



T.C.

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI A.D.**

**ÇOCUKLARDA DİKKAT EKSİKLİĞİ VE
HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU BELİRTİLERİ İLE
KAN KURŞUN VE
FENİLALANİN DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİ**

Dr. Erhan KIRLI

**ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Selda BÜLBÜL**

2011-KIRIKKALE



T.C.

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI A.D.**

**ÇOCUKLARDA DİKKAT EKSİKLİĞİ VE
HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU BELİRTİLERİ İLE
KAN KURŞUN VE
FENİLALANİN DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİ**

Dr. Erhan KIRLI

**ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Selda BÜLBÜL**

2011-KIRIKKALE

Uzmanlık öğrencisinin adı, soyadı: Dr. Erhan KIRLI

Çocuklarda Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Belirtileri ile Kan Kurşun ve Fenilalanin Düzeylerinin İlişkisi.

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesinde “Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi” çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıda belirtilen jüri üyeleri tarafından UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 21/03/2011

Prof. Dr. Selda BÜLBÜL
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Y. K. Yavuz GÜRER
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Üye

Yrd. Doç. Dr. Cihat ŞANLI
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Üye

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iv
KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER.....	vi
TABLolar	vii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
TANIMLAR.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu	3
2.2. Metabolik Değişiklikler ve Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu İlişkisi..	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. Çalışmanın Tipi.....	34
3.2. Çalışmanın Planı	34
3.3. Çalışmanın Hipotezi.....	34
3.4. Çalışmanın Amacı.....	34
3.5. Çalışma Grubunun Seçimi	36
3.6.DSM-IV Turgay Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları Değerlendirme Ölçeği	37
3.7. Klinik Uygulamalar ve Laboratuvar Çalışmaları	38
3.8. Çalışma Grubunun İzlemi	40
3.9. İstatistiksel Analizler.....	40
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	71
7. KAYNAKLAR	75
EKLER.....	90

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimimde ve tezimin hazırlanma sürecinde desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen, görüşlerinden her zaman yararlandığım, çalışma azmini kendime örnek aldığım hocam Prof. Dr. Selda Bülbül'e, bilgileri ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, yetişmemde büyük emekleri olan değerli hocalarım Prof. Dr. Didem Aliefendioğlu'na, Prof. Dr. Cüneyt Ensari'ye, Doç. Dr. Fulya Demirçeken'e, Doç. Dr. Yavuz Gürer'e, Yrd. Doç. Dr. Cihat Şanlı'ya, Yrd. Doç. Dr. Meryem Albayrak'a ve tezimi hazırlamaya başladığım ilk günden itibaren "Psikiyatri Danışmanı" kimliği ile yanımda olan Doç. Dr. Cihat Kağan Gürkan'a içten teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte zevkle çalıştığım asistan arkadaşlarıma, bu süreç içerisinde desteklerini her an hissettiğim eşim Zeliha'ya ve oğlum Akif'e içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Erhan KIRLI

Mart 2011

KISALTMALAR

ATP	: Adenozin trifosfat
DEHB	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DST	: Deksametazon supresyon testi
FKÜ	: Fenilketonüri
GTP	: Guanozin trifosfat
HFA	: Hiperfenilalaninemi
LD	: Letal doz
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NOS	: Nitrik oksit sentaz
PAH	: Fenilalanin hidroksilaz
Pb	: Kurşun
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
Phe	: Fenilalanin
SED	: Sosyoekonomik düzey
SEDD	: Sosyoekonomik düzeyi düşük
SEDY	: Sosyoekonomik düzeyi yüksek
SSS	: Santral sinir sistemi
TD	: Toksik doz
TH	: Tirozin hidroksilaz
TPH	: Triptofan hidroksilaz
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

- Şekil 2.1.** Esansiyel ve toksik eser metaller için doz-yanıt eğrisi
- Şekil 2.2.** L-fenilalaninin kimyasal yapısı
- Şekil 2.3.** Piteridin ve piterin yapıları
- Şekil 2.4.** Doğal (6R)-[veya 6(L)]-L-eritro-tetrahidrobiyopiterin ve doğal olmayan (6S)-L-eritro-tetrahidrobiyopiterin yapıları
- Şekil 2.5.** Tetrahidrobiyopiterin ve piteridin gereksinimi olan aromatik amino asit hidroksilaz sentez yollarının ilişkileri
- Şekil 3.1.** Tez çalışmasının zaman çizelgesi
- Şekil 4.1.** Araştırma grubunun cinsiyete göre dağılımı

TABLULAR

- Tablo 2.1.** DSM-IV’te DEHB tanı ölçütleri
- Tablo 2.2.** Elemental kurşunun ip enjeksiyonu ve diyetteki günlük miktarına göre memelilerdeki görelî toksisitesi
- Tablo 2.3.** Türkiye’de kurşunla ilgili yapılmış çalışmalar ve sonuçları
- Tablo 2.4.** Çocuklarda ve Erişkinlerde Kurşunun Sağlığa Etkileri ve Etkinin Görülmeye Başladığı En Düşük Kan Kurşun Düzeyleri
- Tablo 2.5.** Normal plazma ($\mu\text{mol/L}$), idrar (nmol/mmol kreatinin) ve beyin-omurilik sıvısı ($\mu\text{mol/L}$) fenilalanin düzeyleri
- Tablo 3.1.** Biyokimyasal değerlerin referans aralıkları
- Tablo 4.1.** Araştırma grubunun sosyoeekonomik düzeye göre okullardaki dağılımı
- Tablo 4.2.** Araştırma grubunun okuduğu sınıflara göre dağılımı
- Tablo 4.3.** Araştırma grubunun sosyodemografik değişkenlere göre dağılımı
- Tablo 4.4.** Araştırma grubunun okul başarılarına göre dağılımı
- Tablo 4.5.** Araştırma grubunun anne doğurganlık özellikleri ve evde yaşayan kişi sayısına göre değerlendirilmesi
- Tablo 4.6.** Araştırma grubunun büyüme ve beslenme durumu
- Tablo 4.7.** Araştırma grubunun dikkat eksikliği, hiperaktivite/dürtüsellik alt ölçeği ve ölçek toplam puanlarına ait merkezi eğilim ve dağılım parametreleri
- Tablo 4.8.** Olgu ve kontrol gruplarının dikkat eksikliği, hiperaktivite/dürtüsellik alt ölçeği ve ölçek toplam puanlarının karşılaştırılması
- Tablo 4.9.** Olgu grubundaki erkek ve kızların dikkat eksikliği, hiperaktivite/dürtüsellik alt ölçeği ve ölçek toplam puanlarının karşılaştırılması
- Tablo 4.10.** Araştırma grubunun sigara içilme özelliklerine göre dağılımı
- Tablo 4.11.** Araştırma grubunun yaşadığı çevreye ait özelliklerine göre dağılımı
- Tablo 4.12.** Araştırma grubunun hematolojik ve biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması

- Tablo 4.13.** Araştırma grubunun kurşun, fenilalanin, tirozin ve fenilalanin/tirozin değerlerinin karşılaştırılması.
- Tablo 4.14.** alışma grubunun metabolik değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 4.15.** Dikkat eksikliği ve Hiperaktivite/Dürtüsellik şiddeti ile araştırma parametrelerinin ilişkisinin değerlendirilmesi

ÖZET

Kırlı E. Çocuklarda Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu belirtileri ile Kan Kurşun ve Kan Fenil alanin Düzeyi İlişkisi, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2011.

Çocuklarda, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun (DEHB) genetik faktörler, diyet, sosyal/fiziksel çevre etkileşiminin bir sonucu olarak ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. Çevresel faktörler arasında kurşunun DEHB’de önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmanın amacı, DEHB belirtileri ile kan kurşun düzeyi arasındaki ilişkiyi ve bu ilişkide fenilalanin metabolizmasının bir rolü olup olmadığını araştırmaktır.

Araştırma grubunu sosyoekonomik düzeyi düşük (SEDD) okullardan 694 (358’ü erkek, 336 ‘i kız) ve sosyoekonomik düzeyi yüksek (SEDY) okullardan 719 (371’ü erkek, 348 ‘i kız) olmak üzere toplam 1413 öğrenci oluşturmuştur. İlköğretim okullarının ilk 5 sınıfındaki bu öğrencilere DSM-IV Turgay Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları Değerlendirme Ölçeği uygulanmıştır. Olgu grubuna DEHB saptanan 55 çocuk ve kontrol grubuna DEHB olguları ile yaş, cinsiyet ve sosyoekonomik düzey açısından eşleştirilmiş 55 çocuk dahil edilmiştir. Bu çocukların, kan hemoglobini, kortizol, amilaz, kurşun, fenilalanin, tirozin düzeyleri ölçülmüş; ve fenilalanin/tirozin oranı hesaplanmıştır.

Olgu grubunda bulunan çocukların kan kurşun düzeyi ($4.00 \pm 1.93 \mu\text{g/dL}$) ve kanda fenilalanin/tirozin oran (0.91 ± 0.37) ortalamaları, kontrol grubundaki çocukların kan kurşun düzeyi ($3.11 \pm 1.99 \mu\text{g/dL}$) ve kanda fenilalanin/tirozin oran (0.75 ± 0.32) ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (sırasıyla $p=0.019$ ve $p=0.018$). Olgu ve kontrol gruplarının fenilalanin (77.24 ± 32.01 ’e $66.11 \pm 34.55 \mu\text{mol/L}$) ve tirozin (89.80 ± 54.66 ’e $91.89 \pm 90.95 \mu\text{mol/dL}$) düzeyi ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.082$ ve $p=0.924$).

Kan kurşun düzeyi ile dikkat eksikliği alt ölçeği puanları arasında pozitif zayıf ilişki ($r=0.431$, $p<0.001$); kan kurşun düzeyi ile hiperaktivite/dürtüsellik alt ölçeği puanları ($r=0.384$, $p<0.001$) arasında pozitif zayıf ilişki vardı. Fenilalanin/tirozin oranı ile dikkat eksikliği alt ölçeği puanları arasında pozitif çok

zayıf ilişki ($r=0.245$, $p=0.010$); fenilalanin/tirozin oranı ile hiperaktivite/dürtüsellik alt ölçeği puanları arasında pozitif zayıf ilişki ($r=0.267$, $p=0.005$) vardı. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite/dürtüsellik alt ölçekleri puanları ile fenilalanin ve tirozin düzeyleri arasında anlamlı ilişki yoktu.

Çalışmamızda, DEHB olgularının kan kurşun düzeyinin eşleştirilmiş kontrollerden daha yüksek olduğunu ve kan kurşun düzeyi ile dikkat eksikliği ve hiperaktivite/dürtüsellik alt ölçeği puanları arasında pozitif ilişki olduğunu bulduk. Bu bulgularımız, önceki çalışmalarda da elde edilen benzer sonuçları desteklemektedir. Ancak, kurşun maruziyeti ve kan kurşun düzeyi için bir eşik değer belirlemek, kurşunun çocukların zihinsel gelişimine olumsuz etkisini önlememizi sağlamaz. Bu nedenle, çocukların kurşun maruziyeti bir çevre sağlığı sorunu olarak ele alınmalı ve kurşun maruziyetine neden olan çevresel risk faktörleri azaltılmaya çalışılmalıdır.

Bizim sonuçlarımız, dikkat eksikliği ve hiperaktivite/dürtüsellik alt ölçeği ile fenilalanin ve tirozin düzeyleri arasında anlamlı ilişki olmadığını; fenilalanin/tirozin oranı ile dikkat eksikliği ve hiperaktivite/dürtüsellik alt ölçeği puanları arasında zayıf ilişki olduğunu göstermiştir. Hiperfenilalaninemi olgularının izleminde kullanılan fenilalanin/tirozin oranının DEHB belirtileri ile ilişkisi, kurşun maruziyeti ile DEHB arasındaki ilişkide fenilalanin metabolizmasının rolü olabileceğini telkin etmektedir.

Anahtar Sözcükler: dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, kurşun, fenilalanin, tirozin.

ABSTRACT

Kırlı E. Relationships Between Symptoms of Attention Deficit and Hyperactivity Disorder and Blood Levels of Lead and Phenylalanine in children. Kirikkale University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics. Thesis of Speciality, Kirikkale, 2011.

It is suggested that “Attention Deficit and Hyperactivity Disorder” (ADHD) occurs from interactions between genetic factors, diet and social/physical environment. Lead has an important role among environmental factors for ADHD.

The aims of the study were to determine association between ADHD symptoms and blood lead level and to examine whether phenylalanine metabolism has a role in this association.

The study group consisted of 1413 children, 694 (358 male, 336 female) of which from low socioeconomic strata (SES) and 719 (371 male, 348 female) of which from high socioeconomic strata (HES). The DSM-IV Based child and adolescent behavior rating scale was administered to the children attending to any of first five class of primary school. Fifty five cases and 55 matched controls for age, gender and socioeconomic strata were enrolled to case and control groups, respectively. In the children, hemoglobin, cortisol, amylase, blood lead, phenylalanine, tyrosine levels were measured and phenylalanine/tyrosine ratios were calculated.

Compared with control subjects, blood lead level ($4.00\pm 1.93\mu\text{g/dL}$) and phenylalanine/tyrosine ratio (0.91 ± 0.37) means of cases were significantly higher than blood lead level ($3.11\pm 1.99\mu\text{g/dL}$) and phenylalanine/tyrosine ratio (0.75 ± 0.32) means of controls ($p=0.019$ and $p=0.018$, respectively). There were no significant difference between phenylalanine (77.24 ± 32.01 vs. $66.11\pm 34.55\mu\text{mol/L}$) and tyrosine (89.80 ± 54.66 vs. $91.89\pm 90.95\mu\text{mol/dL}$) of case and control groups ($p=0.082$ and $p=0.924$, respectively).

There were weak and positive correlations between blood lead level and scores of attention deficit ($r=0.431$, $p<0.001$) and hyperactivity/impulsivity ($r=0.384$, $p<0.001$) subscales. There was very weak and positive correlation between phenylalanine/tyrosine ratio and score of attention deficit subscale ($r=0.245$, $p=0.010$). There was a weak and positive correlation between phenylalanine/tyrosine

ratio and score of hyperactivity/impulsivity subscale ($r=0.267$, $p=0.005$). There was no correlation between scores of attention deficit or hyperactivity/impulsivity subscales and levels of phenylalanine or tyrosine.

In our study, we found that blood lead levels of ADHD cases were significantly higher than those of matched controls and there were positive correlations between blood lead level and scores of attention deficit and hyperactivity/impulsivity subscales. These findings support a similar finding from previous studies. However, to determine any cut off level for lead exposure and blood lead level are not resulted in prevention of negative effects of lead on mental development of children. So, lead exposure to children must be handled as a public health problem and environmental risk factors that cause lead exposure, must be tried to reduce.

Our results showed that there was no correlation between scores of attention deficit or hyperactivity/impulsivity subscales and levels of phenylalanine or tyrosine; and there was a weak and positive correlation between phenylalanine/tyrosine ratio and score of hyperactivity/impulsivity subscale. Because symptoms of ADHD is associated with phenylalanine/tyrosine ratio which is used for follow-up of individuals diagnosed with hyperphenylalaninemia, it is suggested that phenylalanine metabolism may have a role in relationship between lead exposure and ADHD.

Key Words: attention deficit and hyperactivity disorder, lead, phenylalanine, tyrosine.

TANIMLAR

Fenilketonüri:

Fenilketonüri, Norveçli doktor Ivar Asbjørn Følling tarafından tanımlanan (1), 'fenilalanin hidroksilaz' enziminin ya da kofaktörü tetrahidrobiopterinin yetersiz çalışması sonucunda besinsel proteinlerin yapısında yer alan fenilalanin adlı aminoasidin tirozine çevrilememesi, fenilalanin ve türevlerinin (fenilketon-fenilamin) vücutta birikmesi ile ortaya çıkman otozomal resesif bir bozukluktur (2).

Duygudurum Bozukluğu:

Duygudurum bozukluğu kişinin genel duygudurumundaki bir bozulma, dış şartlara ve durumlara göre uygunsuz bir duygudurum halidir. Amerikan Psikiyatri Birliği'nin 4. Ruhsal Bozukluklar Tanı ve İstatistiksel El kitabına göre (DSM-IV); 2 ana duygudurum bozukluğu tanımlanmıştır (3):

1. Major depresif bozukluk

Bu bozukluk, ilgi kaybı, yaşamdan geriye çekilme, enerji kaybı, bitkin ve yorgun hissetme, Suçluluk duyguları, Uyku ve iştahta Bozulma, Etkinliklerden zevk alamama, İntihar düşünceleri ile kendini gösterir (3).

2. Bipolar bozukluk

Kişinin, depresif eğilimlerin yoğun yaşandığı dönemlerle, taşkınlık, coşkunculuk olarak tanımlanabilecek mani dönemleri yaşadığı bir psikiyatrik bozukluktur (3).

Komorbid Bozukluklar:

Herhangi bir bozukluğa eşlik eden diğer bozukluklar komorbid bozukluk olarak adlandırılır.

Vijilans Bozukluğu:

Dikkatsizlik sorunu olan çocukların bir kısmında altta yatan bir uyanıklığı (vigilans) devam ettirme problemi mevcuttur. Bu uyanıklık (vigilans) bozukluğu Weinberg Sendromu olarak adlandırılır ve motor huzursuzluk (kıpırdanma, esneme ve gerinme, konuşkanlık) ile kendini gösteren uyanıklık ve tetikte olma durumunu sürdürmede zorluk ve yorgunluk yakınmaları ile karakterizedir (4).

Anksiyete Bozukluğu:

Anksiyete bozukluğu ya da kaygı bozukluğu kişinin işlevselliğini olumsuz yönde etkileyen çeşitli korku veya kaygı yaşantılarına verilen genel, kapsamlı bir addır (5).

Obsesif Kompulsif Bozukluk:

Obsesif-Kompulsif Bozukluk (OKB)'un temel belirtilerini obsesyonlar ve kompülsiyonlar oluşturmaktadır. Obsesyonlar, kişide anksiyeteye neden olan yineleyici ve ısrarcı düşünce, dürtü ve imgeleri tanımlarlar. Kompülsiyonlar ise obsesyonlara yanıt olarak veya belirli kurallar çerçevesinde kişinin gerçekleştirmek zorunda olduğunu hissettiği, davranışsal ya da zihinsel eylemler olarak tanımlanabilir. Bu, düşünsel süreçler ve yaşantılar işlevselliği olumsuz yönde ve belirgin derecede etkilemeye beşaldığında bu durumun bozukluk olduğundan söz edilir (3).

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), nörodavranışsal, gelişimsel bir bozukluktur. Esas olarak, dikkat sorunları ve hiperaktivite ile kendini gösterir (6).

DEHB, küresel olarak çocukların % 3-5'ini (7), okul çağındaki çocukların da yaklaşık % 2-16'sını etkileyen bir bozukluktur (8). Çocuklukta DEHB tanısı alan çocukların % 30-50'sinin belirtileri erişkinlik döneminde de devam eder (9, 10).

DEHB'nin genetik faktörler (11), diyet (12) ve sosyal/fiziksel çevrenin (13, 14) etkileşiminin bir sonucu olarak ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. DEHB belirtilerindeki çeşitliliğin çevresel faktörler ile açıklanabildiği bildirilmiştir (14). Bunlarda gebelik sırasında alkol ve tütün ürünleriyle karşılaşma ve yaşamın erken döneminde kurşuna maruziyet önemli çevresel faktörler olarak sayılabilir (15). Benzinin oktanını en ucuz şekilde yükseltmek amacıyla kullanılan kurşun özellikle araç sayısının çok yüksek olduğu büyük kentlerde çevre kirliliğine neden olmaktadır. Benzin dışında diğer önemli kurşun kaynakları olarak kurşunla kontamine olmuş hava, toz-toprak, boyalar, su ve gıdalar sayılabilir (16).

Sürekli gelişim süreci içinde olan sinir sistemlerinden dolayı çocuklar, kurşun zehirlenmesine yetişkinlerden çok daha duyarlıdır (17). Yaşamın ilk iki yılı, santral sinir sisteminde kurşunun olumsuz etkilerine karşı duyarlılığın yüksek olduğu bir yaşam dönemidir. En yüksek duyarlılık iki yaş civarındadır (18).

Çocuklarda subklinik kurşun düzeylerinde bile çeşitli nörolojik hasarlar gelişebilir (19). Kurşun maruziyeti sonucu noradrenalin ve dopamin transmitterlerinin konsantrasyonunda değişiklikler oluşur ve kolin asetiltransferaz aktivitesinde etkilenme söz konusudur (18, 20).

Fenilketonüri (FKÜ) terimi, basit kimyasal yöntemlerle idrarda fenilketonların kolay saptanabileceği, fenilalanin hidroksilaz (PAH) enzimi eksikliğinin ağır şekilleri için kullanılmaktadır (21). Amino asit metabolizmasının en yaygın doğumsal hastalıklarından biri olan FKÜ'de (22), fenilalaninin vücutta birikimi ağır motor ve mental gerilik ile kendisini gösterir (23, 24). Hiperaktivite ve davranış bozukluğu, hastalığın patognomonik bulgularından biridir (25).

Fenilalanin hidroksilaz enzimi, fenilalaninin tirozine hidroksilasyonunu katalize eden bir enzimdir (26). Tetrahidrobipyoterin, piteridin gereksinimi olan

PAH için esansiyel bir kofaktördür (27). Kurşun, fenilalanini yıkan fenilalanin hidroksilaz enziminin kofaktörü olan tetrahidrobiopteridin metabolizmasında değişiklik yapar (28, 29). Bu etkileşim nedeniyle kurşuna maruz kalan çocuklarda hiperaktivite ve diğer davranış bozuklukları beklenebilir.

Kurşun düzeyi yüksek olan çocuklarda fenilalanin metabolizması bozulduğu için dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik ve hiperaktivite belirtilerinin şiddeti ile serum kurşun ve fenilalanin düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğu düşünülebilir.

Bu çalışmada, “DSM-IV Turgay Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları Değerlendirme Ölçeği”nden yüksek puan alan çocukların kan kurşun ve fenilalanin düzeyleri arasındaki ilişkinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dikkat Eksiliği Hiperaktivite Bozukluğu

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), nörodavranışsal, gelişimsel bir bozukluktur. Esas olarak, dikkat sorunları ve hiperaktivite ile kendisini gösterir (6).

Sir Alexander Crichton “*An Inquiry Into the Nature and Origin of Mental Derangement*” (*Zihinsel Düzensizliğin Doğası ve Kaynağı Üzerine Bir Sorgulama*) adlı kitabında (1798), zihinsel huzursuzluğu tanımlamıştır (30). DEHB'nin belirtilerini tanımlayan terminolojinin kullanımı zaman içinde aşağıdaki gibi değişiklik göstermiştir: “minimal beyin hasarı”, “minimal beyin işlev bozukluğu” (31), “öğrenme/davranış bozuklukları” ve “hiperaktivite”. DSM-II’de (1968), çocukluğun hiperkinetik reaksiyonu, DSM-II’de, dikkat eksikliği bozukluğu (hiperaktivite var veya yok) ve 1987 yılında da DSM-III-R’de DEHB’ ye dönüştürülmüştür (32).

2.1.2. Epidemiyoloji

DEHB, küresel olarak çocukların % 3-5’ini etkileyen (7), okul çağındaki çocukların ise yaklaşık % 2-16’sında saptanan bir bozukluktur (8).

DEHB, erkek çocuklarında kız çocuklarından 2-4 kat sık görülmektedir (33, 34). Bu sonuçlar, öğretmenlerin öznel eğilimlerine de bağlanmaktadır (35). DEHB tedavisinde, bazı ilaç bileşimleri, davranış değişiklikleri, yaşam tarzı değişiklikleri önerilmektedir. DEHB belirtilerini diğer bozuklukların belirtilerinden ayırt etmek güç olduğu için DEHB olgularına yanlış tanı koyma olasılığı yüksektir (36).

2.1.3. Tanı ve Sınıflama

DEHB'nin tanı ve tedavisi yetmişli yıllardan beri tartışmalıdır. Klinisyenler, öğretmenler, politikacılar, ebeveynler ve basın-yayın organlarının dahil olduğu tartışmalar, bu bozukluğun gerçekten var olup olmadığı, nedenleri ve tedavisinde stimülan ilaçların kullanımı konuları üzerinedir. Bilimsel arenada sıklıkla tanı ve tedavisi tartışılan bu bozukluk sağlık hizmeti verenlerin çoğu tarafından gerçek bir bozukluk olarak kabul edilmektedir. Amerikan Tıp Birliği'nin (American Medical Association), 1998 yılında DEHB tanı ölçütlerini belirlemek amacıyla yaptığı büyük

ölçekli araştırmanın sonuçlarına dayanarak, bu bozukluğun tanısı yüksek güvenilirlikle konabilir duruma gelmiştir (37).

DEHB, gelişme esnasında dürtü kontrolünün gecikmesi gibi belirli özelliklerle kendini gösteren gelişimsel bir bozukluktur. Prefrontal korteksin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile incelenmeleri, bu gelişimsel gecikmenin 3-5 yaşları arasında olduğunu düşündürmektedir. Bu gecikmeler bozukluğa neden olmakla birlikte, DEHB bir nörolojik hastalık olarak kabul edilmemektedir (11). DEHB, karşı olma-karşı gelme, davranım bozukluğu ve antisosyal bozukluk gibi psikiyatrik bozukluklar arasında bir yıkıcı davranış bozukluğu olarak sınıflanmaktadır (38). Bazende, DEHB toplumda genelde normal olarak bulunan bir veya daha fazla davranışsal özellikle ortaya çıkabilir (11).

2.1.3.1. Alt tipleri

DEHB'nin üç alt tipi vardır: (3)

- Hiperaktivite-impulsivite baskın
 - ✓ Çoğu belirti (altı veya daha fazla) hiperaktivite-impulsivite kategorisindedir.
 - ✓ Belirli bir dereceye kadar dikkatsizlik bulunmakla birlikte, dikkatsizlikle ilgili belirtilerin sayısı altıdan azdır.
- Dikkatsizlik baskın
 - ✓ Çoğu belirti (altı veya daha fazla) dikkatsizlik kategorisindedir. Belirli bir dereceye kadar hiperaktivite-impulsivite bulunmakla birlikte, hiperaktivite-impulsivite ile ilgili belirtilerin sayısı altıdan azdır.
 - ✓ Bu alt tipe giren çocuklar, diğer çocuklarla daha nadir olarak sorun yaşarlar. Sessizce oturur, ancak yaptıkları işe dikkatlerini veremezler. Bu çocukların tanısı atlanabilir.
- Kombine hiperaktif-impulsif ve dikkatsiz
 - ✓ Hiperaktivite-impulsivite ve dikkatsizlik kategorilerinden en az altı adet belirti vardır.
 - ✓ Çoğu çocukta kombine tip DEHB görülür.

Hipotiroidizm, anemi, kurşun zehirlenmesi, kronik hastalıklar, işitme veya görme bozuklukları, madde kullanımı gibi tıbbi durumlar ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır (39).

DEHB problem çözme, planlama, diğerlerinin eylemlerini anlama ve dürtü kontrolü ile ilgili beyin bölümlerini etkileyebilir (40).

Amerikan Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Akademisi'ne (The American Academy of Child Adolescent Psychiatry=AAAP) göre, bir çocuğa DEHB tanısı koyarken aşağıdaki kriterlerin bulunması gerekir: (40)

- Davranışlar yedi yaşından önce başlar.
- Davranışlar en az altı ay boyunca devam etmelidir.
- Belirtiler, çocuğun aşağıdaki yaşam alanlarından en az ikisinde gerçek bir sorun oluşturmaktadır:
 - ✓ sınıfta,
 - ✓ oyunda,
 - ✓ evde,
 - ✓ toplulukta veya
 - ✓ sosyal ortamda.

Çocuk sadece oyun alanında veya sadece sınıfta çok aktifse, bu durum DEHB ile bağlantılı olmayabilir. Okul yaşantısı ve arkadaşlık ilişkileri bozuk olmayan çocukta DEHB belirtileri saptansa bile DEHB tanısı konmaz (40).

Çocuğun davranışları DEHB ölçütleri ile uyumlu olsa bile, ayırıcı tanının dikkatli bir şekilde yapılması gerekir. Birçok durum ve koşul DEHB'yi andıran davranışları tetikleyebilir. Örneğin, aşağıdakilerden herhangi birini yaşarken çocuk DEHB belirtileri gösterebilir:

- Ailede ölüm veya boşanma, ebeveynlerden birinin işini kaybetmesi veya diğer ani bir değişiklik
- Tanı konmamış nöbetler
- Geçici işitme sorunlarına neden olan kulak enfeksiyonları
- Öğrenme güçlüğüne bağlı okul sorunları
- Anksiyete veya depresyon (40)
- Yetersiz veya kalitesiz uyku
- İstismar

2.1.3.2. DEHB tanısı için kullanılan ölçekler

DEHB tanısında temel teşkil edecek ölçeklerden biri de, DSM-IV'te yer alan DEHB tanı ölçütleridir (**Tablo 2.1**). DEHB tanı ve tedavisinin izleminde en yararlı

olduğu düşünölenlerin başında gelen DSM-IV belirti listesi DEHB (18 madde) tanı kriterinden oluşan bir ölçek olup belirtinin; “**yok (0), biraz (1), fazla (2), çok fazla (3)**” şeklinde puanlanması esasına dayanır. Ülkemizde kullanılan şekli ise “DSM-IV Turgay Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları Değerlendirme Ölçeği” olup, bu ölçek Prof. Dr. Atilla Turgay tarafından geliştirilmiştir (41), Türkçe geçerlilik- güvenirliliği Doç. Dr. Eyüp Sabri Ercan ve arkadaşları (42) tarafından yapılmıştır (**EK I**).

2.1.3.3. Belirti ve Bulgular

Dikkatsizlik, hiperaktivite ve impulsivite DEHB'nin anahtar davranış alanlarıdır. DEHB belirtilerinin normal sınırlarını tanımlamak ve belirtilerin klinik açıdan tedavi gerektirip gerektirmediğine karar vermek güçtür (36). DEHB tanısı koyarken, belirtilerin iki farklı alanda en az altı ay boyunca yaşlıtlarından belirgin ölçüde şiddetli olmasına dikkat edilmelidir.

Çocuklarda DEHB belirti kategorilerine göre 3 ayrı DEHB sınıfı oluşur:

- Dikkatsizlik baskın
- Hiperaktivite-impulsivite baskın
- Kombine hiperaktif-impulsif ve dikkatsiz

Dikkatsizlik baskın tip belirtileri: (43)

- Dikkatin kolay dağılması, ayrıntıları kaçırma, bir şeyleri unutma, sık sık bir etkinlikten diğerine kayma
- Bir şeye odaklanma süresinin kısalığı
- Bir etkinlikten kolayca (birkaç dakika içinde) sıkılma
- Bir eylemin organizasyonu veya tamamlanması sırasında dikkati odaklamakta, yeni şeyler öğrenmede güçlük; ev ödevlerini tamamlamakla ilgili sorunlar; görev ve aktiviteleri tamamlamak gerekli nesnelere (kalem, oyuncak vb.) kaybetme
- Dinlemiyormuş gibi görünme
- Gündüz rüyaları, kafasının kolayca karışması ve yavaş hareket etme

Tablo 2.1. DSM-IV'te DEHB tanı ölçütleri (44).

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

(1) Aşağıdaki **dikkatsizlik** semptomlarından altısı (ya da daha fazlası) en az altı ay süreyle uyumsuzluk doğurucu ve gelişim düzeyiyle uyumsuz bir derecede sürmüştür:

Dikkatsizlik

- a. Çoğu zaman dikkatini ayrıntılara veremez ya da okul ödevlerinde, işlerinde ya da diğer etkinliklerinde dikkatsizce hatalar yapar.
- b. Çoğu zaman üzerine aldığı görevlerde ya da oynadığı oyunlarda dikkati dağılır.
- c. Doğrudan kendisiyle konuşulduğunda çoğu zaman dinlemiyormuş gibi görünür.
- d. Çoğu zaman yönergeleri izleyemez 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 görevleri ve etkinlikleri düzenlemede zorluk çeker.
- f. Çoğu zaman sürekli zihinsel çaba gerektiren görevlerden kaçınır, bunları sevmez ya da bunlarda yer almada isteksizdir.
- g. Çoğu zaman üzerine aldığı görevler ya da etkinlikler için gerekli olan şeyleri kaybeder (örneğin; oyuncaklar, okul ödevleri, kalemler, kitaplar ya da araç gereçler).
- h. Çoğu zaman dikkati dış uyaranlarla kolaylıkla dağılır.
- i. Günlük etkinliklerinde çoğu zaman unutkanır.

(2) Aşağıdaki **hiperaktivite-dürtüsellik** semptomlarından altısı (ya da daha fazlası) en az altı ay süreyle uyumsuzluk doğurucu ve gelişim düzeyine aykırı bir derecede sürmüştür:

Hiperaktivite

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

Dürtüsellik

- g. Çoğu zaman sorulan soru tamamlanmadan önce cevabı yapıttırır.
- h. Çoğu zaman sırasını bekleme güclüğü vardır.
- i. Çoğu zaman başkalarının sözünü keser ya da yaptıklarının arasına girer (örneğin; başkalarının oyunlarına ya da konuşmalarına burnunu sokar).

B. Bozulmaya yol açmış olan bazı hiperaktif-dürtüsel semptomlar ya da dikkatsizlik semptomları yedi yaşından önce de vardır.

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

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

E. Bu semptomlar 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; duygudurum bozukluğu, anksiyete bozukluğu, dissosiyatif bozukluk ya da kişilik bozukluğu).

Alt tipler ise şöyle tanımlanmaktadır:

Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu-bileşik tip: Son altı ay boyunca hem A1 hem de A2 tanı ölçütleri karşılanmıştır.

Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu-dikkatsizliğin ön planda olduğu tip: Son altı ay boyunca A1 tanı ölçütü karşılanmış ancak A2 tanı ölçütü karşılanmamıştır.

Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu-hiperaktivite ve dürtüsellüğün ön planda olduğu tip: Son altı ay boyunca A2 tanı ölçütü karşılanmış ancak A1 tanı ölçütü karşılanmamıştır.

- Bilgi işleme güçlüğü
- Yönergeleri izlemekte başarısızlık

Hiperaktivite-impulsivite baskın tip belirtileri: (43)

- Durmaksızın konuşma
- Oturduğu yerde duramama
- Her şeye dokunma, her şeyin çevresinde koşurma
- Akşam yemeği, okul ve masal saatinde yerinde oturamama
- Sürekli hareketlilik
- Sakin görev ve etkinlikleri yapmakta güçlük

ve aşağıdaki göstergeler birincil olarak impulsivite kapsamındadır: (43)

- Sabırsız olmak
- Uygunsuz yorumları ağızdan kaçırmak, duygularını saklamaksızın göstermek ve sonuçlarını düşünmeksizin eylemde bulunmak
- İsteddiği şeyleri veya oyunda sırasını beklemekte güçlük

Çoğu kişide bu belirtilerin bazıları görülür, ancak kişinin işlevselliğini etkilemeyecek düzeydedir. Farklı kültürel bağlamlarda bile çekirdek belirtiler tutarlılık gösterir (45).

2.1.4. Komorbid Durumlar

Depresyon ve anksiyete gibi diğer bozukluklar DEHB'ye eşlik edebilir. Böyle kombinasyonlar, tanı ve tedaviyi oldukça belirgin şekilde karmaşıktır. Akademik çalışmalar ve araştırmalar, DEHB'de depresyon prevalansının, çocuğun yaşı arttıkça, arttığını göstermektedir. Kız çocuklarında erkek çocuklarından daha yüksek oranda görülmektedir. DEHB'nin alt tiplerinde depresyonun prevalansı değişkenlik gösterir. DEHB duygudurum bozukluğu ile komplike olduğunda, duygudurum bozukluğunu öncelikle tedavi etmek önemlidir ama, çocuğun ebeveynlerinde DEHB varsa öncelikle DEHB tedavi edilmelidir. Çünkü, tedaviye yanıt daha hızlı olarak ortaya çıkmaktadır (46). DEHB'si olan çocuklarda karşılaşılan sorunlar, dikkatsizlik ve hiperaktif davranışla sınırlı değildir. DEHB tanısı alan çocukların sadece 1/3'ünde yalnız başına DEHB bulunur. Birlikte bulunan birçok rahatsızlık için ayrı tedavi planları uygulanmalıdır. Bu durumlardan bazıları şunlardır:

- ✓ Karşı olma karşı gelme bozukluğu (% 35) ve davranım bozukluğu, inatçılık agresyon, sık öfke patlamaları, yalan söyleme ve çalma ile karakterizedir. Hiperaktivite ve bu komorbit bozuklukların yaklaşık yarısında erişkin dönemde antisosyal kişilik bozukluğu gelişir (47).
- ✓ 120 sınırdaki kişilik bozukluğu olgusu ile yapılan bir çalışmada bu olguların % 70'inde DEHB saptanmıştır (48).
- ✓ Primer vijilans bozukluğu, dikkatsizlik, konsantrasyon güçlüğü ve uyanıklıkla ilgili sorunlarla karakterizedir. Primer vijilans bozukluğu tanısı alan çocuklar, yerinde duramayan sık esneyen ve gergin olan çocuklardır. Uyanık ve aktif kalabilmek için hiperaktif olma eğilimindedirler.
- ✓ Duygudurum bozuklukları. Kombine alt tip DEHB tanısı alan erkek çocuklarında, duygudurum bozukluklarından etkilenmenin daha olası olduğu gösterilmiştir (49).
- ✓ Bipolar bozukluk. DEHB tanısı alan çocukların % 25 kadarında bipolar bozukluk vardır. Bu iki tanının birlikte görüldüğü çocuklarda, daha sık agresyon ve davranış problemleri gözlenir.
- ✓ Anksiyete bozuklukları. DEHB'nin dikkatsizlik alt tipi tanısını alan kız çocuklarında anksiyete bozuklukları daha sıktır (49).
- ✓ Obsesif kompulsif bozukluk. Obsesif kompulsif bozukluğun, DEHB ile genetik açıdan ortak yönleri olduğu ve birçok özelliği paylaştıkları ileri sürülmektedir.

2.1.5. Etiyoloji

DEHB'nin özgül bir etiyolojik nedeni bulunamamıştır (50). Ancak, DEHB'nin ortaya çıkışına birçok faktör katkıda bulunmaktadır. Bu faktörler, genetik, diyet, sosyal faktörler ve fiziksel çevredir.

2.1.5.1. Genetik

İkizlerle yapılan çalışmalar bu bozuklukta kalıtımın rolünün önemine vurgu yapmaktadır ki, bütün olguların yaklaşık % 75'inde genetiğin önemli olduğu gösterilmiştir (11).

Araştırmacılar DEHB olgularının büyük çoğunluğunda çeşitli genlerin kombinasyonunun katkısı olduğunu düşünmektedirler. Bu genlerin birçoğu dopamin taşıyıcılarını etkilemektedir. Aday genler α_{2A} adrenerjik reseptör, dopamin taşıyıcısı,

dopamin reseptör D2/D3 (51), dopamin beta-hidroksilaz monoamin oksidaz A, katekolamin-metil transferaz, serotonin transporter promoter (SLC6A4), 5HT_{2A} reseptörü, 5HT_{1B} reseptörü (52), DAT1 geninin 10 tekrarlı alleli (53), DRD4 geninin yedi tekrarlı alleli (53) ve dopamin beta hidroksilaz genidir (DBH TaqI) (54). Bu genlerin tümü DEHB oluşumunda rol oynuyor olabilir. Ancak, günümüze kadar DEHB oluşumunda katkısı ön planda olan bir gen saptanmamıştır (55).

2.1.5.2. Çevresel faktörler

Çalışmalar hiperaktif-dürtüsel-dikkatsizlik davranışı veya DEHB belirtilerindeki çeşitliliğin yaklaşık % 9-20'sinin çevresel faktörlere bağlanabileceğini ileri sürmektedir (14). Gebelik sırasında alkol ve sigara yanma ürünlerine maruziyet ve yaşamın erken döneminde kurşuna maruziyet önemli çevresel faktörlerdir (15). DEHB ile sigara içme arasındaki ilişkinin nedeni fetüsün *in utero* hipoksisine bağlanabilir. DEHB'si olan kadınlarda sigara kullanımı daha siktir (56). Yani, DEHB'nin güçlü genetik bileşeni DEHB'li çocuk doğurma olasılığını da arttırmaktadır (57). Gebelik esnasında, doğumda ve erken çocukluk dönemindeki enfeksiyonların DEHB gelişim riskindeki artış ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Kızamık, varisella, kızamıkçık ve enterovirüs 71 virüsleri ve streptococcal bakteriyel enfeksiyon DEHB riskindeki artış ile bağlantılı olabilir (58, 59).

Yakın zamanda yapılan bazı meyve ve sebzelerde kullanılan organofosfat insektisiti olan klorprifoz ile ilgili bir çalışmada, bu maddenin öğrenme hızı, azalmış fiziksel koordinasyon ve çocuklarda ki davranışsal problemlerle özellikle de DEHB ile ilişkili olduğu saptanmıştır (60). 2010 yılında yapılan bir çalışmada pestisit maruziyetinin çocuklardaki DEHB riskinde artışla güçlü bir ilişki gösterdiği bildirilmiştir. 8-15 yaşları arasındaki 1100 çocuğun idrarında organofosfat rezidülerinin düzeylerini analiz eden bir çalışmada, organofosfat pestisitlerinin yıkım ürünleri olarak bilinen dialkylfosfat düzeyleri yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda bu grupta DEHB insidansı da yüksektir. Çalışmanın bulguları bir bütün olarak değerlendirildiğinde, pestisit rezidülerinin idrar konsantrasyonundaki her 10 kat artış ile DEHB gelişim olasılığında % 35 artış olduğu belirlenmiştir. Bu etki, maruziyetin düşük düzeyli ucunda bile saptanmıştır (61).

Kurşun ve DEHB arasındaki ilişki, metnin daha sonraki bir bölümünde değerlendirilmiştir.

2.1.5.3. Diyet etkisi

Birleşik Krallık'ta yapılan bir çalışmada, yapay gıda boyaları, koruyucu sodyum benzoat ile hiperaktivite arasında bir bağlantı olduğu saptanmıştır (12). Bu çalışmanın ardından Birleşik Krallık'ta yiyecek üreticilerine "Southampton altılısı" (E110, E104, E122, E129, E102) olarak bilinen gıda boyaları içeren yiyeceklerin üzerinde uyarı etiketleri bulundurulması zorunluluğu getirilmiştir (12).

2.1.5.4. DEHB ve sosyal nedenler

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), DEHB tanısının bireysel psikopatolojiden daha çok aile işlev bozukluğunun ve eğitimin veya eğitim sistemindeki sorunların bir göstergesi olabileceğini öne sürmüştür. Diğer araştırmacılar, bakım verenlerle ilişkilerin dikkat ve öz düzenleyici beceriler üzerine belirgin etkisi olduğuna inanmaktadırlar. Bir başka çalışmada, evlat edinilen çocukların büyük çoğunluğunda DEHB'yi çok belirgin şekilde andıran belirtiler gözlenmiştir (13). Araştırmacılar, fiziksel şiddet ve duygusal kötüye kullanıma maruz kalan çocuklarda DEHB'ye özgü davranış örüntüsü olduğunu bildirmektedirler (11). Ayrıca, kompleks travma sonrası stres bozukluğunun DEHB'dekine benzer dikkat sorunlarına neden olabileceği ileri sürülmüştür (62).

2.1.6. Patofizyoloji

DEHB'nin patofizyolojisi açık değildir. İleri sürülen birçok kuram vardır. DEHB'si olan çocuklarla ilgili araştırmalar genel olarak beyin hacminin azaldığını göstermektedir. Ancak, sol prefrontal korteks hacminde oransal olarak daha büyük bir azalma bildirilmiştir. Bu bulgular DEHB'ye ait dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik gibi çekirdek özelliklerin frontal lob işlev bozukluğunu yansıtabileceğini düşündürmektedir. Ancak, diğer beyin bölgeleri özellikle serebellum da etkilenmektedir (63). DEHB'de, bağlantılı dört frontostriatal bölgenin rolü olduğu bildirilmiştir: lateral prefrontal korteks, dorsal anterior singulat korteks, kaudat nukleus ve putamen (64).

Bir çalışmada, DEHB'si olan okul çocuklarında ortalama üç yıl boyunca belirli beyin bölgelerindeki gelişmede gecikme gözlenmiştir. En belirgin gecikme frontal kortekste ve temporal lobdadır. Bu bölgelerin kontrol becerisinden ve odaklanmış düşünmeden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Tersine, DEHB olgularındaki motor korteksin normalden daha hızlı olgunlaştığı görülmüştür.

Stimülan ilaçların santral sinir sistemindeki (SSS) büyüme faktörlerini etkilemesi de dikkat çekicidir (65).

“Single photon emission computed tomography” (SPECT) taramalarında DEHB’si olan olgularda, striatumda kan akımının azaldığı (düşük nöral aktiviteyi gösterir) (66) ve dopamin taşıyıcılarının konsantrasyonlarının anlamlı yükseklik gösterdiği (67, 68) bulunmuştur. Dopamin taşıyıcılarının değerlendirildiği diğer bir çalışmada, DEHB’de dopamin taşıyıcı düzeylerinden daha çok dopaminin kendisinin rolünün olduğu ileri sürülmüştür. DEHB olgularında dopamin düzeylerinin daha düşük olduğu (hipodopaminerji) belirlenmiştir (69).

Zametkin ve arkadaşları tarafından 1990 yılında yapılan PET tarama çalışmasında, çocukluğundan itibaren hiperaktif olan, ilaç tedavisi almamış erişkinlerdeki glikoz metabolizmasının % 8 daha düşük olduğu bulunmuştur (70). Daha sonraki çalışmalar, kronik stimülan tedavisinin global glikoz metabolizması üzerine çok küçük bir etkisi olduğunu göstermiştir. DEHB’si olan kız çocuklarının, beyindeki altı özgül bölgede glikoz metabolizmasında belirgin farklılıklar saptanmıştır. Frontal lobun özgül bir bölgesinde saptanan farklılıkların semptom şiddetiyle istatistiksel olarak ilişkili olduğu bulunmuştur (71, 72). Ancak Zametkin ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmanın sonuçlarının diğer araştırmacılar tarafından tekrar benzerliği gösterilememiştir (73, 74).

2.1.7. Tedavi

Tedavide davranış modifikasyonları, yaşam tarzı değişiklikleri, danışmanlık ve ilaç seçenekleri ile bu öğelerin kombinasyonları kullanılmaktadır.

2.1.7.1. Davranışsal girişimler

Ebeveyn eğitiminin kısa süreli yararları olduğu gösterilmiştir (75). Aile terapisi, DEHB tedavisinde sık olarak kullanılmamaktadır (76). Ancak, DEHB’si olan çocukların ebeveynlerinin daha sık olarak boşandıkları dikkate alındığında, aile terapisi yararlı olabilir. DEHB’si olan çocukların ailelerinin baş etme stratejilerini geliştirmek, bilgi kaynakları sunmak amacı ile çeşitli kurumsal girişimlerde de bulunmaktadır.

2.1.7.2. İlaç tedavisi

Stimülanlar, DEHB tedavisinde en sık kullanılan ilaç grubudur (77, 78). Bu tedaviler sırasında, amfetamin bağımlılığı açısından dikkatli olunmalıdır. Stimülanlar

dopamin ve norepinefrinin ekstrasellüler konsantrasyonlarını yükseltmek amacı ile kullanılır. Teröpatik yarar lokus seroleus ve prefrontal korteksteki nonadrenerjik etkilere ve nükleus akumbensdeki dopaminerjik etkilere bağlıdır (79).

Antipsikotikler, dopamin reseptör blokajı yolu ile etki gösterirler. Psikolojik ödül sisteminin sorumlu olan dopamin işlevlerinin bloke edilmesi dikkatli bir yaklaşım gerektirir. Bu nörotransmitterlerin aşırı düzeyde bloke edilmesi, disforiye ve ardından intihar düşüncelerine, ilaç veya madde kullanımına neden olabilir (80).

2.2. Metabolik Değişiklikler ve Dikkat Eksiliği Hiperaktivite Bozukluğu İlişkisi

2.2.1. Hemoglobin ve Dikkat Eksiliği Hiperaktivite Bozukluğu İlişkisi

Beyin demir homeostazisi, beynin normal işlevi için gereklidir. Demir konsantrasyonunda azalma, kortikal liflerin iletiminde, serotonerjik ve dopaminerjik sistemlerde ve miyelin oluşumunda değişikliklere neden olur (81-83).

DEHB'si olan çocuklarda, belirtilerin şiddeti ile ilişkili belirgin derecede düşük ferritin düzeyleri saptanmıştır (84). Demir, dopamin sentezinde tirozin hidroksilaz enziminin de kofaktörüdür ve demir eksikliği dopaminin reseptör yoğunluğunda ve aktivitesinde değişikliğe neden olabilir (84-86). Demir desteğinin, dikkat eksikliği olan çocukların nörofizyolojik ölçümleri üzerine olumlu etkiler sağladığı ve demir eksikliği olan çocuklarda dikkati düzelttiği ileri sürülmektedir (87).

Ancak, diğer çalışmalar, demir eksikliğinin, DEHB patofizyolojisinde herhangi bir rolü olmadığını ve düşük ferritin düzeylerinin DEHB'ye özgü belirtilerle ilişkili olmadığını düşündürmektedir (88, 89). Örneğin, metilfenidat tedavisi ile izlenen DEHB olguları, metilfenidat tedavisi almamış DEHB olguları ve DEHB tanısı olmayan kontrollerin katıldığı bir çalışmada, bu üç grubun hemoglobin düzeyleri arasında fark olmadığı saptanmıştır (90).

2.2.2. Kortizol, Amilaz ve Dikkat Eksiliği Hiperaktivite Bozukluğu İlişkisi

McCarthy ve arkadaşları (2011) tarafından 4-10 yaş aralığındaki çocukların dahil edildiği çalışmada, DEHB grubunun tükürük bazal kortizol düzeylerinin DEHB olmayanlardan daha yüksek olduğu; ancak, bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı bulunmuştur. Aynı çalışmada, dış kliniğinde değerlendirilen DEHB olgularının tükürük kortizol düzeyleri, hem intravenöz kateter uygulamasından önce hem de uygulamadan 20-30 dakika sonra DEHB olmayan olguların kortizol düzeylerinden daha düşük bulunmuştur (91).

α_2 -adrenerjik agonistler, DEHB'nin belirtilerini kontrol altına almak amacıyla kullanılmıştır (92, 93). DEHB'deki dikkat sorunları adrenerjik aktivasyonla da ilişkilendirilmektedir (α_2 -adrenerjik reseptörler yoluyla) (94). Kortizol düzeyinde artış, stresle indüklenen noradrenalin salınması ve α_1 -adrenerjik reseptör aktivasyonu ile ilişkilendirilmektedir (95). Kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH) içeren hücrelerin yüzeyindeki α_1 -adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu kortizol düzeylerinde artışa neden olur (96). Sonuç olarak, α_1 -adrenerjik reseptör aktivasyonu, hem kortizol düzeylerinde artışla hem de dikkatte bozulma ile ilişkilidir. DEHB olgularının (6-16 yaş/yıl) bir dizi zeka testi ile değerlendirildiği bir çalışmada, olguların test öncesi ve sonrasındaki kortizol düzeyleri arasında fark saptanmamış olmakla birlikte, yüksek tükürük kortizol düzeyine sahip olguların yanıt sürelerinin daha uzun olduğu ve yanıt sürelerindeki değişkenliğin daha fazla olduğu saptanmıştır (97).

Kaneko ve arkadaşları (1993), DEHB'si olan 30 çocukta diüurnal varyasyonu ve deksametazon supresyon testine (DST) yanıtı değerlendirmişler ve olguların % 43'ünde normal diüurnal tükürük kortizol ritmi ve % 47'sinde normal DST yanıtı olduğunu bulmuşlardır (98). Ayrıca, bu çalışmada, anormal diüurnal tükürük kortizol ritmi ve anormal DST yanıtı ile hiperaktivite arasında ilişki olduğu belirlenmiştir (98). Diğer bir çalışmada, kortizol salgılanması ile agresif davranış arasında negatif bir ilişki olmadığı bulunmuştur (99).

Tükürükteki alfa amilazın sempatik sistem aktivasyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir (100). Tükürükteki alfa amilaz ve adrenerjik aktivite (kan basıncı ve nabız ile kendini gösterir) psikolojik stresle indüklenmektedir. Tükürük amilazının sempatik aktivitenin bir göstergesi olarak kullanılması olanaklıdır (101). DEHB

olgularında, sempatik sistemde uyarılma yetersizliği ve parasempatik sistemde aşırı uyarılma vardır (102). Stresle artan kortizol düzeyi ile amilaz sentezi arasındaki pozitif ilişkiye dayanarak (103), stres altındaki DEHB olgularında kontrollerden daha yüksek düzeyde serum amilaz artışı beklenebilir.

2.2.3. Kurşun ve Dikkat Eksiliği Hiperaktivite Bozukluğu İlişkisi

Doğada az miktarda ancak yaygın olarak bulunan Kurşun (Pb); sağlamlığı, ucuzluğu ve kolay işlenebilirliği nedeniyle insanlığın kullanım alanına giren ilk madenlerden birisi olmuştur. 4500 yıl önce gümüşten kurşunu ayırmayı öğrenen insanoğlu ilk defa gümüş madenlerinde kurşun çıkarmaya başlamıştır (104). Çatal Höyük'teki Hitit kazılarında milattan önce 6500 yılına ait kurşun bilyeler insanın kurşunla tanışıklığının en eski kanıtlarındandır. Bilindiği gibi Mısır'da ve Babilin Asma Bahçeleri'nde su yatakları ve su destekleri kurşundan yapılmıştır. Milattan önce 1700 yıllarında, başta Çin mutfak malzemelerinde ve porselenlerde olmak üzere, kurşunla sırlama işlemi başlatılmıştır (105). Eski zamanlarda kurşunla zehirlenmelerinin başlıca nedenleri kurşunun ilaç, kozmetik, gıda katkısı, tatlandırıcı, şarap stabilizatörü, boya ve yapı malzemesi olarak kullanılmasıydı. Tıpta kullanımı ile ilgili verilere ise milattan önce 1000 yıllarına ilişkin Hindu kaynaklı Ayurveda yazıtlarında rastlanılmıştır. Kurşun oksit ve kurşun sülfid, makyaj malzemesi olarak pudra, rimel ve sürme yapımında kullanılmıştır. Yunanlılar, binalarını kurşun içeren boyalarla boyarken, Romalılar sıvı maddeleri saklamada, mutfak malzemelerinde ve suyun taşınmasında kurşunu tercih etmişlerdir (106). 1920 yılından itibaren benzine aracın motorunun ömrünü uzatmak, aşınmasını önlemek amacıyla kurşun tetraetil katılmaya başlanmıştır (16).

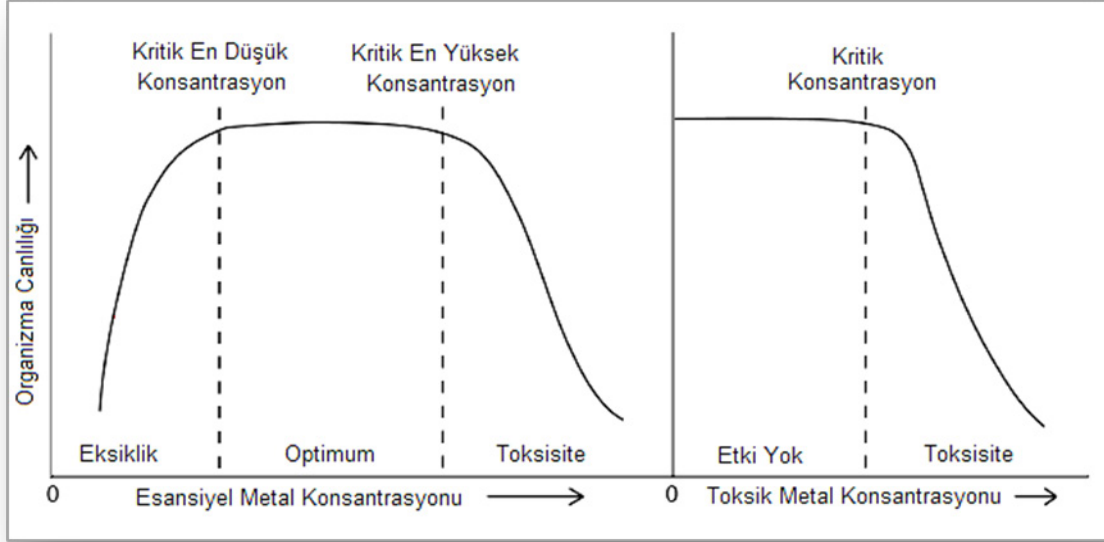
Kurşun zehirlenmesinin klinik belirtilerini ilk olarak milattan önce ikinci yüzyılda Yunanlı bir şair ve hekim olan Nikander anlatmıştır (107). Bu konudaki ilk bilimsel yayınlardan birisinde Tanquerel des Planches 1839'da 1207 işçide kurşun koliğini ve kurşunla ilgili iş kollarını tanımlamıştır (107), Paul ise 1860'ta kurşunun üreme fonksiyonlarına etkisini ve konjenital kurşun zehirlenmesini bildirmiştir (107).

İlk kez 1892 yılında, Avustralyalı göz doktoru Gibson ve arkadaşları tarafından duvar ve parmaklıklardaki boyadan kurşunun tırnaklara bulaşması ve tırnak yeme, parmak emme sonucu vücuda girmesi ile çocuklarda kurşun zehirlenmesi meydana geldiği gösterilmiştir (105).

Çocukluk çağı kurşun zehirlenmesinin 1960'lı yıllarda boya dışında hava, su ve toprak kirlenmesinden de gelişebileceği anlaşılmış ve bu alanlarda epidemiyolojik saha çalışmaları başlatılmıştır. 1967-1970 yılları arasında ABD'de yapılan toplum taramalarında, kentlerde yaşayan ve yaşları 1-4 yıl arasında değişen çocukların % 25-40'ının kan kurşun düzeyleri 40 µg/dl'nin üzerinde bulunmuştur. Bu nedenle ABD Sağlık Bakanlığı bütçesinin dörtte birini çocukların taranması ve çeşitli önlemlerin alınması için ayırmıştır (16). Yetmişli yıllardan itibaren de gelişmiş ülkelerde tanıdan çok koruma yöntemleri ön plana çıkmıştır.

Metaller dünya kabuğunda, atmosfer ve hidrosferde bulunmaktadır ve dünya kabuğunun % 1'inden azını oluşturmaktadır (108). Kurşun gibi metaller eser miktarda da olsa çevrede bulunmaktadır. Fosil kaynaklı yakıtlar, metalurjik endüstri alanları, piller, boyalar, madencilik ve tıbbi kullanım alanları çevredeki eser metallerin kaynaklarıdır (108-110). Dünya üzerinde yaşayan insan sayısı arttıkça, enerji ve doğal kaynak (petrol, ağır metaller ve ürünleri) gereksinimi ve tüketimi de artacaktır. Bu tüketim artışı ile gelecekte, çevredeki toksik ve eser elementlerin prevalansının artmasının da kaçınılmaz olacağı düşünülebilir.

Toksikolojinin babası olarak anılan Theoprastus Bombastus von Hohenheim, 16. yüzyılda “Her şey zehirdir, zehirsiz hiçbir şey yoktur. Bir şeyin zehir olmasına neden olan tek şey dozdur.” demiştir (111). Yani, bazı elementler bedenimiz için gerekli olmakla birlikte, belli bir konsantrasyonun üzerinde toksik olabilir. Organizmanın işlevlerinin bozulmaması için, organizmadaki metallerin optimum konsantrasyonlarda olması gerekir. Bir biyolojik sürecin yolunda gitmesi ile kesintiye uğraması arasında hassas bir denge vardır. Bu nedenle, çoğu organizmada essansiyel metallerin alınması ve uzaklaştırılması sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir. Organizmanın yaşamı için gerekli olmayan eser metaller, toksisitenin olduğu kritik konsantrasyona ulaşamadıysa organizmada hastalık oluşturmaksızın bulunabilir (**Şekil 1.1**).



Şekil 2.1. Esansiyel ve toksik eser metaller için doz-yanıt eğrisi.

Eser metallerin toksik etkilere neden olan miktarı, metalin fiziksel ve kimyasal özelliklerine ve biyolojik ligandlara ve süreçlere ulaşabilirliğine bağlıdır. Sağlıkla ilişkili olarak kullanılan birkaç parametre vardır. Bunlar, söz edilen etkiye neden olabilen günlük maksimum dozları tanımlamaktadır: (112, 113)

- Toksik doz (TD_{50}), test edilen hayvan popülasyonunun % 50'sinde toksik etkilere neden olan dozdur.
- Letal doz (LD_{50}) test edilen hayvan popülasyonunun % 50'sinde ölüme neden olan dozdur.

Bu değerler, metalin özelliklerine, organizmanın türüne ve uygulama yoluna göre değişkenlik göstermektedir. TD_{50} ve LD_{50} , farelerde ve sıçanlarda test edilerek saptanan dozlar, insandaki kritik dozların tahmini için sadece yol gösterici olabilir (113). Aynı etkiyi oluşturmak amacıyla, inhalasyon yoluyla, intraperitoneal (ip) veya intravenöz (iv) yolla uygulama sırasında gereken dozlar, oral yolla uygulama sırasında gerekenden çok daha küçüktür. Tablo 2.2'de kurşunun intraperitoneal enjeksiyonu ve diyetdeki günlük miktarına göre toksisite durumu gösterilmektedir.

Tablo 2.2. Elemental kurşunun ip enjeksiyonu ve diyetdeki günlük miktarına göre memelilerdeki görel toksisitesi.

	LD_{50} (ip)-memelilerde (mg/kg beden ağırlığı)	Diyetteki doz (mg/gün); insan	
		Toksik	Letal
Kurşun	70	1	10000

2.2.3.1. Kurşunun Kimyasal Özellikleri

Kurşun (Pb), atom numarası: 82, rölatif atom ağırlığı: 207.19, özgül ağırlığı: 11.34 olan kolay işlenebilen, ergime derecesinin düşüklüğü (327.5 derece) nedeniyle iş yaşamında çok yaygın kullanılan ağır bir metaldir.

İnorganik kurşun bileşikleri; saf metal olarak levha, borular, tel, kablolar ve yapı kaplamalarında; alaşım olarak ise akümülatör vb. yapımında kullanılır. Bileşikleri kurşun monoksit (PbO=mürdesenk), kırmızı kurşun (Pb₃O₄, kurşun tetraoksit=sülyen), beyaz kurşun (PbCO₃, kurşun karbonat=üstübeç), kurşun silikat (PbSiO₃), kurşun sülfür (PbS) ve kurşun kromat (PbCrO₄) tır.

Organik kurşun bileşikleri; başlıca benzine katılan tetraetil ve tetrametil kurşun ve plastik yapımında kullanılan kurşun stearattır. Özel kokulu, renksiz sıvı maddeler olan organik kurşun bileşiklerinin kaynama noktaları çok düşük olduğundan (kurşun tetraetil 200 derece, kurşun tetrametil 100 derece) kolaylıkla buharlaşırlar ve uçuculuklarının diğer petrol komponentlerinden daha fazla olması nedeni ile ilave edildiği yakıtın da uçuculuğunu arttıırırlar (114).

Elektriksel yükü ve iyonik yarıçapı nedeniyle kurşun (Pb⁺⁺), biyolojik süreçlerdeki Ca⁺⁺ ve Zn⁺⁺ gibi esansiyel dikatyonları taklit eder. Örneğin, Pb⁺⁺ santral sinir sisteminde Ca⁺⁺'u taklit ederek kalsiyum bağımlı kanallardan geçer. Protein kinaz C izozimlerindeki esansiyel kalsiyum katyonları ile yer değiştirebilir. Kurşun, çinko parmaklarındaki (zinc fingers) çinko bağlanma bölgesi için çinko ile yarışır ve proteinin konformasyonunu değiştirerek DNA'ya bağlanma kapasitesini bozar (115-117).

2.2.3.2. Kurşun Metabolizması

Emilim

Kurşunun vücuda girmesi ve biyolojik etkilerinin ortaya çıkması başlıca kan akımını, kapiller geçirgenlik, organ ve dokulara taşınma, aktif bağlanma bölgelerinin sayısı ve bunların reseptörlerine bağlıdır. İnorganik kurşun bileşikleri vücuda solunum ve sindirim yolu ile, organik kurşun bileşikleri ise solunum, sindirim ve deri yoluyla alınır.

Araştırmalar, yerden 1.5 m'ye varan yüksekliklerdeki havada daha yüksek hava tabakalarına göre en az 2 kat yoğunlukta kurşun bulunduğunu belirlemiş olup, çocukların erişkinlere oranla havadaki kurşundan daha çok etkilendikleri düşünülmüştür (118). Solunumla alınan kurşunun üst solunum yollarında kalan bir

bölümü siliyer aktivite ile dışarı atılırken, kalan miktarı da yutularak bağırsaktan emilmektedir. Alt solunum yollarına ise çapı genelde $10\ \mu\text{m}$ 'den küçük partiküller ulaşmakta, bunun da çoğu akciğerlerden emilmektedir. Çalışmalar, genel olarak solunum yoluyla alınan kurşunun % 30-50'sinin emildiğini, alt solunum yollarına ulaşan kurşunun da % 95'ten fazlasının kan ve lenf dolaşımına katıldığını göstermiştir. Kurşunun sindirim yoluyla dolaşıma geçmesi genç erişkinlerde başlıca yiyecek ve içeceklerle; süt ve oyun çocuklarında ise ağıza toz, toprak ve boya parçalarının alınmasıyla gerçekleşir. Çocuklarda yapılan çalışmalar da, bağırsaktan kurşun emiliminin erişkinlere oranla yüksek olduğunu, alınan kurşunun % 50'sinin emildiğini göstermiştir (105).

Dağılım

Solunum ve sindirim sisteminden kana geçen kurşun dakikalar içerisinde eritrositler, yumuşak doku ve kemiklerde birikerek kandan uzaklaştırılır. Vücuda giren kurşunun % 95'i mineral dokuya (kemik ve dişler), % 5'lik kısmı kan ve yumuşak dokuya dağılır. Kurşunun kandaki yarılanma ömrü yaklaşık 25 gün, yumuşak dokuda 20-30 gün, beyinde 1 yıl ve kemikte 1-20 yıl arası değişmektedir (119). Kurşun, plazma ile eritrositler arasında bir denge içinde bulunur. Kan dolaşımından emilen kurşunun büyük kısmı eritrositlere bağlı olarak bulunur ve serbest bölümü beyin, karaciğer, böbrek, deri ve kaslara dağılır. Kan kurşun düzeyi $100\ \mu\text{g/dL}$ olduğunda plazmadaki kurşun % 1'den daha azdır. Plazma kurşunu plazma proteinine bağlı fraksiyon ve diffüze plazma kurşunu olmak üzere iki farklı şekilde bulunur. Diffüze olabilen plazma kurşunu vücut kurşun yükünün metabolik aktivite ekseninde yer alır (18, 120).

Atılım

Sindirim sisteminden emilmeyen kurşun dışkıyla atılır. Kurşunun vücuttan esas atılım yolu böbrekler olup, daha az miktarda feçes, tükürük, saç ve tırnak ile atılır (18, 120). Gulson ve arkadaşları (1998), laktasyon süresince süttten ve diğer vücut sıvılarından da kurşun atılımının olduğunu bildirmişlerdir (121).

2.2.3.3. Kurşunun Kullanım Alanları

Yumuşak ve kolay biçimlendirilir olması nedeniyle sanayide geniş bir kullanım alanına sahiptir (18, 120, 122, 123). Kurşun, inşaat sektöründe inşaat ve tesisat malzemelerinin yapımında, ses ve vibrasyonu azaltmada, radyoaktiviteden

korunmada, asit ve neme dayanıklı boru ve kabloların kaplanmasında sık olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, başta akümülatör ve otomobil olmak üzere çeşitli makine ve araçların üretiminde, mermi çekirdeği ve silah üretiminde de sıkça kullanılır. Bunların yanı sıra, telefon kablolarının kaplanmasında, ambalaj malzemelerinin imalatında, boya ve plastiklerde renk verici olarak, konserve kutularının lehimlenmesinde, seramiklere sertlik ve parlaklık vermek için, kozmetik (krem, fondoten gibi), bronz, pirinç ve diğer mücevherlerin yapımında kullanılmaktadır. Diğer kullanım alanları ise; su depolarının iç yüzeyinin kaplanması, X ışınından korunma, lehim ve av saçması yapımıdır (124).

2.2.3.4. Kurşunun Yayıldığı Kaynaklar

Bilindiği üzere, çevre kirliliğinin en önemli nedenlerinden biri kurşunlu benzin kullanımınıdır. Benzinin oktanını en ucuz şekilde yükseltmek amacıyla, 1920'lerden itibaren benzine kurşun katılmaya başlanmış ve günümüze kadar egzoz kaynaklı 30 milyon ton kurşun çevreye yayılmıştır (16). Benzin dışında diğer önemli kurşun kaynakları şöyle sıralanabilir; kurşunla kontamine olmuş hava, toz-toprak, boyalar, su ve gıdalar.

2.2.3.5. Kurşunun Klinik Önemi

Kan kurşun düzeylerinin biyolojik açıdan anlamlı kabul edilebilecek kesme noktası halen saptanamamıştır. Bazı çalışmalarda, çocukların çoğunun kan kurşun düzeyi 10 µg/dL'nin altında bulunmuşken (125-127), bazı çalışmalarda 1-2 µg/dL kadar düşük bulunmuştur (128, 129). Genel kanı, kan kurşun düzeyinin 1 µg/dL'den daha düşük olması gerektiği tahmin edilmektedir (130).

Ülkemizde çocuklarda asemptomatik kurşun zehirlenmesi prevalansını araştıran çalışmalar bulunmaktadır. Vural ve Güvendik tarafından (131) 1987'de Ankara'da yaşayan çocukların katıldığı çalışmada ortalama kan kurşun düzeyi 19.35 µg/dl, Bostancı ve arkadaşlarının (132) 1995 yılında Ankara içi ve köylerinde göbek kordonunda kurşun düzeyi saptanmasına yönelik çalışmada 15.5 µg/dl ve Can ve arkadaşlarının (133) 1997 yılında Tekirdağ merkezde yaptığı çalışmada 29.6 µg/dl, Yapıcı ve arkadaşlarının (134) 1999 yılında Silivri'de yaptıkları çalışmada 23.4 µg/dl olarak bulunmuştur.

Ülkemizde kan kurşun düzeyleri ile ilgili yapılan çalışmalar; Hızel ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptıkları çalışmada oluşturdukları tablo referans alınarak (135) ve diğer çalışmalar da eklenerek Tablo 2.3 te verilmiştir.

Tablo 2.3. Türkiye’de kurşunla ilgili yapılmış çalışmalar ve sonuçları (135-138).

Araştırmacı (Yıl)	Yaş Grubu	Olgu sayısı	Yer	Kurşun düzeyi (µg/dL)
Vural (1982)*	Erişkin	430	Ankara Merkez	16.5
		39	Gölbaşı	10.5
Güray (1986)*	Erişkin	307	İstanbul Merkez	13
		30	Kemerburgaz	1.3
Vural (1987)*	2-14 yaş	56	Ankara	19.35
Güvendik (1989)*	Erişkin	73	Mersin	7.2
Kocabıyık (1993)*	Trafik polisi	59	İzmir	25
Taneli (1993)*	11-14 yaş	25	İzmir Merkez	31.5
	11-14 yaş	25	Banliyö	15.2
Bostancı (1994)*	Göbek kordonu	153	Ankara Merkez	15.5
			Ankara Köyleri	9.4
Göker (1995)*	6 ay-6 yaş	201	İstanbul	5.5
Bilgen (1996)*	Göbek kordu	145	İstanbul	8.7
Can (1997)*	1-6 yaş	158	Tekirdağ	29.6
Yapıcı (1999)*	6 ay-6 yaş	178	Silivri	23.4
Özmert (2003)*	İlkokul 1. ve 2. sınıf öğrencileri	118	Ankara merkez	3.8
Yapıcı (2002)*	6 ay-6 yaş	236	Yatağan	36.2
Şanlı (2002)*	7-16 yaş	533	Kırıkkale	2.54
Kismet (2003)*	11-16 yaş	587	Ankara	3.7
Sevinç (2004)**	11-17 yaş	60/40†	Şanlıurfa	27.8/18.1
Kara (2004)***	Erişkin	21	Diyarbakır	27.8
Mazıcıoğlu (2008)****	Erişkin	52	Kayseri	71.3

* Şanlı C, Hızal S, Albayrak M. Kurşun ve Çocuk Sağlığı. Sted Dergisi 2005; 4: 70-74

** Sevinç E ve ark.. Oto Tamir Atölyelerinde Çalışan 60 Olgu ve 40 Sağlıklı Kontrol. Harran Üni. Tıp. Fak. Dergisi 2004; 4: 33-38

*** Kara İH. Sağlıklı Bireylerde Sigara İçiciliği, Cinsiyet ve Şehirde Yaşamın Kan Kurşun Düzeylerine Etkisi. Dicle Tıp Dergisi 2004; 3: 37-41

**** Mazıcıoğlu MM ve ark.. Endüstriyel Kurşun Maruziyeti. Erciyes Tıp Dergisi 2008; 3: 150-157

Kurşun önemli bir enzim inhibitörüdür. Klinik önemi ise, kan hücreleri ve sinir sistemi üzerine olan kronik etkileridir. Akut zehirlenme esas olarak gastrointestinal toksisite şeklindedir, fakat çocuklarda ensefalopati ile de sonuçlanabilir (139).

Çocuklarda ve erişkinlerde kurşunun sağlığa bazı etkileri ile etkinin görülmeye başladığı en düşük kan kurşun düzeyleri Tablo 2.4’te verilmiştir.

2.2.3.6. Sinir sistemi

Kan kurşun düzeyi erişkinlerde 80-100 µg/dL, çocuklarda ise 100-120 µg/dL’nin üzerine çıktıktan sonra kurşun ensefalopatisi görülebilir. Kan-beyin bariyerindeki endotel hücreleri ile beyine geçiş olur. Yüksek konsantrasyonda kurşun nefropati, nöropati, kafa içi basınç artışı, konvülsiyon ve ölüme yol açabilmektedir (17). Akut kurşun ensefalopatisinde beyinde peteşiyel tarzda kanamalarla birlikte ödem vardır. Beyin omurilik sıvısında basınç ve protein içeriğinde artış görülebilir.

Tablo 2.4. Çocuklarda ve Erişkinlerde Kurşunun Sağlığa Etkileri ve Etkinin Görülmeye Başladığı En Düşük Kan Kurşun Düzeyleri.

	Etkinin Görülmeye Başladığı Kan Kurşun Düzeyi(µg/dL)	
	Çocuklar	Erişkinler
Nörolojik		
Ensefalopati	100-120	80-100
Sinir İleti Hızında Düşüş	40	40
İşitme yetersizliği	-	20
IQ yetersizliği	-	10-15
In utero etkiler	-	10-15
Hematolojik		
Anemi	80-100	80-100
U-ALA yüksekliği*	40	40
B-EP yüksekliği**	15	15
ALA-D düşüklüğü***	10	10
Renal		
Nefropati	40-60	40
Vitamin D metabolizmasında bozulma	-	<30
Kan basıncı artışı	30	30
*U-ALA = İdrarda Delta Amino Levulinik Asit		
**B-EP=Eritrositlerde Protoporfirin		
***ALA-D= Eritrositlerde Delta Amino Levulinik Asit Dehidraz		

Papil ödemi gelişebilir ve optik disk etrafında gri depozitlerin birikmesi sonucu optik atrofiye gidiş olabilir. En önemli nöronal hasar beyincik korteksinde olmakla birlikte, değişik sıklıkla beyin korteksinde de meydana gelebilir. Beyin hücrelerinde, biyoşimik metabolik reaksiyonların bozulması nedeniyle hücrel hasar oluşur. Hastanın yaşı, genel durumu, absorbe edilen kurşunun miktarı, maruziyet süresi, kronik alkolizm gibi faktörler akut kurşun ensefalopatisinin klinik seyrinde rol oynar. Akut kurşun ensefalopatisi, çocuklarda erişkinlere göre daha sık görülür. Başlangıç belirtileri, davranış değişikliği, hafıza ve konsantrasyonda zayıflama, hiperirritabilite, halsizlik, depresyon, baş ağrısı-dönmesi ve tremor olabilir. Tablo ilerledikçe beyin ödemi belirtileri ortaya çıkar, kusma, uyku hali, stupor ve koma gelişir. Başlangıç belirtileri olmadan akut kurşun ensefalopatisi gelişirse prognoz kötüdür. Ağır olgularda konvülsiyon ve koma meydana gelir ki bu durumda ilk belirtilerin görülmesinden birkaç gün sonra hasta kaybedilir. Ölüm, kalp yetmezliği

nedeniyle gerçekleşir. Bu durumda kan kurşun düzeyi 150 µg/dL civarındadır (18, 20, 120, 140).

Kronik kurşun ensefalopatisinde beyinde yaygın doku harabiyeti ve ven duvarlarında kalınlaşmalar görülür (120). Shih ve arkadaşları (2006), yaşlılar üzerinde yaptıkları çalışmada uzun süreli maruziyeti gösteren tibia kurşun düzeyinin yüksekliği ile bilişsel işlev bozuklukları arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir (141).

Çocuklarda subklinik kurşun düzeylerinde bile çeşitli nörolojik hasarlar gözlenir (19). Düşük doz uzun süre kurşuna maruz kalındığında kurşun vücutta birikir (142, 143). Küçük çocuklardaki geri dönüşümsüz etkileri, özellikle SSS'de görülmektedir (144). Yaşamın ilk 2 yılı, SSS'de kurşunun olumsuz etkilerine karşı duyarlılığın yüksek olduğu bir yaşam dönemidir. En yüksek duyarlılık 2 yaş civarındadır. Çalışmalar, erken gelişim sırasında düşük doz kurşun maruziyetinin, geç çocukluk çağına nörodavranışsal geriliklerle sonuçlandığını göstermiştir. Düşük kan kurşun düzeylerinde bile psikomotor, bilişsel ve davranışsal patolojiler ve zeka düzeyinde gerilik görülebilmektedir. Bugün, kurşun maruziyeti ile oluşan nörolojik defisitleri ölçecek özgül gereçler yoktur. Ancak, bebekler için Bayley Skalası ve büyük çocuklar için WISC-R IQ ölçeği gibi zeka düzeyi ölçekleri en duyarlı araçlardır (18). Saptanan defisitler; IQ defisiti, zayıf akademik başarı, entellektüel defisitler, davranış bozuklukları, işitme azlığı şeklinde olabilir. Bu defisitler için kan kurşun düzeyi eşik noktasının 10 µg/dl olduğu ileri sürülmektedir (19, 145). Kan kurşun düzeyinde her 1 µg/dl'lik artış için IQ puanı ortalama 0.25 puan azalmaktadır. 10-30 µg/dl arası kan kurşun düzeyleri, 7 yaş IQ puanında yaklaşık % 4.5 azalmaya neden olabilmektedir. Çocukluk çağına kurşun zehirlenmesi geçirmiş yetişkinler nöropsikiyatrik testlerde düşük performans göstermektedir, bu durum kronik subklinik ensefalopati ile uyumludur (17). Sürekli gelişim süreci içinde olan sinir sistemlerinden dolayı çocuklar, kurşun zehirlenmesine yetişkinlerden çok daha duyarlıdır (17). Çocukta kurşun toksisitesi tanısı koymak oldukça zordur. Kurşun maruziyeti için tarama programları en önemli tanı yöntemleridir ve en azından şüphelenilen olgularda kan testi yapılmalıdır (139). Çocuklarda ve hamile kadınlarda 10 µg/dl, yetişkinlerde 40 µg/dl'nin üstündeki kan kurşun düzeyleri klinik açıdan anlamlı kabul edilmektedir (17).

Bazı çalışmalarda, kan kurşun düzeyi ile işitme arasında bir ilişki olmadığı bildirilmiş olmasına karşın (146, 147), Schwartz ve Otto'nun (1991) yaptığı çalışmada kan kurşun düzeyi ile işitme yetersizliği arasında bir ilişki olduğu rapor edilmiştir (148).

Kurşunun en büyük morfolojik etkisi, hücre-hücre bağlantılarının zamanlanmış programlarını bozması sonucunda nöronal döngünün değişime uğraması ve glial farklılaşmanın erken gelişmesine neden olmasıdır. Kurşun maruziyeti sonucu noradrenalin ve dopamin transmitterlerinin konsantrasyonunda değişiklikler oluşur ve kolin asetil transferaz aktivitesinde etkilenme söz konusudur (18, 20).

Periferik sinir sistemi tutulumu erişkinlerde çocuklara göre daha sık görülür. Periferik sinir sisteminde sinir ileti hızında azalma ile kendisini gösterir ve kan kurşun düzeyinde küçük artışlarda bile gözlenir (139, 149). Motor nöron etkilenmesi sonucu oluşan inmelere his kaybı yoktur veya çok azdır. Genellikle bilateral el bileği düşüklüğü, bazen bilateral ayak bileği düşüklüğü veya fasikülasyonlar ve distal atrofi görülebilir. Bu durum, ağır işlerde çalışanlarda özellikle işlevsel olan taraftaki radial sinir tutulumu sonucu 3. ve 4. parmaklarda aşağı düşme ile başlar ve daha sonra bileğin düşmesi ile "düşük el belirtisi" açık bir şekilde kendini gösterir. Oküler kaslar da tutulabilir. Tendon reflekslerinin azalması veya alınamaması, fasikülasyonlar ve kas atrofisinin bulunması amyotrofik lateral sklerozun klinik tablosuyla karışabilir. Şiddetli periferik nöropatilerin prognozu iyi değildir, ancak bazen orta şiddette iyileşme görülebilir (20, 120).

2.2.3.7. Kurşun ve Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

WHO ve Centers for Disease Control and Prevention (CDC), kan kurşun düzeyinin 10 µg/dL'yi aşmamasını önermektedir (150, 151). Yakın zamanda yapılan çok sayıda çalışma, kan kurşun düzeyi <10µg/dL olduğunda bile kognitif defisitler ve davranış problemleri olabileceğini göstermiştir (15, 125, 152-154).

Kurşuna erken yaşlarda maruziyet, DEHB açısından önemli bir çevresel faktördür (15). Asemptomatik çocuklarda, çocukluk çağında maruz kalınan kurşun ile DEHB arasındaki olası ilişkiyi vurgulayan çok sayıda çalışma yapılmıştır (155-162). Ayrıca, yakın zamanda yapılan olgu-kontrol veya büyük ölçekli kategorik gözlem çalışmalarında, DEHB ile kan kurşun düzeyi arasındaki ilişkiyi destekleyen önemli kanıtlar elde edilmiştir (15, 163-167).

Bu konuda yapılmış olan ilk çalışmalar, diş ve saç kurşun miktarı ile dikkatsizlik belirtileri arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir (155, 168-172). Daha sonra yapılan çalışmalarda, kurşun maruziyetinin dikkat eksikliği bozukluğu ve dürtüselliğe neden olduğu gösterilmiştir (156, 159, 161, 173-178).

Kurşun maruziyetinin DEHB riski üzerine etkisini değerlendiren az sayıda çalışmada, “International Classification of Diseases, 10th Revision” (ICD-10) (179) veya DSM-IV-TR (3) formal ölçütleri kullanılarak DEHB tanısı konulmuştur (156, 174, 176). Çalışmaların çoğunun örneklem boyutu küçüktür ve karıştırıcı faktörler yeterince kontrol edilmemiştir (159, 168).

DEHB etyolojisinde, dopaminerjik sistem işlev bozukluğu suçlanmaktadır (53, 180, 181). Kurşunun orta beyin/striatal dopamin işlevlerinde değişiklik yaptığına dair kanıtlar giderek artmaktadır (182-184). Kurşun maruziyeti, gen-çevre etkileşimi üzerinden DEHB insidansı üzerine belirgin bir etki yapmaktadır (181).

Çalışmalar, prenatal tütün maruziyeti ve çevresel kurşun maruziyetinin DEHB için risk faktörü olduğunu (185) ve kan kurşun düzeyindeki yükselmenin DEHB riskini 4.1 kat artırdığını göstermiştir (15).

2.2.3.8. Diğer sistemler

Hematopoetik sistem bulguları kurşun intoksikasyonunun erken tanısında önemlidir. Kurşun intoksikasyonu sonucu hemoglobın sentezinde baskılanma ve eritropoez stimülasyonu sonucu eritrositlerin yaşam süresinde kısalma meydana gelir. Bu nedenle kan ve idrarda Hem öncülü maddelerin taranması kurşunun metabolik etkisini göstermesi bakımından önemlidir. Kurşunun, sülfidril grubu içeren enzimleri (delta Amino Levulinik Asit Dehidrataz, Koprogenaz ve Hem Sentetaz) inhibe ederek Hem sentezini engellediğine dair bulgular vardır. Hem sentezinin inhibisyonu ve hemoliz sonucu anemi meydana gelir. Çoğunlukla hipokrom-mikrositer tipte olmakla birlikte, nadiren normokrom-normositer anemi de gelişebilir. Periferik yaymada eritrositlerde bazofilik noktalanma ve retikülositlerden başka morfolojik değişim yoktur. Bazofilik noktalanmanın sebebi primidin 5 nükleotidaz enziminin kalıtsal yetersizliği ve olasılıkla kurşunun bu enzime olan etkisidir (120, 140, 186).

Uzun süreli ve yoğun bir şekilde kurşuna maruziyet, ilerleyici ve geri dönüşsüz böbrek hastalıklarına neden olur. Kurşun nefropatisi, böbrek işlevlerinin ilerleyici bir şekilde bozulması ile kendini gösterir (187). Ancak tekrarlayan şiddetli

akut intoksikasyonlardan kısa bir süre sonra da gelişebilir (188). Böbrek hasarı; kronik interstisyel fibrozis, tübüler dejenerasyon, küçük arter ve arteryollerde vasküler değişiklikler şeklindedir. Glomerüler filtrasyon hızında düşme ve renal tübüler disfonksiyon ile birlikte interstisyel nefrit görülebilir. Proksimal tübüler hücrelerde eozinofilik inklüzyonlar ve proksimal tubulilerdeki hasar aminoasitler, glukoz, fosfat ve sitrik asidin geri emilimini belirgin şekilde azaltır. Şiddetli olgularda, Fankoni Sendromu (hiperaminoasidüri, glukozüri, hiperfosfatüri ve hipofosfatemi) görülebilir (120, 140). Böbreklerden ürik asit atılımı bozulacağından özellikle eklemlerde ürik asit kristallerinin birikmesiyle gut hastalığına benzer bir tablo gelişebilir. Bu duruma “satürnin gut” adı verilir. Gut, hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliği birlikteliği olan olgularda kronik kurşun intoksikasyonu düşünülmelidir (140). Fischbein ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, kan kurşun düzeyi arttıkça serum kreatinin düzeyinin de arttığı bildirilmiştir (189).

Kurşun intoksikasyonlarında kan kurşun düzeyi 80 µg/dL'nin üstüne çıktığında gastrointestinal belirtiler görülmeye başlar. İlk belirtiler yemeklerden sonra mide bölgesinde rahatsızlık, iştahsızlık, hazımsızlık, kabızlık ve ishaldir. Kan kurşun düzeyi 100 µg/dL'nin üzerine çıktığında semptomların şiddeti artar. Eğer kurşuna maruziyet devam ederse “kurşun koliği” gelişir ki bu durumda kan kurşun düzeyi genellikle 150 µg/dL'nin üstündedir. Kurşun koliğinin nedeni barsak duvarında bulunan düz kasların spazmıdır (120). Yoshida ve arkadaşlarının (1982) yaptıkları çalışmada, kurşun maruziyeti olan işçilerin % 45'inde gastrointestinal semptomlardan en az 5'inin bulunduğu bildirilmiştir (190).

Kronik kurşun intoksikasyonunun başlangıç devrelerinde vasküler kontraksiyonlar nedeniyle kan basıncı yükselir ve miyokard lezyonu oluşabilir. Taşikardi, atrial aritmi, T dalgalarında negatifleşme, QRS ve T segmentinde genişleme gibi elektrokardiyografik değişiklikler görülebilir. Rahman ve arkadaşları (2006), kan kurşun düzeyi ile sistolik kan basıncı arasında pozitif ilişki olduğunu saptamışlardır (191). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan 3. Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması'nda, kan kurşun düzeyi en yüksek olan grupta kardiyovasküler mortalite riskinin kan kurşun düzeyi en düşük olan gruba göre 1.55 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (192).

Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda kurşunun serum Tiroid Stimüle Edici Hormon (TSH) ve serum Tiroksin (T4) düzeylerinin düşmesine neden olduğu ve

hipofiz bezinin baskılanması nedeniyle Tirotropin Salgılatıcı Hormona (TRH) yanıtın olmadığı veya gecikmiş olduğu görülmüştür. Farelerde hipofiz belirgin düzeyde etkilenmesine karşın, kurşun intoksikasyonu gelişen hastalarda aylar sonra bile hipofiz işlev bozukluğu gösterilememiştir (193).

Kurşun, kalsiyum metabolizmasına etki ederek vücut tarafından kalsiyum iyonu gibi algılanarak kemiklerde birikir ve osteoblastlara toksik etki gösterir. Hiperparatiroidizm, immobilizasyon ve kortikosteroid tedavisi, kan kurşun düzeyini arttırarak kurşun intoksikasyonu semptomlarının şiddetini arttırır. Kurşun maruziyeti sonrasında işçilerde gelişen akut mononöropatilerin kemik rezorbsiyonuyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (18).

Kurşun, hipofiz depresyonu sonucu testiküler atrofiye neden olabilir. Kurşuna maruz kalan azospermik kişilerin testiküler biyopsilerinde fibrozis görülmüştür. İntoksikasyonlarda impotans, cinsel isteksizlik ve infertilite geliştiği bilinmektedir. Kan kurşun düzeyinin 40 µg/dL'nin üzerinde olması halinde sperm morfolojisi ve işlevinin etkilenebileceği düşünülmektedir.

Kadınlarda adet düzensizliği, erken membran rüptürü ve infertiliteye neden olabilir. Plesantadan geçiş mümkün olduğu için düşüğe, ölü doğuma, yenidoğan ölümüne ve bebeklerin düşük doğum ağırlıklı olmasına neden olabilir (18, 192, 194).

Castillo ve arkadaşlarının (1993) yaptıkları çalışmada kanda kurşun düzeyi artarken, immünglobülin seviyelerinde azalma olduğu bildirilmiştir (195). Undeğer ve arkadaşları (1996) ise kurşuna maruz kalan işçilerde T-helper lenfosit, Ig G, Ig M, C3 ve C4 kompleman düzeylerinin düşük olduğunu göstermişlerdir (196).

Anttila ve arkadaşları (197) ile Fu ve arkadaşlarının (198) yaptıkları çalışmalarda kurşuna maruz kalan işçilerde tüm kanserlerde olduğu gibi özellikle de mide, akciğer ve mesane kanserlerinde önemli düzeyde artışlar olduğu bildirilmiştir. Bu tür çalışmalardan sonra Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı 2004 yılında kurşun ve bileşiklerinin kanser ile olan ilişkisini yeniden gözden geçirme kararı almıştır (194).

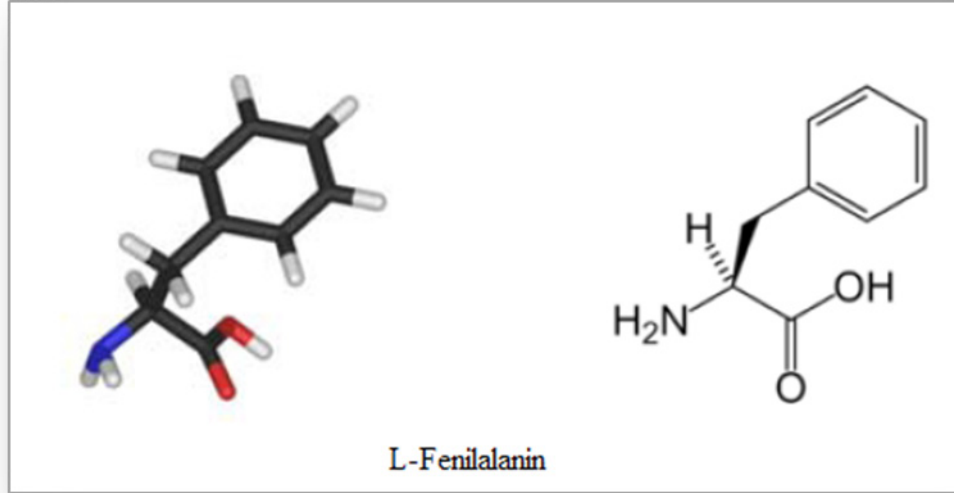
2.2.4. Fenilalanin ve Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu İlişkisi

2.2.4.1. Fenilalanin

Fenilalanin (Phe), formülü $HO_2CCH(NH_2)CH_2C_6H_5$ olan bir α -aminoasittir. Bu esansiyel amino asit, benzil yan zincirinin hidrofobik doğası nedeniyle nonpolar

olarak sınıflandırılır. Phe, tirozin ve dopamin, norepinefrin, epinefrin gibi monoamin sinyal moleküllerinin bir prekürsürüdür (199) (**Şekil 2.2**).

PAH enzimi, fenilalaninin tirozine hidroksilasyonunu katalizleyen hepatik bir enzimdir. Esansiyel bir aminoasit olan fenilalaninin % 75'i karaciğerde FAH'ın katalitik etkisiyle geri dönüşümsüz olarak tirozine dönüşür (26).



Şekil 2.2. L-fenilalaninin kimyasal yapısı.

Çocuklarda normal kan fenilalanin düzeyleri (ortalama 8 yaş) 62 ± 18 $\mu\text{mol/L}$, ergenlerde (ortalama 16 yaş) 60 ± 13 $\mu\text{mol/L}$, erişkinlerde normal kan fenilalanin düzeyleri ise 58 ± 15 $\mu\text{mol/L}$ 'dir. Ergen erkeklerin kan fenilalanin düzeyleri kızlarinkinden bir miktar daha yüksektir. Yenidoğan ve daha büyük çocuklarda normal kan fenilalanin düzeyleri erişkinlerdeki gibidir (**Tablo 2.5**). Kan fenilalanin düzeyi >2 mg/dl (>120 $\mu\text{mol/L}$) olduğunda hiperfenilalaninemi (HFA) varlığından söz edilebilir (200).

HFA, kan-beyin bariyeri ve hücre membranlarından aromatik ve diğer aminoasitlerin her iki yönlü geçişini kompetitif olarak engeller. Beyindeki yüksek fenilalanin düzeyi protein sentez hızını azaltır. Dendritik proliferasyonun erken dönemi ve miyelinizasyon etkilenir. Adenozin trifosfat (ATP) sülfirilaz inhibe olur ve miyelin yıkımı artar. Tirozin ve triptofan hidroksilasyonunun kompetitif inhibisyonu ve intranöronal substrat konsantrasyonunun azalması sonucu serotonin, dopamin ve norepinefrin sentezi azalır (21).

Primer hiperfenilalaninemiler, hidroksilaz enzimi eksikliğine ya da biyopterin metabolizması bozukluklarına bağlı otozomal resesif geçişli kalıtsal bozukluklardır.

Bu bozukluklarda fenilalanini tirozine dönüştüren hidrosilasyon reaksiyonu yavaşlamıştır. Sonuçta kan ve diğer vücut sıvılarında fenilalanin konsantrasyonu ve fenilalanin/tirozin oranı artar.

Tablo 2.5. Normal plazma ($\mu\text{mol/L}$), idrar (nmol/mmol kreatinin) ve beyin-omurilik sıvısı ($\mu\text{mol/L}$) fenilalanin düzeyleri (200).

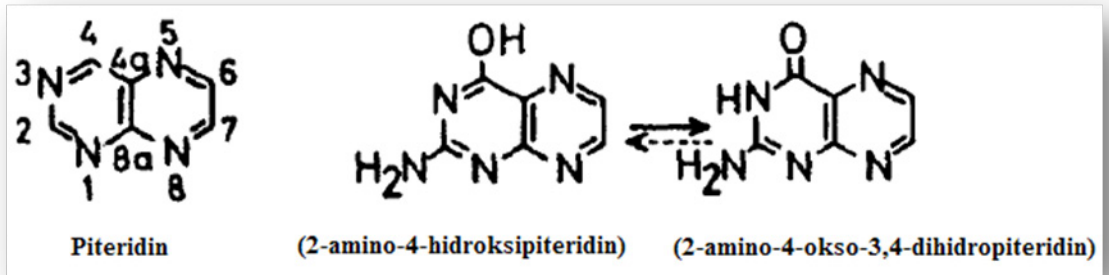
Plazma	
• Çocuklarda	26-98 $\mu\text{mol/L}$
• Ergenlerde	34-86 $\mu\text{mol/L}$
• Erişkinler	
➤ Kadınlarda	42-62 $\mu\text{mol/L}$
➤ Erkeklerde	46-74 $\mu\text{mol/L}$
İdrar	
• 0-1 ay	4-3 nmol/mmol kreatinin
• 1-6 ay	7-28 nmol/mmol kreatinin
• 6-12 ay	11-28 nmol/mmol kreatinin
• 1-2 yaş	10-31 nmol/mmol kreatinin
• 2-4 yaş	7-21 nmol/mmol kreatinin
• 4-7 yaş	6-26 nmol/mmol kreatinin
• 7-13 yaş	5-20 nmol/mmol kreatinin
• >13 yaş	2-19 nmol/mmol kreatinin
Beyin-omurilik sıvısı	
• Kadınlarda	10.8 (2.4-19.2) $\mu\text{mol/L}$
• Erkeklerde	12.5 (6.7-18.3) $\mu\text{mol/L}$

Normalde 0.6-1.5 olan fenilalanin/tirozin oranı primer hiperfenilalaninemilerde 3 ve üstü, heterozigot taşıyıcılarda ise 1.2-2.5 arası değerlerdedir. Ayrıca bu hastaların idrarlarında fenilketonlar ve fenilaminler gibi fenilalanin metabolitleri de bulunur. Fenilketonüri (FKÜ) terimi, basit kimyasal yöntemlerle idrarda fenilketonların kolay saptanabileceği, PAH enzimi eksikliğinin ağır şekilleri için kullanılmaktadır (21).

Amino asit metabolizmasının en yaygın doğumsal hatalarından birisi olan FKÜ’de (22), fenilalaninin vücutta birikimi ağır motor ve mental gerilik ile kendisini gösterir (23, 24). Hastalığın diğer patognomonik bulguları da, hiperaktivite ve davranış bozukluğudur (25).

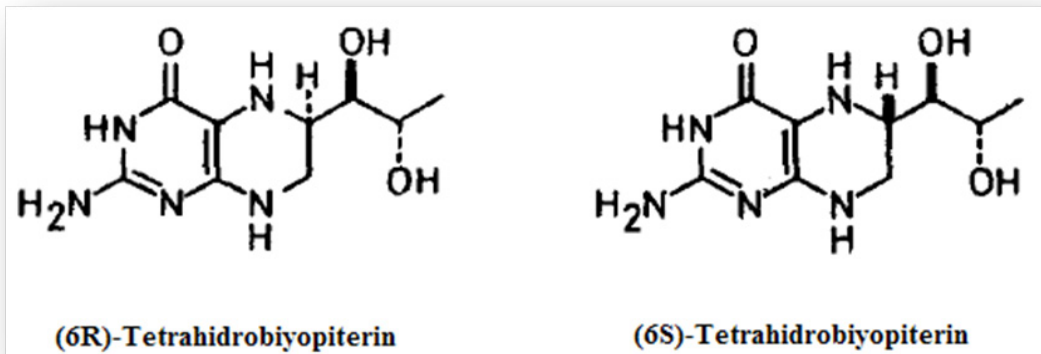
2.2.4.2. Tetrahidrobiyopiterin

“Piterin” terimi, 2-amino-4-hidroksipiteridin yapısına sahip doğal piteridin bileşiklerini tanımlamak amacıyla kullanılır. Piterin, vücut sıvılarında 2-amino-4-oxo-3,4-dihidrobiyopiteridin “oxoform”u olarak bulunur (Şekil 2.3) (27).



Şekil 2.3. Piteridin ve piterin yapıları (27).

Doğal piteridin bileşikleri iki gruba ayrılır: gruptan birisinde, 6. pozisyonda metilaminobenzoil glutamik asit yan zinciri bulunan konjuge piterinler (folik asit türevleri gibi); diğer grupta 6. pozisyonda ne p-aminobenzoat ne de glutamat türevleri barındıran unkonjuge piterinler bulunur (201). Unkonjuge piterin BH4’ün, doğal bir piteridin kofaktörü olduğu bilinmektedir (202); bu molekülün stereo kimyasal yapısı 6R (6R-BH4) biçimindedir (203) (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Doğal (6R)-[veya 6(L)]-L-eritro-tetrahidrobiyopiterin ve doğal olmayan (6S)-L-eritro-tetrahidrobiyopiterin yapıları (27).

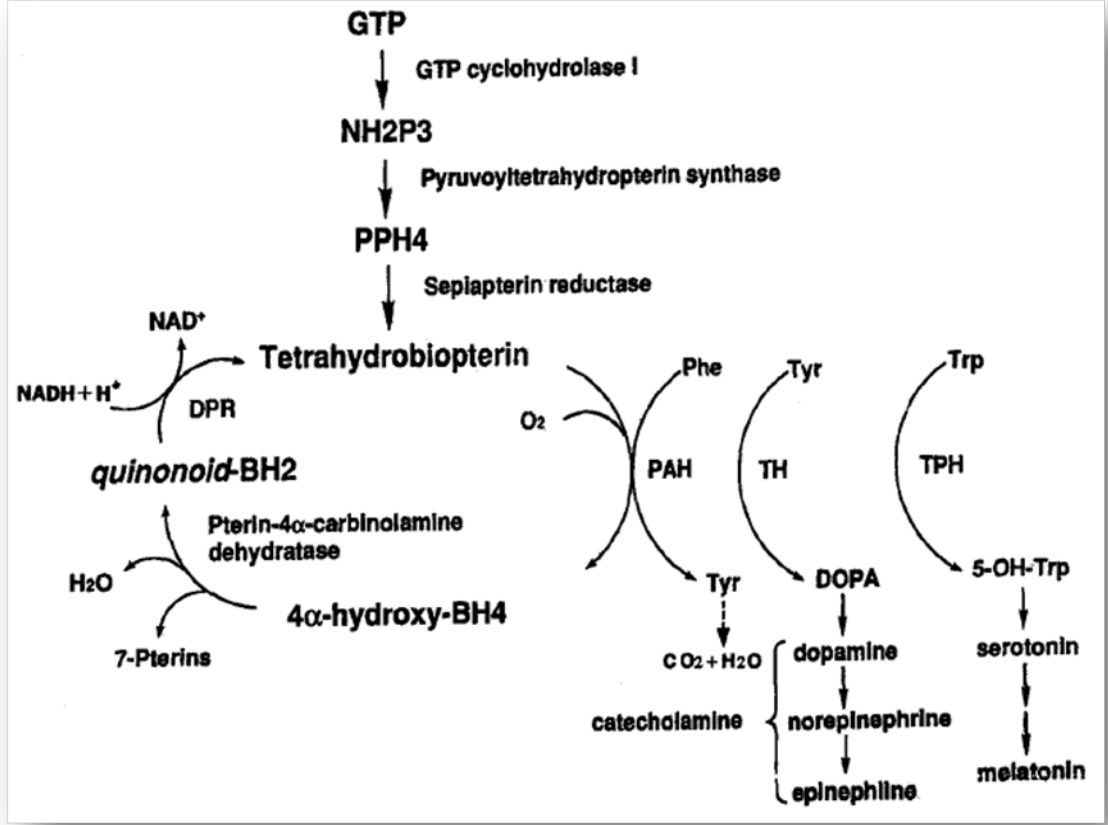
Tetrahidrobiyopiterin [(6R)-L-eritro-5,6,7,8-tetrahidrobiyopiterin, BH4], piteridin gereksinimi olan çeşitli enzimler için esansiyel bir kofaktördür. BH4, üç ayrı enzimatik reaksiyonla guanozin trifosfattan [GTP] sentezlenir (27). BH4, piteridin gereksinimi olan enzimler şunlardır (**Şekil 2.4**):

- Fenilalanin hidroksilaz (PAH),
- Tirozin hidroksilaz (TH),
- Triptofan hidroksilaz (TPH),
- Alkilgliserol monooksijenaz,
- Nitrik oksit sentaz (NOS).

Bir enzim için K_m (Michaelis-Menten sabiti), enzim ile verilen substratın karşılıklı etkileşimlerini karakterize eden bir sabit sayıdır; enzim konsantrasyonundan bağımsız bir değerdir; maksimum hızın yarısına erişildiği andaki substrat konsantrasyonunu gösterir (204). Bu enzimlerin BH4 için K_m değerlerinin sıralanışı TH>TPH>PAH>NOS biçimindedir. BH4 konsantrasyonunun azalmasından en çok etkilecek enzim TH gibi görünmektedir (27).

BH4'ün intrasellüler konsantrasyonunun esas belirleyicisi, GTP'den *de novo* olarak sentezlenen BH4'tür. Bu sentez aşamasının, piteridine gereksinim duyan çeşitli enzimler için önemli düzenleyici bir faktör olduğu düşünülmektedir. BH4'ün intrasellüler konsantrasyonu, yıkım hızı ile de ilişkilidir (205, 206).

Katekolaminlerin (dopamin, norepinefrin ve epinefrin) *in vivo* biyosentezinin TH aktivitesini düzenleyen BH4 tarafından düzenlendiği bilinmektedir (207). BH4'ün intraserebroventriküler olarak uygulanmasının TH aktivasyonu yoluyla dopamin sentezini artırdığı gösterilmiştir (208). Ayrıca, sıçan beyninden elde edilen striatum kesitlerinde, TH aktivitesinin tirozin değil BH4 tarafından artırılabilirdiği saptanmıştır (209). Mikrodiyaliz yönteminin kullanıldığı bir çalışmada, periferal olarak uygulanan (6R)-BH4'ün hem normal farelerin hem de insan TH'si taşıyan farelerin striatumundaki TH aktivitesini *in vivo* olarak artırdığı gösterilmiştir (210, 211).



Şekil 2.5. Tetrahidrobiyopiterin ve pteridin gereksinimi olan aromatik amino asit hidroksilaz sentez yollarının ilişkileri (BH4, tetrahidrobiyopiterin; BH2, dihidrobiyopiterin; DPR, dihidropiteridin redüktaz; GTP, guanozin trifosfat; NH2P3, 7,8-dihidroneopiterin trifosfat; PPH4, 6-piruvoiltetrahidropiterin; PAH, fenilalanin hidroksilaz; TH, tirozin hidroksilaz; TPH, triptofan hidroksilaz).

BH4 sentezinde ilk basamaktaki enzim olan GTP siklohidrolaz (GCH) aktivitesinde azalma olduğunda (Şekil 2.b.), beyinde BH4 sentezi azalır ve TH ve TPH tarafından üretilen dopamin ve serotonin miktarları da düşer (212, 213).

2.2.4.3. Tetrahidrobiyopiterin ve Kurşun

Kurşun, fenilalanini yıkan fenilalanin hidroksilaz enziminin kofaktörü olan tetrahidrobiyopiteridin metabolizmasında değişiklik yapar. Üç ay boyunca süren kurşun maruziyetinin, sıçan striatumunda quinonoid dihidropiteridin redüktaz aktivitesini ve tetrahidrobiyopiterin miktarını artırdığı, fakat GTP siklohidrolaz aktivitesini etkilemediği gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre, kurşun intoksikasyonu, neostriatumdaki dopamin metabolizmasını tetrahidrobiyopiterin miktarını artırarak hızlandırabilir (28). Sıçanlar, düşük düzeyli kurşuna maruz bırakıldığında, dihidropiterin redüktaz enzimi baskılanmaktadır. Yüksek kurşun düzeyleri ise, tetrahidrobiyopiterin biyosentezinin baskılanmasına neden olmaktadır. Düşük

düzeyleerde tetrahidrobıyopıterın metabolızmasının aksaması, bıyopıterın düzeyleerının toplam düzeyleını artırmaktadır. Ancak, dıhıdropıterın baskılanması ıle uyumlu bır bıçımde ındırđenmıř şekıllerden daha çok yükseltđenmıř şekıllerın mıktarı artar. Bu bulgular nörotokssıte ıçın olası bır mekanızma lehınedır (29). Model olarak sıçanların kullandığı bır çalışmada da, ıçme suyu ıle verılen kurşunun, tetrahidrobıyopıterın konsantrasyonunda ve dıhıdropıterıdın redüktaz akıvıtesınde artış yaptığı saptanmıştır. Bu konsantrasyon artışı, sentez ve yıkım arasındaki dengeszlığe bağlanmıştır (214).

2.2.5. Hıperakıvıte, Kurşun ve Fenılalanın İlışkısı

Çocuklarda, subklinik kurşun düzeyleerında bile nörolojik hasar ortaya çıkabıleceğı bılınmaktadır (19). Çocuklardakı bu hasarlar gerı dönüşümsüzdür (144).

Fenılalanın, tirozın ve dopamın; norepinefrın, epinefrın gıbı monoamın sınyal moleküllerının bır prekürsörüdür (199). Fenılalanın, büyük oranda karacığerdeki FAH'ın katalitik etkısıyle tirozıne dönüşür (26). Tetrahidrobıyopıterın, FAH ıçın esansıyel bır kofaktördür (202). Düşük kurşun düzeyleerında tetrahidrobıyopıterın metabolızmasının aksaması, bıyopıterın düzeyleerının toplam düzeyleını artırmasına neden olmakla bırlıkte, ındırđenmıř (tetrahidrobıyopıterın) olanlardan daha çok yükseltđenmıř olanların mıktarı artar (29). Ortamdakı tetrahidrobıyopıterın mıktarının göreceli olarak azalması, FAH akıvıtesını azaltarak fenılalanının tirozıne dönüşümünü yavaşlatabılır.

Hıperfenılalanınemi ıle gıden fenıketonürıde hıperakıvıte ve davranış bozukluğu patognomonıktır (25). DEHB ıle kan kurşun düzeyleı arasındaki ılışkıyı destekleyen çalışmaların sonuçları (15, 163-167) ıle bırlıkte değerlendirıldığına, kurşun ıle DEHB arasındaki ılışkıde fenılalanın önemli bır rol oynuyor dıye düşünülebilir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tipi

Bu çalışma tanımlayıcı vaka kontrol tipi bir araştırma olarak planlanmıştır.

3.2. Çalışmanın Planı

Çalışma evrenini Kırıkkale il merkezinde bulunan ilköğretim okullarının birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci sınıflarında okuyan öğrenciler oluşturmaktadır. Kırıkkale il merkezinde 42 ilköğretim okulu bulunmakta olup, bu okulların birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci sınıflarında toplam 15868 öğrenci eğitim görmektedir. Çalışmamızda DSM-IV Turgay Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları Değerlendirme Ölçeği'nden yüksek puan alan 55 öğrenci çalışma grubunu oluşturmuştur. Kontrol grubunu ise, yüksek puan alan öğrencinin sınıfından ve yüksek puan alan öğrenci sayısına, değerlendirme ölçeğinden düşük puan alan, dikkat eksikliği ve yıkıcı davranış bozukluğu olmadığı düşünülen 55 öğrenci oluşturmuştur. Veri toplama işlemi Nisan 2010 - Ocak 2011 tarihleri arasında; veri girişi, hata kontrolleri ve analizler ise Ocak 2011 ve Şubat 2011 aylarında yapılmıştır. Tezin yazımı Nisan 2010 - Şubat 2011 tarihleri arasında tamamlanmıştır. Tez sunumu Mart 2011'de Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü'nde yapılmıştır (**Şekil 3.1**).

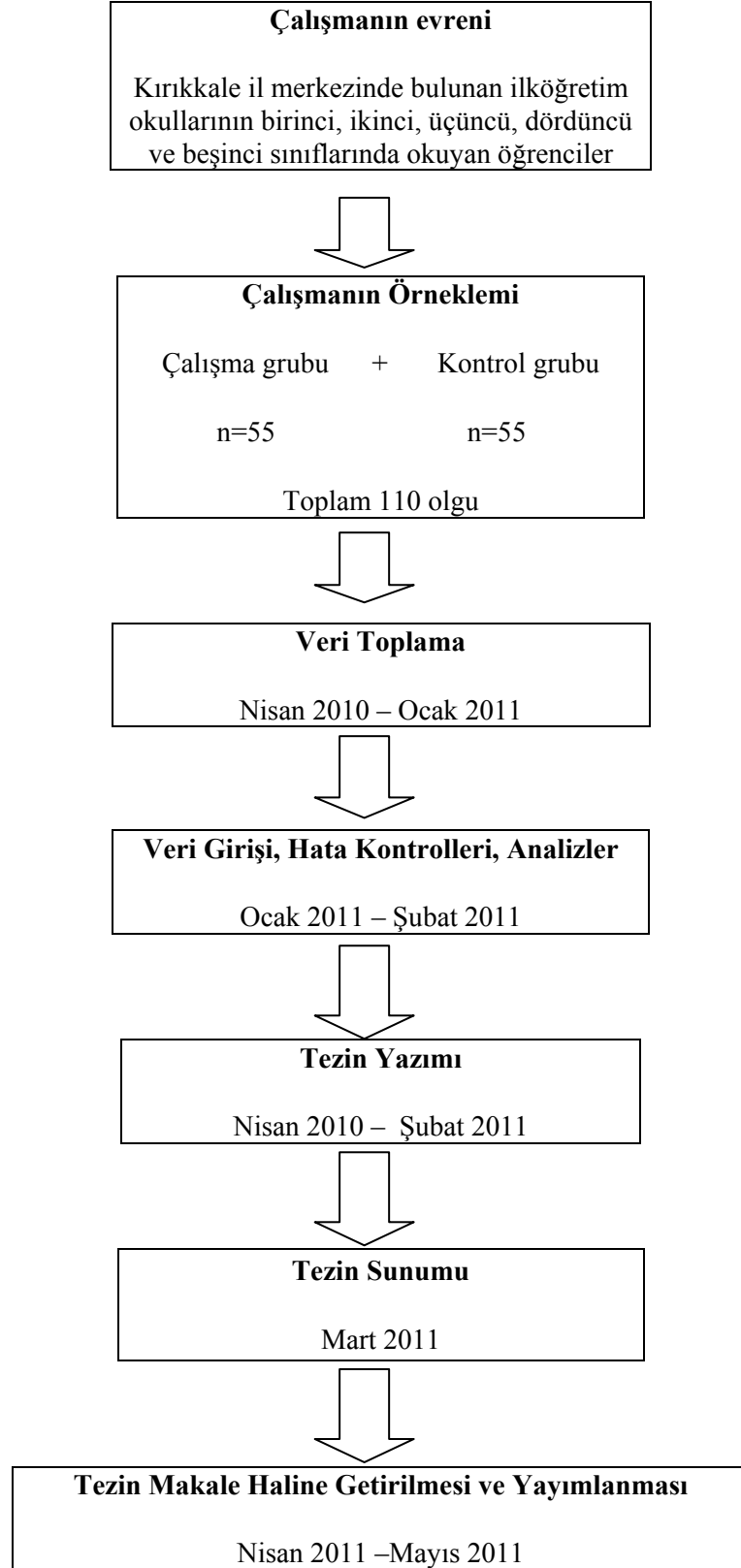
3.3. Çalışmanın Hipotezi

Kurşun düzeyi yüksek olan çocuklarda fenilalanin metabolizması bozulur. Dolayısıyla dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik ve hiperaktivite belirtilerinin şiddeti ile serum kurşun ve fenilalanin düzeyleri arasında pozitif ilişki vardır.

3.4. Çalışmanın Amacı

a) Yakın gelecekteki amaçlar

- Kırıkkale'de yaşayan ve ilköğretimde okuyan, DSM-IV Turgay Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları Değerlendirme Ölçeği'ne göre, davranış bozukluğu olan öğrencilerin saptanması.



Şekil 3.1: Tez çalışmasının zaman çizelgesi.

- Belirlenen bu öğrencilerde kan kurşun ve fenilalanin düzeylerinin ölçülmesi ve nedene yönelik değerlendirilmesinin yapılması.

- Kan kurşun ve fenil alanin düzeylerinin hiperaktivite ile ilişkisinin belirlenmesi.

b) **Uzak gelecekteki amaçlar**

- Çocukların davranış biçimleri üzerine çevresel faktörlerin olumsuz etkilerinin ortadan kaldırmak üzere sektörler arası işbirliğinin sağlanması.

- Hiperaktivite belirtileri ve davranış bozukluğunun ortadan kaldırılması ile okul performansının artırılması.

3.5. Çalışma Grubunun Seçimi

Çalışmamız, tanımlayıcı, olgu-kontrol tipi bir araştırma olarak planlanmıştır. Tarafımızdan Nisan-Haziran 2010 tarihleri arasında Kırıkkale İl Milli Eğitim Müdürlüğü'nden alınan izin sonrasında, İl Milli Eğitim Müdürlüğü tarafından verilmiş olan il merkezinde bulunan, sosyoekonomik düzeyleri (SED) de kendileri tarafından belirlenmiş okulların listesinden, rastgele örnekleme yöntemi ile sosyoekonomik düzeyi düşük (SEDD) 5 ilköğretim okulu ile sosyoekonomik düzeyi yüksek (SEDY) 5 ilköğretim okulu çalışma için seçilmiştir. Bu okulların birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci sınıf öğrencileri araştırma evreni olarak belirlenmiştir. Olgu ve kontrol grupları oluşturmak amacı ile basit rastgele örnekleme yöntemi kullanılarak, son altı ay içinde sınıf öğretmenleri değişmeyen birer şube seçilmiştir. Bu şubelerin sınıf öğretmenleri, sınıflarındaki tüm öğrencilere; Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görevine devam eden öğretim üyesi Doç. Dr. Cihat Kağan GÜRKAN' dan alınan danışmanlık çerçevesinde çalışmamızda kullanmaya karar verdiğimiz DSM-IV Turgay Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları Değerlendirme Ölçeği'ni uygulamışlardır. Türkiye DEHB Uygulama Kılavuzu'nda (2008), davranım bozukluğu ve karşıt olma ile ilgili değerlendirilmesinin, "Gerekirse Kullanılması Gereken Diğer Formlar" sınıflaması içerisinde, DEHB' ye eşlik eden Yıkıcı Davranış Bozuklukları'nı saptamak amacı ile kullanıldığı belirtilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda; davranım bozukluğu ve karşıt olma ile ilgili değerlendirme yapılmamıştır (215) (EK I).

Olgu grubu, Doç. Dr. Cihat Kağan GÜRKAN' nın danışmanlığı çerçevesinde DEHB-bileşik tip tanı ölçütlerini karşılayan öğrencilerden oluşturulmuştur. Kontrol grubunu ise, yüksek puan alan öğrencinin sınıfından ve yüksek puan alan öğrenci sayısınınca, tanı ölçütlerini karşılamayan; dikkat eksikliği ve hiperaktivite/dürtüsellik olmadığı düşünülen öğrenciler oluşturmuştur.

Araştırma grubunu SEDD okullardan 694 (358'ü erkek, 336 'i kız) öğrenci ve SEDY okullardan 719 (371'ü erkek, 348 'i kız) olmak üzere toplam 1413 öğrenci oluşturmuştur.

Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığından (karar no:2011/ 009) onay alınmıştır.

Araştırma ve kontrol grubuna dahil edilmesi düşünülen her çocuğun ailesi ile görüşülerek araştırma hakkında bilgi verilmiş ve çocukları ile birlikte Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Beslenme ve Metabolizma Ünitesi Polikliniği'ne çağırılmıştır.

3.6. DSM-IV Turgay Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları Değerlendirme Ölçeği (EK I)

DSM-IV ölçütlerine göre Turgay (1995) tarafından geliştirilen bu ölçek, dikkat eksikliğini sorgulayan 9, aşırı hareketliliği sorgulayan 6, dürtüsellik sorgulayan 3, karşıt olma karşı gelme bozukluğunu sorgulayan 8 ve davranım bozukluğunu sorgulayan 15 olmak üzere toplam 41 maddeden oluşmaktadır (41). Bu ölçeğin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ercan ve ark (2001) tarafından yapılmıştır (42).

Bu ölçek belirtinin; “**yok (0), biraz (1), fazla (2), çok fazla (3)**” şeklinde puanlanması esasına dayanır. Ölçeğin değerlendirilmesinde son altı ay boyunca dikkat eksikliğini sorgulayan dokuz belirtiden altısı yada daha fazlasının “**fazla (2) veya çok fazla (3)**” şekilde puanlanması dikkat eksikliğinin ve aşırı hareketliliği sorgulayan altı, dürtüsellik sorgulayan üç olmak üzere toplam dokuz belirtiden altısı yada daha fazlasının “**fazla (2) veya çok fazla (3)**” şekilde puanlanması ile, DEHB – bileşik tip tanı ölçütleri karşılanmış olmaktadır. Ölçeğin toplam puanından veya alt ölçeklerden alınan puanlardaki artış, DEHB’de gözlenen belirtilerdeki şiddetin artışının bir göstergesidir (44) (**Tablo 2.1**).

3.7. Klinik Uygulamalar ve Laboratuvar Çalışmaları

Araştırmaya katılmayı kabul eden, Beslenme ve Metabolizma Ünitesi Polikliniği'ne gelen, her iki gruptaki toplam 110 çocuğun ailelerine (anne ve/veya baba) çalışma hakkında bilgi veren formlar dağıtılıp yazılı onayları alınmıştır (**EK II**).

Beslenme ve Metabolizma Ünitesi Polikliniği'nde ailelere önceden hazırlanan anket formları (**EK III**) doldurtulmuş ve çalışmaya alınan her çocuğun antropometrik ölçümleri (boy, kilo) yapılarak, yaşa göre boy persentilleri, yaşa göre ağırlık persentilleri, yaşa göre vücut kitle indeksi persentilleri ve ayrıntılı fizik muayeneleri yapılmıştır.

Bir gün sonra en az 10 saatlik açlık sonrası, 08:00 - 09:00 saatleri arasında Beslenme ve Metabolizma Ünitesi Polikliniği'ne tekrar gelen çocukların ön kübital veninden; dikkat eksikliği ve davranış bozukluğu ile ilişkisi olduğu düşünülen kan hemoglobinin, kortizol, amilaz, kurşun, fenilalanin ve tirozin düzeyleri için kan örnekleri alınmıştır. Hemoglobin düzeyi ölçümleri için alınan 2 cc'lik kan, içinde antikoagülan madde (K3EDTA) bulunan tüplerde Beckman Coulter HmX cihazında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji laboratuvarında çalışılmıştır. Kan kortizol ve amilaz düzeylerinin ölçümleri için alınan 2 cc'lik kan, herhangi bir antikoagülan içermeyen tüplerde 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmış ve kortizol; Roche Cobas 601 cihazında elektrokemilüminesans yöntemiyle, amilaz ise; Olympus AU 600 otoanalizöründe spektrofotometrik olarak, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında çalışılmıştır. Kan fenilalanin ve tirozin düzeylerinin ölçümleri için alınan 3 cc'lik kan, içinde antikoagülan madde (K3EDTA) bulunan tüplerde -20 santigrat derecede çalışılacağı güne kadar bekletildikten sonra, Basınçlı Sıvı kromatografisi (HPLC) sistemi ile Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Beslenme ve Metabolizma laboratuvarında çalışılmıştır. Kan kurşun düzeyinin ölçümü için alınan 5 cc'lik kan, trace element serum tüplerinde atomik absorpsiyon spektrofotometri (Model 3000; PerkinElmer, Norwalk, CT) cihazı ile Rotakim laboratuvarında (Ankara), çalışılmıştır.

Davranış ve dikkat bozukluğuna neden olabilecek kronik bir hastalığı olan ve/veya kurşun ve fenilalanin ile ilişkili bir patolojisi olduğu öğrenilen ve/veya düşünülen çocuklar çalışma dışı bırakılmıştır.

Tablo 3.1. Biyokimyasal değerlerin referans aralıkları (21, 200, 216).

Hb (gr/dl) (216)		
6ay-6yaş	10,5-14	
7-12 yaş	11-16	
12-19 yaş	Erkek	Kız
	14-18	12-16
Amilaz (U/L) (216)		
1-19 yaş	30-100	
Kortizol (nmol/L) (216)		
Yenidoğan	28-662	
1 ay-19 yaş (saat 08:00)	138-635	
Kurşun ((µg/dL) (15, 150)		
WHO tarafından belirlenen kesme noktası	10	
DEHB risk artışı kesme noktası	2	
Fenilalanin (µmol/L) (21)		
Çocuklarda	26-98	
Ergenlerde	34-86	
Fenilalanin (µmol/L) (216)		
Prematürite	120-450	
Yenidoğan	70-210	
Daha sonra	50-110	
Tirozin (µmol/L) (216)		
Prematürite	39-1320	
Yenidoğan	88-200	
Daha sonra	44-70	
Fenilalanin/Tirozin (200)		
Normal	0.6-1.5	
Heterozigot taşıyıcı	1.2-2.5	

Kan sonuçları, hemoglobin, amilaz, kortizol ve tirozin için “Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition”; fenilalanin için “Coşkun, T., *Amino asit metabolizması ve bozuklukları*. 2003”; ve fenilalanin/tirozin oranı için “Neyzi, O. and T. Ertugrul,

Pediatric. 2002” referans alınarak değerlendirilmiştir (21, 200, 216). Kan kurşun düzeyi ile ilgili eşik değerler WHO’nun önerisine ve prenatal tütün maruziyeti ve kurşun ilişkisini değerlendiren bir çalışmaya göre seçilmiştir (15, 150). (**Tablo 3.1**).

3.8. Çalışma Grubunun İzlemi

Değerlendirmeler sonucunda fenilalanin düzeyi 0 $\mu\text{mol/L}$ ve fenilalanin/tirozin oran ≥ 1.2 olan çocuklar hiperfenilalaninemi etyolojisinin araştırılması için KÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı Beslenme ve Metabolizma Ünitesi’ne yönlendirilmiştir. Bu hastaların ileri tetkikleri yapılarak (fenilalanin yüklemesi ve BH4 yüklemesi) tanıya gidilecektir.

3.9. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizlerde, Statistical Package for Social Science (SPSS) 11.5 for Windows istatistik paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı veriler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. Sürekli değişkenlerle ilgili karşılaştırmalarda parametrik varsayımlar karşılandığında Student t-testi ve parametrik varsayımlar karşılanmadığında Mann Whitney U testi kullanıldı. Nominal değişkenlerle ilgili karşılaştırmalarda Pearson Ki-kare testi, Yates’ Ki-kare testi veya Fisher’s Exact test kullanıldı. Değişkenlerin [gebelikte sigara içilme durumu ve kurşun düzeyi (kesme noktası 2 $\mu\text{g/gr}$)] dikkat eksikliği ve hiperaktivite/dürtüsellik alt ölçeği puanları üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla Tek değişkenli ANOVA testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla Pearson korelasyon analizi kullanıldı.

$p < 0.05$ anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Araştırma grubunu oluşturduğumuz, 1413 [729 (% 51,5) erkek, 684 (% 48,5) kız] çocuktan oluşan ön değerlendirme grubumuzda 55 çocukta DEHB saptandı. Araştırma grubunu 64 'ü (% 58) SED yüksek, 46'sı (% 42) SED düşük olan okullardan toplam 110 çocuk oluşturdu (**Tablo 4.1**). Araştırma grubunun yaş ortalaması 8.86 ± 1.60 (min:7 – max:11) yıl olup, olgu ve kontrol grupları yaş, cinsiyet ve sosyoekonomik düzey açısından eşlenmiştir. İki ayrı sosyoekonomik düzey grubu (SEDD için n=694 ve SEDY için n=719) DEHB sıklığı açısından farklılık göstermemekteydi ($p=0.170$, $X^2=1.882$; Pearson ki-kare testi).

Tablo 4.1. Araştırma grubunun sosyoekonomik düzeye göre okullardaki dağılımı.

Sosyoekonomik Düzey (SED)	Olgu		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Yüksek SED	32	58	32	58	64	58
Düşük SED	23	42	23	42	46	42
Toplam	55	100	55	100	110	100

Araştırma grubunun sınıflara göre dağılımı Tablo 4.2' de verilmiştir. Buna göre; olgu ve kontrol gruplarında ilköğretim 1. sınıf öğrencisi olan 19'ar (% 17.2), 2. sınıf öğrencisi olan 5'er (% 4.5), 3. sınıf öğrencisi olan 8'er (% 7.2), 4. sınıf öğrencisi olan 11'er (% 10) ve 5. sınıf öğrencisi olan 12'şer (% 10.9) çocuk vardı. Sınıflara göre (1. Sınıf için n=279, 2. Sınıf için n=277, 3. Sınıf için n=284, 4. Sınıf için n=288 ve 5. Sınıf için n=285) DEHB sıklığı değerlendirildiğinde; gruplar arasında fark olduğu saptandı ($p=0.032$, $X^2=10.534$; Pearson ki-kare testi). Bu anlamlılık, 1. Sınıftaki DEHB oranı ile 2. Sınıftaki DEHB oranı arasındaki farktan kaynaklanmaktaydı.

Tablo 4.2. Araştırma grubunun okuduğu sınıflara göre dağılımı.

SINIFLAR	GRUPLAR					
	Olgu		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
1. Sınıf	19	34.5	19	34.5	38	34.5
2. Sınıf	5	9.1	5	9.1	10	9.1
3. Sınıf	8	14.5	8	14.5	16	14.5
4. Sınıf	11	20.0	11	20.0	22	20.0
5. Sınıf	12	21.8	12	21.8	24	21.8
Toplam	55	100	55	100	110	100

Tablo 4.3. Araştırma grubunun sosyodemografik değişkenlere göre dağılımı.

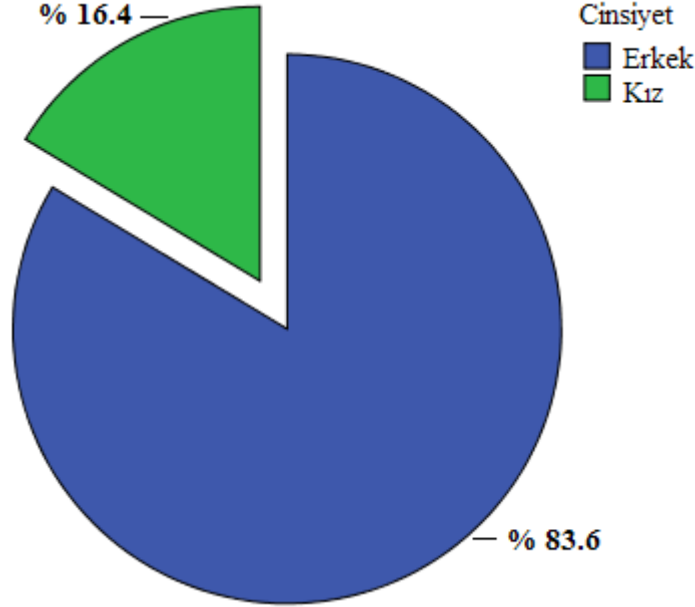
		Olgu		Kontrol		Toplam	
		n	%*	N	%*	n	%*
Cinsiyet	Erkek	46	41.8	46	41.8	92	83.6
	Kız	9	8.1	9	8.1	18	16.4
İki grup cinsiyet açısından eşlenmiştir.							
Anne eğitim düzeyi	İlkokul	32	58.2	34	61.8	66	60
	Ortaokul	7	12.7	4	7.3	11	10
	Lise	13	23.6	10	18.2	23	21
	Üniversite	3	5.5	7	12.7	10	9
$X^2: 2.870$ $p=0.412^{**}$							
Baba eğitim düzeyi	İlkokul	10	18.2	7	12.7	17	15.4
	Ortaokul	11	20.0	11	20.0	22	20
	Lise	22	40.0	19	34.5	41	37.2
	Üniversite	12	21.8	18	32.7	30	27.2
$X^2: 1.949$ $p=0.583^{***}$							
Annenin çalışma durumu	Çalışmıyor	52	94.5	49	89.1	101	91.8
	Çalışıyor	3	5.5	6	10.9	9	8.2
$X^2: 1.960$ $p=0.489^{***}$							
Babanın çalışma durumu	Çalışmıyor	4	7.2	1	1,8	5	4.5
	Vasıfsız İşçi	37	67.2	36	65.4	73	66.3
	Meslek Sahibi (Avukat, öğretmen vs.)	14	25.4	18	32.7	32	29.0
$X^2: 2.013$ $p=0.363^{***}$							
Ekonomik durum değerlendirmesi	İhtiyaçlarım karşılayabiliyor	50	90.9	54	98.2	104	94.5
	Zorunlu ihtiyaçlarım karşılayabiliyor	5	9.1	1	1.8	6	5.4
$X^2: 3.065$ $p= 0.206^{***}$							
Gelir düzeyi	Asgari ücret	5	9.1	1	1.8	6	5.4
	Asgari ücret üzeri	50	90.9	54	98.2	104	94.5
$X^2: 3.065$ $p= 0.206^{***}$							
Evde kendine ait odanın varlığı	Yok	20	36.4	19	34.5	39	35.4
	Kendine ait odası var	12	21.8	11	20.0	23	20.9
	Kardeşi ile ortak odası var	23	41.8	25	45.5	48	43.6
$X^2: 0.15$ $p= 0.927^{**}$							

*Sütun yüzdeleri verilmiştir.

**Pearson Ki-kare testi

***Fisher's Exact test

Olgu ve kontrol gruplarında 46'şar (% 41.8) erkek çocuk, 9'ar (% 8.1) kız çocuk vardı (**Tablo 4.3, Şekil 4.1**). İki cinsiyet grubu DEHB sıklığı açısından farklılık gösteriyordu. Erkeklerdeki DEHB oranı, kızlardakinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.001$, $X^2=30.555$; Pearson ki-kare testi).



Şekil 4.1. Araştırma grubunun cinsiyete göre dağılımı.

Dikkat Eksikliği - Hiperaktivite - Dürtüsellik gelişiminde etkili olabilecek cinsiyet dışındaki demografik özelliklerin (anne- baba yaşı, anne- baba eğitim düzeyi, anne- babanın çalışma durumları, ekonomik durum ve gelir düzeyi) bu süreçte bir etkisinin olmadığı saptandı. Ancak DEHB olduğu düşünülen olgu grubundaki erkeklerin sayısı kızlara göre 5 kat daha fazla idi (**Tablo 4.3**).

Araştırma grubunun ortalama anne yaşı 34.6 yıl (min:23,maks:52), baba yaşı ise 39.1 (min:26, maks:68) yıldır. Olgu grubundaki annelerin 32'si (% 58.2) ilköğretim mezunu, 7'si (% 12.7) ortaokul mezunu, 13'ü (% 23.6) lise mezunu ve 3'ü (% 5.5) üniversite mezunu idi. Bu oranlar kontrol grubunda sırasıyla 33 (% 61.8), 4 (% 7.3), 10 (% 18.2) ve 7 (% 12.7) idi. İki grup arasında anne eğitim düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.412$) (**Tablo 4.3**).

Olgu grubundaki çocukların babaları değerlendirildiğinde; ilköğretim mezunu 10 (% 18.2), ortaokul mezunu 11 (% 20), lise mezunu 22 (% 40) ve üniversite mezunu 12 (% 21.8) baba vardı. Bu oranlar kontrol grubunda sırasıyla 7 (% 12.7), 11 (% 20),

19 (% 34.5) ve 18 (% 32.7) idi. İki grubun baba eğitim düzeyi dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmadı ($p=0.583$). Her iki grupta da annesi ve babası okur-yazar olmayan çocuk yoktu (**Tablo 4.3**).

Olgu grubundaki çocuklardan 52'sinin (% 94.5) annesi çalışmıyor, 3'ünün (% 5.5) annesi çalışıyordu. Kontrol grubundaki çocuklardan 49'unun (% 89.1) annesi çalışmıyor, 6'sının (% 10.9) annesi çalışıyordu. Gruplar arasında anne çalışma durumu dağılımları açısından fark yoktu ($p=0.489$). Olgu grubundaki çocuklardan 4'ünün (% 7.2) babası çalışmıyor, 37'sinin (% 67.2) babası vasıfsız işçi, 14'ünün (% 25.4) babası meslek sahibi (avukat, öğretmen v.s) idi. Kontrol grubunda ise 1'i (% 1.8) çalışmıyor, 36'sı (% 65.4) vasıfsız işçi, 18'i (% 32.7) meslek sahibi idi. grupların baba çalışma durumu dağılımları arasında anlamlı düzeyde fark bulunmadı ($p=0.363$) (**Tablo 4.3**).

Çalışmada olgu ve kontrol gruplarında bulunan çocukların ailelerine "Ekonomik durumunuzu nasıl değerlendiriyorsunuz?" sorusu yöneltildi. Olgu grubunda bulunanlardan 50'si (% 90.9) ihtiyaçlarını karşılayabildiğini, 5'i (% 9.1) zorunlu ihtiyaçlarını karşılayabildiğini, kontrol grubunda 54'ü (% 98.2) ihtiyaçlarını karşılayabildiğini, 1' (% 1.8) zorunlu ihtiyaçlarını karşılayabildiğini bildirdi. İki grup arasında anlamlı düzeyde fark yoktu ($p=0.206$). Olgu grubunda asgari ücret düzeyinde gelire sahip 5 (% 9.1) aile, asgari ücret üzerinde gelire sahip 50 (% 90.9) aile vardı. Kontrol grubunda ise, asgari ücret düzeyinde gelire sahip 1 (% 1.8) aile, asgari ücret üzerinde gelire sahip 54 (% 98.9) aile vardı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.206$) (**Tablo 4.3**).

Olgu grubundaki çocuklardan 20'sinin (% 36.4) kendine ait odası yoktu, 12'sinin (% 21.8) kendine ait odası vardı ve 23'ünün (% 41.8) kardeşi ile ortak kullandığı odası vardı. Kontrol grubundaki çocuklardan 19'unun (% 34.5) kendine ait odası yoktu, 11'inin (% 20) kendine ait odası vardı ve 25'inin (% 45.5) kardeşi ile ortak kullandığı odası vardı. Grupların kendine ait oda varlığı dağılımları arasında fark yoktu ($p=0.927$) (**Tablo 4.3**).

Tablo 4.4. Araştırma grubunun okul başarılarına göre dağılımı.

		Olgu		Kontrol		Toplam	
		n	%*	n	%*	n	%*
Okul başarısı	Çok iyi veya iyi	20	36.4	52	94.5	72	65.4
	Orta veya kötü	35	63.6	3	5.5	38	34.6
		X ² : 38.62		p= <0.001			

Yates' Ki-kare Testi

Olgu grubunda okul başarısı çok iyi veya iyi olan 20 (% 36.4) çocuk, orta veya kötü olan 35 (% 63.6) çocuk, kontrol grubunda bu oranlar sırası ile 52 (% 94.5) ve 3 (% 5.5) idi. Olgu grubundaki okul başarısı orta veya kötü olan çocukların oranı, kontrol grubundaki çocukların oranından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p<0.001) (**Tablo 4.4**).

Tablo 4.5. Araştırma grubunun anne doğurganlık özellikleri ve evde yaşayan kişi sayısına göre değerlendirilmesi.

		Minimum	Maksimum	Medyan	X±SD	p
Doğumda anne yaşı (yıl)	Olgu	16	40	23	24.53±5.61	0.183**
	Kontrol	16	41	26	25.98±5.78	
Gebelik Sayısı	Olgu	1	6	2	2.64±1.27	0.551**
	Kontrol	1	6	2	2.51±0.94	
Çocuk Sayısı	Olgu	1	6	2	2.31±1.05	0.961*
	Kontrol	1	4	2	2.25±0.75	
Evde yaşayan kişi sayısı	Olgu	3	8	4	4.56±1.05	0.234*
	Kontrol	2	6	4	4.29±0.90	

*Mann Whitney U Testi

**Student t testi

Araştırma grubunun anne doğurganlık özellikleri (doğumda anne yaşı, gebelik sayısı) ve ailenin yapısına (çocuk sayısı, evde yaşayan kişi sayısı) göre değerlendirilmesi yapıldığında, bu özellikler açısından olgu ve kontrol grubu arasında farklılık olmadığı gösterilmiştir. Olgu grubunun doğumda anne yaş ortalaması 24.53 ± 5.61 (min 16 – maks 40) yıl; kontrol grubunun doğumda anne yaş ortalaması 25.98 ± 5.78 (min 16 – maks 41) yıl olarak; olgu grubunun çocuk sayısı ortalaması 2.31 ± 1.05 (min. 1 – maks. 6), kontrol grubunun çocuk sayısı ortalaması 2.25 ± 0.75 (min. 1 – maks. 4) olarak saptanmıştır (**Tablo 4.5**).

Tablo 4.6. Araştırma grubunun büyüme ve beslenme durumu.

		Minimum	Maksimum	Medyan	X±SD	p
Boy (cm)	Olgu	112	159	134.00	136.55±10.40	0.585
	Kontrol	118	158	135.00	135.49±9.76	
Kilo (kg)	Olgu	21	53	33.00	33.53±9.23	0.169
	Kontrol	20	57	29.00	31.16±8.65	
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	Olgu	10	23.6	17.30	17.52±3.05	0.093
	Kontrol	13	25.1	16.10	16.61±2.58	

Student t testi

Olgu grubundaki çocukların boy ortalaması 136.55 ± 10.40 (min. 112 – maks. 159) cm, kilo ortalaması 33.53 ± 9.23 (min 21 – maks 53) kg, vücut kitle indeksi ortalaması 17.52 ± 3.05 (min 10 – maks 23.6) kg/m², kontrol grubundaki çocukların boy ortalaması 135.49 ± 9.76 (min. 118 – maks. 158) cm, kilo ortalaması 31.16 ± 8.65 (min 20 – maks 57), vücut kitle indeksi ortalaması 16.61 ± 2.58 (min 13 – maks 25.1) kg/m² idi. Grupların boy, kilo ve vücut kitle indeksi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (sırasıyla p=0.585, p=0.169 ve p=0.093) (**Tablo 4.6**).

Yaşa göre boy açısından değerlendirilen olgu ve kontrol grubunda 3. persentil altında (bodur) çocuk saptanmazken, olgu grubundakilerin tamamı 3.-97. persentil (normal) arasındaydı. Kontrol grubunda ise çocukların % 98.2'si 3.-97. persentil arasında ve % 0.9'u 97. persentil (uzun boylu) üzerinde idi. İki grup, yaşa göre boy kategorileri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0.315) .

Yaşa göre vücut ağırlığı açısından değerlendirilen olgu ve kontrol grubunda 3. persentil altında (düşük kilolu) çocuk saptanmazken, olgu grubundakilerin % 90.9'u 3.-97. persentil (normal) arasında ve % 9.1'i de 97. persentilin üzerindeydi (fazla kilolu). Kontrol grubunda ise çocukların % 93.6'sı 3.-97. persentil arasında ve % 6.4'ü 97. persentil üzerinde idi. İki grup, yaşa göre vücut ağırlığı kategorileri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0.241).

Yaşa göre vücut kitle indeksi açısından değerlendirilen olgu ve kontrol grubunda 5. persentil altında (düşük) çocuk saptanmazken, olgu grubundakilerin % 90.9'u 5.-95. persentil (normal) arasında ve % 9.1'i 95. persentilin üzerindeydi (fazla tartılı). Kontrol grubunda ise çocukların % 98.2'si 5.-95. persentil arasında ve % 1.8'i 95. persentil üzerinde idi. İki grup, yaşa göre vücut kitle indeksi kategorileri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0.093).

4.2. Dikkat Eksikliği - Hiperaktivite - Dürtüsellik Gelişiminde Etkili Faktörler

Bu bölümde Dikkat Eksikliği - Hiperaktivite - Dürtüsellik gelişimi üzerine etkili faktörler ele alınmıştır. Çalışmamızda, DSM-IV Turgay Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları Değerlendirme Ölçeği'nden yüksek puan alması nedeni ile DEHB olduğu düşünülen 55 olgu saptandı (**Tablo 4.1**). Örneklem grubunu, seçilen 10 okulun birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci sınıfındaki toplam 1413 öğrenci olarak kabul edersek, bu grup içerisinde DEHB olduğu düşünülen olguların prevalansı % 3.9 olarak kabul edilebilir. DEHB olduğu düşünülen olguların görülme sıklığı SEDY okullarda okuyan öğrencilerde % 4.4 (32/719), SEDD okullarda okuyan öğrencilerde % 3.3 (23/694) idi. Araştırma grubundaki erkeklerin % 6.3' ünün (46/729), kızların ise % 1.3' ünün (9/684) DSM-IV Turgay Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları Değerlendirme Ölçeği tanı ölçütlerini karşıladığı saptandı.

Araştırma grubunun dikkat eksikliği alt ölçeği puan ortalaması 12.39 ± 9.71 (min:1 – max:27), hiperaktivite/dürtüsellik alt ölçeği puan ortalaması 11.46 ± 9.27 (min:1 – max:27) ve ölçek toplam puanı ortalaması 23.85 ± 18.80 (min:3 – max:54) idi (**Tablo 4.7**).

Tablo 4.7. Araştırma grubunun dikkat eksikliği, hiperaktivite/dürtüsellik alt ölçeği ve ölçek toplam puanlarına ait merkezi eğilim ve dağılım parametreleri.

	Minimum	Maksimum	Medyan	X±SD
Dikkat Eksikliği Alt Ölçeği	1	27	10.50	12.39±9.71
Hiperaktivite/Dürtüsellik Alt Ölçeği	1	27	10.00	11.46±9.27
Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite/Dürtüsellik Toplam Puanı	3	54	20.50	23.85±18.80

Olgu grubunun dikkat eksikliği alt ölçeği puan ortalaması 21.56 ± 4.10 (min:15– max:27), hiperaktivite/dürtüsellik alt ölçeği puan ortalaması 20.16 ± 4.20 (min:12– max:27) ve ölçek toplam puanı ortalaması 41.73 ± 7.53 (min:27– max:54) idi. Kontrol grubunun dikkat eksikliği alt ölçeği puan ortalaması 3.22 ± 1.45 (min:1– max:6), hiperaktivite/dürtüsellik alt ölçeği puan ortalaması 2.76 ± 1.33 (min:1– max:8) ve ölçek toplam puanı ortalaması 5.98 ± 2.50 (min:3– max:14) idi. Olgu grubunun, dikkat eksikliği alt ölçeği puan ortalaması ($p < 0.001$),

hiperaktivite/dürtüsellik alt ölçeği puan ortalaması ($p<0.001$) ve ölçek toplam puanı ortalaması ($p<0.001$) kontrol grubunun ortalamalarından anlamlı derecede daha yüksekti (**Tablo 4.8**).

Tablo 4.8. Olgu ve kontrol gruplarının dikkat eksikliği, hiperaktivite/dürtüsellik alt ölçeği ve ölçek toplam puanlarının karşılaştırılması.

		Minimum	Maksimum	Medyan	X±SD	p
Dikkat Eksikliği Alt Ölçeği	Olgu	15.00	27.00	22.00	21.56±4.10	<0.001
	Kontrol	1.00	6.00	3.00	3.22±1.45	
Hiperaktivite/Dürtüsellik Alt Ölçeği	Olgu	12.00	27.00	20.00	20.16±4.20	<0.001
	Kontrol	1.00	8.00	3.00	2.76±1.33	
Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite/Dürtüsellik Toplam Puanı	Olgu	27.00	54.00	41.00	41.73±7.53	<0.001
	Kontrol	3.00	14.00	6.00	5.98±2.50	

Student t testi

Olgu grubundaki erkeklerin dikkat eksikliği alt ölçeği puan ortalaması 22.13±4.22 (min:15– max:27), hiperaktivite/dürtüsellik alt ölçeği puan ortalaması 20.22±4.30 (min:12– max:27) ve ölçek toplam puanı ortalaması 42.35±7.95 (min:27– max:54) idi. Olgu grubundaki kızların dikkat eksikliği alt ölçeği puan ortalaması 18.67±1.41 (min:17– max:22), hiperaktivite/dürtüsellik alt ölçeği puan ortalaması 19.89±3.86 (min:15– max:24) ve ölçek toplam puanı ortalaması 38.56±3.75 (min:33– max:42) idi. Olgu grubundaki erkeklerin, dikkat eksikliği alt ölçeği puan ortalaması olgu grubundaki kızların ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0.026$). Hiperaktivite/dürtüsellik alt ölçeği puan ortalaması ($p=0.909$) ve ölçek toplam puanı ortalaması ($p=0.157$) açısından iki cinsiyet grubunda anlamlı fark olmadığı bulundu (**Tablo 4.9**).

Tablo 4.9. Olgu grubundaki erkek ve kızların dikkat eksikliği, hiperaktivite/dürtüsellik alt ölçeği ve ölçek toplam puanlarının karşılaştırılması.

		Minimum	Maksimum	Medyan	X±SD	p
Dikkat Eksikliği Alt Ölçeği	Erkek (n=46)	15	27	24	22.13±4.22	0.026
	Kız (n=9)	17	22	18	18.67±1.41	
Hiperaktivite/Dürtüsellik Alt Ölçeği	Erkek (n=46)	12	27	20	20.22±4.30	0.909
	Kız (n=9)	15	24	22	19.89±3.86	
Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite/Dürtüsellik Toplam Puanı	Erkek (n=46)	27	54	42	42.35±7.95	0.157
	Kız (n=9)	33	42	41	38.56±3.75	

Mann Whitney U testi

Olgu grubunda; gebeliğinde sigara içilmeyen 49 (% 89.1) çocuk, gebeliğinde sigara içilen 6 (% 10.9) çocuk vardı. Kontrol grubunda; gebeliğinde sigara içilmeyen 53 (% 96.4) çocuk, gebeliğinde sigara içilen 2 (% 3.6) çocuk vardı. İki gruptaki çocuklar gebelikte sigara içilme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0.271) (**Tablo 4.10**).

Olgu grubunda; evinde sigara içilen 36 (% 65.5) çocuk, evinde sigara içilmeyen 19 (% 34.5) çocuk vardı. Kontrol grubunda; evinde sigara içilen 31 (% 56.4) çocuk, evinde sigara içilmeyen 24 (% 43.6) çocuk vardı. İki grup evde sigara içilme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0.434). Olgu grubunda; evinde ≤10 adet sigara içilen 12 (% 21.8) çocuk, evinde ≥11 adet sigara içilen 24 (% 43.6) çocuk vardı. Kontrol grubunda; evinde ≤10 adet sigara içilen 17 (% 30.9) çocuk, evinde ≥11 adet sigara içilen 14 (% 25.5) çocuk vardı. İki grup evde içilen sigara sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0.130) (**Tablo 4.10**).

Tablo 4.10. Araştırma grubunun sigara içilme özelliklerine göre dağılımı.

		Olgu		Kontrol		Toplam	
		n	%*	N	%*	n	%*
Gebelikte sigara kullanımı	Kullanmadım	49	89.1	53	96.4	102	92.7
	Kullandım	6	10.9	2	3.6	8	7.2
		X ² : 1.21		p= 0.271***			
Evde sigara içilme durumu	İçiliyor	36	65.5	31	56.4	67	60.9
	İçilmiyor	19	34.5	24	43.6	43	39.1
		X ² :0.611		p=0.434**			
Evde içilen sigara sayısı (adet)	Hiç içilmiyor	19	34.5	24	43.6	43	39.1
	≤10 adet	12	21.8	17	30.9	29	26.4
	≥11 adet	24	43.6	14	25.5	38	34.5
		X ² :4.075		p=0.130****			

*Sütun yüzdeleri verilmiştir.

**Yates' Ki-kare testi

***Fisher's Exact test

****Pearson Ki-kare Testi

Olgu grubunda; oturduğu evin yaşı ≤10 yıl olan 15 (% 27.3), 11-30 yıl arasında olan 32 (% 58.2) ve ≥31 yıl olan 8 (% 14.5) çocuk vardı. Kontrol grubunda; oturduğu evin yaşı ≤10 yıl olan 20 (% 36.4), 11-30 yıl arasında olan 31 (% 56.4) ve

≥31 yıl olan 4 (% 7.3) çocuk vardı. İki gruptaki çocukların oturdukları evlerin yaş kategorileri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği saptandı (p=0.356) (**Tablo 4.11**).

Olgu grubundaki çocukların 25'i (% 45.5) soba, 21'i (% 38.2) kombi ve 9'u (% 16.4) kömür kaloriferi ile ısıtılan bir evde yaşamaktaydı. Kontrol grubundaki çocukların 22'si (% 40) soba, 19'u (% 34.5) kombi ve 14'ü (% 25.5) kömür kaloriferi ile ısıtılan bir evde yaşamaktaydı. İki gruptaki çocukların evlerini ısıtma şekilleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği bulundu (p=0.532) (**Tablo 4.11**).

Olgu grubunda 52 (% 94.5) çocuğun evinde tamirat yapılmamış ve 3 (% 5.5) çocuğun evinde tamirat yapılmıştır; kontrol grubunda 53 (% 96.4) çocuğun evinde tamirat yapılmamış, 2 (% 3.6) çocuğun evinde tamirat yapılmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (p=1.000) (**Tablo 4.11**).

Olgu grubunda içme suyu olarak şebeke suyu kullanan 6 (% 10.9) aile, tatlı su çeşmesi kullanan 22 (% 40) aile, damacana suyu kullanan 27 (% 49.1) aile vardı. Kontrol grubunda bu oranlar sırasıyla 7 (% 12.7), 22 (% 40), 26 (% 47.3) idi. Olgu ve kontrol grubunda kuyu suyu kullanan aile yoktu. Grupların içme suyunu sağladığı yerlerin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (p=0.953; $X^2=0.096$). Çalışmaya katılan olguların tamamı kullanma suyu gereksinimini şebeke suyu ile karşılamaktaydı. Olgu grubundaki 51 (% 92.7) ve kontrol grubundaki 52 (% 94.5) çocuğun evlerinde su kesintisi olmaksızın; olgu grubundaki 4 (% 7.3) ve kontrol grubundaki 3 (% 5.5) çocuğun yaşadıkları evde su kesintisi olmamaktaydı (p=1.000) (**Tablo 4.11**).

Olgu grubunda 54 (% 98.2) çocuğun ailesinde fabrikada çalışan birey yoktu, 1 (% 1.8) çocuğun ailesinde fabrikada çalışan birey vardı. Kontrol grubundaki çocukların hiçbirisinin ailesinde fabrikada çalışan birey yoktu (**Tablo 4.11**).

Olgu grubundaki 28 (% 50.9) çocuğun ikamet ettiği evin yakınında trafik yoğun değildi, 27 (% 49.1) çocuğun ikamet ettiği evin yakınında trafik yoğundu. Kontrol grubunda 35 (% 63.6) çocuğun ikamet ettiği evin yakınında trafik yoğun değildi, 20 (% 36.4) çocuğun ikamet ettiği evin yakınında trafik yoğundu. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (p=1.337) (**Tablo 4.11**).

Olgu grubunda; ev dışında oyun süresi ≤ 2 saat olan 7 (% 12.7), 3-6 saat arasında olan 25 (% 45.5) ve ≥ 7 saat olan 23 (% 41.8) çocuk vardı. Kontrol grubunda; ev dışında oyun süresi ≤ 2 saat olan 17 (% 30.9) ve 3-6 saat arasında olan 38 (% 69.1) çocuk vardı. Kontrol grubunda ev dışında oyun süresi ≥ 7 saat olan çocuk yoktu. İki gruptaki çocukların ev dışındaki oyun süresi kategorileri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiği saptandı ($p < 0.001$). En büyük ki-kare değerine sahip ≥ 7 saat kategorisi analizden çıkartıldıktan sonra bu anlamlılık ortadan kalktı ($p = 0.509$; *Yates' ki-kare testi*). Olgu grubunda ev dışında oyun süresi ≥ 7 saat olan çocukların oranı kontrol grubundaki oranından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (**Tablo 4.11**).

Katılımcıların evlerinin boyanmasında kullanılan boya türlerinden hiçbirisi kurşun içermiyordu.

Tablo 4.11. Araştırma grubunun yaşadığı çevreye ait özelliklerine göre dağılımı.

		GRUPLAR				p	X ²
		Olgu		Kontrol			
		n	%	n	%		
Oturulan ev kaç yıllık	≤ 10 yıl	15	27.3	20	36.4	0.356*	2.063
	11-30 yıl	32	58.2	31	56.4		
	≥ 31 yıl	8	14.5	4	7.3		
Evde ısınma şekli	Soba ile	25	45.5	22	40.0	0.532*	1.378
	Kombi ile	21	38.2	19	34.5		
	Kömür kaloriferi ile	9	16.4	14	25.5		
Evde tamirat yapılma	Hayır yapılmadı	52	94.5	53	96.4	1.000**	
	Evet yapıldı	3	5.5	2	3.6		
İçme suyu nereden sağlanıyor	Şebeke suyu	6	10.9	7	12.7	0.953*	0.096
	Tatlı su çeşmesi	22	40.0	22	40.0		
	Damacana	27	49.1	26	47.3		
	Kuyu suyu	0	.0	0	.0		
Su kesintisi	Evet	51	92.7	52	94.5	1.000**	
	Hayır	4	7.3	3	5.5		
Fabrikada çalışan birey	Yok	54	98.2	55	100.0	1.000**	
	Var	1	1.8	0	0		
Ev yakınında trafik yoğunluğu var mı?	Hayır	28	50.9	35	63.6	0.247*	1.337
	Evet	27	49.1	20	36.4		
Ev dışında oyun oynama süresi	≤ 2 saat	7	12.7	17	30.9	<0.001*	29.849
	3-6 saat	25	45.5	38	69.1		
	≥ 7 saat	23	41.8	0	0		

*Pearson Ki-kare testi

**Fisher's Exact test

4.3. Metabolik değişiklikler ile dikkat eksikliği - hiperaktivite ve dürtüsellik ilişkisi

Bu bölümde araştırma grubundaki çocuklarda kan hemoglobin, kortizol, amilaz, kurşun, fenilalanin, tirozin düzeyleri ve fenilalanin / tirozin oranının dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik ile ilişkisi ele alınmıştır. Hemoglobin, amilaz ve kortizolün tanımlayıcı değerleri Tablo 4.12’de verilmiştir. Buna göre her üç parametrede de anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

Araştırma grubunun hemoglobin düzeyi ortalaması 13.29 ± 0.81 (min:10.8– max:14.9), amilaz düzeyi ortalaması 71.12 ± 20.85 (min:28– max:138) ve kortizol düzeyi ortalaması 316.83 ± 132.02 (min:148– max:622) idi. Olgu grubunun hemoglobin düzeyi ortalaması 13.1 ± 1.75 (min:10.8– max:14.9), amilaz düzeyi ortalaması 73.8 ± 22.33 (min:28– max:138) ve kortizol düzeyi ortalaması 333.6 ± 140.8 (min:148– max:622); ve kontrol grubunun hemoglobin düzeyi ortalaması 12.6 ± 2.89 (min:11– max:14.7), amilaz düzeyi ortalaması 68.45 ± 19.1 (min:35– max:133) ve kortizol düzeyi ortalaması 300 ± 121.5 (min:148– max:622) idi (**Tablo 4.12**).

Grupların Hb ($p=0.879$), amilaz ($p=0.180$) ve kortizol ($p=0.183$) düzeyi ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmadı (**Tablo 4.12**).

Tablo 4.12. Araştırma grubunun hematolojik ve biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması.

		Minimum	Maksimum	Medyan	X±SD	p
Hb (gr/dL)	Olgu	10.8	14.9	13.50	13.1 ± 1.75	0.879*
	Kontrol	11.0	14.7	13.40	12.6 ± 2.89	
Amilaz (U/L)	Olgu	28	138	74	73.8 ± 22.33	0.180**
	Kontrol	35	133	72	68.45 ± 19.1	
Kortizol (nmol/L)	Olgu	148	622	288	333.6 ± 140.8	0.183**
	Kontrol	142	605	264	300.0 ± 121.5	

*Mann Whitney U Testi

**Student t testi

Olgu grubunda sadece bir kişinin hemoglobin düzeyi 11 mg/dL’nin altındaydı (10.8 mg/dL). Diğer katılımcılardan hiçbirinin hemoglobin düzeyi 11 mg/dL sınırının altında değildi. Olgu grubunda; amilaz düzeyi ≤ 100 olan 50 (% 90.9) ve >100 olan 5 (% 9.1) çocuk vardı. Kontrol grubunda; amilaz düzeyi ≤ 100 olan 53 (% 96.4) ve >100 olan 2 (% 3.6) çocuk vardı. İki grup amilaz düzeyi kategorileri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiyordu ($p=0.438$). Olgu ve kontrol grubunda kortizol düzeyi normal sınırlar (138-635 nmol/L) dışında olan çocuk yoktu.

Tablo 4.13. Araştırma grubunun kurşun, fenilalanin, tirozin ve fenilalanin/tirozin değerlerinin karşılaştırılması.

		Minimum	Maksimum	Medyan	X±SD	p
Kurşun (µg/dL)	Olgu	0.9	9.1	3.80	4.00±1.93	0.019**
	Kontrol	0.8	8.6	2.50	3.11±1.99	
Fenilalanin (µmol/L)	Olgu	17.1	165.3	78.70	77.24±32.01	0.082**
	Kontrol	11.0	231	63.10	66.11±34.55	
Tirozin (µmol/dL)	Olgu	12.0	386.4	75.40	89.80±54.66	0.924*
	Kontrol	18.6	716.2	76.10	91.89±90.95	
Fenilalanin/ Tirozin	Olgu	0.2	2.4	0.90	0.91±0.37	0.018**
	Kontrol	0.2	1.4	0.80	0.75±0.32	

*Mann Whitney U Testi

**Student t testi

Araştırma grubunun kurşun düzeyi ortalaması 3.55±2.0 (min:1– max:9.1), fenilalanin düzeyi ortalaması 71.67±33.61 (min:11– max:231.1), tirozin düzeyi ortalaması 90.84±74.69 (min:12– max:71.7) ve fenilalanin/tirozin oranı ortalaması 0.83±0.35 (min:0.2– max:2.4) idi. Olgu grubunun kurşun düzeyi ortalaması 4.00±1.93 (min:0.9– max:9.1), fenilalanin düzeyi ortalaması 77.24±32.01 (min:17.1– max:165.3), tirozin düzeyi ortalaması 89.80±54.66 (min:12– max:386.4) ve fenilalanin/tirozin oranı ortalaması 0.91±0.37 (min:0.2– max:2.4) idi. Kontrol grubunun kurşun düzeyi ortalaması 3.11±1.99 (min:0.8– max:8.6), fenilalanin düzeyi ortalaması 66.11±34.55 (min:11– max:231), tirozin düzeyi ortalaması 91.89±90.95 (min:18.6– max:716.2) ve fenilalanin/tirozin oranı ortalaması 0.75±0.32 (min:0.2– max:1.4) idi (**Tablo 4.13**).

Grupların fenilalanin (p=0.082) ve tirozin (p=0.924) düzeyi ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmadı. Olgu grubunda bulunan çocukların kan kurşun düzeyi (p=0.019) ve kanda fenilalanin/tirozin oran (p=0.018) ortalaması, kontrol grubundaki çocukların kan kurşun düzeyi ve kanda fenilalanin/tirozin oran ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (**Tablo 4.13**).

Olgu grubunda kurşun düzeyi <2 µg/dL olan 10 (% 18.1), ≥2 µg/dL olan 45 (% 81.9) çocuk vardı. Kontrol grubunda kurşun düzeyi <2 µg/dL olan 20 (% 36.2), ≥2 µg/dL olan 35 (% 63.8) çocuk vardı. Kan kurşun düzeyi ≥2 mg/dL olan çocuklardaki DEHB oranı, kan kurşun düzeyi <2 mg/dL olanlardan anlamlılığa eğilimlilik düzeyinde yüksekti (p=0.054).

Gebelikte sigara içilme durumu ve kurşun düzeyi (kesme noktası 2 µg/gr) değişkenlerinin dikkat eksikliği ve hiperaktivite/dürtüsellik alt ölçeği puanları üzerine etkisinin olup olmadığını değerlendirdik. Dikkat eksikliği alt ölçeği için; Tek değişkenli ANOVA sonuçlarına göre, gebelikte sigara içilme değişkeninin (F(1,55)=1.123, p=0.294, $\eta^2=0.022$) ve gebelikte sigara içilme değişkeni ile kurşun düzeyi değişkeni (F(1,55)=0.298, p=0.588, $\eta^2=0.006$) etkileşiminin model üzerine etkisi yoktu. Kurşun düzeyi değişkeninin model üzerine etkisi vardı (F(1,55)=12.729, p<0.001, $\eta^2=0.200$). Kurşun düzeyi ≥ 2 µg/gr olan olguların dikkat eksikliği alt ölçeği puanları daha yüksekti. Hiperaktivite/dürtüsellik alt ölçeği için; Tek değişkenli ANOVA sonuçlarına göre, gebelikte sigara içilme değişkeninin (F(1,55)=0.003, p=0.957, $\eta^2<0.001$), kurşun düzeyi değişkeninin (F(1,55)=1.949, p=0.169, $\eta^2=0.037$) ve gebelikte sigara içilme değişkeni ile kurşun düzeyi değişkeni (F(1,55)=0.000, p=0.933, $\eta^2<0.001$) etkileşiminin model üzerine etkisi yoktu..

Tablo 4.14. Çalışma grubunun metabolik değerlerinin karşılaştırılması.

		Olgu		Kontrol		Toplam	
		N	%*	n	%*	n	%*
Kurşun (µg/dL)	<2	10	18.1	20	36.2	30	27.3
	≥ 2	45	81.9	35	63.8	80	72.7
		p=0.054**		X ² =3.713			
Fenilalanin (µmol/L)	<98	42	76.4	50	90.9	92	83.6
	≥ 98	13	23.6	5	9.1	18	16.4
		p=0.116**		X ² =2.468			
Tirozin (µmol/dL)	<70	22	40	19	34.5	41	37.3
	≥ 70	33	60	36	65.5	69	62.7
		p=0.693*		X ² =0.156			
Fenilalanin/Tirozin	<1.2	45	81.9	49	89.1	94	85.5
	≥ 1.2	10	18.1	6	10.9	16	14.5
		p=0.417**		X ² =0.658			

*Pearson Ki-kare Testi

**Yates' Ki-kare Testi

Olgu grubunda fenilalanin düzeyi <98 µmol/L olan 42 (% 76.4), ≥ 98 µmol/L olan 13 (% 23.6); kontrol grubunda fenilalanin düzeyi <98 µmol/L olan 50 (% 90.9), ≥ 98 µmol/L olan 5 (% 9.1) çocuk vardı. Olgu grubunda tirozin düzeyi <70 µmol/dL

olan 22 (% 40), ≥ 70 $\mu\text{mol/dL}$ olan 33 (% 60); kontrol grubunda tirozin düzeyi < 70 $\mu\text{mol/dL}$ olan 19 (% 34.5), ≥ 70 $\mu\text{mol/dL}$ olan 36 (% 65.5) çocuk vardı. Olgu grubunda fenilalanin/tirozin oranı < 1.2 olan 45 (% 81.9), ≥ 1.2 olan 10 (% 18.1); kontrol grubunda fenilalanin/tirozin oranı < 1.2 olan 49 (% 89.1), ≥ 1.2 olan 6 (% 10.9) çocuk vardı (**Tablo 4.14**).

Olgu grubunda fenilalanin düzeyi < 110 $\mu\text{mol/L}$ olan 47 (% 85.5) ≥ 110 $\mu\text{mol/L}$ olan 8 (% 14.5); kontrol grubunda fenilalanin düzeyi < 110 $\mu\text{mol/L}$ olan 52 (% 94.5), ≥ 110 $\mu\text{mol/L}$ olan 3 (% 5.5) çocuk vardı. Olgu grubunda fenilalanin/tirozin oranı < 1.5 olan 53 (% 96.4), ≥ 1.5 olan 2 (% 3.6); kontrol grubunda fenilalanin/tirozin oranı ≥ 1.5 olan çocuk yoktu.

Olgu ve kontrol grupları, kurşun, fenilalanin, tirozin ve fenilalanin/tirozin oranı için yapılan kategorizasyonlar açısından anlamlı farklılık göstermiyordu (tüm karşılaştırmalar için $p > 0.050$).

Tablo 4.15. Dikkat eksikliği ve Hiperaktivite/Dürtüsellik şiddeti ile araştırma parametrelerinin ilişkisinin değerlendirilmesi.

n=110	Dikkat eksikliği	Hiperaktivite/ dürtüsellik	Hb	Kortizol	Kurşun	Fenilalanin	Tirozin
Hiperaktivite/dürtüsellik	r	0.962					
	p	<0.001					
Hb	r	0.095	0.065				
	p	0.324	0.502				
Kortizol	r	0.138	0.154	-0.021			
	p	0.149	0.108	0.827			
Kurşun	r	0.431	0.384	-0.040	0.129		
	p	<0.001	<0.001	0.676	0.181		
Fenilalanin	r	0.161	0.177	-0.158	-0.113	-0.014	
	p	0.092	0.064	0.099	0.238	0.881	
Tirozin	r	-0.018	-0.042	0.007	-0.042	-0.108	0.644
	p	0.854	0.666	0.939	0.664	0.260	<0.001
Fenilalanin/ Tirozin oranı	r	0.245	0.267	-0.133	-0.179	0.168	0.366
	p	0.010	0.005	0.167	0.062	0.080	<0.001

Pearson korelasyon testi; r, korelasyon katsayısı

DSM-IV Turgay Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları Değerlendirme Ölçeğinin hiperaktivite/dürtüsellik alt ölçeği ile dikkat eksikliği alt ölçeği puanları arasında pozitif çok güçlü ($r=0.962$, $p<0.001$) ilişki vardı. Kan kurşun düzeyinin dikkat eksikliği alt ölçeği puanları ($r=0.431$, $p<0.001$) ile arasında pozitif zayıf ilişki; kan kurşun düzeyi ile hiperaktivite/dürtüsellik alt ölçeği puanları ($r=0.384$, $p<0.001$) arasında pozitif zayıf ilişki vardı (**Tablo 4.15**).

Kan tirozin düzeyi ile kan fenilalanin düzeyi arasında pozitif orta düzey ilişki ($r=0.644$, $p<0.001$) saptandı. Fenilalanin/tirozin oranı ile dikkat eksikliği alt ölçeği puanları arasında pozitif çok zayıf ilişki ($r=0.245$, $p=0.010$); fenilalanin/tirozin oranı ile hiperaktivite/dürtüsellik alt ölçeği puanları arasında pozitif zayıf ilişki ($r=0.267$, $p=0.005$) bulundu. Fenilalanin/tirozin oranı ile kanda fenilalanin düzeyi arasında pozitif zayıf ilişki ($r=0.366$, $p<0.001$) saptandı. Fenilalanin/tirozin oranı ile kanda tirozin düzeyi arasında negatif zayıf ilişki ($r=-0.327$, $p<0.001$) bulundu (**Tablo 4.15**).

5. TARTIŞMA

DEHB, düşük düzeyli kurşun intoksikasyonu ile de ilişkilendirilen nörodavranışsal bir bozukluktur. DEHB’de, özellikle prefrontal kortekste olmak üzere tüm SSS’de dopaminerjik etkinliğin bozulduğu ileri sürülmektedir. Dopaminin öncülü olan tirozin, fenilalaninden FAH enzimi katalizörlüğünde oluşturulur. Tetrahydrobiyopiterin, FAH enziminin kofaktörüdür ve düzeyleri kurşun tarafından etkilenebilmektedir. Ayrıca, fenilalanin metabolizmasının belirgin biçimde bozulduğu fenilketonüri olgularında DEHB benzeri belirtilerin gözlemlendiği ve prefrontal korteks işlevlerinin bozulduğu bilinmektedir. Bu doğrultuda, düşük düzeyli kurşun intoksikasyonuna bağlı DEHB gelişiminde, fenilalanin, FAH, tetrahydrobiyopiterin ve tirozin ile bağlantılı biyokimyasal yollar rol oynuyor olabilir.

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda nörodavranışsal bozukluğu olduğu düşünülen olgularda ve kontrol grubunda, davranış bozukluğu ile kan kurşun ve fenilalanin düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırdık.

DEHB’nin dünya üzerindeki yaygınlığı % 3-8 arasında değişmektedir (217-219). Türkiye’de yapılan farklı araştırmalarda da ilkokul çağındaki çocuklarda ve ergenlerde DEHB sıklığının % 5-10 arasında değiştiği saptanmıştır (220-224). Motavallı (1994), 7-9 yaşları arasındaki 620 ilkokul öğrencisini değerlendirdiği çalışmasında DEHB sıklığını; Çocuk Davranış Değerlendirme Ölçeği’ne göre % 6.2, DSM-III-R kriterlerine göre % 5 olarak bulmuştur. Aynı çalışmada, DSM-III-R kriterlerine göre sıklık % 10.6 olarak bulunmuştur (220). Şenol’un (1997) yaptığı bir çalışmada ise kliniğe başvuranlarda DEHB oranı % 10 olarak bulunmuştur (221). Albayrak (1998), Bursa ilinde 8 ayrı okulda yaşları 7 ile 12 arasında olan 1676 öğrencinin katılımıyla yaptığı çalışmada, DEHB sıklığını % 8.6 olarak bulmuştur. Bu çalışmada Connors Öğretmen Derecelendirme Ölçeği, Ankara Connors Ölçeği ve DSM-IV semptom listesi kullanılmıştır (222). Özcan ve arkadaşlarının (1998) Malatya il merkezinde okul çağı çocuklarında DEHB yaygınlığını araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada, 3002 ilkokul öğrencisinden oluşan örnekleme DEHB yaygınlığı % 9.5 olarak bulunmuştur (223). Ersan ve arkadaşları (2004), sekiz ayrı okulda 6-15 yaşları arasındaki 1425 çocuğu değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada, DEHB sıklığı ailelerin bildirimine göre sıklığı % 9.55, öğretmenlerin bildirimine göre % 7.28 olmak üzere ortalama sıklık % 8.1 olarak saptanmıştır (224).

Çalışmamızda, DEHB olduğu düşünülen 55 olgu saptadık. Örneklem grubunu, seçilen 10 okulun birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci sınıfındaki toplam 1413 öğrenci olarak kabul edersek, bu grup içerisinde DEHB olduğu düşünülen olguların prevalansı % 3.9 olarak kabul edilebilir. Kırıkkale ili, çevresel koşullardan dolayı (rafineri, silah ve akü fabrikaları varlığı ve karayolları ulaşımında kavşak bir nokta olması) kurşun intoksikasyonu için riskli bölge olarak kabul edilirse, bu ilde dikkat eksikliği ve davranış bozukluğu görülme sıklığı daha yüksek beklenebilirdi. Ancak biz çalışmamızda bu oranı, Türkiye'deki görülme sıklığının (% 5-10) altında bulduk.

Çalışmamızda, erkek/ kız oranı 5/1 olarak bulunmuştur. DEHB erkeklerde daha sık görülmekle birlikte her iki cinsiyeti de etkileyebileceği belirtilmektedir. Erkek/ kız oranı çocuklukta 2/1 ile 10/1 arasında değişebilirken klinik ortamda 6/1 olabilmektedir. Orandaki bu farklılığın nedeni erkeklerin daha fazla agresyon göstermesi ve antisosyal davranışlarının daha fazla olması (225, 226), kızlarda dikkat eksikliğine eşlik eden davranış bozukluklarının daha az görülmesi ve öğretmenlerin öznel eğilimlerine yani bireysel yargılarına da bağlanmaktadır (35). Biz, erkek DEHB olguları ile kız DEHB olgularının dikkat eksikliği alt ölçeği puanları arasında anlamlı fark bulunmamasına karşın, erkek olguların dikkat eksikliği puanları kız olguların dikkat eksikliği puanlarından daha yüksek bulduk. Bu bulgumuz, daha önceki araştırmaların sonuçları ile uyumsuzdur.

Olgu ve kontrol grubundaki çocuklar, yaş, cinsiyet, sınıf ve devam ettikleri okulların genel sosyoekonomik profili açısından eşlenmiştir. Çalışmamız kapsamında değerlendirilen iki grup ebeveynlerin yaşları, eğitim ve çalışma durumları; ailelerin gelir düzeyleri, evde yaşayan kişi sayısı, çalışmaya alınan çocukların evde kendilerine ait odalarının olup olmaması, annelerin çalışmaya alınan çocuklarına hamile oldukları yaşları açısından değerlendirdik ve iki grup arasında bu parametreler açısından anlamlı fark olmadığını bulduk.

Çalışmalar, düşük maternal eğitim düzeyi, düşük sosyoekonomik durum ve aile büyüklüğünün DEHB riskini artırdığını göstermektedir (58, 227-229). Bizim çalışmamıza alınan iki ayrı gruptaki çocuklar sosyodemografik düzeyleri açısından eşlenmiştir. Ancak, iki gruptaki çocukların anne eğitim düzeyleri ve evlerinde yaşayan kişi sayısı açısından farklılık göstermemektedir. Çalışmamızda yapılan taramaya katılan 1413 çocuk, iki farklı sosyoekonomik düzeye ait çocuklardan

oluşmaktaydı. Bu iki düzeydeki DEHB sıklığını değerlendirdik ve bu iki grubun DEHB sıklıkları arasında anlamlı fark olmadığını bulduk.

Çocuklukta aşırı kilolu veya obez olmanın, dürtüsellik, DEHB, depresyon ve anksiyete riskini artırdığı ileri sürülmektedir (230). Çocuklarda, ergenlerde ve erişkinlerde, aşırı kiloluluk/obezite ile DEHB belirtileri arasındaki güçlü ilişki, dikkat sorunları ve dürtüsellikğin aşırı yeme davranışına katkıda bulunuyor olabilir. Yağ, şeker ve tuz açısından zengin besinlere yönelme, bir tür self-medikasyon veya ilaç kötüye kullanımı olarak değerlendirilebilir (231). Ancak, bizim çalışmamızdaki iki grup herhangi bir antropometrik ölçüm ve indeks açısından anlamlı farklılık göstermemiştir.

Gebelikleri sırasında anneleri tarafından veya annelerinin çevresinde (örneğin, baba tarafından) sigara içilen bebeklerin düşük doğum ağırlığına sahip olduğu bilinmektedir (232-235). Anne prenatal dönemde tütün tükettiğinde, plasental vasküler direnç artışı (236, 237), uterin kan akımında azalma (238) ile maternal ve fetal kanda karboksihemoglobin düzeylerinde artış (239) olur. Bunlar, kronik fetal hipoksinin eşlik ettiği düşük doğum ağırlığına neden olur. Düşük doğum ağırlığı çocuklarda, davranış sorunları (240, 241), düşük entelektüel kapasite, hiperaktivite ve öğrenme güçlükleri ile birlikte (242-244). Bu çalışmalardan bir tanesinde, 11 yaşındaki çocukların öğrenme güçlükleri olduğu saptanmıştır (244). Ayrıca, maternal tütün tüketimine bağlı olarak in-utero beyin gelişiminin olumsuz yönde etkilendiğine (fetal baş çevreleri daha küçük) dair kanıtlar vardır (245, 246).

Yenidoğan-ergenlik dönemi arasındaki çocukları değerlendiren 11 çalışmanın dahil edildiği bir gözden geçirmede, çalışmalardan birisi dışında, çocukların tütün dumanına maruz kalmasının davranış problemlerinde ve DEHB benzeri davranış oranlarında artışa neden olduğu bildirilmiştir (247). Diğer bir çalışmada, potansiyel ekonomik düzey, çevresel koşullar gibi karıştırıcı faktörler kontrol edildikten sonra bile postnatal tütün dumanına maruziyet ile davranış sorunları arasında ilişki olduğu saptanmıştır (248).

1973 yılından başlayıp günümüze kadar yayınlanan 24 çalışmanın değerlendirildiği farklı bir metaanaliz çalışmasında, gebelik sırasında nikotine maruz kalmanın, çocuklarda DEHB ile ilişkili bozuklukların riskini artırdığı saptanmıştır (249). Diğer bir çalışmada da, maternal sigara tüketimi ile davranış problemleri

arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (178). Langley ve arkadaşları (2005) tarafından yapılan ve 11 epidemiyolojik çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde, maternal prenatal sigara tüketiminin DEHB riskini artırdığı bulunmuştur (250). Benzer sonuçlar elde eden çok sayıda olgu-kontrol çalışması vardır (250-252). Ek olarak, hiperaktivite ile maternal sigara tüketimi arasında açık bir doz-yanıt ilişkisi vardır (253, 254). Schmitz ve arkadaşları (2006), gebelik sırasında en az 10 sigara/gün tüketimi olan annelerin çocuklarında DEHB-dikkat eksikliği tipi riskinin 3.44 kez arttığını bulmuşlardır (255).

Çalışmamızda, iki gruptaki çocukların anneleri tarafından gebelikte sigara içme oranları ve çalışmamız sırasında evlerinde içilen sigara sayısı açısından anlamlı farklılık göstermediklerini saptadık. Ancak, olgu grubundaki çocukların anneleri tarafından gebeliklerinde sigara içilme oranları ve çalışmamız sırasında evde içilen sigara oranları daha yüksekti (olgu grubu 6/55, kontrol grubu 2/55).

Beyin demir homeostazisi, beynin normal işlevi için gereklidir. Demir kontrasyonunda azalma, kortikal liflerin iletiminde, serotonerjik ve dopaminerjik sistemlerde ve miyelin formasyonunda değişikliklere neden olur (81-83). Çocuklarda, demir eksikliğine bağlı anemi veya anemi olmaksızın gözlenen demir eksikliği ile bilişsel ve motor gelişimde aksamalar ve davranış sorunları arasında ilişki olduğu ileri sürülmektedir (256-258). DEHB'si olan çocuklarda, belirtilerin şiddeti ile korelasyon gösteren belirgin derecede düşük ferritin düzeyleri saptanmıştır (84). Demir, dopamin sentezinde katılan tirozin hidroksilaz enziminin kofaktörüdür ve demir eksikliği dopaminin reseptör yoğunluğunda ve aktivitesinde değişikliğe neden olabilir (84-86). Demir desteğinin, dikkat eksikliği olan çocukların nörfizyolojik ölçümleri üzerine olumlu etkiler sağladığı ve demir eksikliği olan çocuklarda dikkati düzelttiği ileri sürülmektedir (87). Ancak, diğer çalışmalar, demir eksikliğinin, DEHB patofizyolojisinde herhangi bir rolü olmadığını ve görece düşük ferritin düzeylerinin DEHB'ye özgü belirtilerle ilişkili olmadığını düşündürmektedir (88, 89). Metilfenidat tedavisi ile izlenen DEHB olguları, metilfenidat tedavisi almamış DEHB olguları ve DEHB tanısı olmayan kontrollerin katıldığı bir çalışmada, bu üç grubun hemoglobin düzeyleri arasında fark olmadığı saptanmıştır (90). Çalışmamıza dahil edilen iki gruptaki çocukların ferritin düzeyleri ölçülmemekle birlikte hemoglobin düzeyleri arasından anlamlı fark olmadığını

bulduk. Ek olarak, katılımcıların hemoglobin düzeyleri ile dikkat eksikliği ve hiperaktivite/dürtüsellik puanları arasında da ilişki saptamadık.

McCarthy ve arkadaşları (2011) tarafından 4-10 yaş aralığındaki çocukların dahil edildiği çalışmada, DEHB grubunun tükürükteki bazal kortizol düzeylerinin DEHB olmayanlardan daha yüksek olduğu; ancak, bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı bulunmuştur. Aynı çalışmada, dış kliniğinde değerlendirilen DEHB olgularının tükürük kortizol düzeyleri, hem intravenöz kateter uygulamasından önce hem de uygulamadan 20-30 dakika sonra DEHB olmayan olguların kortizol düzeylerinden daha düşük bulunmuştur (91). α_2 -adrenerjik agonistler, DEHB'nin belirtilerini kontrol altına almak amacıyla kullanılmıştır (92, 93). DEHB'deki dikkat sorunları adrenerjik aktivasyonla da ilişkilendirilmektedir (α_2 -adrenerjik reseptörler yoluyla) (94). Kortizol düzeyinde artış, stresle indüklenen noradrenalin salınması ve α_1 -adrenerjik reseptör aktivasyonu ile ilişkilendirilmektedir (95). Kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH) içeren hücrelerin yüzeyindeki α_1 -adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu kortizol düzeylerinde artışa neden olur (96). Sonuç olarak, α_1 -adrenerjik reseptör aktivasyonu, hem kortizol düzeylerinde artışla hem de dikkatte bozulma ile ilişkilidir. DEHB olgularının (6-16 yaş/yıl) bir dizi zeka testi ile değerlendirildiği bir çalışmada, olguların test öncesi ve sonrasındaki kortizol düzeyleri arasında fark saptanmamış olmakla birlikte, yüksek tükürük kortizol düzeyine sahip olgularının yanıt sürelerinin daha uzun olduğu ve yanıt sürelerindeki değişkenliğin daha fazla olduğu saptanmıştır (97). Kaneko ve arkadaşları (1993), DEHB'si olan 30 çocukta diüurnal varyasyonu ve deksametazon supresyon testine (DST) yanıtı değerlendirmişler ve olguların % 43'ünde normal diüurnal tükürük kortizol ritmi ve % 47'sinde normal DST yanıtı olduğunu bulmuşlardır (98). Ayrıca, bu çalışmada, anormal diüurnal tükürük kortizol ritmi ve anormal DST yanıtı ile hiperaktivite arasında ilişki olduğu belirlenmiştir (98). Diğer bir çalışmada, kortizol salgılanması ile agresif davranış arasında negatif bir ilişki olmadığı bulunmuştur (99). Kortizol düzeyi ölçümlerini tükürükte yapmadık ve iki grubun serum kortizol düzeyleri arasında anlamlı fark saptamadık. Bunun nedeni, çalışmamıza katılan çocukların belli stres koşulları altında tutulmaması olabilir.

Tükürükteki alfa amilazın sempatik sistem aktivasyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir (100). Tükürükteki alfa amilaz ve adrenerjik aktivite (kan basıncı ve nabız ile kendini gösterir) psikolojik stresle indüklenmektedir. Tükürük amilazının

sempatik aktivitenin bir göstergesi olatak kullanılması olanaklıdır (101). DEHB olgularında, sempatik sistemde uyarılma yetersizliği ve parasempatik sistemde aşırı uyarılma vardır (102). Stresle artan kortizol düzeyi ile amilaz sentezi arasındaki pozitif ilişkiye dayanarak (103), stres altındaki DEHB olgularında kontrollerden daha yüksek düzeyde serum amilaz artışı beklenebilir. Çalışmamızda, tükrük amilazı çalışma imkanımız olmadığı için, plazma amilaz düzeyine bakıldı ve DEHB ve kontrol gruplarının amilaz düzeyleri arasında fark saptanmadı, plazma amilaz düzeyinin DEHB'nin önemli bir göstergesi olmadığı düşünüldü.

Yakıt katkı maddesi olan alkil-kurşun bileşiklerinin yaygın olarak kullanılmasının bir sonucu olarak, araç trafiği atmosferdeki kurşun emisyonunun en önemli kaynağı (tüm kurşun emisyonunun % 90 kadarı) olmuştur (259). Birçok ülkede, şehir havasındaki yüksek kurşun konsantrasyonunun kaynağı gerçekten de araç trafiğidir (260). Trafik kaynaklı kurşun aerosollerinin çoğu 1 (bir) mikron-altı boyuttadır. İnhalasyonla derin akciğer bölgelerine ve oradan da daha uzak vücut bölgelerine ulaşır (259). ABD'de benzindeki kurşunun eliminasyonundan sonra 1970 ve 1990 yılları karşılaştırıldığında, okul öncesi çocukların kurşuna maruziyetlerinin azalmasıyla IQ skorlarında 2.2-4.7 puan yükselme olmuştur (261).

Türkiye'de de en önemli kurşun kaynağını kurşunlu benzin egsozları oluşturmaktadır. Benzinlerdeki kurşun düzeyleri ise azaltılmaktadır. Bu durum ülkemizde yapılan çalışmalara da yansımıştır. 1990-1994 yılları arasında yapılan çalışmalarda kan ve kord kanı kurşun düzeyleri 8-9 µg/dL olarak bulunmuşken, 1999-2002 yılları arasındaki çalışmalarda 2-4 µg/dL olarak bulunmuştur (262, 263). Bu sonuçların ortaya çıkmasında kurşunlu benzin kullanımının azalmasının yanı sıra benzindeki kurşun düzeyinin azaltılması da etkili olmuştur. Türkiye'de süper benzindeki kurşun düzeyi 0.15 g/L'ye indirilmesine karşın, kurşunsuz benzine göre (0.013 g/L) 12 kat daha fazla kurşun içermektedir (264). Işıklı ve arkadaşları tarafından Eskişehir'de trafiğin yoğun olduğu bölgelere yakın ve trafikten uzak parklardaki toprak ve bitki örneklerini değerlendirdikleri çalışmada, trafiğin yoğun olduğu yol kenarlarındaki toprak ve bitki örneklerinde kurşun düzeylerinin kontrol bölgelerine göre yüksek olduğu bulunmuştur (265). Kırıkkale-Kırşehir yolunda *Sinapis arvensis* adlı bitkinin kurşun kirliliği için indikatör olarak kullanıldığı bir çalışmada (2008), Kırıkkale'ye 25 km ve 100 km uzaklıkta (Kırşehir'e yakın bölge) yol kenarındaki istasyonlarda saptanan kurşun kirliliğinin 50 km ve 75 km

uzaklıktaki istasyonlardan daha yüksek olduğu saptanmıştır. Kırıkkale, Türkiye'nin doğudaki illerine giden araçların geçtiği (2008 yılında yaklaşık 7000/gün araç) bir kavşak noktasındadır (266). Bu nedenle, çocuklarda düşük düzeyli kurşun intoksikasyonu açısından riskli bir bölge olarak kabul edilebilir.

Bizim çalışmamızda, iki gruptaki çocukların yaşadıkları bölgede trafik yoğunluğu açısından fark olmadığı saptandı. Ancak, olgu grubundaki çocukların ev dışında oyun oynama süresi anlamlı fark oluşturacak düzeyde daha uzundu (ev dışında yedi saatin üzerinde oyun oynama; olgu grubu 23/55, kontrol grubu 0/55). Buna bağlı olarak, inhale edilen kurşun düzeyi artırıyor olabilir. Ev içi hava kurşun düzeyi, ev dışı hava kurşun düzeyi ile korelasyon göstermekle birlikte, ev içi düzeyin % 60 kadarı ev dışındaki havadan kaynaklanır (150, 267). O zaman, ev dışındaki oyun süresinin uzamasının kan kurşun düzeyini artırması beklenebilir.

Konut boyanmasında kullanılan kurşun içerikli boyaların nörotoksik etkileri ilk kez 1892 yılında tanımlanmıştır (150). 20. yy'ın ilk yarısında popüler olan yağlı boyalar (kurşun karbonat=Beyaz kurşun) birçok ülkede yasaklanmıştır. Ancak bazı ülkelerde, bu boyalar ve boyalarla kontamine tozlar halen kurşun maruziyeti için önemli kaynak oluşturmaktadır (268-270). ABD'de 1940'lı yılların başından itibaren kurşunlu boyalar terk edilmeye başlanmıştır. Düşük gelirli bireylerin yaşadıkları evler risk oluşturmaktadır (150, 271). Centers for Disease Control (CDC) tarafından kurşun intoksikasyonunun sorgulanması amacıyla oluşturulan ankette yaşanan veya ziyaret edilen evin yaşı (1960'dan önce inşa edilen evler) ile birlikte evde tamirat olup olmadığının da sorgulanması önerilmektedir (272). Türkiyede'ki evler genellikle bu kadar yaşlı değildir. Bu nedenle, Türkiye'de kurşun içerikli boyalara bağlı intoksikasyon nispeten nadir olarak karşılaşılan bir durumdur (273). Biz, katılımcıların evlerinin boyanmasında kullanılan boya türlerinden hiçbirinin kurşun içermediğini; oturlan evin yaşı ve tamirat yapılan ev sıklığı açısından iki grubun farklı olmadığını saptadık.

Kurşun ile ilişkili (matbaa, akü sanayi) işlerde çalışan ebeveynlerin kıyafetleri ile eve ulaştırdıkları kurşun tozları da çocuklar için kronik bir etkilenim kaynağı olabilir (274). Olgu grubunda, ailesinden fabrikada çalışan bir kişi vardı. Bunun dışında, hiçbir çocuğun ailesinde fabrikada çalışan birey yoktu.

Su tesisatlarında kullanılan materyallerin korozyonu, musluk suyuna farklı elementlerin salınmasına neden olur. Bu bağlamda, bir ağır metal olarak kurşun özellikle önemlidir. Musluk suyundaki kurşunun kaynağı esas olarak periferal su dağıtım sistemleridir (275). Kırıkkale’de Kırıkkale Belediyesi tarafından işletilen arıtma tesisinde 2008 yılında ölçülen giriş suyu kurşun düzeyi $<0\mu\text{g/dL}$ ve çıkış suyu kurşun düzeyi $0.000\mu\text{g/dL}$ olarak bildirilmiştir. Kırıkkale’deki su dağıtım sistemi pik borulardan oluşmaktadır (276). Pik boruların bazı tiplerinde kurşun kalafat kullanılmaktadır (özellikle pis su şebekesinde). Ancak, Kırıkkale’deki su dağıtım sistemindeki pik boruların hiç birinde kurşun kalafat kullanılmamaktadır (Kırıkkale Yeşilvadi Su Birliği Başkanlığı’ndan bir çalışanla iletişim kuruldu). WHO, içme suyundaki kurşun konsantrasyonunun $\mu\text{g/dL}$ ’yi aşmamasını önermektedir (150). Çalışmamıza katılan iki gruptaki çocukların içme ve kullanma suyunu sağladıkları yöntem açılarından farklılık göstermediklerini bulduk. Bu yönden bakıldığında Kırıkkale rafineri, silah ve akü fabrikaları varlığı ile kurşun intoksikasyonu için riskli bölge olarak kabul edilse de, Kırıkkale Belediyesi’nin bu konuda gösterdiği duyarlılık nedeni ile insanlarda (özellikle çocuklarda) kurşun düzeyleri, Türkiye’nin farklı bölgelerine göre düşük olarak kabul edilebilir. Hızel ve arkadaşlarının 2005 yılında Kırıkkale’de yaptıkları çalışmada ortalama kan kurşun düzeyi $2.54\mu\text{g/dL}$ olarak saptanmıştır. Diğer bölgesel çalışmalarda ortalama kan kurşun düzeyleri; Tekirdağ’da $29.9\mu\text{g/dL}$, Şanlıurfa’da $18.1\mu\text{g/dL}$, İstanbul’da $5.5\mu\text{g/dL}$, Ankara’da $3.8\mu\text{g/dL}$ olarak saptanmıştır. Her iki çalışmanın sonuçlarına bakıldığında, Kırıkkale’de kurşun düzeyinin diğer bölgelerle karşılaştırıldığında çok önemli bir çevre sorunu olmadığı görülmektedir (135-138).

Erişkinlerde mesleki kurşun maruziyeti ile çocuklardaki çevresel kurşun maruziyeti karşılaştırıldığında, çocukların gelişme sürecindeki beyninin daha büyük bir risk altında olduğu açıktır. Mesleki kurşun maruziyetinde nörodavranışsal toksisite, kan kurşun düzeyi $40\mu\text{g/dL}$ ’nin altındayken gözlenmez. Ancak, çocuklarda $10-15\mu\text{g/dL}$ kadardaki düzeylerde ve belki bu düzeylerin de altında nörodavranışsal defisitler ortaya çıkabilir (277). Çocuklarda kurşun maruziyeti ile ilgili kesitsel ve prospektif çalışmaların sonuçları, kan kurşun düzeyinin $10\mu\text{g/dL}$ ’den $20\mu\text{g/dL}$ ’ye yükselmesinin ortalama IQ skorlarında 1 -3 puan azalmaya neden olduğunu göstermiştir (150, 278).

Kurşun, fenilalanini yıkan fenilalanin hidroksilaz enziminin kofaktörü olan tetrahydrobiopteridin metabolizmasında değişiklik yapar. Üç ay boyunca süren kurşun maruziyetinin, sıçan striatumunda quinonoid dihidropiteridin redüktaz aktivitesini ve tetrahydrobiopterin miktarını artırdığı, fakat GTP siklohidrolaz aktivitesini etkilemediği gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre, kurşun intoksikasyonu, neostriatumdaki dopamin metabolizmasını tetrahydrobiopterin miktarını artırarak hızlandırabilir (28). Sıçanlar, düşük düzeyli kurşuna maruz bırakıldığında, dihidropiterin redüktaz enzimi baskılanmaktadır. Yüksek kurşun düzeyleri ise, tetrahydrobiopterin biyosentezinin baskılanmasına neden olmaktadır. Düşük düzeylerde tetrahydrobiopterin metabolizmasının aksaması, biopterin düzeylerinin toplam düzeyini artırmaktadır. Ancak, dihidropiterin baskılanması ile uyumlu bir biçimde indirgenmiş şekillerden daha çok yükseltgenmiş şekillerin miktarı artar. Bu bulgular nörotoksisite için olası bir mekanizma lehinedir (29). Model olarak sıçanların kullanıldığı bir çalışmada da, içme suyu ile verilen kurşunun, tetrahydrobiopterin konsantrasyonunda ve dihidropiteridin redüktaz aktivitesinde artış yaptığı saptanmıştır. Bu konsantrasyon artışı, sentez ve yıkım arasındaki dengesizliğe bağlanmıştır (214). Çocuklarda, subklinik kurşun düzeylerinde bile nörolojik hasar ortaya çıkabileceği bilinmektedir (19). Çocuklardaki bu hasarlar geri dönüşümsüzdür (144). Kan kurşun düzeyi ile DEHB arasındaki ilişki (15, 163-167) dikkate alındığında, kurşunun beyinde silik bir değişiklik yapmakla kalmayıp, bir sendromik duruma neden olması oldukça dramatik bir sonuçtur.

WHO ve Centers for Disease Control and Prevention (CDC), kan kurşun düzeyinin 10 µg/dL'yi aşmamasını önermektedir (150, 151). Yakın zamanda yapılan çok sayıda çalışma, kan kurşun düzeyi <10µg/dL olduğunda bile kognitif defisitler ve davranış problemleri olabileceğini göstermiştir (15, 125, 152-154). Kurşuna erken yaşlarda maruziyet, DEHB açısından önemli bir çevresel faktördür (15). Asemptomatik çocuklarda, çocukluk çağında maruz kalınan kurşun ile DEHB arasındaki olası ilişkiyi vurgulayan çok sayıda çalışma yapılmıştır (155-162). Ayrıca, yakın zamanda yapılan olgu-kontrol veya büyük ölçekli kategorik gözlem çalışmalarında, DEHB ile kan kurşun düzeyi arasındaki ilişkiyi destekleyen önemli kanıtlar elde edilmiştir (15, 163-167). Bu konuda yapılmış olan ilk çalışmalar, diş ve saç kurşun miktarı ile dikkatsizlik belirtileri arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir (155, 168-172). Daha sonra yapılan çalışmalarda, kurşun maruziyetinin dikkat

eksikliği bozukluğu ve dürtüsellğe neden olduğu gösterilmiştir (156, 159, 161, 173-178). Kurşun maruziyetinin DEHB riski üzerine etkisini değerlendiren az sayıda çalışmada, “International Classification of Diseases, 10th Revision” (ICD-10) (179) veya DSM-IV-TR (3) formal ölçütleri kullanılarak DEHB tanısı konmuştur (156, 174, 176). Çalışmaların çoğunun örneklem boyutu küçüktür ve karıştırıcı faktörler yeterince kontrol edilmemiştir (159, 168). DEHB etyolojisinde, dopaminerjik sistem işlev bozukluğu suçlanmaktadır (53, 180, 181). Kurşunun orta beyin/striatal dopamin işlevlerinde değişiklik yaptığına dair kanıtlar giderek artmaktadır (182-184). Kurşun maruziyeti, gen-çevre etkileşimi üzerinden DEHB insidansı üzerine belirgin bir etki yapmaktadır (181). Bizim çalışmamız da, daha önce yapılmış olan çok sayıda çalışmanın sonuçlarını destekler niteliktedir. Biz, DEHB grubunun kan kurşun düzeylerinin kontrol grubunun kan kurşun düzeylerinden anlamlı derecede yüksek olduğunu bulduk. Ayrıca, katılımcıların kan kurşun düzeyleri ile dikkat eksikliği ve hiperaktivite/dürtüsellik alt ölçeği puanları arasında pozitif ilişki olduğunu saptadık.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada $2\mu\text{g}/\text{dL}$ 'nin üzerindeki kurşun düzeylerinin DEHB riskini 4.1 kat artırdığını göstermiştir (15). Bizim çalışmamızın sonuçları da, DEHB etyolojisinde düşük düzeyli kurşun intoksikasyonunun katkısı olabileceğini göstermiştir. Kan kurşun düzeyi için kesme noktasını $2\mu\text{g}/\text{dL}$ olarak kategorizasyon yaptığımızda, kan kurşun düzeyi $\geq 2\mu\text{g}/\text{dL}$ olanlardaki DEHB sıklığının, $<2\mu\text{g}/\text{dL}$ olanlardaki DEHB sıklığından daha yüksek olduğunu bulduk. Bu fark, anlamlılığa eğilimliydi ($p=0.054$).

Potansiyel çevresel karıştırıcı faktörlerin değerlendirildiği bir çalışmada, prenatal tütün maruziyeti ile birlikte kan kurşun düzeyinin $2\mu\text{g}/\text{dL}$ ve üzeri olmasının artmış DEHB riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (15). Çalışmamızda, her iki grubun kurşun düzeyleri de söz edilen çalışmada bildirilen eşiğin üzerindedir. Fakat, olgu grubunun kurşun düzeyleri anlamlı derecede daha yüksektir (olgu grubu 45/55, kontrol grubu 35/55). Bu doğrultuda, çalışmamızın bulguları, söz edilen çalışmanın sigara ve kurşun maruziyetlerinin birlikteliğinin DEHB riskini artırması bulgusu ile uyumludur. 1960-80 yılları arasında üretilen filtreli sigaralar ortalama $2.4\mu\text{g}/\text{gr}$ kurşun içermekteydi. Bu miktarın yaklaşık % 5'i inhale edilmekte idi (150, 267). Günümüzdeki sigaralar da kurşun içermektedir (279). O zaman, sigara maruziyetinin, karıştırıcı diğer faktörler (örneğin, tütün dumanına maruz kalmaya

bağlı hipoksi) yanında, kan kurşun düzeyini yükselterek DEHB riskini artırabileceği ileri sürülebilir.

Prenatal tütün maruziyeti ile düşük akademik başarı arasında ilişki olduğu ileri sürülmektedir (280). Ancak, maternal prenatal sigara tüketimi ile akademik başarısızlık arasında ilişki olmadığını bildiren bir çalışma da vardır (281). İlginç bir bulgu da, ebeveynleri sigara içen çocukların anaokulu ve ilkokul birinci sınıfı tekrar etme olasılıklarının arttığıdır (282). Prenatal sigara maruziyetinin düşük doğum ağırlığına neden olduğu (232-235) ve düşük doğum ağırlığının öğrenme güçlü ile ilişkilendirildiği bilinmektedir (244). Maternal tütün tüketimi fetal baş çevresinin daha küçük olmasına neden olmaktadır. Bu bulgunun, beyin gelişimindeki bir aksamanın sonucu olduğu ileri sürülmektedir (245, 246). Galazin-Sidorczuk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (2008), sigara içenlerin kan kurşun düzeyi yaklaşık 5.2 µg/dL olarak saptanmıştır (279). Ayrıca, maternal düşük düzeyli kurşun intoksikasyonu da prematüre doğum veya düşük doğum ağırlığına neden olmaktadır (283). Çalışmamızda olgu grubunun akademik başarısının daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu bulgumuzun nedeni, olgu grubunun kan kurşun düzeylerinin kontrol grubundan anlamlı yüksekliği ve yüksekliği anlamlı olmasa da olgu grubunun prenatal ve postnatal sigara maruziyetleri olabilir.

DEHB grubunda, gebeliğinde sigara içilme durumu ve kurşun maruziyetinin (kesme noktası 2 µg/dL) tek başlarına ve birlikte etkileşerek dikkat eksikliği ve hiperaktivite/dürtüsellik alt ölçeği puanlarına etkisini değerlendirdik. Gebelikte sigara içilme durumunun alt ölçek puanları üzerine etkisi yokken, kurşun düzeyinin ≥ 2 µg/dL olmasının alt ölçek puanlarını olumsuz etkilediğini bulduk. Gebelikte sigara içilme durumu ve kurşun düzeyi etkileşiminin alt ölçek puanları üzerine etkisi yoktu. Kurşun düzeyi için kullandığımız kesme noktasının farklı bir değer olarak seçilmesi, bu sonuçları değiştirebilir.

Fenilketonüri olgularında, dil, bellek ve temel motor beceriler etkilenmemiş olmasına karşın, reaksiyon zamanı, dikkat, problem çözme ve yürütücü işlevlerin etkilendiği bildirilmiştir (284). Yürütücü işlevler, problem çözme sırasında hedefle uyumlu biçimde formülasyon, planlama, self-monitorizasyon, zihinsel esneklik ve yeni bilgi ile karşılaşıldığında strateji değiştirme becerilerini içermektedir. Çok sayıda çalışmada, tedavisine erken dönemde başlanan ve normal sınırlarda IQ'ya sahip fenilketonüri olgularında işlem belleği ve yüksek düzey zihinsel işlevlerle ilgili

defisitler saptanmıştır (285-288). 8-13 yaşları arasındaki fenilketonüri olgularının katılımıyla Stroop testi kullanılarak yapılan bir çalışmada, bu olguların dikkat ve inhibitör işlev bozukluğu gösterdiği bulunmuştur (289).

Hiperfenilalaninemi ile giden fenilketonüride hiperaktivite ve davranış bozukluğu patognomoniktir (25). DEHB ile kan kurşun düzeyi arasındaki ilişkiyi destekleyen çalışmaların sonuçları (15, 163-167) ile birlikte değerlendirildiğinde, kurşun ile DEHB arasındaki ilişkide fenilalanin önemli bir rol oynuyor diye düşünülebilir. Fenilketonüri olgularında, metabolik kontrol ile dikkat, bellek/öğrenme, yürütücü işlevler ve akademik performans arasında korelasyon saptanmıştır (290). Tedavisi erken dönemde ve kesintisiz olarak sürdürülen fenilketonüri olgularında, fenilalanin düzeyinin 360-600 $\mu\text{mol/L}$ aralığında (normali yaklaşık 3-5 katı) olmasının prefrontal korteksle ilişkili kognitif işlevlerde bozulmaya neden olduğu bildirilmiştir (291). Kesintisiz fenilketonüri tedavisi uygulanan 7-14 yaşları arasındaki çocuklarla yapılan bir çalışmada, plazma fenilalanin düzeyleri 360 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde olan çocukların bilgi işleme süreçlerinin sağlıklı kontrollerden daha yavaş, bilişsel enterferans inhibisyonu becerilerinin daha düşük ve test süresince performans düşüşlerinin daha belirgin olduğu bulunmuştur. Plazma fenilalanin düzeyleri 360 $\mu\text{mol/L}$ 'nin altında olan çocukların test performansları ise kontrollerden farksız ve plazma fenilalanin düzeyleri 360 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde olan çocuklarınkinden daha iyi olduğu belirlenmiştir. Bu nöropsikolojik test sonuçlarının IQ'dan bağımsız olduğu saptanmıştır (292). Bu bağlamda, fenilketonüri olgularının dikkat kontrollerinin erişkin düzeyine ulaşması için, yaklaşık 12 yaşına kadar plazma fenilalanin düzeylerinin 360 $\mu\text{mol/L}$ 'nin altında tutulmaya çalışılması önerilmektedir (292). Fenilalanin, tirozin ve dopamin; norepinefrin, epinefrin gibi monoamin sinyal moleküllerinin bir prekürsörüdür (199). Fenilalanin, büyük oranda karaciğerdeki FAH'ın katalitik etkisiyle tirozine dönüşür (26). Tetrahydrobiyopiterin, FAH için esansiyel bir kofaktördür (202). Düşük kurşun düzeylerinde tetrahydrobiyopiterin metabolizmasının aksaması, biyopiterin düzeylerinin toplam düzeyini artırmasına neden olmakla birlikte, indirgenmiş (tetrahydrobiyopiterin) olanlardan daha çok yükseltgenmiş olanların miktarı artar (29). Ortamdaki tetrahydrobiyopiterin miktarının göreceli olarak azalması, FAH aktivitesini azaltarak fenilalaninin tirozine dönüşümünü yavaşlatabilir. Grupların fenilalanin düzeyi ortalamaları

karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmamakla birlikte, DEHB grubunun fenilalanin düzeyinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu ($p=0.082$) bulunmuştur. DEHB ve kontrol gruplarında, serum fenilalanin düzeyi için eşik noktası 98 $\mu\text{mol/L}$ veya 110 $\mu\text{mol/L}$ 'nin altında veya üstünde olan olguların sıklığı açısından herhangi bir fark saptamadık. Bu bağlamda, DEHB ile fenilalanin arasındaki ilişki, fenilalaninin normal sınırlar içindeki değerlerinde bile gözlenebilir. Bu bulgular ışığında, DEHB, kurşuna bağlı olarak ortaya çıkan ve fenilalanin-tirozin metabolizması üzerinden dopaminerjik sistemde ortaya çıkan bozukluğun bir sonucu olabilir.

Normal koşullarda, fenilalanin santral sinir sisteminde FAH enzimi tarafından dopamin ve noradrenalinin öncülü olan tirozine dönüştürülür (293). Fenilketonüri tedavisi uygulanan bireylerde, diyetteki fenilalanin kısıtlanmakla birlikte, diyetten tamamen çıkartılmaz ve bu bireylerin tedavisinde tirozin desteği önerilir. Buna karşın, beyinde tirozin (ve dopamin) eksikliği olabilir. Bu durumun nedenlerinden birisi kan beyin bariyerinden geçişleri sırasında fenilalanin ve tirozin kompetitif mekanizmalara göre hareket etmeleridir. Diğer nedeni ise, farklı beyin bölgelerindeki nöronların tirozin eksikliğine duyarlılıklarının farklı olmasıdır. Fenilketonüri tedavisi sırasında bile, düşük tirozin düzeyleri ile birlikte yüksek fenilalanin düzeyleri izlenebilir (285). Bu biyokimyasal durum, fenilketonüri olgularında dopamin etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla fenilalanin/tirozin oranının kullanılmasının nedenini göstermektedir (294). Prefrontal kortekste dopaminerjik nöronlar düşük tirozin düzeylerine özellikle duyarlıdır (295, 296). Fenilketonüri tedavi edilmediğinde –yani fenilalanin, FAH ile tirozine dönüştürülemediğinde- veya fenilketonüri tedavi edildiğinde fenilalanin/tirozin oranı orta-yüksek düzeylere ulaşabilir. Bu biyokimyasal tablo, prefrontal bölgenin aracılık ettiği davranışlarda ve işlevlerde bozulmalarla sonuçlanabilir (285). Fenilketonüri olgularının SSS'sinde tirozin konsantrasyonlarının azaldığını gösteren kanıtlar yetersiz olmakla birlikte (293), diyet tedavisini bırakan hastaların plazma, idrar ve BOS'larında dopamin prekürsörlerinin ve metabolitlerinin anormal düzeylerde olduğu; ve noradrenalinin düzeyinin azaldığı bildirilmiştir (297). Ek olarak, bu olgularda plazma fenilalanin düzeyi ile idrar dopamin düzeyleri arasında negatif ilişki olduğu bulunmuştur (298). Tedavisine erken dönemde başlanan ve tedavisi kesintisiz olarak sürdürülen ergenlerin katılımıyla yapılan küçük ölçekli bir çalışmada, fenilalanin/tirozin oranının

6'nın altında olan ergenlerde yürütücü işlevlerin bozulmadığı, ancak bu oran 6'nın üzerindeyse yürütücü işlevlerin bozulduğu saptanmıştır (299).

Çalışmamızda, DEHB ile kontrol grubunun serum tirozin düzeylerinde fark olmadığını bulduk. Ayrıca, iki grupta 70 µmol/dL üzerinde veya altında tirozin düzeylerine sahip olguların sıklığı açısından fark olmadığını saptadık. Çalışmamıza dahil edilen olguların tirozin düzeyleri ile dikkat eksikliği ve hiperaktivite/dürtüsellik alt ölçeği puanları arasında ilişki yoktu. Bu durum, fenilalanin düzeyindeki minör değişikliklerin tirozin düzeyine yansımamasının bir göstergesi olabilir. Ancak, fenilalanin/tirozin oranı için kullandığımız iki ayrı kesme noktasına göre, bu kesme noktalarının altında ve üzerinde orana sahip olanların sıklığı açısından farklılık göstermiyordu. Katılımcıların fenilalanin/tirozin oranı ile dikkat eksikliği ve hiperaktivite/dürtüsellik alt ölçeği puanları arasındaki zayıf pozitif ilişki vardı. Bu bağlamda, fenilketonüri olgularında dopamin etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılan fenilalanin/tirozin oranı (294), DEHB olgularındaki dopaminerjik etkinliğin de göstergesi sayılabilir.

Sonuç olarak; kurşunun Kırıkkale'de önemli bir çevresel sorun olmadığı ancak, nörolojik etkilenmenin olmaması için kan kurşun düzeyinin 1 µg/dL'nin de daha altında olması gerektiği görüşü kabul edildiğinde, kurşunun minimal yüksekliklerinin bile dikkat eksikliği ve davranış bozukluğuna sebep olabileceği gösterildi.

Kurşunun davranış bozukluğuna neden olmasındaki patofizyoloji henüz net değildir, çalışmamızda fenilalanin metabolizmasındaki değişikliklerle zayıf bir ilişkisinin olduğu saptandı. Daha geniş bir araştırma grubu ile yapılacak, daha ileri bir çalışmada bu ilişki değerlendirilmelidir.

Çalışmamız esnasında kan fenilalanin düzeyinin üst sınırı olan 110 µmol/L değerinin üzerinde olgu grubunda 8, kontrol grubunda 3 çocuk saptandı. Bu çocuklar hiperfenilalaninemi etyolojisi açısından KÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı Beslenme ve Metabolizma Ünitesi'ne yönlendirildi. Bu hastaların ileri tetkikleri yapılarak (fenilalanin yüklemesi ve BH4 yüklemesi) tanıya gidilmesi planlandı.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Çocuklarda Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Belirtileri ile Kan Kurşun ve Fenilalanin Düzeylerinin İlişkisi araştırmak için yaptığımız çalışmada şu sonuçlar elde edilmiştir.

- Araştırma grubunu oluşturduğumuz, 1413 [729 (% 51,5) erkek, 684 (% 48,5) kız] çocuktan oluşan ön değerlendirme grubumuzda dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik belirtilerinin olduğu düşünülen 46'sı erkek (%83,6), 9'u kız (%16,4) 55 çocuk vardı. Örneklem grubunu, seçilen 10 okulun birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci sınıfındaki toplam 1413 öğrenci olarak kabul edersek, bu grup içerisinde DEHB olduğu düşünülen olguların prevalansı % 3.9 olarak saptandı. Bu oran Türkiye'deki görülme sıklığının (% 5-10) altında idi.
- İki cinsiyet grubu (Erkek için n=729 ve Kız için n=684) DEHB sıklığı açısından farklılık gösteriyordu. Erkeklerdeki DEHB oranı, kızlardakinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.001$).
- Dikkat Eksikliği - Hiperaktivite - Dürtüsellik gelişiminde etkili olabilecek cinsiyet dışındaki demografik özelliklerin (anne- baba yaşı, anne- baba eğitim düzeyi, anne- babanın çalışma durumları, ekonomik durum ve gelir düzeyi) bu süreçte bir etkisinin olmadığı saptandı.
- Araştırma grubunun anne gebelik özellikleri (doğumda anne yaşı, gebelik sayısı) ve ailenin yapısına (çocuk sayısı, evde yaşayan kişi sayısı) göre değerlendirilmesi yapıldığında, bu özellikler açısından olgu ve kontrol grubu arasında farklılık olmadığı saptandı.
- Olgu grubundaki okul başarısı orta veya kötü olan çocukların oranı, kontrol grubundaki çocukların oranından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.001$).
- Grupların boy, kilo ve vücut kitle indeksi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.585$, $p=0.169$ ve $p=0.093$).
- Olgu grubunun, dikkat eksikliği alt ölçeği puan ortalaması ($p<0.001$), hiperaktivite/dürtüsellik alt ölçeği puan ortalaması ($p<0.001$) ve ölçek toplam puanı ortalaması ($p<0.001$) kontrol grubunun ortalamalarından anlamlı derecede daha yüksekti.

- Olgu grubundaki erkeklerin, dikkat eksikliği alt ölçeği puan ortalaması olgu grubundaki kızların ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0.026$). Hiperaktivite/dürtüsellik alt ölçeği puan ortalaması ($p=0.909$) ve ölçek toplam puanı ortalaması ($p=0.157$) açısından iki cinsiyet grubunda anlamlı fark olmadığı bulundu.
- Olgu grubunda; gebeliğinde sigara içilen 6 (% 10.9), kontrol grubunda ise; 2 (% 3.6) çocuk vardı. Ancak iki gruptaki çocuklar gebelikte sigara içilme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiyordu ($p=0.271$).
- Olgu grubunda; evinde sigara içilen 36 (% 65.5) çocuk, kontrol grubunda ise; evinde sigara içilen 31 (% 56.4) çocuk vardı. Ancak iki grup evde sigara içilme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiyordu ($p=0.434$).
- Olgu grubunda; evinde ≥ 11 adet sigara içilen 24 (% 43.6) çocuk, kontrol grubunda; evinde ≥ 11 adet sigara içilen 14 (% 25.5) çocuk vardı. Ancak iki grup evde içilen sigara sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiyordu ($p=0.130$).
- Yaşanılan çevreye ait özellikler (oturlan evin yaşı, evde ısınma şekli, evde tamirat yapılma durumu, içme suyun temini, aile bireylerinin fabrikada çalışma durumu, ev yakınındaki trafik yoğunluğu) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı.
- Olgu grubunda ev dışında oyun süresi ≥ 7 saat olan çocukların oranı kontrol grubundaki oranından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti.
- Grupların Hb ($p=0.879$), amilaz ($p=0.180$) ve kortizol ($p=0.183$) düzeyi ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmadı.
- Olgu ve kontrol grupları, kurşun, fenilalanin, tirozin ve fenilalanin/tirozin oranı için yapılan kategorizasyonlar açısından anlamlı farklılık göstermiyordu (tüm karşılaştırmalar için $p>0.050$).
- Araştırma grubunun kurşun düzeyi ortalaması 3.55 ± 2.0 (min:1– max:9.1), olgu grubunun kurşun düzeyi ortalaması 4.00 ± 1.93 (min:0.9– max:9.1) ve kontrol grubunun kurşun düzeyi ortalaması 3.11 ± 1.99 (min:0.8– max:8.6) olarak saptandı.

- Araştırma grubunun fenilalanin düzeyi ortalaması 71.67 ± 33.61 (min:11– max:231.1), olgu grubunun fenilalanin düzeyi ortalaması 77.24 ± 32.01 (min:17.1– max:165.3) ve kontrol grubunun fenilalanin düzeyi ortalaması 66.11 ± 34.55 (min:11– max:231) idi.
- Araştırma grubunun fenilalanin/tirozin oranı ortalaması 0.83 ± 0.35 (min:0.2– max:2.4), olgu grubunun fenilalanin/tirozin oranı ortalaması 0.91 ± 0.37 (min:0.2– max:2.4) ve kontrol grubunun fenilalanin/tirozin oranı ortalaması 0.75 ± 0.32 (min:0.2– max:1.4) idi.
- Olgu grubundaki çocukların kan kurşun düzeylerinin kontrollerden anlamlı biçimde yüksek olduğunu saptandı. Olgu grubunun fenilalanin düzeyleri kontrol grubundan yüksek olmakla birlikte, fark anlamlılığa eğilim düzeyindeydi ($p=0.082$). İki grubun tirozin düzeyleri arasında fark yokken, fenilketonüri olgularında diyete (tedaviye) uyumun bir göstergesi olarak kabul edilen fenilalanin/tirozin oranı olgu grubunda kontrollerden anlamlı derecede yüksektir.
- Araştırma grubunun kan kurşun düzeyinin, DSM-IV Turgay Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları Değerlendirme Ölçeğinin, dikkat eksikliği alt ölçeği puanları ve hiperaktivite/dürtüsellik alt ölçeği puanları ile arasında pozitif bir korelasyon saptandı ($r=0.431$, $p<0.001$), ($r=0.384$, $p<0.001$).
- Araştırma grubunun fenilalanin/tirozin oranı ile DSM-IV Turgay Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları Değerlendirme Ölçeğinin, dikkat eksikliği alt ölçeği puanları ve hiperaktivite/dürtüsellik alt ölçeği puanları ile arasında pozitif bir korelasyon saptandı ($r=0.245$, $p=0.010$), ($r=0.267$, $p=0.005$).

ÖNERİLER:

1. Toplum içinde (öğretmenler dahil) çok iyi bilinmeyen dikkat eksikliği ve davranış bozukluğu, bu rahatsızlığı olan çocukların okul başarısını etkilemekte ve ilerideki yaşam kalitelerine etkisi olmaktadır. Bu nedenle ebeveynlerin ve öğretmenlerin bu konuda eğitilmeleri ile çocukların erken tanınması, aileler ve öğretmenler tarafından önyargılı değil de özel ilgili bir yaklaşımda bulunmalarını ve okul başarısının artmasını sağlayacaktır.

2. Çocuğun intrauterin minör ve majör çevresi içerisinde sağlığını etkileyebilecek sigara, kurşun gibi her türlü çevresel karıştırıcıdan uzak tutulmasını sağlamak amacı ile bireysel ve toplumsal eğitime ağırlık verilmelidir.
3. Kurşunun güvenli dozu henüz bilimsel arenada tanımlanmış değildir. WHO tarafından verilen 10µg/dL düzeyinin aşağı çekilmesi minör nörolojik defisitler ile dikkat eksikliği ve davranış bozukluklarının engellenmesinde yarar sağlayacaktır. Bu alanda geniş bir örneklem grubuna sahip vaka-kontrollü prospektif bir çalışmanın yapılması iyi olacaktır.
4. Her ne kadar çalışmamızda fenilalanin- kurşun ve dikkat eksikliği, hiperaktivite/dürtüsellik ilişkisini çok açık olarak gösterememiş olsak da, yapılan farklı istatistik analizlerindeki anlamlılığa yakın farklılıklar, kurşun ve fenilalaninin dikkat eksikliği ve davranış bozukluğu patogeneğinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle dikkat eksikliği ve davranış bozukluğu olan çocuklarda mutlaka kan fenilalanin, tirozin, fenilalanin/ tirozin oranı ve yapılabiliyorsa kurşun düzeyinin bakılması uygundur.

7. KAYNAKLAR

1. Folling A. Ueber Ausscheidung von Phenylbrenztraubensaure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezillitaet. *Ztschr Physiol Chem* 1934;227:169-176.
2. Guldberg P, Henriksen KF, Sipila I, Guttler F, de la Chapelle A. Phenylketonuria in a low incidence population: molecular characterisation of mutations in Finland. *J Med Genet* 1995;32(12):976-8.
3. DSM-IV-TR w. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4 th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
4. Weinberg WA, Rutman J, Sullivan L, Penick EC, Dietz SG. Depression in children referred to an educational diagnostic center: diagnosis and treatment. Preliminary report. *J Pediatr* 1973;83(6):1065-72.
5. Gravel R, Beland Y. The Canadian Community Health Survey: mental health and well-being. *Can J Psychiatry* 2005;50(10):573-9.
6. Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a life-span perspective. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 7:4-16.
7. Nair J, Ehimare U, Beitman BD, Nair SS, Lavin A. Clinical review: evidence-based diagnosis and treatment of ADHD in children. *Mo Med* 2006;103(6):617-21.
8. Rader R, McCauley L, Callen EC. Current strategies in the diagnosis and treatment of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am Fam Physician* 2009;79(8):657-65.
9. Balint S, Czobor P, Meszaros A, Simon V, Bitter I. [Neuropsychological impairments in adult attention deficit hyperactivity disorder: a literature review]. *Psychiatr Hung* 2008;23(5):324-35.
10. Elia J, Ambrosini PJ, Rapoport JL. Treatment of attention-deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med* 1999;340(10):780-8.
11. CG72 AdhdA. In; 2008.
12. McCann D, Barrett A, Cooper A, Crumpler D, Dalen L, Grimshaw K, Kitchin E, Lok K, Porteous L, Prince E, Sonuga-Barke E, Warner JO, Stevenson J. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007;370(9598):1560-7.
13. What Keeps Children iFCfSiS. In; 2008.
14. Sherman DK, Iacono WG, McGue MK. Attention-deficit hyperactivity disorder dimensions: a twin study of inattention and impulsivity-hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36(6):745-53.
15. Braun JM, Kahn RS, Froehlich T, Auinger P, Lanphear BP. Exposures to environmental toxicants and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children. *Environ Health Perspect* 2006;114(12):1904-9.
16. Berney B. The Epidemiology of childhood lead poisoning: 1950-1990. *Milbank Quarterly* 1993;71:3-38.
17. Trachtenbarg DE. Getting the lead out: when is treatment necessary? *Postgrad Med* 1996;99(3):201-2, 207-18.
18. Goyer RA, Clarkson TW. Toxic Effects of Metals. In: Klaassen CD, editor. *The Basic Science of Poisons Casarett & Doull's Toxicology International Edition*; 2001. p. 827-834.
19. WHO. Inorganic lead. Geneva; 1995.
20. Aminoff MJ. Effects of Occupational Toxins on the Nervous System. In: Bradley WG, Darof RB, editors. *Neurology in Clinical Practice, The Neurological Disorders. Third Edition* ed: Butterworth-Heinemann; 2000. p. 1517-18.
21. Neyzi O, Ertugrul T. *Pediatrici*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002.

22. Eisensmith RC, Woo SL. Molecular basis of phenylketonuria and related hyperphenylalaninemias: mutations and polymorphisms in the human phenylalanine hydroxylase gene. *Hum Mutat* 1992;1(1):13-23.
23. Koch R, Blaskovics M, Wenz E. Phenylalaninemia and phenylketonuria in heritable disorders of amino acid metabolism. New York: John Wiley and sons; 1974.
24. Stephen DC. Amino acid metabolism. In: R. DL, J. MC, P. RE, editors. *Emery and Rimoin's principles and practice of Medical Genetics*, 3rd ed; 1996. p. 1867-1869.
25. Cowie V. Phenylpyruvic oligophrenia. *J Ment Sci* 1951;97(408):505-31.
26. Santana da Silva LC, Carvalho TS, da Silva FB, Morari L, Fachel AA, Pires R, Refosco LF, Desnick RJ, Giugliani R, Saraiva Pereira ML. Molecular characterization of phenylketonuria in South Brazil. *Mol Genet Metab* 2003;79(1):17-24.
27. Nagatsu T, Ichinose H. Regulation of pteridine-requiring enzymes by the cofactor tetrahydrobiopterin. *Mol Neurobiol* 1999;19(1):79-96.
28. Martinez-Fong D, Gutierrez ME, Aceves J. Effect of chronic lead exposure on biopterin metabolism in the rat neostriatum. *J Neurosci Res* 1990;26(1):112-4.
29. Eggar C, Hamon CG, Morar C, Al-Salihi F, Blair JA, Barford PA. The effect of lead on tetrahydrobiopterin metabolism. A possible mechanism for neurotoxicity. *Clin Chim Acta* 1986;161(1):103-9.
30. An Early D. An Early Description of ADHD (Inattentive Subtype): Dr Alexander Crichton and Mental Restlessness (1798) In: *Child and Adolescent Mental Health*; 2001. p. 66-73.
31. Weiss M, Weiss G. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. In: Levis M, editor. *Child and Adolescent Psychiatry Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2002. p. 645-670.
32. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders D-I-R. American Psychiatric Association. 3rd (revised) ed. Washington DC; 1987.
33. Dulcan M. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36(10 Suppl):85S-121S.
34. Singh I. Beyond polemics: science and ethics of ADHD. *Nat Rev Neurosci* 2008;9(12):957-64.
35. Scitutto MJ, Nolfi CJ, Bluhm C. Effects of Child Gender and Symptom Type on Referrals for ADHD by Elementary School Teachers. *Journal of Emotional and Behavioral Disorders* 2004;12(4):247-253.
36. Ramsay JR. *Cognitive Behavioral Therapy for Adult ADHD*: Routledge; 2007.
37. Goldman LS, Genel M, Bezman RJ, Slanetz PJ. Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Council on Scientific Affairs, American Medical Association. *JAMA* 1998;279(14):1100-7.
38. Wiener JM. *Textbook Of Child & Adolescent Psychiatry*. In. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2003.
39. Smucker WD, Hedayat M. Evaluation and treatment of ADHD. *Am Fam Physician* 2001;64(5):817-29.
40. Psychiatry. AAoCA. ADHD - A Guide for Families. In; 2009.
41. Turgay A. *The DSM-IV Based child and adolescent behavior rating scale*. Ontario, Canada: Integrative Therapy Institute; 1995.
42. Ercan ES, Amado S, Somer O, Çikoğlu S. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları için bir test bataryası geliştirme çalışması. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 2001;8(3):132-145.
43. Attention Deficit Hyperactivity Disorder A. *Health & Outreach. Publications*; 2009.

44. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders D-I. American Psychiatric Association. 4th ed. Washington DC; 1994.
45. Brewis A, Schmidt KL, Meyer M. ADHD-Type Behavior and Harmful Dysfunction in Childhood: A Cross-Cultural Model. *American Anthropologist* 2000;102(4):826.
46. Brunsvold GL, Oepen G. Comorbid Depression in ADHD: Children and Adolescents. *Psychiatric Times* 2008;25:10.
47. Hofvander B, Ossowski D, Lundstrom S, Anckarsater H. Continuity of aggressive antisocial behavior from childhood to adulthood: The question of phenotype definition. *Int J Law Psychiatry* 2009;32(4):224-34.
48. Philippsen A. Differential diagnosis and comorbidity of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and borderline personality disorder (BPD) in adults. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006;256 Suppl 1:i42-6.
49. Bauermeister JJ, Shrout PE, Chavez L, Rubio-Stipec M, Ramirez R, Padilla L, Anderson A, Garcia P, Canino G. ADHD and gender: are risks and sequela of ADHD the same for boys and girls? *J Child Psychol Psychiatry* 2007;48(8):831-9.
50. Bailly L. Stimulant medication for the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder: evidence-based practice? *Psychiatric Bulletin* 2005;29(8):284-287.
51. Volkow ND, Wang GJ, Kollins SH, Wigal TL, Newcorn JH, Telang F, Fowler JS, Zhu W, Logan J, Ma Y, Pradhan K, Wong C, Swanson JM. Evaluating dopamine reward pathway in ADHD: clinical implications. *JAMA* 2009;302(10):1084-91.
52. Roman T, Rohde LA, Hutz MH. Polymorphisms of the dopamine transporter gene: influence on response to methylphenidate in attention deficit-hyperactivity disorder. *Am J Pharmacogenomics* 2004;4(2):83-92.
53. Swanson JM, Flodman P, Kennedy J, Spence MA, Moyzis R, Schuck S, Murias M, Moriarity J, Barr C, Smith M, Posner M. Dopamine genes and ADHD. *Neurosci Biobehav Rev* 2000;24(1):21-5.
54. Smith KM, Daly M, Fischer M, Yiannoutsos CT, Bauer L, Barkley R, Navia BA. Association of the dopamine beta hydroxylase gene with attention deficit hyperactivity disorder: genetic analysis of the Milwaukee longitudinal study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;119B(1):77-85.
55. Acosta MT, Arcos-Burgos M, Muenke M. Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): complex phenotype, simple genotype? *Genet Med* 2004;6(1):1-15.
56. Ability To Quit SMDOAS, Researchers Find.; 2008.
57. "Prenatal Smoking IARISC. 2007.
58. Millichap JG. Etiologic classification of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2008;121(2):e358-65.
59. Millichap JG. Attention Deficit Hyperactivity Disorder Handbook: A Physician's Guide to ADHD. In. New York: Springer-Verlag; 2010. p. 27.
60. Study Links OIUoCWA. Beyond Pesticides. In; 2007.
61. Maugh II, Thomas H. Study links pesticide to ADHD in children. *The Los Angeles Times* 2010;5:16.
62. Cuffe SP, McCullough EL, Pumariega AJ. Comorbidity of attention Deficit Hyperactivity Disorder and Post-Traumatic Stress Disorder. *Journal of Child and Family* 1994;3(3):327-336.
63. Krain AL, Castellanos FX. Brain development and ADHD. *Clin Psychol Rev* 2006;26(4):433-44.
64. Bush G, Valera EM, Seidman LJ. Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions. *Biol Psychiatry* 2005;57(11):1273-84.
65. Joshi SV. ADHD, growth deficits, and relationships to psychostimulant use. *Pediatr Rev* 2002;23(2):67-8; discussion 67-8.

66. Lou HC, Andresen J, Steinberg B, McLaughlin T, Friberg L. The striatum in a putative cerebral network activated by verbal awareness in normals and in ADHD children. *Eur J Neurol* 1998;5(1):67-74.
67. Dougherty DD, Bonab AA, Spencer TJ, Rauch SL, Madras BK, Fischman AJ. Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 1999;354(9196):2132-3.
68. Dresel SH, Kung MP, Plossl K, Meegalla SK, Kung HF. Pharmacological effects of dopaminergic drugs on in vivo binding of [99mTc]TRODAT-1 to the central dopamine transporters in rats. *Eur J Nucl Med* 1998;25(1):31-9.
69. Coccaro EF, Hirsch SL, Stein MA. Plasma homovanillic acid correlates inversely with history of learning problems in healthy volunteer and personality disordered subjects. *Psychiatry Res* 2007;149(1-3):297-302.
70. 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(20):1361-6.
71. Matochik JA, Liebenauer LL, King AC, Szymanski HV, Cohen RM, Zametkin AJ. Cerebral glucose metabolism in adults with attention deficit hyperactivity disorder after chronic stimulant treatment. *Am J Psychiatry* 1994;151(5):658-64.
72. Zametkin AJ, Liebenauer LL, Fitzgerald GA, King AC, Minkunas DV, Herscovitch P, Yamada EM, Cohen RM. Brain metabolism in teenagers with attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(5):333-40.
73. Diaz-Heijtz R, Mulas F, Forssberg H. [Alterations in the pattern of dopaminergic markers in attention-deficit/hyperactivity disorder]. *Rev Neurol* 2006;42 Suppl 2:S19-23.
74. Ernst M, Liebenauer LL, King AC, Fitzgerald GA, Cohen RM, Zametkin AJ. Reduced brain metabolism in hyperactive girls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33(6):858-68.
75. Pliszka S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(7):894-921.
76. Bjornstad GJ, Montgomery P. Family therapy for attention-deficit disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005(2).
77. King S, Griffin S, Hodges Z, Weatherly H, Asseburg C, Richardson G, Golder S, Taylor E, Drummond M, Riemsma R. A systematic review and economic model of the effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate, dexamfetamine and atomoxetine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Health Technol Assess* 2006;10(23):iii-iv, xiii-146.
78. Stephen V, Faraone P. Retrieved from Medscape Today. In; 2003.
79. Solanto MV. Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention-deficit hyperactivity disorder: a review and integration. *Behav Brain Res* 1998;94(1):127-52.
80. Gasper JJ, Tsai C. Guidelines For The Use Of Atypical Anitpsychotics In Adults. In: Health DoP, editor. San Francisco; 2006.
81. Ben-Schachar D, Levine E, Spanier I, Zur R, Youdim MD. Iron modulates neuroleptic-induced effects related to the dopaminergic system. *Isr J Med Sci* 1993;29(9):587-92.
82. Erikson KM, Jones BC, Hess EJ, Zhang Q, Beard JL. Iron deficiency decreases dopamine D1 and D2 receptors in rat brain. *Pharmacol Biochem Behav* 2001;69(3-4):409-18.
83. Beard J. Iron deficiency alters brain development and functioning. *J Nutr* 2003;133(5 Suppl 1):1468S-72S.

84. Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren MC. Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158(12):1113-5.
85. Konofal E, Lecendreux M, Deron J, Marchand M, Cortese S, Zaim M, Mouren MC, Arnulf I. Effects of iron supplementation on attention deficit hyperactivity disorder in children. *Pediatr Neurol* 2008;38(1):20-6.
86. Cortese S, Konofal E, Bernardina BD, Mouren MC, Lecendreux M. Sleep disturbances and serum ferritin levels in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2009;18(7):393-9.
87. Otero GA, Pliego-Rivero FB, Contreras G, Ricardo J, Fernandez T. Iron supplementation brings up a lacking P300 in iron deficient children. *Clin Neurophysiol* 2004;115(10):2259-66.
88. Sever Y, Ashkenazi A, Tyano S, Weizman A. Iron treatment in children with attention deficit hyperactivity disorder. A preliminary report. *Neuropsychobiology* 1997;35(4):178-80.
89. Millichap JG, Yee MM, Davidson SI. Serum ferritin in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol* 2006;34(3):200-3.
90. Menegassi M, Mello ED, Guimaraes LR, Matte BC, Driemeier F, Pedroso GL, Rohde LA, Schmitz M. Food intake and serum levels of iron in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Rev Bras Psiquiatr* 2010;32(2):132-8.
91. McCarthy AM, Hanrahan K, Scott LM, Zemblidge N, Kleiber C, Zimmerman MB. Salivary Cortisol Responsivity to an Intravenous Catheter Insertion in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Pediatr Psychol* 2011.
92. Chamberlain SR, Del Campo N, Dowson J, Muller U, Clark L, Robbins TW, Sahakian BJ. Atomoxetine improved response inhibition in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2007;62(9):977-84.
93. Kratochvil CJ, Wilens TE, Greenhill LL, Gao H, Baker KD, Feldman PD, Gelowitz DL. Effects of long-term atomoxetine treatment for young children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45(8):919-27.
94. Arnsten AF. Fundamentals of attention-deficit/hyperactivity disorder: circuits and pathways. *J Clin Psychiatry* 2006;67 Suppl 8:7-12.
95. Plotsky PM, Cunningham ET, Jr., Widmaier EP. Catecholaminergic modulation of corticotropin-releasing factor and adrenocorticotropin secretion. *Endocr Rev* 1989;10(4):437-58.
96. Dunn AJ, Swiergiel AH, Palamarchouk V. Brain circuits involved in corticotropin-releasing factor-norepinephrine interactions during stress. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1018:25-34.
97. Lee SH, Shin DW, Stein MA. Increased cortisol after stress is associated with variability in response time in ADHD children. *Yonsei Med J* 2010;51(2):206-11.
98. Kaneko M, Hoshino Y, Hashimoto S, Okano T, Kumashiro H. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Autism Dev Disord* 1993;23(1):59-65.
99. Schulz KP, Halperin JM, Newcorn JH, Sharma V, Gabriel S. Plasma cortisol and aggression in boys with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36(5):605-9.
100. Nater UM, Rohleder N. Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: current state of research. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34(4):486-96.
101. Kang Y. Psychological stress-induced changes in salivary alpha-amylase and adrenergic activity. *Nurs Health Sci* 2010;12(4):477-84.
102. Negrao BL, Bipath P, van der Westhuizen D, Viljoen M. Autonomic correlates at rest and during evoked attention in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and effects of methylphenidate. *Neuropsychobiology* 2010;63(2):82-91.

103. Mossner J, Bohm S, Fischbach W. Role of glucocorticosteroids in the regulation of pancreatic amylase synthesis. *Pancreas* 1989;4(2):194-203.
104. Ericson JE, Shirahata H, Patterson CC. Skeletal concentrations of lead in ancient Peruvians. *N Engl J Med* 1979;300(17):946-51.
105. Populations. CoMLiC. Measuring Lead Exposure in Infants, Children and other Sensitive Populations. In: Washington DC: National Academy Press; 1993.
106. Gogte ST, Basu N, Sinclair S, Ghai OP, Bhide NK. Blood lead levels of children with pica and surma use. *Indian J Pediatr* 1991;58(4):513-9.
107. Lebriz Y. Kurşun ve Çocuk. *İst Çocuk Klin Derg* 1996;31:218-227.
108. Fellenberg G. The Chemistry of Pollution. New York: John Wiley & Sons, Inc; 2000.
109. Skerfving S, Bergdahl IA. Lead. In: Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, Friberg L, editors. *Handbook on the Toxicology of Metals*. Burlington: Elsevier, Inc.; 2007. p. 599-643.
110. Alloway BJ, Ayers DC. *Chemical Principles of Environmental Pollution*. Glasgow: Blackie Academic & Professional; 1993.
111. Lippman M, Cohen BS, Schlesinger RB. *Environmental Health Science: recognition, evaluation, and control of chemical and physical health hazards*. New York: Oxford University Press, Ltd; 2003.
112. Timbrell H. *Introduction to Toxicology*. Boca Raton: CRC Press; 2002.
113. Drasch GA. Mercury. In: Seiler HG, Sigel A, Sigel H, editors. *Handbook on Metals in Clinical and Analytical Chemistry*. New York: Marcel Dekker, Inc.; 1994.
114. IPCS. Inorganic Lead. In: *Environmental Health Criteria 165 WHO*. Geneva; 1995. p. 12-279.
115. Godwin HA. The biological chemistry of lead. *Curr Opin Chem Biol* 2001;5(2):223-7.
116. Payne JC, Rous BW, Tenderholt AL, Godwin HA. Spectroscopic determination of the binding affinity of zinc to the DNA-binding domains of nuclear hormone receptors. *Biochemistry* 2003;42(48):14214-24.
117. Christensen JM, Kristiansen J. Lead. In: Seiler HG, Sigel A, Sigel H, editors. *Handbook on Metals in Clinical and Analytical Chemistry*. New York: Marcel Dekker, Inc.; 1994. p. 425-440.
118. Lin-Fu JS. Vulnerability of children to lead exposure and toxicity (first of two parts). *N Engl J Med* 1973;289(23):1229-33.
119. Braithwaite RA, Brown SS. Clinical and sub-clinical lead poisoning: A Laboratory perspective. *Human toxicol* 1998;7:503-513.
120. Tunçbilek A. *Kurşun Zehirlenmesi (Saturnism)*. Ankara: Antip A.Ş.Yayınları; 1998.
121. Gulson BL, Jameson CW, Mahaffey KR, Mizon KJ, Patison N, Law AJ, Korsch MJ, Salter MA. Relationships of lead in breast milk to lead in blood, urine, and diet of the infant and mother. *Environ Health Perspect* 1998;106(10):667-74.
122. Akü ve Matbaa İşçilerinde Kurşun Zehirlenmesi Taranması İA. In: Ankara: İSGÜM Basımevi; 1986.
123. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı. İSGÜM Bülteni; 1989.
124. Lewis R. Metals. In: La Dou J, editor. *Occupational Medicine*. USA: Publishing Division of Prentice Hall; 1990. p. 306-310.
125. Canfield RL, Henderson CR, Jr., Cory-Slechta DA, Cox C, Jusko TA, Lanphear BP. Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 microg per deciliter. *N Engl J Med* 2003;348(16):1517-26.
126. Chiodo LM, Jacobson SW, Jacobson JL. Neurodevelopmental effects of postnatal lead exposure at very low levels. *Neurotoxicol Teratol* 2004;26(3):359-71.
127. Surkan PJ, Zhang A, Trachtenberg F, Daniel DB, McKinlay S, Bellinger DC. Neuropsychological function in children with blood lead levels <10 microg/dL. *Neurotoxicology* 2007;28(6):1170-7.

128. Emory E, Ansari Z, Pattillo R, Archibold E, Chevalier J. Maternal blood lead effects on infant intelligence at age 7 months. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(4):S26-32.
129. Jedrychowski W, Perera F, Jankowski J, Rauh V, Flak E, Caldwell KL, Jones RL, Pac A, Lisowska-Miszczuk I. Prenatal low-level lead exposure and developmental delay of infants at age 6 months (Krakow inner city study). *Int J Hyg Environ Health* 2008;211(3-4):345-51.
130. Flegal AR, Smith DR. Lead levels in preindustrial humans. *N Engl J Med* 1992;326(19):1293-4.
131. Vural N, Güvendik G. Ankara.da yaşayan çocuklarda kurşun absorpsiyonunun çevre kirliliği ile ilgisinin araştırılması. In: *Ulusal Çevre Sempozyumu*; 1994; Adana 1994.
132. Bostancı İ, Beyazova U, Kölöç Z. Kordon kanı kurşun düzeyi ve prenatal kurşunla etkilenmenin erken çocuklukta zihinsel fonksiyonlara etkisi. In: *XXXI. Türk Pediatri Kongresi*; 1995; İstanbul; 1995.
133. Can G, Yapıcı G, Şahin Ü. Tekirdağ ili merkezinde yaşayan 1-6 yaş grubu çocuklarda kan kurşun düzeylerinin değerlendirilmesi. In: *I.Ulusal Çevre Hekimliği Kongresi*; 1997; Ankara 1997. p. 9.
134. Yapıcı G, Can G, Közöler AR, Demircan Ç, Uğurlu F, Özdemir H, Kaypmaz A. Prevalence of asymptomatic lead poisoning among 6 months-6 years old children in Silivri. In: *International Public Health Congress Health 21 in Action*; 2000; İstanbul; 2000. p. 94.
135. Şanlı C, Hızal S, Albayrak M. Kurşun ve Çocuk Sağlığı. *TTB Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 2005;14(4):70-75.
136. Kara İH. Sağlıklı Bireylerde Sigara İçiciliği, Cinsiyet ve Şehirde Yaşamının Kan Kurşun Düzeylerine Etkisi. *Dicle Tıp Dergisi* 2004;31(3):37-41.
137. Sevinç E, Kösecik M, Koçyiğit A, Soran M, Baz MT, Ertaş T, H. KA. Şanlıurfa ilinde oto tamir atölyelerinde çalışan çıraklarda saç ve kan kurşun düzeyleri ve hematolojik değerler üzerine etkileri. *Harran Tıp Fak Der* 2004;1(4):33-38.
138. Mazıcioğlu MM, Kaynar L, Çetin A, Mumcuoğlu H, Saraymen R, Karadağ ÖK. Endüstriyel Kurşuna Maruz Kalmanın Pıhtılaşma Sistemi Üzerine Etkileri. *Erciyes Tıp Dergisi* 2008;30(3):150.
139. Grandjean P. Health significance of metals- lead. In: Last JM, editor. *Maxcy-Rosenau*. 13 ed: Health and Preventive Medicine; 1992. p. 389-391.
140. Robertson WO. Chronic Poisoning: Trace Metals and Others. In: Bennet JC, Plum F, editors. *Cecil Textbook of Medicine*. 20 th ed. Philadelphia; 1996. p. 587.
141. Shih RA, Glass TA, Bandeen-Roche K, Carlson MC, Bolla KI, Todd AC, Schwartz BS. Environmental lead exposure and cognitive function in community-dwelling older adults. *Neurology* 2006;67(9):1556-62.
142. Hayes EB, McElvaine MD, Orbach HG, Fernandez AM, Lyne S, Matte TD. Long-term trends in blood lead levels among children in Chicago: relationship to air lead levels. *Pediatrics* 1994;93(2):195-200.
143. Shannon MW, Graef JW. Lead intoxication in infancy. *Pediatrics* 1992;89(1):87-90.
144. Nordin JD, Rolnick SJ, Griffin JM. Prevalence of excess lead absorption and associated risk factors in children enrolled in a midwestern health maintenance organization. *Pediatrics* 1994;93(2):172-7.
145. Baron ME, Boyle RM. Are pediatricians ready for the new guidelines on lead poisoning. *Pediatrics* 1994;93:178-182.
146. Buchanan LH, Counter SA, Ortega F, Laurell G. Distortion product oto-acoustic emissions in Andean children and adults with chronic lead intoxication. *Acta Otolaryngol* 1999;119(6):652-8.
147. Counter SA. Brainstem neural conduction biomarkers in lead-exposed children of Andean lead-glaze workers. *J Occup Environ Med* 2002;44(9):855-64.
148. Schwartz J, Otto D. Lead and minor hearing impairment. *Arch Environ Health* 1991;46(5):300-5.

149. WHO. Major poisoning episodes from environmental chemicals. In. Geneva; 1992. p. 3-15.
150. WHO. Inorganic Lead. International Programme on Chemical Safety. Geneva; 1995.
151. Centers for Disease Control. Preventing lead poisoning in young children. Atlanta, Georgia: US Department of Health and Human Services; 1991.
152. Canfield RL, Kreher DA, Cornwell C, Henderson CR, Jr. Low-level lead exposure, executive functioning, and learning in early childhood. *Child Neuropsychol* 2003;9(1):35-53.
153. Binns HJ, Campbell C, Brown MJ. Interpreting and managing blood lead levels of less than 10 microg/dL in children and reducing childhood exposure to lead: recommendations of the Centers for Disease Control and Prevention Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention. *Pediatrics* 2007;120(5):e1285-98.
154. Koller K, Brown T, Spurgeon A, Levy L. Recent developments in low-level lead exposure and intellectual impairment in children. *Environ Health Perspect* 2004;112(9):987-94.
155. Bellinger D, Hu H, Titlebaum L, Needleman HL. Attentional correlates of dentin and bone lead levels in adolescents. *Arch Environ Health* 1994;49(2):98-105.
156. Burns JM, Baghurst PA, Sawyer MG, McMichael AJ, Tong SL. Lifetime low-level exposure to environmental lead and children's emotional and behavioral development at ages 11-13 years. The Port Pirie Cohort Study. *Am J Epidemiol* 1999;149(8):740-9.
157. Chiodo LM, Covington C, Sokol RJ, Hannigan JH, Jannise J, Ager J, Greenwald M, Delaney-Black V. Blood lead levels and specific attention effects in young children. *Neurotoxicol Teratol* 2007;29(5):538-46.
158. Gittleman R, Eskenasi B. Lead and hyperactivity revisited: an investigation of non-disadvantaged children. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:827-833.
159. Minder B, Das-Smaal EA, Brand EF, Orlebeke JF. Exposure to lead and specific attentional problems in schoolchildren. *J Learn Disabil* 1994;27(6):393-9.
160. Walkowiak J, Altmann L, Kramer U, Sveinsson K, Turfeld M, Weishoff-Houben M, Winneke G. Cognitive and sensorimotor functions in 6-year-old children in relation to lead and mercury levels: adjustment for intelligence and contrast sensitivity in computerized testing. *Neurotoxicol Teratol* 1998;20(5):511-21.
161. Wasserman GA, Staghezza-Jaramillo B, Shrout P, Popovac D, Graziano J. The effect of lead exposure on behavior problems in preschool children. *Am J Public Health* 1998;88(3):481-6.
162. Winneke G, Brockhaus A, Collet W, Kramer U. Modulation of lead-induced performance deficit in children by varying signal rate in a serial choice reaction task. *Neurotoxicol Teratol* 1989;11(6):587-92.
163. Ha M, Kwon HJ, Lim MH, Jee YK, Hong YC, Leem JH, Sakong J, Bae JM, Hong SJ, Roh YM, Jo SJ. Low blood levels of lead and mercury and symptoms of attention deficit hyperactivity in children: a report of the children's health and environment research (CHEER). *Neurotoxicology* 2009;30(1):31-6.
164. Nigg JT. ADHD, lead exposure and prevention: how much lead or how much evidence is needed? *Expert Rev Neurother* 2008;8(4):519-21.
165. Nigg JT, Knottnerus GM, Martel MM, Nikolas M, Cavanagh K, Karmaus W, Rappley MD. Low blood lead levels associated with clinically diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder and mediated by weak cognitive control. *Biol Psychiatry* 2008;63(3):325-31.
166. Nigg JT, Nikolas M, Mark Knottnerus G, Cavanagh K, Friderici K. Confirmation and extension of association of blood lead with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and ADHD symptom domains at population-typical exposure levels. *J Child Psychol Psychiatry* 2010;51(1):58-65.

167. Wang HL, Chen XT, Yang B, Ma FL, Wang S, Tang ML, Hao MG, Ruan DY. Case-control study of blood lead levels and attention deficit hyperactivity disorder in Chinese children. *Environ Health Perspect* 2008;116(10):1401-6.
168. Bellinger D, Leviton A, Allred E, Rabinowitz M. Pre- and postnatal lead exposure and behavior problems in school-aged children. *Environ Res* 1994;66(1):12-30.
169. Fergusson DM, Horwood LJ, Lynskey MT. Early dentine lead levels and subsequent cognitive and behavioural development. *J Child Psychol Psychiatry* 1993;34(2):215-27.
170. Needleman HL, Gunnoe C, Leviton A, Reed R, Peresie H, Maher C, Barrett P. Deficits in psychologic and classroom performance of children with elevated dentine lead levels. *N Engl J Med* 1979;300(13):689-95.
171. Needleman HL, Leviton A. Lead and neurobehavioural deficit in children. *Lancet* 1979;2(8133):104.
172. Tuthill RW. Hair lead levels related to children's classroom attention-deficit behavior. *Arch Environ Health* 1996;51(3):214-20.
173. Brockel BJ, Cory-Slechta DA. Lead, attention, and impulsive behavior: changes in a fixed-ratio waiting-for-reward paradigm. *Pharmacol Biochem Behav* 1998;60(2):545-52.
174. Eppright TD, Vogel SJ, Horwitz E, Tevendale HD. Results of blood lead screening in children referred for behavioral disorders. *Mo Med* 1997;94(6):295-7.
175. Kahn CA, Kelly PC, Walker WO, Jr. Lead screening in children with attention deficit hyperactivity disorder and developmental delay. *Clin Pediatr (Phila)* 1995;34(9):498-501.
176. Silva PA, Hughes P, Williams S, Faed JM. Blood lead, intelligence, reading attainment, and behaviour in eleven year old children in Dunedin, New Zealand. *J Child Psychol Psychiatry* 1988;29(1):43-52.
177. Thomson GO, Raab GM, Hepburn WS, Hunter R, Fulton M, Laxen DP. Blood-lead levels and children's behaviour--results from the Edinburgh Lead Study. *J Child Psychol Psychiatry* 1989;30(4):515-28.
178. Wasserman GA, Liu X, Pine DS, Graziano JH. Contribution of maternal smoking during pregnancy and lead exposure to early child behavior problems. *Neurotoxicol Teratol* 2001;23(1):13-21.
179. WHO (World Health Organization). *International Classification of Diseases*. In. 10th ed; 2007.
180. Biederman J, Faraone SV. Current concepts on the neurobiology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Atten Disord* 2002;6 Suppl 1:S7-16.
181. Swanson JM, Kinsbourne M, Nigg J, Lanphear B, Stefanatos GA, Volkow ND. Etiologic subtypes of attention deficit/hyperactivity disorder: brain imaging, molecular genetic and environmental factors and the dopamine hypothesis. *Neuropsychol Rev* 2007;17(1):39-59.
182. Cory-Slechta DA. Relationships between lead-induced learning impairments and changes in dopaminergic, cholinergic, and glutamatergic neurotransmitter system functions. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995;35:391-415.
183. Kala SV, Jadhav AL. Low level lead exposure decreases in vivo release of dopamine in the rat nucleus accumbens: a microdialysis study. *J Neurochem* 1995;65(4):1631-5.
184. Szczerbak G, Nowak P, Kostrzewa RM, Brus R. Maternal lead exposure produces long-term enhancement of dopaminergic reactivity in rat offspring. *Neurochem Res* 2007;32(10):1791-8.
185. Froehlich TE, Lanphear BP, Auinger P, Hornung R, Epstein JN, Braun J, Kahn RS. Association of tobacco and lead exposures with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2009;124(6):e1054-63.
186. Ritchey AK, Zaboy KA. Hematologic Manifestations of Childhood Illness. In: Hoffman R, Benz EJ, editors. *Hematology Basic Principles and Practice*. 2 nd ed: Churchill Livingstone; 1995. p. 2139.

187. Brewster UC, Perazella MA. A review of chronic lead intoxication: an unrecognized cause of chronic kidney disease. *Am J Med Sci* 2004;327(6):341-7.
188. Perazella MA. Lead and the kidney: nephropathy, hypertension, and gout. *Conn Med* 1996;60(9):521-6.
189. Fischbein A, Campbell C, Luo JC. Low level and bystander exposure to lead among factory workers. *N Y State J Med* 1992;92(12):525-8.
190. Yoshida K, Sakurai H, Toyama T. [Gastrointestinal symptoms in lead workers]. *Sangyo Igaku* 1982;24(3):229-35.
191. Rahman S, Khalid N, Zaidi JH, Ahmad S, Iqbal MZ. Non-occupational lead exposure and hypertension in Pakistani adults. *J Zhejiang Univ Sci B* 2006;7(9):732-7.
192. Menke A, Muntner P, Batuman V, Silbergeld EK, Guallar E. Blood lead below 0.48 micromol/L (10 microg/dL) and mortality among US adults. *Circulation* 2006;114(13):1388-94.
193. Welch LS. Environmental Factors and Toxins and Endocrine Function. In: Becker KL, editor. *Principles and Practise of Endocrinology and Metabolism*. Third ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 2134-39.
194. Gidlow DA. Lead toxicity. *Occup Med (Lond)* 2004;54(2):76-81.
195. Castillo Mendez A, Rodriguez Diaz T, Leon Lobeck A. Effect of occupational lead exposure on the immunoglobulin concentration and cellular immune function in man. *Rev Alerg* 1993;40(4):95-7.
196. Undeger U, Basaran N, Canpinar H, Kansu E. Immune alterations in lead-exposed workers. *Toxicology* 1996;109(2-3):167-72.
197. Anttila A, Heikkila P, Pukkala E, Nykyri E, Kauppinen T, Hernberg S, Hemminki K. Excess lung cancer among workers exposed to lead. *Scand J Work Environ Health* 1995;21(6):460-9.
198. Fu H, Boffetta P. Cancer and occupational exposure to inorganic lead compounds: a meta-analysis of published data. *Occup Environ Med* 1995;52(2):73-81.
199. IUPAC-IUBMB Joint Commission on Biochemical Nomenclature. Nomenclature and Symbolism for Amino Acids and Peptides, Recommendations on Organic & Biochemical Nomenclature, Symbols & Terminology. In; 2007-05-17.
200. Coskun T. Amino asit metabolizması ve bozuklukları. Ankara: Alp Ofset ve Matbaacılık; 2003.
201. Nixon JC. Naturally occurring pterins. In: Blakley RL, Benkovic SJ, editors. *Folates and Pterins*. New York: John Wiley & Sons; 1985. p. 1-42.
202. Kaufman S. The Structure of the Phenylalanine-Hydroxylation Cofactor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1963;50:1085-93.
203. Matsuura S, Sugimoto T, Murata S, Sugawara Y, Iwasaki H. Stereochemistry of biopterin cofactor and facile methods for the determination of the stereochemistry of a biologically active 5,6,7,8-tetrahydropterin. *J Biochem* 1985;98(5):1341-8.
204. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 3rd ed. USA: Worth Publishers; 2000.
205. Kapatós G. Tetrahydrobiopterin synthesis rate and turnover time in neuronal cultures from embryonic rat mesencephalon and hypothalamus. *J Neurochem* 1990;55(1):129-36.
206. Kapatós G, Hirayama K, Hasegawa H. Tetrahydrobiopterin turnover in cultured rat sympathetic neurons: developmental profile, pharmacologic sensitivity, and relationship to norepinephrine synthesis. *J Neurochem* 1992;59(6):2048-55.
207. Spector S, Gordon R, Sjoerdsma A, Udenfriend S. End-product inhibition of tyrosine hydroxylase as a possible mechanism for regulation of norepinephrine synthesis. *Mol Pharmacol* 1967;3(6):549-55.

208. Kettler R, Bartholini G, Pletscher A. In vivo enhancement of tyrosine hydroxylation in rat striatum by tetrahydrobiopterin. *Nature* 1974;249(456):476-8.
209. Hirata Y, Togari A, Nagatsu T. Studies on tyrosine hydroxylase system in rat brain slices using high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J Neurochem* 1983;40(6):1585-9.
210. Kaneda N, Sasaoka T, Kobayashi K, Kiuchi K, Nagatsu I, Kurosawa Y, Fujita K, Yokoyama M, Nomura T, Katsuki M, et al. Tissue-specific and high-level expression of the human tyrosine hydroxylase gene in transgenic mice. *Neuron* 1991;6(4):583-94.
211. Nagatsu T, Nakahara D, Kobayashi K, Morita S, Sawada H, Mizuguchi T, Kiuchi K. Peripherally administered (6R)-tetrahydrobiopterin increases in vivo tyrosine hydroxylase activity in the striatum measured by microdialysis both in normal mice and in transgenic mice carrying human tyrosine hydroxylase. *Neurosci Lett* 1994;182(1):44-6.
212. Niwa S, Watanabe Y, Hayaishi O. 6R-c-Erythro-5,6,7,8-tetrahydrobiopterin as a regulator of dopamine and serotonin biosynthesis in the rat striatum. *Arch Biochem Biophys* 1985;239:234-241.
213. Suzuki S, Watanabe Y, Tsubokura S, Kagamiyama H, Hayaishi O. Decrease in tetrahydrobiopterin content and neurotransmitter amine biosynthesis in rat brain by an inhibitor of guanosine triphosphate cyclohydrolase. *Brain Res* 1988;446(1):1-10.
214. McIntosh MJ, Meredith PA, Moore MR, Goldberg A. Neurotoxic action of lead: effect on tetrahydrobiopterin metabolism in the rat. *Comp Biochem Physiol C* 1985;81(1):227-31.
215. Avcı A, Ercan ES, Mukaddes NM, Semerci B, Şenol S, Yazgan Y. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Klinik Uygulama Kılavuzu. Türkiye; 2008.
216. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton B. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2007.
217. Leung PW, Luk SL, Ho TP, Taylor E, Mak FL, Bacon-Shone J. The diagnosis and prevalence of hyperactivity in Chinese schoolboys. *Br J Psychiatry* 1996;168(4):486-96.
218. Froehlich TE, Lanphear BP, Epstein JN, Barbaresi WJ, Katusic SK, Kahn RS. Prevalence, recognition, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in a national sample of US children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161(9):857-64.
219. Remschmidt H. Global consensus on ADHD/HKD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2005;14(3):127-37.
220. Motavallı N. Kentsel kesimde Türk ilkököl çocuklarında dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun nozolojik bağlamda prevalansının araştırılması [Uzmanlık Tezi]. İstanbul: İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bilim Dalı; 1994.
221. Şenol Si. Dikkat eksikliği yıkıcı davranış bozukluklarının klinik özellikleri, aynı grup ve diğer DSM-IV tanıları ile birliktelikleri, risklerin ve tedavi eğiliminin belirlenmesi [Uzmanlık Tezi]. Ankara: Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı; 1997.
222. Albayrak E. Bursa ilinde bir ilkököl örneğinde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu sıklığı ve ilgili sosyodemografik özellikler [Uzmanlık tezi]: Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Psikiyatrisi Bilim Dalı; 1998.
223. Özcan ME, Eğri M, Kutlu NO, Yakıncı C, Karabiber H, Genç M. Okul çağı çocuklarında DEHB yaygınlığı. *İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* 1998;5(2-3):138-142.
224. Ersan EE, Dogan O, Dogan S, Sumer H. The distribution of symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder in school age children in Turkey. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004;13(6):354-61.
225. Goldstein S. Continuity of ADHD in Adulthood: Hypothesis and Theory Meet Realty. In: Goldstein S, Ellison AT, editors. *Clinician's to Adult ADHD Assessment and Intervention*. California, USA: Academic Pres; 2002.
226. Turgay A. Diagnosing and Treating ADHD in Adults. *The Canadian J of CME* 2001:182-190.

227. Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005;366(9481):237-48.
228. St Sauver JL, Barbaresi WJ, Katusic SK, Colligan RC, Weaver AL, Jacobsen SJ. Early life risk factors for attentiondeficit/hyperactivity disorder: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc* 2004;79(9):1124-1131.
229. Banerjee TD, Middleton F, Faraone SV. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr* 2007;96(9):1269-74.
230. Puder JJ, Munsch S. Psychological correlates of childhood obesity. *Int J Obes (Lond)* 2010;34 Suppl 2:S37-43.
231. Davis C. Attention-deficit/hyperactivity disorder: associations with overeating and obesity. *Curr Psychiatry Rep*;12(5):389-95.
232. Hegaard HK, Kjaergaard H, Moller LF, Wachmann H, Ottesen B. The effect of environmental tobacco smoke during pregnancy on birth weight. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85(6):675-81.
233. Kramer MS, Olivier M, McLean FH, Dougherty GE, Willis DM, Usher RH. Determinants of fetal growth and body proportionality. *Pediatrics* 1990;86(1):18-26.
234. Eskenazi B, Castorina R. Association of prenatal maternal or postnatal child environmental tobacco smoke exposure and neurodevelopmental and behavioral problems in children. *Environ Health Perspect* 1999;107(12):991-1000.
235. Matsubara F, Kida M, Tamakoshi A, Wakai K, Kawamura T, Ohno Y. Maternal active and passive smoking and fetal growth: A prospective study in Nagoya, Japan. *J Epidemiol* 2000;10(5):335-43.
236. Howard RB, Hosokawa T, Maguire MH. Hypoxia-induced fetoplacental vasoconstriction in perfused human placental cotyledons. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157(5):1261-6.
237. Lehtovirta P, Forss M. The acute effect of smoking on intervillous blood flow of the placenta. *Br J Obstet Gynaecol* 1978;85(10):729-31.
238. Morrow RJ, Ritchie JW, Bull SB. Maternal cigarette smoking: the effects on umbilical and uterine blood flow velocity. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159(5):1069-71.
239. Soothill PW, Morafa W, Ayida GA, Rodeck CH. Maternal smoking and fetal carboxyhaemoglobin and blood gas levels. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103(1):78-82.
240. McCarton C. Behavioral outcomes in low birth weight infants. *Pediatrics* 1998;102(5 Suppl E):1293-7.
241. Pharoah P, Stevenson C, Cooke R, Stevenson R. Prevalence of behavior disorders in low-birth-weight infants. *Arch Dis Child* 1994;70:271-274.
242. Breslau N, Chilcoat HD. Psychiatric sequelae of low birth weight at 11 years of age. *Biol Psychiatry* 2000;47(11):1005-11.
243. Breslau N, Chilcoat HD, Johnson EO, Andreski P, Lucia VC. Neurologic soft signs and low birthweight: their association and neuropsychiatric implications. *Biol Psychiatry* 2000;47(1):71-9.
244. Johnson EO, Breslau N. Increased risk of learning disabilities in low birth weight boys at age 11 years. *Biol Psychiatry* 2000;47(6):490-500.
245. Kallen K. Maternal smoking during pregnancy and infant head circumference at birth. *Early Hum Dev* 2000;58(3):197-204.
246. Roza SJ, Verburg BO, Jaddoe VW, Hofman A, Mackenbach JP, Steegers EA, Witteman JC, Verhulst FC, Tiemeier H. Effects of maternal smoking in pregnancy on prenatal brain development. The Generation R Study. *Eur J Neurosci* 2007;25(3):611-7.
247. Olds D. Tobacco exposure and impaired development: a review of the evidence. *Mental Retard Dev Disabil Res Rev* 1997;3:257-269.
248. Weitzman M, Gortmaker S, Sobol A. Maternal smoking and behavior problems of children. *Pediatrics* 1992;90(3):342-9.

249. Linnet KM, Dalsgaard S, Obel C, Wisborg K, Henriksen TB, Rodriguez A, Kotimaa A, Moilanen I, Thomsen PH, Olsen J, Jarvelin MR. Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *Am J Psychiatry* 2003;160(6):1028-40.
250. Langley K, Rice F, van den Bree MB, Thapar A. Maternal smoking during pregnancy as an environmental risk factor for attention deficit hyperactivity disorder behaviour. A review. *Minerva Pediatr* 2005;57(6):359-71.
251. Mick E, Biederman J, Faraone SV, Sayer J, Kleinman S. Case-control study of attention-deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41(4):378-85.
252. 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(3):352-8.
253. Denson R, Nanson JL, McWatters MA. Hyperkinesis and maternal smoking. *Can Psychiatr Assoc J* 1975;20(3):183-7.
254. Kotimaa AJ, Moilanen I, Taanila A, Ebeling H, Smalley SL, McGough JJ, Hartikainen AL, Jarvelin MR. Maternal smoking and hyperactivity in 8-year-old children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42(7):826-33.
255. Schmitz M, Denardin D, Laufer Silva T. Smoking during pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder, predominantly inattentive type: a casecontrol study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:1338-1.
256. Lozoff B, Beard J, Connor J, Barbara F, Georgieff M, Schallert T. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. *Nutr Rev* 2006;64(5 Pt 2):S34-43; discussion S72-91.
257. Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, Bresson JL, Goulet O, Hernell O, Koletzko B, Lafeber HL, Michaelsen KF, Micheli JL, Rigo J, Szajewska H, Weaver LT. Iron metabolism and requirements in early childhood: do we know enough?: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34(4):337-45.
258. Halterman JS, Kaczorowski JM, Aligne CA, Auinger P, Szilagyi PG. Iron deficiency and cognitive achievement among school-aged children and adolescents in the United States. *Pediatrics* 2001;107(6):1381-6.
259. Brunekreef B. Childhood Exposure to Environmental Lead. MARC Report 34. London: Monitoring and Assessment Research Centre, King's College, University of London; 1986.
260. Lovei M, Levy BS. Lead Exposure and Health in Central and Eastern Europe: Evidence from Hungary, Poland and Bulgaria. Washington, DC: World Bank; 1997.
261. Grosse SD, Matte TD, Schwartz J, Jackson RJ. Economic gains resulting from the reduction in children's exposure to lead in the United States. *Environ Health Perspect* 2002;110(6):563-9.
262. Özmert E, Yurdakök K, Laleli Y. Ankara'da ilkokul çocuklarında kan kurşun düzeyi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003;46:20-23.
263. Kirel B, Akşit MA, Bulut H. Blood lead levels of maternal-cord pairs, children and adults who live in a central urban area in Turkey. *Turk J Pediatr* 2005;47:125-131.
264. Öztürk M. Kurşunlu Benzin Tüketimi ve Kurşunun Etkileri. Ankara: Çevre ve Orman Bakanlığı; 2004.
265. Işıklı B, Demir TA, Berber A, Kalyoncu C. Yol kenarı toprak ve bitkilerinde kurşun birikimi. In: VI.Ulusal Halk Sağlığı Kongresi. Adana; 1998. p. 414.
266. Çavuşoğlu K, Budak A, Çakır Arıca Ş. Kırıkkale-Kırşehir Karayolunda Taşıtların Sebep Olduğu Kurşun (Pb) Kirliliğinin Araştırılması. *Science and Eng J of Fırat Univ* 2008;20(2):223-231.

267. Rooney BL, Hayes EB, Allen BK, Strutt PJ. Development of a screening tool for prediction of children at risk for lead exposure in a midwestern clinical setting. *Pediatrics* 1994;93(2):183-7.
268. Bellotto E, Zanin F, Zanon P, Busetto D. [Lead poisoning caused by stonework treatment in architectural restoration]. *Med Lav* 1994;85(6):507-13.
269. Lahn M, Sing W, Nazario S, Fosberg D, Bijur P, Gallagher EJ. Increased blood lead levels in severe smoke inhalation. *Am J Emerg Med* 2003;21(6):458-60.
270. Sinnaeve O, Berthier M, Guillard O, Perault MC, Oriot D. [Chronic lead poisoning in children today. A pathology of poverty and social exclusion]. *Arch Pediatr* 1999;6(7):762-7.
271. Sanborn MD, Abelsohn A, Campbell M, Weir E. Identifying and managing adverse environmental health effects: 3. Lead exposure. *CMAJ* 2002;166(10):1287-92.
272. Yapıcı G, Can G, Şahin Ü. Çocuklarda Asemptomatik Kurşun Zehirlenmesi. *Cerrahpaşa J Med* 2002;33:197-204.
273. Çamurdan AD. Çocuk Sağlığı ve Kurşun. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2007;1(1):49-57.
274. Özmert E, Yurdakök K. Kronik kurşun zehirlenmesi ve çocuk sağlığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2001;44:88-96.
275. Zietz BP, Lass J, Dunkelberg H, Suchenwirth R. [Lead pollution of drinking water in lower Saxony from corrosion of pipe materials]. *Gesundheitswesen* 2009;71(5):265-74.
276. Kırıkkale Belediyesi. Kuruluşundan Günümüze Kırıkkale’de Su. Kırıkkale: Kırıkkale Belediyesi; 2008.
277. Winneke G, Lilienthal H, Kramer U. The neurobehavioural toxicology and teratology of lead. *Arch Toxicol Suppl* 1996;18:57-70.
278. Pocock SJ, Smith M, Baghurst P. Environmental lead and children's intelligence: a systematic review of the epidemiological evidence. *BMJ* 1994;309(6963):1189-97.
279. Galazyn-Sidorczuk M, Brzoska MM, Moniuszko-Jakoniuk J. Estimation of Polish cigarettes contamination with cadmium and lead, and exposure to these metals via smoking. *Environ Monit Assess* 2008;137(1-3):481-93.
280. Rantakallio P. A follow-up study up to the age of 14 of children whose mothers smoked during pregnancy. *Acta Paediatr Scand* 1983;72(5):747-53.
281. Lambe M, Hultman C, Torrang A, Maccabe J, Cnattingius S. Maternal smoking during pregnancy and school performance at age 15. *Epidemiology* 2006;17(5):524-30.
282. Rantakallio P, von Wendt L, Koivu M. Prognosis of perinatal brain damage: a prospective study of a one year birth cohort of 12,000 children. *Early Hum Dev* 1987;15(2):75-84.
283. West WL, Knight EM, Edwards CH, Manning M, Spurlock B, James H, Johnson AA, Oyemade UJ, Cole OJ, Westney OE, et al. Maternal low level lead and pregnancy outcomes. *J Nutr* 1994;124(6 Suppl):981S-986S.
284. Waisbren SE, Brown MJ, de Sonneville LM, Levy HL. Review of neuropsychological functioning in treated phenylketonuria: an information processing approach. *Acta Paediatr Suppl* 1994;407:98-103.
285. Diamond A, Prevor MB, Callender G, Druin DP. Prefrontal cortex cognitive deficits in children treated early and continuously for PKU. *Monogr Soc Res Child Dev* 1997;62(4):i-v, 1-208.
286. Pennington BF, van Doorninck WJ, McCabe LL, McCabe ER. Neuropsychological deficits in early treated phenylketonuric children. *Am J Ment Defic* 1985;89(5):467-74.
287. Spreen O, Tupper D, Risser A. Human developmental neuropsychology. New York: Oxford University Press; 1984.
288. Welsh MC, Pennington BF, Ozonoff S, Rouse B, McCabe ER. Neuropsychology of early-treated phenylketonuria: specific executive function deficits. *Child Dev* 1990;61(6):1697-713.

289. Weglage J, Pietsch M, Funders B, Koch HG, Ullrich K. Deficits in selective and sustained attention processes in early treated children with phenylketonuria--result of impaired frontal lobe functions? *Eur J Pediatr* 1996;155(3):200-4.
290. Anderson PJ, Wood SJ, Francis DE, Coleman L, Anderson V, Boneh A. Are neuropsychological impairments in children with early-treated phenylketonuria (PKU) related to white matter abnormalities or elevated phenylalanine levels? *Dev Neuropsychol* 2007;32(2):645-68.
291. Diamond A. Phenylalanine levels of 6-10 mg/dl may not be as benign as once thought. *Acta Paediatr Suppl* 1994;407:89-91.
292. Huijbregts SC, de Sonnevile LM, Licht R, van Spronsen FJ, Verkerk PH, Sergeant JA. Sustained attention and inhibition of cognitive interference in treated phenylketonuria: associations with concurrent and lifetime phenylalanine concentrations. *Neuropsychologia* 2002;40(1):7-15.
293. McKean CM, Peterson NA. Glutamine in the phenylketonuric central nervous system. *N Engl J Med* 1970;283(25):1364-7.
294. Luciana M, Sullivan J, Nelson CA. Associations between phenylalanine-to-tyrosine ratios and performance on tests of neuropsychological function in adolescents treated early and continuously for phenylketonuria. *Child Dev* 2001;72(6):1637-52.
295. Bradberry CW, Karasic DH, Deutch AY, Roth RH. Regionally-specific alterations in mesotelencephalic dopamine synthesis in diabetic rats: association with precursor tyrosine. *J Neural Transm Gen Sect* 1989;78(3):221-9.
296. Diamond A. Evidence for the importance of dopamine for prefrontal cortex functions early in life. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1996;351(1346):1483-93; discussion 1494.
297. Guttler F, Lou H. Dietary problems of phenylketonuria: effect on CNS transmitters and their possible role in behaviour and neuropsychological function. *J Inherit Metab Dis* 1986;9 Suppl 2:169-77.
298. Krause W, Halminski M, McDonald L, Dembure P, Salvo R, Freides D, Elsas L. Biochemical and neuropsychological effects of elevated plasma phenylalanine in patients with treated phenylketonuria. A model for the study of phenylalanine and brain function in man. *J Clin Invest* 1985;75(1):40-8.
299. Sharman R, Sullivan K, Young R, McGill J. A preliminary investigation of the role of the phenylalanine:tyrosine ratio in children with early and continuously treated phenylketonuria: toward identification of "safe" levels. *Dev Neuropsychol* 2010;35(1):57-65.

EKLER

EK I

DSM-IV Turgay Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları Değerlendirme Ölçeği

I. BÖLÜM

A. DİKKATSİZLİK

SORUN	Sorunun Derecesi			
	Yok	Biraz	Fazla	Çok Fazla
1- Dikkatini ayrıntılara veremez ya da diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yapar.	0	1	2	3
2- Üzerine aldığı görevlerde ya da oynadığı oyunlarda dikkatini sürdürmede zorluk çeker.	0	1	2	3
3- Kendisine doğrudan hitap edildiğinde dinlemiyormuş gibi görünür.	0	1	2	3
4- Yönergeleri gerektiği gibi izlemez ve okul ödevlerini, ufak tefek işleri ya da işyerindeki görevlerini tamamlayamaz.	0	1	2	3
5- Görev ve etkinliklerini düzenlemekte güçlük çeker.	0	1	2	3
6- Uzun süreli dikkat gerektiren işlerden (okul ödevi-ev ödevi gibi) kaçınır.	0	1	2	3
7- Üzerine aldığı görev ya da etkinlikler için gerekli olan eşyaları (kalem, kitap, oyuncak araç-gereç gibi) kaybeder.	0	1	2	3
8- Dikkati kolayca dağılır.	0	1	2	3
9- Günlük etkinliklerde unutkanlıktır.	0	1	2	3

IA bölümünde karşılanan ölçüt sayısı

...../9

IA bölümünde alınan toplam puan

...../27

B. AŞIRI HAREKETLİLİK-DÜRTÜSELLİK

AŞIRI HAREKETLİLİK

SORUN	Sorunun Derecesi			
	Yok	Biraz	Fazla	Çok Fazla
10-Elleri ayakları kıpır kıpır ya da oturduğu yerde kıpırdanır.	0	1	2	3
11-Sınıfta ya da oturması gereken diğer durumlarda yerinde oturmaz.	0	1	2	3
12-Uygun olmayan durumlarda sağa sola koşuşturur.	0	1	2	3
13-Sakince oyun oynamakta ya da boş zaman etkinliklerine katılmakta güçlük çeker.	0	1	2	3
14-Hep hareket halindedir ya da sanki motor takmış gibi davranır.	0	1	2	3
15- Çok konuşur.	0	1	2	3

DÜRTÜSELLİK

16-Soruların soru tamamlanmadan yanıtını verir.	0	1	2	3
17-Sirasını beklemekte güçlük çeker.	0	1	2	3
18-Başkalarının sözünü keser ya da yaptıklarının arasına girer. (Başkalarının konuşmaları ya da oyunlarına burnunu sokar)	0	1	2	3

IB bölümünde karşılanan ölçüt sayısı

...../9

IB bölümünde alınan toplam puan

...../27

IA ve IB bölümlerinde alınan toplam puan ölçüt sayısı

...../...../18

Bölüm IA ve IB'nin toplam puanı

...../54

EK II

Katılımcının anne ve/veya babasına uygulanan anket formu

1.Katılımcı Özellikleri

Çocuğun adı, soyadı:

Cinsiyeti:

Doğum yeri:

Doğum tarihi:

Okulu:

Boyu :.....cm

Vücut ağırlığı :.....kg

Adresi:

Telefon numarası:

Sınıfı:

B/A:.....

BMI:.....

Ev dışında oyun oynama süresi (saat):

Okul Başarısını nasıl değerlendiriyorsunuz?

a) çok iyi

b) iyi

c) Orta

d) Kötü

2.Aile Özellikleri

Anne yaşı....., Baba yaşı.....

Annenin doğum yaşı.....

Annenin hamilelik sayısı.....

Hayatta olan çocuk sayısı.....

Hamilelikte sigara içildi mi?.....

Ailede fabrikada çalışan var mı?.....

Annenin eğitimi nedir?

a) okur-yazar değil b) ilkokul mezunu

c) ortaokul mezunu d) lise mezunu

e) üniversite mezunu

Annenin çalışma durumu nedir?

a) ev hanımı

b) vasıfsız işçi- memur

c) meslek sahibi (doktor,avukat,öğretmen...)

d) kendi işini yapıyor (esnaf vs)

e) diğer (emekli.....)

Babanın eğitimi nedir?

a) okur-yazar değil b) ilkokul mezunu

c) ortaokul mezunu d) lise mezunu

e) üniversite mezunu

Babanın çalışma durumu nedir?

a) çalışmıyor

b) vasıfsız işçi- memur

c) meslek sahibi (doktor,avukat,öğretmen...)

d) kendi işini yapıyor (esnaf, müteahhit...)

e) diğer (emekli.....)

Ailenin geliri, yaşam standardı nedir?

a) asgari ücret,

b) asgari ücretin 2-3 katı,

c) asgari ücretin 4-5 katı,

d) daha üstü gibi belirtiyoruz

Ailenizin ekonomik durumunu nasıl değerlendirirsiniz?

a) Günlük ihtiyaçlarımız için rahatça para harcıyoruz

b) Günlük ihtiyaçlarımızı karşılayabiliyoruz

c) Sadece yemek ve ısınma gibi zorunlu ihtiyaçlarımızı karşılayabiliyoruz

d) Zorunlu ihtiyaçlarımızı karşılayabilecek kadar bile kazanmıyoruz

3.Oturulan Ev ve Çevre Özellikleri

Oturulan ev kaç yıllık?

Kaç yıldır bu evde yaşıyor

Boya yapma tarihi?

Kullanılan malzeme?

Son bir yılda evde tamirat yapıldı mı?

İçme suyu nereden sağlanıyor?

Kullanma suyu nereden sağlanıyor?

Su kesintisi oluyor mu?

Isınma şekli

Oturulan ev yakınında fabrika, çöplük varlığı

Ana caddede mi oturuyor, trafik yoğunluğu var mı?

Evde yaşayan kişi sayısı

Evde sigara içen kişi sayısı

Günde içilen sigara sayısı

Evde kendine ait odası var mı?

EK III BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU:

Sayın anne/baba ve/veya yasal temsilci; eğer çocuğunuzun ve/veya yasal temsilcisi olduğunuz çocuğun araştırmaya katılmasını kabul ederseniz, izniniz doğrultusunda aşağıda tanımlanan işlem(ler) çocuğunuzun uygulanacaktır.

Bu çalışma bilimsel bir çalışmadır. Çalışmanın amacı Kırıkkale’de yaşayan ve ilköğretimde okuyan, DSM-IV Turgay Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları Değerlendirme Ölçeği’ne göre, yüksek puan alan çocukların saptanması, bu çocuklarda kan kurşun ve fenil alanin düzeylerinin ölçülmesi, kan kurşun ve fenil alanin düzeylerinin hiperaktivite ile ilişkisinin belirlenmesidir. Tanımlanan süre içerisinde tüm çocuklardan sağlam çocuk izleminde bakılan rutin kan ve idrar tetkiklerinin yanında etiyoloji ile ilişkisi olduğu düşünülen, idrar ve kan aminoasitleri ile kan kurşun düzeyleri için örnek kan alınmış olacaktır. Bu çalışma sırasında herhangi bir ilaç kullanılmayacaktır. Çalışmaya katılacak bireylerden ek bir ücret talep edilmeyecektir. Çalışmaya katılan çocukların kişisel bilgilerinin gizliliği ihlal edilmeksizin çalışmanın izleyicileri, denetleyicileri, etik kurul üyeleri ve Sağlık Bakanlığı yetkilileri bu bilgilere ulaşabilir. Çalışmaya katılan çocukların yasal temsilcisi yazılı olur formunu imzalayarak bu izni vermiş olurlar. Çalışmaya katılan çocukların kimliği ile ilgili bilgiler gizli tutulacaktır. Bu bilgiler yasalar ve yasal düzenlemeler çerçevesinde kamuya açıklanmayacaktır. Bu bilimsel araştırmanın yayımlanması durumunda hastanın kimlik bilgileri gizli tutulacaktır. Hastanın çalışmaya katılma isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler gönüllüye ve yasal temsilcisine bildirilecektir. Çalışmaya katılacak tahmini çocuk sayısı 120’dir. Çalışma yaklaşık 6 ay sürecektir. Çalışmaya katılan çocukların, çalışmaya katılmasının sona ermesine yol açacak tek durum anne/baba ve/veya yasal temsilcinin tetkik yaptırmak istememesidir. Çalışmaya katılan çocukların yasal temsilcisi ve/veya anne/babası, çocukla ilgili ile ilgili bilgilere ulaşabilir. “Bilgilendirilmiş Olur” formunu imzalayan çocuğun anne/babası ve/veya yasal temsilcisi çalışmaya katılacak çocuğa ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda yetki verir. Çalışmaya katılan çocuklardan elde edilen veriler, daha sonraki araştırmalar için kişisel bilgileri gizli kalmak koşulu ile bilimsel amaçla kullanılabilir. Bireyin çalışmadan çekilmesi durumunda o zamana dek birey ile ilgili toplanan veriler diğer veriler ile birlikte işlenebilir.

(Anne/baba ve/veya yasal temsilcinin beyanı)

Dr. Erhan KIRLI tarafından Kırıkkale Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü’nde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya çocuğum/ yasal temsilcisi olduğum çocuk “katılımcı” olarak davet edildi. Eğer bu araştırmaya katılırsam araştırmacı ile aramda kalması gereken, çocuğuma/ yasal temsilcisi olduğum çocuğa ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında çocuğuma/ yasal temsilcisi olduğum çocuğa ait bilgilerin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çocuğumu/ yasal temsilcisi olduğum çocuğu çekebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekeceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim)* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından çocuğum/ yasal temsilcisi olduğum çocuk araştırma dışı tutulabilir. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle çocuğumda/ yasal temsilcisi olduğum çocukta meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunu ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim). Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Prof. Dr. Selda BÜLBÜL’e 0 318 225 24 85 /2154 numaralı telefondan ve/veya Erhan KIRLI ‘ya 0 318 225 24 85 /2233 numaralı telefonlardan ulaşabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya çocuğumu / yasal temsilcisi olduğum çocuğu katmak zorunda değilim ve katmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun benim, çocuğumun / yasal temsilcisi olduğum çocuğun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkimize herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde çocuğumun/ yasal temsilcisi olduğum çocuğun “katılımcı” (denek) “katılımcı” (denek) olarak yer alması kararımı aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bu form kağıdımın bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı	Anne veya Baba veya Yasal temsilcisi	Görüşme tanığı
Adı, soyadı:	Adı, soyadı:	Adı, soyadı:
Adres:	Adres:	Adres:
Tel.	Tel.	Tel.
İmza	İmza	İmza
Katılımcı ile görüşen hekim ; Dr. Erhan KIRLI		Sorumlu araştırmacı; Prof. Dr. Selda BÜLBÜL
Yaylacık M. 348. Sk. Acaroğlu Apt No:18/6 Kırıkkale		Konrad Adenour cad. 48/9 Yıldız / Çankaya Ankara
Cep : 05063567675 İş : 0318 2252485/2233		Cep: 0533 6560776 İş : 0318 2252485/2154
E-posta adresi: erhanesad@gmail.com		E-posta adresi: sfbulbul@yahoo.com