



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE
BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA
METİLFENİDAT TEDAVİSİ ÖNCESİ VE
SONRASI OKSİDATİF METABOLİZMANIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hasan BAYAR

ÇOCUK RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Cem GÖKÇEN

Nisan – 2016

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE
BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA
METİLFENİDAT TEDAVİSİ ÖNCESİ VE
SONRASI OKSİDATİF METABOLİZMANIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hasan BAYAR
ÇOCUK RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Cem GÖKÇEN

Bu tez Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TF.15.34 proje numarası ile desteklenmiştir.

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Metilfenidat Tedavisi Öncesi ve Sonrası Oksidatif Metabolizmanın Değerlendirilmesi

Dr.Hasan BAYAR
TARİH:20.04.2016

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza)
Prof.Dr. Levent ELBEYLİ
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza)
Doç.Dr.Cem GÖKÇEN
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza)
Doç.Dr.Cem GÖKÇEN
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Doç.Dr.Cem GÖKÇEN (İmza)

2. Doç.Dr.Feridun BÜLBÜL (İmza)

3. Yrd.Doç.Dr. Veli YILDIRIM (İmza)

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, mesleki oluşumumda büyük katkıları bulunan ve ayrıca tezimin başlangıç aşamasından itibaren desteğini ve katkılarını esirgemeyen tez danışmanım olan Doç. Dr. Cem GÖKÇEN'e,

Bilişsel Davranışçı Terapi eğitimim sırasında bana yol gösteren ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Z. SUNGUR'a,

Çocuklarda Bilişsel Davranışçı Terapi eğitimini kendisinden almış olduğum ve hep müthiş kişiliği ile hatırlayacağım Prof. Maria Ceu Calvador'a

Çalışma azmi ve öğretme şevkiyle bizlere örnek olan, eğitimimde önemli katkıları bulunan kıymetli hocam Prof. Dr. Şükrü UĞUZ'a

Yurt dışı deneyimim sırasında içtenlikle ve samimiyetle bana örnek olan ve yol gösteren Prof. Robert D. Friedberg'e

Psikiyatri eğitimim sırasında emeği geçen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki hocalarım Prof. Dr. Haluk Savaş, Prof. Dr. Abdurrahman Altındağ, Doç. Dr. Osman Vırit, Doç. Dr. Ahmet Ünal, Doç. Dr. Feridun Bülbül, Doç. Dr. Gökay Alpak'a, Çocuk Nörolojisi rotasyonu ile eğitimime yaptığı katkı ve destek için Prof. Dr. Alper İ.DAİ ve Yard. Doç. Dr. A. Aysima ÖZÇELİK'e,

Öğrenciliğimden beri kendilerini rehber edindiğim ve akademik olarak yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Vedat DAVUTOĞLU ve Prof. Dr. Abdurrahman KADAYIFÇI'ya

Öğrenciliğimden beri kendisinden çok şey öğrendiğim Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki hocam Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU'na,

Her zaman samimiyet ve dostlukları ile yanımda olan asistan arkadaşlarım Dr. Şeyma COŞKUN, Dr. Nurdan ÇOBAN, Dr. Mehmet Karadağ, Dr. Ali Karayağmurlu, Dr. Funda DANDIL ve Dr. Nesrin GEZER'e,

Verilerin istatistiksel olarak yorumlanması konusunda yardımlarını esirgemeyen Biyoistatistik Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyeleri Doç. Dr. Seval KUL ve Uz. Tanyeli GÜNEYLİGİL'e,

Beni bu hayata getiren, büyüten ve varlıklarıyla beni mutlu eden annem Halime BAYAR ile babam Ahmet BAYAR ve aileme,

Yaşamıma ve bu sürece maddi, manevi desteğiyle katkıda bulunan sevgili eşim Samime BAYAR'a,

Sevgili eşimi bu hayata getiren, büyüten ve varlıklarıyla bizleri mutlu eden annem Ayşana ODUNCU ve babam Ali ODUNCU'ya,

Beni büyük bir sabırla bekleyen ve neşe kaynaklarım olan biricik oğlum İhsan BAYAR ve biricik kızım Refia Nur BAYAR'a sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Hasan BAYAR

Gaziantep, 2016

II. İÇİNDEKİLER

	Sayfa No:
ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	III
ÖZET	VI
ABSTRACT.....	VII
KISALTMALAR.....	VIII
TABLO LİSTESİ	XI
ŞEKİL LİSTESİ	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Tanı Ölçütleri ve Klinik Tipler	5
2.1.4. Etiyoloji	9
2.1.4.1. Genetik ve Ailesel Nedenler	9
2.1.4.2. Nörokimyasal Nedenler	10
2.1.4.3. Nörogörüntüleme Çalışmaları	11
2.1.4.4. Çevresel ve Psikososyal Etmenler	12
2.1.4.5. Nörofizyolojik Çalışmalar	13
2.1.5. Klinik Özellikler ve Değerlendirme	13
2.1.6. Eş Hastalanım	14
2.1.7. Ayırıcı Tanı	15
2.1.8. Gidiş ve Sonlanım	15
2.1.9. Tedavi	16
2.1.9.1. Farmakoterapi	16
2.1.9.1.1. Psikostimülanlar	17
2.1.9.1.2. Atomoksetin	18
2.1.9.1.3. Diğer ilaçlar	18
2.1.9.2. Psikoterapötik/Psikososyal Müdahaleler	19

2.2. Oksidatif Metabolizma	20
2.2.1. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri	20
2.2.2. Antioksidan Savunma Sistemleri	21
2.2.3. Psikiyatrik Bozukluklar ve Oksidatif Stres	21
2.2.4. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu ve Oksidatif Stres	22
2.2.5. Metilfenidat ve Oksidatif Stres.....	23
3. GEREÇVEYÖNTEM	24
3.1. Araştırmanın Tipi	24
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri	24
3.3. Araştırmanın Evreni	24
3.4. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri	24
3.5. Araştırmanın Yürütülmesi	25
3.6. Veri Toplama Araçları	25
3.6.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu	25
3.6.2. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu - Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T).....	26
3.6.3. Conner's Aile Değerlendirme Formu	26
3.6.4. Turgay DSM-IV Kökenli Yıkıcı Davranış Bozuklukları Belirti Tarama Ölçeği	26
3.7. Değişkenlerin Ölçümü ve Hesaplanması	27
3.7.1. Total Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü	27
3.7.2. Total Oksidan Seviye (TOS)'nin Ölçümü	27
3.7.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)'nin Hesaplanması	28
3.8. İstatistiksel Değerlendirme	28
4. BULGULAR	29
4.1. Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri	29
4.2. TAS, TOS ve OSİ Değerleri	32
5. TARTIŞMA	39
5.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nda Oksidatif Stres.....	39
5.2. Metilfenidat ve Oksidatif Stres	42

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	46
7. KAYNAKLAR	47
8. EKLER	62



III. ÖZET

DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA METİLFENİDAT TEDAVİSİ ÖNCESİ VE SONRASI OKSİDATİF METABOLİZMANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hasan Bayar

Uzmanlık Tezi, Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Cem Gökçen

Nisan 2016, 61 sayfa

Amaç: Oksidatif stresin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu(DEHB)'nin patofizyolojisinde rol alabileceği ile ilgili birkaç çalışma bulunmaktadır. Biz bu çalışmada DEHB hastalarında metilfenidatın (MPH) oksidatif metabolizma üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: DSM-5'e göre DEHB konulan 30 hasta ile 30 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Serum total antioksidan seviye (TAS), total oksidan seviye (TOS)ve oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplanması Gaziantep Üniversitesi Biyokimya laboratuvarında yapıldı.

Bulgular: TAS ve OSİ değerleri tedavi öncesi ile kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında; TAS değeri hasta grubunda anlamlı derecede daha düşükken, OSİ değeri hasta grubunda anlamlı derecede daha yüksekti(sırası ile $p=0,047$ ve $p=0,010$). TOS değeri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu($p=0,060$). TAS, TOS, OSİ değerleri tedavi sonrası ile kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu(sırası ile $p=0,053$, $p=0,888$ ve $p=0,315$). TOS değeri tedavi öncesi ile sonrası karşılaştırıldığında tedavi sonrası anlamlı derecede daha düşüktü ($p=0,032$). TAS ve OSİ değerleri açısından tedavi öncesi ile sonrası arasında anlamlı farklılık yoktu(sırası ile $p=0,894$ ve $p=0,074$).

Tartışma: Çalışmamızda oksidatif metabolizmanın DEHB olan çocuklarda bozulduğu bulunmuştur. Bunun yanında metilfenidatın oksidatif dengeyi TOS'u azaltarak düzelttiği tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Dikkat eksikliği, Hiperaktivite, Metilfenidat, Oksidatif stres.

IV. ABSTRACT

EVALUATION OF OXIDATIVE METABOLISM IN CHILDREN WITH ADHD BEFORE AND AFTER METHYLPHENIDATE TREATMENT

Dr. Hasan BAYAR

Thesis, Department of Child Psychiatry

Consultant: Doç. Dr. Cem GÖKÇEN

April 2016, 61 pages

Objective: There are some researches about the role of oxidative stress in the pathophysiology of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). In this study, we aimed to evaluate effects of methylphenidate (MPH) treatment on oxidative metabolism in patients with ADHD.

Method: 30 patients diagnosed as ADHD according to DSM-5 and 30 healthy controls enrolled into the study. Serum total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS) and oxidative stress index (OSI) measurements were done in biochemistry laboratory of Gaziantep University.

Results: When TAS and OSI levels were compared between pre-treatment and control group; TAS level was significantly lower in the patient group, OSI level was significantly higher in the patient group ($p=0,047$ and $p=0,010$ respectively). There was not significant differences of TOS level between two groups ($p=0,060$). When TAS, TOS and OSI levels were compared between post-treatment and control group; there were not significant differences between two groups ($p=0,053$, $p=0,888$ and $p=0,315$ respectively). When TOS level was compared between pre-treatment and post-treatment; TOS level was significantly higher in the pre-treatment ($p=0,032$). There were no statistically significant differences in plasma TAS and OSI levels between the pre-treatment and post-treatment ($p=0,894$ and $p=0,074$ respectively).

Conclusion: Oxidative metabolism was found to be impaired in children with ADHD in our study. It was also determined that methylphenidate repairs the oxidative balance by decreasing TOS level.

Keywords: Attention deficit, Hyperactivity, Methylphenidate, Oxidative stress.

V. KISALTMALAR

AAP	: Atipik Antipsikotik
AOPP	: İleri Derecede Okside Protein Ürünleri
ARES	: Arilesteraz
BCL	: BazalKortizol Düzeyi
Ca	: Kalsiyum
CADÖ	: Conners Aile Değerlendirme Ölçeği
CAT	: Katalaz
ÇDŞG-ŞY-T	: Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu - Türkçe Uyarlaması
CoQ10	: Koenzim Q10
DA	: Dopamin
DAT1	: Dopamin Taşıyıcı Protein 1
DB	: Davranım Bozukluğu
DNA	: Deoksiribonukleik Asit
DRD4	: Dopamin Reseptör 4 Geni
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DEHB	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
EEG	: Elektroensefalogram
E-DEHB	: Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
EN	: Enürezis Nokturna
FDA	: Food and Drug Administration
GABA	: Gama-amino Butirik Asit
GRx	: Glutasyon Redüktaz
GSH	: Glutasyon
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
GSSG	: Okside Glutasyon
H	: Hidrojen
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
ICD	: International Classification of Diseases

IL	: İnterlökin
KOKGB	: Karşıt Olma-Karşıt Gelme Bozukluğu
MAO	: Monoaminoksidaz
MDA	: Malondialdehid
MDB	: Major Depresif Bozukluk
MPH	: Metilfenidat
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTA	: Multimodal Treatment Study of Children with ADHD
NA	: Noradrenalin
NAC	: N-Asetilsistein
NO	: Nitrik Oksit
O2	: Süperoksit Radikaller
OFT	: Açık Alan Testi
OH	: Hidroksil Radikalleri
OROS-Metilfenidat	: Yavaş Salımlı Metilfenidat
OSİ	: Oksidatif Stres İndeksi
PB	: Panik Bozukluk
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PFK	: Prefrontal Korteks
PON1	: Paraoksonase Enzimi
PUFAs	: Çoklu-Doymamış Yağ Asitleri
ROM	: Reaktif Oksijen Metabolitleri
SF	: Sosyal Fobi
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SPECT	: Single Photon Emission Computed Tomography
SPON	: Uyarılmış Paraoksonaz
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SR	: Serbest Radikaller
SS	: Standart Sapma
SSRI	: Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
TAS	: Toplam Antioksidan Seviye
TBARS	: Tiobarbiturik Asit Reaktif Substans

TCA	: Trisiklik Antidepresan
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
TOS	: Toplam Oksidan Seviye
TYDBÖ	: Turgay Yıkıcı Davranış Bozuklukları Ölçeği
YAB	: Yaygın Anksiyete Bozukluğu
VTB	: Ventral Tegmental Bölge
8-OHDG	: 8-hidroxi 2'-deoxiguanosin



VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Gruplara Göre Tanımlayıcı Özellikler	29
Tablo 2. Gruplara Göre Anne Özelliklerinin Değerlendirmesi	30
Tablo 3. Gruplara Göre Baba Özelliklerinin Değerlendirmesi	30
Tablo 4. Gruplara Göre Turgay DSM IV Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması	31
Tablo 5. Gruplara Göre Conners Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması	31
Tablo 6. Eş tanı varlığının değerlendirilmesi	31
Tablo 7. DEHB hastalarının tedavi öncesi TAS, TOS, OSİ değerlerinin (TAS-1, TOS-1, OSİ-1) kontrol grubu ile karşılaştırılması	32
Tablo 8. DEHB hastalarının tedavi sonrası TAS, TOS, OSİ değerlerinin (TAS-2, TOS-2, OSİ-2) kontrol grubu ile karşılaştırılması	34
Tablo 9. DEHB hastalarının tedavi öncesi ve sonrası TAS, TOS, OSİ değerlerinin karşılaştırılması	36

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. DEHB hastalarının tedavi öncesi TAS değerinin(TAS-1) kontrol grubu ile kutu grafiği şeklinde karşılaştırılması	32
Şekil 2. DEHB hastalarının tedavi öncesi TOS değerinin(TOS-1) kontrol grubu ile kutu grafiği şeklinde karşılaştırılması.....	33
Şekil 3. DEHB hastalarının tedavi öncesi OSİ değerinin(OSİ-1) kontrol grubu ile kutu grafiği şeklinde karşılaştırılması	33
Şekil 4. DEHB hastalarının tedavi sonrası TAS değerinin(TAS-2) kontrol grubu ile kutu grafiği şeklinde karşılaştırılması	34
Şekil 5. DEHB hastalarının tedavi sonrası TOS değerinin(TOS-2) kontrol grubu ile kutu grafiği şeklinde karşılaştırılması	35
Şekil 6. DEHB hastalarının tedavi sonrası OSİ değerinin (OSİ-2) kontrol grubu ile kutu grafiği şeklinde karşılaştırılması	35
Şekil 7. DEHB hastalarının tedavi öncesi ve sonrası TAS düzeylerinin(TAS-1, TAS-2) kutu grafiği ile karşılaştırılması	36
Şekil 8. DEHB hastalarının tedavi öncesi ve sonrası TOS düzeylerinin (TOS-1, TOS-2) kutu grafiği ile karşılaştırılması	37
Şekil 9. DEHB hastalarının tedavi öncesi ve sonrası OSİ düzeylerinin (OSİ-1, OSİ-2) kutu grafiği ile karşılaştırılması	37

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) dikkat dağınıklığı, hareketlilik ve dürtüsellik ile seyreden, belirtileri büyük oranda yaşam boyu devam eden nörolojik gelişimsel bir bozukluktur (1).

DEHB, çocuk ruh sağlığı alanında en sık karşılaşılan ve hakkında en çok araştırma yapılan bozukluklardan biridir. Okul öncesi dönemdeki çocuklarda %2-6, okul çağı çocuklarında %2.4-16.1 ve ergenlerde %2.2-9.9 olduğu bildirilmiştir (2, 3).

DSM-5'e göre tanı için en az iki işlevsellik alanında bozulma ve semptomlarda 12 yaşından önce başlama kriteri gerekmektedir (1). DEHB bilişsel, akademik, sosyal, emosyonel ve iş hayatı başta olmak üzere birçok alanda yetersizliğe yol açmaktadır (4).

DEHB etyolojisi ile ilgili birçok faktör yer almaktadır. DEHB nin nörokimyasal, çevresel faktörler gibi pek çok hipotez öne sürülse de, bu mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. DEHB'de beyinde dopaminerjik ve noradrenerjik sistemlerle immülojik sistemin etkileşiminin etiyoloji rol oynadığına dair çalışmalar bulunmaktadır.

Reaktif oksijen metabolitleri/serbest radikaller (ROM/SR) normal insan metabolizmasının bir parçasıdır. Ancak belli bir konsantrasyonu aşarsa veya buna karşı oluşan antioksidan yanıtta yetersizlik olursa, bu metabolitler lipid peroksidasyonu, deoksiribonükleik asit (DNA) hasarı ve enzim inaktivasyonu ile hücre ve doku hasarına yol açabilmektedir. Oksidatif stres günümüzde birçok hastalığın patofizyolojisinde suçlanmaktadır. Oksidatif stresin çoğunlukla protein, karbonhidrat ve lipid metabolizması üzerindeki toksik etkilerinden dolayı hastalıklara yol açtığı savunulmuştur (5). DEHB, iki uçlu bozukluk, şizofreni ve anksiyete bozuklukları gibi psikiyatrik bozukluklarda oksidatif metabolizma dengesizliklerine dair kanıtlar bulunmaktadır (6-12).

Birçok çalışmada ile DEHB'de oksidatif dengesinin bozulduğuna dikkat çekilmiştir (6-8). Ancak yaptığımız literatür taramalarında ratlarda metilfenidatin oksidatif stres üzerine etkisi araştırılmakla birlikte insanlarda metilfenidat

tedavisinin (tedavisi öncesi ve sonrası oksidatif stres parametrelerinin kıyaslanması) oksidatif metabolizma üzerine etkisini araştıran sadece bir adet çalışmaya rastladık (6, 13, 14). Biz bu çalışmada DEHB olan çocuklarda metilfenidat tedavisi öncesi ve sonrası oksidatif metabolizmayı ve oksidatif DNA hasarını incelemeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) dikkat dağınıklığı, hareketlilik ve dürtüsellik ile seyreden, belirtileri büyük oranda yaşam boyu devam eden nörogelişimsel bir bozukluktur (1).

DEHB tanımlaması uzun zamandır tıp literatüründe yer almaktadır. Zaman içerisinde olası değişik nedenlerine ve en belirgin klinik görünümüne göre değişik terimlerle tanımlanmıştır. 'Dikkat Eksikliği' ilk kez Dr. Melchior Adam Weikard'ın 1770 yılında yazdığı bir tıp kitabında gündeme getirilmiştir. Daha sonra 1790 yılında İskoç hekim Crichton, küçük çocuklarda dikkat probleminden bahsetmiştir (15). 1865 yılında Alman psikiyatrist Heinrich Hoffman yazdığı 'kıpır kıpır Phil' adlı DEHB'ye ilişkin bir şiir yazmıştır. Alman psikiyatrist Heinrich Hoffman, 19.yüzyılın sonlarına doğru, dürtüsellik ve hiperaktivite ile karakterize davranış sergileyen çocukları tanımlamıştır. 19. yüzyılın sonlarında 'çılgın aptallar', 'dürtüsel delilik', 'yetersiz engellenme' şeklinde adlandırılmıştır (16).

DEHB'nin tanımı bugünkü tanımına yakın şekilde ilk kez 1902 yılında İngiliz pediatrist George Still tarafından yapılmıştır. Still; bu çocukların aşırı hareketlilik, dikkat dağınıklığı ve davranım sorunlarının olduğunu bunun yanında bazı fiziksel kusurlarının ve özel öğrenme güçlüklerinin bulunduğunu bildirmiştir. Bu ilk yazıda, klinik durum, beyin hasarı ya da zeka geriliğine bağlı olmayan dikkatsizlik ve dürtü kontrol bozukluğu olarak tanımlanmıştır (17). Sonraki dönemlerde Birinci Dünya Savaşı sonrası ortaya çıkan influenza pandemisi ve ensefalit salgınından sonra salgında hastalanan kişilerde DEHB belirtilerine benzer özellikler saptanmış ve bunun üzerine DEHB nin beyindeki bir hasardan kaynaklandığı düşünülmüştür (17). Strauss ve arkadaşları 1947 yılında dürtüsellliği, aşırı hareketliliği, şaşkınlık, perseverasyonları ve bilişsel yetersizliği olan çocuklarda beyin hasarı olduğunu belirtmiş ve hastalığı 'minimal beyin zedelenmesi sendromu' olarak tanımlamışlardır (17). Fakat daha sonra bu beyin hasarı gösterilememiştir. Clements ve Peters 1962 yılında, bütün çocuklarda

beyin lezyonu olmayabileceğinden yola çıkarak ‘minimal beyin disfonksiyonu’ terimini kullanmışlardır (17).

İlk olarak Dünya Sağlık Örgütü’nün 1965 yılında International Classification of Disease-9 (ICD-9)’da Çocukluk çağı hiperkinetik sendromu ve 1968 yılında Amerikan Psikiyatri Birliği’nin DSM-II’de çocukluk çağı hiperkinetik reaksiyonu olarak yer almıştır (17). Sonradan ICD-10’da hiperkinetik bozukluk olarak değişmiştir. 1980 yılından sonra dikkat eksikliğinin de bozukluğun bir parçası olduğu kabul edilmiş ve DSM-III’te hiperaktivitenin eşlik ettiği veya etmediği dikkat eksikliği bozukluğu, daha sonra DSM-III-R DEHB olarak adlandırılmıştır (18). DSM-IV ve DSM-IV-TR’te ‘Genellikle ilk kez bebeklik, çocukluk ya da Ergenlik Döneminde Tanısı Koyulan Bozukluklar’ kategorisinde “Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları” başlığı altına bulunurken DSM-5’te ‘Nörogelişimsel Bozukluklar’ kategorisinin altında yer almaktadır (1, 18).

2.1.2. Epidemiyoloji

DEHB’nin etiyolojisi ile ilgili pek çok araştırma yapılmıştır. DEHB’nin yaygınlığı ile ilgili araştırma sonuçları, bilgi alınan kişilerin türü ya da sayısı, örneklem seçimi, işlevsellik kaybının tanımı, tanı koyma yöntemi ve ölçütleri, çalışma grubunun yaş aralığı ve coğrafik köken gibi farklılıklardan dolayı değişkenlik göstermektedir (19). Buna rağmen, çocukluk çağında en sık tanı konulan psikiyatrik bozukluk olduğu kabul edilmektedir.

Yaşam boyu sürebilen bir bozukluk olan DEHB’nin yaşla birlikte yaygınlığı değişkenlik göstermektedir. Yaygınlık, okul öncesi dönemdeki çocuklarda %2-6, okul çağı çocuklarında %2.4 ile %16.1 arasında değişirken ergenlerde yapılan çalışmalarda %2.2 ile %9.9 arasında değişmektedir (2, 3). Erişkinde yapılan çalışmalarda ise bu oran %2.5-4 olarak bildirilmiştir (20). DEHB belirtilerinin okul öncesi dönemde başladığı bilinmektedir. Son yıllarda yapılan toplum çalışmaları okul öncesi dönemdeki çocukların %2-6’sına DEHB tanısı konulduğunu göstermektedir. Bu oran klinik örneklemelerde ise %5’e çıkmaktadır (2). Son yıllarda yapılan iki meta-analiz çalışmasında DEHB’nin tüm dünyadaki ortalama prevalansının %5.29 ve %5.9-7.1 olduğu öne sürülmüştür (19, 21). Türkiye’deki yaygınlığı hakkında yapılan prevalans çalışmalarında DEHB’nin sıklığı %5 ile 12.7 arasında bildirilmiştir (22-24).

Hem epidemiyolojik hemde klinik örnekleme DEHB erkek çocuklarda kızlara oranla daha sık görülmektedir. Bu oran epidemiyolojik örnekleme üç kat kadar bildirilirken klinik örnekleme dokuz kata kadar oranlar bildirilmiştir (3). Cinsiyet dağılımına göre erkeklerde hiperaktivite ve dürtüsellik, kızlarda dikkat eksikliği belirtileri ön planda gelmektedir. Kız çocuklarında DEHB'nin sıklıkla dikkatsizlik, depresyon ve kaygı bozuklukları ile seyrettiği ve davranış sorunlarının nadir olarak ortaya çıktığı için sıklıkla gözden kaçabileceği belirtilmektedir. Erkeklerin ise tabloya genellikle yıkıcı davranış bozukluklarının (ataklık, saldırganlık) eşlik etmesi kiniklere başvuruyu artıran bir durum olarak düşünülmektedir (25, 26).

2.1.3. Tanı Ölçütleri ve Klinik Tipler

DEHB tanısı koymak için en sık kullanılan DSM-5 tanı ölçütleridir. DSM-5'te DEHB'ü Nörogelişimsel Bozukluklar başlığı altında ele alınmıştır. DSM-5'e göre DEHB tanısı için;

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

(1). **Dikkatsizlik:** Gelişimsel düzeye göre uygun olmayan ve toplumsal ve okulla/işle ilgili etkinlikleri doğrudan olumsuz etkileyen, aşağıdaki altı (ya da daha çok) belirti en az 6 ay sürmektedir:

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

a) Çoğu zaman dikkatini ayrıntılara veremez ya da okul ödevlerinde, işlerinde ya da diğer etkinliklerinde dikkatsizce hatalar yapar (örn. Ayrıntıları gözden geçirir ya da atlar, yaptığı iş yanlışır).

b) Çoğu zaman üzerine aldığı görevlerde ya da oynadığı etkinliklerde dikkati dağınık (örn. Ders dinlerken, konuşmalar ya da uzun bir okuma sırasında odaklanmakta güçlük çeker).

c) Doğrudan kendisiyle konuşulduğunda çoğu zaman dinlemiyormuş gibi görünür (örn. Dikkatini dağıtacak açık bir dış uyaran olmasa bile, akli başka yerde gibi görünür).

d) Çoğu zaman verilen talimatları izleyemez ve okul ödevlerini, ufak tefek işleri ya da işyerindeki görevleri tamamlayamaz (örn. işe başlar ancak hızlı biçimde odağını yitirir ve dikkati dağılır).

e) Çoğu zaman üzerine aldığı görevleri ve etkinlikleri düzenlemekte güçlük çeker(örn.ardışık işleri yönetmede güçlük çeker; kullandığı gereçleri ve kişisel eşyalarını düzenli tutmakta güçlük çeker; dağınık ve düzensiz çalışır; zaman yönetimi kötüdür; zaman sınırlamalarına uyamaz).

f) Çoğu zaman sürekli dikkat ve konsantrasyon gerektiren görevlerden kaçınır, bu tür işleri sevmez ya da bunlarda yer almaya karşı isteksizdir (örn. Okulda verilen görevler ya da ödevler; yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, rapor hazırlamak, form doldurmak, uzun yazıları gözden geçirmek).

g) Çoğu zaman üzerine aldığı görevler ve yapması gereken işler için gerekli olan eşyalarını kaybeder (örn. Okul gereçleri, kalemler, kitaplar, gündelik araçlar, cüzdanlar, anahtarlar, yazılar, gözlükler, cep telefonları).

h) Çoğu zaman dikkati başka uyarılar ile kolay bir şekilde dağılır(yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, ilgisiz düşünceleri kapsayabilir).

i) Günlük etkinliklerinde çoğu kez unutkanlık görülür (örn. Sıradan günlük işleri yaparken, getir götür işleri yaparken; yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, telefonla aramalarda geri dönmeye, faturaları ödemeye, randevularına uymakta).

(2). **Hareketlilik:** Gelişimsel düzeye göre uygun olmayan ve toplumsal ve okulla/isle ilgili etkinlikleri doğrudan olumsuz etkileyen, aşağıdaki altı (ya da daha çok) belirti en az 6 ay sürmektedir:

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

a) Çoğu zaman elleri, ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanıp durur.

b) Çoğu zaman sınıfta ya da oturması gereken diğer durumlarda oturduğu yerden kalkar (örn. Sınıfta, ofiste ya da işyerinde ya da yerinde durması gereken diğer durumlarda yerinden kalkar).

c) Çoğu zaman uygunsuz olan durumlarda koşturup durur ya da tırmanır (not: yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, kendini huzursuzluk hissetme sınırlı olabilir).

d) Çoğu zaman sakin bir şekilde boş zamanlarını geçirme etkinliklerine katılamaz ya da oyun oynama zorluğu vardır.

e) Çoğu zaman hareket halindedir ya da kıcıma bir motor tarafından sürülüyormuş gibi davranır (örn. Restoranlar, toplantılar gibi yerlerde uzun bir süre sessiz-sakin duramaz ya da böyle durmaktan rahatsız olur; başkalarının, yerinde duramayan ya da izlemekte güçlük çekilen kişiler olarak görülürler).

f) Çoğu zaman çok konuşur.

g) Çoğu zaman sorulan soru tamamlanmadan önce cevabını yapıştırır(örn. İnsanların cümlelerini tamamlar, konuşma sırasında sırasını bekleyemez).

h) Çoğu zaman sırasını bekleme gücüğü vardır (örn. Kuyrukta beklerken).

i) Çoğu zaman başkalarının sözünü keser ya da yaptıklarının arasına girer (örn. Konuşmaların, oyunların ya da etkinliklerin arasına girer; sormadan ya da izin almadan başka insanların eşyalarını kullanmaya başlayabilir; yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, başkalarının yaptığı arasına girer ya da başkalarının yaptığını birden kendi yapmaya başlar).

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

C. İki ya da daha fazla ortamda semptomlardan kaynaklanan bir bozulma vardır (örneğin evde işte ya da okulda).

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

E. Bu semptomlar sadece bir, Şizofreni ya da diğer bir Psikotik Bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklanamaz (örneğin kaygı bozukluğu, çözülme bozukluğu, kişilik bozukluğu, duygudurum bozukluğu, madde esrikliğı ya da yoksunluğu)

Varsa belirtiniz:

314.01 F(90.2) Bileşik görünüm: Son 6 ay boyunca hem A1 hem A2 Tanı Ölçütü karşılanmışsa,

314.00 F(90.0) Dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm: Son 6 ay boyunca A1 Tanı ölçütü karşılanmış ancak A2 Tanı ölçütü karşılanmamışsa,

314.01 F (90.1) Aşırı hareketliliğin/dürtüselliğin baskın görünüm olduğu

tip: Son 6 ay boyunca A2 Tanı ölçütü karşılanmış, ancak A2 Tanı ölçütü karşılanmamışsa,

O sıradaki ağırlığını belirtiniz:

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

Orta derecede: Belirtiler ya da işlevsellikte bozulma ‘ağır olmayan’la ‘ağır’ arasında orta bir yeredir.

Ağır: Tanı koymak için gerekli belirtilerden çok daha çoğu ya da birkaç, özellikle ağır belirti vardır ya da belirtiler toplumsal ya da işle ilgili işlevselliği ileri derecede bozmuştur (dsm-5 kitabı-ertuğrul köroğlu).

Mayıs 2013’de yayınlanan DSM 5’te DSM IV-TR’ye göre DEHB tanısına birtakım değişiklikler getirmiştir. Öncelikle DEHB tanısı “Nörogelişimsel Bozukluğu” altında yer almıştır. Belirti sayısı 18 ile kalmış ancak her belirti örneklerle açıklanmıştır. Başlangıç yaş kriteri (B kriteri) 7 yaş yerine 12 yaştan önce olacak şekilde düzenlenmiştir. C kriteri “2 ya da daha fazla ortamda birkaç Dikkat Eksikliği yada Hiperkativite/İmpulsivite semptomları vardır (ev, okul veya işte; arkadaşlar veya akrabalar ile; diğer aktivitelerde)” şeklinde değiştirilmiştir. Daha önce E kriterlerinde yer alan Yaygın Gelişimsel Bozukluk DSM-5 te dışlama kriteri olarak sayılmamaktadır. DSM IV-TR’ye göre “Geçmişte tanı kriterlerini tam karşılarken, son 6 aydır tanı kriterleri tam karşılanmıyor ve var olan belirtiler halen sosyal, akademik ve mesleki işlevselliği olumsuz etkiliyor” şeklinde kodlanan ‘Kısmi Remisyon’ yerine ağır olmayan, orta, ağır şeklinde “Şimdiki Ağırlık” tanımı gelmiştir (27).

ICD-10 ve DSM tanı için benzer belirti listesini kullanır ancak tanının konulması için farklı yollar önerir. ICD-10’da tanı için üç boyutun [dikkatsizlik, aşırı hareketlilik, dürtüsellik] her birinden yeterli bir sayı olması şartı aranır. ICD-10’da duygudurum, anksiyete ve gelişimsel bozukluklar dışlama ölçütleridir. DSM de ise bu tanımlar eş tanı olarak sınıflandırılır. Bu sebeple DSM temelli yapılan sıklık çalışmalarında ICD-10’a göre daha yüksek oranlar çıkması beklenebilir (19).

DEHB baskın olan belirtilere göre DSM-5’te üç alt tipe ayırmıştır. Her üç tipe erkeklerde daha sık görülür (21). Alt tipler:

DEHB-Dikkat Eksikliğinin baskın görünüm olduğu tip: Sorunlar daha çok dikkati odaklama ve sürdürme ile ilgilidir. Evde, okulda ve diğer yerlerde sorun yaşanmakla beraber en büyük sorun okulda yaşanır ve bu çocuklar zeka seviyelerinin altında başarı gösterirler. Her iki cinsiyette de en sık görülen alt tiptir (21). Kızlarda diğer alt tiplere göre daha sık görülür (21).

DEHB-Hareketliliğin/dürtüsellüğün baskın görünüm olduğu tip: Dikkat eksikliği tanı ölçütleri karşılanmamıştır. Tanı genellikle diğer alt tiplere göre daha erken yaşta konur. Yaşla beraber motor aktivite azalırken erişkinlikte duygusal huzursuzluk olarak gözlenebilir (17, 28). Engellenme eşikleri daha düşüktür (28).

DEHB-Bileşik görünüm: Temel belirtilerin üçünün de tanı ölçütleri karşılanmıştır. Hem aşırı hareketlilik hem de dikkat sorunları vardır. Genellikle erişkin yaşamda da sorunlar devam eder (17).

2.1.4. Etiyoloji

DEHB'nin etiyolojisinde tek bir hipotez üzerinde durulmasa da hipotezlerin çoğu genetik yatkınlık, ailesel geçiş, nörokimyasal, nörogörüntüleme, çevresel ve psikososyal etkenler üzerinde durmaktadır.

2.1.4.1. Genetik ve Ailesel Geçiş

DEHB, etiyolojisi tam olarak belirlenememiş, güçlü genetik bileşene sahip, ailesel ve heterojen bir bozukluktur. DEHB'de genetik faktörlerin rol oynadığı yapılan aile, evlat edinme, ikiz ve moleküler genetik çalışmalar sonucu kuvvetle desteklenmiştir.

Yapılan ilk çalışmaların birinde DEHB'li çocukların hem ebeveynlerinde hem de kardeşlerinde DEHB riskini kontrol gruplarıyla karşılaştırdıklarında, riskin 2-8 kat arttığı (%20-25) gösterilmiştir (29). Yapılan çalışmalarda tek yumurta ikizlerinde (%59-92) dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik belirtilerindeki bulunan konkordans çift yumurta ikizlerinkinden (%29-42) daha yüksek bulunmuştur (29). Evlat edinilmiş DEHB li çocuklarla yapılan çalışmalarda DEHB olan çocukların biyolojik anne-babalarında evlat edinen aileye oranla DEHB görülme sıklığı anlamlı olarak fazla saptanmıştır (29, 30).

DEHB olan çocukların kardeşlerinde DEHB görülme sıklığı, DEHB olmayan normal populasyona göre 2-3 kat artmıştır (31). DEHB' li çocukların akrabalarında DEHB oranı %25 bulunmuştur (32). Aile çalışmalarının sonuçları, DEHB olanların birinci derece akrabalarında riskin 4-6 kat arttığını göstermektedir (33).

Kardeşlerde DEHB'nin görülme sıklığıyla tek yumurta ikizlerinde DEHB görülme sıklığının karşılaştırıldığı 20 ikiz çalışmasında; DEHB'nin kalıtılabilirlik oranı %76 olarak belirlenmiştir (34). Bu sonuca göre DEHB en yüksek kalıtılabilirlik gösteren psikiyatrik bozukluklardan biridir (34).

DEHB ile ilişkilendirilen birçok gen mevcuttur. DEHB ile ilişkili olan genlerin incelendiği çok az sayıda çalışma olmasına rağmen, yapılan tüm çalışmalarda ortak olarak bulunan tek bölge 17p11'dir (34). Bu alanda yapılan moleküler genetik incelemelerde sekiz gen tanımlanmıştır. Bunlardan 'dopamin 4 ve 5 reseptör geni, dopamin transporter gen, dopamin beta hidroksilaz gen, serotonin transporter gen, serotonin 1B reseptör ve sinaptozomal protein 25 gen' DEHB ile istatistiksel olarak ilişkili bulunmuştur (34). Üzerinde en fazla çalışılan genler Dopamin reseptör 4 geni (DRD4) ve Dopamin taşıyıcı protein 1 (Dopamin transporter 1- DAT1) genleridir (35). DEHB'nin tek gen hastalığından ziyade poligenik bir kalıtımla aktarıldığı düşünülmektedir (36).

2.1.4.2. Nörokimyasal Etkenler

DEHB'dan sorumlu tek bir nörotransmitter bulunmamıştır. DEHB nörobiyolojisi tam anlaşılmamakla birlikte DEHB ile en fazla ilişki kurulan nörotransmitterler arasında dopamin (DA) ilk sırada yer almaktadır. Kortiko-striato-talamik bölgeler beyinde DA'nin yoğunluğunun yüksek olduğu bölgelerdir ve bu nedenle DEHB ile ilişkilendirilmiştir.

Noradrenalin ve dopamin, DEHB ile ilişkili beyin bölgelerinde anahtar nörotransmitterlerdir. Prefrontal korteks (PFK) fonksiyonlarında önemli rol oynayan dopamin, bu işlevini D1, D4 ve D5 reseptörleri üzerinden gerçekleştirmektedir (32). PFK işlevleri için DA düzeylerinin yeterli bir seviyede olması gerekiyken, strese maruz kalırken oluşan yüksek düzeyde DA salınımı çalışma belleğini bozar. DA seviyesindeki bozulmalar hareketlilik/dürtüselik, dikkat problemleri, diskinezi, tikler ve self-mutilatif davranışlarını ortaya çıkarmaktadır (32). DEHB tedavisinde kullanılan ilaçların ortak

özellikleri dopamin salınımı artırma ve indirekt olarak artmış locus cereleous noradrenerjik inhibisyonu yaparak etkilerini göstermeleridir (37). Norepinefrinin görevi, bilişsel ve hücresel düzeyde postsinaptik $\alpha 2A$ reseptörleri üzerinden etki ederek prefrontal korteks işlevlerini iyileştirmektir. DEHB tedavisinde kullanılan $\alpha 2A$ agonistleri, olası tedavi edici etkilerini davranışın prefrontal korteks kontrolünü güçlendirerek göstermektedirler (32). Norepinefrin ve DA düzeylerinin optimal olması, yürütücü işlevler ve dikkatin sürdürümü için gereklidir. Locus coeruleus ve Ventral Tegmental Bölge (VTB) arasında karşılıklı bağlantılar mevcuttur, kortekste ise norepinefrin $\alpha 2$ reseptörleri DA terminallerinde yerleşmiştir. Buna bağlı olarak DA girdisi alan nöronlar da norepinefrin nöronlarını etkiler (38). Tüm bu bilgiler, bozukluğun aslında katekolaminerjik disregülasyon ile ilişkili olduğunu işaret etmektedir (39, 40). DEHB belirtilerinin metilfenidat, amfetamin ve atomoksetin gibi dopaminerjik ve noradrenerjik ajanlarla hafifletiliyor olması da katekolaminerjik hipotezi desteklemektedir.

Serotonin hipotezi DEHB’de orta derecede etkili olan ve serotonin metabolizmasını etkileyen ilaçlar (Örneğin Trisiklik antidepresanlar ve Monoaminoksidaz enzim inhibitörleri) temel alınarak ortaya atılmıştır. Bununla beraber seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) DEHB’de etkili bulunmamıştır. Bundan dolayı serotoninin DEHB’deki rolü olasılıkla diğer nörotransmitterler ile etkileşim şeklindedir.

Gama amino-bütirik asit (GABA) ve histamin gibi diğer nörotransmitterlerin de bozukluğun etyolojisinde rolü olduğu öne sürülmüş olmakla beraber yeterince çalışılmamış ve DEHB’deki rolleri hipotetik düzeyde kalmıştır.

2.1.4.3. Nörogörüntüleme Çalışmaları

Nörogörüntüleme yöntemleri, psikiyatrik bozuklarla ilgili değerli bilgiler vermekle birlikte tanı koydurma özellikleri yoktur. Görüntüleme çalışmalarında DEHB tanılı bireylerde frontal korteks, serebellum ve subkortikal yapıların hacminin düşük olduğu bulunmuştur (35). Serebral beyin volümleri daha düşük saptanmış olup çocuklukten ergenliğe geçişte küçük kalmaya devam ettiği tespit edilmiştir. Bu da genetik ve çevresel etkilenmenin kalıcı olduğu şeklinde yorumlanmıştır (41). DEHB

olan ile olmayanların karşılaştırıldığı bir çalışmada DEHB'li çocuklarda korteks en kalın haline normallerden üç yaş geç ulaştığı tespit edilmiştir (42).

Yaşla değişen beyin volümlerinin, belirtilerin değişimi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Stimulan tedavisi alan ve almayan gruplar kıyaslandığında tedavi almayan grupta hacim küçüklüğünün daha belirgin olduğu dolayısıyla stimulan tedavisinden beyin gelişiminin olumlu etkileniyor olabileceği ileri sürülmüştür (43).

İşlevsel beyin görüntüleme çalışmalarında PFK bölgeleri ve striatumda kan akımı ve metabolik hızda azalmanın olduğu gözlenmiştir (44, 45). Bir fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) çalışmasında da sağ inferior prefrontal, anterior singulat ve striatal aktivasyonlarda azalma saptanmıştır (46). Single photon emission computed tomography (SPECT) yöntemi kullanılarak uygulanan ilk fonksiyonel görüntüleme çalışmasında, DEHB'li çocukların striatal bölgelerinde kan akımının azalmış olduğu öne sürülmüştür (46). Diğer yapılan SPECT çalışmalarında PFK ve temporal kortekste hipoperfüzyon saptanmıştır (47-50). Zemetkin ve arkadaşları (1990) ilk büyük çaplı pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmasında ergen ve erişkin DEHB tanılı bireylerde global serebral metabolizmanın azaldığını ve bu azalmanın en fazla premotor korteks ve PFK te olduğunu göstermişlerdir (51, 52). Bununla birlikte, metilfenidat verilerek yapılan diğer çalışmalar frontal bölgede serebral metabolizma ve perfüzyonun arttığını göstermişlerdir (45, 46).

2.1.4.4. Çevresel ve Psikososyal Etmenler

DEHB'nin oluşumunda birçok genetik ve çevresel faktörler etkileşim içerisinde. DEHB ile ilişkili olabilecek çok sayıda çevresel faktörü araştırılmıştır. Prematürite, DEHB ile ilişkilendirilen çevresel faktörlerin en başında gelmektedir (53). Perinatal dönemde sigaraya maruz kalmave düşük doğum ağırlığının DEHB için risk faktörleri olabileceğine dair sınırlı kanıtlar bulunmaktadır (54-57).

Perinatal dönemde alkol ve ilaca maruz kalma, gebelik süresince annedeki psikolojik sorunlar, perinatal ve prenatal komplikasyonlar, travmatik beyin hasarı ve emzirme süresi ile DEHB arasındaki ilişkiyi araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcut olupbu konuyu araştırarak daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (58).

10 µg/dL'nin üzerindeki seviyelerde kurşuna maruz kalmanın DEHB ve DEHB ile ilişkili davranışlara etkisi olabileceği gösterilmiştir (39). Bir çalışmada DEHB

belirtilerinin şiddeti ile demir eksikliği arasında da ilişki olduğu, düşük demir seviyesi olan DEHB tanılılarda demir takviyesi ile belirtilerde iyileşme olabileceği bildirilmiştir (59).

Perinatal dönemde kafeine maruz kalmave yılın belirli bir zamanında doğmada DEHB etyolojisinde araştırılmış konulardandır (55, 60).

2.1.4.5. Nörofizyolojik Çalışmalar:

DEHB'li çocukların elektroensefalografi (EEG)'lerinde %5-7 oranında görülen epileptiform deşarjların nöronal gelişimi ve fonksiyonu bozarak geçici ya da kalıcı kognitif ve davranışsal bozukluklara yol açtığı düşünülmektedir (61).

2.1.5. Klinik Özellikler ve Değerlendirme

DEHB klinik bir tanıdır. Tanıyı kesinleştirmeye yönelik herhangi bir laboratuvar tetkiki veya özgün bir test yoktur. Tanı öncesi klinisyenin kapsamlı bir muayene yapması gerekir. Klinisyenin tanı araçları; aile ve çocuk ile yapılan görüşmeler, çocuğun gelişimsel ve tıbbi öyküsünün öğrenilmesi, klinik gözlem, psikiyatrik ve nörolojik muayene, eşlik eden tanıların değerlendirilmesi davranış değerlendirme ölçekleri, ebeveyn ve öğretmen bilgi alınması ve bilişsel testlerdir.

DEHB dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik ana belirtileri ile karakterize süregelen bir bozukluktur. Belirtiler genellikle 7 yaşından önce başlar ve normal gelişim düzeyinden sapma gösterir. DEHB'li çocukların ebeveynlerinden alınan öyküde genellikle ebeveynler hiperaktivitenin bebeklikte başladığını ve süregeldiğini ifade ederler (62). Buna rağmen gelişim düzeyine uyumsuzluk gösterecek şekilde belirtilerin ortaya çıkması 3-4 yaşlarına rastlamaktadır. Psikososyal sorunlar ve işlevsellikte bozulma ise çocukluk çağının ortalarına doğru belirginleşmeye başlar (63).

Çocuğun gelişimsel dönemine göre belirtilerde değişiklikler gözlenebilmektedir. Okul öncesi dönemde dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik ve fevriyet normal gelişimsel olarakta görülebileceği için, belirtileri değerlendirmek zor olabilmektedir. Bu davranışlar çok şiddetli, yaygın ve işlevsellikte kayıp yarattığı zaman anormal kabul edilmektedir (64).

Okul çağı çocuklarında dikkat eksikliği kendini, ödevlere karşı isteksizlik, ders dinleyememe gibi şikayetlerle belli ettirir. DEHB'li çocukların yaşlarına daha fazla

bozulma, daha düşük okul başarısı ve daha fazla sınıf kalma ve sınıf tekrarı yaşadıkları bildirilmiştir (65). DEHB ve işlevsellikte bozulma karşılaştırıldığında, en güçlü ilişkinin dikkat eksikliği ve akademik işlevsellikte bozulma arasında olduğu gösterilmiştir (66).

Hiperaktivite yaşla birlikte azalır ve ergenlik döneminde yerini içsel huzursuzluğa bırakır. Bu dönemde aynı zamanda riskli cinsel davranışlar, tehlikeli aktiviteler, alkol-madde kullanımı ve antisosyal davranışlar gözlenebilmektedir (67).

İzlem çalışmalarında DEHB'nin erişkin dönemde de devam eden bir bozukluk olduğu gösterilmiştir. Çocukluk çağında DEHB tanısı konan olguların çoğunda ergenlikte (%60-80) ve erişkinlikte (%40-60) bozukluk devam ettiği bildirilmiştir (68).

Erişkinlikte DEHB belirtileri tedavi edilmezse devam eden sosyal, akademik, mesleki, kişiler arası ilişkide ve evlilikte zorluklar, alkol-madde kötüye kullanımı, artmış kaza-yaralanma ile sonuçlanmaktadır (69).

2.1.6. Eş Hastalanım (Eş Tanı)

Yapılan çalışmalarda DEHB'ye yüksek orandaki diğer psikiyatrik bozuklukların eşlik ettiği bildirilmiştir (70). Başka bir psikiyatrik bozuklukla birliktelik durumu, bazı belirtilerin DEHB'yi belirtilerini taklit etmesi veya belirtilerin üst üste binmesi nedeniyle tanısız zorluklar yaşanabilmektedir. Eş hastalanım varlığının değerlendirilmesi bozukluğun uzun dönem seyrini, kronikleşmesini, işlevsellik kaybını, tedaviyi ve tedavi yanıtını etkilemesi sebebiyle önemlidir. Eş hastalanımı olan DEHB'li çocuklarda psikopatoloji düzeyi daha yüksek bulunmuştur ve bazı çalışmalarda DEHB kalıcılığı ile eş hastalanımın ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (31).

DEHB tanısı alan çocuk ve ergenlerde en sık eşlik eden bozukluk grubunu karşıt olma-karşıt gelme bozukluğu (KOKGB) ve davranım bozukluğu (DB) oluşturmaktadır (63, 71). DEHB bozukluğu olan çocuklarda depresyon % 0-33, mani %16 ve anksiyete bozukluğu %33 oranında, gelişimsel bozukluklar tanısı % 25-35 oranında, öğrenme ve dil bozuklukları %50 oranında (70, 72, 73), motor koordinasyon bozuklukları, tik bozuklukları %2-4 oranında birlikte gözlenmiştir (74). Asperger sendromu DEHB ile en yüksek oranda birliktelik gösteren otistik spektrum bozukluğudur (75). Tourette bozukluğunun birlikte görülme oranı % 2'dir (76).

Erişkin DEHB hastalarındaki eşanılar çocuk hastalardaki eşanılarla benzerlik göstermektedir. Erişkin DEHB’de duygudurum prevalansı artarken, KOKGB ve DB, antisosyal kişilik bozukluğuyla yer değişmektedir (77).

2.1.7. Ayırıcı Tanı

DEHB’nin ayırıcı tanısında DEHB’deki birçok belirti diğer psikiyatrik ve tıbbi rahatsızlıklarda görülebildiği için hem psikiyatrik hem de psikiyatrik olmayan bozukluklar incelenmelidir. Unutulmaması gereken önemli bir noktada belirtiler yaşa göre değerlendirilmeli ve çocuğun gelişim dönemine uygun hareketlilik veya dikkat süresi göz önüne alınmalıdır (78).

Psikiyatrik tablolardan KOKGB, davranım bozukluğu, depresyon ve bipolar duygudurum bozukluğu, kaygı bozuklukları, tik bozuklukları, madde kullanımı, yaygın gelişimsel bozukluklar, öğrenme bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu ve zeka geriliği, kişilik bozuklukları gibi psikiyatrik bozukluklar; ihmal ya da istismar, kötü beslenme, kaotik aile yapısı gibi psikososyal durumlar ayırıcı tanıda yer almalıdır (78, 79).

Tıbbi durumlardan özellikle işitme ve görme sorunları gibi duyuşal bozukluklar, olası ilaç kullanımı (antihistaminikler, steroid, teofilin, fenobarbital), madde kötüye kullanımı, hipertiroidizm, epilepsi, kurşun zehirlenmesi, frajil X sendromu gibi durumlar göz önünde bulundurulmalıdır (78).

2.1.8. Gidiş ve Sonlanım

Geçmişte (1980’li yıllara kadar) DEHB’nin çocukluk çağına ait bir bozukluk olduğu ve büyüyünce geçeceği düşünölmekte iken son 20 yılda yapılan uzun dönemli izlem çalışmaları sonuçları incelendiğinde bozukluğun ergenlik ve erişkinlik döneminde de devam ettiği ortaya konulmuştur. Çocukluk çağında DEHB tanısı konan olguların çoğunda ergenlikte (%60-80) ve erişkinlikte (%40-60) bozukluk devam ettiği bildirilmiştir (68).

DEHB olan çocukların ergenlik veya erişkinlik dönemlerinde DEHB’si bulunmayan yaşlılarına göre çok daha fazla sorun yaşamaktadırlar. Alkol madde kullanımı, antisosyal davranışlar, depresyon ve anksiyete bozuklukları gibi psikiyatrik sorunlar açısından DEHB’si bulunmayanlara göre çok yüksek oranda risk altındadır (80,

81). Tedavi edilmediği takdirde erişkinlerde intihar girişimleri, alkol ve madde kötüye kullanımı, kaza ve yaralanmalar, evlilik, akademik ve sosyal ilişki sorunları ortaya çıkabileceği ifade edilmektedir (69).

2.1.9. Tedavi

DEHB okul, ev, iş ve sosyal gibi yaşamın birçok alanında işlevselliği etkilemektedir. Dolayısıyla tedavinin, işlevselliğin etkilendiği bütün alanlarda iyileşme sağlanacak şekilde planlanması gerekir. Bundan dolayı DEHB tedavisinde, ilaç tedavileri ve davranışsal yöntemlerin birlikte kullanıldığı çoklu tedaviler en etkili yöntemler olarak kabul edilmektedir (82). Multimodal Treatment Study of Children with ADHD (MTA) çalışmasında; ilaç tedavisi, davranışsal terapi ve ikisinin bir arada uygulanması karşılaştırılmıştır. MTA (1999) çalışmasında; yaşları 7–9 arası 579 çocukla stimulan kullanımından on dört ay sonraki sonuçlar elde edilmiş, ilaç tedavisinin ve kombine tedavinin tek başına davranışçı terapiye göre daha etkin olduğu gösterilmiştir (83).

Müdahale edilecek alanlar arasında; DEHB belirtileri, bilişsel eksilikler ve bununla ilişkili davranışlar, akademik performans, sosyal ilişkiler, eşlik eden durumlar ve okul ve aile kaynaklı sorunlar yer almaktadır.

DEHB’de tedavi seçenekleri

2.1.9.1. Farmakoterapi

2.1.9.1.1. Psikostimülanlar

2.1.9.1.2. Atomoksetin

2.1.9.1.3. Diğer ilaç tedavileri

2.1.9.2. Psikoterapötik/Psikososyal Müdahaleler

2.1.9.1. Farmakoterapi:

DEHB tedavisinde günümüze kadar stimulanlar (uyarıcı ilaçlar) (metilfenidat, dekstroamfetamin, pemolin), atomoksetin, trisiklik antidepresanlar, Monoaminoksidaz (MAO) inhibitörleri, guanfasin, klonidin, atipik antipsikotikler (AAP) gibi ilaçlar kullanılmıştır. Birçok tedavi rehberinde DEHB’nin ilk seçenek farmakolojik tedavisi psikostimülanlar olarak belirtilmektedir (68). DEHB tedavisi için ilaç alan çocukların çoğu stimulan ve atomoksetin kullanmaktadır.

2.1.9.1.1. Psikostimülanlar

Amfetamin: Etkisini daha çok presinaptik dopamin ve noradrenalin terminallerinden katekolamin salınımını arttırarak, PFK te geri alımını engelleyerek merkezi sinir sistemi stimülanı olarak görev yaparlar (Adderall, Adderall XR, Dexedrine, Vyvanse). Bu ilaçlar ülkemizde henüz onaylanmamışlardır (25).

Metilfenidat: 1957 yılından beri DEHB tedavisinde kullanılmaktadır. DEHB'nin ilaç tedavisinde ilk seçenek olarak uyarıcı ilaçlar tercih edilmektedir (15). Uyarıcı ilaçların etkinliği ve güvenilirliği birçok klinik deneyde ve metaanalizde gösterilmiştir (84-86). Güvenli ve yüksek etkinliği olan ilaçlar kabul edilmekte olup, DEHB olan çocukların %73-77'si uyarıcı ilaçlara iyi yanıt verirler (87). En sık kullanılan uyarıcı ilaçlar iki gruba ayrılmaktadır. Metilfenidat ve amfetaminler (deksmetilfenidat ve dekstroamfetamin)'dir. Bunlardan en sık kullanılanı ve ilk tedavi seçeneği metilfenidattır. Türkiye'de DEHB tedavisinde kullanımı onaylanmış olan tek uyarıcı ilaç metilfenidattır (25).

Metilfenidat, DA ve noradrenalin (NA) geri alımını engelleyerek ve sinaptik bölgeye NA ve DA salınımını arttırarak özellikle striatumda sinaptik aralıkta katekolamin miktarının artmasına yol açarak etkisini gösterir (25). Striatal bölge sinaptik dopamin miktarındaki artış striatal-frontal yol aracılığıyla prefrontal kortikal fonksiyonların artmasında rol oynar (88).

Uyarıcı ilaçların uzun etkili ve kısa etkili formları bulunmaktadır (Metilfenidat, Ritalin SR, OROS- Metilfenidat). Kısa etkili formunun etkisi 20 dk ile 1 saat arası çok kısa sürede başlar. Etkisi ortalama 3-5 saat devam etmektedir. Çoğunlukla üç öğün kullanılması gerekmektedir. Çocukta ve ergende optimal dozu 10-60 mg veya 0.3-1.5 mg/kg arasındadır (15, 25). Uzun etkili formu ise bifazik salınımlıdır, etki süresi 10-12 saat kadar devam ettiği bildirilmekle birlikte ortalama 7-9 saat etkili olduğu görülmektedir. Tedavinin amacı bütün günü kapsayan bir durumda akşam saatleri için kısa etkili eklenebilir. Çocuk ve ergenlerde önerilen dozu 18-72 mg dır (15).

En sık görülen yan etkiler arasında; karın ağrısı, bulantı, iştahsızlık (%41), sinirlilik, anksiyete, uykusuzluk (%28), huzursuzluk, hareketlilik, irritabilite (%26), baş ağrısı (%14), kalp atım hızı ve kan basıncında artış bulunmaktadır (89). Bazı durumlarda yan etkiler görülmekle birlikte çoğunlukla hafif ve geçicidir.

Uyarıcı ilaçlar hareketlilik düzeyinin ve dürtüselliğin düzenlenmesiyle yıkıcı davranışlarda azalmaya, dikkat dağınıklığında ve okul başarısında iyileşmeye yol açmaktadır (15, 90). Fiziksel ve sözel saldırganlığı azaltıp, olumsuz veya antisosyal iletişimlerini değiştirdikleri düşünülmektedir (89).

2.1.9.1.2. Atomoksetin

Atomoksetin, DEHB tedavisinde FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanan ilk uyarıcı olmayan ilaçtır. DEHB tedavisinde selektif noradrenalin geri alım inhibitörüdür. Atomoksetin PFK te presinaptik norepinefrin taşıyıcılarının inhibisyonu ile DA ve NA düzeylerinde artışa neden olarak etkisini göstermektedir (91).

DEHB tedavisinde atomoksetinin plaseboya kıyasla daha etkili olduğu gösterilmesine rağmen, metilfenidat ve amfetaminle yapılan çalışmalarda uyarıcılara kıyasla etkinliği daha az bulunmuştur (92, 93). Bazı tedavi klavuzlarında ilk seçenek tedavi ajanı olarak kabul edilmektedir (25). DEHB tedavisinde uyarıcıların etkili olmadığı, tolere edilemediği, eşlik eden madde kullanım bozuklukları, tik bozuklukları, anksiyete bozuklukları bulunması durumlarında atomoksetin birinci tercih olarak tedavi seçeneği olarak kullanılabilir (94).

2.1.9.1.3. Diğer İlaçlar

Bupropion: NA ve DA geri alım engelleyicisidir. Ergenlerde kısmi yanıt olduğu bildirilmiştir. Sadece dirençli olgularda düşünülmelidir (25).

İmipramin: Geçmişte daha yaygın biçimde kullanılan bir trisiklik antidepresan (TCA)'dır. Hiperaktivitede kısmen etkili, ancak dikkat üzerine etkisinin olmadığı bulunmuştur. Kardiyak yan etkileri nedeniyle en son seçeneklerden birisi olmalıdır (25).

Modafinil: Narkolepsi tedavisinde kullanılmaktadır. Hipokretin/oreksin sistemini dolaylı yoldan etkileyen bir ilaçtır. Yapılan birçok randomize kontrollü çalışma, modafinilin DEHB olan çocuklarda etkili olduğunu ve günde tek doz ile yeterli yanıt alındığını ortaya koymuştur (95). Deri döküntülerine neden olabileceği için günümüzde yaygın olarak kullanılmamaktadır. Sadece dirençli olgularda düşünülmelidir (25).

Alfa 2 agonistleri (klonidin ve guanfasin): Özellikle tikle komorbid DEHB olgularında önerilmekte olup her iki durum için anlamlı düzelmeler olduğu bildirilmiştir (25). En sık görülen yan etkileri sedasyon ve yorgunluktur. Hipotansiyon ve çekilmeye bağlı hipertansiyona dikkat edilmelidir. Türkiye’de bulunmamaktadır.

2.1.9.2. Psikoterapötik/Psikososyal Müdahaleler

Psikososyal eğitim ve müdahaleler, DEHB tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. MTA çalışmasında; ilaç tedavisi, davranışsal terapi ve ikisinin bir arada uygulanması karşılaştırılmıştır. MTA (1999) çalışmasında; yaşları 7–9 arası 579 çocukla stimulan kullanımından on dört ay sonraki sonuçlar elde edilmiş, ilaç tedavisinin ve kombine tedavinin tek başına davranışçı terapiye göre daha etkin olduğu gösterilmiştir (83). DEHB tanısının sadece çocuklar üzerinde değil aileleri üzerleri üzerinde de olumlu ya da olumsuz etkisi vardır. Hastalığın tedavisi ve gidişatı aileler tarafından en çok merak edilen konulardan biridir. Bu nedenle tedavinin planlanması aile ve çocuk ile birlikte yapılmalıdır ve tedavi süresi boyunca aktif bir bilgilendirme yapılmalıdır (96).

DEHB tanısı konulmuş çocuklarda aile ilişkileri genel olarak olumsuz ve engelleyicidir. DEHB tanısı alan çocuklar diğer çocuklara göre aileleri tarafından daha fazla uyarılırlar. Bu durum aile içi ilişkileri olumsuz etkilmektedir. Bu nedenle ilaç dışı tedaviler içerisinde aile tedavisinde/eğitiminide eklemek gerekmektedir (96, 97). Genellikle ortalama 1–2 saatlik 10–20 seans süren, DEHB hakkında bilgi veren, çocuğun yanlış davranışlarına daha dikkatli yaklaşmayı öğreten, ailelere yönelik eğitim programı uygulanmaktadır (68). Bilişsel davranışçı tedavinin yardımıyla DEHB tanısı almış çocukların kendilerini ve davranışlarını kontrol etmeleri sağlanır. Verilen ödevler ve yapılan araştırmalar sayesinde öfke dışa vurum davranışları ve sosyal durumlarla ilgili problem çözme yöntemleri öğretilir (17).

DEHB’de etkilenmiş alanlardan biride sosyal becerilerdir ve bu alan tedaviye karşı oldukça dirençlidir. DEHB’li olan çocuklarda sosyal becerinin olumsuz etkilendiği düşünülmektedir. Sosyal eğitim çocuğun iletişim kurma becerilerini kendi sosyal çerçevesinde arttırmayı amaçlar. Genellikle çocuğun kendi yaş ve okul grubundan oluşan küçük gruplarda bilişsel davranışçı teknikler kullanılarak sosyal eğitim gerçekleştirilir (68, 98).

2.2. Oksidatif Metabolizma

Serbest radikaller, radikal olmayan bir atom veya molekülden bir elektron çıkmasıyla veya radikal olmayan bir atom veya moleküle bir elektron ilavesiyle oluşurlar (99). Organizmada normal olarak meydana gelen indirgenme ve yükseltgenme tepkimeleri esnasında oluşabilecekleri gibi değişik dış etkenlerin (örn: sigara, alkol) etkisiyle de oluşabilirler. Oksijen (O_2) aerobik organizmalar için serbest radikallerin başlıca kaynağıdır (99).

Yaşam enerjisi için oksijenin de içinde bulunduğu indirgenme tepkimeleri sonucunda oksidan (yıkım ürünleri) denilen zararlı atıklar ortaya çıkar ve bunların zararları, antioksidan metabolizmanın yardımıyla ortadan kaldırılır (99). Ortaya çıkan yıkım ürünlerinin (oksidanlar) yararlı işlevleri olsa bile biyolojik hasarlarda oluşturmaktadırlar. Oksidanların yol açtıkları bu biyolojik hasarlar için “oksidatif stres” tanımı kullanılmaktadır (100). Oksidatif stres, vücudun antioksidan savunması ile hücrelerin lipid tabakasının peroksidasyonuna neden olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizliktir (101).

Oksijen metabolizması yaşam için elzemdir. Bununla birlikte hücre hasarına yol açan reaktif oksijen türevleri (ROT) üretilmesine sebep olabilirler. Reaktif oksijen türevleri proteinler, zar lipidleri gibi pek çok biyolojik moleküle etkileşirler. Proteinlerde parçalanma, membran bütünlüğünün kaybı ve bunların sonucunda hücre ölümü mümkündür. Artan kanıtlar nöron hücresi ölümünün hücre içi ROT oluşumunun artışı ile ilişkili olduğunu işaret etmektedir (102, 103).

2.2.1. Serbest Radikallerin vücuttaki etkileri

Günümüzde birçok hastaşığın patofizyolojisinde oksidatif stres suçlanmaktadır. Serbest radikaller en büyük hasarı hücre zarları üzerinde yapar. Bunlar hücre zarlarından elektron çalarak eşlenir, hücre zarı ve sonuç olarak hücre yapısını bozar (104). Serbest radikallerin oluşturduğu lipid peroksidasyonu hücre zarında hatırı sayılır değişikliklere neden olmaktadır (105). Hücre zarının geçirgenliğinde değişikliğe ve akışkanlığında azalmaya yol açarlar (106, 107). Lipid zarının peroksidasyonu ateroskleroz, yaşlanma, karsinogenez ve diabetes mellitus gibi pek çok dejeneratif hastalığın patogenezi ile ilişkili olarak bulunmuştur (105, 108). Ayrıca serbest radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilirler ve enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına neden olurlar (109).

Vücutta serbest radikaller katabolik reaksiyonların yanı sıra yağlı diyetler, sağlıksız beslenme, sigara, ilaç tedavileri, alkol tüketimi, radyasyon, böcek ilaçları ve çevre kirliliği gibi nedenlerle de oluşmaktadır. Serbest radikaller bağışıklık sistemini zayıflatarak çeşitli hastalıklara ve erken yaşlanmaya neden olurlar (104). Doymamış yağ asitlerinin oksidatif hasarının, oksidatif stresin aracılık ettiği hücre zedelenmesinin genel mekanizması olduğu ve bunun sonucunda lipid peroksidasyonunun arttığı iyi bilinmektedir (105, 110, 111).

2.2.2. Antioksidan Savunma Sistemleri

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta “antioksidan savunma sistemi” adı verilen birçok savunma mekanizması mevcuttur (112). Serbest radikallerin neden olduğu oksidasyonları önleyen, serbest radikalleri yakalama ve stabilize etme yeteneğine sahip maddelere “antioksidan” adı verilir. Antioksidanlar mekanizmalarına göre, birincil (enzimatik olan) ve ikincil (enzimatik olmayan) antioksidanlar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Enzimatik olanlar (birincil); mevcut radikallerle reaksiyona girerek bunların daha zararlı formlara dönüşmelerini ve yeni serbest radikal oluşumunu önleyen bileşiklerdir. Birincil antioksidan kategorisinde yer alan süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve katalaz (CAT) gibi enzim sistemleri serbest radikalleri yok etme yeteneğindedir. Bu enzimler genel olarak serbest radikallerin DNA, proteinler ve lipidler gibi hücrenel bileşenlere zarar vermesini sınırlandırmak suretiyle bir hücrenel bölgeden diğerine geçişini de önleyebilmektedirler (113, 114). Enzimatik olmayan (ikincil); oksijen radikalini yakalayan ve radikal zincir reaksiyonlarını kıran C vitamini, E vitamini, ürik asit, bilirubin ve polifenoller gibi bileşiklerdir (114, 115). İkincil antioksidanlar; direk reaksiyona girerek onları daha az zararlı ve daha kararlı türevlerine dönüştürürler (116, 117).

2.2.3. Psikiyatrik Bozukluklar ve Oksidatif Stres

Oksidatif stresin etkisi psikiyatrik hastalıklarda gösterilmiştir. Major depresif bozuklukta (MDB) glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimler, çinko, vitamin E ve C, glutatyon ve Koenzim Q10 (CoQ10) gibi antioksidanlar ve total antioksidan kapasite düşük olarak bulunmuştur (118). MDB’ta reaktif oksijen türevleri ile DNA hasarı,

artmış 8-hidroksi 2'-deoxiguanosin (8-OHdG) düzeyleri ile beraber olarak bildirilmiştir (118). MDB'de artmış peroksit ve ksantin oksidaz düzeyleri gibi artmış reaktif oksijen türevleri, artmış malondialdehid (MDA) düzeyleri, yağ asitlerinin oksidatif hasarı, NO-tirozinle ölçülen nitrozatif protein hasarı tespit edilmiştir (118).

Ağır bilişsel bozukluğu olan yaşlılarda SOD ve GSH düzeylerindeki anlamlı düşüklük, MDA seviyelerinde de önemli artış tespit edilmiş ve serbest radikal ve antioksidan savunma sisteminin yaşlılıktaki çeşitli bozukluklarla ilişkili olabileceği, özellikle nörolojik ve psikotik bozuklukların ortaya çıkmasındaki rol oynayabileceği bildirilmiştir (119).

İki uçlu bozuklukta yapılan bir metaanalizde oksidatif stres seviyesinin arttığı ve oksidatif stresin iki uçlu bozukluk patofizyolojisinde rol oynayabileceği ifade edilmiştir (9). Tedavi almayan ve lityum tedavisi alan manik hastalarla yapılan bir çalışmada, manik dönemdeki hastalarda oksidatif stres parametrelerinin ve antioksidan savunmanın arttığı ve manide lityum kullanımı ile antioksidan etkinin olabileceği saptanmıştır (12).

Şizofrenide antioksidan savunma sistemini belirlemek için yapılan araştırmaların çoğunda şizofreni hastalarında antioksidan savunma sistemi seviyelerinin düşük olduğunu göstermiştir. Antioksidan enzim seviyeleri şizofreninin erken dönemlerinde düşük seviyede olmakla beraber tedavinin tipine, çevresel faktörlere ve psikopatolojinin ciddiyetine bağlı olarak değişiklik gösterebileceği saptanmıştır (11).

Sosyal fobi hastalarında sitalopram tedavisi öncesi ve sonrası antioksidan enzim ve MDA seviyelerinin araştırıldığı bir çalışmada, sekiz haftalık tedavi öncesinde görülen antioksidan enzim ve MDA seviyelerindeki artışın tedavi sonrasında anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (10).

2.2.4. DEHB ve Oksidatif Stres

DEHB ile oksidatif stres ilişkisinin araştırıldığı birkaç çalışma mevcuttur. Yapılan bir çalışmada MDA, çoklu-doymamış yağ asitleri (PUFAs), paraoxonase enzimi (PON1), 8-OHDG ileri derecede okside protein ürünleri (AOPP) ve enzimatik olmayan protein antioksidan serbest thiol seviyelerine bakılmıştır. MDA ve 8-OHDG seviyeleri DEHB de istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük bulunmuşken, AOPP, PON1, thiol seviyelerinde kontrol grubu ile önemli fark bulunmamıştır (120).

Bir diğerk çalışmada nitrik oksit (NO) ve MDA seviyerleri DEHB olan grupta control grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. GSH-Px aktivitesi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. CAT aktivitesi ise yüksek bulunmakla birlikte anlamlı derecede fark olmadığı saptanmıştır. SOD aktivitesinde ise hasta ve kontrol gurubu arasında fark bulunmamıştır (7).

Erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunda (E-DEHB) oksidatif stresin incelendiği bir çalışmada toplam oksidan seviyenin arttığı, olasılıkla buna cevap olarak da antioksidan seviyenin arttığı ve bunun sonucu olarak E-DEHB'de oksidatif stresin arttığı ve oksidatif dengenin bozulduğu gösterilmiştir (8).

2.2.5. MPH ve Oksidatif Stres

Metilfenidat ile oksidatif stres ilişkisinin araştırıldığı bir rat çalışmasında; kronik metilfenidat tedavisi genç sıçanlarda belirli beyin bölgelerinde tiyobarbitürük asit reaktif türleri (TBARS) ve protein karbonil oluşumunda doza bağımlı bir artış olduğu bulunmuştur. Metilfenidat (MPH), akut maruz kalmada sadece en yüksek dozda kullanıldığında hipokampusta lipid peroksidasyonunu artırmıştır. Protein karboksilasyonu açısından ise gruplar arasında fark olmadığı tespit edilmiş. Yetişkin sıçanlarda ise durum farklı olup hem akut hem de kronik tedavide oksidatif hasarı bulunmamıştır (6).

Hücre kültürleri çalışmalarında ise metilfenidatın hiçbir sitotoksik etkisi olmadığı gösterilmiştir (121). Benzer bir araştırmada, psikostimulanlar oksidatif DNA hasarına karşı koruyucu bir rol oynadığı rapor edilmiştir (122).

Bildiğimiz kadarıyla insanlarda MPH'in oksidatif stress üzerine etkisi inceleyen tek çalışma olan Güney ve ark. (14) yaptığı çalışmada TAS, TOS ve paraoksonaz (PON), uyarılmış paraoksonaz (SPON), arilesteraz (ARES) ve tioller gibi antioksidan enzimlerin plazma değerleri incelenmiştir. Tedavi öncesinde OSİ ve TOS değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek iken plazma tiol seviyesi anlamlı derecede düşük, tedavi sonrası antioksidan parametreler tedavi öncesine göre anlamlı derecede yüksek ve OSİ tedavi sonrası tedavi öncesine göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuş. Bu sonuçlar sonucunda MPH tedavisinin oksidatif balansı antioksidan seviyerleri arttırarak onardığı sonucuna varılmıştır (14).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu araştırma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran DEHB Olan Çocuklarda Metilfenidat Tedavisi Öncesi ile Sonrası ve sağlıklı kontrollere göre Oksidatif Metabolizmanın Değerlendirilmesiaçısından karşılaştırmayı amaçlayan kesitsel bir çalışmadır. Araştırma için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan 01.06.2015/172 karar numarası ile onay alınmıştır.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri

Gaziantep, sosyal, kültürel, ekonomik ve coğrafik açıdan Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nin en gelişmiş ili olup, 2013 yılı Türkiye İstatistik Kurumu adrese dayalı nüfus kayıt sistemi sonuçlarına göre Gaziantep'in toplam nüfusu 1.884.438'dir (84). Araştırma kapsamına, Gaziantep ilindeki tek araştırma ve uygulama hastanesi olan Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran ve DEHBtanısı alan hastalar alınmıştır.

3.3. Araştırmanın Evreni

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda takip edilen hastalar içerisinde, Haziran 2015 ve Ekim 2015 tarihleri arasında tedavi için başvuran ve ilk defa DEHB tanısı alıp daha önce tedavi almamış hastalardan, araştırmanın dahil edilme kriterlerini karşılayan 30DEHB hastası ve 30 sağlıklı gönüllü kontrol alınmıştır.

3.4. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri

Araştırmanın dahil edilme ölçütleri; Hastalar için 6-18 yaş arasında, DSM-5 tanı kriterlerine göre ilk defa DEHB tanısı almış olmak, daha önce DEHB nedeniyle tedavi almamış olmak ve çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul etmektir. Kontrol grubu için

ise herhangi bir psikiyatrik ve ek tıbbi hastalığı veya öyküsü olmamak ve çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul etmektir.

Araştırmanın dışlama ölçütleri; hipertiroidi, hipotiroidi, diyabet ya da diğer endokrinopatiler gibi ağır tıbbi rahatsızlığı olan hastalar, alkol, madde bağımlılığı olan hastalar, zeka geriliği olanlar, ağır kafa travması öyküsü olanlar, antioksidan ajan kullanımı (vitamin E, vitamin C, N-asetil sistein), ksantin oksidaz inhibitörü kullanımı (allopurinol, folik asit), ağır derecede nörolojik hastalıkları olanlar (epilepsi, parkinson hastalığı vb.) ve ileri derecede şişman olanlardır.

3.5. Araştırmanın Yürütülmesi

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda takip edilen hastalar içerisinde Haziran 2015 ile Ekim 2015 tarihleri arasında muayene için gelen DEHB tanısı almış hastalar içerisinde araştırmanın dahil edilme kriterlerini karşılayan 30 DEHB hastası ve 30 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır.

Hastaların tıbbi kayıtları ve izlem notları incelendi; yaş, cinsiyet, eş hastalıklar, ve sigara içip içmediği gibi bilgiler not edildi.

Hasta ve kontrol grubu kan örnekleri antekubital venden 12 saatlik açlık dönemini takiben alındı. Alınan kanlar jelli serum tüplerine aktarılarak buzlu ortamda en geç altı saat içinde işleme tabi tutulmak üzere 4000 rpm'de 10 dakika sentrifüj edilerek serumları ayrıldı.

Ayrılan serumlar TAS, TOS çalışılmak üzere -80°C'de saklandı. Gaziantep Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarı'nda serumlarda TAS, TOS ölçülüp OSİ hesaplandı.

3.6. Veri Toplama Araçları:

3.6.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Hastanın sosyodemografik verilerini, özgeçmişini, psikiyatrik muayenesini, DSM-IV ve DSM-5 ölçütlerine göre tanılamasını içermektedir. Hastaların yaşı, cinsiyeti, eğitim düzeyi, aile durumu gibi sosyodemografik veriler ile daha önce ilaç kullanım öyküsü, kullanılan tedavi ve ek ilaçlar, ek tıbbi ve psikiyatrik hastalık varlığı gibi klinik veriler kaydedildi (Bkz Ek1). Yarı yapılandırılmış görüşme çizelgesi kullanılarak olan Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-

Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu - Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T) kullanılarak DEHB'ye eşlik eden tanılar değerlendirilmiştir.

3.6.2. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu - Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T)

Kauffman ve arkadaşları 6-18 yaş arasındaki çocuk ve ergenlerde psikopatoloji taramak amacıyla ÇDŞG-ŞY'yi DSM-III-R ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre geliştirilmiştir. ÇDŞG-ŞY, yarı-yapılandırılmış bir görüşme formudur. Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Gökler ve arkadaşları tarafından yapılan yarı-yapılandırılmış bir görüşme olan ÇDŞG-ŞY-T, öğrenme güçlüğü, gelişimsel bozukluklar ve negatif semptomlu şizofreni dışında birçok psikiyatrik bozukluğu taramaktadır (123, 124).

3.6.3. Conner's Aile Değerlendirme Formu

Türkçe uyarlaması Dereboy ve arkadaşları tarafından yapılan ölçek, 48 maddeden oluşmaktadır (125). Dikkat eksikliğini tarayan 5, hiperaktiviteyi tarayan 4, karşıt olma karşıt gelme bozukluğunu tarayan 5 ve davranım bozukluğunu tarayan 11 madde içermektedir. Her madde belirtilerin sıklığına göre 0, 1, 2 veya 3 olarak puanlandırılmaktadır (Bkz Ek 2).

3.6.4. Turgay DSM-IV Kökenli Yıkıcı Davranış Bozuklukları Belirti Tarama Ölçeği

DSM-IV ölçütlerine göre geliştirilmiştir. Ölçeğin DEHB belirtileri gruplarından dikkatsizliği sorgulayan 9, aşırı hareketliliği sorgulayan 6 ve dürtüselliği sorgulayan 3 maddesi bulunmaktadır. Ölçekte, DSM –IV ölçütleri anlamları değiştirilmeden soru şekline çevrilmiştir. Ölçekteki maddeler 0-3 arasında değerlendirilmektedir. DEHB tanısı için 9 dikkat eksikliğini sorgulayan maddenin en az 6'sının 2 ya da 3; 9 hiperaktivite ve dürtüselliği sorgulayan maddenin en az 6'sının 2 ya da 3 olarak karşılanması gerekmektedir. Karşıt olma karşı gelme bozukluğu tanısı için 8 maddenin en az 4'ünün 2 ya da 3 olarak, Davranım Bozukluğu içinse 15 maddenin en az 3'ünün 2 ya da 3 olarak karşılanması gerekmektedir ve en az 6 ay sürmelidir. Türkiye' de

geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ercan ve arkadaşları tarafından 2001 yılında yapılmıştır (126) (Bkz Ek3).

3.7. Değişkenlerin Ölçümü ve Hesaplanması

3.7.1. Total Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü

Reaktifler

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metottur (127).

Reaktif-1: 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde 10 mM o-Dianisidine ve 45 AM $Fe(NH_4)_2(SO_4)_2 \cdot 6H_2O$ çözülerek hazırlanır.

Reaktif-2: 7,5 mM hidrojen peroksit 75mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde karıştırılarak hazırlanır.

İlke

Fe^{2+} -o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgen düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir (127).

TAS ölçümü Rel Assay Diagnostics marka tam otomatik TAS (Total Antioksidan Status) kiti ile Tokyo Boeki Prestige İ24 otoanalizöründe yapılmıştır.

3.7.2. Total Oksidan Seviyesi (TOS) Ölçümü

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir (128).

Reaktifler

Reaktif 1: 140 mM'lık NaCl çözeltisi içerisine 25 mM H_2SO_4 çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce %10 oranında gliserol çözülüp daha sonra total hacimde 250 μ M Xlenol orange çözülerek hazırlanır.

Reaktif 2: Ana çözelti içerisinde önce 10 mM o-Dianisidine dihydrochloride çözülüp sonra 5 mM amonyom ferröz sülfat çözülerek reaktif hazırlanır.

İlke

Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine bileşkesini ferrik iyon oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xyleneol orange ile renkli bir bileşke oluştururlar.

Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (128).

TOS ölçümü Rel Assay Diagnostics marka tam otomatik TOS (Total Oksidan Status) kiti ile Tokyo Boeki Prestige İ24 otoanalizöründe yapılmıştır.

3.7.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Hesaplaması

Total Oksidan Seviyesi (TOS)/Total Antioksidan Seviyesi (TAS) şeklinde bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı (129).

3.8. İstatistiksel Değerlendirme

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılıma uyan sayısal değişkenlerin iki grupta karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılmayan değişkenler için ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılan değişkenlerin 2 farklı zamanda karşılaştırılmasında Paired Samples Test, normal dağılmayan değişkenlerin 2 farklı zamanda karşılaştırılmasında Wilcoxon Testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerki kare testi ile, sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler ise Spearman rank korelasyon katsayısı ile test edilmiştir.

İstatistiksel analizler için SPSS for Windows version 22.0 paket programı kullanılmış ve $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya DEHB olan 30 çocuk ve ergen ile 30 sağlıklı kontrol dahil edildi. DEHB'li grubun 21'si (%70) erkek, 9'u (%30) kız çocuk iken kontrol grubunun 22'si (%73,3) erkek, 8'i (%26,7) kız çocuktur. Hasta grubunda yaş ortalaması $9,37\pm 3,06$ iken, kontrol grubunda $9,57\pm 2,94$ idi.

DEHB'li grup ve kontrol grubu ile yaş, cinsiyet, eğitim durumu, kardeş sayısı ve aile durumu açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Gruplara göre tanımlayıcı özellikler (Ki kare ve Student t)

Değişkenler		Hasta Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=30)	p değeri
Yaş (yıl)	Ortalama±SS	9,37±3,06	9,57±2,94	0,798
Cinsiyet; n(%)	Erkek Kız	21(70) 9(30)	22(73,3) 8(26,7)	0,774
Eğitim Durumu; n(%)	Anaokulu İlkokul Ortaokul Lise	1(3,3) 18(60) 7(23,4) 4(13,4)	3(10) 14(46,7) 10(33,4) 3(10)	0,283
Kardeş Sayısı n(%)	1 2 ≥3	4(13,3) 9(30) 17(56,7)	1(3,3) 9(30) 20(63,3)	0,059
Aile Durumu n(%)	Evli Boşanmış Vefat	29(96,7) 1(3,3) 0(0)	30(100) 0(0) 0(0)	0,236

Gruplara göre olguların annelerinin eğitim düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekle birlikte ($p=0,022$) annelerinin yaşları ve psikiyatrik hastalığa sahip olma açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Gruplara göre anne özelliklerinin değerlendirilmesi(Ki kare ve Student t)

Değişkenler		Hasta Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=30)	p değeri
Anne Yaş	Ortalama±SS	34,3±6,18	34,7±6,41	0,807
Anne Eğitim n(%)	İlkokul Ortaokul Lise Üniversite Okumamış	15(50) 7(23,3) 4(13,3) 4(13,3) 0(0)	17(56,7) 3(10) 2(6,7) 2(6,7) 6(20)	0,022
Annede Psikiyatrik Hastalık n (%)	Var Yok	12(40) 18(60)	7(23,3) 23(76,7)	0,165

Olguların babaları; yaş, eğitim düzeyi ve psikiyatrik hastalığa sahip olma açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Gruplara göre baba özelliklerinin değerlendirilmesi(Ki kare ve Student t)

Değişkenler		Hasta Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=30)	p değeri
Baba Yaş	Ortalama±SS	38,93±6,11	39,27±6,28	0,831
Baba Eğitim n(%)	İlkokul Ortaokul Lise Üniversite	6(20) 4(13,3) 11(36,7) 9(30)	15(50) 4(13,3) 8(26,7) 3(10)	0,055
Babada Psikiyatrik Hastalık n (%)	Var Yok	1(3,3) 29(96,7)	1(3,3) 29(96,7)	1,000

Yapılan psikiyatrik muayenede DSM-5'e göre 24 (%80) hastada DEHB-Bileşik görünümlü tip, 4 (%13,3) hastada DEHB-Dikkatsizliğin baskın olduğu görünümlü tip ve 2 (%6,7) hastada DEHB-Aşırı hareketliliğin/dürtüsellüğün baskın görünümlü olduğu tip tespit edilmiştir.

DEHB'li grup ve kontrol grubu Turgay Yıkıcı Davranış Bozuklukları Ölçeği (TYDBÖ) ve Conners Aile Değerlendirme Ölçeği (CADÖ) alt ölçek puanlarına göre karşılaştırıldıklarında ise DEHB'li grubun her iki ölçekte yer alan tüm alt ölçeklerden aldıkları puanların kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,001$) (Tablo 4 ve 5).

Tablo 4. Gruplara göre Turgay DSM IV Ölçek puanlarının karşılaştırılması(Student t ve Mann Whitney U)

Değişkenler	Hasta Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=30)	p değeri
Dikkat Eksikliği Ortalama \pm SS	14,43 \pm 6,20	2,87 \pm 4,12	0,001
Hareketlilik Ortalama \pm SS	14,77 \pm 6,51	2,63 \pm 3,55	0,001
Karşı Gelme Medyan[%25-%75]	8,50[4,75-16,25]	0,00[0,00-1,25]	0,001
Davranım Bozukluğu Medyan[%25-%75]	2[0,00-6,00]	0,00[0,00-0,00]	0,001

Tablo 5. Gruplara göre Conner's Aile Değerlendirme Ölçek puanlarının karşılaştırılması (Mann Whitney U)

Değişkenler	Hasta Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=30)	p değeri
Karşı Gelme Medyan[%25-%75]	4[1,00-6,25]	0,00[0,00-0,25]	0,001
Davranım Bozukluğu Medyan[%25-%75]	12[4,00-18,25]	0,00[0,00-0,25]	0,001
Hareketlilik Medyan [%25-%75]	7[6,00-9,00]	1,00[0,00-3,00]	0,001
Dikkat Eksikliği Medyan [%25-%75]	6[4,00-8,00]	0,00[0,00-2,25]	0,001

Hasta grubunda yapılan ÇDŞG-ŞY-T'den sonra 20 (%66,6) hastada eş tanı saptanmamışken, 10 (%33,4) hastada eş tanı saptanmıştır. Bir (%3,3) hastada iki adet eş tanı mevcuttur dokuz (%30) hastada sadece bir adet eş tanı mevcuttur(Tablo 6).

Tablo 6. Eş tanı varlığının değerlendirilmesi

Eş tanı	Sayı n(%)
Var n(%)	
KOKG	6(20)
DB	2(6,7)
Tik Bozukluğu	1(3,3)
Sosyal Fobi(SF)	1(3,3)
Enürezis Nokturna(EN)	1(3,3)
Yok n(%)	20(66,6)

Hasta grubunda DEHB tedavisinde 28 (%93,3) kişide uzun etkili MPH kullanılmışken iki (%6,7) adet hastada kısa etkili MPH kullanılmıştır.

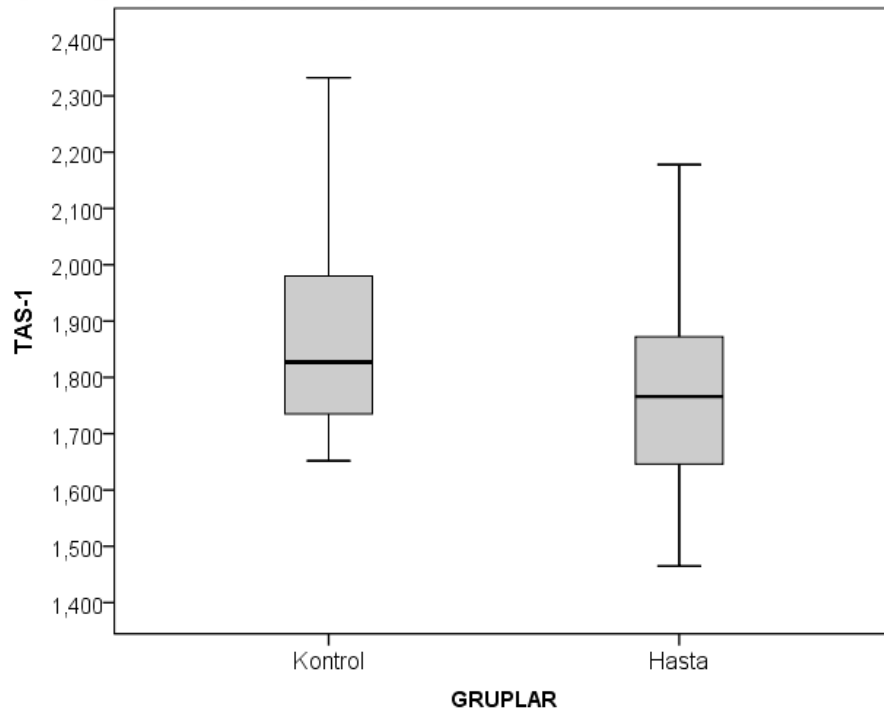
4.2. TAS, TOS, OSİ değerleri

DEHB hastalarının tedavi öncesi TAS, TOS, OSİ değerleri (TAS-1, TOS-1, OSİ-1) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında TAS değeri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük, OSİ değeri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (sırası ile $p=0.047$, $p=0.060$) (Tablo 6, Şekil 1-3). Bununla birlikte TOS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.010$) (Tablo 7, Şekil 1-3).

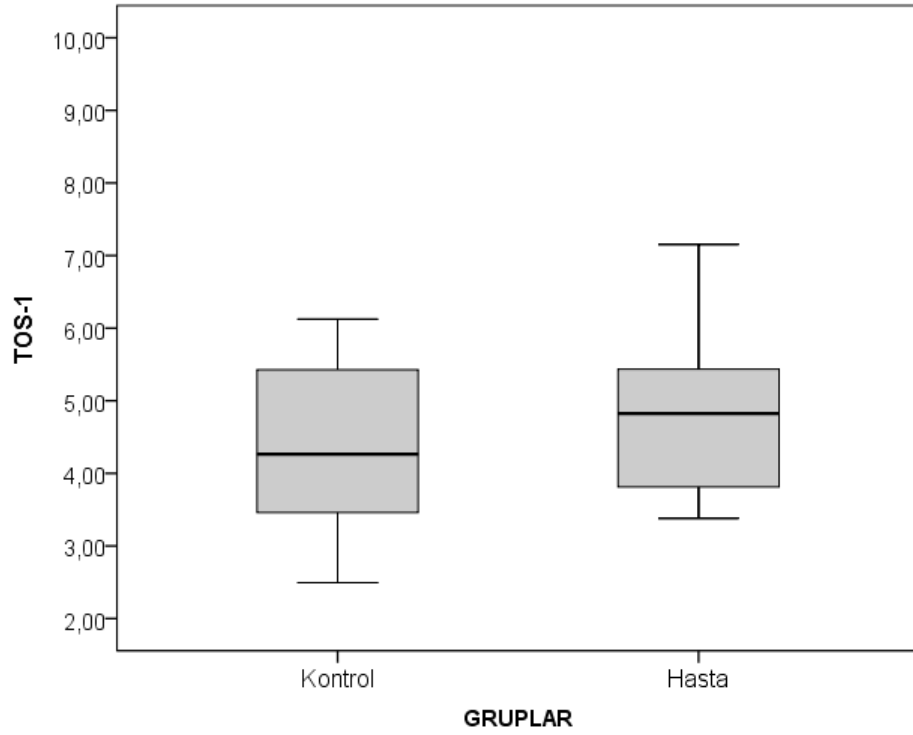
Tablo 7. DEHB hastalarının tedavi öncesi TAS, TOS, OSİ değerlerinin (TAS-1, TOS-1, OSİ-1) kontrol grubu ile karşılaştırılması (Student t ve Mann Whitney U)

Değişkenler	Hasta Grubu(n=30)	Kontrol Grubu(n=30)	p değeri
TAS-1 (mmol Trolox Eqv/L) (ortalama \pm ss)	1,78 \pm 0,17	1,86 \pm 0,16	0.047
TOS-1 (umol H ₂ O ₂ Eqv/L) Medyan [%25-%75]	5,16[3,88-6,13]	4,28[3,44-5,46]	0.060
OSİ-1 (au) Medyan [%25-%75]	0,29[0,23-0,33]	0,22 [0,19-0,30]	0.010

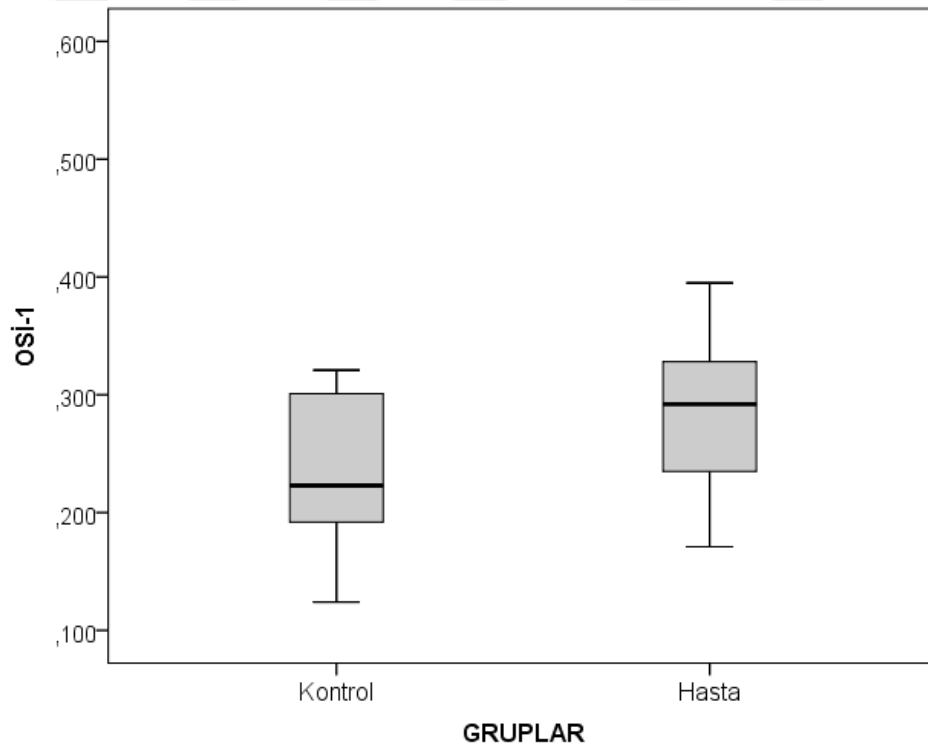
TAS: Total Antioksidan Seviye, TOS: Total Oksidan Seviye, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi



Şekil 1. DEHB hastalarının tedavi öncesi TAS değerinin (TAS-1) kontrol grubu ile kutu grafiği şeklinde karşılaştırılması (Boxplot grafiği) ($p=0,047$).



Şekil 2. DEHB hastalarının tedavi öncesi TOS değerinin (TOS-1) kontrol grubu ile kutu grafiği şeklinde karşılaştırılması (Boxplot grafiği) ($p=0,060$).



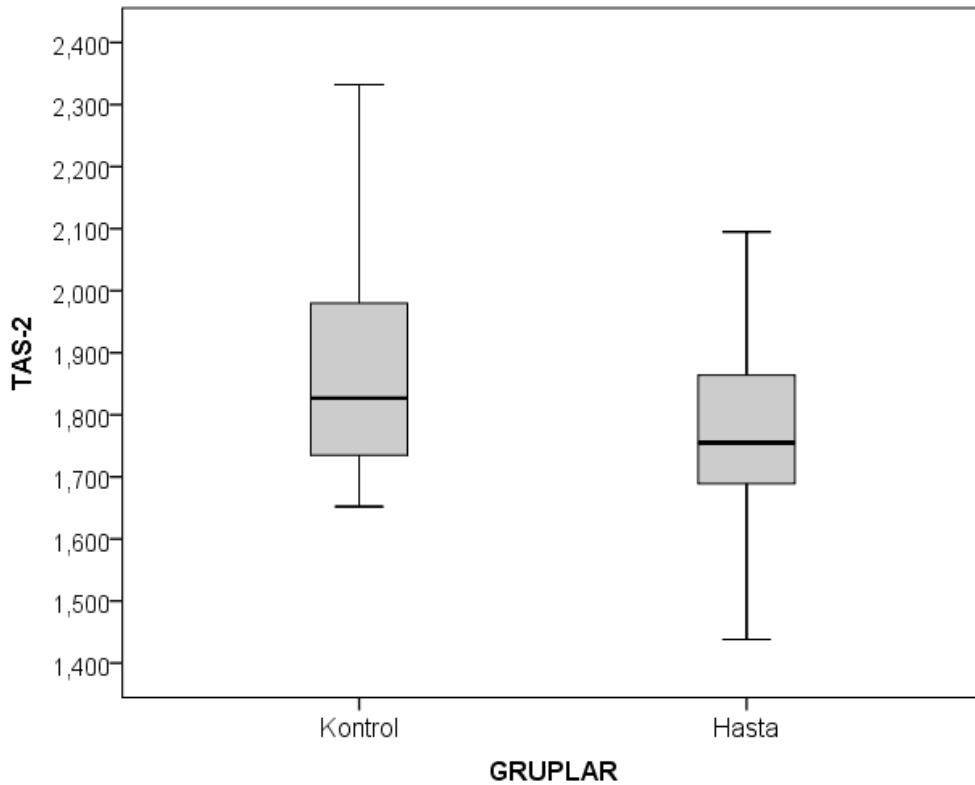
Şekil 3. DEHB hastalarının tedavi öncesi OSİ değerinin (OSİ-1) kontrol grubu ile kutu grafiği şeklinde karşılaştırılması (Boxplot grafiği) ($p=0,010$).

DEHB hastalarının tedavi sonrası TAS, TOS, OSİ değerleri (TAS-2, TOS-2, OSİ-2) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında TAS, TOS ve OSİ değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu (sırası ile $p=0.053$, $p=0,888$, $p=0.315$) (Tablo 8, Şekil 4-6).

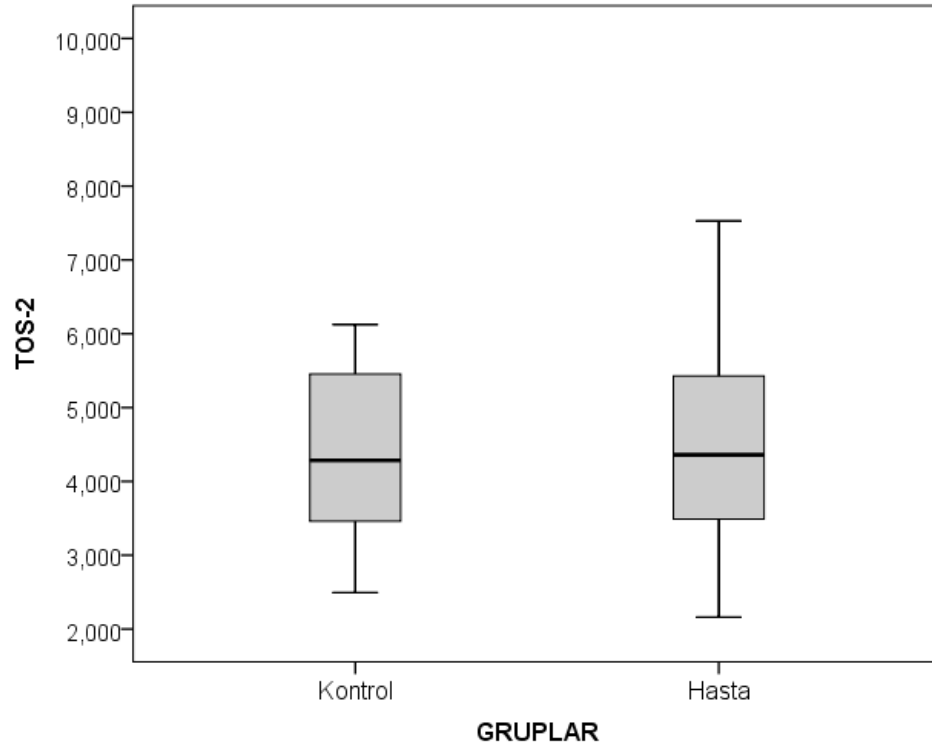
Tablo 8. DEHB hastalarının tedavi sonrası TAS, TOS, OSİ değerlerinin (TAS-2, TOS-2, OSİ-2) kontrol grubu ile karşılaştırılması (Student t ve Mann Whitney U)

Değişkenler	Hasta Grubu(n=30)	Kontrol Grubu(n=30)	p değeri
TAS-2 (mmol Trolox Eqv/L) (ortalama \pm ss)	1,78 \pm 0,16	1,86 \pm 0,16	0.053
TOS-2 (umol H2O2 Eqv/L) Medyan [%25-%75]	4,36[3,43-5,43]	4,28 [3,44-5,46]	0.888
OSİ-2 (au) Medyan [%25-%75]	0,25[0,19-0,34]	0,22 [0,19-0,30]	0.315

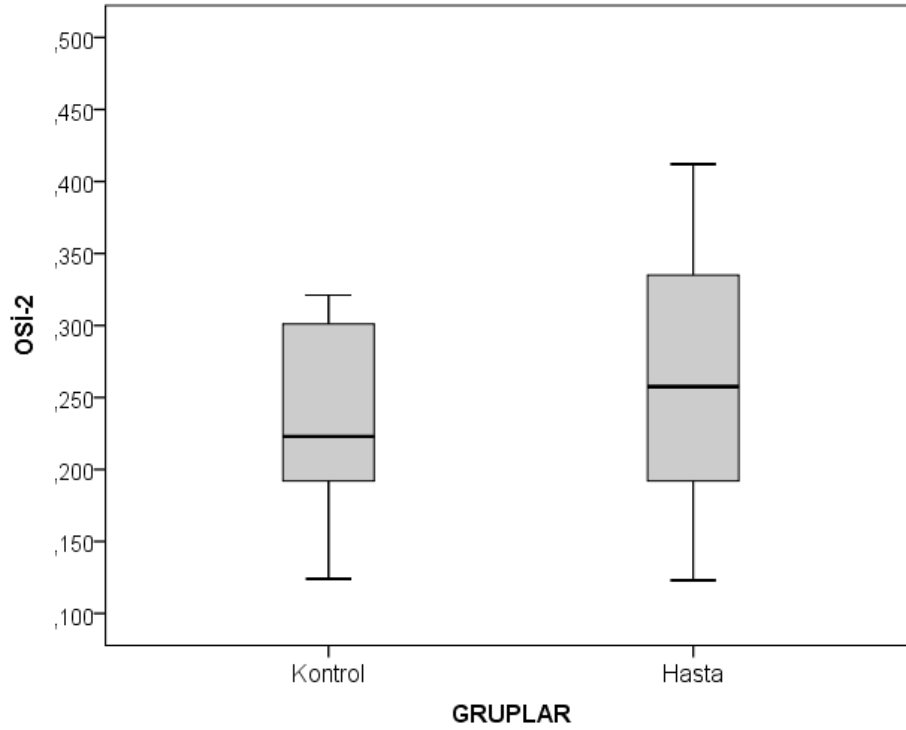
TAS: Total Antioksidan Seviye, TOS: Total Oksidan Seviye, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi



Şekil 4. DEHB hastalarının tedavi sonrası TAS değerinin (TAS-2) kontrol grubu ile kutu grafiği şeklinde karşılaştırılması (Boxplot grafiği) ($p=0,053$).



Şekil 5. DEHB hastalarının tedavi sonrası TOS değerinin (TOS-2) kontrol grubu ile kutu grafiği şeklinde karşılaştırılması (Boxplot grafiği) ($p=0,888$).



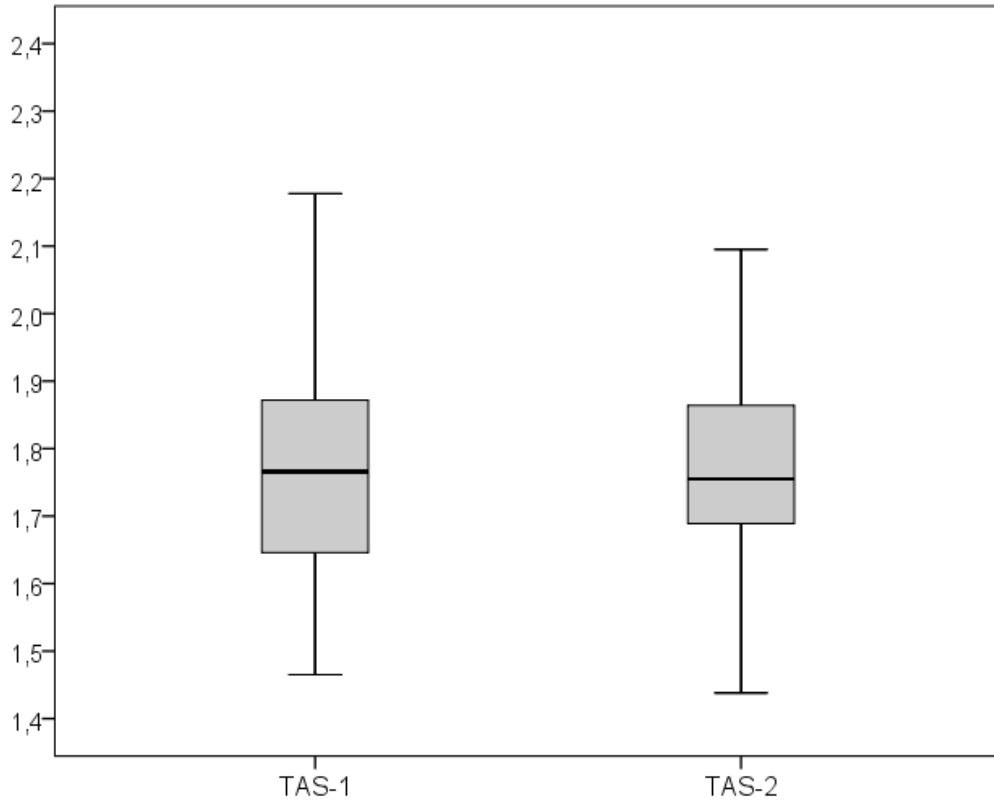
Şekil 6. DEHB hastalarının tedavi sonrası OSİ değerinin (OSİ-2) kontrol grubu ile kutu grafiği şeklinde karşılaştırılması (Boxplot grafiği) ($p=0,315$).

DEHB hastalarının tedavi öncesi ve sonrası TAS, TOS ve OSİ değerleri karşılaştırıldığında TAS ve OSİ değerleri arasında anlamlı farklılık yokken TOS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık vardı (sırası ile $p=0.894$, $p=0.774$, $p=0.032$) (Tablo 9, Şekil 7-9).

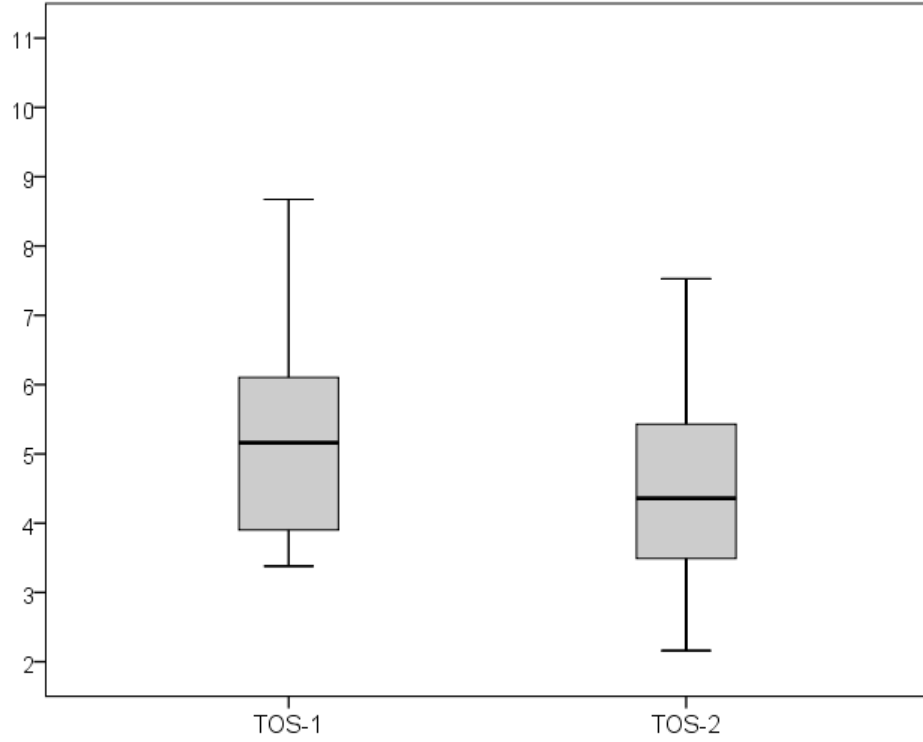
Tablo 9. DEHB hastalarının tedavi öncesi ve sonrası TAS, TOS, OSİ değerlerinin karşılaştırılması (Paired Samples Test ve Wilcoxon Testi)

Değişkenler	Tedavi Öncesi(n=30)	Tedavi Sonrası(n=30)	p değeri
TAS (mmol Trolox Eqv/L) (ortalama±ss)	1,78±0,17	1,78±0,16	0,894
TOS (umol H ₂ O ₂ Eqv/L) Medyan [%25-%75]	5,16[3,88-6,13]	4,36[3,43-5,43]	0,032
OSİ (au) Medyan [%25-%75]	0,29[0,23-0,33]	0,25[0,19-0,34]	0,774

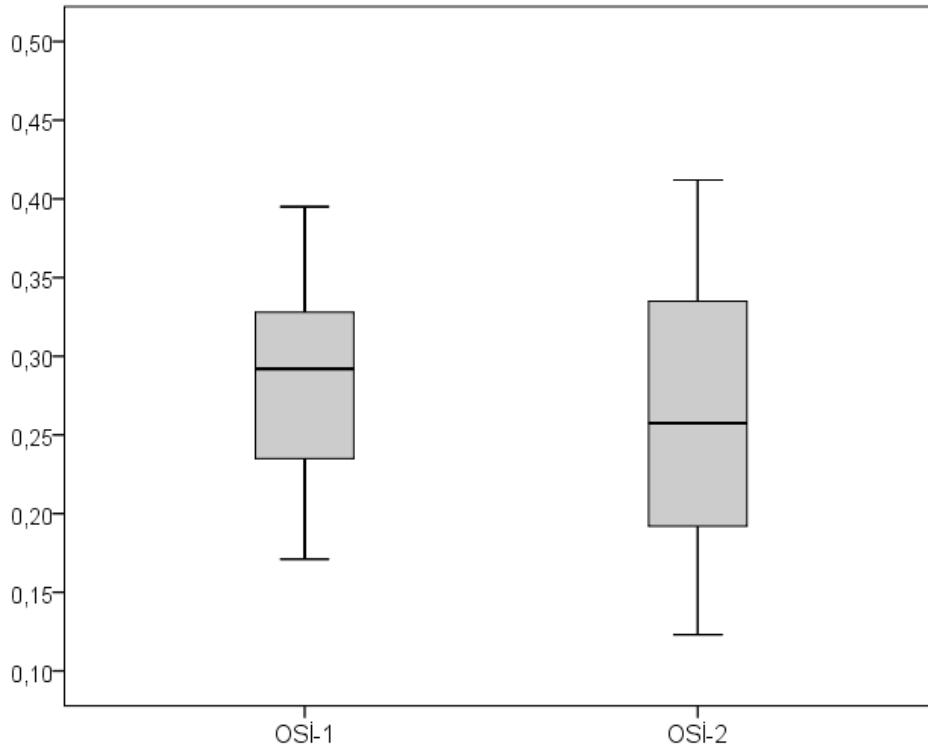
TAS: Total Antioksidan Seviye, TOS: Total Oksidan Seviye, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi



Şekil 7. DEHB hastalarının tedavi öncesi ve sonrası TAS düzeylerinin (TAS-1, TAS-2) kutu grafiği ile karşılaştırılması (Boxplot grafiği) ($p=0,894$).



Şekil 8. DEHB hastalarının tedavi öncesi ve sonrası TOS düzeylerinin (TOS-1, TOS-2) kutu grafiği ile karşılaştırılması (Boxplot grafiği) ($p=0,032$).



Şekil 9. DEHB hastalarının tedavi öncesi ve sonrası OSI düzeylerinin (OSI-1, OSI-2) kutu grafiği ile karşılaştırılması (Boxplot grafiği) ($p=0,774$).

Hasta grubunda yaş ile TAS, TOS ve OSİ değerleri arasındayapılan korelasyon analizinde: yaş ile TAS-2 arasında pozitif yönde orta şiddette anlamlı bir korelasyon gözlemlendi ($r=0,418$, $p=0,022$). Bunun dışında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmedi. Cinsiyet ve CADÖ alt ölçekleri ile TAS, TOS ve OSİ değerleri bakımından anlamlı bir korelasyon gözlenmedi.



5. TARTIŞMA

Çalışmamızda oksidatif stres belirteçleri olan TAS, TOS, OSİ değerleri değerlendirildiğinde: tedavi öncesi (TAS-1) ile kontrol grubu arasında TAS değeri tedavi öncesi grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşükken, OSİ değeri (OSİ-1) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti. TOS değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Tedavi sonrası ile kontrol grubu arasında TAS, TOS ve OSİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası TAS, TOS ve OSİ değerleri karşılaştırıldığında tedavi sonrası TOS değeri tedavi öncesi TOS değerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü. TAS ve OSİ değerleri açısından tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

5.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nda Oksidatif Stres

Yapılan çalışmalarda, serbest radikal bozuklukları ve antioksidan savunma sisteminin çeşitli ruhsal bozuklukların gelişiminde önemli faktörler olabileceği belirtilmektedir (130, 131). Serbest radikaller birçok içsel biyokimyasal reaksiyonlar aracılığı ile normal bir şekilde üretilebileceği gibi bunun yanında, radyasyon maruziyeti, sigara dışsal faktörler sonucu serbest radikal üretilebilir. Serbest radikallerin aşırı artması hücre ölümüne sebep olabilecek kadar hasar verebilir. Bu hasar antioksidan savunma sisteminin varlığı ile önlenir veya giderilebilir (132).

Psikiyatrik hastalıklarda son yıllarda nöro-biyokimyasal belirteçlerin çalışılması üzerinde çok durulmaktadır. Periferik kandan alınan örneklerle bakılabilen TOS ve TAS ile bunların birbirine oranından elde edilen OSİ oksidatif metabolizmayı değerlendirmek için kullanılan başlıca biyokimyasal belirteçlerdir. Organizmada serbest radikal üretimi ve eliminasyonu dengededir. Üretimdeki artış veya atımındaki azalma bu dengeyi bozar ve oksidatif stres olarak adlandırılan bu durum en sonunda doku hasarına yol açabilir (133).

Hastanemizde psikiyatrik hastalıklarda oksidatif stres belirteç değerlerinin araştırıldığı birkaç çalışmada TAS, TOS ve OSİ değerlerine bakılmıştır. Bir çalışmada,

şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre TOS düzeyi yüksek bulunurken bunun yanında remisyonda olan grupta remisyonda olmayan gruba göre TOS ve OSİ anlamlı olarak yüksek, TAS ise anlamlı olarak düşük bulunmuş. Remisyonda olan hasta grubunda ise kontrol grubuna göre TOS ve OSİ anlamlı olarak yüksek, TAS ise anlamlı olarak düşük bulunmuş (134). Major Depresif Bozuklukta EKT uygulamasının oksidatif metabolizmaya olan etkisini inceleyen bir çalışmada EKT'nin MDB hastalarında antioksidan seviye artışına neden olduğu görülmüş, oksidan seviye ve OSİ açısından hasta (EKT öncesi ve sonrası) ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (135). Şizoaffektif bozukluğu olan hastalarda oksidatif stress parametrelerinin bakıldığı bir diğer çalışmada ise TOS ve OSİ değerleri anlamlı olarak yüksek bulunurken TAS değerinde farklılık gözlenmemiş. Hastalarda manik hecme sayısı, depresif hecme sayısı ve toplam hecme sayısı arttıkça TOS ve OSİ değerlerinde azalma olduğu saptanmıştır (136). İki uçlu bozukluğun aktif ve ötimik dönemlerinde oksidatif stresin araştırıldığı bir başka çalışmada ise hastalarda TAS, TOS ve OSİ yüksek bulunmuşken, aktif dönem hastaları ile ötimik dönem hastaları arasında TOS ve OSİ düzeyleri açısından fark saptanmamış ama aktif dönemde olan hastaların TAS düzeyleri ötimik dönemde olan hastalardan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (117). İki uçlu bozuklukta oksidatif stresin çalışıldığı bir çalışmada oksidatif dengenin bozulduğu ancak hastalığa psikotik belirtilerin eşlik etmesinin ek bir oksidatif stres oluşturmadığı saptanmıştır (137). Bir başka çalışmada iki uçlu bozukluk manik dönem hastalarında TAS, TOS, OSİ, NO ve U-II düzeylerini kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuş ve U-II düzeyleri ile TOS ve OSİ arasında pozitif yönde zayıf şiddette doğrusal bir ilişki gözlenmiştir (138).

Anksiyete bozuklukları ile oksidatif stress parametreleri arasındaki ilişki daha çok hayvan çalışmalarına konu olsa da bu konuda klinik olarak birkaç insan çalışmasında da araştırılmıştır. Bunlardan birinde, panik bozukluk(PB) olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre antioksidan enzimler olan GSH-Px, SOD ve MDA daha yüksek bulunmuştur (139). Yaygın Anksiyete Bozukluğunda (YAB)'nda önemli bir antioksidan savunma mekanizması ürünü olan serbest sülfidril araştırılmış. Hastalarda belirgin olarak daha az olmakla beraber hastalık süresi ile serum sülfidril düzeyi arasında negatif korelasyon gözlenmiştir (140). Anksiyete bozukluğu olan çocuk hastalarda TAS, TOS ve OSİ durumun araştırıldığı bir çalışmada ise, hastalarda kontrollere göre TOS ve OSİ

daha yüksek bulunurken TAS düzeyleri açısından iki grup arasında fark olmadığı gözlenmiştir (141). Oksidatif stres belirteçlerine bakılan bir çalışmada TAS, TOS, OSİ değerleri, OKB hastaları ile kontrol grubu arasında fark izlenmemişken, bir DNA hasarı belirteci olan 8-OHdG değerleri hastalarda daha yüksek olmasıyla birlikte, tedavi alan hastalarda almayanlara göre daha düşük bulunmuştur (142). Psikotropik ilaçların oksidatif stres üzerine etkilerini inceleyen çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bunların birisinde Sosyal Fobi hastalarında sitalopram tedavisi öncesi ve sonrası antioksidan enzim ve MDA seviyelerinin araştırıldığı bir çalışmada, 8 haftalık tedavi öncesinde görülen antioksidan enzim ve MDA seviyelerindeki artışın tedavi sonrasında anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (10).

Son yıllarda oksidatif stress ile DEHB arasındaki olası ilişki üzerinde durulmaktadır. Fakat oksidatif stresin DEHB etiyojisinde nasıl bir rol oynadığı düşüncesi açık değildir. Oksidatif stresin artması ve oksidatif dengenin bozulması DEHB gelişiminde rol oynayan DA gibi nörotransmitterlerin yapısal ve fonksiyonel özelliklerini etkiliyor olabileceği üzerinde durulmaktadır (39, 143).

DEHB hastalarında oksidatif stres sonuçları arasında çelişki bulunsa da genel kanı bu hastalarda oksidatif stresi yansıtan parametreler yüksek iken antioksidan durumu yansıtan parametreler düşük bulunmuştur. Şizofreni, depresyon, iki uçlu bozukluk gibi çeşitli psikiyatrik hastalıklarda oksidatif stres çalışmaları daha eski olmasına karşın, DEHB çalışmaları son yıllarda yapılmıştır.

DEHB ile oksidatif stres arasındaki ilişkinin araştırıldığı birkaç çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların çoğunda, artmış oksidatif stres ile DEHB arasında ilişki tespit edilmişken (7, 8, 143, 144) bazılarında ilişki tespit edilememiştir (120). Yapılan bir çalışmada MDA, 8-OHDG, PON1, PUFAs, AOPP ve enzimatik olmayan protein antioksidan serbest tiol seviyelerine bakılmıştır. MDA ve 8-OHDG seviyeleri DEHB de istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük bulunmuşken, AOPP, PON1, tiol seviyelerinde kontrol grubu ile önemli fark bulunmamıştır (120).

Bir diğer çalışmada nitrik oksit (NO) ve MDA seviyeleri DEHB olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. GSH-Px aktivitesi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. CAT aktivitesi ise yüksek bulunmakla birlikte anlamlı derecede fark olmadığı saptanmıştır. SOD aktivitesinde ise hasta ve kontrol gurubu arasında fark bulunmamıştır (7).

DEHB olan çocuklarda TAS, TOS ve OSİ değerlerinin araştırıldığı başka bir çalışmada TAS değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmışken TOS ve OSİ değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. OSİ ve TOS değerleri ile DEHB alt tipleri arasında ilişki bulunmazken TAS değerleri DEHB-Hiperaktivite alt tipinde daha yüksek bulunmuştur (145).

Bulut ve ark. (146) yaptığı bir çalışmada E-DEHB hastalarında lipit peroksidasyon belirteçleri olan MDA, PON ve ARES'e bakılmıştır. Bu çalışmada oksidatif stres belirteci olan MDA seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Antioksidan sistemin belirteçlerinden olan PON ve ARES değerleri ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır.

Bir başka E-DEHB'de oksidatif stresin incelendiği bir çalışmada toplam oksidan seviyenin arttığı, olasılıkla buna cevap olarak da antioksidan seviyenin arttığı ve bunun sonucu olarak E-DEHB'de oksidatif stresin arttığı ve oksidatif dengenin bozulduğu gösterilmiştir (8).

DEHB ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi gösteren bir diğer olası durum ise Omega-3 yağ asitleri ve N-asetilsistein (NAC) tedavisi sonrası DEHB semptomlarında azalma olmadır (147, 148).

Literatürde çelişkili sonuçlar olmakla birlikte genel kanı bu hastalarda oksidatif stresi yansıtan parametreler yüksek iken antioksidan durumu yansıtan parametreler düşük olduğu şeklindedir (144-146). Çalışmamızın ilk bulgusunda bunu destekler niteliktedir. Tedavi öncesi TAS değeri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşükken tedavi öncesi OSİ değeri ise istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti. TOS değeri kontrol grubuna göre yüksek olsada istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. OSİ indeksinin yüksek ve TAS değerinin düşük olması DEHB hastalarının oksidatif stres açısından risk altında olabileceğini göstermektedir.

5.2. MPHve Oksidatif Stres

DEHB tedavisinin oksidatif stres parametreleri üzerine etkileri inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bunlardan sadece bir tanesi insanlarda yapılmış olup diğerleri hayvan modellerinde ve hücre kültürlerinde yapılmıştır. Metilfenidat ile oksidatif stres ilişkisinin araştırıldığı ratlarla yapılan bir çalışmada; kronik metilfenidat tedavisi genç

sıçanlarda belirli beyin bölgelerinde TBARS ve protein karbonil oluşumunda doza bağımlı bir artış olduğu bulunmuştur. MPH, akut maruz kalmada sadece en yüksek dozda kullanıldığında hipokampusta lipid peroksidasyonunu artırmıştır. Protein karboksilasyonu açısından ise gruplar arasında fark olmadığı tespit edilmiştir. Yetişkin sıçanlarda ise durum farklı olup hem akut hem de kronik tedavide oksidatif hasar bulunmamıştır (6).

Metilfenidat ile oksidatif stres ilişkisinin araştırıldığı bir başka hayvan modeli çalışmasında TBARS, SOD ve CAT düzeyleri araştırılmıştır. Akut ve kronik tedavi sonucunda TBARS düzeyinin arttığı ve SOD ile CAT değerlerinin azaldığı gözlenmiştir. Sonuçlar MPH akut ve kronik tedavisinin oksidatif stresi arttırdığı şeklinde yorumlanmıştır (13).

MPH'nin oksidatif stress üzerine uzun süreli etkisini inceleyen bir çalışmada, MPH oksidatif stres ve nöroinflamasyon incelenmiştir. Kırk erişkin erkek sıçan 5 gruba ayrılmış; 21 gün farklı dozlarda MPH ile tedavi edilmiştir. Yirmi dört saatlik ilaç kesiminden sonra, tüm hayvanlarda açık alan testi (OFT) yapılmıştır. Çalışmanın sonunda, bazal kortizol düzeyi (BCL) ölçülmüş ve hipokampus izole edilmiştir. Oksidatif stres ve inflamasyon parametreleri ile histolojik değişiklikler incelenmiş. MPH, tüm dozlarında izole hipokampusta lipid peroksidasyon, mitokondriyal okside glutasyon (GSSG), İnterlökin 1 (IL-1) ve Tümör Nekroz Faktörü (TNF-a) seviyelerini belirgin arttırmıştır. MPH (10 ve 20 mg / kg) tedavi gruplarında mitokondriyal GSH içeriği ile SOD, GSH-Px ve glutasyon redüktaz (GRX) faaliyetlerini azaltmıştır. MPH, Dentat Gyrus (DG) ve hipokampusun CA1 alanlarında hücre yoğunluğunu ve hücrelerin morfolojisinde değiştirmiştir. Yüksek dozlardaki kronik MPH tedavisinin yetişkin sıçanların hipokampusunda oksidatif stres, nöroinflamasyon ve nörodejenerasyona neden olabileceği belirtilmiştir (149). Bu hayvan çalışmalarında tedavi hedefleri ile çelişen şekilde MPH tedavisi ile oksidatif stress parametlerinin artışı arasında ilişki bulunmuştur.

Hücre kültürleri çalışmalarında, metilfenidatın hiçbir sitotoksik etkisi olmadığı gösterilmiştir (121). Benzer bir çalışmada, psikostimulanlar oksidatif DNA hasarına karşı koruyucu bir rol oynadığı rapor edilmiştir (122). Fakat in vitro hücre kültür örnekleri ve in vivo mekanizmaları arasında ilişki kurarken dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (150). Hayvan ve kültür çalışmalarında farklı sonuçların elde

edilmesinin sebebi Metilfenidat tedavisinin hücre ve plazma üzerinden farklı etkilere sahip olması olabilir. MPH, hücre içinde çevresini mikro-oksijen eden radikal metilfenidata dönüştürülür. Ancak serumda metabolize olmadığı için antioksidan aktivite ve nöroprotektif etki gösterir (13, 151).

Bildiğimiz kadarıyla insanlarda MPH'ın oksidatif stress üzerine etkisi inceleyen tek çalışmada TAS, TOS ve paraoksonaz (PON), SPON, ARES ve tioller gibi antioksidan enzimlerin plazma değerleri incelenmiştir. Çalışmaya 56 DEHB hastası ve 52 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. İlk aşamada tedavi öncesi hasta grubu ile kontrol grupları değerleri karşılaştırılmış, ikinci aşamada ise 12 haftalık tedavi sonrası tedavinin bu parametreler üzerine olası etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Tedavi öncesinde OSİ ve TOS değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek iken plazma tiol seviyesi anlamlı derecede düşük bulunmuş. Tedavi sonrası antioksidan parametreler tedavi öncesine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş. OSİ tedavi sonrası tedavi öncesine göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuş. Bu sonuçlar sonucunda MPH tedavisinin oksidatif balansı antioksidan seviyeleri arttırarak onardığı sonucuna varılmıştır (14).

Çalışmamızın ikinci bulgusu olarak tedavi öncesi ve sonrası TAS, TOS ve OSİ değerleri karşılaştırıldığında TOS değeri tedavi sonrası tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü. TAS değeri daha yüksek ve OSİ değeri daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Bu daha önce kültür ortamında yapılan çalışmalarla uyumlu fakat hayvanlarda yapılmış olan çalışmalardan elde edilen bilgiler ile çelişmektedir. Hayvan çalışmalarında MPH tedavisinin oksidatif stresi arttırdığı rapor edilmiştir (6, 13, 149). Fakat insanda DEHB tedavisinin oksidatif stres üzerine etkisini inceleyen tek çalışmada da bizim sonucu destekler nitelikte sonuç elde edilmiştir. Bu çalışmada da TOS değeri tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı olmasada daha düşük olduğu bulunmuştur (14).

Üçüncü bulgumuz olarak tedavi sonrası TAS, TOS ve OSİ değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında TAS, TOS ve OSİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Güney ve ark. (14) MPH tedavisinin üçüncü ayında TAS, TOS ve OSİ değerlerini inceledikleri çalışmayla benzer sonuç elde edilmiştir. Bu sonucu Güney ve ark. yaptıkları çalışmaya benzer şekilde MPH tedavisinin oksidatif hasarı düzelttiği şeklinde yorumladık. Güney ve ark., yaptıkları çalışmada MPH tedavisinin

oksidatif hasarı antioksidan sistem ürünlerini arttırarak düzelttiği görüşü öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak MPH'in oksidatif hasarı antioksidan sistemleri arttırmaktan ziyade total oksidan seviyeyi azaltarak düzelttiğini tespit ettik. Çalışmamızda TAS değeri tedavi sonrası çok az artmakla birlikte tedavi öncesine göre ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Çalışmamızın Güney ve ark. (14) yaptığı çalışmadan temel farklılığı TAS, TOS ve OSİ değerlerine bakılan zaman dilimidir. Bizim çalışmamızda bir aylık tedavi sonrası TAS, TOS ve OSİ değerlerine bakılmıştır. Bundan dolayı MPH'in farklı şekillerde oksidatif dengeyi düzelttiği tespit edilmiş olabilir. Bu verileri MPH'in ilk aşamada oksidatif stresi azaltmakla birlikte ileriki aşamalarda antioksidan mekanizmaları da arttırdığı şeklinde yorumladık. Bu konunun netleştirilmesi için daha uzun süreli ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Daha önceki oksidatif stres çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda DEHB hastalarında oksidatif stres parametreleri olan TAS ve OSİ değerleri değişmiştir.
2. Daha önce hayvanlarda yapılmış olan oksidatif stres çalışmalarının aksine bizim çalışmamızda DEHB hastalarında oksidatif hasarın azaldığı tespit edilmiştir.
3. Oksidatif hasarın dopamini etkileyerek DEHB belirtilerini ortaya çıkarabileceği düşünülmüştür.
4. Tedavi alan hastalarda almayanlara göre oksidatif hasar daha düşüktür.
5. DEHB'de metilfenidat tedavisi oksidatif hasarı azaltabilir.
6. Bu konuyu daha iyi açıklamak ve bilgi yanlışlığını azaltmak için DEHB olan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası oksidatif hasarın bakıldığı daha uzun süreli ve daha geniş hasta grubunda yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington DC, 2013.
2. Greenhill LL, Posner K, Vaughan BS, Kratochvil CJ. Attention deficit hyperactivity disorder in preschool children. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2008;17:347-66.
3. Skounti M, Philalithis A, Galanakis E. Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. *Eur J Pediatr*. 2007;166:117-23.
4. Graham J, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, Dittmann RW, et al. European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2011;20:17-37.
5. Stadtman ER. Protein oxidation and aging. *Science*. 1992;257:1220-4.
6. Martins MR, Reinke A, Petronilho FC, Gomes KM, Dal-Pizzol F, Quevedo J. Methylphenidate treatment induces oxidative stress in young rat brain. *Brain Res*. 2006;1078:189-97.
7. 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;34:1491-4.
8. Selek S, Bulut M, Ocak AR, Kalenderoglu A, Savas HA. Evaluation of total oxidative status in adult attention deficit hyperactivity disorder and its diagnostic implications. *J Psychiatr Res*. 2012;46:451-5.
9. Andreazza AC, Kauer-Sant'anna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczinski F, Young LT, et al. Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord*. 2008;111:135-44.

10. Atmaca M, Tezcan E, Kuloglu M, Ustundag B, Tunckol H. Antioxidant enzyme and malondialdehyde values in social phobia before and after citalopram treatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2004;254:231-5.
11. Boskovic M, Vovk T, Kores Plesnicar B, Grabnar I. Oxidative stress in schizophrenia. *Curr Neuropharmacol.* 2011;9:301-12.
12. Machado-Vieira R, Andreazza AC, Viale CI, Zanatto V, Cereser V, Jr., da Silva Vargas R, et al. Oxidative stress parameters in unmedicated and treated bipolar subjects during initial manic episode: a possible role for lithium antioxidant effects. *Neurosci Lett.* 2007;421:33-6.
13. Comim CM, Gomes KM, Reus GZ, Petronilho F, Ferreira GK, Streck EL, et al. Methylphenidate treatment causes oxidative stress and alters energetic metabolism in an animal model of attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Neuropsychiatr.* 2014;26:96-103.
14. Guney E, Cetin FH, Alisik M, Tunca H, Tas Torun Y, Iseri E, et al. Attention Deficit Hyperactivity Disorder and oxidative stress: A short term follow up study. *Psychiatry Res.* 2015;229:310-7.
15. Mukaddes NM. Yaşam Boyu Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Eşlik Eden Durumlar. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015:1-2.
16. Thorley G. Hyperkinetic syndrome of childhood: clinical characteristics. *Br J Psychiatry.* 1984;144:16-24.
17. Weis M, Weis G. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Lewis M (eds). *Child and Adolescent Psychiatry*(3rd ed). Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2002: 645-70.
18. Association AP. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4rd ed, rev). Washington DC, APA Press, 2001.
19. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry.* 2007;164:942-8.

20. Simon V, Czobor P, Balint S, Meszaros A, Bitter I. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2009;194:204-11.
21. Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics*. 2012;9:490-9.
22. Mukaddes NM. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu: tanı ölçütleri, yapısı, sınıflandırmaya sistemindeki yeri. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 1993;30:226-31.
23. Ersan EE, Dogan O, Dogan 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;13:354-61.
24. Ercan E, Kabukçu B, Rohde L, Kandulu R, Aydın C. A 3 year longitudinal ADHD and ODD prevalence in a Turkish sample. 3th International Congress on ADHD From Childhood to Adult Disease; 26-29 May, 2011; Berlin, Germany.
25. Ercan ES, Mukaddes NM, Yazgan Y, Akay A, Yıldız Ö. Türkiye DEHB uzman görüşü raporu-2013. *Türkiye*, 2013:3-55.
26. Polanczyk G, Rohde LA. Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Curr Opin Psychiatry*. 2007;20:386-92.
27. Dalsgaard S. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2013;22 Suppl 1:S43-8.
28. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition, text revision (DSM-IV-TR). Washington DC, APA Press, 2000.
29. Faraone SV, Biederman J. Nature, nurture, and attention deficit hyperactivity disorder. *Dev Rev*. 2000;20:568-81.
30. Sharp WS, Gottesman RF, Greenstein DK, Ebens CL, Rapoport JL, Castellanos FX. Monozygotic twins discordant for attention-deficit/hyperactivity disorder: ascertainment and clinical characteristics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42:93-7.

31. Hechtman L. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Saddock BJ, Saddock VA (eds). *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. USA, Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 2679-92.
32. Arnsten AFT. Neurobiology of attention regulation and its disorder. In: Martin A, Scahill L, Charney D, Leckman J (eds). *Pediatric Psychopharmacology*. New York, Oxford University Press, 2003.
33. Faraone SV, Biederman J, Spencer T, Wilens T, Seidman LJ, Mick E, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: an overview. *Biol Psychiatry*. 2000;48:9-20.
34. Faraone S, Perlis AD, et al. Molecular genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57:1313-23.
35. Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *J Pediatr Psychol*. 2007;32:631-42.
36. Ogdie MN, Macphie IL, Minassian SL, Yang M, Fisher SE, Francks C, et al. A genomewide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in an extended sample: suggestive linkage on 17p11. *Am J Hum Genet*. 2003;72:1268-79.
37. McCracken JT. A two-part model of stimulant action on attention-deficit hyperactivity disorder in children. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1991;3:201-9.
38. Pliszka SR. The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57:1385-90.
39. Swanson JM, Kinsbourne M, Nigg J, Lanphear B, Stefanatos GA, Volkow N, et al. Etiologic subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: brain imaging, molecular genetic and environmental factors and the dopamine hypothesis. *Neuropsychol Rev*. 2007;17:39-59.
40. Kieling C, Goncalves RR, Tannock R, Castellanos FX. Neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2008;17:285-307.

41. 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;288:1740-8.
42. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:19649-54.
43. Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Vaituzis AC, Dickstein DP, et al. Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53:607-16.
44. Kim BN, Lee JS, Shin MS, Cho SC, Lee DS. Regional cerebral perfusion abnormalities in attention deficit/hyperactivity disorder. Statistical parametric mapping analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2002;252:219-25.
45. Durston S. A review of the biological bases of ADHD: what have we learned from imaging studies? *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2003;9:184-95.
46. Durston S, Casey BJ. What have we learned about cognitive development from neuroimaging? *Neuropsychologia*. 2006;44:2149-57.
47. Akay AP, Kaya GC, Emiroglu NI, Aydin A, Monkul ES, Tasci C, et al. Effects of long-term methylphenidate treatment: a pilot follow-up clinical and SPECT study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30:1219-24.
48. Gustafsson P, Thernlund G, Ryding E, Rosen I, Cederblad M. Associations between cerebral blood-flow measured by single photon emission computed tomography (SPECT), electro-encephalogram (EEG), behaviour symptoms, cognition and neurological soft signs in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Acta Paediatr*. 2000;89:830-5.
49. Kaya GC, Pekcanlar A, Bekis R, Ada E, Miral S, Emiroglu N, et al. Technetium-99m HMPAO brain SPECT in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Ann Nucl Med*. 2002;16:527-31.
50. Kim BN, Lee JS, Cho SC, Lee DS. Methylphenidate increased regional cerebral blood flow in subjects with attention deficit/hyperactivity disorder. *Yonsei Med J*. 2001;42:19-29.

51. Zametkin AJ, Nordahl TE, Gross M, King AC, Semple WE, Rumsey J, et al. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N Engl J Med.* 1990;323:1361-6.
52. Ernest M, Zametkin AJ, Matochik JA. Effects of intravenous dextroamphetamine on brain metabolism in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). preliminary findings. *Psychopharmacol Bull.* 1994;30:219-25.
53. 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;288:728-37.
54. Langley K, Rice F, van den Bree MB, Thapar A. Maternal smoking during pregnancy as an environmental risk factor for attention deficit hyperactivity disorder behaviour. A review. *Minerva Pediatr.* 2005;57:359-71.
55. 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;160:1028-40.
56. Hack M, Youngstrom EA, Cartar L, Schluchter M, Taylor HG, Flannery D, et al. Behavioral outcomes and evidence of psychopathology among very low birth weight infants at age 20 years. *Pediatrics.* 2004;114:932-40.
57. Mick E, Biederman J, Prince J, Fischer MJ, Faraone SV. Impact of low birth weight on attention-deficit hyperactivity disorder. *J Dev Behav Pediatr.* 2002;23:16-22.
58. Moriyama TS, Cho AJM, Verin RE, Fuentes J, Polanczyk GW. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Rey JM (eds). *IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health.* Geneva, International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, 2012.
59. Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren MC. Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158:1113-5.
60. Atladottir HO, Parner ET, Schendel D, Dalsgaard S, Thomsen PH, Thorsen P. Variation in incidence of neurodevelopmental disorders with season of birth. *Epidemiology.* 2007;18:240-5.

61. Dunn DW. Attention deficit hyperactivity disorder, attention problems and epilepsy. In: Ettinger AE, Kanner AM (eds). *Psychiatric Issues in Epilepsy: A Practical Guide to Diagnosis and Treatment*(2nd ed). Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
62. Bussing R, Lebninger F, Eyberg S. Difficult child temperament and attentiondeficit/hyperactivity disorder in preschool children. *Infants and Young Children*. 2006;19:123-31.
63. Barkley RA. *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Handbook For Diagnosis and Treatment*(3rd ed). New York, Guilford Press, 2006.
64. Byrne JM, Bawden HN, Beattie TL, DeWolfe NA. Preschoolers classified as having attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): DSM-IV symptom endorsement pattern. *J Child Neurol*. 2000;15:533-8.
65. Biederman J, Faraone SV, Mick E, Williamson S, Wilens TE, Spencer TJ, et al. Clinical correlates of ADHD in females: findings from a large group of girls ascertained from pediatric and psychiatric referral sources. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38:966-75.
66. Gordon. Symptoms versus impairment: the case for respecting DSM- IV' s criterion B. *ADHD Report*. 2005;13(4):1-8.
67. Işık E, Taner YI. Çocuk, Ergen ve Erişkinlerde Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. *Türkiye Klinikleri Yayınları*, 2009.
68. Pliszka S, Issues AWGoQ. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46:894-921.
69. Barkley RA, Brown TE. Unrecognized attention-deficit/hyperactivity disorder in adults presenting with other psychiatric disorders. *CNS Spectr*. 2008;13:977-84.
70. Pliszka SR, Carlson CL, Swanson JM. *ADHD with Comorbid Disorders: Clinical Assessment and Management*. 1999.

71. Ghanizadeh A, Mohammadi MR, Moini R. Comorbidity of psychiatric disorders and parental psychiatric disorders in a sample of Iranian children with ADHD. *J Atten Disord*. 2008;12:149-55.

72. Biederman J, Faraone SV, Keenan K, Benjamin J, Krifcher B, Moore C, et al. Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder. Patterns of comorbidity in probands and relatives psychiatrically and pediatrically referred samples. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49:728-38.

73. Tannock R. Attention deficit disorders with anxiety disorders. In: Brown T (eds). *Attention-Deficit Disorders and Comorbidities in Children, Adolescents and Adults*. New York, American Psychiatric Press, 2000: 125-75.

74. Rommelse NN, Altink ME, Fliers EA, Martin NC, Buschgens CJ, Hartman CA, et al. Comorbid problems in ADHD: degree of association, shared endophenotypes, and formation of distinct subtypes. Implications for a future DSM. *J Abnorm Child Psychol*. 2009;37:793-804.

75. Ke X, Zou I, Hong S, Hang J, Zu-Hong L, Cathay P. Attention deficit and hyperactivity symptoms in school children with Asperger syndrome. *Chinese Mental Health Journal*. 2007;21:86-89.

76. Hechtman L, Etcovitch J, Platt R. Does multimodal treatment of ADHD decrease other diagnoses? *Clinical Neuroscience Research*. 2005;5(5/6):273-82.

77. Biederman J. Impact of comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 3:3-7.

78. Şenol S. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. Ankara, Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derneği Yayınları, 2008:293-311.

79. Hechtman L. Assessment and diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2000;9:481-98.

80. Mannuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, LaPadula M. Adult psychiatric status of hyperactive boys grown up. *Am J Psychiatry*. 1998;155:493-8.

81. Rasmussen P, Gillberg C. Natural outcome of ADHD with developmental coordination disorder at age 22 years: a controlled, longitudinal, community-based study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39:1424-31.
82. Pediatrics AAO. ADHD: Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention- deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2011;128:1007-22.
83. PS Jensen LA, JE Richters et al.(MTA Cooperative Group). A 14 month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56:1073-86.
84. Faraone SV, Glatt SJ. A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/hyperactivity disorder using metaanalysis of effect sizes. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2010;71:754-63.
85. Adler LA. Diagnosing and treating adult ADHD and comorbid conditions. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:e31.
86. Faraone SV, Buitelaar J. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010;19:353-64.
87. Turgay A. Aggression and disruptive behavior disorders in children and adolescents. *Expert Rev Neurother*. 2004;4:623-32.
88. Heal DJ, Pierce DM. Methylphenidate and its isomers: their role in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder using a transdermal delivery system. *CNS Drugs*. 2006;20(9).
89. Kalyna Z. Çocuk ve Ergenlerde Psikotrop İlaç Kullanımı & Klinik El Kitabı, Adana Nobel Kitabevi, 2010:20-31.
90. Santosh PJ, Taylor E. Stimulant drugs. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2000;9 Suppl 1:127-43.
91. Zhou J. Norepinephrine transporter inhibitors and their therapeutic potential. *Drugs Future*. 2004;29:1235-44.

92. Wigal S, McGough J, McCracken JT, et al. Among classroom study of amphetamine XR and atomoxetine for ADHD. 51st Annual Meeting of the American Academy of Child Adolescent Psychiatry; October, 2004; Washington DC.
93. Michelson D. Active comparator studies in the atomoxetine clinical development program. 51st Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry; October 19-24, 2004; San Francisco.
94. Ercan ES, Çuhadaroğlu FÇ, Mukaddes NM, Yazgan Y. DEHB tedavisinde atomoksetin. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi/Turkish Journal of Child and Adolescent Mental Health*. 2009;16(2).
95. 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;36:167-79.
96. Barkley RA. Psychosocial treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *J Clin Psychiatry*. 2002;63 Suppl 12:36-43.
97. Waslick B, Greenhill L. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Wiener J, Dulcan M (eds). *Text Book of Child and Adolescent Psychiatry* (3rd ed). Washington DC, American Psychiatric Press, 2004: 485-509.
98. Tutty S, Gephart H, Wurzbacher K. Enhancing behavioral and social skill functioning in children newly diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder in a pediatric setting. *J Dev Behav Pediatr*. 2003;24:51-7.
99. McElroy SL, Strakowski SM, Keck PE, Jr., Tugrul KL, West SA, Lonczak HS. Differences and similarities in mixed and pure mania. *Compr Psychiatry*. 1995;36:187-94.
100. Cassidy F, Murry E, Forest K, Carroll BJ. Signs and symptoms of mania in pure and mixed episodes. *J Affect Disord*. 1998;50:187-201.
101. Mercan U. Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *YYU Vet Fak Derg*. 2004;15:91-96.

