | ( )                 | ( )            | ( )             | ( )              |
| 15. Yalan söyler, masallar uydurur.  | ( )                 | ( )            | ( )             | ( )              |
| 16. Utangaçtır.  | ( )                 | ( )            | ( )             | ( )              |
| 17. Yaşlılarından daha sık başını derde sokar.   | ( )                 | ( )            | ( )             | ( )              |
| 18. Yaşlılarından farklı konuşur ( <i>çocuksu konuşma, kekeleme, zor anlaşılma gibi</i> ). | ( )                 | ( )            | ( )             | ( )              |
| 19. Hatalarını kabullenmez, başkalarını suçlar.  | ( )                 | ( )            | ( )             | ( )              |
| 20. Kavgacıdır.  | ( )                 | ( )            | ( )             | ( )              |
| 21. Somurtkan ve asık suratlıdır.  | ( )                 | ( )            | ( )             | ( )              |
| 22. Çalma huyu vardır.   | ( )                 | ( )            | ( )             | ( )              |

|  |     |     |     |     |
|--|-----|-----|-----|-----|
| 23. Söz dinlemez veya isteksiz ve zoraki dinler.   | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 24. Başkalarına göre endişelidir ( <i>yalnız kalma, hastalanma, ölüm konusunda</i> ).                  | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 25. Başladığı işin sonunu getiremez.   | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 26. Hassastır, kolay incinir.  | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 27. Kabadayılık taslar, başkalarını rahatsız eder.   | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 28. Tekrarlayıcı, durduramadığı hareketleri vardır.  | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 29. Kaba ve acımasızdır.   | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 30. Yaşına göre daha çocuksudur.   | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 31. Dikkati kolay dağılır ya da uzun süre dikkatini toplayamaz.  | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 32. Baş ağrıları olur.   | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 33. Ruh halinde ani ve göze batan değişiklikler olur.  | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 34. Kurallar ve kısıtlamalardan hoşlanmaz ve uymaz.  | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 35. Sürekli kavga eder.  | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 36. Kardeşleriyle iyi geçinemez.   | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 37. Zora gelemez.  | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 38. Diğer çocukları rahatsız eder.   | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 39. Genelde hoşnutsuz bir çocuktur.  | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 40. Yeme sorunları vardır ( <i>iştahsızdır, yemek sırasında sofradan sık sık kalkar</i> ).             | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 41. Karın ağrıları olur.   | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 42. Uyku sorunları vardır ( <i>uykuya kolay dalamaz, geceleri kalkar, çok erken uyanır</i> ).          | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 43. Çeşitli ağrı ve sancıları olur.  | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 44. Bulantı – kusmaları olur.  | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 45. Aile içinde daha az kayırdığını düşünür.   | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 46. Övünür, böbürlenir.  | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 47. İtilip, kakılmaya müsaittir.   | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |
| 48. Dışkılama sorunları vardır ( <i>sık ishaller, kabızlık ve düzensiz tuvalet alışkanlığı gibi</i> ). | ( ) | ( ) | ( ) | ( ) |

Ek-3

## PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ

### GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

#### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ

##### (Çalışma grubu için)

“Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanılı Hastalarda Serum Adrenomedullin ve Nitrik Oksit Düzeyleri ve Etyopatogenezdeki Yeri” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve sorularınıza açık yanıtlar isteyin. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

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

Bu çalışmada Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tanılı hastalarda serum adrenomedullin ve nitrik oksit düzeyleri ve etyopatogenezdeki yerini araştırmayı amaçladık.

- Ülkemizde daha önce adrenomedullinin 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 verirseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız için size verilecektir. Şu

anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahiptir.

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

Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, izniniz doğrultusunda kolunuzdan 1 tüp toplam 10 ml kan alınacaktır. Bu örnekte ELISA yöntemi ile adrenomedullin, spektrofotometre yöntemi ile nitrik oksit 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 herhangi bir parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

- **Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?**

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

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

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

ADI : Yetiş İŞILDAR

GÖREVİ : Araştırma görevlisi

TELEFON : 0258 4440728/5075

**(Gönüllünün/Hastanın Beyanı)**

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

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

- a. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi. Bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.**
- b. Sorumlu araştırmacı/hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmeyeceğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim*).**
- c. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı/hekim, çalışma programının gereklerini yerine getirme konusundaki ihmalim nedeniyle tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.**
- d. Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.**
- e. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili olarak herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.**
- f. Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.**

**Katılımcı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

**Katılımcının velisi**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

**Görüşme tanığı**

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

**Bilgilendiren Uzman Hekim\***

Adı, soyadı: Doç. Dr. Burcu ÇAKALOZ

Adres: PAÜ Çocuk ve Ergen RSH AD

Tel: 02584440728/5015

## PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ

### GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

#### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ

##### (Sağlıklı kontrol grubu için)

Yrd. Doç. Dr. Gülşen ÜNLÜ'nün sorumlu araştırmacısı olduğu, "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanılı Hastalarda Serum Adrenomedulin Ve Nitrik Oksit Düzeyleri ve Etyopatogenezdeki Yeri" isimli bir araştırma yapılması planlanmaktadır. Çalışmanın amacı Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nun etiyolosini daha iyi anlamaktır.

Bu çalışmanın bilimsel olarak yürütülebilmesi için, araştırmaya katılan hasta kişiler dışında, sağlıklı kişilerden 10 ml kan alınmasına gereksinim vardır. Bu sayede, hasta kişilerin verileri, siz sağlıklı kişiler ile karşılaştırılabilecektir.

Bu çalışmaya, "sağlıklı kontrol grubu" olarak katılmayı kabul ederseniz, sizden istenen tek şey, 1 kez 10 ml kan vermenizdir. Bu kanda ELISA yöntemi ile adrenomedullin, spektrofotometre yöntemi ile nitrik oksit düzeyleri araştırılacaktır.

Vereceğiniz kanda, adrenomedullin ve nitrik oksit 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..... Anabilim Dalı'nda, Dr.....tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu koşullarla "sağlıklı kontrol grubu" olarak, ..... kez, ..... işlemi kabul ediyorum.

İmzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.



**Katılımcı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

**Katılımcının velisi**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

**Katılımcı ile görüşen araştırıcı:**

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih: