



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ERİŞKİN DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE
BOZUKLUĞU HASTALARINDA OKSİDATİF
METABOLİZMANIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Salih SELEK
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Haluk A. SAVAŞ**

Eylül-2007

T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ERİŞKİN DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE
BOZUKLUĞU HASTALARINDA OKSİDATİF
METABOLİZMANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Salih SELEK
PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Haluk A. SAVAŞ

ÖNSÖZ

Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinin aktarımını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Haluk A. SAVAŞ, Prof. Dr. Hamdi TUTKUN, Doç. Dr. Hasan HERKEN, Doç. Dr. Abdurrahman Altındağ, Yard. Doç. Dr. Osman VIRIT ve Öğr. Gör. Dr. Neslihan CANSEL'e; rotasyonum boyunca engin bilgilerinden yararlandığım Prof. Dr. Münife NEYAL, Prof. Dr. Yalçın KEPEKÇİ, Doç. Dr. S. Salih ZOROğLU, Doç. Dr. M. Akif BÜYÜKBEŞE, Prof. Dr. Mustafa YILMAZ ve Yard. Doç. Dr. Remzi YİğİTER'e teşekkür ederim.

Asistanlık sürem boyunca birlikte çalıştığım psikiyatri, çocuk ve ergen ruh sağlığı, nöroloji ve iç hastalıkları kliniklerindeki asistan, psikolog ve hemşire arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca eğitimim süresince bütün sıkıntılara ortak olan ve benden desteklerini esirgemeyen eşime ve aileme teşekkür ederim.

Dr. Salih SELEK

Gaziantep-2007

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	v
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
KISALTMALAR.....	x
TABLO LİSTESİ.....	xi
ŞEKİL LİSTESİ.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	7
2.3. Tanı.....	7
2.3.1.Dikkatsizlik.....	9
2.3.2. Hiperaktivite.....	10
2.2.3. Dürtüsellik.....	10
2.3.4. Alt tipleri.....	11
2.3.5. Tanıya yönelik testler ve ölçekler.....	12
2.3.6. Ayırıcı tanı.....	14
2.3.7. Eş tanı.....	16
2.4.Biyolojik temeller.....	16
2.4.1. Dikkatin Biyolojisi.....	16
2.4.2. Beyin yapısı ve E-DEHB.....	17
2.4.3. Beyin kimyası ve E-DEHB	18
2.4.4.Olası diğer biyolojik kökenler.....	18
2.5.Genetik.....	19
2.6.Psikososyal nedenler.....	20
2.7. Oksidatif metabolizma.....	20
2.7.1. Psikiyatrik Bozukluklar ve Oksidatif Stres.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Çalışmanın Yürütülmesi ve Denekler.....	27
3.2. Veri Toplama Araçları.....	28

3.2.1. Turgay'ın DSM IV'e göre E-DEHB tanı ve değerlendirme envanteri.....	28
3.2.2. Klinik Global İzlenim.....	29
3.3. Değişkenleri ölçümü ve hesaplanması.....	29
3.3.1 Total antioksidan seviyesi (TAS)ın ölçümü.....	29
3.3.2 Total oksidan seviyesi (TOS)ın ölçümü.....	30
3.3.3 Oksidatif stres indeksinin (OSİ)nin hesaplanması.....	30
3.4. İstatiksel değerlendirme.....	32
4. BULGULAR.....	33
4.1. Yaş ve cinsiyet dağılımı ile sigara içme durumu.....	33
4.2. E-DEHB alt tipleri.....	33
4.3. Psikiyatrik eştanılar.....	36
4.4. Oksidatif Ölçüm Değerleri.....	38
4.5. Değişkenlerin tanı performansının değerlendirilmesi.....	41
5. TARTIŞMA.....	45
5.1. DEHB'de Oksidatif Stres.....	45
5.2. Oksidatif parametrelerin tanısallık performansı.....	50
6. SONUÇ.....	52
7. KAYNAKLAR.....	53
8. EKLER.....	67

ÖZET**ERİŞKİN DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU
HASTALARINDA OKSİDATİF METABOLİZMANIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Salih SELEK

Uzmanlık tezi, Psikiyatri Anabilim Dalı

Tez danışmanı: Doç. Dr. Haluk A. SAVAŞ

Eylül 2007, 69 Sayfa

Amaç: Erişkin Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (E-DEHB) hakkındaki farkındalığın giderek arttığı psikiyatrik bozukluklardandır. E-DEHB'in kesin nedenleri henüz bilinmemekle birlikte nörokimyasal ve nöroanatomik bozuklukların yanı sıra, genetik etmenler ve çevresel etmenler de tartışılmaktadır. Biz bu çalışmada E-DEHB'de oksidatif metabolizmanın durumunu ve oksidatif metabolitlerin tanısal bir araç olarak kullanılıp kullanılamayacağını incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya dâhil edilen olgulardan ve sağlıklı kontrollerden usulüne uygun olarak alınan serum örneklerinde toplam antioksidan seviyesi (TAS), toplam oksidan seviyesi (TOS) ve Oksidatif stres indeksi (OSİ), Harran Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı. Sonuçlar gruplar arasında kıyaslandı ve tanısal performans değerlendirmesi için ROC eğrisi çizdirildi.

Sonuçlar: Eşanlı olgular ile yalnız E-DEHB'li olgular arasında ölçülen hiçbir değer açısından anlamlı fark yoktu ancak hastaların TAS, TOS ve OSİ'si kontrollerden anlamlı olarak yüksekti. TAS 2.1855 µmol Trolox Eqv./L serum değeri üzeri için %80 duyarlılıkta ve %100 özgüllükte, TOS 9.8575 µmol H₂O₂ Eqv. / L serum değeri üzeri için %86 duyarlılıkta ve %100 özgüllükte ve OSİ 6.0216 değeri üzeri için %70 duyarlılıkta ve %100 özgüllükte DEHB öngörülelebilmekteydi.

Tartışma: E-DEHB'de oksidatif denge bozulmuştur. Antioksidan düzeyi, oksidan artışına karşı dengeliyici olarak artmış olabilir. Oksidatif parametreler E-DEHB tanısı için kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, Oksidatif stres, Toplam antioksidan seviye, Toplam oksidan seviye

ABSTRACT
**EVALUATION OF OXIDATIVE METABOLISM IN ADULT ATTENTION
DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER**

Dr. Salih SELEK

Dissertation thesis, Department of Psychiatry

Supervisor: Assoc. Prof. Haluk A. SAVAŞ

September 2007, 69 pages

Aim: Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder (A-ADHD) is one of the psychiatric disorders which awareness is growing. The exact causes of A-ADHD still unknown, in addition to neurochemical and neuroanatomic disorders, genetic and environmental factors are discussed in etiology. In our study we aimed to evaluate the oxidative metabolism's status and investigate whether oxidative metabolites can be used as diagnostic tools or not in A-ADHD.

Method: Blood samples were taken from enrolled subjects in appropriate way and Total Antioxidant Status (TAS), Total Oxidant Status (TOS), and Oxidative Stress Index (OSI) were studied in Harran University Biochemistry Labs. Results were compared between groups and ROC curve was drawn in order to evaluate diagnostic performances.

Results: There was not a significant difference between comorbid cases and only A-ADHD patients in terms of measured values but patients' TAS, TOS and OSI were significantly higher than controls. A-ADHD can be predicted for TAS over 2.1855 $\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$ level with 80% sensitivity and %100 specificity; TOS over 9.8575 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eqv. / L}$ level with 86% sensitivity and %100 specificity; and OSI over 6.0216 with 70% sensitivity and 100% specificity

Discussion: In A-ADHD, oxidative balance is impaired. High antioxidant levels may be compensatory increase against oxidant increase. Oxidative parameters may be used in A-ADHD diagnosis.

Keywords: Adult attention deficit hyperactivity disorder, oxidative stress, Total antioxidant status, Total oxidant status

KISALTMALAR

DEHB	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
E-DEHB	: Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
ICD	: International Classification of Diseases
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
TAS	: Toplam Antioksidan Seviye
TOS	: Toplam Oksidan Seviye
OSI	: Oksidatif Stres İndeksi
DE	: Dikkat Eksikliği
Hİ	: Hiperaktivite-İmpulsivite (Dürtüsellik)
BTA	: Başka türlü adlandırılmayan
EEG	: Elektro Ensefalogram
MeSH	: Medical Subject Heading
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
İS	: DEHB ile İlişkili Sorunlar
SOD	: Süperoksit Dizmutaz
NO	: Nitrik Oksit
DAT1	: Dopamin Taşıyıcı Geni 1
DRD4	: Dopamin Almacı Geni 4
KGİ	: Klinik Global İzlenim
MDA	: Malondialdehid

TABLO LİSTESİ

Tablo-1: Erişkin dikkat Eksikliği/ hiperaktivite bozukluğu ile ilgili ölçekler.....	13
Tablo-2: Erişkin dikkat eksikliği/ hiperaktivite bozukluğunun ayırıcı tanısı.....	15
Tablo-3: Reaktif oksijen türevleri ve serbest radikaller.....	21
Tablo-4: Oksidatif stresin yol açtığı hasarlar.....	23
Tablo 5: Olguların yaş, cinsiyet, sigara içme dağılımları.....	34
Tablo-6: Hastaların erişkin dikkat eksikliği/ hiperaktivite bozukluğu tiplerine göre dağılımı.....	34
Tablo-7: Hastaların DSM IV'e göre tanısal karşılanma ölçütleri ve Turgay'ın ölçeğine göre skorları.....	35
Tablo-8: Erişkin dikkat eksikliği/ hiperaktivite bozukluğuna eşlik eden psikiyatrik eştanılar.....	37
Tablo-9: Yalnız DEHB ve eştanılı olguların ölçülen ve hesaplanan değerleri...	40
Tablo-10: Hasta ve kontrollerin ölçülen ve hesaplanan değerleri.....	40
Tablo-11: ROC eğrisinin özellikleri.....	43

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun tarihçesi.....	6
Şekil-2: Oksidatif parametrelerin birbiri ile ilişkisi.....	31
Şekil-3: Hastalarla kontrollerin oksidatif parametrelerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması.....	39
Şekil-4: Oksidatif parametrelerin tanısal performansının ROC eğrisi ile değerlendirilmesi.....	42

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) çocukluk çağında sık görülen psikiyatrik bozukluklardandır. Uzunca bir süre bu hastalığın çocukluk çağına özgü olduğu ergenlikle birlikte azalıp erişkinlikte kendi kendine düzeldiği düşünülmüşse de klinik olarak bu hastalığın belirtileri, erişkinlikte de devam etmektedir. Erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (E-DEHB) ile ilgili çalışmalar 1976 yılına kadar varmaktadır (1). Temel belirtileri dikkatsizlik, dürtüsellik ve hiperaktivite olan bu bozukluk hastaların erişkin dönemde de psikolojik ve sosyal alanlar ile eğitim/meslek alanlarında sorunlar yaşamalarına neden olur. Bu da hastaların genel işlevselliklerinin ve yaşam kalitelerinin olumsuz şekilde etkilenmesiyle sonuçlanır (2).

Ergenlik ve erişkinlik çağında da hastalığın belirtileri sürmektedir. DEHB ile yapılan izlem çalışmaları DEHB'li çocukların dörtte birinin genç erişkinlikte de DEHB tanı ölçütlerini karşıladığını, üçte ikisinin ise tanı ölçütlerini taşıyamamasına rağmen üç temel belirtinin en az birini karşılamaya devam ettiğini ve bu devam eden belirtilere bağlı olarak genel işlevsellikte bozulmanın varlığını bildirmiştir (3, 4). Erişkinlik döneminde hastalığın belirtileri ve görünümü farklılaşabilir veya işlevselliği daha az bozucu olabilir. DEHB olan çocukların akrabalarında tanı ölçütlerini tamamen karşılamayan veya hafif seyreden DEHB benzeri davranış örüntüleri sıklıkla ortaya çıkmaktadır. Bu kişilerin dikkat sorunları olabilir, duyguları çabuk değişir, öfke patlamaları olabilir, yoğunlaşma gücü nedeniyle başladıkları işi tamamlamada güçlük çekebilir, bir işe başlama, planlama, karar verme konusunda sıklıkla sorun yaşayabilirler. En sık iş, aile ve arkadaş ilişkilerinde bozulmalar görülebilir. Olguların bir kısmı belirtilerine uyumlu davranış ve hayat biçimleri geliştirmekte ve böylece belirtilerin işlevselliğe etkisi azalmaktadır ancak uzun dönemde kayıplar dikkati çeker boyuttadır (5, 6).

DEHB tanısı gibi pek az psikiyatrik tanı çok tartışılmıştır. Halen başarıyla tedavi edilebilmesine rağmen bu tartışmalar devam etmektedir. E-DEHB tanısı daha da fazla tartışılan bir olgudur. Tartışmanın kökeninde, ilk başta tanımlamanın çocuk ve ergenlere göre yapılması yatmaktadır (7). Tartışmaların sürmesinin nedenlerinden biri de tanı adının yetersiz olması olabilir, çünkü hastalarda aslında mutlak bir dikkat eksikliği yoktur, istedikleri veya gereksinim duydukları alanlarda dikkatini toplayamazlar (7). DEHB ve erişkin formu E-DEHB'in kesin nedenleri henüz bilinmemekle birlikte nörokimyasal ve nöroanatomik bozuklukların yanı sıra, genetik etmenler ve çevresel etmenler de tartışılmaktadır.

Çok hücreli canlıların çoğu yaşamak için oksijene gereksinim duyarken kimi yer ve durumlarda oksijen canlılar için bir zehir olabilmektedir. Bu yaman çelişki "oksijen paradoksu" olarak bilinir (8). Yaşam enerjisi için oksijenin de içinde bulunduğu indirgenme tepkimeleri sonucunda oksidan denilen zararlı atıklar ortaya çıkar ve bunların zararları, antioksidan işleyişlerin yardımıyla yok edilir. Ortaya çıkan yıkım ürünlerinin (oksidanlar) yararlı işlevleri bulunsa bile genel olarak yıkım ürünlerinin yol açtıkları biyolojik hasarlar için "oksidatif stres" tanımı kullanılmaktadır (9). Bugüne kadar değişik tıbbi hastalıklarda oksidatif metabolizmanın bozulduğu bilinmekteydi. Uzun süredir de şizofreni, ikiüçlü bozukluk ve anksiyete bozuklukları gibi psikiyatrik bozukluklardaki oksidatif metabolizma dengesizliklerine dair bilimsel kanıtlar birikmektedir (10, 11). Bu dengesizlik, bozuklukların oluşmaları, seyirleri, tedavi yanıtı ve diğer hastalıklara yatkınlık gibi pek çok konuda oksidatif metabolizmaya etkileşimlerini kapsamaktadır. E-DEHB ve oksidatif metabolizma ile ilgili bugüne değin yapılmış çalışmalar pek azdır. Daha önceki çalışmalar özgül bileşikler düzeyindedir ve bu çalışmadaki gibi toplam bir değerlendirme bugüne değin yapılmamıştır. Bu çalışmanın amacı E-DEHB tanısı almış kişilerde oksidatif metabolizmanın durumunu bütüncül olarak incelemektir. Ayrıca bu araştırmada oksidatif metabolizma göstergelerinin E-DEHB açısından tanısal bir test değeri taşıyıp taşımayacağıının incelenmesi de amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

DEHB'e ilişkin ilk bilgiler XVIII. yüzyıla dayanmaktadır. Filozof John Locke "...ne kadar gayret gösterse de... zihinlerini dağılmaktan alıkoyamayan" öğrencilerden bahsetmiştir (12). DEHB tıp literatüründe ilk defa 1902 yılında, George Still adındaki bir İngiliz doktor tarafından tanımlanmıştır (13). Still, bu çocukların kıpır kıpır hareketli ve dürtüsel olduğunu, dikkat sorunları ve duygudurum belirtilerinin bulunduğunu, bazı fiziksel kusurları ve özel öğrenme güçlüklerinin de tabloya eşlik ettiğini bildirilmiştir. Bu konuyla ilgili yazılmış olan bu ilk yazıda, klinik görünüm "zorunlu olarak beyin hasarı ya da zekâ geriliğine bağlı olmayan dikkatsizlik ve dürtü kontrol bozukluğu" olarak tanımlanmıştır. Bu yazıdaki olgular "Moral Kontrol Defekti" (a defect of moral control) olarak adlandırılmıştır (1).

Birinci Dünya Savaşı sonrasında ortaya çıkan ensefalit salgını sırasında, ensefalit geçirmiş olan çocuklarda hastalıktan sonra gelişen ve Still'in tanımladığına benzeyen aşırı hareketlilik, dürtüsellik, antisosyal davranışlar ve duygusal dalgalanma gözlenmiştir. Bu organik tablonun belirtilerinin pek çoğu günümüzde DEHB'in karakteristik özelliği olarak bilinmektedir (14). Tedaviye yönelik girişimler ile ilgili daha sonra Bradley, 1937 yılında amfetamin tedavisiyle hiperaktif çocukların belirtilerinde düzelme saptayarak tedavi ile ilgili önemli bir adım atmıştır (15). Sanıldığı gibi aksine hiperaktif çocuklarda amfetamin kullanımı ilk defa Nazi Almanyası'nda denenmemiştir.

Ancak 1940'lı yıllarda bu çocuklarda beyin hasarını düşündürecek bir nedene rastlanmamış Strauss ve Lehitnen bozukluğu "Minimal Beyin Disfonksiyonu" olarak adlandırmışlardır (16). Bu adlandırmaya Mackeith

uluslararası bir konferansta itiraz ederek, alt grupların farklılığına dikkat çekmiştir (1, 17).

1960'larda pek çok bilim adamı hastalığın kendini sınırlayıcı olduğu ve erişkinlikte kendi kendine düzeldiğine inanmaktaydı (18).

1965'de Hastalıkların Uluslar arası Sınıflandırılması (International Classification of Diseases, ICD)'in 9. düzenlenmesi ve 1968'de Akıl Hastalıklarının Tanı ve İstatistik El Kitabı (Diagnostics and Statistical Manual for Mental Disorders, DSM)'nin 2. düzenlenmesi ile hastalığı bilimsel sınıflandırma çabaları başlamış, hastalığın adı "Çocukluk Çağının Hiperkinetik Sendromu" olarak değiştirilmiştir. DSM-III'de alt gruplara ayrılarak, "Hiperaktivitenin Eşlik Ettiği Dikkat Eksikliği" ve "Hiperaktivitenin Eşlik Etmediği Dikkat Eksikliği" olarak adlandırılmıştır (1, 19).

DSM-III'de tanı ölçütlerinde değişiklik yapılarak, hastalığın ana belirtileri "dikkat eksikliği", "dürtüsellik" ve "hiperaktivite" olarak belirlenmiştir. Öğretmen ve ailelerle yapılan çalışmalarda dürtüsellüğün, hiperaktivite ile yüksek birliktelik gösterdiği görülmüş ve DSM-IV'de dürtüsellüğün tek başına tanımlanması kaldırılmıştır. DSM-III-R'da "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu" olarak adlandırılmış, DSM-IV'de bozukluk, Yıkıcı Davranım Bozuklukları başlığı altına alınmıştır (1, 17, 19, 20).

Günümüzde DSM-IV'de DSM-III-R'a ek önemli tanısız açıklamalar yer almaktadır; Bulguların en az 6 aydır devam ediyor olması gerektiği vurgulanmış ve bulguların anlamlı olabilmesi için yaşa uygun normların dışında olması gerekliliğinin üstünde durulmuştur. DSM-IV'te yine 'Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu' adı altında en son şeklini alarak belirtilerin özelliğine göre üç alt tipe ayrılmaktadır: 1-Dikkatsizliğin önde geldiği alt tip, 2- Hiperaktivite-dürtüsellüğün önde geldiği alt tip ve 3- Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu bileşik tip (20).

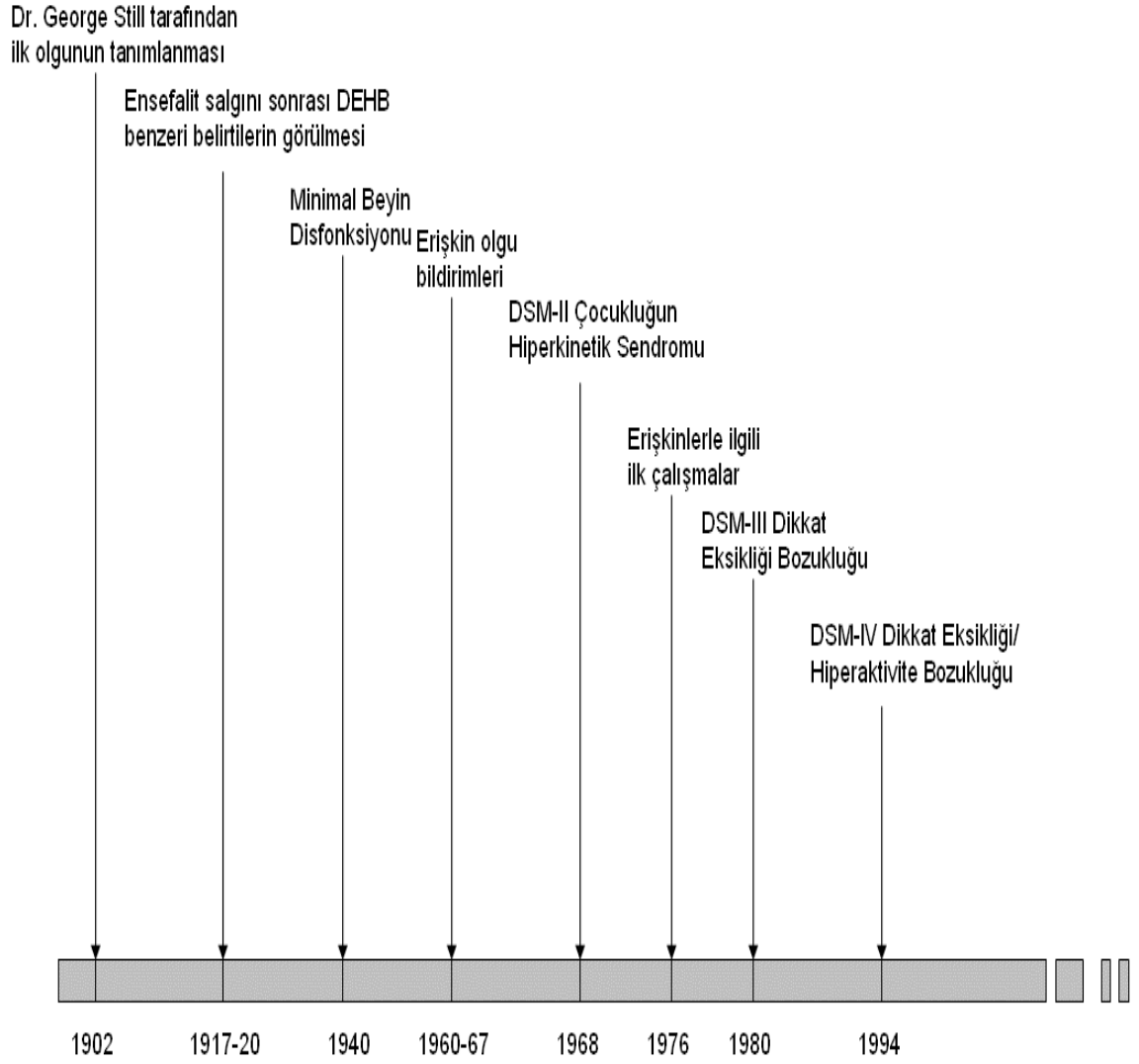
Hastalıkların ve ilişkili durumların uluslararası sınıflandırılması ICD-10'da "Hiperkinetik Bozukluk" olarak adlandırılan durumun 5 yaşından önce başlaması gerektiği, hemen her alanda dikkat süresi ve yoğunluğuna ilişkin sorunların bulunduğu ve aşırı motor hareketliliğin olduğu bildirilmiştir (21). ICD-10'da ek olarak, sıklıkla motor ve dil gelişiminin geciktiği bildirilmiştir

(22). ICD-10'da motor belirtileri vurgulayan "hiperkinetik" tanımının kullanılması dikkat çekicidir.

DSM-III sınıflandırmasından önceki tanımlamalarda bu hastalığın erişkin dönemde devam etmesiyle ilgili bir bilgiye yer verilmezken, DSM-III ve sonraki sınıflandırmalarda farklı tanımlamalarla, belirtilerin erişkin dönemde devam edebileceği bildirilmiştir (23)

E-DEHB ile ilgili ilk olgu bildirimleri 1960'lara kadar dayansa da ilk düzenli çalışma 1976'da Wood ve Reimherr'in başında bulunduğu bir grup tarafından başlatılmıştır (24). Bunu takip eden yıllarda erişkin dönemde DEHB konusundaki ilgi ve araştırmalar artarak devam etmektedir (25).

Görüldüğü üzere E-DEHB ile ilgili gelişmeler henüz yenidir ve bugüne kadar DEHB temelli bir ilerleme gözlenmektedir (Şekil 1). Örneğin, Tıp araştırmacıları tarafından yaygın olarak kullanılan ve 1964'den beri yayınlanmış makaleleri indeksleyen MEDLine'da, tıbbi terimler başlığı (MeSH) olarak sadece DEHB bulunmaktadır ve henüz E-DEHB'e ayrı bir terim olarak yer verilmemiştir (26). 1990'lardan beri artık DEHB'nun yaşam boyu süregelen bir bozukluk olduğu bilinmektedir ve erişkinlerle ilgili yapılan çalışmalar da artmıştır. DSM-IV ile tanımlamadaki değişiklik her ne kadar çocuklara özgü tanımlamalar getirirse de, bozukluğa farkındalığın artmasına, erişkin olguların daha fazla tanınmasına yol açmış olabilir (1). Bütün bu ilerlemelere rağmen E-DEHB ile ilgili henüz doyurucu veri birikmemiştir. Bu çalışmada E-DEHB terimi yerine yer yer DEHB terimi de kullanılmıştır. Çocukluk döneminden farklı erişkinlere özgü bir durum söz konusu ise "E-DEHB" özellikle vurgulanmıştır. DEHB tanısının tarihsel gelişimi şekil-1'de belirtilmiştir.



Şekil-1: Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğunun Tarihi

2.2. Epidemiyoloji

DEHB'in okul çağı çocukları arasındaki yaygınlığı %2–12 olarak bildirilmiştir (27). DEHB olgularının, birinci dereceden kan bağı olan akrabalarında bu bozukluğun daha sık olduğu bulunmuştur. DEHB olgularının % 55'inde aile öyküsü vardır. Tek yumurta ikizlerinde eş zamanlı hastalanma oranlar %51, çift yumurta ikizlerinde %33 dür (1, 17). Belirtiler sıklıkla ergenlik döneminde de vardır ve % 60 olguda erişkin yaşamda da devam eder. Belirtilerin sürekliliği ile ilgili belirleyiciler; ailede DEHB öyküsü, psikososyal durum, eşlik eden davranım bozukluğu, duygudurum bozukluğu ve anksiyete bozukluğunun varlığıdır (17). E-DEHB erişkinlikte en sık rastlanılan bozukluklardan biridir. Güncel prevalans çalışmaları Amerika Birleşik Devletleri'nde yetişkinlerin % 4.1'inin bu bozukluğa sahip olduğunu, İngilizce konuşan toplumunda 4. yaygın psikiyatrik bozukluk olduğunu göstermektedir (28). Prevalans oranları %2.9'dan %16.9'a kadar değişkenlik gösterse de en bilineni %4 dür (29). Erişkinlerde erkek/ kadın oranı yaklaşık olarak 1.5/1.0 olarak verilmektedir (30). Çocuklarda yapılan çalışmaların çoğunda ise erkeklerde kızlara göre en az iki-üç kat daha fazla görüldüğü saptanmıştır (31). Kız çocuklarda dikkatsizlik ve bununla ilgili belirtilerin daha fazla görülmesi ve hiperaktivite-dürtüsellik belirtilerinin olması durumunda kliniğe başvuruların daha fazla olması bu oranlar arasındaki farkı açıklayabilir; kız çocuklarda DEHB tanısının eksik konulduğu düşünülebilir (32). Türkiye'de E-DEHB'in yaygınlığı ile ilgili henüz veri bulunmamaktadır.

2.3. TANI

Dikkatsizlik: Dikkatin bir noktaya toplanabilmesinde güçlük, dış uyaranlarla dikkatin çok kolay dağılabilmesi, unutkanlık, eşyalarını ve oyuncaklarını sık sık kaybetme ve düzensizlik gibi belirtiler dikkat sorunlarının belirtisidir (33).

Hiperaktivite: Bir durumun aşırı hareketlilik olarak adlandırılabilmesi için; çocuğun kendi yaşlarıyla karşılaştırıldığında belirgin olarak fazla hareketli olması; bu davranışlarının, oyun ve okul gibi günlük işlevlerde, ebeveyn veya öğretmenler için sorun oluşturması gerekmektedir (33). Oyun çağı ve okul öncesi çocuklardaki belirtiler ileri geri zıplama, ceketini giymeden dışarıya

fırlama, mobilyaların üzerinden atlama, zıplama, ev içinde koşturma, sakinlik isteyen grup etkinliklerine katılmada (örn: bir öykü dinlerken) zorlanmalarla kendini gösterir (34). Okul yaşındaki çocuklar da benzer davranışlar gösterirler, ancak bu belirtiler daha küçük çocuklara göre daha düşük şiddette ve sıklıktadır. Oturmada, beklemede zorluk çekerler, sık sık ayağa kalkıp gezinirler ya da mobilyaların kenarlarına asılırlar. Ellerinde sürekli bir şeylerle oynarlar, ellerini ve ayaklarını sallarlar. Yemek yerken, TV seyredirken ya da ödev yaparken sık sık yerinden kalkar gezinip tekrar otururlar. Çok konuşur ve sessiz etkinlikler sırasında gürültü yaparlar (34). Ergen ve yetişkinlerde hiperaktivite belirtileri ise huzursuzluk ve sessiz etkinliklere yoğunlaşmada zorlanmalar şeklindedir (20).

Dürtüsellik: Acelecilik, istekleri erteleyememe, sorulan sorulara çok çabuk cevap verme, başkalarının sözlerini kesme, sırasını beklemekte güçlük çekme ve olası sonuçları düşünmeden tehlikeli olabilecek etkinliklerle uğraşma gibi özellikler dürtüsellik sorunları bulunduğunu düşündürür (1, 33). Dürtüsellik değişik kazalara neden olabilir.

DEHB'in temel özelliği kalıcı ve sürekli dikkatsizlik örüntüsü ve/ya da benzer gelişim düzeylerindeki bireylere göre daha fazla ve şiddetli hiperaktivite/dürtüsellüğünün olması ve en az 6 ay sürmesidir. Bozukluğu oluşturan hiperaktivite-dürtüsellik ya da dikkatsizlik belirtilerinin en azından bazıları 7 yaşından önce bulunmalıdır. Belirtiler ve yol açtıkları aksaklıklar en az iki ortamda (örn. evde ve okulda ya da işte) ortaya çıkmalıdır (20). Bu yüzden okulda ya da işyerinde kişinin davranışlarının belgelenmesi önemlidir. Öğretmenler genelde çocuklar için "sık hata yaptığını", "dikkatsiz, dalgın" veya "derse karşı ilgisiz" olduğunu; sınıfın huzurunu bozduğunu belirtirler. Öğretmen ölçeklerinde bildirilen DEHB'in derecesi ile hastalığın seyri arasında ilişki olduğunu ve eşlik eden bozuklukların belirlenmesinde yardımcı olduğunu bildiren çalışmalar vardır (35). Tiroid işlev bozukluklarından durumun ayırt edilebilmesi için tiroid işlev tahlilleri istenebilir. Motor- mental gelişmede bir gecikme, odaksal (focal) nörolojik bulguların varlığı ve nöbet öyküsü halinde ayrıntılı bir nörolojik incelemenin yanında elektroensefalografi (EEG) veya beyin görüntülemesi yapılabilir. Ayrıca bu tablonun yaygın gelişimsel bozukluk ve

psikotik bozuklukların gidişi sırasında ortaya çıkmadığı kanıtlanmalıdır. Tanı konulabilmesi için son olarak başka bir mental bozuklukla bu durum daha iyi açıklanamamalıdır (20). Psikolojik tetkikler tanı için yararlıdır ancak mutlak gerekli değildir. Herhangi bir tetkikte kişinin normal performans göstermesi DEHB tanısını dışlatmaz (36).

DEHB için DSM IV'e göre tanı ölçütleri aşağıda verilmiştir:

A. Aşağıdakilerden (1) ya da (2) vardır:

(1). Aşağıdaki dikkatsizlik belirtilerinden altısı (ya da daha fazlası) en az 6 ay süreyle uyumsuzluk doğurucu ve gelişim düzeyine göre aykırı bir derecede sürmüştür:

2.3.1. Dikkatsizlik

(a) Çoğu zaman dikkatini ayrıntılara veremez ya da okul ödevlerinde, işlerinde ya da diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yaparlar.

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

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

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

(e) Çoğu zaman üzerine aldığı görevi ve etkinlikleri düzenlemekte zorluk çeker.

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

(g) Çoğu zaman üzerine aldığı görev ya da etkinlikler için gerekli olan şeyleri kaybeder (örneğin oyuncaklar, okul ödevleri, kalemler, kitaplar ya da araç gereçler).

(h) Çoğu zaman dikkati dış uyaranlarla kolayca dağılır.

(ı) Günlük etkinliklerinde çoğu zaman unuttandır.

(2). Aşağıdaki hiperaktivite-dürtüsellik belirtilerinden altısı (ya da daha fazlası) en az 6 ay süreyle uyumsuzluk doğurucu ve gelişim düzeyine göre aykırı bir derecede sürmüştür:

2.3.2. Hiperaktivite

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

2.3.3. Dürtüsellik

- (g) Çoğu zaman sorulan soru tamamlanmadan cevabını yapıştirir.
- (h) Çoğu zaman sırasını beklemede güçlüğü vardır.
- (i) Çoğu zaman başkalarının sözünü keser ya da yaptıklarının arasına girer (örneğin başkalarının konuşmalarına ya da oyunlarına burnunu sokar).

B. Bozulmaya yol açmış olan bazı hiperaktif-dürtüsel belirtiler ya da dikkatsizlik belirtileri 7 yaşından önce de vardır.

C. İki ya da daha fazla ortamda belirtilerden 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 belirtiler sadece bir Yaygın Gelişimsel Bozukluk, Şizofreni ya da diğer bir Psikotik Bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklanamaz (örneğin Anksiyete Bozukluğu, Dissosiyatif Bozukluk ya da bir kişilik bozukluğu) (20).

E-DEHB tanısı için de yukarıdaki ölçütlerden yararlanılmaktadır. DSM-IV tanı ölçütlerine göre E-DEHB tanısının konulması konusunda bazı güçlükler bulunmaktadır. Mevcut ölçütlerin bazılarının çocukluk dönemine ait özellikleri içermesi ve erişkin döneme uygulanamaması bu güçlüklerden biridir.

2.3.4. Alt tipleri

Alt tipin ayrımı son altı aydır baskın olan belirtiler göz önüne alınarak yapılır. Tanı ölçütlerine göre 3 alt tipi bulunmaktadır. Her bir alt tipin kendine özgü seyri ve tedaviye yanıtı vardır. Alt tipleri:

1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Bileşik Tip (DEHB-B): Ana belirtilerin üçü de aynı zamanda vardır.
2. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Dikkatsizliğin Önde Geldiği Tip (DEHB-DE): en az altı aydır süregelen dikkatsizlik belirtileri vardır. Hiperaktivite ve dürtüsellik belirtileri yoktur ya da 9 ölçütten 6'sından azını karşılamaktadır.
3. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Hiperaktivite-dürtüsellik Önde Geldiği Tip (DEHB-Hİ): en az altı aydır hiperaktivite-dürtüsellik belirtilerinin en az altısı devam etmektedir. Dikkatsizlik belirtileri yoktur ya da 9 ölçütten 6'sından azını karşılamaktadır.

Ayrıca Başka türlü adlandırılmayan (BTA) DEHB adında ayrı bir tanı kategorisi bulunmaktadır. Daha çok DEHB için tanı ölçütlerini karşılamayan, belirgin dikkatsizlik ya da Hiperaktivite-dürtüsellik belirtileri olan bozukluklar için kullanılmaktadır. Örnekleri arasında şunlar vardır:

1. Belirtileri ve bozukluğu DEHB-DE'yi karşılayan ancak başlangıç yaşı 7 ya da daha sonra olan kişiler.
2. Dikkatsizlikle giden belirgin bir klinik bozulması olan ve belirti örüntüsü bu bozukluğun tanı ölçütlerini karşılamayan, ancak ağır tembel olma, hayallere dalıp gitme ve azalmış hareketlilikle belirli bir davranış örüntüsü olan kişiler. (20). Bu kategori bazı erişkinlerin tanısını koyarken önemlidir.

DSM IV, bozukluğun seyri ile ilgili bir tanımlama da önermiştir. Özellikler ergen ve erişkinlerden o sırada tanı ölçütlerini tam karşılamayan bireyler "kısmi remisyonda" olarak belirtilmelidir.

Günümüzdeki çalışmaların bazıları, erişkinlerin %5'inin DEHB-DE, %5'inin DEHB-Hİ ve kalanının da bileşik tipte olduğunu belirtmektedir (37). Bir başka çalışma ise DEHB-DE'nin prevalansının bileşik tipte eşdeğer olduğunu

bulmuştur (38). Prevalanslardaki farklılıklar rağmen her iki çalışma da DEHB-Hİ'nin erişkinlikte azaldığına işaret etmektedir (39).

Bazı hastalar, zamanla bir alt tipten diğerine da kayabilmektedir (40).

DSM IV dışında ayrıca başka tanı ölçütleri de bulunmaktadır. Bunlardan ICD-10 tanı ölçütleri DSM-IV'e büyük ölçüde benzemektedir. Bu benzerlik, DEHB/E-DEHB'in sadece bir Amerikan tanısı olmadığına da bir göstergesidir. Wender ve arkadaşlarının geliştirdiği Utah ölçütleri başka bir tanı ölçütüdür (41). Çocukluk çağında DEHB öyküsünün olması ve erişkin dönemde hiperaktivite ve dikkat eksikliği belirtilerinin olmasının yanı sıra buna aşağıdaki belirtilerden en az ikisinin eşlik etmesi gerekir:

- a) Dürtüsellik
- b) Dağınıklık, planlama/organizasyon problemleri
- c) Strese tahammülsüzlük, aşırı tepkisellik (emotional over reactivity)
- d) Duygudurumda değişkenlik (affective lability)
- e) Çabuk parlamak/kolay öfkelenme (hot temper)
- f) İlişkili Özellikler; evlilik problemleri, zekâsı ve eğitiminden beklenenden daha düşük mesleki ve akademik başarı, alkol ya da madde kötüye kullanımı, psikoaktif ilaçlara karşı tipik olmayan yanıtlar, aile öyküsünde aile bireylerinde çocukluk çağı DEHB öyküsü, antisosyal kişilik bozukluğu ve Briquet Sendromu varlığı.

Ayrıca Brown Ölçütleri, Copeland ölçütleri gibi diğer araştırmacılar tarafından geliştirilen başka tanı ölçütleri de bulunmaktadır (42).

2.3.5. Tanıya yönelik testler ve ölçekler

Psikolojik testler hastaları diğer bireylerle karşılaştırmaya yarar ancak pek çok psikolojik test DEHB'li olguları DEHB olmayanlardan ayırt edemez (43). Psikolojik testler bu yüzden DEHB tanısı için mutlaka gerekli değildir. Sürekli performans testleri (Continuous performance tests) kişinin dikkatini sürdürme yeteneğini değerlendirir. Bu testler hastanın bilgi işleme hızı ve doğruluğunu ölçer. Dikkatin Değişkenlerinin Testi (Test of Variables of Attention) başka bir dikkat testidir ancak bu testler olguların %50'sini atlamaktadır (44). E-DEHB, tanısı klinik değerlendirmeye konulan bir bozukluk olduğu için bu amaçla geliştirilen çeşitli ölçekler bulunmaktadır (tablo-1).

Tablo-1: Erişkin dikkat Eksikliği/ hiperaktivite bozukluğu ile ilgili ölçekler

E-DEHB Kendi Bildirim Ölçeği	Adler ve ark., 2003 (45)
Barkley Tanısal Ölçekler Sistemi	Barkley ve Murphy 1998 (46)
Brown Dikkat Eksikliği Bozukluğu Ölçeği	Brown 1996 (47)
Conner'in E-DEHB Derecelendirme Ölçeği ve Tanısal Görüşme	Connors 1999 (48)
Turgay'ın DSM IV'e göre E-DEHB tanı ve değerlendirme envanteri*	Turgay 1995 (49)
Wender-Utah Derecelendirme Ölçeği*	Ward 1993 (50)

* Türkçe geçerlik güvenirliği yapılmıştır.

2.3.6. Ayırıcı tanı

Birçok psikiyatrik bozuklukların belirtileri ile DEHB'nin belirtileri yüksek oranda örtüşmektedir. Diğer psikiyatrik hastalıkların belirtileriyle örtüşmesine rağmen DEHB'deki bu belirtiler birçok açıdan farklı özellikler gösterir. Bazen başka psikiyatrik tanıları daha uygun bir teşhis olabilir. Nitekim DSM IV'e göre DEHB teşhis sürecinde tabloyu açıklayabilecek başka durumların dışlanması istenmektedir. Ayırıcı tanıları tablo-2'de belirtilmiştir.

Tablo-2: Erişkin dikkat eksikliği/ hiperaktivite bozukluğunun ayırıcı tanısı*

Ayırıcı Tanı	Belirti
Psikiyatrik	
a) Duygudurum Bozuklukları	
— İkiçlü bozukluk	Duygudurumdaki değişiklikler saatler/dakikalar sürer, kabarma ve taşkınlıktan çok heyecan hissi vardır (51)
—Major Depresif Bozukluk	Anhedoni, ilgide azalma, suçluluk hissi ve intihar fikirleri genelde eşlik etmez.
b) Anksiyete Bozuklukları	
—Panik Bozukluk	Yineleyen beklenmedik panik atakları yoktur
—Yaygın Anksiyete Bozukluğu	Birçok olay veya etkinlik hakkında aşırı kaygılanma ya da kuruntulara kapılma yoktur
—Travma Sonrası Stres Bozukluğu	Bulgular travmatik bir olay sonrası başlamamıştır.
c) Dissosiyatif Bozukluklar	Birden fazla ayrı kimliğe ait belirti yoktur.
d) Madde Kullanım Bozuklukları	Özgül maddenin kullanımıyla ilişkili fizyolojik kanıt yoktur
e) Kişilik Bozuklukları (Sınırdaki Kişilik Bozukluğu)	Dürtüsellik kısa sürelidir ve daha hafiftir.
f) Temaruz	Belirtiler amaçlı olarak çıkarılmamaktadır ve tanı alınmasıyla elde edilecek bir kazanç yoktur.
Başka Tıbbi Durumlar	
a) Tiroid Bozuklukları	Tiroid Bozukluklarının diğer belirtileri yoktur
b) İlaçlara bağlı	İlacın etkisinin geçmesiyle belirtiler çözülmektedir
Besinle İlgili Durumlar	
—Aşırı kafein alımı	Başlangıç yaşı geçtir, yeterli süre kafein alımı kısıtlandığında belirtiler kaybolur

*DSM-IV tanı ölçütlerinden yararlanılarak hazırlanmıştır.

2.3.7. Eştanı

Erişkin dönemde de çocukluk döneminde olduğu gibi eştanılılık oranları yüksektir. DEHB, erişkin dönemde başka bir psikiyatrik bozukluk olmaksızın tek başına %23–40 oranında görülmektedir (52). Yaşam boyunca E-DEHB'li hastaların E-DEHB olmayanlara göre 2 ila 5 kat daha fazla depresyon, anksiyete veya madde bağımlılığına sahip olduğu bildirilmiştir (53, 54). Bir başka çalışmada E-DEHB'li olguların yalnızca %12'sinde başka bir eksen I sorunu saptanmamıştır (55). Araştırmalar göz önüne alındığında E-DEHB'in duygudurum bozuklukları (%10-65), anksiyete bozuklukları (%32-50), alkol kullanım bozuklukları (%34), madde kullanım bozuklukları (%9-30) ile birlikteliği sıktır (56). Eştanılar E-DEHB'de de ağır ve süregen seyredebilir. Bir çalışma depresyonlu E-DEHB'lerin E-DEHB olmayan depresyonlar kadar ağır ve süregen seyrettiğini göstermiştir (57). Eştanı çalışmalarının çoğu E-DEHB ve depresyona odaklanmıştır ancak distimik bozukluk da E-DEHB birlikte sık görülmektedir. Erken çalışmalar E-DEHB'de distimi sıklığını %67-%81 olarak vermiştir (58). DEHB ve tik bozuklukları da oldukça sık birlikte görülür (1, 59). E-DEHB'de eştanının bu kadar sık olması farklı alt grupların olabileceğini akla getirmektedir (60).

2.4. Biyolojik Temeller

2.4.1. Dikkatin Biyolojisi

İnsan beyni, çevresinden gelen yüzlerce uyarının hepsini işleyemez. Bu yüzden uyarıların seçilmesi, süzülmesi ve yönetilebilir anlamlı öğelere dönüştürülmesi gerekir. Dikkat, bu işlemin yapılmasını sağlayan bir araçtır (61). Dikkatin değişik alt bileşenleri vardır:

1. Uyarıların keşfedilmesi (odaklanma),
2. Uyarının kodlanması ve işlenmesi,
3. İlgili uyarana dikkat devam ederken diğer uyarıların dışlanabilmesi,
4. Gerektiğinde dikkatin kaydırılabilmesi,
5. İstemsiz kaymaların önlenmesi,
6. Giren uyarıya yanıt oluşturulmasıdır (62).

DEHB'de bu işlevlerin yanı sıra yürütücü işlevler de bozulur. Yürütücü işlevler; kendini ayarlama, davranışı sıralama, esneklik, yanıtın geciktirilebilmesi ve planlamayı içerir (63, 64).

Beynin değişik bölgelerindeki elektrofizyolojik etkinliğin belirlenmesi dikkatle ilgili alanların ve yoğunluğunun tespiti için kullanılabilir (65). Bu amaçla en sık elektroensefalografik çalışmalar yapılmaktadır. Çoğu olağan EEG'ler DEHB'li olgularda normal sınırlardadır. Ancak özel bir EEG türü olan nicel (kantitatif) EEG verileri, DEHB'li olguların kontrollere kıyasla %93'ünün aşırı uyandırılabilir/uyarılabılır (hiperarousal) veya az uyandırılabilir/uyarılabılır (hipoarousal) olarak sınıflandırılabilceğini ortaya koymuştur ancak bu sonuçlar özgül ve tanı koydurucu değildir (66).

2.4.2. Beyin Yapısı ve E-DEHB

Dikkatin beyinde tek bir gölgede yapılan bir işlemde çok yaygın nöral ağın görev yaptığı gösterilmiştir (67). DEHB' nin beyindeki bir zedelenme sonucu geliştiği biçimindeki düşünceler hastalığın tanımlanmasından bu yana öne sürülmektedir (33). Bozukluğun frontal korteks ve striatum arasındaki bağlantı sorunlarından kaynaklanabileceği ifade edilmiştir (68). Frontal lob ve serebellum arasındaki nöral ağlarla hastalığın ilişkili olabileceğini de belirtenler bulunmaktadır (69).

Nörologlar öteden beri frontal lob hasarlı erişkin hastalarla DEHB'li hastalar arasındaki benzerliğe işaret etmişlerdir (70), fakat DEHB'li olgularda belirgin bir frontal hasar yoktur. Görüntüleme çalışmalarıyla DEHB'li olgulardaki frontal lob işlev bozukluğu ancak gösterilmiştir (71).

Prefrontal korteks, işlenmiş bilgiyi kullanır ve hareketin yanında dikkate de öncülük eder. Böylece uygunsuz davranışları ketlemeyi ve ilgisiz uyarıların işlenmesini zayıflatmayı sağlar (72, 73, 74, 75). Ana belirtilerden olan dürtüselliğin prefrontal korteksin dorsolateral kısmının dışı ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (76, 77).

Görüntüleme çalışmaları, E-DEHB'li hastaların karar verirken farklı nöral devreleri kullandığını ortaya koymuştur (78). Beynin değişik bölgelerine odaklı pek çok görüntüleme çalışması E-DEHB'deki beyin yapısını halen araştırmaktadır.

2.4.3. Beyin Kimyası ve E-DEHB

Pek çok psikiyatrik bozuklukta olduğu gibi DEHB'in etiolojisinin araştırılmasında da, nörotransmitterler önemli bir yer almıştır. Özellikle DEHB tedavisinde kullanılan başlıca ilaçların hem dopamin hem de norepinefrini etkilediği bilindiğinden her iki sistemde bozukluk olabileceği görüşü çeşitli çalışmalarla desteklenmektedir (79). Bu bölümde hakkında en fazla kanıt bulunan iki nörotransmitter tartışılacaktır.

Dopamin

Dopamin, özellikle ön kortikal sistemde dikkat ile ilgili nöral ağlarla doğrudan ilişkilidir (80). Dopamin sisteminin etkilenmesi bilişsel işlevlerde bozulmaya neden olmaktadır (81). Dolayısıyla dopaminerjik sistem dikkatsizlik belirtilerine katkıda bulunabilir. Bir çalışmada DEHB'li hastaların beyin omurilik sıvısında kontrollere göre daha az dopamin metabolik ürünü bulunmuştur (82). Dopaminle ilgili yapılan diğer çalışmalar da göz önüne alındığında DEHB'li hastalarda göreceli bir dopamin yetersizliğinden söz edilebilir (51).

Norepinefrin

Norepinefrinli nöron uzantıları uyarıların alınması için korteksin arka dikkat sisteminde rol oynar. Kafa travmasından sonra ortaya çıkan bilişsel ve davranışsal bulguların, beyinde katekolamin sisteminde ortaya çıkan bozulmaya bağlı olabileceği ileri sürülmektedir (83). Norepinefrinin daha çok aktivite (Hiperaktivite, dürtüsellik ve davranışsal kontrol) ile dopaminin ise dikkat ile ilişkili olduğuna kadar kanıtlar bulunmaktadır (84).

2.4.4. Olası diğer biyolojik kökenler

DEHB ile ilişkili diğer etmenler:

- A.** Ensefalit/Menenjitler: Septik menenjit geçiren hastalarla yapılan kontrolsüz ileriye dönük çalışmada yüksek oranda DEHB geliştiği bildirilmiştir (85). I. Dünya Savaşı sırasında gelişen ensefalit salgını sonrası, hastalığı geçirmiş olgularda DEHB benzeri belirtilerin gözlenmesi de yangıya bağlı olası beyin hasarının hastalığıdaki rolüne işaret etmektedir (51).
- B.** Beyin hasarı: Yukarıda değinildiği üzere frontal lob hasarı gerçekleşen olgulardaki DEHB benzeri belirtiler öteden beri bilinmektedir (70).

- C. Perinatal nedenler: Pek çok çalışmada gebelik döneminde annenin alkol ve sigara tüketiminin çocukta DEHB oluşumuyla ilgili olduğu bildirilmiştir (86, 87). Düşük doğum ağırlığı da DEHB ile ilişkili olabilir (88).
- D. Hormonlarla ilgili durumlar: DEHB ve tiroid hastalıkları arasındaki ilişki dikkat çeken bir alandır. DEHB'lilerde, genetik olarak geçen tiroid hormonlarına genel direnç durumunun daha yüksek sıklıkta olduğunu destekleyen çalışmalar vardır. Ancak DEHB ile birlikte tiroid işlev bozukluklarının olduğu olgular, DEHB'liler arasında küçük bir grubu oluşturmaktadır (89).
- E. Nörolojik Sorunlar: DEHB bulunan çocuklarda sağını solunu karıştırma, hantallık, algısal motor diskoordinasyon ve disgrafi gibi silik nörolojik belirtiler yaygındır (87). DEHB'nin ortaya çıkmasında nörolojik hastalıkların rolü ile ilgili, silik bulgulu nörolojik hastalıklar, anormal beyin işlev bulguları gibi alanlarda devam eden araştırmalar bulunmaktadır (90).
- F. Erken dönemde ciddi beslenme yetersizliği (91). Boya maddeleri ve koruyucular gibi gıda katkılarının, şekerlerin bu bozukluğa neden olabileceği öne sürülse de, bunlarla ilgili bilimsel kanıtlar yoktur (92).

2.5 Genetik:

DEHB genetik özelliği olan ailesel bir bozukluktur. Bu genetik geçişin nasıl gerçekleştiği henüz belirlenememiştir (93). DEHB etiyolojisinde genetik etkenlerin rolünü araştırmak için aile, ikiz, evlat edinme ve segregasyon analizi çalışmaları yapılmıştır (94). İkizler arasında oldukça yüksek ilişki vardır. DEHB'in dopamin, norepinefrin, gama amino bütirik asit (GABA) ve diğer nörotransmitter sistemlerinin genleriyle ilişkili bozukluk olduğunu süren çalışmalar bulunmaktadır (95).

Aşağıda hakkında en fazla kanıt bulunan genler belirtilmiştir:

Pek çok güncel çalışmada, DEHB'nin ortaya çıkmasında 5. kromozom üzerindeki dopamin taşıyıcı geni (DAT 1) ve 11. kromozom üzerindeki D4 dopamin almacı geninin (DRD 4) yüksek derecede ilişkili olduğu bildirilmiştir (96, 97). DAT 1, metilfenidat ve benzer ilaçların dopamin taşınması üzerine

etkilerinin sağlandığı protein bölgesidir. Genetik çalışmalar halen araştırma amaçlı olarak devam etmektedir (98).

2.6. Psikososyal Temeller

Bozukluğun ortaya çıkışında psikososyal etkenlerin temel bir etmeden çok, hazırlayıcı ve ortaya çıkışını hızlandırıcı yönünden söz edilmektedir. Örneğin, yetiştirme yurdundaki çocukların dikkat sürelerinin kısa ve aşırı hareketli oldukları gözlenmiş, bu durumun uzun süre duygusal yoksunlukla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (77, 99). Olumsuz aile tutumlarının daha ağır DEHB bulgularına yol açtığını belirten çalışmalar bulunmaktadır (100). Başka bir çalışmada bebeklik döneminde bakım veren ve bebek arasındaki ilişkinin niteliğinin DEHB'in şiddeti üzerine etkisi olabileceği bildirilmiştir (101).

Ana-babanın rolü ve aile ilişkileri ana etken olmasa da DEHB'de önemli bir etkindir. Özellikle DEHB'in şiddeti, eşanılarının tabloya eklenmesi, tedaviye uyum ve hastalığın seyri açısından ana-babanın rolünün önemini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (102).

2.7. Oksidatif Metabolizma

Serbest radikaller radikal olmayan bir atom veya molekülden bir elektron çıkmasıyla veya radikal olmayan bir atom veya moleküle bir elektron ilavesiyle oluşurlar. Serbest radikaller organizmada normal olarak meydana gelen yükseltgenme ve indirgenme tepkimeleri sırasında oluştuğu gibi çeşitli dış kaynaklı etkilerin etkisiyle de oluşabilir. Aerobik organizmalar için serbest radikallerin başlıca kaynağı oksijendir.

Yaşam enerjisi için oksijenin de içinde bulunduğu indirgenme tepkimeleri sonucunda oksidan denilen zararlı atıklar ortaya çıkar ve bunların zararları, antioksidan işleyişlerin yardımıyla yok edilir. Ortaya çıkan yıkım ürünlerinin (oksidanlar) yararlı işlevleri bulunsa bile genel olarak yıkım ürünlerinin yol açtıkları biyolojik hasarlar için "oksidatif stres" tanımı kullanılmaktadır (9). Biyolojik sistemlerde oksidanların kaynağı genelde oksijendir ve genel olarak reaktif oksijen türevleri (ROT) olarak isimlendirilirler (tablo-3) (103). ROT'lar çok kısa yarı ömürlü olmalarına rağmen, hücrenin temel bileşenleri ile etkileşerek yapı ve işlevlerinde önemli hasarlara yol açarlar.

Tablo-3: Reaktif oksijen türevleri ve serbest radikaller

OKSİJENDEN OLUŞAN BAŞLICA REAKTİF OKSİJEN TÜREVLERİ
O_2^- (Süperoksit) radikali,
H_2O_2 (Hidrojen peroksit),
HO^{\cdot} (Hidroksil) radikali,
$HOCl$ (Hipokloröz asit),
Tekil O_2 ($O_2^{\uparrow\downarrow}$),
R^{\cdot} (Alkil radikali),
ROO^{\cdot} (Peroksil radikali),
$RCOO^{\cdot}$ (Organik peroksit radikali),
HO_2^{\cdot} (Perhidroksil radikali),
RO^{\cdot} (Alkoksil radikali).
OKSİJEN TÜREVİ OLMAYAN SERBEST RADİKALLER
Tiyol bileşikleri (R-SH)
Karbon merkezli radikaller (CCl_4)
Azot merkezli radikaller (NO)
Fosfor merkezli radikaller

Canlıdaki bütün özümleyici (anabolik) ve yadımlayıcı (katabolik) tepkimelerde sürekli değişik oksidanlar üretilmekte ve bunların zararlı etkileri antioksidan adı verilen bileşikler tarafından ortadan kaldırılmaktadır. Antioksidanlar 3 alt gruba ayrılabilir:

1. Birincil Antioksidanlar: Yeni serbest radikal oluşumunu önlerler. (Süperoksit dizmutaz, transferrin, seruloplazmin gibi)
2. İkincil Antioksidanlar: Yeni oluşan serbest radikalleri ortamdaki uzaklaştırırlar ve radikallerle ilgili tepkimelerin uzamasını engellerler. (C, E vitaminleri, β - karoten, ürik asit, bilirubin, albumin gibi)
3. Üçüncül Antioksidanlar: Serbest radikaller tarafından oluşturulan hücre hasarını onarırlar. (metiyonin, sülfoksit redüktaz ve DNA onarım enzimleri gibi) (103).

Sağlıklı organizmalarda oksidan üretimi ve antioksidanların bunları etkisizleştirme yeteneği denge halindedir (homeostazis) ancak bazı durumlarda bu denge bozulur ve oksidatif stresin zararlı etkileri ortaya çıkar (tablo-4).

Tablo-4: Oksidatif stresin yol açtığı hasarlar

Hasar tipi	Mekanizması	Sonucu
DNA/RNA	Deoksiriboz halkası yarılmaması, baz hasarı, zincir kırılmaları	Mutasyonlar, translasyonel hatalar, protein sentezi inhibisyonu
Proteinler	Agregasyon ve çapraz bağlanma, parçalanma ve kırılma, tiyol gruplarının değişmesi	Enzim etkinliklerinde değişimler, iyon taşımada değişimleri, hücre içine Ca^{+2} girişinde artış
Çoklu doymamış yağ asitleri	Lipid peroksidasyon ürünleri	Hücre zarı geçirgenliğinde azalma, geçirgenlik değişiklikleri, hücre zarına bağlı enzim etkinliklerinde değişiklikler
Karbohidratlar	monosakkaritlerin otooksidasyonu	Antimitotik etki, karsinogenez

Geri dönüşümsüz oksidatif hasarın birikimi ile önce hücre, daha sonra doku ve organ sistemlerinde yapısal ve işlevsel bozukluklar ortaya çıkabilir. Oksidatif stres aşağıda belirtilen hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (103, 105):

- Kardiyovasküler sistem patolojileri:
 - Aterosklerozis (104)
- Genetik ve metabolik bozukluklar:
 - Kronik granülomatöz hastalık
 - Down Sendromu
- Yaşlanma
- Kanser:
 - Mesane
 - Bağırsak
 - Meme
 - Kolorektal
 - Karaciğer
 - Özefagus
 - Akciğer
 - Deri
 - Prostat
 - Lösemi (105)
- Enfeksiyöz hastalıklar:
 - Helikobakter Piloni (106)
 - Hepatit (107)
 - Pnömoni
 - Sıtma (108)
- Nörodejeneratif hastalıklar:
 - Alzheimer hastalığı
 - Amyotrofik lateral sklerozis
 - Parkinson hastalığı
 - Huntington hastalığı (10)
- Kollajen Doku Hastalıkları:
 - Osteoartrit (109)

2.7.1. Psikiyatrik Bozukluklar ve Oksidatif Stres

Psikiyatrik bozukluklarda oksidatif stresin yeri ile ilgili içinde Türkiye'deki merkezlerin de bulunduğu pek çok yerde çalışmalar yapılmıştır ve halen yapılmaktadır.

Bu araştırmalarda özgül oksidan ve antioksidan moleküllerin dışında ayrıca toplam oksidan ve antioksidan seviyeleri de değerlendirilmiştir.

Bizim bugüne kadar psikiyatrik bozuklukların seyri ve tedavisi üzerinde oksidatif stresin rolü ile ilgili araştırmalarımız, şizofreni, otistik bozukluk, ikiçülu bozukluk, depresyon, panik bozukluk ve erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda oksidatif dengenin bozulduğunu, bazı hastalıklarda remisyon zamanında bile bu dengesizliğin sebat ettiği, bir kısım özgül belirtilerle ilişkili olduğu, bazılarında ise tedavi ile düzeldiğine işaret etmektedir (11, 110, 111, 112, 113, 114). Ayrıca sigaranın da oksidatif denge üzerine olumsuz etkileri bildirilmiştir (115).

Buradaki bozuk işleyişin nasıl olabileceği ile ilgili değişik varsayımlar bulunmaktadır. Örneğin, oksidanlar zarla ilişkili proteinlerle tepkimeye girerek doğal işleyişteki enzimler veya nörotransmitterlerin alımını engelleyerek hastalığa yatkınlaştırıcı bir etmen olabilirler. Çünkü oksidanlar merkezi sinir sisteminde zar patolojileriyle ilişkilidir ve nöropsikiyatrik bozukluklarda önemli rol oynayabilirler (116). Özgül oksidanların bir kısmı metabolizmadaki başka bileşenlerin "istenmeyen" artışlarına neden olabilir ve bu durum psikiyatrik bozukluklarda özgül belirtilere neden olabilir. Örneğin, psikotik özelliklerden hezeyanı olan mani hastalarında artmış nitrik oksit düzeyi, glutamat yolağı üzerinden böyle bir etkiye yol açmış olabilir (110).

Bunlara göre, sonuç olarak psikiyatrik bozukluklarda bozulmuş bir oksidatif denge söz konusudur. Bazı hastalıklarda tedaviye klinik yanıtla birlikte bu dengesizlik düzelebilirken, orta veya ağır psikiyatrik bozukluklarda oksidatif dengesizlik sebat edebilmektedir. Oksidatif dengesizlikle ilgili veriler halen psikiyatrik tabloların tamamını açıklamaktan uzaktır ancak alternatif tedavilerin bulunması, tedavi yanıtının biyolojik işaretçilerle daha özgül olarak izlenmesi, özgül belirtilerin serum örnekleriyle taranması gibi konulara ışık tutmaktadır. Adı geçen psikiyatrik bozukluklarda oksidatif stresle ilgili veriler giderek artarken

DEHB ile ilgili çalışmalar çok azdır ve E-DEHB ile ilgili neredeyse hiç araştırma bulunmamaktadır. nceki alışmalarımızda E-DEHB’de lipid peroksidasyon ürünlerinin arttığını, Nitrik oksitin (oksidan) arttığını ve superoksit dizmutazın (antioksidan) etkinliğinin azaldığını göstermiştik ancak oksidatif metabolizmanın genel bir değerlendirmesini yapan çalışma henüz yapılmamıştı (117).

Bu çalışmanın amacı E-DEHB’de oksidatif metabolizmanın durumu ve hastalık üzerine etkilerini incelemek, oksidatif parametrelerin olası tanısal yordayıcılıklarını test etmektir. Bu amaçla örneklem grubunda genel oksidan ve antioksidan parametrelerin ölçülüp incelenmesi hedeflenmiştir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışmanın yürütülmesi ve denekler:

Çalışmamıza polikliniğimize başvurmuş ve DSM IV'e göre E-DEHB tanısı konmuş 18–45 yaş arası, ağır nörolojik hastalığı, gebeliği, malignensi, karaciğer hastalığı ve zekâ geriliği olmayan ve yazılı bilgilendirilmiş olur veren 54 hasta dâhil edildi. Çalışma için yerel (Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi) etik kurulun oluru alındı. Hastaların önceki tıbbi kayıtları (önceden yapılmış laboratuvar tetkikleri dahil) ve izlem notları da incelendi; yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik değişkenler, eş hastalıklar, kullandığı ilaçlar ile sigara içip içmediği not edildi. Bu olgulara serum örneklerinin alındığı gün, Turgay'ın DSM IV'e göre E-DEHB Tanı ve Değerlendirme Envanteri uygulandı (49). Eş tanılı hastalar için Klinik Global İzlenim (KGİ) Ölçeği uygulandıktan sonra, KGİ şiddet skoru 2 ve altında olanlar remisyonda kabul edilip kan örnekleri alındı. Eştanısı remisyonda olanlar önceden kullandıkları tedavilerine devam etmekteydi.

Kontrol grubu sağlıklı ve gönüllü 37 hastane çalışanından oluşturuldu ve gönüllülerin de yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik değişkenleri ile sigara içip içmedikleri not edildi.

Yetersiz örneklem alımı dışlama ölçütü olarak kabul edildi.

Kan örnekleri 12 saatlik açlığı takiben antekubital venden alındı. Alınan kanlar heparinli tüplere aktarılarak buzlu ortamda en geç altı saat içinde işleme tabi tutulmak üzere 3000 rpm de beş dakika santifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Ayrılan plazmalar Total Antioksidan Seviyesi (TAS) ve Total Oksidan Seviyesi (TOS) çalışılmak üzere –80 oC'de saklandı. Harran Üniversitesi Biyokimya laboratuvarlarında plazmada TAS ile TOS ölçülüp Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı. 4 hastanın örnekleri yetersiz örneklem nedeniyle çalışılmadı ve bu hastalar çalışmadan çıkarıldı. Kontrol grubuyla hastaları cinsiyet açısından

eşleştirmek için 6 sağlıklı bayan kontrol, rastgele olarak (1. ,4., 7., 10., 13. ve 16. kontroller) çalışmadan çıkarıldı.

3.2 Veri toplama araçları:

3.2.1 Turgay'ın DSM IV'e göre E-DEHB Tanı ve Değerlendirme Envanteri

Çalışmaya katılan tüm olgulara serum örneklerinin alındığı gün Anabilim Dalı'ndan bir araştırma görevlisi (S.S.) tarafından adı geçen ölçek uygulandı.

Turgay'ın DSM IV'e göre E-DEHB Tanı ve Değerlendirme Envanteri (Adult ADD/ADHD DSM IV- Based Diagnostic Screening and Rating Scale) 1995 yılında Prof. Dr. Atilla Turgay tarafından geliştirilmiştir. Erişkin DEHB ölçeği geliştirilirken DSM IV tanı ölçütlerindeki 18 belirti alınarak ölçeğin Dikkat Eksikliği (DE) ve Hiperaktivite/dürtüsellik (Hİ) bölümü oluşturulmuştur. Ölçeği geliştiren kişinin kendi klinik deneyim ve gözlemlerine göre oluşturduğu üçüncü bölüm vardır. Bu bölüm hazırlanırken DSM IV'te tanı ölçütü olarak geçmeyen ama konu ile ilgili yapılan ve literatürde sözü edilen belirtiler alınarak oluşturulmuştur. Ölçek, beşli (5'li) Likert tipi derecelendirme ölçeği olup, üç alt bölümden oluşmaktadır:

1. **Bölüm:** Dikkat Eksikliği bölümü (DE): DSM IV'teki Dikkat Eksikliği (DE) belirtileri alınarak oluşturulmuş, toplam 9 soru vardır.
2. **Bölüm:** Hiperaktivite/dürtüsellik bölümü (Hİ): Bu bölümde de yine DSM IV'teki Aşırı Hareketlilik belirtileri alınmış ve toplam 9 sorudan oluşmaktadır.
3. **Bölüm:** DEHB ile ilişkili sorunlar (İS) bölümü: Klinik deneyim ve gözlemlere göre oluşturulan bölüm toplam 30 soruyu içermektedir.

Sorulara belirtinin şiddetine göre 0 ile 3 arasında puan verilmektedir. Puanlamada birinci bölümdeki dokuz sorunun toplamı alınarak toplam DE puanı elde edilmektedir. DSM ölçütlerine göre tanı koymak için toplam 9 sorudan en az 6 tanesine 2 veya 3 cevabı alınmışsa bu kişide Dikkat Eksikliği (DEHB-DE) vardır denilmektedir. İkinci bölümde de toplam dokuz sorudan alınan puanlar toplanarak Hİ toplam puanı elde edilmektedir. Yine toplam 9 sorudan en az altısına 2 veya 3 cevabı alınmışsa bu kişiye DEHB-Hİ tanısı konmaktadır. Her iki bölümde de en az altı soru 2 veya 3 puanı almışsa DEHB-B tanısı almaktadır

(20). Klinisyen tarafından DEHB tanı ölçütlerini karşılamayan belirgin dikkatsizlik veya Hiperaktivite-dürtüsellik belirtileri olan olgulara BTA DEHB tanısı konmaktadır (20). Üçüncü bölümdeki sorulara da verilen cevapların puanı toplanarak DEHB ile ilişkili sorunlar (İS) puanı bulunmaktadır (49).

Ölçek, hastaya verilip gerekli açıklamalar yapıldıktan sonra kişinin kendi kendisine uygulayabileceği bir ölçektir.

Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirliğine ilişkin araştırma, Günay ve arkadaşları tarafından 2006 yılında yayınlanmıştır (49). Bu çalışmada Genel toplamda 20 'nin altında alanların düşük düzeyde DEHB, 20 ile 59 arasında puan alanların orta derecede DEHB, 59'un üstünde puan alanların ise yüksek düzeyde DEHB belirtileri gösterdiği belirtilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda tanı için DSM IV ölçütleri esas alınmış, adı geçen ölçek şiddetin ölçülmesi için kullanılmıştır (20, 49).

3.2.2 Klinik Global İzlenim (KGİ):

KGİ, hastalığın şiddeti (severity), iyileşme (improvement), tedavinin etkinlik endeksini (efficacy index) değerlendiren 3 itemli bir ölçektir. Tedavi etkinlik endeksi ilacın etkisi (effect) ve yan etkisi (adverse effect) olarak iki alt bölümden oluşmaktadır (118). Hastaların eştanılarının kan örnekleri alındığı dönemdeki şiddetini değerlendirmek için KGİ uygulandı. Remisyon için KGİ-şiddet alt skoru 2 ve altında olan eştanılar remisyonunda kabul edildi.

3.3 Değişkenlerin ölçümü ve hesaplanması

3.3.1 Total Antioksidan Seviyesi (TAS)'ın Ölçümü

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metoddur (119).

Reaktifler

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 hirojen peroksit 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde karıştırılarak hazırlanır.

İlke

Fe^{2+} -o-dianisidine kompleksihidrojen peroksid 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 oluşumunu artırmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir (120).

3.3.2 Total Oksidan Seviyesi (TOS)'un Ölçümü

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir (121).

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.

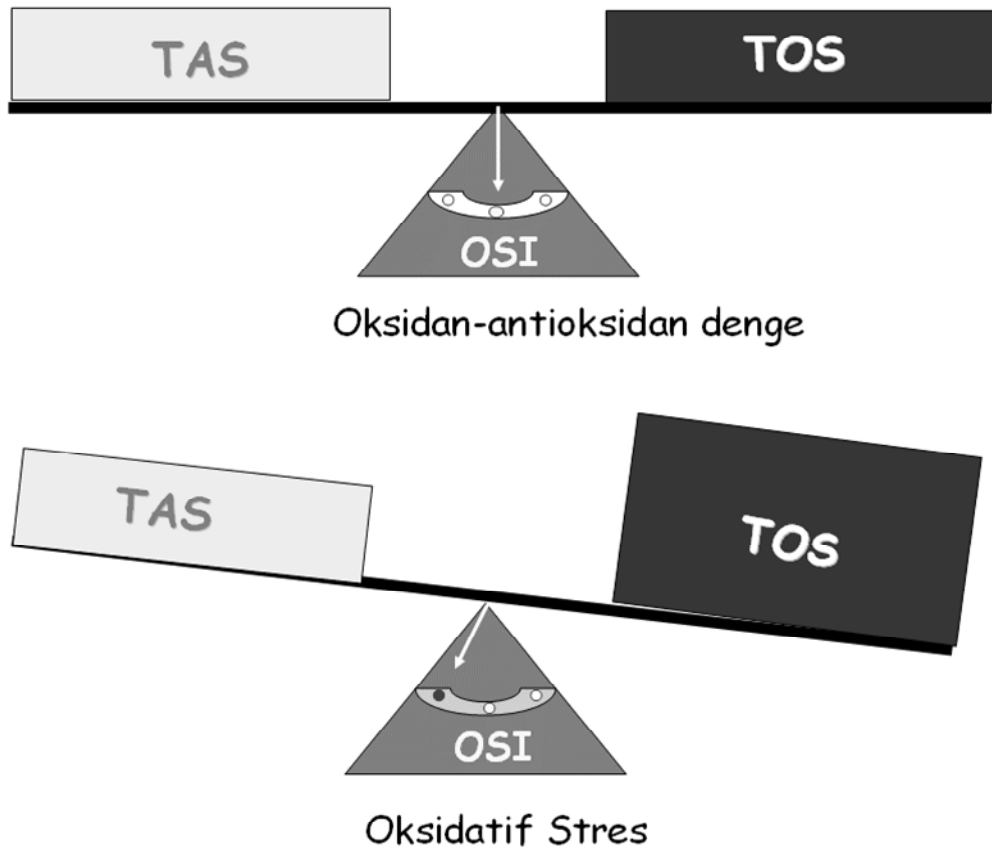
İlke

Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine bileşkesini ferrik iyonla oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xlenol orange ile renkli bir bileşke oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (121).

3.3.3 Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)'nin Hesaplanması

Total Oksidan Seviyesi (TOS) / Total Antioksidan Seviyesi (TAS) şeklinde bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı (122).

TAS, TOS ve OSI arasındaki ilişki Şekil-2'de belirtilmiştir.



Şekil-2: Oksidatif parametrelerin birbiri ile ilişkisi

TAS: Toplam Antioksidan Seviye

TOS: Toplam Oksidan Seviye

OSİ: Oksidatif Stres İndeksi

3.4 İstatistiksel Değerlendirme:

“Windows için SPSS 13.0” kullanılarak gerekli istatistiksel analizler yapıldı. $p < 0.05$ olması anlamlı olarak kabul edildi. Cinsiyet gibi iki değerli değişkenler ve oranların karşılaştırılması için ki-kare testi kullanıldı. Ölçülen değişkenlerin normal dağıldığı varsayılarak gruplar arasındaki farkı değerlendirmek için student t-test, çoklu karşılaştırmalar için tek yönlü ANOVA kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için ise Pearson’ın bağıntı analizi yapıldı. Değişkenlerin tanı performansını değerlendirmek için ROC eğrisi çizildi. Gerekli şekiller Statistica 7.0 ve SPSS for Windows 13.0 ile yapıldı.

4. BULGULAR

4.1 Yaş ve cinsiyet dağılımı ile sigara içme durumu

Olguların yaş ve cinsiyet dağılımı ile sigara içme durumu Tablo-5'de sunulmuştur. Tablo-5'de hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet, yaş ve sigara içme durumlarının benzer olduğunu görmekteyiz.

4.2 E-DEHB Alt tipleri

50 hasta tanı açısından değerlendirildiğinde %38'i (n=19) DEHB bileşik tip tanısı aldı. Hastaların %34'ü (n=17), DEHB-DE baskın tip, %16'sı (n=8) . DEHB-Hİ önde geldiği tip, %12'si (n=6) BTA DEHB tanıları almıştı (Tablo-6). Hastaların DSM IV'e göre karşıladığı ortalama ölçüt sayısı ve Turgay'ın ölçeğine göre ortalama skorları Tablo-7 'de belirtilmiştir.

Tablo 5: Olguların yaş, cinsiyet, sigara içme dağılımları

	Kontrol	Hasta	P değeri
Yaş (yıl) (ortalama \pm ss)	27.9 \pm 7.9	24.7 \pm 7.5	T=-1.816, p=0.073
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	20/11	35/15	X ² =0.264, p=0.607
Sigara içme durumu (İ⁺/İ⁻)	22/9	33/17	X ² =0.217, p=0.642

ss: standart sapma

İ⁺: Sigara içen, İ⁻: Sigara içmeyen

Tablo-6: Hastaların erişkin dikkat eksikliği/ hiperaktivite bozukluğu tiplerine göre dağılımı

DEHB Tipleri	N	%
Dikkat eksikliği	17	34.0
Hiperaktivite/dürtüsellik	8	16.0
Bileşik	19	38.0
Başka türlü adlandırılmayan	6	12.0
Toplam	50	100.0

Tablo-7: Hastaların DSM IV'e göre tanısal karşılama ölçütleri ve Turgay'ın ölçeğine göre skorları

	En düşük	En yüksek	Ortalama ± Standart sapma
Dikkat eksikliği ölçütleri	0	9	6.40 ± 2.00
Dikkat eksikliği skoru	2	24	16.74 ± 5.09
Hiperaktivite/dürtüsellik ölçütleri	0	9	5.58 ± 2.65
Hiperaktivite/dürtüsellik skoru	3	26	15.36 ± 6.06
Hastalıkla ilişkili ölçütler*	6	24	12.30 ± 3.87
Hastalıkla ilişkili skor	13	57	32.50 ± 9.45
Toplam ölçütler	12	36	24.28 ± 6.60
Toplam skor	31	100	64.60 ± 16.43

*Hastalıkla ilgili ölçütler Turgay'ın kendi ölçeğine koyduğu, literatürde var olan ancak tanı ölçütlerinde yer almayan belirtilerini kapsamaktadır.

4.3 Psikiyatrik Eştanılar

Eştanı açısından incelendiğinde hastaların %30'u (n=15) yalnız DEHB iken diğerlerine başka psikiyatrik bozukluklar eşlik etmekteydi. Eştanılar, Tablo-8'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

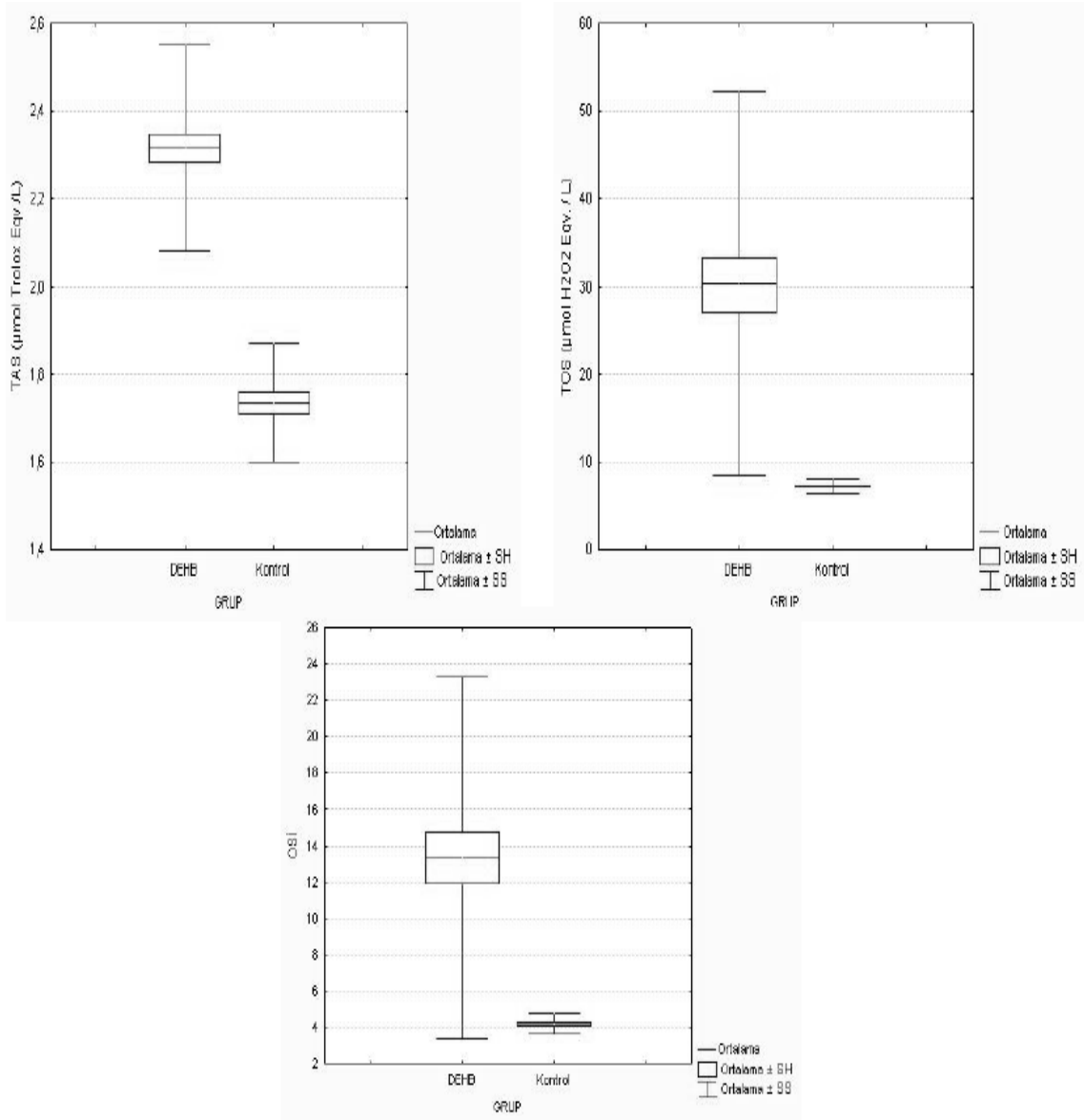
Tablo-8: Erişkin dikkat eksikliği/ hiperaktivite bozukluğuna eşlik eden psikiyatrik eştanılar

Eşlik eden bozukluk	N	%
Yok	15	30.0
Major Depresyon	4	8.0
Panik Bozukluk	2	4.0
Sosyal Fobi	6	12.0
Yaygın Anksiyete Bozukluğu	14	28.0
Obsesif Kompulsif Bozukluk	3	6.0
Sınırdaki Kişilik Bozukluğu	2	4.0
Madde Kullanım Bozuklukları	2	4.0
Cinsel İşlev Bozuklukları	1	2.0
Antisosyal Kişilik Bozukluğu	1	2.0
Toplam	50	100.0

4.4. Oksidatif Ölçüm Değerleri

Yalnız DEHB olanlar ile eşanlı DEHB'lerin TAS, TOS ve OSİ değerleri Tablo-9'da verilmiştir. Her iki grup değerler açısından benzerdi.

Hastalar ve kontrollerin TAS, TOS ve OSİ değerleri Tablo-10'da ve Şekil-3'de verilmiştir. TAS, TOS ve OSİ için hastalarla kontroller arasında anlamlı fark vardı ve bütün değerler hasta grubunda yüksekti.



Şekil-3: Hastalarla kontrollerin oksidatif parametrelerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması

SS: standart sapma

SH: standart hata

Tablo-9: Yalnız DEHB ve eştanılı olguların ölçülen ve hesaplanan değerleri

	Yalnız DEHB (ortalama ± ss)	Eştanılı DEHB (ortalama ± ss)	P değeri
N	15	35	
Toplam Antioksidan Seviyesi (µmol Trolox Eqv./L)	2.3254 ± 0.1330	2,3108 ± 0.2708	t= 0.255, p= 0.800
Toplam Oksidan Seviyesi (µmol H ₂ O ₂ Eqv. / L)	30.1000 ± 24.3373	30.3123 ± 1.1363	t= -0.31, p= 0.975
Oksidatif Stres İndeksi	13.2338 ± 10.9158	13.3856 ± 9.7365	t=-0.049, p= 0.961

ss: standart sapma

Tablo-10: Hasta ve kontrollerin ölçülen ve hesaplanan değerleri

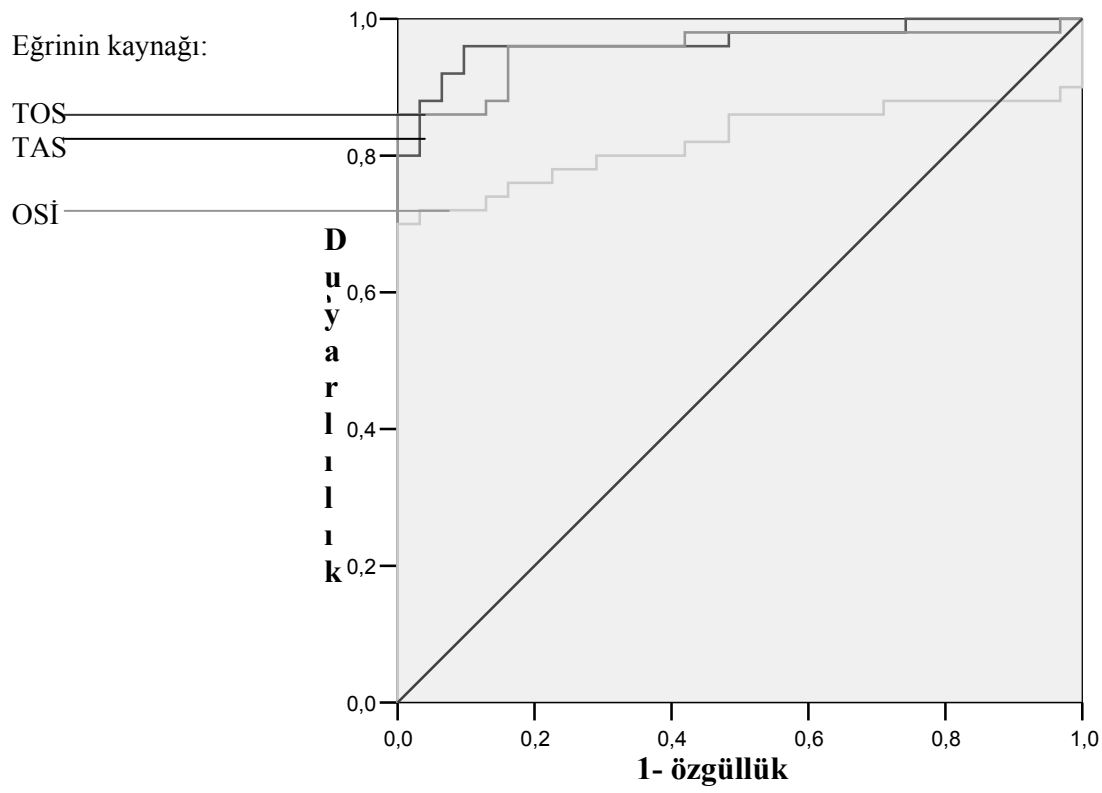
	DEHB (ortalama ± ss)	Kontrol (ortalama ± ss)	P değeri
N	50	31	
Toplam Antioksidan Seviyesi (µmol Trolox Eqv./L)	2.3152± 0.2366	1.7341± 0.1343	T= 14.087, p< 0.001
Toplam Oksidan Seviyesi (µmol H ₂ O ₂ Eqv. / L)	30.2486± 21.8912	7.2448 ± 0.8184	T= 7.422, p< 0.001
Oksidatif Stres İndeksi	13.3401± 9.9914	4.2024± 0.5865	T=6.449, p< 0.001

Hastalığın alt tipleri arasında serum değerleri ve OSİ açısından anlamlı fark yoktu (TAS: $F= 0.430$, $p= 0.732$; TOS: $F= 0.210$, $p= 0.889$ ve OSİ: $F= 0.260$, $p= 0.854$).

TAS, TOS ve OSİ ile ortalama ölçek toplam skoru, ortalama alt toplam skorlar, ortalama karşılanan ölçüt sayıları arasında anlamlı bağıntı yoktu. Hasta grubunda yaş ile TOS ve OSİ arasında anlamlı bağıntı bulunmaktaydı (TOS $r_0= 0.48$, $p<0.001$, $N= 50$ ve OSİ $r_0= 0.47$, $p= 0.001$, $N= 50$). BTA DEHB'li olgular çıkarılıp değerlendirildiğinde de yaş ile TOS ve OSİ arasında anlamlı bağıntı vardı (TOS: $r_0= 0.46$, $p=0.002$, $N=44$ ve OSİ: $r_0= 0.45$, $p=0.002$, $N=44$). Ancak kontrollerde yaş ile ölçülen ve hesaplanan değerler arasında anlamlı bağıntı yoktu.

4.5 Değişkenlerin tanı performansının değerlendirilmesi

Değişkenlerin tanı performansının değerlendirilmesi için ROC eğrisi çizdirildi (şekil-4 ve tablo-11).



Şekil-4: Oksidatif parametrelerin tanısal performansının ROC eğrisi ile değerlendirilmesi

Tablo-11: ROC eğrisinin özellikleri

Test Değişkeni	Alan	P Değeri	%95 Güven Aralığı	
			Alt sınırı	Üst Sınırı
Toplam Antioksidan Seviyesi	0.966	p<0.001	0.929	1.004
Toplam Oksidan Seviyesi	0.957	p<0.001	0.912	1.002
Oksidatif Stres İndeksi	0.822	p<0.001	0.726	0.918
EĞRİNİN KOORDİNATLARI				
Test Değişkeni	Olumlu Değer	Duyarlılık	1-Özgüllük	
Toplam Antioksidan Seviyesi ($\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$)	2.1550	0.820	0.032	
	2.1702	0.800	0.032	
	2.1855	0.800	0	
	2.1965	0.780	0	
	2.2097	0.760	0	
Toplam Oksidan Seviyesi ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eqv. / L}$)	8.8900	0.860	0.065	
	9.4225	0.860	0.032	
	9.8575	0.860	0	
	9.8950	0.840	0	
	10.0775	0.820	0	
Oksidatif Stres İndeksi	5.7226	0.720	0.032	
	5.8574	0.700	0.032	
	6.0216	0.700	0	
	6.8515	0.680	0	
	7.6595	0.660	0	

TAS 2.1855 $\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$ serum değeri $\text{üzeri için } \%80$ duyarlılıkta ve $\%100$ özgülükte, TOS 9.8575 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eqv. / L}$ serum değeri $\text{üzeri için } \%86$ duyarlılıkta ve $\%100$ özgülükte, ve OSI 6.0216 değeri $\text{üzeri için } \%70$ duyarlılıkta ve $\%100$ özgülükte DEHB öngörülelebilmekteydi (tablo-11).

5.TARTIŞMA

Tartışmanın ilk bölümünde oksidanlar, antioksidanlar ayrı ayrı tartışılacak daha sonra OSI ile birlikte genel bir değerlendirme yapılacaktır. İkinci bölümde ise çalışılan değerlerin tanısal performansları tartışılacaktır.

5.1 DEHB'de Oksidatif Stres

Bu çalışmanın ilk bulgusu, E-DEHB'li olgularda artmış TOS düzeyleridir. Psikiyatrik bozukluklarda oksidanların arttığına dair pek çok veri bulunmaktadır. Derin ve arkadaşları şizofrenide bir lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehidin (MDA) yüksek olduğunu bulmuşlardır (123). İkiüçlü bozukluklarda yapılan çalışmalarda remisyonunda ve duygudurum belirtilerinin olduğu dönemlerde bir oksidan olan Nitrik Oksit (NO) artmış bulunmuştur. (11, 110, 124). Başka bir çalışmada ikiüçlü depresyonda NO'nun arttığı tedavi ile de normaleştiği saptanmıştır. Bir başka çalışmada, major depresif bozuklukta NO'un anlamlı olmasa da yüksek olduğu ve tedavi ile anlamlı olarak düştüğü belirtilmiştir (125). Önceleri, ebeveynin olumsuz tutumlarına bağlı olarak geliştiği düşünülen ancak şimdilerde genetik ve biyolojik kökenlerine dair güçlü kanıtlar bulunan otistik bozuklukta da artmış antioksidan düzeyleri (NO) tespit edilmiştir (114).

Diğer psikiyatrik bozukluklardaki çalışmaların aksine DEHB alanındaki çalışmalar çok azdır. NO ve NO Sentaz inhibitörleri ile DEHB modelli sıçanlarda yapılmış çalışmalar bulunmaktadır (126, 127). Biz daha önceki çalışmalarımızda NO'nun ve MDA'nın E-DEHB'de yüksek olduğunu bulmuştuk (117, 128). Bugüne kadar DEHB'de oksidanların genel bir değerlendirmesi yapılmamış ancak özgül moleküller çalışılmıştır. Bizim bulduğumuz sonuçlar önceki verileri destekler nitelikte oksidanların arttığı yönündedir. Ancak Varol Taş ve arkadaşları çocuk ve ergenlerde yaptıkları çalışmada NO'nun düşük olduğunu bulmuşlardır (129). Bu çalışmanın başka veriler ve bizim araştırmamızla çelişmesinin nedeni DEHB'deki oksidan artışının zamanla

giderek artmasına bağlı olabilir, Nitekim bu çalışmadaki hasta yaşları DSM IV ölçütlerine göre hastalık süresi olarak varsayıldığında oksidanlar ve yaş arasında anlamlı pozitif bağıntı bulunmuştur. Bu bulgu hastalık süresiyle oksidanların artabileceğini destekler niteliktedir. Ancak özgül bir molekül düşüklüğünün genel oksidan düzeyleriyle karşılaştırılmasının çelişkili sonuçlar doğurabileceği akılda tutulmalıdır. Eşanlı olgular ile yalnız DEHB'li olgular karşılaştırıldığında ölçülen ve hesaplanan değerler açısından bir fark bulunmamıştır. Bu durum, her ne kadar diğer psikiyatrik bozukluklarda da oksidanlar artmış bulunsa da, DEHB'deki toplam oksidan artışının eşanılardan bağımsız olduğunu göstermektedir. Nitekim kontroller ve DEHB'li olgular arasındaki oksidanlar açısından yaklaşık 7 katlık bir fark bu olasılığı güçlendirmektedir. Sonuç olarak bu çalışma grubunda oksidan artışının DEHB'e özgü bulunduğu söylenebilir. Nitekim benzer biyokimyasal desenli bir çalışmada major depresyonlu hastalarda oksidan seviyesinin göstergesi olan toplam peroksit düzeyi düşük bulunmuştur (130).

DEHB alt tipleri arasında oksidan düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu sonuç DSM sınıflandırması ile tutarlı bir durumdur (20). Bozukluk kendi içinde oksidan düzeyleri açısından biyolojik olarak bir bütünlük göstermektedir. Herhangi bir alt tip daha fazla oksidan artışına neden olmamaktadır. Bu sonucun işaret ettiği ikinci nokta ise, BTA DEHB'de de diğer alt tiplerden farklı olmayan bir şekilde oksidanların artmış olduğudur. Her ne kadar BTA DEHB, DEHB'in bir alt tipi olarak kabul edilmese de DEHB spektrum bozukluklar içerisinde yer almaktadır.

Artmış oksidanların psikiyatrik bozukluklar üzerine etkisi günümüzde en fazla tartışılan konulardan biridir. Oksidan seviyelerinde artma hücre içi yapıtaşları ve işlevsel bileşiklerin hasarına yol açabilmektedir (10). Bunların üzerinde en fazla durulanı DNA hasarıdır. Oksidatif stresin psikiyatrik bozukluklarda DNA hasarıyla ilişkili bulunduğu dair çalışmalar vardır (131). DEHB'de artmış oksidanlar DNA hasarına yol açarak bozukluğa zemin hazırlayabilir ancak DEHB'de DNA hasarı ile oksidatif stres arasındaki ilişki henüz gösterilmemiştir.

DEHB’de vurgulanan dopaminle ilişkili hipoteze göre dopamin metabolizmasındaki bozuklukların DEHB’in nedenleri arasında olabileceği bildirilmektedir (25). Dopamin özellikle oksidatif stres halinde otooksidasyona duyarlıdır (10). Artmış oksidanlar DEHB’de dopaminin yapısını ve işlevselliğini bozarak hastalığa zemin hazırlayabilir.

Psikiyatrik bozukluklar ile oksidan artışı arasındaki neden-sonuç ilişkisi henüz net değildir. Artmış oksidanların mı psikiyatrik bozukluklara yol açtığı veya psikiyatrik bozukluğun mu oksidan artışına neden olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Ancak, eldeki veriler oksidanların psikiyatrik bozukluklara yol açabileceği yönündedir. Örneğin, ikiçüklü bozuklukta remisyon döneminde bile oksidatif stresle ilgili bulguların tespit edilmesi, bazı hastalıklarda tedavi ile oksidanların düşmesi gibi (11, 125)... Bu çalışma kesitsel nitelikte olduğundan DEHB süreciyle ilişkili kesin bir yargıya varmak zordur, ancak önceki veriler ışığında oksidan artışının DEHB’e yol açmış olabileceği söylenebilir. Bunun için daha fazla araştırmaya gereksinim vardır.

Oksidanlarla ilgili diğer bir bulgumuz, oksidan artışının herhangi bir klinik değerlendirme ölçeği skoruyla ilişkili bulunmamış olmasıdır. Buna bakarak hastalık şiddetiyle oksidanlar arasında bir ilişki bulunmadığını, daha çok hastalığın varlığı veya yokluğuyla ilişkili olduğunu söyleyebiliriz. Alt tipler arasında oksidanlar açısından fark bulunmadığından zaten alt skorlar ile oksidanlar arasında bir ilişki beklenmemekteydi. İstatiksel analiz sonuçları, bu öngörüğü doğrular niteliktedir. Oksidan artışının hastalarda yaşla birlikte artması çok önceden oksidatif sistemde başlayan bir bozulmaya işaret etmektedir. Ancak yaşla birlikte klinik belirtiler değişmekte, kişinin uyum yeteneklerine bağlı olarak belirtilerin işlevselliğe etkisi azalmaktadır, buna rağmen bozuklukla ilişkilendirilebilecek belirtiler artmaya devam etmektedir.

Çalışmanın ikinci bulgusu DEHB’deki artmış antioksidan düzeyleridir. Daha önceki çalışmamızda biz, bir antioksidan olan Süperoksit Dizmutaz (SOD)’un DEHB’de azaldığını bildirmiştik (117). Diğer psikiyatrik bozukluklar ile ilgili çalışmalarda özgül antioksidanlarla ilgili değişik tespitler yapılmıştır. Örneğin, şizofrenide SOD’un ilaçsız dönemde arttığı, tedaviyle SOD’un düştüğü; ikiçüklü bozukluk depresif hecmde SOD’un azalmış olduğu tedaviyle

artsa bile normalleşmediği, ikuçlu bozukluk remisyon döneminde SOD'un artmış olduğu bildirilmiştir (11, 132–134). Remisyon dönemindeki artmışlığı yazarlar, reaktif bir artış olarak yorumlamışlardır (11). Nitekim oksidatif stresin gösterildiği diğer psikiyatrik bozukluklarda da gözlenen özgül antioksidan etkinliği artışları, oksidatif stresi kompanse etme yönünde reaktif artışlar olarak yorumlanmıştır. DEHB'de de kontrollere göre TAS artışı olasılıkla oksidan artışını baskılamak için metabolizmanın verdiği bir tepki olarak yorumlanabilir. Ancak akla, "Antioksidanlar artmasına rağmen oksidatif stresten bahsedilebilir mi?" gibi bir soru gelebilir. Bu soruya yanıt, OSİ ile ilgili veriler tartışılırken verilecektir.

TAS'ın bütün DEHB alt tiplerinde artmış olması antioksidanların TOS sonuçlarının da işaret ettiği üzere alt tiplerde tanısal kategorik bir bütünlük olduğu gibi biyolojik bir bütünlük bulunabileceğini göstermektedir. Ancak bazı çalışmalarda alt tiplerle ilgili başka biyolojik belirteçlerin de bulunduğu akılda tutulmalıdır. Eştanlı hastalar ile yalnız DEHB'li hastalar arasında antioksidanlar açısından fark olmaması ve TAS'ın DEHB'e özgül olarak arttığını gösterebilir. Klinik değerlendirme ölçek skorlarıyla TAS arasında ilişki bulunmaması, TAS artışının hastalığın şiddetinden çok varlığıyla ilişkili olduğuna işaret etmektedir. Çalışmamızın üçüncü bulgusu DEHB'li olgularda artmış OSİ'dir. Yöntemler bölümünde değinildiği gibi OSİ, TOS'un TAS'a bölünmesiyle elde edilen bir indekstir ve oksidatif stresle ilgili genel bir değerlendirme ölçütü olarak kullanılmaktadır (115). OSİ ile oksidatif metabolizmanın antioksidan-oksidan her iki bacağını da değerlendirebilir, antioksidanların oksidanları karşılama durumlarını görebiliriz. Kontrollere göre yaklaşık 3.5 kat daha artmış OSİ, DEHB'li olgularda karşı dengeleyici antioksidan artışına rağmen, sistemin oksidanlar yönünde bozulduğunu göstermektedir. Karşılıyıcı TAS artışı metabolizma dengesini sağlayamamaktadır. DEHB'de açık bir oksidatif stres söz konusudur ve iç düzenleyici mekanizmalar oksidatif stresi düzenlemede yetersiz kalmaktadır. Nitekim Yanık ve arkadaşları major depresyonda benzer biyokimyasal desenli bir çalışmada antioksidan ve oksidanları azalmış bulurken, OSİ'nin hastalarda arttığını göstermişlerdir (130). Bu çalışmada OSİ ile ilgili elde ettiğimiz sonuç, DEHB'de gözlenen önceki oksidatif stres çalışmalarıyla

örtüşmektedir (117, 128). Oksidatif stresin bizim çalışmamızda eşanlı olanlar da dahil bütün hastalarda artması, E-DEHB'deki özgül oksidatif dengesizliğe işaret edebilir.

OSİ ilgili diğer bulgularımız, OSİ artışının herhangi bir klinik değerlendirme ölçeği skoruyla ilişkili bulunmamış olmasıdır. Buna bakılarak hastalık şiddetiyle OSİ arasında bir ilişki bulunmadığını, daha çok hastalığın varlığı veya yokluğuyla ilişkili olduğu belirtilebilir. Eşanlı olgular ile yalnız DEHB'li olgular arasında OSİ açısından bir fark bulunmaması, alt tiplerin hepsinde OSİ artışının gözlenmiş olması, OSİ ile ilgili sonucun DEHB'e özüllüğü ile ilgili kanıtları olabilir.

TOS ve OSİ'nin hasta grubunda yaşla ilişkili bulunması, oksidatif stresin zamanla arttığını göstermektedir.

Sonuç olarak elde edilen verilere göre DEHB'deki oksidatif stres aşağıdaki şekilde modellenabilir:

Başlangıçta oksidanlarda giderek bir artış olmakta, karşı dengeleyici antioksidan artışları oksidatif düzeni sağlayamamaktadır sonuçta oksidatif strese bağlı olarak değişik hücrenel yapıtaşları ve işlevsel bileşikler (dopamin otooksidasyonu) bozulmaktadır (135). Beynin oksidatif strese duyarlı bir organ olduğu göz önüne alınırsa, ortaya çıkan oksidatif dengesizlikle hastalığa zemin hazırlanmış olabilir (136). Nitekim beynin oksidatif strese duyarlılığı ve diğer psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişkiyi bildiren çalışmalar mevcuttur (137).

DEHB'de oksidatif sistemi düzenleyici tedaviler öteden beri denenmiştir. 1970'lerde öğrenme güçlüklerinde antioksidan özellikleri olan yüksek doz vitamin kullanımı çalışılmış ancak belirgin bir etki gözlenmemiştir (138). Ancak son yıllarda antioksidan vitamin tedavileri tekrar gündeme gelmiştir. Bir çalışmada antioksidan tedavinin DEHB kliniğinde olumlu sonuçlara yol açtığı gösterilmiştir (139).

Çam kabuğu özütü gibi antioksidan özellikleri olan bileşiklerin DEHB tedavisinde kullanımı halen araştırılmaktadır ancak bu çalışmaların henüz başlangıç aşamasında oldukları unutulmamalıdır (140).

Etkinlikleri iki yüzün üzerinde kontrollü çalışmalarla gösterilmiş stimulan tedavilerin oksidatif sistem üzerine etkileri henüz bilinmemektedir. Son yapılan

bir çalışma, metilfenidatın sıçanlarda geri dönüşümlü DNA hasarına yol açtığı ve bunun oksidatif stresle ilişkilendirildiğini belirtmiştir. Aynı çalışma ritalin tedavisini “hiperdopaminerjik” bir durum olarak ele almıştır (141). DEHB’deki oksidatif stresle ilgili hasarların doğası henüz bilinmediğinden metilfenidatın özgül olarak DEHB’de kullanımının oksidatif sistem üzerine nasıl etkileri olduğunun anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır. Ek olarak DEHB’de bir “hipodopaminerjik” durum söz konusudur. Buradan hareketle metilfenidat, sağlıklı canlılarda gösterdiği geri dönüşümlü toksik etkiyi hastalarda göstermeyebilir.

5.2 Oksidatif parametrelerin tanısal performansı

Psikiyatrik Bozuklukların tanısı genelde öykü, mental durumun değerlendirilmesi, hasta yakınlarından/çevresinden alınan bilgiler ve tanı koydurucu psikometrik değerlendirmelerle konulmaktadır. Görüntülüme yöntemleri ve diğer biyokimyasal tetkikler ancak yardımcı tanı yöntemleri olarak kabul edile gelmiştir. Psikiyatrik tanı yöntemleri yeterli bir tutarlılıkta olsa bile laboratuvar tetkikiyle veya görüntülüme yöntemleriyle bir psikiyatrik bozukluğun tanısını koymak için araştırmalar devam etmektedir. DEHB, diğer psikiyatrik bozukluklarda olduğu gibi, öykü ve hekimin değerlendirmeleri sonucu teşhis edilebilmektedir. Giriş kısmında bahsedildiği gibi sürekli performans testleri ve nicel EEG tetkikleri üzerinde çalışılmıştır ancak bunlar tanı koydurucu bir araç olarak yetersiz kalmaktadır (44, 66).

Bu çalışmamızın önemli bulgularından birisi oksidatif parametrelerin hastalığı öngörücü performanslarıdır. Özellikle TAS’ın 2.1855 $\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$ değeri üzerinde %80 duyarlılık ve %100 özgüllükle anlamlı olarak tanı koydurması DEHB için bir biyokimyasal tanı aracı olarak kullanılabileceğine dair umut vermektedir. ROC eğrisi altında kalan alanın TAS için yüksek olması (0.966) güçlü tanısal performansının kanıtıdır. TOS ve OSİ’de sırasıyla 9.8575 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eqv. / L}$ ve 6.0216 değerleri üzerinde % 86 ve %100 duyarlılık, %70 ve %100 özgüllükle tanı koydurabilmektedir. ROC eğrisine baktığımızda eğri altında kalan alanın TOS ve OSİ için TAS kadar olmadığını dolayısıyla adı geçen değerlerin TAS kadar tanısal performanslarının güçlü olmadığını görüyoruz.

Çalışmanın sınırlılıkları eştanıların varlığı ve hastaların tedavilerine devam etmeleridir. Ancak eştanılı hastalar ve yalnız DEHB'li olgular arasında ölçülen ve hesaplanan değerler açısından bir farklılığa rastlanmamıştır.

Sonuç olarak, E-DEHB'de oksidatif denge bozulmuştur. TAS başta olmak üzere TOS ve OSİ, DEHB'de tanısal amaçlı olarak kullanılabilir. İlerde bir oksidatif durum paneli oluşturularak bazı parametreler birlikte değerlendirilip yorumlanabilir ve hastalığın kliniği hakkında bilgi elde edilebilir. Biyokimyasal parametrelerin DEHB olmak üzere psikiyatrik bozukluklarda tanısal araç olarak kullanılabilmesi için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Bu araştırmanın sonucunda aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

1. E-DEHB'de toplam oksidan seviyesi artmıştır.
2. E-DEHB'de toplam antioksidan seviyesi de muhtemelen reaktif olarak artmıştır.
3. E-DEHB'de oksidatif stres artmıştır ve bu hastalıkta oksidatif dengenin bozulduğunun bir göstergesidir.
4. OSİ ve TOS artışı hastalarda yaş ile ilişkilidir ve hastalık suresi arttika oksidatif stresin arttığına yahut bedenin artan yaşla birlikte oksidatif stresle baş etme güçlüğüne işaret etmektedir.
5. Eştanılı E-DEHB ve yalnız E-DEHB'li olgularda oksidatif parametreler açısından fark yoktur.
6. E-DEHB'de TAS'ın tanısal performansı güçlüdür ve ilerde E-DEHB için tanısal bir araç olarak kullanılması düşünülebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Wood DR, Reimherr FW, Wender PH, Johnson GE. Diagnosis and treatment of minimal dysfunction in adults. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 1453.
2. Wender PH. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adults* New York, . Oxford University Press, 1995: 122-143.
3. Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ Attention deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Annu Rev Med.* 2002;53:113-31.
4. Faraone SV, Biederman J, Spencer T, Wilens T, Seidman LJ, Mick E, Doyle AE. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Adults: An Overview. *Biological Psychiatry* 2000;48:9-20.
5. Wilens TE, Dodson W A clinical perspective of attention-deficit/hyperactivity disorder into adulthood. *J Clin Psychiatry.* 2004; 65: 1301-13.
6. Hales ER, Yudofsky SC. *Textbook of Clinical Psychiatry* (1st ed) Washington, DC, American Psychiatric Publishing, 2003: 835-8.
7. Doyle BB. *Understanding and Treating Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder* (1st ed) Arlington, American Psychiatric Publishing, 2006:1-26.
8. Davies, KJ. Oxidative stress: the paradox of aerobic life. *Biochem Soc Symp.* 1995; 61: 1–31.
9. Valko M, Rhodes C J, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact.* 2006; 160: 1–40.
10. Akyol O, Zoroglu SS, Armutcu F, Sahin S, Gurel A. Nitric oxide as a physiopathological factor in neuropsychiatric disorders. *In Vivo.* 2004; 18: 377-90.

11. Savas HA, Gergerlioglu HS, Armutcu F, Herken H, Yilmaz HR, Kocoglu E, Selek S, Tutkun H, Zoroglu SS, Akyol O. Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolar patients: impact of past episodes. *World J Biol Psychiatry*. 2006; 7: 51-5.
12. Amen DG, Goldberg P. Attention deficit hyperactivity disorder: a guide for primary care physicians. *Primary Psychiatry*. 1998; 7:76-80.
13. Still GF. Some abnormal physical conditions in children. *Lancet*. 1902; 1: 1008-1012, 1077-1082, 1163-1168.
14. Stryker S. Encephalitis lethargica: the behaviour residuals. *Training school bulletin*. 1925; 22: 152-157.
15. Bradley W. The behavior of children receiving benzedrine. *Am J Psychiatry*. 1937; 94: 577-85.
16. Strauss AA, Lehtinen LE. *Psychopathology and education of the Brain injured child*. New York, Grune & Stratton 1947.
17. Graham P. *Child Psychiatry*. 2.ed, New York, Oxford University Press., 1991: 148-157.
18. Chess S. Diagnosis and treatment of the hyperactive child. *N Y State J Med* 1960; 60: 2379-2385.
19. Laurence L, Greenhill M D. Attention-deficit hyperactivity disorder in children. Eds. Garfinkel B D, Carlson G A, Weller E B. *Psychiatric Disorders in Children and Adolescent*, Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1990: 183-193.
20. Amerikan Psikiyatri Birliği. Psikiyatride hastalıkların tanımlanması ve sınıflandırılması elkitabı, yeniden gözden geçirilmiş dördüncü baskı, (DSM-IV-TR) (çeviren E Köroğlu). Ankara; Hekimler Yayın Birliği, 2001: 55-58.
21. World Health Organization website [anasayfa] New York: ICD-10 [kaynak gösterildiği tarih 16 Haziran 2007] Sayfa adresi: <http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online>
22. Cyr M, Brown CS. Current drug therapy recommendations for the treatment attention deficit hyperactivity disorder. In: Palmer KJ. *Topics in Pediatric Psychiatry*. Hong Kong: Adis Books; 2000: 69-79.
23. Wozniak J. Appropriate therapeutic targets for ADHD, In: Biederman J chair. *Determining and Achieving Therapeutic Targets in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder [Academic Highlights]*. *J Clin Psychiatry* 2003;64:265-276.

24. Menkes M, Rowe J, Menkes J. A five year follow-up study of the hyperactive child with minimal brain dysfunction. *Pediatrics*. 1967; 39: 393-399.
25. Wender P. Attention- deficit hyperactivity disorder in adults. New York, Oxford University Pres, 1995: 17-44.
26. National Library of Medicine [anasayfa] New York: Medical Subject Headings [kaynak gösterildiği tarih 19 Haziran 2007] Sayfa adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=mesh>
27. Sagvolden T, Johansen EB, Aase H, Russel VA. A Dynamic Developmental Theory of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Predominantly Hyperactive/Impulsive and Combined Subtypes. *Behav Brain Sci*. 2005 Jun;28(3):397-419.
28. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62: 617-27.
29. Faraone SV, Biedermann J. Prevalance of adult ADHD in the United States. Poster presentation at the 17th annual U.S. Psychiatric and Hental Health Congress November 19, 2004, San Diego, California, USA
30. Wender PH, Wolf LE, Wasserstein J. Adults with ADHD: An Overview. *Ann N Y Acad Sci*. 2001June;931:1-16.
31. Biederman J. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Life-Span Perspective. *J Clin Psychiatry*. 1998;59: 4-15.
32. Barkley RA. ADHD Long Term Course, Adult Outcome and Comorbid Disorders. In:110.Diagnosis and Treatment of Adhd NIH Consensus Development Conference Statement;. Maryland,USA. 1998: 1-37.
33. Ercan ES, Aydın C. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Özellikleri- Tedavisi Çocuklarda ve erişkinlerdeki belirtileri. 14. Baskı, İstanbul:Gendaş A. Ş., 2007; 41-61.
34. Schlamp D. My child is so restless. *MMW Fortschr Medicine*. 2007; 149: 39-40.
35. McGee R, Prior M, Williams S, Smart D, Snson A. The long-term significance of teacher-rated hyperactivity and reading ability in childhood: findings from two longitudinal studies. *Journal Child Psychol. Psychiatry*, 2002; 43: 1004-1017.

36. Dulcan M, Martini DR, Lake MB: Concise guide to child and adolescent psychiatry. Washington DC, American Psychiatric Publishing. 2003: 23-63.
37. Michelson D, Adler L, Spencer T, Reimherr FW, West SA, Allen AJ, Kelsey D, Wernicke J, Dietrich A, Milton D. Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. *Biol Psychiatry*. 2003; 53: 112-120.
38. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Faraone S, Prince J, Gerard K, Doyle R, Parekh A, Kagan J, Bearman SK. Efficacy of a mixed amphetamine salts compound in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; 58: 775-782.
39. Adler LA, Cohen J. Diagnosis and evaluation of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2004; 27: 187-201.
40. Lahey BB, Pelham WE, Schaughency EA, Atkins MS, Murphy HA, Hynd G, Russo M, Hartdagen S, Lorys-Vernon A. Dimensions and types of attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1988; 27: 330-5.
41. Wender PH, *Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adults* New York, . Oxford University Press, 1995: 245-247.
42. Matza LS, Johnston JA, Faries DE, Malley KG, Brod M. Responsiveness of the Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Quality of Life Scale (AAQoL). *Qual Life Res*. 2007: Baskıda.
43. Adler L, Dietrich A, Reimherr FW, Taylor LV, Sutton VK, Bakken R, Allen AJ, Kelsey D. Safety and tolerability of once versus twice daily atomoxetine in adults with ADHD. *Ann Clin Psychiatry*. 2006;18:107-13.
44. Greenberg LM, Kindschi CL. *Test variables of attention: a clinical guide*. St. Paul, MN, TOVA Research Foundation, 1996.
45. Adler LA, Kessler RC, Spencer T. *Adult ADHD Self-Report Scale v1.1 (ASRS-v1.1) Symptom checklist*. New York, World Health Organization, 2003.
46. Barkley RA, Murphy KR. *Attention deficit hyperactivity disorder: a clinical workbook*, 2nd ed, New York, Guilford, 1998.
47. Solanto MV, Etefia K, Marks DJ. The utility of self-report measures and the continuous performance test in the diagnosis of ADHD in adults. *CNS Spectr*. 2004 ; 9: 649-59.

48. La Malfa G, Lassi S, Bertelli M, Pallanti S, Albertini G. Detecting attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in adults with intellectual disability The use of Conners' Adult ADHD Rating Scales (CAARS). *Res Dev Disabil.* 2007; baskıda.
49. Günay Ş, Savran C, Aksoy UM, Maner F, Turgay A, Yargıç İ. Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeğinin (Adult ADD/ ADHD DSM IV- Based Diagnostic Screening and Rating Scale) Dilsel Eşdeğerlilik, Geçerlik Güvenirlik ve Norm Çalışması Türkiye'de *Psikiyatri* 2006; 8: 98-107.
50. Öncü B, Ölmez Ş, Şentürk V. Wender-Utah Derecelendirme Ölçeği Türkçe Formunun Erişkin Dikkat Eksikliği Ve Hiperaktivite Bozukluğu'nda Geçerlik ve Güvenilirlik Çalışması *Türk Psikiyatri Dergisi* 2005; 16: 252-259.
51. Wender PH, *Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adults.* New York, Oxford University Press, 1995:122-143
52. Biederman j, Faraone SV, Spencer T, Wilens T, Norman D, Lapey KA. Patterns of Psychiatric Comorbidity, Cognition, and Psychosocial Functioning in Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150:1792-1798.
53. Adesman A, Brown TE, Faraone SV. Optimizing ADHD outcomes. *ADHD Podium.* 2003; 2:1-11.
54. Mannuzza S, Klein RG, Bonagura N, Malloy P, Giampino TL, Addalli KA. Hyperactive boys almost grown up. V. Replication of psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry.* 1991; 48: 77-83.
55. Shekim WO, Asarnow RF, Hess E, Zaucha K, Wheeler N. A clinical and demographic profile of a sample of adults with attention deficit hyperactivity disorder, residual state. *Compr Psychiatry.* 1990; 31: 416-25.
56. Horing M. Addressing Comorbidity in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Clin Psychiatry* 1998;59: 69-75.
57. Alpert JE, Maddocks A, Nierenberg AA, O'Sullivan R, Pava JA, Worthington JJ 3rd, Biederman J, Rosenbaum JF, Fava M. Attention deficit hyperactivity disorder in childhood among adults with major depression. *Psychiatry Res.* 1996; 62: 213-9.
58. Wender PH, Reimherr FW, Wood D, Ward M. A controlled study of methylphenidate in the treatment of attention deficit disorder, residual type, in adults. *Am J Psychiatry.* 1985;142: 547-52.

59. Ishii T, Takahashi O, Kawamura Y, Ohta T. Comorbidity in attention deficit-hyperactivity disorder. *Psychiatry. Clin. Neurosci*, 2003; 57: 457-463.
60. Doyle BB. *Understanding and Treating Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (1st ed)* Arlington, American Psychiatric Publishing, 2006: 225.
61. Cohen RA, Salloway S, Zawacki T. Neuropsychiatric aspects of disorders of attention, In: *The American Textbook of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 4th ed. Yudofsky SC, Hales RE. Washington, DC, American Psychiatric Publishing. 2002; 489-524.
62. Shallice T, Marzocchi GM, Coser S, Del Savio M, Meuter RF, Rumiati RI. Executive function profile of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Dev. Neuropsychol*, 2002; 21: 43-71.
63. Wender PH, *Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adults*. Oxford University Press, New York, 1995: 69.
64. Spencer TJ, Biederman J, Wilens TE, Faraone SV. Overview and Neurobiology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 3-9.
65. Wender PH, *Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adults*. Oxford University Press, New York, 1995: 74.
66. Chabot RJ, Serfontein G. Quantitative Electroencephalographic profiles of children with attention deficit disorder. *Biol Psychiatry*. 1996 ; 40: 951-63.
67. Mesulam M-M. A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Ann Neurol*. 1981; 10: 309-325.
68. Zametkin AJ, Nordahl TE, Gross M, King AC, Semple WE, Rumsey J, Hamburger S, Cohen RM. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N Engl J Med*. 1990; 323:1361-6.
69. Mega MS, Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994; 6: 358-70.
70. Mattes JA. The role of frontal lobe Dysfunction in childhood hyperkinesis *Compr Psychiatry*; 1980; 21: 358-369.
71. Sudderth DB, Kandel J: *Adult ADD: The complete handbook*. Roseville, CA, Prima Publishing, 1997.

72. Godefroy O, Rousseaux M, Binary choice in patients with prefrontal or posterior brain damage. A relative judgement theory analysis. *Neuropsychologia*. 1996; 34: 1029-38.
73. Goldman-Rakic PS. Memory: recording experience in cells and circuits: diversity in memory research. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996; 93:13435-7.
74. Knight RT, Staines WR, Swick D, Chao LL Prefrontal cortex regulates inhibition and excitation in distributed neural networks *Acta Psychol (Amst)*. 1999; 101: 159-78.
75. GATA Dahili Bilimler [anasayfa] Ankara: Dikkat regülasyonunun nörobiyolojisi ve ilişkili bozukluklar [kaynak gösterildiği tarih 20 Haziran 2007] Sayfa Adresi: http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/cocukruh/dikkat_beyin.HTM
76. Castellanos FX. Neuroimaging of attention deficit hyperactivity disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. 1997; 6: 383-411.
77. Türkbay T, Söhmen T. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. *Psikiyatri dünyası*, 2000; 4: 57-63.
78. Schweitzer JB, Faber TL, Grafton ST, Tune LE, Hoffman JM, Kilts CD. Alterations in the functional anatomy of working memory in adult attention deficit hyperactivity disorder.. *Am J Psychiatry*. 2000; 157: 278-80.
79. Cantwell DP. Attention deficit disorder: A review of the past 10 years. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 1996, 35(8): 978-987.
80. Servan-Schreiber D, Carter CS, Bruno RM, Cohen JD Dopamine and the mechanisms of cognition: Part II. D-amphetamine effects in human subjects performing a selective attention task. *Biol Psychiatry*. 1998;4:723-9.
81. Nieoullon A. Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Prog. Neurobiology*, 2002; 67: 53-88.
82. Shaywitz BA, Cohen DJ, Bowers MB Jr CSF monoamine metabolites in children with minimal brain dysfunction: evidence for alteration of brain dopamine. A preliminary report. *J Pediatr*. 1977;90:67-71.

83. Mick E, Biederman J, Faraone S V, Sayer J, Kleinman S. Case-control study of attention deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use and drug use during pregnancy. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2002; 41: 378-385.
84. Pliszka SR, McCracken JT, Maas JW. Catecholamines in attention deficit/hyperactivity disorders: current perspectives. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 35: 264-272.
85. Scahill L, deGraft-Johnson A. Food allergies, asthma, and attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychiatry Nurs.* 1997;10(2):36-40.
86. Milberger S, Biederman J, Faraone SV, Jones J. Further evidence of an association between maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder: findings from a high-risk sample of siblings. *J Clin Child Psychol.* 1998; 27: 352-8.
87. Hales ER, Yudofsky SC. *Textbook of Clinical Psychiatry (1st ed)* Washington, DC, American Psychiatric Publishing, 2003: 833-974.
88. Doyle BB. *Understanding and Treating Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (1st ed)* Arlington, American Psychiatric Publishing, 2006:80.
89. Elia J, Gulatta C, Rose SR, Mavin B, Rapaport JL. Thyroid function and attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 1994; 33:169-172.
90. Wait JW, Stanton L, Schoeman JF. Tuberculosis meningitis and attention deficit hyperactivity disorder in children. *J. Trop Pediatr.* 2002; 48: 294-299.
91. Galler JR, Ramsey F, Solimano G, Lowell WE, Mason E. The influence of early malnutrition on subsequent behavioral development. I. Degree of impairment in intellectual performance. *J Am Acad Child Psychiatry.* 1983; 22: 8-15.
92. Schnool R, Burshteyn D, Cea-Aravena J. Nutrition in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder: a neglected but important aspect. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 2003; 28: 63-75.
93. Ercan ES, Aydın C. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Özellikleri- Tedavisi Çocuklarda ve erişkinlerdeki belirtileri. 14. Baskı, İstanbul:Gendaş A. Ş., 2007: 72-74.