102. Stahl SM. Depresyon ve Bipolar Bozukluk(3.Baskı), Cambridge University Press, 2010:1-58.
103. Koroğlu E, Güleç C. Psikiyatri Temel Kitabı(2.baskı). Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2007:265-278.
104. Karamustafalıoğlu N, Tomruk B, Alpay N. İki uçlu mizaç bozukluğunda cinsiyet farklılıkları ve tedaviye yansımaları. Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2004;5:28-36.
105. Oral E. Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı Birinci Baskı, Amerikan Psikiyatri Birliği. Türkiye, Sigma Publishing, 2007:463-79.
106. Ball SS, Weindruch R, Walford RL. Antioxidants and the immune response. In: Johnson IEJ, Walford R, Harman D, Miquel I (eds). Free Radicals, Aging, and Degenerative Diseases. New York, Alan R Liss Inc, 1986: 427-56.
107. Braugher JM, Chase RL, Pregonzer JF. Oxidation of ferrous iron during peroxidation of lipid substrates. Biochim Biophys Acta. 1987;921:457-64.
108. Endicott J, Paulsson B, Gustafsson U, Schioler H, Hassan M. Quetiapine monotherapy in the treatment of depressive episodes of bipolar I and II disorder: Improvements in quality of life and quality of sleep. J Affect Disord. 2008;111:306-19.
109. Bulut M: İki uçlu bozukluk hastalarında elektrokonvulsif ve ilaç tedavileri esnasında oksidatif parametrelerdeki değişiklikler. Uzmanlık tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2009.
110. Calabrese JR, Keck PE, Jr., Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. Am J Psychiatry. 2005;162:1351-60.
111. Ketter TA, Calabrese JR. Stabilization of mood from below versus above baseline in bipolar disorder: a new nomenclature. J Clin Psychiatry. 2002;63:146-51.
112. Ceballos-Picot I, Trivier JM, Nicole A, Sinet PM, Thevenin M. Age-correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. Clin Chem. 1992;38:66-70.

113. Awata S, Konno M, Kawashima R, Suzuki K, Sato T, Matsuoka H, et al. Changes in regional cerebral blood flow abnormalities in late-life depression following response to electroconvulsive therapy. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2002;56:31-40.
114. Young AH, McElroy SL, Bauer M, Philips N, Chang W, Olausson B, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *J Clin Psychiatry*. 2010;71:150-62.
115. Tomruk B, Oral E. Elektrokonvulsif tedavinin klinik kullanımı: bir gözden geçirme. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2007;8:302-09.
116. Erenel G, Erbaş D, Aricioğlu A. Serbest radikaller ve antioksidan sistemler. *Gazi Medical Journal*. 1992;3:243-50.
117. Ermiş B: İki uçlu bozukluk hastalarında oksidatif metabolizmanın ve oksidatif DNA hasarının incelenmesi. Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2013.
118. Wang JF, Azzam JE, Young LT. Valproate inhibits oxidative damage to lipid and protein in primary cultured rat cerebrocortical cells. *Neuroscience*. 2003;116:485-9.
119. See V, Loeffler JP. Oxidative stress induces neuronal death by recruiting a protease and phosphatase-gated mechanism. *J Biol Chem*. 2001;276:35049-59.
120. Oztop D, Altun H, Baskol G, Ozsoy S. Oxidative stress in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Biochem*. 2012;45:745-8.
121. Ludolph AG, Schaz U, Storch A, Liebau S, Fegert JM, Boeckers TM. Methylphenidate exerts no neurotoxic, but neuroprotective effects in vitro. *J Neural Transm (Vienna)*. 2006;113:1927-34.
122. Schmidt AJ, Clement HW, Gebhardt S, Hemmeter UM, Schulz E, Krieg JC, et al. Impact of psychostimulants and atomoxetine on the expression of 8-hydroxyguanine glycosylase 1 in human cells. *J Neural Transm (Vienna)*. 2010;117:793-7.
123. 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;36:980-8.

124. Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, Kültür EÇ, Akdemir D, Taner Y. Reliability and validity of schedule for affective disorders and schizophrenia for school age children-present and lifetime version-turkish version (K-SADS-PL-T). *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi/Turkish Journal of Child and Adolescent Mental Health*. 2004;11:109-16.

125. Dereboy Ç, Şenol S, Şener Ş, Dereboy I. Conner's Ana Baba Derecelendirme Ölçeği uyarlama çalışması. *X Ulusal Psikoloji Kongresi Özet Kitabı Ankara 1998*:42.

126. Ercan ES, Amado S, Somer O, Çıkoğlu S. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve yıkıcı davranım bozuklukları için bir test bataryası geliştirme çabası *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi/Turk J Child Adolesc Ment Health*. 2001.

127. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*. 2004;37:112-9.

128. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005;38:1103-11.

129. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol*. 2005;100:61-4.

130. Ersoy MA, Selek S, Celik H, Erel O, Kaya MC, Savas HA, et al. Role of oxidative and antioxidative parameters in etiopathogenesis and prognosis of panic disorder. *Int J Neurosci*. 2008;118:1025-37.

131. Dubinina EE, Pustygina AV. [Free radical processes in aging, neurodegenerative diseases and other pathological states]. *Biomed Khim*. 2007;53:351-72.

132. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull*. 1993;49:481-93.

133. Serafini M, Del Rio D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the Total Antioxidant Capacity the right tool? *Redox Rep*. 2004;9:145-52.

134. Çöpoğlu ÜS: Semptomatik remisyonunda olan ve olmayan şizofreni hastalarında oksidatif metabolizmanın ve oksidatif DNA hasarının incelenmesi. Uzmanlık tezi, Gaziantep Üniversitesi, 2012.
135. Aybastı Ö: Tek uçlu depresyon tanısıyla elektrokonvulzif tedavi almış hastalarda oksidatif metabolizma. Uzmanlık tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2009.
136. Bülbül F: Şizoaffektif bozukluklu hastalarda oksidatif metabolizmanın değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2008.
137. Kalenderoğlu A: Psikotik özellikli mani ve psikotik özellikli olmayan maninin oksidatif stres açısından karşılaştırılması. Uzmanlık tezi Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2008.
138. Demir B: İki uçlu bozukluk manik dönem hastalarında oksidatif metabolizma ve ürotensin-II seviyeleri. Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2015.
139. Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E, Ustundag B, Bulut S. Antioxidant enzyme and malondialdehyde levels in patients with panic disorder. *Neuropsychobiology*. 2002;46:186-9.
140. Kaya MC, Bez Y, Karababa IF, Emhan A, Aksoy N, Bulut M, et al. Decreased serum sulphhydryl levels as a sign of increased oxidative stress in generalized anxiety disorder. *Psychiatry Investig*. 2013;10:281-5.
141. Guney E, Fatih Ceylan M, Tektas A, Alisik M, Ergin M, Goker Z, et al. Oxidative stress in children and adolescents with anxiety disorders. *J Affect Disord*. 2014;156:62-6.
142. Alıcı D: Obsesif kompulsif bozukluk hastalarında oksidatif metabolizmanın ve oksidatif DNA hasarının incelenmesi. Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2014.
143. 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;66:220-6.

144. Bulut M, Selek S, Gergerlioglu HS, Savas HA, Yilmaz HR, Yuce M, et al. Malondialdehyde levels in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2007;32:435-8.
145. Kul M, Unal F, Kandemir H, Sarkarati B, Kilinc K, Kandemir SB. Evaluation of oxidative metabolism in child and adolescent patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Investig.* 2015;12:361-6.
146. 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;209:638-42.
147. Bloch MH, Qawasmi A. Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011;50:991-1000.
148. 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;65:1313-8.
149. Motaghinejad M, Motevalian M, Shabab B. Effects of chronic treatment with methylphenidate on oxidative stress and inflammation in hippocampus of adult rats. *Neurosci Lett.* 2016;619:106-13.
150. Schmidt AJ, Krieg JC, Clement HW, Gebhardt S, Schulz E, Heiser P. Impact of drugs approved for treating ADHD on the cell survival and energy metabolism: an in-vitro study in human neuronal and immune cells. *J Psychopharmacol.* 2010;24:1829-33.
151. Schmitz F, Scherer EB, da Cunha MJ, da Cunha AA, Lima DD, Delwing D, et al. Chronic methylphenidate administration alters antioxidant defenses and butyrylcholinesterase activity in blood of juvenile rats. *Mol Cell Biochem.* 2012;361:281-8.

8. EKLER

Ek-1: Sosyodemografik Veri Toplama Formu

No:.....

Adı Soyadı:

Tarih:

Yaş:

Cinsiyet: E () K ()

Eğitim Durumu:

Tel:

Mail Adresi:

Tanı:

Eşlik Eden Psikiyatrik Bozukluk/Tibbi Hastalık:

Başlanan İlaç/İlaçlar ve Doz:

Kullandığı İlaçlar ve Süresi:

Daha Önce Çocuk Psikiyatri başvuru öyküsü: Var () Yok ()

Var ise nedeni (veya konulan tanı)

Kardeş sayısı:

Gelir algısı: Kötü () Orta () İyi ()

Aile durumu: A-B evli () A-B ayrı () Ebeveynlerden biri vefat etmiş ()

Anne yaşı:.....

Anne eğitimi: İlkokul () Ortaokul () Lise () Üniversite ()

Okumamış ()

Daha önce annede psikiyatri başvuru öyküsü: Var () Yok ()

Var ise tanı ve İlaç Öyküsü:.....

Baba yaşı:.....

Baba eğitimi: İlkokul () Ortaokul () Lise () Üniversite ()

Okumamış ()

Daha önce babada psikiyatri başvuru öyküsü: Var () Yok ()

Var ise tanı ve İlaç Öyküsü:.....

Ek-2: Conner's Aile Değerlendirme Formu

CONNER'S AİLE DEĞERLENDİRME FORMU

	Hiç yok	Biraz	Oldukça fazla	Çok fazla
1.Cildinin, vücudunun veya eşyalarının bazı kısımlarıyla oynar ya da yolar.(Örneğin; tırnaklar, parmaklar,saçlar veya kıyafetler)				
2.Büyüklerle arsız ve küstah davranır.				
3.Arkadaşlık kurmada ve sürdürmede zorlanır.				
4. Çabuk heyecanlanır, düşünmeden hareket eder.				
5.Faaliyetlerde hep başı çekmek ister, yönetmek ister.				
6.Bazı şeyleri çiğner ya da emer(parmak, giysi,örtü,battaniye vs)				
7.Sık sık ve kolayca ağlar.				
8.Her an sataşmaya ve kavgaya hazırdır.				
9.Hayale dalıp gider.				
10.Öğrenme güçlüğü çeker, zor öğrenir.				
11.Yerinde rahat durmaz, kıpır kıpırdır.				
12.Ürkektir.(yeni durumlara, ortamlara, kişilere karşı ürkeklik gösterir.)				
13.Yerinde rahat durmaz, her an hareket halindedir.				
14.Zarar verir. (eşya ve araç gereçlere)				
15.Yalan söyler, masallar uydurur.				
16.Utangaçtır.				
17.Yaşlıtlarından daha sık başını derde sokar.				
18.Yaşlıtlarına göre konuşması farklıdır. (bebeksi konuşma, kekeleme, anlaşılması güç bir şekilde konuşma vs)				
19.Hatalarını kabullenmez, başkalarını suçlar.				
20. Kavgacıdır.				
21.Somurtkan ve asık suratlıdır.				
22.Çalma huyu vardır.				
23.Söz dinlemez,kurallara uymaz,zoraki uyar				

24. Başkalarına göre daha endişelidir (yalnız kalma, hastalanma, ölüm korkusu gibi konularda)				
25. Başladığı işin sonunu getirmez.				
26. Hassastır, kolay incinir.				
27. Kabadayılık taslar, kendinden küçükleri ezer.				
28. Tekrarlayıcı bir hareketi ya da faaliyeti durdurmakta zorlanır.				
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 belirgin değişiklikler olur.				
34. Kurallar ve kısıtlamalardan hoşlanmaz ve uymaz.				
35. Sürekli kavga eder.				
36. Kardeşleri ile iyi geçinemez.				
37. Zora gelemmez.				
38. Diğer çocukları rahatsız eder.				
39. Genelde hoşnutsuz bir çocuktur.				
40. Yeme sorunları vardır.(iştahsızdır, yemek sırasında sık sık sofradan kalkar)				
41. Karın ağrıları olur.				
42. Uyku sorunları vardır. (uykuya kolay dalamaz, geceleri kalkar, çok erken uyanır)				
43. Çeşitli ağrı ve sancıları olur.				
44. Bulantı ya da kusmaları olur.				
45. Aile içinde daha az kayırıldığını düşünür.				
46. Övünür, böbürlenir.				
47. İtilip kakılmaya müsaittir. Kendisine kötü davranılmasına ses çıkarmaz.				
48. Dışkılama sorunları vardır. (sık ishaller, kabızlık ve düzensiz tuvalet alışkanlığı)				

**Ek-3: Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama
Ve Değerlendirme Ölçeği**

TURGAY YIKICI DAVRANIŞ BOZUKLUĞU ÖLÇEĞİ	Yok	Biraz	Fazla	Çok fazla
1.Dikkatini ayrıntılara vermez. Okul ödevlerinde, işlerinde ya da diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yapar.	0	1	2	3
2.Üzerine aldığı görevlerde ya da oyunlarda dikkatini sürdürmekte zorluk çeker.	0	1	2	3
3.Kendisine doğrudan hitap edildiğinde dinlemiyormuş gibi görünür.	0	1	2	3
4.Yönergeleri gerektiği gibi izleyemez ve okul ödevlerini, ufak tefek işleri ya da çalışma alanındaki görevlerini tamamlayamaz.	0	1	2	3
5.Görev ve etkinliklerini düzenlemekte zorluk çeker.	0	1	2	3
6.Uzun süreli dikkat gerektiren işlerden (okul ödevi ve ev ödevi gibi) kaçınır, bunlardan hoşlanmaz ve bunlara karşı isteksizdir.	0	1	2	3
7. Üzerine aldığı görevler ya da etkinlikler için gerekli olan eşyaları (kalem, kitap, oyuncak, araç-gereç gibi) kaybeder.	0	1	2	3
8.Dikkati kolayca dağılır.	0	1	2	3
9. Günlük etkinliklerde unutkanır.	0	1	2	3
10.Elleri ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanır.	0	1	2	3
11. Sınıfta ya da oturması gereken diğer durumlarda yerine oturamaz.	0	1	2	3
12.Uygun olmayan durumlarda sağa sola koşturur ya da tırmanır (gençlerde ya da erişkinlerde huzursuzluk ile sınırlı olabilir).	0	1	2	3
13.Sakince oyun oynamakta ya da boş zaman etkinliklerine katılmakta güçlük çeker.	0	1	2	3
14.Hep hareket halindedir ya da sanki motor takılmış gibi davranır.	0	1	2	3
15.Çok konuşur.	0	1	2	3
16.Sorulan soru tamamlanmadan yanıt verir.	0	1	2	3
17.Sirasını beklemekte güçlük çeker.	0	1	2	3
18.Başkalarının sözünü keser ya da yaptıklarının arasına girer (Başkalarının konuşmaları ya da oyunlarına burnunu sokar)	0	1	2	3

KG-KO

	Yok	Biraz	Fazla	Çok fazla
19-Kontrolünü kaybeder.	0	1	2	3
20-Erişkinlerle tartışır.	0	1	2	3
21-Kurallara ve isteklere karşı çıkar ya da reddeder	0	1	2	3
22-Başkalarını isteyerek rahatsız eder.	0	1	2	3
23-Hataları ya da yanlış davranışları için başkalarını suçlar.	0	1	2	3
24-Alıngandır ve başkaları tarafından kolayca kızdırılır.	0	1	2	3
25-Kızgın ve güceniktir.	0	1	2	3
26-Çoğu zaman kincidir ve intikam almak ister	0	1	2	3

DAVRANIM BOZUKLUĞU

	Yok	Biraz	Fazla	Çok fazla
27-Kabadayılık eder, tehdit eder ya da gözdağı verir.	0	1	2	3
28-Kavga dövüş başlatır.	0	1	2	3
29-Başkalarına ciddi biçimde fiziksel zarar verecek silah (sopa, taş, kırık şişe, bıçak, tabanca vb.) kullanır.	0	1	2	3
30-İnsanlara fiziksel olarak acımasız davranır.	0	1	2	3
31-Hayvanlara fiziksel olarak acımasız davranır.	0	1	2	3
32-Başkalarının gözü önünde hırsızlık (saldırarak soygun, çanta kapıp kaçma, tehditle soyma, silahlı soygun) yapar	0	1	2	3
33-Başka birini cinsel etkinlikte bulunmak için zorlar.	0	1	2	3
34-Ciddi hasar vermek amacıyla yangın çıkarır.	0	1	2	3
35-Başkalarının malına mülküne isteyerek zarar verir(yangın çıkarma dışında).	0	1	2	3
36-Başkalarının evine, binasına ya da aracına zorla girer.	0	1	2	3
37-Bir şey elde etmek, bir çıkar sağlamak ya da sorumluluklarından kaçınmak için yalan söyler(Başkalarını atlatır)	0	1	2	3
38-Hiçkimse görmeden değerli şeyler çalar(Mağazalardan mal çalma, sahtekarlık).	0	1	2	3
39-13 yaşından öncesinde başlayarak, ailenin yasaklarına karşı geceyi dışarda geçirir.	0	1	2	3
40-Anne babasının ya da onların yerini tutan kişilerin evinde yaşarken en az iki kez geceleyin evden kaçtı(ya da uzun süreli dönmemiştir).	0	1	2	3
41-13 yaş öncesinden başlayarak okuldan kaçır.	0	1	2	3

Ek-4:ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN ÇOCUK AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Bu katıldığın çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı ‘Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Metilfenidat Tedavisi Öncesi ve Sonrası Oksidatif Metabolizmanın ve Oksidatif DNA Hasarının Değerlendirilmesi’dir. Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu olan çocuklarda tedavi öncesi ve sonrasında oksidatif metabolizmasının değerlendirilmesidir. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsin. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararından önce araştırma hakkında Seni bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak istersen formu imzalayın.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul edersen Dr. Cem GÖKÇEN veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından senden kan alınarak Oksidatif Metabolizma ve Oksidatif DNA Hasarı düzeyi değerlendirilecek ve psikiyatride kullanılan klinik ölçek sorularına yanıt vermen istenecektir. İzin doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolundan 5-10 ml (1-2 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir. Bu işlem sırasında sana herhangi bir zarar gelmeyecek, sadece kan alma esnasında biraz canın yanabilecektir.

Bu araştırmanın sonuçları bu hastalığın nedenlerini aydınlatmaya yardımcı olacak bilgiler sağlayacaktır. Bu araştırmaya katılman senin isteğine bağlı ve istemezsen katılmayabilirsin. Kabul etmediğin durumda da doktorlar muayene ve diğer işlemlerde sana önceden olduğu gibi iyi davranacak, önceye göre herhangi bir farklılık olmayacaktır.

Bu çalışmaya katılmanız için senden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığın için sana ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Seninle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir. Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek olan soruları istediğiniz zaman bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim bu kağıtta yazıyor. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan aşağıya lütfen adınızı ve soyadınızı yazıp ve imzanızı atınız. İmzaladıktan sonra sana bu formun bir kopyası verilecektir.

Çocuğun adı, soyadı:

Çocuğun imzası:

Tarih:

Velisinin adı, soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

Araştırmacının adı, soyadı, ünvanı:

Adres :

Tel:

İmza:

Tarih:

Ek-5:ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN EBEVEYN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Araştırmanın adı: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Metilfenidat Tedavisi Öncesi ve Sonrası Oksidatif Metabolizmanın ve Oksidatif DNA Hasarının Değerlendirilmesi

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ!!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Bu çalışmanın amacı Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Metilfenidat Tedavisi Öncesi ve Sonrası Oksidatif Metabolizmanın ve Oksidatif DNA Hasarının Değerlendirilmesidir.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için çocuğunuza Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tanısı konulmuş olmalı ve çocuğunuz daha öncesinde bu bozuklukla ilgili herhangi bir ilaç tedavisi almamış olmalıdır.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Cem GÖKÇEN veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından çocuğunuzdan kan alınarak Metilfenidat Tedavisi Öncesi ve Sonrası Oksidatif Metabolizmanın ve Oksidatif DNA Hasarı araştırılacak ve çocuk psikiyatrisinde kullanılan klinik ölçek sorularına yanıt vermeniz istenecektir.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 106'dır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu araştırmadan tıbbi olarak bir yarar sağlamanız söz konusu değildir ancak bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar başka insanların yararına kullanılabilir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Bu araştırmada çocuğunuzun kolundan metilfenidat tedavisi başlanmadan önce ve tedavinin birinci ayında olmak üzere 5 ml (1 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir.

Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya morarma sayılabilir.

Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir.

Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİNER İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Çalışma süresince birlikte kullanımının sakıncalı olduğu herhangi bir ilaç ve besin yoktur.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız, nedeniyle doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

YENİ BULGULAR

Araştırma sürecinde yapılan tedavi/uygulamaya yönelik sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun ya da diğer rahatsızlıklarınız için 3606060 (76464) no.lu telefondan Dr. Cem Gökçen'e başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmacı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde çocuğunuzu araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda da çocuğunuzun sonraki bakımı garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 2 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma

gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için banayeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasiinin		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

AÇIKLAMALARI YAPAN ARAŐTIRICININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

RIZA ALMA İŐLEMİNE BAŐINDAN SONUNA KADAR TANIKLIK EDEN KURULUŐ GÖREVLİSİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		