94. Turgay A. Gençlerde dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu. *Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları*. 1997; 3: 413-453.
95. Comings DE, Gade-Andavolu R, Gonzalez N, Wu S, Muhleman D, Blake H, Dietz G, Saucier G, MacMurray JP. Comparison of the role of dopamine, serotonin, and noradrenaline genes in ADHD, ODD and conduct disorder: multivariate regression analysis of 20 genes. *Clin Genet*. 2000;57:178-96.
96. Lanau F, Zenner MT, Civelli O, Hartman DS. Epinephrine and norepinephrine act as potent agonists at the recombinant human dopamine D4 receptor. *J Neurochem*. 1997; 68: 804-12.
97. Li D, Sham PC, Owen MJ, He L. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Hum Mol Genet*. 2006; 15: 2276-84.
98. Curran S, Newman S, Taylor E, Asherson P. Hypescheme: an operational criteria checklist and minimum data set for molecular genetic studies of attention deficit and hyperactivity disorders. *Am J Med Genet*. 2000; 96: 244-50.
99. Canat Ş. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. Ed: Güleç C, Köroğlu E. *Psikiyatri Temel Kitabı*. 1.baskı, Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1998: 1119-1131.
100. Sayal K, Taylor E, Beecham J, Byrne P. Pathways to care in children at risk of attention-deficit hyperactivity disorder. *Br. J. Psychiatry*, 2002; 181:43-48.
101. Keown L J, Woodward L J. Early parent-child relations and family functioning of preschool boys with pervasive hyperactivity. *Journal Abnormal Child psychol*, 2002; 30(6):541-53.
102. Woodward L, Taylor E, Dowdney L. The Parenting and Family Functioning of Children with Hyperactivity. *J Child Psychol Psychiatry* 1998;39(2):161-169.
103. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals and antioxidants in the year 2000: A historical look to the future. *Ann N Y Acad Sci*. 2000; 899: 136-47.
104. Kunt AS, Selek S, Celik H, Demir D, Erel O, Andac MH. Decrease of total antioxidant capacity during coronary artery bypass surgery. *Mt Sinai J Med*. 2006; 73: 777-83.

105. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007 ;39:44-84.
106. Aslan M, Horoz M, Nazligul Y, Bolukbas C, Bolukbas FF, Selek S, Celik H, Erel O Insulin resistance in H pylori infection and its association with oxidative stress. *World J Gastroenterol.* 2006; 12: 6865-8.
107. Horoz M, Bolukbas C, Bolukbas FF, Aslan M, Koylu AO, Selek S, Erel O. Oxidative stress in hepatitis C infected end-stage renal disease subjects. *BMC Infect Dis.* 2006; 6:114.
108. Erel O, Vural H, Aksoy N, Aslan G, Ulukanligil M. Oxidative stress of platelets and thrombocytopenia in patients with vivax malaria. *Clin Biochem.* 2001; 34: 341-4.
109. Altindag O, Erel O, Aksoy N, Selek S, Celik H, Karaoglanoglu M. Increased oxidative stress and its relation with collagen metabolism in knee osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2007; 27: 339-44.
110. Gergerlioglu HS, Savas HA, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007; 31: 697-702.
111. Herken H, Gurel A, Selek S, Armutcu F, Ozen ME, Bulut M, Kap O, Yumru M, Savas HA, Akyol O. Adenosine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase, and xanthine oxidase in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. *Arch Med Res.* 2007; 38: 247-52.
112. Herken H, Akyol O, Yilmaz HR, Tutkun H, Savas HA, Ozen ME, Kalenderoglu A, Gulec M. Nitric oxide, adenosine deaminase, xanthine oxidase and superoxide dismutase in patients with panic disorder: alterations by antidepressant treatment. *Hum Psychopharmacol.* 2006; 21: 53-9.
113. Yanik M, Vural H, Kocyigit A, Tutkun H, Zoroglu SS, Herken H, Savas HA, Koylu A, Akyol O. Is the arginine-nitric oxide pathway involved in the pathogenesis of schizophrenia? *Neuropsychobiology.* 2003; 47: 61-5.
114. Sogut S, Zoroglu SS, Ozyurt H, Yilmaz HR, Ozugurlu F, Sivasli E, Yetkin O, Yanik M, Tutkun H, Savas HA, Tarakcioglu M, Akyol O. Changes in nitric oxide levels and antioxidant enzyme activities may have a role in the pathophysiological mechanisms involved in autism. *Clin Chim Acta.* 2003; 331: 111-7.

115. Aycicek A, Erel O, Kocyigit A. Decreased total antioxidant capacity and increased oxidative stress in passive smoker infants and their mothers. *Pediatr Int.* 2005; 47: 635-9.
116. Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E, Gecici O, Tunckol H, Ustundag B. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology*; 2002; 46: 27-32.
117. Bulut M, Gergerlioglu HS, Savas HA, Selek S, Yilmaz HR. Erişkin Dikkat Eksikliği /Hiperaktivite Bozukluğu'nda oksidatif Stresin Rolü. 10. Gazi Psikiyatri Günleri, , 9-12 Nisan 2006 G. Magosa, Kıbrıs.
118. Guy W: Assessment Manual for Psychopharmacology - Revised. Rockville, MD, U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, 1976; 218-222.
119. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 2004; 37:112– 9.
120. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004; 37: 277–85.
121. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005;38:1103-11.
122. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased Oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol* 2005;100:61-4.
123. Derin D, Yazıcı A, Erkoç Ş. Şizofrenik bozukluğu olan hastalarda serbest radikal metabolizmasıve nonenzimatik antioksidan savunma elemanlarının incelenmesi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni.* 2001; 11: 174-182.
124. Machado-Vieira R, Andreazza AC, Viale CI, Zanatto V, Cereser V Jr, da Silva Vargas R, Kapczinski F, Portela LV, Souza DO, Salvador M, Gentil V. 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.
125. Y.W. Yu, T.J. Chen, Y.C. Wang, Y.J. Liou, C.J. Hong and S.J. Tsai, Association analysis for neuronal nitric oxide synthase gene polymorphism with major depression and fluoxetine response, *Neuropsychobiology.* 2003; 47: 137–140.

126. Aspide R, Gironi Carnevale UA, Sergeant JA, Sadile AG. Non-selective attention and nitric oxide in putative animal models of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Behav Brain Res.* 1998; 95:123-33.
127. Grammatikopoulos G, Pignatelli M, D'Amico F, Fiorillo C, Fresiello A, Sadile AG. Selective inhibition of neuronal nitric oxide synthesis reduces hyperactivity and increases non-selective attention in the Naples High-Excitability rat. *Behav Brain Res.* 2002; 130:127-32.
128. Bulut M, Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS, Yilmaz HR, Yuce M, Ekici G Malondialdehyde levels in adult attention deficit /hyperactivity disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 2007; baskıda.
129. Varol Tas F, Guvenir T, Tas G, Cakaloz B, Ormen M. Nitric oxide levels in disruptive behavioral disorder. *Neuropsychobiology.* 2006;53:176-80.
130. Yanik M, Erel O, Kati M. The relationship between potency of oxidative stress and severity of depression. *Acta Neuropsychiatrica.* 2004; 16: 200-3.
131. Andrezza AC, Noronha Frey B, Erdtmann B, Salvador M, Rombaldi F, Santin A, Gonçalves CA, Kapczinski F. DNA damage in bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2007; 153: 27-32.
132. Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, van Kammen DP. Effects of haloperidol on antioxidant defense system enzymes in schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 1998; 32: 385-91.
133. Khan MM, Evans DR, Gunna V, Scheffer RE, Parikh VV, Mahadik SP. Reduced erythrocyte membrane essential fatty acids and increased lipid peroxides in schizophrenia at the never-medicated first-episode of psychosis and after years of treatment with antipsychotics. *Schizophr Res.* 2002;58:1-10.
134. Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS, Bulbul F, Uz E, Yumru M The Course of Nitric Oxide and Superoxide Dismutase During Treatment of Bipolar Depressive Episode *Journal of Affective Disorders.* 2007; baskıda.
135. Obata T. Dopamine efflux by MPTP and hydroxyl radical generation, *J Neural Transm.* 2002; 109: 1159–1180.
136. Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *J Neurochem* 2006; 6: 1634–1658.

137. Savas HA, Herken H., Yürekli M, Uz E, Tutkun H, Zoroğlu SS, Özen M, Cengiz B, Akyol O. Possible role of nitric oxide and adrenomedullin in bipolar affective disorder. *Neuropsychobiology*. 2002; 45, 57-61.
138. Green WH. The treatment of attention deficit hyperactivity disorder with nonstimulant medications. *Child Adolesc Psychiatric Clin North Am*. 1995;4: 169-95.
139. Joshi K, Lad S, Kalea M Patwardhan B, Mahadik SP, Patni B, Chaudhary A, Bhavé S, Pandit A. Supplementation with flax oil and vitamin C improves the outcome of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2006; 74:17–21.
140. Trebatická J, Kopasová S, Hradecná Z, Cinovský K, Skodáček I, Suba J, Muchová J, Zitnanová I, Waczulíková I, Rohdewald P, Duracková Z. Treatment of ADHD with French maritime pine bark extract, Pycnogenol. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006;15: 329-35.
141. Andreazza AC, Frey BN, Valvassori SS, Zanotto C, Gomes KM, Comim CM, Cassini C, Stertz L, Ribeiro LC, Quevedo J, Kapczinski F, Berk M, Gonçalves CA. DNA damage in rats after treatment with methylphenidate. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007; 31: 1282-1288.

8. EKLER

Ek:1- Bilgilendirilmiş Olur Formu Örneği

T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIBBİ ETİK KURULU Gönüllülerin bilgilendirilmiş olur (rıza) formu

Araştırmanın konusu	:	Erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Hastalarında Oksidatif Metabolizmanın Özellikleri DEHB hastalarında oksidatif metabolitleri ile hastalık arasındaki ilişkinin
Araştırmanın amacı	:	araştırılması
Araştırmaya katılma süresi	:	1(Bir) ay
Araştırmaya katılacak yaklaşık gönüllü sayısı	:	60

Bu çalışmada erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu hastalarında oksidan-antioksidan maddelerin hastalıkla ilişkisini araştırmaktayız. Bu maddeleri ölçebilecek testlerimiz var. Bu testler için sizin kan örneğinize ihtiyacımız var. Bunun için kolunuzdaki antekübital ven dediğimiz damardan 10ml kan örneği alınacaktır. Bahsi geçen testler için sizden ücret talep edilmeyecektir. Bu işlemin size ve tedavinize herhangi bir zararı bulunmamaktadır.

Yukarıdaki, araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum. Bana, tanık huzurunda, aşağıda konusu belirtilen araştırmayla ilgili yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı ve katılmama hakkımın olduğunu, araştırma başladıktan sonra devam etmeyi istememe hakkına sahip olduğum gibi, kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, kendi rızam ile katılmayı kabul ediyorum.

GÖNÜLLÜ	
Adı Soyadı: Adresi:	Telefon : (0) Faks : (0)
Bilgi verebilecek kişi:	<i>İmza</i>
VELİ , VASİ VEYA VEKİL (18 yaşından küçük olanlar için)	
Adı Soyadı: Adresi:	Telefon : (0) Faks : (0)
Yakınlığı:	<i>İmza</i>
ARAŞTIRMACI	
Adı Soyadı: Adresi:	Telefon : (0) Faks : (0)
	<i>İmza</i>
GEREKTİĞİNDE GÖNÜLLÜ VEYA YAKINININ BİLGİ İÇİN BAŞVURABİLECEĞİ KİŞİ	
Adı Soyadı: Adresi:	Telefon : (0) Faks : (0)
TANIK	
Adı Soyadı: Görevi: Adresi:	Telefon : (0) Faks : (0)
	<i>İmza</i>

**EK-2:DSM-IV' E DAYALI
ERİŞKİN DEB/DEHB TANI VE DEĞERLENDİRME ENVANTERİ (TURGAY,
1995)**

Aşağıdaki cümleleri dikkatle okuyun ve **şu anki durumunuzu** en iyi ifade eden rakamı işaretleyin.

Hastanın Adı Soyadı:

Dosya No:

Tel:

NO:

1.BÖLÜM

Dikkat Eksikliği Bölümü

Sorun

Sorunun şiddeti ve sıklığı

	Hemen hiç	Biraz ya da bazen	Sıklıkla	Çok sık
1. Ayrıntılara dikkat etmekte zorluk ya da okul, iş ve diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yapma	0	1	2	3
2. Dikkat gerektiren görevler ya da işlerde dikkati sürdürme güçlüğü	0	1	2	3
3. Birisiyle yüzyüze konuşurken dinlemede güçlük çekme	0	1	2	3
4. Okul ödevlerini ya da iş yerinde verilen görevleri bitirmekte zorlanma, verilen yönergeleri izlemekte zorluk çekme (yönergeleri anlama güçlüğüne ya da inatlaşmaya bağlı değildir)	0	1	2	3
5. Görevleri ve etkinlikleri düzenleme/ organize etme güçlüğü	0	1	2	3
6. Uzun zihinsel çaba gerektiren işlerden kaçınma, bu işlerden hoşlanmama ya da bu işlere karşı isteksizlik	0	1	2	3
7. Görev ve etkinlikler için gereken eşyaları kaybetme (örneğin: oyuncak, okul ödevleri, kalem, kitap ya da araç gereç)	0	1	2	3
8. Dikkatin kolayca dağılması	0	1	2	3
9. Günlük etkinliklerde unutkanlık	0	1	2	3

Klinisyenin yanıtlayacağı bölüm

1.bölümde karşılanan kriter sayısı:

1. bölümden elde edilen DEHB puanı:

2. BÖLÜM

Aşırı hareketlilik /Dürtüsellik Bölümü

a) Aşırı hareketlilik

Sorun

Sorunun şiddeti ve sıklığı

1. El ve ayakların kıpır kıpır olması, oturduğu yerde duramama	0	1	2	3
2. Oturulması gereken durumlarda yerinden kalkma	0	1	2	3
3. Koşuştururup durma ya da huzursuzluk hissi	0	1	2	3
4. Boş zaman faaliyetlerini sessizce yapmakta güçlük	0	1	2	3
5. Sürekli hareket halinde olma ya da sanki motor takılıymış gibi hareket etme	0	1	2	3
6. Çok konuşma	0	1	2	3

b) Dürtüsellik

7. Sorulan soru tamamlanmadan yanıt verme	0	1	2	3
8. Sıra beklemekte zorluk çekme	0	1	2	3
9. Başkalarının işine karışma ya da konuşmalarını bölme	0	1	2	3

Klinisyenin yanıtlayacağı bölüm2.bölümde karşılanan kriter sayısı:

2. bölümden elde edilen DEHB puanı (Aşırı hareketlilik/dürtüsellik):

1. ve 2.bölümlerde karşılanan kriter sayısı:

1.ve 2.bölümlerde elde edilen toplam DEHB puanı:

3. BÖLÜM

DEB/DEHB ile ilişkili özellikler

Sorun	Sorunun şiddeti ve sıklığı			
	0	1	2	3
1. Hedeflerine ulaşamama ve başarısızlık hissi	0	1	2	3
2. Başlanan bir işi bitirememe ya da işe başlama güçlüğü	0	1	2	3
3. Aynı anda pek çok işle/projeyle uğraşma; bu işleri takipte ve tamamlamakta güçlük	0	1	2	3
4. Zamanı ve yeri uygun olmasa da aklına geleni o anda söyleme eğilimi	0	1	2	3
5. Sık sık büyük heyecanlar peşinde koşma	0	1	2	3
6. Sıkılmaya tahammül edememe	0	1	2	3
7. Önceden belirlenmiş yolları izlemekte zorluk, "uygun" prosedürü izleyememe	0	1	2	3
8. Sabırsızlık: engellenme eşiğinin düşük olması	0	1	2	3
9. Dürtüsellik: düşünmeden hareket etme	0	1	2	3
10. Güvensizlik hissi	0	1	2	3
11. Duygu durumunda sık görülen oynamalar	0	1	2	3
12. Sinirlilik	0	1	2	3
13. Düşük benlik değeri	0	1	2	3
14. Parmaklarla tempo tutma, ayak sallama ya da ayak vurma	0	1	2	3
15. Sık sık iş değiştirme	0	1	2	3
16. Strese karşı aşırı duyarlılık, intolerans	0	1	2	3
17. Zamanı ayarlamakta güçlük	0	1	2	3
18. Unutkanlık	0	1	2	3
19. Sözel saldırganlık	0	1	2	3
Sorun	Sorunun şiddeti ve sıklığı			
20. Fiziksel saldırganlık	0	1	2	3
21. Alkol kullanımı	0	1	2	3
22. Madde kullanımı	0	1	2	3
23. Yasal güçlük ve sorunlar	0	1	2	3
24. Çökkünlük (depresyon)	0	1	2	3
25. Kendine zarar verecek davranışlarda bulunma	0	1	2	3
26. Sebepsiz yere sinirli ve gergin olma (kaygı)	0	1	2	3
27. İşinden zevk alamama	0	1	2	3
28. Hayal kırıklığı ve cesaretsizlik hissi	0	1	2	3
29. Uzun süren mutsuzluk hali	0	1	2	3
30. Potansiyelinize ulaşamama	0	1	2	3

Klinisyenin yanıtlayacağı bölüm:

3.bölümde karşılanan kriter sayısı:

3. bölümden elde edilen DEHB puanı (Aşırı hareketlilik/dürtüsellik):

1. ve 2.bölümlerde karşılanan kriter sayısı+ 3. bölümdeki pozitif semptom sayısı:

1., 2.ve 3. bölümlerden elde edilen toplam DEHB puanı:

