

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU OLAN
ÇOCUK VE ERGENLERDE METİLFENİDAT TEDAVİSİNİN
İŞTAH VE LEPTİN, GHRELİN, ADİPONEKTİN, BEYİN
KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR DÜZEYLERİ ÜZERİNE
ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serkan ŞAHİN

SAMSUN

2013

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU OLAN
ÇOCUK VE ERGENLERDE METİLFENİDAT TEDAVİSİNİN
İŞTAH VE LEPTİN, GHRELİN, ADİPONEKTİN, BEYİN
KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR DÜZEYLERİ ÜZERİNE
ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serkan ŞAHİN

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Murat YÜCE

SAMSUN

2013

TEŞEKKÜR

Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, mesleki oluşumumda büyük katkıları bulunan değerli hocalarım Doç. Dr. Koray Mehmet Zeynel KARABEKİROĞLU'na, Doç. Dr. Seher AKBAŞ'a ve aynı zamanda tez danışmanım olan Yrd. Doç. Dr. Murat YÜCE'ye,

Asistanlığım boyunca birlikte çalışıp her zaman desteğini gördüğüm değerli meslektaşlarım; Yrd. Doç. Dr. Gökçe Nur SAY, Dr. Melih Nuri KARAKURT, Dr. Ahmet ŞENSES, Dr. Saliha BAYKAL, Dr. Dicle SAPMAZ, Dr. Zeynep Gülçin YILDIRIM, Dr. Mahmut ÇAKIR ve Dr. Zehra BABADAĞ'a,

Psikiyatri rotasyonum sırasında destekleri ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım; Prof. Dr. Ahmet Rifat ŞAHİN, Prof. Dr. Ali Cezmi ARIK, Prof. Dr. Hatice ÖZYILDIZ GÜZ, Doç. Dr. Ömer BÖKE, Yrd. Doç. Dr. Gökhan SARISOY, Yrd. Doç. Dr. Ozan PAZVANTOĞLU'na ve tüm değerli asistan arkadaşlarıma,

Tezimde kullanılan kan örneklerinin biyokimyasal analizlerinin tüm aşamalarını titizlikle yürüten Yrd. Doç. Dr. Hasan ALAÇAM'a,

Çocuk Nöroloji rotasyonum sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Prof. Dr. Haydar Ali TAŞDEMİR, Doç. Dr. Ömer Faruk AYDIN, Doç. Dr. Hamit ÖZYÜREK ve Uzm. Dr. Turgay ÇOKYAMAN'a,

Tezimin istatistiksel değerlendirmelerinde bana yardımcı olan Doç. Dr. Ahmet Teyfik SÜNTER ve Dr. Berkhan TOPAKTAŞ'a,

Kliniğimizin değerli psikologları Uzm. Tülay KESKİN ÇALIK'a, Arzu ALPTEKİN AKER'e ve kliniğimizde özveriyle çalışan tüm personel arkadaşlara,

Sahip olduğum en değerli varlığım olan sevgili aileme,

EN DERİN SAYGILARIMI VE SONSUZ TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM...

KISALTMALAR

DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

DEHB-DE: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Dikkatsizliğin önde geldiği tip

DEHB-HA: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Hiperaktivitenin önde geldiği tip

DEHB-B: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Bileşik tip

MBD: Minimal Beyin Disfonksiyonu

ICD: Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması

DSM: Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve Sayımsal (İstatistiksel) El Kitabı

DSM-IV-TR: Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve Sayımsal (İstatistiksel) El Kitabı-Gözden Geçirilmiş Son Baskısı

YDB: Yıkıcı Davranış Bozukluğu

DB: Davranım Bozukluğu

KOKGB: Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

SPECT: Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografisi

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

fMRI: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

DA: Dopamin

DRD4: Dopamin Reseptörü 4

NA: Noradrenalin, Norepinefrin

5-HT: Serotonin

5-HTR: Serotonin Reseptörü

EEG: Elektro Ensefalografi

BAB: Bipolar Duygudurum Bozukluğu

SMD: Ağır Duygudurum Düzensizliği

YGB: Yaygın Gelişimsel Bozukluk

MR: Mental Retardasyon

GABA: Gamma Amino Bütirik Asit

FDA: Gıda ve İlaç Birliği

QTc: Düzeltilmiş QT

EKG: Elektrokardiyografi

GİS: Gastrointestinal Sistem

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör-alfa

IL-1: İnterlökin-1

CCK: Kolesistokinin

GLP-1: Glukagon Benzeri Peptit-1

NPY: Nöropeptit Y

AgRP: Aguti Geni ile İlişkili Peptit

POMC: Proopiomelanokortin

CART: Kokain-Amfetamin Düzenleyici Transkript

ARC: Arkuat Nükleus

LHA: Lateral Hipotalamik Alan

VMN: Ventromediyal Nükleus

PVN: Paraventriküler Nükleus

DMN: Dorsomediyal Nükleus

α -MSH: alfa-Melanosit Stimule Edici Hormon

MCH: Melanosit Konsantre Edici Hormon

CRH: Kortikotropin Serbestleştirici Hormon

TRH: Tirotropin Serbestleştirici Hormon

TSH: Tiroid Stimule Edici Hormon

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

GHS-R: Büyüme Hormonu Salgılatıcı Reseptör

mRNA: Mesajcı Ribonükleik Asit

kDA: Kilo Dalton

GOAT: Ghrelin O-Açıl Transferaz

MBOATs: Membran-Bağlı O- Açıl Transferazlar

iv: İntravenöz

BKI: Beden/Kitle İndeksi

JAK-STAT: Janus Protein Kinaz-Sinyal Transdüktörü ve Transkripsiyon Aktivatörü

sAMP: Siklik Adenozin Monofosfat

sDNA: Sirküler Deoksiribonükleik Asit

BH: Büyüme Hormonu

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

KBB: Kan Beyin Bariyeri

ACRP30: 30 kilo Daltonluk Adiposit Kompleman İlişkili Protein

apM1: Adipositteki En Bol Gen Transkripti

gAdiponektin: Globüler Adiponektin

GBP28: 28 Kilo Daltonluk Jelatin Bağlayıcı Protein

C1q: Kompleman Faktörü 1q

BKNF: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

NGF: Sinir Büyüme Faktörü

NT-3: Nörotrofin-3

NT-4/5: Nörotrofin 4/5

TrkB: Tirozin Kinaz Reseptörü B

LTD: Uzun Süreli Depresyon

LTP: Uzun Süreli Potansiyalizasyon

MAPK: Mitojen Aktive Edici Protein Kinaz

PLC γ : Fosfolipaz C γ

PI3K: Fosfoinositol 3-Kinaz

5-HIAA: 5-Hidroksi İndol Asetik Asit

MC4R: Melanokortin Reseptör-4

DVK: Dorso-Vagal Kompleks

TABLolar DİZİNİ

| TABLO | SAYFA |
|---|-------|
| TABLO 1: Olgu ve Kontrol Gruplarına İlişkin Sosyodemografik Özellikler | 74 |
| TABLO 2: Olgu ve Kontrol Gruplarına İlişkin Gelişimsel Özellikler | 75 |
| TABLO 3: Olgu ve Kontrol Gruplarındaki Çocuk ve Ergenlerde Davranış Derecelendirme Ölçeği (CBCL) Puanlarının Dağılımı | 76 |
| TABLO 4a: DEHB Olgularının Alt Tiplerinin Cinsiyetler Arası Karşılaştırılması | 77 |
| TABLO 4b: DEHB Olgularının Alt Tiplerinin Yaş Grupları Açısından Karşılaştırılması | 78 |
| TABLO 5: DEHB Olgularının Hastalık Şiddetinin Klinik Global İzlenim Şiddet Skalası ile Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular | 78 |
| TABLO 6: DEHB Olgularının Psikiyatrik Komorbidite Özellikleri..... | 79 |
| TABLO 7: Olgu ve Kontrol Gruplarının Yaş, Boy, Kilo ve Beden Kitle İndeksi Değerleri Açısından Karşılaştırılması | 80 |
| TABLO 8: Olgu Grubu ve Kontrol Gruplarının Leptin, Ghrelin, Adiponektin ve Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BKNF) Düzeylerinin Karşılaştırılması | 81 |
| TABLO 9: Olgu Grubunda Leptin, Ghrelin, Adiponektin ve Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BKNF) Düzeylerinin DEHB Alt Tipleri Arasında Karşılaştırılması | 82 |
| TABLO 10: Olgu Grubunda Leptin, Ghrelin, Adiponektin ve Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BKNF) Düzeylerinin Psikiyatrik Komorbidite Açısından Karşılaştırılması | 83 |
| TABLO 11: DEHB Olgularının Aldıkları Tedavilere İlişkin Özellikleri | 84 |

| | |
|--|----|
| TABLO 12: DEHB Olgularının Aldıkları Ortalama Metilfenidat Dozları..... | 84 |
| TABLO 13: DEHB Olgularında OROS-metilfenidat Tedavisinin Etkilerine İlişkin Özellikler | 85 |
| TABLO 14: DEHB Olgularında OROS-metilfenidat Tedavisine Bağlı Gelişen İştahsızlık ve/veya Kilo kaybına İlişkin Özellikler | 86 |
| TABLO 15: DEHB Olgularında OROS-metilfenidat Kullanımına Bağlı Gelişen Yan Etkilere İlişkin Özellikler | 87 |
| TABLO 16: DEHB Olgularında OROS-Metilfenidat Tedavisinin Leptin, Ghrelin, Adiponektin ve Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BKNF) Düzeyleri Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması..... | 88 |
| TABLO 17: DEHB Olgularında OROS-Metilfenidat Tedavisinin Leptin, Ghrelin, Adiponektin ve Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BKNF) Düzeyleri Üzerine Etkilerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması..... | 89 |
| TABLO 18: Olgu Grubu ve Kontrol Gruplarının Leptin, Ghrelin, Adiponektin ve Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BKNF) Düzeylerinin Karşılaştırılması..... | 90 |
| TABLO 19: DEHB Olgularında OROS-Metilfenidat Tedavisine Bağlı Olarak İştahsızlık Bildiren Hastalarda (n=21) Leptin, Ghrelin, Adiponektin ve Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BKNF) Düzeyleri Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması | 91 |
| TABLO 20: DEHB Olgularında OROS-Metilfenidat Tedavisine Bağlı Olarak Kilo Kaybı Tespit Edilen Hastalarda (n=20) Leptin, Ghrelin, Adiponektin ve Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BKNF) Düzeyleri Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması | 92 |
| TABLO 21: DEHB Olgularında OROS-Metilfenidat Tedavisine Bağlı Olarak İştahsızlık ve Kilo Kaybı Bildiren Hastalarda (n=16) Leptin, Ghrelin, Adiponektin ve Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BKNF) Düzeyleri Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması | 93 |

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) olan çocuk ve ergenlerin tedavisinde kullanılan uzun salımlı metilfenidatın kullanımına bağlı olarak gelişen iştahsızlık ve/veya kilo kaybı yan etkilerinin altında yatan nörobiyolojik süreçleri araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmaya 6-14 yaş arası olan yeni tanı almış 30 DEHB'li olgu (*hasta grubu*) ve bu olgular ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş olan 20 sağlıklı çocuk (*kontrol grubu*) alınmıştır. Tüm katılımcılara Sosyodemografik Veri Formu, Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe Uyarlaması, Çocuk ve Ergenlerde Davranış Değerlendirme Ölçeği ve Çocuk ve Ergenlerde Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği uygulanmıştır. DEHB'li olgular iki ay boyunca uzun salımlı metilfenidat tedavisi aldıktan sonra Barkley Stimulan Yan Etki Değerlendirme Formu ile değerlendirilmiştir. Sağlıklı kontrollerden alınan kan örneklerinden ve DEHB'li olguların uzun salımlı metilfenidat tedavisi öncesi ve sonrası (iki aylık tedavi sonrası) alınan kan örneklerinden leptin, ghrelin, adiponektin ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör düzeyleri ölçülmüştür.

Bulgular: Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu ve yeni tanı almış tedavisiz DEHB'li olgu grubu arasında, dolaşımlarındaki leptin, ghrelin, adiponektin ve BKNF düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. DEHB'li olguların metilfenidat tedavisi sonrasındaki yapılan ölçümler ile tedavi öncesi yapılan ölçümler sonucunda ise; leptin düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık olmadığı ancak ghrelin, adiponektin ve BKNF düzeyleri açısından anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Bu çalışmanın sonucunda; henüz tedaviye başlanmamış DEHB'li olguların, iştah ve beslenmenin düzenlenmesinden sorumlu olduğu bilinen biyomoleküllerin seviyesi açısından sağlıklı kontrollerden herhangi bir farklılık gösterdikleri saptanmamıştır. Uzun salımlı metilfenidat tedavisinin, DEHB'li olgularda iştah ve beslenmenin düzenlenmesinden sorumlu olan biyomoleküllerin düzeylerini etkilediği gösterilmiştir. Adiponektin düzeylerinde ortaya çıkan değişimin, OROS-metilfenidat tedavisine bağlı gelişen iştah azalması ve/veya kilo kaybının altında yatan nörobiyolojik

düzeneklerden birisi olabileceği düşünölmüştür. Geniş örneklem grupları ile daha uzun süreli tedavi sonrasında yapılacak çalışmalar ile bu bulguların araştırılması, metilfenidat tedavisine bağlı gelişen iştahsızlık ve/veya kilo kaybının altında yatan nörobiyolojik düzenekler hakkında yeni bilgiler sunacaktır.

Anahtar Kelimeler: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu, Metilfenidat, İştah, Leptin, Ghrelin, Adiponektin, Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to investigate neurobiological processes underlying the side effects anorexia and/or weight loss that are developed associated with extended release methylphenidate used to treat children and adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD).

Methods: We included 30 cases (*patient group*) between the ages of 6 and 14 years old who had recently been diagnosed with ADHD and 20 healthy children (*control group*) who were at the same age and gender as in the patient group. All participants were asked to complete Sociodemographic Data Form, Schedule for Affective Disorders Schizophrenia for School Aged Children, Present and Lifetime Version (in Turkish), Child Behavior Checklist and Screening and Assessment Scale based on DSM-IV for Behavioral Disorders in Children and Adolescents. The patients with ADHD were assessed with Barkley Stimulant Side Effect Assessment Form after they had received extended release methylphenidate for two months. The levels of leptin, ghrelin, adiponectin and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) were measured in blood samples of healthy control group and in blood samples of patients with ADHD collected before and after extended release methylphenidate (after two-month treatment).

Findings: There were no significant differences in leptin, ghrelin, adiponectin and BDNF levels between the healthy control group and the untreated patient who had recently been diagnosed with ADHD. No significant difference was observed in leptin levels but significant differences in ghrelin, adiponectin and BDNF levels were found between the measures performed after methylphenidate treatment and before methylphenidate treatment of patients with ADHD.

Results: As a result, no significant differences were found in levels of biomolecules that are known to be responsible for regulating appetite and nutrition of patients with ADHD who had not received treatment compared to healthy control group. Extended release methylphenidate treatment has been shown to affect levels of biomolecules that are responsible for regulating appetite and nutrition of patients with ADHD. The changes in adiponectin levels is thought to be underlying neurobiological mechanism of decrease appetite and/or weight loss due to methylphenidate treatment. Studies to be

performed after longer term treatments with large sample groups and investigation of these findings will present new data about neurobiological mechanisms underlying anorexia and/or weight loss that are developed associated with extended release methylphenidate.

Keywords: Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Methylphenidate, Appetite, Leptin, Ghrelin, Adiponectin, Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF)

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR

| | |
|--|-----|
| KISALTMALAR DİZİNİ | i |
| TABLolar DİZİNİ | v |
| ÖZET | vii |
| ABSTRACT | ix |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1. TANIM..... | 3 |
| 2.2. TARİHÇE..... | 3 |
| 2.3. TANISAL DEĞERLENDİRME | 5 |
| 2.3.1. Tanı Kriterleri..... | 7 |
| 2.3.2. DSM-IV ve ICD-10 Arasında Tanı Açısından Farklılıklar | 12 |
| 2.3.3. DEHB Alt Tipleri | 12 |
| 2.4. EPİDEMİYOLOJİ | 13 |
| 2.5. KLİNİK GÖRÜNÜM | 15 |
| 2.5.1. Okul Öncesi Dönemde Klinik Belirtiler | 15 |
| 2.5.2. Okul Yaş Grubunda Klinik Belirtiler | 16 |
| 2.5.3. Ergenlikte Klinik Belirtiler | 18 |
| 2.6. ETİYOLOJİ | 19 |
| 2.6.1. Genetik Faktörler | 19 |
| 2.6.2. Nörokimyasal Faktörler | 20 |
| 2.6.3. Beyin Görüntüleme Çalışmaları | 21 |

| | |
|---|----|
| 2.6.4. Nörofizyolojik ve Nöropsikolojik Faktörler | 24 |
| 2.6.5. Prenatal ve Perinatal Faktörler | 24 |
| 2.6.6. Psikososyal Nedenler | 25 |
| 2.6.7. Diyet | 25 |
| 2.6.8. Toksinler | 26 |
| 2.7. AYIRICI TANI..... | 26 |
| 2.7.1. Yaş ve Gelişimsel Özellikler ile Uyumlu Aşırı Hareketlilik | 26 |
| 2.7.2. Davranım Bozukluğu ve Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu | 27 |
| 2.7.3. Duygudurum Bozuklukları | 28 |
| 2.7.4. Anksiyete Bozuklukları | 28 |
| 2.7.5. Özgül Öğrenme Bozuklukları | 28 |
| 2.7.6. Yaygın Gelişimsel Bozukluklar | 29 |
| 2.7.7. Mental Retardasyon..... | 29 |
| 2.7.8. Alkol ve Madde Kötüye Kullanımı ve Bağımlılığı | 30 |
| 2.8. EŞLİK EDEN HASTALIKLAR | 30 |
| 2.8.1. Davranım Bozukluğu ve Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu | 30 |
| 2.8.2. Anksiyete Bozuklukları | 31 |
| 2.8.3. Duygudurum Bozuklukları | 32 |
| 2.8.4. Özgül Öğrenme Bozuklukları | 32 |
| 2.8.5. Tik Bozuklukları..... | 33 |
| 2.8.6. Madde Kullanım Bozuklukları..... | 33 |
| 2.9. TEDAVİ YAKLAŞIMLARI | 33 |
| 2.9.1. Farmakolojik Tedavi..... | 34 |
| 2.9.2. İlaç Dışı Tedaviler | 46 |
| 2.10. GİDİŞ VE SONLANIM..... | 48 |
| 2.11. İŞTAH VE BESLENMENİN DÜZENLENMESİ | 49 |

| | |
|--|----|
| 2.11.1. Leptin | 51 |
| 2.11.2. Ghrelin | 53 |
| 2.11.3. Adiponektin..... | 56 |
| 2.11.4. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BKNF)..... | 58 |
| 2.12. AMAÇ | 61 |
| 2.13. HİPOTEZ | 61 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM..... | 62 |
| 3.1. ÖRNEKLEM GRUBUNUN OLUŞTURULMASI..... | 62 |
| 3.1.1. Hasta Grubunun Oluşturulması | 62 |
| 3.1.2. Kontrol Grubunun Oluşturulması..... | 64 |
| 3.2. ÇALIŞMA DESENİ | 66 |
| 3.3. GEREÇLER..... | 67 |
| 3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu | 67 |
| 3.3.2. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (K-SADS-PL) Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T) | 67 |
| 3.3.3. 4-18 Yaş Arası Çocuklarda Davranış Derecelendirme Ölçeği (Child Behaviour Checklist, CBCL) | 68 |
| 3.3.4. Çocuk ve Ergenlerde Davranış Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (YDB-TDÖ) | 70 |
| 3.3.5. Barkley Stimulan Yan Etki Değerlendirme Formu (BSYEF) (Barkley Stimulants' Side Effects Rating Scale/BSSERS) | 70 |
| 3.3.6. Klinik Global İzlenim Ölçeği..... | 70 |
| 3.4. KAN ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI VE BİYOKİMYASAL ANALİZ..... | 71 |
| 3.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME | 72 |
| 3.6. ETİK KURUL ONAYI VE BÜTÇE | 72 |

| | |
|----------------------------|-----|
| 4. BULGULAR..... | 73 |
| 5. TARTIŞMA | 94 |
| 6. KISITLILIKLAR | 118 |
| 7. SONUÇ ve ÖNERİLER | 119 |
| 8. EKLER | 121 |
| 9. KAYNAKLAR | 133 |

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) erken çocukluk döneminde başlayan, temel belirtileri dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik, dürtüsellik olan süreğen, gelişimsel nöropsikiyatrik bir bozukluktur (1). Dünya çapındaki çocukların %8-12'sini etkileyen DEHB, çocukluk çağında başlayan psikiyatrik bozukluklar arasında en sık görülenlerden biridir (2).

DEHB açısından yapılan aile, evlat edinme, ikiz ve moleküler genetik alanındaki çalışmalar DEHB'nin temel nedeninin genetik olduğunu göstermiştir. Tek Foton Emisyon Tomografi (SPECT) çalışmalarında DEHB bulunan çocukların bazal ganglionlarında bir dopaminerjik sistem bozukluğu olduğu bildirilmiştir (3). Dopamin (DA) ve dopaminden sentezlenen Noradrenalin (NA)'in dikkat, konsantrasyon ve bunlarla ilgili motivasyon, uyanıklık gibi diğer bilişsel işlevlerdeki önemi bilinmektedir. Özellikle DEHB tedavisinde kullanılan uyarıcı ilaçlar, hem DA hem de NA sistemini etkilediğinden her iki sistemde bozukluk olabileceği görüşü hâkimdir (4).

Yapılan araştırmalarda DEHB tedavisinde kullanılan metilfenidat ve amfetamin gibi stimulanların gerek kısa dönem etkinliklerinin gerekse uzun dönem etkinliklerinin oldukça iyi düzeyde olduğu gösterilmiştir (5). Hastaların yaklaşık %90'ı bir ya da bir diğer stimulan tedavisine yanıt vermektedir. Psikostimulanların dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik ve dürtüsellikten oluşan DEHB'nin çekirdek belirtilerinin yanı sıra akademik başarı, toplumsal ilişkiler, saldırgan davranış ve karşı olma belirtileri üzerine de olumlu etkileri vardır (6).

Metilfenidat, merkezi sinir sisteminde bilginin işlenmesini etkileyerek rol oynadığı öne sürülen, piperidin türevi uyarıcı bir ilaçtır. DA ve NA'nın taşıyıcılardan geri alımını inhibe ederek etki gösterir. İlaç seçiminde kısa etkili ve uzun etkili metilfenidat preparatlarının etkinliklerinin benzer düzeyde olduğu bildirilmektedir (7). DEHB'li hastaların zaman ayarlaması yapma konusunda sıkıntılarının olması,

uzun etkili ilaçların belirtileri daha iyi kontrol edebilmeleri ve ilaç uyumunun daha iyi olması, klinikte ilaç seçiminde uzun etkili formların daha fazla tercih edilmelerini sağlamaktadır.

Kısa ve uzun etkili metilfenidat formlarının benzer yan etki profiline sahip olduğu bildirilmiştir (8-11). Metilfenidat kullanımına bağlı olarak en sık izlenen yan etkiler; uykusuzluk, iştahsızlık, kilo azalması ya da beklenen kilo alımının durması, irritable duygudurum, baş ağrısı ve karın ağrısıdır.

İştah azalması, DEHB tedavisinde metilfenidat kullanımına bağlı yaygın gözlenen yan etkilerdendir (8,10,12-14). Diğer yan etkilerde olduğu gibi iştah azalmasının da doza bağlı olarak arttığı kabul edilmektedir (15). OROS-metilfenidat kullanımına bağlı olarak gözlenen iştah azalması ve bununla ilişkili kilo kaybı ya da beklenen kilo alımının durmasının altında yatan patofizyolojik mekanizmalar henüz bilinmemektedir. Bu çalışmada, metilfenidat tedavisi sırasında en sık görülen ve tedaviye uyumu etkileyebilen yan etkilerden olan iştahsızlığın nörobiyolojisinin daha iyi anlaşılabilmesi konusunda önemli verilere ulaşılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) erken çocukluk döneminde başlayan, temel belirtileri dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik, dürtüsellik olan süregelen, gelişimsel nöropsikiyatrik bir bozukluktur (1). Belirtilerin yaşamın erken döneminde başlamasıyla birlikte genellikle tanı, düzenli öğrenim için gerekli dikkat süresi ve yoğunlaşmanın gelişmesinin beklendiği ilkökul yıllarında konmaktadır (16). Genetik geçişli olduğu gösterilmiş olan bu bozukluk, hastalarda çocukluk çağında olduğu gibi erişkinlik dönemlerinde de eğitim ve meslek alanlarında işlev kaybına ve çeşitli psikososyal sorunlara neden olabilmektedir (17,18).

2.2. TARİHÇE

DEHB'ye ilişkin terminoloji yıllar içerisinde belirgin değişiklikler göstermekle birlikte ilk veriler 19. yüzyıla dayanmaktadır. 19. yüzyılda DEHB tablosu “*çılgın budalalar (mad idiots)*”, “*fevri delilik (impulsive insanity)*”, “*yetersiz engellenme (defective inhibition)*” şeklindeki ifadelerle ele alınmaya başlanmıştır (18). Yazında DEHB'ye ilişkin ilk kaynak, 1865 yılında Alman hekim Heinrich Hoffman tarafından kaleme alınan, hareketli ve dürtüsel bir çocuğun anlatıldığı “Huzursuz Philip’in Öyküsü (the story of fidgety Philip)” adlı çocuk şiiridir.

Tıp yazınında ilk olarak 1902 yılında İngiliz bir pediatrist olan George Still 45 çocukla ilgili gözlemlerini yayınladığı makalesinde bu çocukların kıpır kıpır, dürtüsel, dikkat sorunları ve duygudurum belirtilerinin olduğunu, ayrıca bazı fiziksel kusurlar ile öğrenme güçlüklerinin de olduğunu bildirmiştir. DEHB ile ilgili olan bu ilk yazıda, klinik tablo “*Beyin hasarı ya da zeka geriliğine bağlı olmayan dikkatsizlik ve dürtü kontrol bozukluğu*” olarak tanımlanmıştır. Still, klinik tabloyu oluşturan bu belirtilerin ahlaki değerlerin davranışlar üzerindeki kontrolünün kaybı (*moral control defect*) nedeniyle ortaya çıktığını savunmuştur (19). Bu durumun ortaya çıkmasında çevresel etkenlerin yanı sıra organik nedenlerin de etkili olabileceğini öne sürmüştür (20). 1908 yılında Tredgold hiperkinetik çocukların davranış sorunlarına yol açan

nedenin gelişimin erken dönemlerinde oluşan hafif ya da fark edilmeyen beyin hasarı olduğunu öne sürmüş ve bozukluğun organik temeline vurgu yapmıştır (21).

Birinci Dünya Savaşı sonrasında ortaya çıkan influenza pandemisi ve ardından gözlenen letarjik ensefalit epidemisi sonrasında ensefalit geçirip hayatta kalabilen çocuklarda hastalıktan sonra gelişen aşırı hareketlilik, dürtüsellik, antisosyal davranışlar ve duygusal değişkenlik gibi “Davranım Bozukluğu” tanısı ile de uyumlu belirtiler göze çarpmıştır. 1947 yılında Strauss ve Lehtren, *"Beyin Hasarlı Çocukların Psikopatolojisi ve Eğitimi"* adlı yapıtlarında, hiperaktivitenin, düşük engellenme eşiğinin ve dürtüsellüğün beyin hasarı sonucunda oluşan belirtiler olabileceğini savunmuşlardır. O dönemde, beyin hasarı ile eş anlamlı olmak üzere, algısal güçlükler ve davranış problemleri bütününe *"minimal beyin hasarı sendromu"* ya da *"Strauss sendromu"* denilmeye başlanmıştır. 1960'lı yıllara gelindiğinde *"minimal beyin disfonksiyonu (minimal brain dysfunction, MBD)"* kavramı ile Clements, özel öğrenme bozuklukları, hiperaktivite, bilişsel ve algısal bozukluklar, atılganlık, kısa süreli bellek bozukluğu gibi belirtileri içeren bir durumu tarif etmiştir (22).

DEHB'yi bilimsel açıdan daha geçerli ve güvenilir bir şekilde sınıflandırmak amacıyla, MBD tanımlaması 1965'de Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması-9'da (International Classification of Diseases, ICD-9) *"Çocukluk Çağının Hiperkinetik Sendromu"* olarak ve 1968'de Ruhsal Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması Elkitabı-II' de (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-DSM-II) *"Çocukluk Çağının Hiperkinetik Reaksiyonu"* adı ile değiştirilmiştir. Bu ilk tanımda daha göze çarpan bir belirti olan motor hiperaktivite üzerinde durulmuştur. DSM-III'te (1980) ilk defa “dikkat eksikliği” terimi kullanılmış ve dikkat eksikliği ve dürtüsellığe daha fazla vurgu yapılırken aşırı hareketliliğe yapılan vurgu azaltılmıştır. DSM-III'te ek olarak iki alt tipin de tanımlanması yapılmıştır: I. Dikkat Eksikliği Bozukluğu–aşırı hareketlilik ile birlikte, II. Dikkat Eksikliği Bozukluğu–aşırı hareketlilik olmaksızın.

Kısa süre sonra DSM-III-R'de (1987) “Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu” olarak adlandırılmış ve tekrar huzursuzluk ana öge olmuştur. Bu şekilde

“Dikkat Eksikliği Bozukluğu–aşırı hareketlilik olmaksızın” alt tipi kaldırılmıştır. DSM-III-R’de 14 belirti olup, tanı için sekiz belirtinin bulunması koşulu getirilmiştir. Ayrıca tanı ölçütleri belirtilmeyen “Ayrıştırılmamış DEHB” tanı kategorisi de eklenmiştir (23).

DSM-IV’te (1994) bozukluğun adı değiştirilmemiş fakat DSM-III-R’ye ek önemli açıklamalar yapılmıştır. DEHB’nin de dahil edildiği “Yıkıcı Davranış Bozuklukları (YDB)” başlığı altında, “Davranım Bozukluğu, (DB)” ve “Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu, (KOKGB)”na da yer verilmiş ama bu durumlar yüksek birlikteliklerine karşın farklı klinik durumlar olarak bildirilmiştir. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite/dürtüsellik boyutları düşünülerek DEHB’nin üç alt tipi tanımlanmıştır: I. Dikkatsizliğin önde geldiği alt tip [DEHB-DE], II. Hiperaktivitenin önde geldiği alt tip [DEHB-HA], III. Bileşik alt tip [DEHB-B].

DEHB, DSM-IV’te (1994), günümüzde halen kullanılan 3 alt tipi ve 18 belirtisi ile tanımlanmış olup; tanı için her bir belirti kümesindeki dokuz maddeden altısının bulunması zorunluluğu getirilmiştir (24).

2.3. TANISAL DEĞERLENDİRME

DEHB diğer birçok psikiyatrik hastalık gibi klinik bir tanıdır ve DEHB tanısı koymak, özgün bir tanisal test aracı olmadığı için kolay değildir. Sıklıkla eşlik eden başka bir bozukluk bulunduğu için tanı koymak daha da karmaşık bir hale gelebilir. DEHB ve diğer davranış sorunlarının tanısının konulması olabildiğince fazla kaynaktan bilgi alınarak ve çeşitli değerlendirmeler sonucunda gerçekleştirilir. Anne-baba ve çocukla görüşme, anne-baba, öğretmen ve okulun rehberlik birimi, etüt, spor hocası, çocuğu yakından tanıyan akrabalar gibi gerekli görülen diğer kaynaklardan bilgi alınması, anne, baba ve öğretmen tarafından çeşitli test ve ölçeklerin doldurulması DEHB tanısı konulurken uygulanan işlemlerdir (25,26). Ölçeklerden sık kullanılanlardan bazıları “Conners Anne Baba ve Öğretmen Değerlendirme Ölçekleri” (27) ve “DSM-IV DEHB ve Karşıt Olma Karşı Gelme Ölçeği (SNAP-IV)” (28)’dir. Ülkemizde geçerliliği ve güvenilirliği yapılmış olan “Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (K-SADS-PL)” (29,30) yarı yapılandırılmış bir görüşmedir ve

hem DEHB tanısı hem de birliktelik durumlarının aydınlatılması için kullanılmaktadır.

Aile ve öğretmenlerden alınan bilgiler çocukta davranım bozukluklarının tanımlanmasında genellikle yeterlidir. Bazen iki kaynaktan alınan bilgiler arasında uyumsuzluk olabilir. Bunun nedeni her bilginin elde edildiği, gözlemlerin yapıldığı yerlerin farklı olmasıdır. Anne ve babadaki psikopatoloji aile tarafından doldurulan davranış raporlarını etkileyip yanıtlanabilir (31). Öğretmenlerden alınan bilgiler tanı ve tedavinin her aşamasında önemlidir. Çünkü DEHB belirtilerinin klinik özelliklerinin sınıf ve okul ortamında, çocuğun bireysel olarak değerlendirildiği ortamlara oranla çok daha belirginleştiği bilinmektedir (25). Öğretmen ölçeklerinde bildirilen DEHB'nin derecesi ile hastalığın seyri arasında ilişki olduğunu ve eşlik eden bozuklukların belirlenmesinde yardımcı olduğunu bildiren çalışmalar vardır (32).

DEHB tanısında en önemli ilk aşamalar öykü ve fizik muayenedir. Öykü alınırken hastalığın ana belirtileri; dikkat süresi, yaşlarına göre farklı ortamlarda hareketlilik, dürtüsellik, duygulanım ile ilgili farklılıklar (üzüntü, kaygı) ve davranış sorunları ayrıntılı olarak sorgulanır. Okul başarısı sorgulanırken, el yazısı, okuma hızı ve niteliği, ev ödevleri, sınavlar, ders başarısı ve notlar, sınıf geçmekte zorlanıp zorlanmadığı öğrenilir. Sosyal becerilerini anlamak amacıyla arkadaşlık kurma ve sürdürme becerileri, arkadaş grup ve etkinlikleri, hobiler, spor ve diğer etkinlikler sorgulanır. Ayrıntılı gelişim öyküsü önemlidir (25).

Anne baba ile yapılan ilk görüşmeden sonra çocukla görüşülür. Bu görüşme çocuğun yaşına, beceri düzeyine ve işbirliğine girip girmemesine göre değişiklik gösterir. Çocuğun genel görünümü, gelişimi ve davranışları gözlemlenir (25). İlk görüşmede çocuk soruları doğru yanıtlamayabilir ya da genel davranış özelliklerini görüşme esnasında sergileyebilir. Çünkü pek çok çocuk, ailesi tarafından bir çocuk ruh sağlığı uzmanına getirildiğinin farkındadır (33). Küçük çocuklarla, çocuğun gelişimini, dikkat ve hareketliliğini anlamak için oyunlar oynanabilir. Daha büyük çocuklarda ise algı, dikkat, planlama ve organizasyon yeteneklerini değerlendirmeye yönelik oyunlar seçilir (33,25).

2.3.1. Tanı Kriterleri

DSM-IV'e göre tanı ölçütleri aşağıda gösterilmektedir. Bu ölçütlere göre DEHB belirtileri iki grupta ele alınmakta, dikkatsizlik ve hiperaktivite/dürtüsellik belirti gruplarının her birinde 9 belirti yer almaktadır. DEHB tanısı için bu iki gruptan birinde en az 6 veya daha fazla belirti olması şartı vardır.

2.3.1.1. DEHB için DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri (1)

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

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

Dikkatsizlik

- a. Çoğu zaman dikkatini ayrıntılara veremez ya da okul ödevlerinde, işlerinde ya da diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yapar.
- b. Çoğu zaman üzerine aldığı görevlerde ya da oynadığı etkinliklerde dikkati dağınık.
- c. Doğrudan kendisine konuşulduğunda çoğu zaman dinlemiyormuş gibi görünür.
- d. Çoğu zaman yönergeleri izlemez ve okul ödevlerini ya da işyerindeki görevlerini tamamlayamaz (karşıt olma bozukluğuna ya da yönergeleri anlayamamaya bağlı değildir).
- e. Çoğu zaman üzerine aldığı görevi ve etkinlikleri düzenlemekte zorluk çeker.
- f. Çoğu zaman sürekli mental çabayı gerektiren görevlerden kaçınır, bunları sevmez ya da bunlarda yer almaya karşı isteksizdir.
- g. Çoğu zaman üzerine aldığı görev ya da etkinlikler için gerekli olan şeyleri kaybeder (örneğin oyuncaklar, okul ödevleri, kalemler, kitaplar ya da araç gereçler).
- h. Çoğu zaman dikkati dış uyaranlarla kolaylıkla dağınık.

i. Günlük etkinliklerinde çoğu zaman unutkandır.

2. Aşağıdaki hiperaktivite-impulsivite semptomlarından altısı (ya da daha fazlası) en az 6 ay süreyle uyumsuzluk doğurucu ve gelişim düzeyine göre 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 koşuşturup durur ya da tırmanır (ergenlerde ya da erişkinlerde öznel huzursuzluk duyguları ile sınırlı olabilir).
- d.* Çoğu zaman sakin bir biçimde boş zamanları geçirme etkinliklerine katılma ya da oyun oynama zorluğu vardır.
- e.* Çoğu zaman hareket halindedir ya da bir motor tarafından sürülüyormuş gibi davranır.
- f.* Çoğu zaman çok konuşur.

İmpulsivite (Dürtüsellik)

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

B. İşlevsel bozulmaya yol açmış olan bazı hiperaktif-impulsif semptomlar ya da dikkatsizlik semptomları 7 yaşından önce de vardır.

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

D. Toplumsal açıdan, okuldaki 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 Anksiyete Bozukluğu, Disosiyatif Bozukluk ya da bir Kişilik Bozukluğu).

Tipine göre kodlayınız:

314.01 Dikkat eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu Bileşik Tip: Son 6 ay boyunca hem A1 hem A2 Tanı Ölçütü karşılanmışsa

314.00 Dikkat eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu, Dikkatsizliğin Önde Geldiği Tip: Son 6 ay boyunca A1 Tanı ölçütü karşılanmış ancak A2 Tanı ölçütü karşılanmamışsa

314.01 Dikkat eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu, Hiperaktivite-İmpulsivitenin Önde Geldiği Tip: Son 6 ay boyunca A2 Tanı ölçütü karşılanmış, ancak A1 Tanı ölçütü karşılanmamışsa

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

2.3.1.2. DEHB için ICD-10 Tanı Ölçütleri (34)

F90. Hiperkinetik Bozukluklar

F90.0 Hareket ve Dikkat Bozukluğu

G1. Çocuğun yaş ve gelişim düzeyine göre evde dikkat, hareketlilik ve dürtüsellikte 1., 2. ve 3. maddelerde belirtilen gösterilebilir anormallik:

1. İzleyen dikkat sorunlarından en az üçü:

- a.* Kendiliğinden etkinliklerin süresi kısadır
- b.* Sıklıkla oyun etkinliklerini tamamlamadan ayrılır
- c.* Bir etkinlikten diğerine geçiş sıklığı

d. Yetişkinlerin düzenlediği görevlerde sürekliliğin olmaması

e. Ev ödevleri ya da okuma görevleri gibi çalışmalar sırasında yüksek düzeyde dikkatsizlik

2. Ek olarak aşağıdaki hareketlilik sorunlarından en az üçünün olması:

a. Uygun olmayan durumlarda oldukça sık aşırı koşma ya da tırmanma; hareket etmeden duramıyor görünür

b. Kendiliğinden etkinlikler sırasında yerinde duramama, kıpır kıpır olma

c. Görece olarak hareketsiz olması beklenen ortamlarda belirgin aşırı etkinlik (örn. sofrada, yolculukta, misafirlikte)

d. Sınıf içi ya da diğer oturması beklenen ortamlarda sıklıkla oturamama

e. Sessizce oyun oynamakta sıklıkla zorlanma

3. Ek olarak aşağıdaki dürtüsellik sorunlarından en az birinin olması:

a. Oyunlar ya da grup etkinliklerinde sıranın kendine gelmesini beklemede sıklıkla güçlük çekme

b. Sıklıkla diğerlerinin konuşmalarını bölme, araya girme (örn. diğerlerinin oyunlarını ya da konuşmalarını böler)

c. Sıklıkla soru tamamlanmadan konuşmaya çalışma

G2. Okulda ya da kreşte dikkat ve hareketlilik anormalliklerinin yaş ve gelişim düzeyi için (1) ve (2) numaralı maddelerle gösterilebilirliği:

1. Aşağıdaki dikkat sorunlarından en az ikisi:

a. Görevleri tamamlayamama

b. Yüksek oranda dikkat dağınıklığı (örn. çok sık dış uyaranlara yönelme)

c. Seçenekler sunulduğunda etkinlikler arasında sık değişimler

d. Oyun etkinliklerinin çok kısa sürmesi

2. Aşağıdaki hareketlilik sorunlarının en az üçü:

a. Serbest etkinliğe izin verilen durumlarda sürekli (ya da hemen hemen sürekli) ve aşırı hareketlilik (koşma zıplama gibi)

b. Kurallı ortamlarda belirgin eli ayağı durmaz

c. Görevler sırasında sıklıkla görevin kesilmesi

d. Oturması gerektiğinde sıklıkla oturamama

e. Sakince oynamada sıklıkla zorlanma

G3. Dikkat eksikliği ve aşırı hareketlilik sorunu doğrudan gözlenir. Çocuğun yaşı ve gelişimsel düzeyinden beklenene göre daha aşırı olmalıdır. Aşağıdakilerden bir kaçını bulunmalıdır:

1. G1 ya da G2'deki ölçütlerin hem öğretmen hem de anne baba tarafından doğrudan gözlenmesi,

2. Aşırı hareketlilik, işleri bitirmeden bırakma ya da görevleri erken terk etme ev dışı ortamlarda ya da okulda (örn. klinik ortamda) gözlenir,

3. Dikkate ilişkin psikometrik test becerisinde belirgin yetersizlik vardır.

G4. Yaygın gelişimsel bozukluk, mani, depresyon ya da anksiyete bozukluğu tanı ölçütlerini karşılamaz

G5. Başlangıç yaşı 7 yaşından öncedir.

G6. Süresi en az 6 aydır.

G7. IQ 50'nin üzeridir.

2.3.2. DSM-IV ve ICD-10 Arasında Tanı Açısından Farklılıklar

DSM-IV'e göre DEHB olarak adlandırılan bu bozukluk ICD-10'da "Hareket ve Dikkat Bozukluğu", DB ile birlikte ise "Hiperkinetik Davranım Bozukluğu" olarak bildirilmiştir. ICD-10'da hemen her alanda dikkat süresi ve yoğunluğuna ilişkin sorunların bulunduğu ve aşırı motor hareketliliğin görüldüğü belirtilmiştir. ICD-10'da DSM-IV'ten farklı olarak, sıklıkla motor ve dil gelişiminin de geciktiği ifade edilmiştir.

ICD-10 ve DSM-IV tanı koymak için benzer belirti listesini kullanır ancak farklı yollar önerir. ICD-10'da tanı için üç boyutun (dikkatsizlik, aşırı hareketlilik, dürtüsellik) her birinden yeterli bir sayı olması şartı aranır. DSM-IV'te ise var olan iki boyutun (dikkatsizlik ve hiperaktivite/dürtüsellik) sadece birinden en az sayının olması yeterlidir. duygudurum, anksiyete ve gelişimsel bozukluklar gibi ICD-10'da dışlama ölçütleri olarak kullanılan bozukluklar DSM-IV'te eş tanı olarak sınıflandırılır.

ICD-10 ile DSM-IV tanılandırma sistemleri arasındaki bu farklar sıklık çalışmalarında DSM-IV ile daha yüksek oranlarda DEHB tanısının konulabileceğini öngörmektedir (35).

2.3.3. DEHB Alt Tipleri

DSM-IV'de DEHB'nin dikkat eksikliği (DEHB-DE), hiperaktif-dürtüsel (DEHB-HA) ve bileşik (DEHB-B) olmak üzere üç alt tipi tanımlanmaktadır. Çocuklarda hareketlilik belirtileri ağırlıktayken yaşla birlikte azalarak yerini dikkat eksikliği belirtilerine bıraktığı için (36), yaş grubuna göre DEHB alt tip oranlarını belirlemek daha anlamlı olacaktır. Çocuklarda en sık görülen alt tip DEHB-B (%43-79) iken bunu sırasıyla DEHB-DE (%8-37) ve DEHB-HA (%5-29) alt tipleri izlemektedir (37-39). Ergenlerde yapılan çalışmalarda DEHB-DE % 64-78, DEHB-B % 17-28, DEHB-HA alt tipi ise % 5-11 oranlarında bulunmuştur (38,40-42). Ancak çocuk ve ergenlerde genel anlamda en sık bileşik alt tipin bulunduğu bildirilmiştir (43,44). Dikkat eksikliği alt tipi kızlarda en sık görülen alt tipken erkeklerde kızlara göre her üç alt tip de daha sıktır (45).

Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda DEHB alt tiplerinin kategorik değil boyutsal olarak oluşturulması yönündeki inanış artmıştır (46). DEHB fenotipindeki farklılıkların, iki sürekli değişken grubu olan dikkat eksikliği ve hiperaktivite/dürtüsellik belirtilerinin farklı şiddetlerdeki kombinasyonlarından kaynaklandığı ve DEHB alt tiplendirmesinin daha homojen gruplar oluşturmayacağı vurgulanmaktadır (47). Bu nedenle yeni oluşturulacak olan DSM-V sınıflandırmasında DEHB alt tipleri tartışılmaktadır. Alt tiplerden dikkat eksikliği dışında ailesel geçişin olmaması, metilfenidate alt tipler arasında yanıtın farklı olmaması, gelişim sürecinde alt tip devamlılığının %50'lerde olması bu tartışmayı desteklemektedir (48).

2.4. EPİDEMİYOLOJİ

Dünya çapındaki çocukların %8-12'sini etkileyen DEHB, çocukluk çağında başlayan psikiyatrik bozukluklar arasında en sık görülenlerden biridir (2). DEHB yaygınlığına ilişkin yapılan çalışmaların desenlerindeki farklılıklardan (tanı koyma yöntemi, klinik görüşme, ölçekler, bilgi kaynağının türü ya da sayısı, tanı sınıflandırması, işlevsellik kaybının tanımı, örneklem seçimi) dolayı sonuçlar geniş bir yelpaze oluşturmaktadır. 1997-2007 arasında yapılmış, DSM (III, III-R, IV) ya da ICD (9, 10)'ye göre tanı konmuş, genel toplumu temsil eden 18 yaş ve altı deneklerden oluşan 71 çalışma sistematik olarak gözden geçirildiğinde DEHB yaygınlığının %0,2 ile %27 arasında değiştiği görülmektedir (49). DSM-IV-TR'de belirtilen kriterler göz önüne alındığında okul çağındaki çocuklar arasında DEHB sıklığı % 3-5 olarak bildirilmektedir (50).

1978 ve 2005 yılları arasında tüm dünya bölgelerinde yapılan DEHB epidemiyoloji çalışmalarının sistematik derleme ve meta-regresyon analizi, DEHB dünya geneli birleştirilmiş prevalansını %5.29 olarak belirlemiştir. Tanı ölçütleri, bilginin kaynağı, tanı için işlevsel bozulmanın gerekliliği, coğrafik köken DEHB prevalans oran farklılıklarıyla anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (35). Ayrıca yapılan çalışmalar DEHB'nin erkeklerde kızlara göre daha sık görüldüğünü göstermiştir. Toplum tabanlı çalışmalar erkek:kız oranının 1:1 ile 3:1 aralığında değiştiğini, klinik tabanlı çalışmalar ise bu oranın 9:1'e kadar yükseldiğini

göstermiştir (51). Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 10.000 kişide yapılan National Comorbidity Survey çalışmasında erişkin DEHB prevalansı %4,4 olarak saptanmıştır (52). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda DEHB sıklığının ırk farklılığı göstermediği belirtilmekteyken, sosyoekonomik duruma bağlı olmaksızın siyah ırkın ve İspanyol kökenlilerin DEHB nedeniyle daha nadir doktor başvurusu yaptıkları ve tedavi oldukları ileriye sürülmektedir (53).

Yaşla birlikte DEHB yaygınlığı azalmaktadır. Okul çağı çocuklarında yaygınlık %2,4 ile %16,1 arasında değişirken ergenlerde yapılan çalışmalarda yaygınlık %2,2 ile %9,9 arasında değişmektedir (45). 8 yıllık bir izlem çalışmasında çocuk ve ergenler 10-13, 14-16 ve 17-20 yaşlarında değerlendirilmiş ve DEHB yaygınlığı sırasıyla %12,8, %9 ve %6 bulunmuştur (54). Erişkin döneme ilişkin yapılan yaygınlık çalışmaları tanı ölçütleri ile ilgili tam bir fikir birliğine varılamadığı için tartışmalıdır ancak %1,2 ile %7,3 arasında değiştiği düşünülmektedir (49).

Ülkemizde DEHB sıklığı ile ilgili DSM-IV tanı ölçütleri kullanılarak yapılan bir çalışmada 6-15 yaş arasındaki çocuklarda DEHB sıklığı % 8,1 olarak belirtilmiştir (55). 2006'da yapılan bir uzmanlık tezi çalışmasında 6-15 yaş arası 2174 okul çağı çocuğu değerlendirilmiş ve DEHB alt tipleri ile cinsiyet ve davranışsal özellikler arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda Connors Ana baba Değerlendirme Ölçeği'ne göre DEHB ön tanı grubu sıklığı % 15,4 olarak saptanmıştır (56). Bir üniversite kliniğine başvuran 822 çocuk ve ergenin dosyalarının geriye dönük değerlendirildiği bir çalışmada ise tanı sıklığı %22,4 olarak bildirilmiştir (57).

2.5. KLİNİK GÖRÜNÜM

1980’li yıllara kadar yalnızca çocuklara özgü olduğu düşünülen DEHB’nin artık yaşam boyu görülebilen bir psikopatoloji olduğu bilinmektedir. Bu durum gelişimle birlikte değişim gösteren DEHB belirtilerinin yaşa özgü klinik görünümünü ayırtırmayı ve bilmeyi gerektirmektedir (58).

2.5.1. Okul Öncesi Dönemde Klinik Belirtiler

DEHB tanı ölçütleri arasında, bozukluğun tanısının konabilmesi için 7 yaşından önce başlama şartının bulunması ve DEHB’li olgularda belirtilerin başlangıcının 3 yaş civarı ortaya çıkmasına karşın okul öncesi dönem, DEHB tanısı koymanın en güç ve tartışmalı olduğu yaş dönemidir. DEHB’nin okul öncesi döneme özgü geliştirilmiş tanı ölçütleri bulunmamakta ve çocuk, ergen ve erişkinler için kullanılan ölçütlerin uygulanmasına gidilme zorunluluğu bulunmaktadır. Ancak aşırı hareketlilik, dikkatin uzun süre yoğunlaştırılmaması, denetim eksikliği normal gelişimin bir parçası olarak okul öncesi dönemde birçok oyun çağı çocuğunda sıklıkla izlenilebilen bir durumdur. Yine okul öncesi çocuğun yetiştirilmesiyle ilişkili olarak anne-babaların tutumlarındaki hatalar, çocukta sınır sorunlarına yol açmakta ve uygun disiplin almamış çocukta da DEHB olmaksızın, bu duruma benzer özellikler ortaya çıkabilmektedir. Tüm bu zorluklara karşın okul öncesi dönemde tanı açısından tedbirli davranmak, çocuğun izlem ve tedavisi için büyük önem taşımaktadır (58).

Okul öncesi yaş grubu çocuklarda DEHB tanısı için en önemli veriler anne-baba ve öğretmenden alınan öykü ve klinik gözlemdir. DEHB belirtileri yaşla değişmekte olup, okul öncesi dönemde aşırı hareketlilik en bariz ve en sıkıntı oluşturan belirtidir. DEHB’li çocukların bebeklikteki nöro-davranışsal profilinde huzursuzluk, çok ağlama, kolik, uyku bozukluğu, beslenme sorunları, kolay yatıştırılmama da sıkça yer alabilmektedir. Gelişim basamaklarına bakıldığında yürür yürümez koşmaya başlama, ince ve kaba motor beceri ve koordinasyonda, dil gelişimi ve dili kullanmada sorunlar görülebilmektedir. Bu çocuklar sessiz olunması gereken yerlerde huzursuz, yaramaz ve gürültücü olup, bu özellikler hem sınıf gibi yapılandırılmış, hem de çocuk parkı gibi yapılandırılmamış ortamlarda izlenir. Uzun süre oyun ve etkinlik sürdürmez ve çabuk sıkılırlar. Grup oyunlarında uyumlu ve

başarılı değillerdir. Çok konuşurlar, sabırsızdırlar, çok soru sorar ancak yanıtı dinlemede güçlük çekerler. Kreş ve ana sınıfına uyum sağlamakta, yapılan faaliyetlere katılmakta, kurallara uymakta, arkadaş ilişkilerinde sıkıntılar yaşarlar. Dürtüsellikleri nedeniyle diğer çocuklara karşı fiziksel ve sözel şiddet uygulayabilirler. Örneğin kurdukları oyunları bozar, kavga çıkartır ve arkadaşları tarafından dışlanabilirler. Diğer çocuklara göre daha sık yaralanma, kırık ve diğer travma öyküleri bulunabilir. Ateşle oynama, yüksekten atlama, tırmanma gibi tehlikeli davranışları olabilir. Okulda öğretmen ve diğer çocukların velilerinden de sık şikayet gelir. Anne-babalar bu çocuklarla rahatça hiçbir yere gidemediklerinden, misafir geldiğinde ya da misafiriğe gittiklerinde çocuklarının yaramazlık ve hareketliliği yüzünden devamlı sorun yaşadıklarından şikayet ederler (58).

2.5.2. Okul Yaş Grubunda Klinik Belirtiler

İlkokul dönemi DEHB'nin klinik özelliklerinin net olarak fark edilip görülmeye başlandığı ve genellikle de tanının ilk konulduğu dönem olması açısından büyük önem taşıyan bir yaş dönemidir. Bozukluk okul öncesi dönemde belirti vermeye başlamasına karşın, tanı konulup tedaviye başlanması genelde okul yıllarında olabilmektedir. Bozukluğun temel özelliklerinden biri olan dikkat eksikliği ile ilişkili olarak ön planda gelen yakınmalar; dikkat gerektiren ev ödevi gibi görevlere karşı isteksizlik, devamlı dikkat dağınıklığı nedeniyle ödevlerin çok uzun zamanda yapılabilmesi, kişisel eşyalarını kaybetme, başlanan işleri bitirememe, basit ve dikkatsizce hatalar yapma, kendileriyle konuşulduğunda dinlemiyor gibi görünme ve düzensiz olmasıdır.

DEHB'li çocukların akademik ve sosyal durumlarda yönergeleri takip etme zorlukları vardır. Konuşulduğunda uzağa bakarlar, nüansları anlamıyor görünürler. Bu nedenle yönergeleri tekrarlamak gerekir. Okulda dikkatsizlikten kaynaklanan hatalar, organizasyon zorluğu ve unutkanlık gösterirler. Yönlendirilmiş bir aktiviteye en son başlayıp, en son bitirirler. Okul başarıları kapasitelerine oranla beklenenden düşüktür. Ancak dikkat sorunlarının görülmediği durumlar da vardır. Örneğin çok yeni, ilgi çekici uyaranlarla karşılaşan çocuklarda dikkat sorunu belirgin olmayabilir.

Ancak sıkıcı, çeldiricili, yorucu, tekrarlayıcı ve motivasyonun düşük olduğu ortamlarda konsantrasyon sorunları genellikle görülür (58).

Hiperaktivite belirti kümesi, dışarıdan en belirgin olarak gözlenen ve ailelerin yoğun yakınmasına neden olan özelliklerdir. Bu çocukların elleri, ayakları kıpır kıpırdır. Sınıf gibi oturulması gerekli durumlarda yerinden kalkma, gezinme, uygunsuz ortamlarda koşuşturma, devamlı bir hareket halinde olma ve çok konuşma izlenir. Ebeveynler hiperaktiviteyi “*koltuğun tepesinden inmiyor*”, “*düz duvara tırmanıyor*”, “*pili hiç bitmiyor*”, “*devamlı koşuyor ve konuşuyor*” gibi ifadelerle tanımlarlar. Hiperaktivite özellikle sınıf ortamında oldukça uyum bozucu bir belirti olarak gözlenir. DEHB’li çocuklar derste kakıp dolaşırlar. “Tuvalete gitmeliyim” gibi bahanelerle sınıf dışına çıkmak isterler, konuşarak ya da fiziksel temasta bulunarak diğer arkadaşlarının dersi takip etmesine engel olurlar. Aşırı hareketlilik belirtileri her ortamda görülebilir (58).

Dürtüsellik fiziksel olarak tehlikeli aktivitelere girişme, söz kesme, sırasını bekleyememe, diğerlerinin konuşma ya da oyunlarının arasına girmeyi içerir. Dürtüsel davranışlar, arkadaşları, anne-baba ve öğretmenleriyle tartışmalara, arkadaşları tarafından reddedilmeye ve fiziksel kavgalara neden olabilir. Yanıt verirken bağırarak konuşur, başkalarını rahatsız eder, kazalara yatkınlık gösterirler. DEHB olan kişiler alacakları ödüllerin geciktirilmesine dayanamadıkları için, kısa dönemdeki ödülleri uzun dönemdeki daha büyük ödüllere tercih ederler. Dürtüsellikleri nedeniyle olaylara gereğinden daha fazla tepki verir ve buna bağlı olarak ‘*haklıyken haksız duruma düşme*’ nedeniyle sorun yaşarlar.

DEHB, okul yıllarında ciddi akademik, sosyal ve psikolojik sorunlara yol açabilir. Arkadaşları ya da yetişkinler tarafından reddedilme, olumsuz tutumlarla karşı karşıya kalma ve buna bağlı olarak sosyal izolasyon, özgüvende azalma ile birlikte kaygı, suçluluk duyguları ve depresif durumlar yaşayabilirler. Dikkat eksikliği ve dürtüsellığe bağlı olarak kaza ve yaralanmalar da bu çocuklarda daha fazla görülür (1,59-61).

2.5.3. Ergenlikte Klinik Belirtiler

DEHB olan çocukların yaklaşık %80-85 kadarında bozukluğa ilişkin belirtiler ergenlik döneminde de devam eder. DEHB'nin belirtileri çocuğun gelişimiyle birlikte değişim gösterir ve ergenlik dönemine gelindiğinde motor aşırı hareketlilik azalır yok olurken, dikkat bozukluğu ve dürtüsellik en çok sıkıntıya yol açan, özellikle de sosyal ortamlarda dikkat çeken belirtiler haline gelir.

Ergenlik döneminde dikkat eksikliği ile ilişkili olarak en sık yaşanan sorunlar; ders çalışmama, ev ödevlerini yapmama, işlerini iyi organize edememe, başlanan işi zamanında bitirmede güçlük, basit ve dikkatsiz hatalar yapma, eşya kaybetme ve unutkanlık, konuşulanları, okuduklarını ve gündelik işlerini akılda tutmada güçluktur. DEHB'ye bağlı hiperaktivite ile ilişkili olarak ergenlik döneminde motor aşırı hareketlilik yerini genellikle gerginlik, sinirlilik, etkinlikleri sürdürmemeye (oturarak kitap okuma, film izleme vb.) ve içsel bir huzursuzluk hissine bırakır (58).

Ergenlik döneminde dürtüsellik de kendisini; fiziksel olarak tehlikeli aktivitelere girişme, düşünmeden kolay ve hızlı karar verme, olumsuz sonuçlarını düşünmeden hoşuna giden etkinliklere girişme, çabuk öfkelenme ve kontrolünü kaybetme, sırasını bekleyememe, diğerlerinin konuşmalarında ya da yaptıkları işlerde araya girmeye gösterir. DEHB'ye bağlı dürtüsellik sonucunda ergenlerde yüksek riskli cinsel davranışlar sergileme, izinsiz ve tehlikeli araba kullanma, alkol-madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı klinik görünümüne egemen belirtiler olabilir. Kısa dönemli ödülleri uzun dönem sonra verilen daha büyük ödüllere tercih etme eğilimi, DEHB olan ergenin alkol-maddeye yöneliminde rol oynar.

Ergenlik dönemi akran ilişkileri yönünden oldukça kritik olan bir yaşam dönemidir. Yine dönem özelliği olarak ergenin yaşadığı kimlik karmaşası anne-baba ile ilişkisinde izlenen çatışmaları da beraberinde getirir. Böyle fırtınalı bir dönemde ergende var olan DEHB, kimliğin oluşum aşamasında oldukça olumsuz etkiler doğurabilir. DEHB olguları sıklıkla duygusal dalgalanmalar ve sosyal ipuçlarını anlamada sorun yaşarlar. Sosyal durumları sıklıkla yanlış yorumlar ve uygunsuz yanıtlar verirler. Arkadaşlık ilişkilerini uzun süre devam ettiremediklerinden, sıklıkla ya yeni iletişim kurabilecekleri yeni arkadaşlar ararlar ya da kurdukları ilişkileri

devam ettirmek için yoğun bir çaba içine girerler. DEHB'li kişilerin aslında doğalarında var olan aşırı hareketlilik, saldırganlık, amaca yönelik davranışta bulunamama gibi özellikler, çoğu zaman çevrelerindeki kişiler ve özellikle arkadaş çevreleri tarafından olumsuz ve itici olarak algılanır. DEHB olguları hem ailelerinden hem de öğretmenlerinden ve arkadaşlarından sık sık olumsuz geri bildirimler aldıkları ve dışlandıkları için kendine güven duyguları daha az olan ergenlerdir. Bu olumsuz geri bildirimler, ergenlik döneminde hem depresif bozukluklar ya da anksiyete gibi kendi iç dünyasına yönelik sorunlara, hem de olumsuz davranışlar, karşı gelme, davranım bozukluğu gibi dışa yönelim sorunlarına yatkınlığa neden olabilir (59,62-66).

2.6. ETİYOLOJİ

2.6.1. Genetik Faktörler

DEHB açısından yapılan aile, evlat edinme, ikiz ve moleküler genetik alanındaki çalışmalar DEHB'nin temel nedeninin genetik olduğunu göstermiştir. Aile çalışmaları, DEHB tanısı olan çocukların ailelerinde bozukluk görülme sıklığını kontrol gruplarıyla karşılaştırmışlardır. İlk yapılan çalışmalarda; DEHB'li çocukların hem ebeveynlerinde hem de kardeşlerinde DEHB riskini kontrol gruplarıyla karşılaştırdıklarında, riskin 2-8 kat arttığı (%20-25) gösterilmiştir (67,68). İkiz çalışmalarında ise durum genel olarak tek yumurta ikizlerinde dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik belirtilerindeki konkordans çift yumurta ikizlerine göre daha yüksek bulunmuştur. Tek yumurta ikizlerinde bu belirtiler için konkordans %59-92 iken, çift yumurta ikizlerinde ise %29-42'dir (68). DEHB'li çocukların kardeşlerinde DEHB görülme sıklığı, normal popülasyona göre 2-3 kat artmıştır (68). Evlat edinilen çocuklarla yapılan çalışmalar sonucunda biyolojik anne-babalarda DEHB görülme sıklığı anlamlı olarak fazla saptanmıştır (69). DEHB'li çocukların akrabalarında DEHB oranı %25 bulunmuştur, ayrıca bu çocukların anne babalarında DEHB belirtileri, alkol kullanımı ya da herhangi bir psikiyatrik tablo görülme oranı daha yüksektir (69). Kardeşlerde DEHB'nin görülme sıklığıyla tek yumurta ikizlerinde görülme sıklığının karşılaştırılmasıyla bozukluğun kalıtımsal yönü ve toplumdaki DEHB'ye ait varyasyon oranının yüzde kaçının genetik faktörlere

dayandığı hesaplanabilir. Bu bağlamda yapılmış olan; 20 ikiz çalışmasında çıkan sonuçların ortalamalarına göre, DEHB'nin kalıtılabilirliği %76 olarak belirlenmiştir. Bu bulgu DEHB'nin en yüksek kalıtılabilirlik bildirilen psikiyatrik bozukluklardan biri olduğunu göstermektedir (70). DEHB ile ilişkili olan genlerin incelendiği çalışmalar, sayıları az olmakla beraber, bozukluğun tüm genom taraması için yeterli veri sağlamıştır.

DEHB' de genom taraması az olsa da, nörobiyolojik kökenli çalışmalar ya da teorik nedenlerden yola çıkarak, belli genlerin seçilerek incelendiği aday gen çalışmaları sıklıkla yapılmaktadır (70). Üzerinde en fazla çalışılan genler Dopamin reseptör 4 geni (DRD4) ve Dopamin taşıyıcı protein 1 (Dopamin transporter 1-DAT1) genleridir. Ancak bu genlerin etkisi konusunda kesin bir yargıya varmak mümkün değildir (71). Bu alanda yapılan moleküler genetik incelemelerde elde edilen verilere dayanılarak daha önce çalışılmış 8 gen tanımlanmıştır. Bunlardan 7 tanesi DEHB ile istatistiksel olarak ilişkili bulunmuştur (dopamin 4 ve 5 reseptör geni, dopamin transporter gen, dopamin beta hidrosilaz gen, serotonin transporter gen, serotonin 1B reseptör ve sinaptosomal protein 25 gen) (70). DEHB'nin tek gen hastalığından çok poligenik bir kalıtımla aktarıldığı düşünülmektedir. Ülkemizde yapılan bir genetik çalışmada; 70 DEHB'li çocuk ve 100 sağlıklı kontrol grubunda 5-HT2A geni T102C ve 1438 G/A polimorfizmi incelenmiştir. 5-HT2A geni T102C ve 1438 G/A polimorfizmi için iki grup arasında fark saptanmamıştır (72). Başka bir çalışmada 71 DEHB'li çocukta ve 128 sağlıklı kontrol grubunda serotonin transporter gen 5-HTTLPR S/S polimorfizmi DEHB'li hastalarda kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur (73).

2.6.2. Nörokimyasal Faktörler

DEHB nörobiyolojisi tamamen anlaşılabilmiş değildir. Tek Foton Emisyon Tomografi (SPECT) çalışmalarında DEHB bulunan çocukların bazal ganglionlarında bir dopaminerjik sistem bozukluğu olduğu bildirilmiştir (3). Dopamin (DA) ve dopaminden sentezlenen Noradrenalin (NA)'in dikkat, konsantrasyon ve bunlarla ilgili motivasyon, uyanıklık gibi diğer bilişsel işlevlerdeki önemi bilinmektedir.

Özellikle DEHB tedavisinde kullanılan uyarıcı ilaçlar, hem DA hem de NA sistemini etkilediğinden her iki sistemde bozukluk olabileceği görüşü hâkimdir (4).

Kortikal-striatal-talamik-kortikal bölgeler DA konsantrasyonunun yüksek olduğu bölgelerdir. DA seviyesindeki bozulmaların ise hiperaktivite, dikkat sorunu, diskinezi, tikler ve kendine zarar verme davranışını ortaya çıkardığı bilinmektedir (74). DEHB tedavisinde kullanılan bütün ilaçların artmış DA salınımı ve indirekt olarak artmış lokus seruleus noradrenerjik inhibisyonu özelliklerini paylaştıkları yapılan çalışmalarda gözlemlenmiştir (75). NA, bilişsel ve hücresele düzeyde postsinaptik $\alpha 2A$ reseptörleri üzerinden etki ederek prefrontal korteks işlevlerini iyileştirir. DEHB tedavisinde kullanılan $\alpha 2A$ agonistleri olası teröpötik etkilerini davranışın prefrontal korteks kontrolünü güçlendirerek yapar (74).

Ayrıca serotonin ve dopamin sistemleri arasındaki etkileşimin hastalığın ortaya çıkmasında rol aldığını ileri süren görüşler de vardır. Hawi ve arkadaşları, DEHB bulunan bireylerde serotonin reseptörlerini içeren HTR(1B) ve HTR(2A) genlerini taradıkları çalışmalarının sonucunda serotonin sisteminin DEHB'nin ortaya çıkmasında önemli rolü olabileceğini ileri sürmüşlerdir, bu bilgiyi destekleyen başka çalışmalar da bulunmaktadır. DEHB'nin ortaya çıkışında dopamin hidroksilaz ve monoaminoksidaz genlerinin de rolü olabileceğini ileri süren çalışmalar bulunmaktadır (74,75).

2.6.3. Beyin Görüntüleme Çalışmaları

2.6.3.1. Yapısal Görüntüleme Çalışmaları

Birçok araştırmada DEHB olan çocuk ve ergenlerde genel olarak beyin hacminin kontrol grubundan anlamlı olarak daha küçük olduğu gösterilmiştir (76,77). Beyin hacmindeki azalma serebellumu da kapsamaktadır. DEHB'de yapısal anormallikleri araştıran 21 manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmasını içeren bir meta analiz çalışmasında genel bir hacim azalmasının yanı sıra en büyük hacim farkının serebellar postero-inferior vermis, korpus kallozumun spleniumu, toplam ve sağ serebral hacim ve sağ kaudatta olduğu gösterilmiştir (78). DEHB'de gri cevher değişikliklerini araştıran 7 çalışmayı içeren bir meta analizde DEHB

olgularında normal kontrollere göre sağ putamen ve globus pallidus gri cevherinde azalma olduğu gösterilmiştir (79). Bu çalışmalarda veri yeterli olmadığı için ilaç tedavisinin etkisi ile ilgili genel bir meta analiz yapılamamış, sadece toplam serebral hacim ve postero-inferior vermis için analiz yapılmış ve stimulan ilaç tedavisinin etkisi gösterilememiştir.

Yapısal görüntüleme çok az çalışılan ancak DEHB patofizyolojisinde rol aldığı düşünülen diğer bir bölge de anterior singulat kortektir. Semrud-Clikeman ve arkadaşları, tedavi almamış olan DEHB olgularında tedavi alan DEHB grubu ve kontrol grubuna göre sağ anterior singulatın daha küçük olduğunu göstermişlerdir (80). Ayrıca tedavi almış DEHB grubuyla kontroller arasında bilateral anterior singulat korteks hacmi arasında fark bulunamamıştır. Erişkinlerde yapılan bir çalışmada da DEHB’de anterior singulat korteks hacminin azaldığı gösterilmiştir (81).

Gelişimsel süreçte DEHB ile beyindeki yapısal değişikliklere ilişkin çok az yapısal görüntüleme çalışması vardır. Prognozun “*Çocuklar için Genel Değerlendirme Ölçeği*” puanı ile belirlendiği bir izlem çalışmasında kötü prognozlu DEHB grubunda, iyi prognozlu DEHB grubu ve kontrol grubuna göre sağ ve sol posterior inferior serebellar lob hacimlerinde ergenlikte ilerleyici bir azalma olduğu gösterilmiştir (82). Shaw ve arkadaşları ise başka bir MRG ile izlem çalışmasında DEHB hastalığının prognozu ve kortikal kalınlık arasında ilişkiyi araştırmışlar ve DEHB olgularında kortikal kalınlığın normal kontrollerden başlangıçta ve izlemde hep daha ince olduğunu, ancak kötü prognozlu DEHB grubunda iyi prognozlu ve kontrol grubuna göre medial prefrontal bölgenin daha ince olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca iyi prognozlu olan DEHB grubunda ortalama 6 yıllık izlem sonucunda sağ parietal korteks kalınlığının ergenlikte normale döndüğünü bulmuşlardır (83). Castellanos ve arkadaşları ise DEHB olan grupta yaşla birlikte küçük olan kaudat hacminin ergenlikte normale döndüğünü göstermiştir (76).

2.6.3.2. Fonksiyonel Görüntüleme Çalışmaları

DEHB belirtilerine neden olabilecek tıbbi ya da nörolojik hastalıkları dışlamak dışında fonksiyonel görüntüleme çalışmaları, DEHB patofizyolojisi ve stimülan tedavinin etkisini incelemektedir. Bu çalışmalar dikkat/biliş, yönetici işlevler, işleyen bellek, motor kontrol, tepki ketleme ve/veya ödül/motivasyondan sorumlu olduğu düşünülen dorsolateral prefrontal korteks, ventrolateral prefrontal korteks, dorsal anterior singulat korteks ve striatuma yoğunlaşmıştır. Ayrıca yapısal çalışmalarda DEHB-serebellum ilişkisi ortaya çıkınca serebellum da ilgilenilen yapılardan biri olmuştur (84).

Fonksiyonel görüntüleme ile ilgili ilk çalışmalar SPECT ve PET çalışmalarıdır. Ancak çocuklarda radyoaktif maddelerin kullanılmasının etik olmaması nedeniyle yerlerini fonksiyonel manyetik rezonans görüntülemeye (fMRG) bırakmışlardır. Çocuklarda yapılan SPECT ve PET çalışmalarında ya az sayıda kontrol olgusu vardır ya da hiç yoktur, bu nedenle çalışmaların sonuçlarını yorumlamak zordur. SPECT çalışmalarının sonucunda striatal perfüzyonda azalma (85), metilfenidat ile dorsolateral prefrontal korteks, kaudat ve talamusda bilateral serebral kan akımında artma (86) olduğu gösterilmiştir. Başka bir SPECT çalışmasında sol anterior singulat korteks, sol klaustrum, sağ anterior singulat korteks ve sağ putamende kan akımının yüksek olmasının metilfenidata yanıtı azalttığı gösterilmiştir (87). DEHB'de gelişimsel farkların incelendiği bir çalışmada yaşla birlikte lateralizasyonun sağdan sola kaydığı bulunmuştur (88). PET çalışmaları genellikle erişkin DEHB olgularında yapılmıştır. Kim ve ark. (2002), otomatik istatistiksel görüntü noktasına dayalı (voxel based) parametrik haritalama yöntemini kullanarak dinlenme sırasında serebral kan akımını değerlendirmişler ve kontrollerle karşılaştırıldığında DEHB'li hastalarda dikkatte yürütücü ve denetleyici işlevleri üstlenen prefrontal ve serebellar bölgelerde bölgesel serebral kan akımının azaldığını, somatosensoryal duyuların algılandığı parieto-okspital kortekste bölgesel serebral kan akımının arttığını ve ödül sistemi ile bilişsel sistemle ilişkili limbik kortekste bölgesel serebral kan akımının azaldığını (sağ orta temporal korteks) göstermişlerdir (89). Başka bir SPECT çalışmasında da premotor ve parieto-okspital duyu alanlarında bölgesel serebral kan akımında artış

olduğu gösterilmiştir (90). Bu bölgelerdeki serebral kan akımı artışı bu alanlarda inhibisyonun olmamasına bağlı olabilir. Bu bulgular doğrultusunda, DEHB'deki "aşırı uyarılmışlık kuramı" ile tutarlı olarak DEHB'li hastaların duyuşsal algıların yeterli filtrasyonundan yoksun olduğu ileri sürülmüştür (89). fMRG çalışmaları DEHB olanlarda kontrollere göre sağda dorsolateral ve inferior prefrontal korteks, dorsal anterior singulat kortekste ve solda kaudat ve striatumda hipoaktivite bulunmuştur (91-95).

2.6.4. Nörofizyolojik ve Nöropsikolojik Faktörler

Richer ve arkadaşları DEHB tanısı alan 476 çocuğun EEG'lerini inceledikleri çalışmada kontrol grubunda EEG bozukluğunu %3,5, DEHB grubunda % 6,1 olarak bildirdiler (96). DEHB'li çocuklarda EEG bozuklukları daha fazladır ancak klinik ile ilişki göstermeyebilir (96). Epileptiform aktivitenin nöronal gelişimi ve fonksiyonu bozarak geçici ya da kalıcı davranışsal, kognitif bozukluğa yol açtığı iddia edilmiştir. DEHB'li çocuklarda rutin EEG uygulaması tartışmalı bir konudur.

DEHB'de "yürütücü işlevler (*executive function*)" olarak adlandırılan inhibisyon kontrolü, dikkatin düzenlenmesi, bir konudan diğesine geçiş yapabilme, çeldiricilere karşı koyabilme ve çalışma belleği ile ilgili fonksiyonlarda bozukluk olduğu gösterilmiştir (97). Özellikle yanıt inhibisyonu, uyanıklık (vijilans), çalışma belleği ve planlamada bozukluk olduğu bildirilmektedir (98).

2.6.5. Prenatal ve Perinatal Faktörler

Hamilelikte annenin sigara içmesi ile bebekte DEHB tanısı arasında ilişki olduğunu gösteren birçok çalışma vardır. Bu çalışmalar, hamileliğinde sigara içen annelerin bebeklerinde DEHB riskinin 2 kattan daha fazla arttığını göstermiştir (99). Fakat bu etkinin doğrudan mı, yoksa araya giren diğere değişkenlerden mi kaynaklandığı tam olarak açıklanamamıştır. Hayvan çalışmalarında, prenatal dönemde, nikotinin beyin gelişimini etkilediği ve kalıcı kolinerjik ve serotonerjik hipoaktiviteye neden olduğu, bunun da dikkat ve öğrenmeyi olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (100). Annenin gebelik sırasında alkol kullanımını da DEHB riskini arttırdığı bildirilmiştir (101).

Perinatal dönemde merkezi sinir sistemini etkileyen; enfeksiyonlar başta olmak üzere, toksik ve metabolik olayların neden olduğu gizli ya da açık beyin hasarının, hastalığın ortaya çıkmasında ya da şiddetinde etkili olduğu düşünülmektedir. DEHB'ye eşlik eden silik nörolojik belirtiler, öğrenme bozuklukları, özgün olmayan EEG bozuklukları ve epilepsi gelişme riskinin normal popülasyondan fazla olması bu hasarı destekler niteliktedir (102,103).

Çok düşük doğum ağırlığı ve erken doğum da DEHB riskini 2 kattan fazla arttırdığı bulunmuştur (104). Szatmari ve arkadaşları (1990) 1000 gramdan daha düşük doğum ağırlığı ile doğan çocuklarda DEHB oranını %16 bulurken, kontrollerde bu oran %6.9 olarak bulunmuştur (105).

2.6.6. Psikososyal Nedenler

Psikososyal etkenlerin, DEHB gelişiminde temel bir etkenden çok, hazırlayıcı ve ortaya çıkışını hızlandırıcı etkileri olduğu düşünülmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda, parçalanmış veya kaotik aile yapısının, ebeveynde sürekli bir psikiyatrik bozukluğun mevcudiyetinin, tek ya da ilk çocuk olma oranlarının bozukluğu olan grupta kontrollerden daha fazla olduğu bildirilmiştir. Yetiştirme yurdundaki çocukların aşırı hareketli ve dikkat sürelerinin kısa olduğu gözlenmiş; bunun uzun süren duygusal yoksunlukla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (102,106). Sosyoekonomik düzeyin DEHB gelişiminde önemi bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (107).

2.6.7. Diyet

Diyetin, DEHB belirtileri üzerine etkilerini araştıran çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. Bu konuda doğal salisilatlar, katkı maddeleri, allerjen maddeler (gıda boyaları, koruyucuları), şeker, esansiyel yağ asitlerinin rolü araştırılmıştır (108). Gıda katkı maddelerinin ve doğal salisilatların yiyeceklerden çıkarılmasıyla oluşan Feingold diyeti ile ilgili ilk çalışmalar tersini söylese de daha sonraki çalışmalar gözden geçirildiğinde tedavinin etkili olmadığı görülmüştür (109). Ancak son yıllarda yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada yapay gıda boyalarının ve katkı maddelerinin hareketliliği arttırdığı gösterilmiştir (110). Allerjen gıdaların diyetten çıkarılmasıyla olumlu sonuçlar veren çalışmalar olmasına rağmen çalışma

desenindeki yanlılıklar sonuçların yorumlanmasını güçleştirmektedir (108). Aileler, DEHB olan çocuklarının şeker tüketimiyle belirtilerinin arttığını bildirirse de çalışmalar bunu desteklememekte ve bu durumun ailelerin beklentisiyle ilgili olduğu düşünülmektedir (111,112). Bu tartışmalı sonuçların yanı sıra araştırmalar DEHB olan bazı çocuklarda esansiyel yağ asitlerinin kullanımının DEHB belirtilerini azaltabileceğini desteklemektedir (113).

Dopamin metabolizmasında rol alan demirin DEHB etiolojisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Çalışmalarda DEHB olan ve anemisi olmayan çocuklarda kontrollere göre kan ferritin seviyesinin düşük olduğu ve düşük ferritin seviyesinin belirti şiddeti ile orantılı olduğu, ancak bilişsel işlevlerle ilişkili olmadığı gösterilmiştir (114,115). Ancak bu çocuklarda demir tedavisinin etkinliği tartışmalıdır (116,117).

2.6.8. Toksinler

Kurşun, civa, manganez ve poliklorinatlı bifeniller gibi toksinlerin DEHB etiolojisinde rol oynadıkları düşünülmektedir. Araştırmalarda prenatal dönemde cıvaya ya da poliklorinatlı bifenillere maruz kalan annelerin bebeklerinde fiziksel bozuklukların yanı sıra dikkat ve bellek ile ilgili sorunların ortaya çıktığı, çocukluğunda manganeze maruz kalanlarda ise DEHB belirtileri olduğu gözlenmiştir (118). Bu konuda yazında en çok kurşun ve DEHB arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma bulunmaktadır. Düşük ya da yüksek, kan kurşun seviyesi ile düşük zeka puanı, yürütücü işlev bozukluğu, DEHB tanısı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (119-121). Kurşunun orta beyinde dopamin yolağını bozarak DEHB belirtilerine neden olduğu düşünülmektedir.

2.7. AYIRICI TANI

2.7.1. Yaş ve Gelişimsel Özellikler ile Uyumlu Aşırı Hareketlilik

Üç yaşından küçük çocuklarda aşırı hareketlilik ve dikkatsizlik gibi temel belirtilerin DEHB’de sıklıkla gözlenen görsel-motor ve algı ile ilgili yetersizliğe mi, yoksa normalde tam olarak gelişmemiş sinir sisteminin klinik görünümüne mi bağlı

olduğunun ayrımı oldukça güçtür. Ayırıcı tanıda gelişim dönemine göre bu aşırı hareketliliğin göz önüne alınması önerilmektedir. Bazı anne babalar normal bir çocukta, özellikle erkek çocuklarda, yaşa uygun hareketliliği, yoğunlaşma süresinin kısalığını ve kurallara uyma becerisinin azlığını bir yakınma olarak getirebilmektedirler. Gerçek DEHB olanlarda belirtiler kalıcıdır ve genellikle öfke patlamaları, kavgacılık, saldırgan tutumlar, yaralanmaya neden olabilecek korkusuz hareketler ve gürültücülük eşlik etmekte, karşı gelme davranışları izlenmektedir (122).

2.7.2. Davranım Bozukluğu ve Karşı Olma Karşı Gelme Bozukluğu

DSM-IV-TR tanı sisteminde DEHB; DB ve KOKGB ile birlikte ‘Yıkıcı Davranım Bozuklukları’ tanı grubu altında sınıflandırılmakta olup, bu üç bozukluğun birbiriyle örtüşen özellikleri bulunmaktadır. KOKGB ve DB ile birliktelik oranı da yüksek olan DEHB’nin bu iki bozukluktan ayırıcı tanısının yapılması özel önem arz eder. YDB olan hemen hemen tüm çocukların DEHB özellikleri taşıdıkları ifade edilmekle birlikte, her bir durumun ayırıcı tanısının yapılması, tedavi açısından gereklidir. KOKGB, tekrarlayıcı biçimde negativistik, hostile ve karşı çıkıcı davranışlarla giden bir bozuklukken; DB, erken çocukluk döneminde belirginleşen ve ergenliğe hatta erişkinliğe dek devam eden antisosyal ve agresif davranışlar kümesidir. Yalan söyleme, çalma, başkalarının haklarını ve toplumsal kuralları ciddi biçimde ihlal etme, kişi-hayvan ve eşyalara zarar verme özellikleri de bulunmaktadır. DEHB ise erken başlangıçlı, bilişsel bozukluklarla giden bir nöropsikiyatrik tablodur ve yalnız mizaç özellikleri, ailesel ve sosyal olumsuzluklarla açıklanması olası değildir. DB olan çocuk ve ergenler DEHB’nin hemen hemen tüm belirtilerine sahip olmakla birlikte, davranış biçimleri DEHB olan kişilerin tipik davranışlarından farklılık göstermektedir. DEHB tanısı konan çocuklar da sıklıkla rahatsız edici hiperaktif ve dürtüsel davranışlar sergilemekle birlikte, bu davranışlar yaşa uygun toplumsal değerleri ya da kuralları çiğneme şeklinde olmamaktadır. Ayrıca canlı ve eşyalara zarar verici davranışlar, yalan söyleme, hırsızlık yapma gibi davranım bozukluğunun temel belirtileri DEHB’de görülmemektedir (123-125).

2.7.3. Duygudurum Bozuklukları

Çocuk ve ergenlerde dikkatini toplayamama, ajitasyon ve davranışsal bozuklukların tabloya hakim olabildiği duygudurum bozukluklarıyla DEHB'nin ayırıcı tanısının yapılması kimi zaman hekimi zorlamakla beraber, bir gerekliliktir. Ayrıca DEHB olguları yaşanan akademik başarısızlıklar, sosyal damgalanma (stigmatizasyon), kendine güvende azalma gibi etmenlerin etkisiyle depresif bozukluklara yatkınlık göstermekte ve iki bozukluk birliktelik gösterebilmektedir. İki bozukluğu birbirinden ayırmadaki en temel nokta, belirtilerin zamanlaması ve sırasıdır. DEHB gelişimin erken dönemlerinden beri var olan, döngüsellik değil, kronik gidiş gösteren bir bozuklukken; depresif belirtiler kişinin erken çocukluk döneminden itibaren mevcut değildir, belli bir zaman diliminde ortaya çıkar. Depresif bozukluk belirtileriyle gelen hastalarda öyküde DEHB belirtileri saptandığı takdirde, depresyonun DEHB'ye ikincil olarak gelişmiş olabileceği akılda tutulması gereken önemli bir noktadır.

DEHB ile bipolar duygudurum bozukluğu (BAB) ayırımı, özellikle çocuk ve ergenlik döneminde BAB'ın sıklıkla atipik görünüm sergilediği göz önünde bulundurulduğunda çok daha karmaşık olabilmektedir. Çocuk ve ergenlerde BAB'ın sık görülen formu olan hızlı döngülü duygudurum bozukluğu ve davranışsal bozukluk ile DEHB'ye bağlı hiperaktivite, dürtüsellik, dikkat bozukluğu ve duygusal labilitenin ayırımına gelindiğinde ise tablo daha da zorlaşmaktadır. Manik epizodla DEHB'nin ayırımındaki temel nokta belirtilerin süreklilik gösterip göstermemesidir. Tipik bipolar hastaların duygudurumları manik epizodlar dışında normal ya da depresiftir. DEHB tanısı konulan bireyler hızlı konuşabilmekle birlikte, manide sık görülen konudan konuya atlayarak konuşma DEHB'de görülmemekte ve konunun mantıksal bütünlüğü korunmaktadır (126,127).

2.7.4. Anksiyete Bozuklukları

Anksiyete bozuklukları hem DEHB'ye sık eşlik eden hem de DEHB tablosuyla sık karıştırılabilen bozukluklar grubudur ve bu bozuklukların temel özelliklerinden olan huzursuzluk, psikomotor ajitasyon ve bunlara bağlı gelişen dikkat sorunları DEHB belirtilerini taklit edebilmektedir. Anksiyete bozukluklarında kaygı ve

endişeler ön plandadır ve söz konusu belirtiler bunlarla ilişkili ve bunlara ikincildir. Anksiyete bozukluğu olan bireylerin zihinleri endişeli düşüncelerle dolu olduğu için konsantre olamazlar. DEHB’li kişilerde ise kaygıdan bağımsız olarak dikkatini toplayamama vardır. Dış uyaranlardan kendilerini soyutlayamaz ve yaptıkları işe odaklanamazlar (58).

2.7.5. Özgül Öğrenme Bozuklukları

Öğrenme bozuklukları, normal ya da normalin üzerinde zeka kapasitesine sahip kişilerde, okuma-aritmetik-yazma gibi işlevlerde görülen ve buna bağlı olarak yaş ve eğitimlerine uygun başarı gösterememeyle sonuçlanan yapısal bozukluklardır. Öğrenme bozukluklarının DEHB’ye sık eşlik eden bozukluklar olduğu bilinmekle birlikte, tedavi açısından iki durumun birbirinden ayırt edilmesi gerekir. DEHB’de ortaya çıkan performansla ilgili sorunların temel nedeni bu kişilerin konuya odaklanamamaları, dikkatlerini konu üzerinde uzun süre odaklayamamaları, çabuk sıkılmaları ve gerekli gayreti sergileyemeyip, dürtüsel bir biçimde yapmaları gereken ödevi bırakmalarıyken, öğrenme bozukluklarında kişinin belli alanlardaki kapasitesindeki kısıtlılığa bağlı olarak performansta bozukluk ortaya çıkmaktadır (58).

2.7.6. Yaygın Gelişimsel Bozukluklar

Otistik bozukluk dahil olmak üzere tüm yaygın gelişimsel bozukluklarda hiperaktivite, dürtüsellik, dikkat bozukluğunu içeren DEHB’nin temel belirtileri görülebilmektedir. YGB’de görülen iletişim, sosyal etkileşimde bozukluk, atipik ilgi alanları ve stereotipik davranışlar DEHB’de bulunmamaktadır. Bu konudaki sıkıntı, DEHB ile YGB’yi ayırmaktan ziyade, YGB tanısı konulan olgularda DEHB varlığını saptamak aşamasında ortaya çıkmaktadır. YGB’de DEHB varlığını araştırıp, varsa tedavi başlanmasının hastalığın prognozu üzerinde çok olumlu etkisi olacağı da akılda tutulmalıdır (128).

2.7.7. Mental Retardasyon

Mental retardasyon (MR)’u olan çocuk ve ergenlerde aşırı hareketlilik, dürtüsellik, dikkat sorunları sık görülmekteyken, DEHB’de MR’de görülen temel gelişim basamaklarında major bir gerilik yoktur. Akademik ve sosyal başarısızlık

MR'de kavrayamama, yaşa uygun düşünme kapasitesi ve uyumsal yeteneklerin olmamasıyla ilişkilidir. DEHB'de ise dikkati toplamada zorluk, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik akademik ve sosyal başarısızlığın temel nedenidir (58).

2.7.8. Alkol ve Madde Kötüye Kullanımı ve Bağımlılığı

DEHB'nin ergen yaş grubunda madde kullanımına başlama için bir risk olduğu gibi, daha uzun süre madde kullanımı ve daha zor tedavi olma açısından da belirleyici olarak kabul edildiği bilinmektedir (129). Öncesinde DEHB'nin temel özelliklerini göstermeyen ergenlerde, yeni ortaya çıkan dikkati toplayamama, unutkanlık, ders başarısında düşme, artmış hareketlilik, öfkeli, ajitasyon, uyku düzeninde değişiklikler, duygudurumunda oynamalar gibi belirtilerin varlığında madde kullanımı ayırıcı tanıda düşünülmelidir (58).

2.8. EŞLİK EDEN HASTALIKLAR (KOMORBİDİTE)

DEHB, komorbiditesi yüksek bir psikiyatrik bozukluktur. Çalışmalar, DEHB tanısı alan 5-17 yaşları arasındaki çocuk ve ergenlerin %76'sında en az bir komorbid psikiyatrik hastalık bulunduğunu ve bu ergenlerin normal kontrol grubuna göre bilişsel, akademik, kişiler arası ilişkiler ve aile işlevlerinde daha fazla bozulma olduğunu göstermektedir (130,131). Ülkemizde yapılmış iki izlem çalışmasında ise komorbidite oranı sırasıyla %76 ve % 46 olarak bildirilmiştir (44,132).

2.8.1. Davranım Bozukluğu ve Karşı Olma Karşı Gelme Bozukluğu

En sık görülen komorbid hastalık KOKGB (%33-50)'dir (130,131). DEHB'de DB komorbiditesi ise % 25-42'dir. DEHB+ KOKGB'nin işlev bozukluğu açısından DEHB ile DEHB+DB arasında bir grup olduğu kabul edilmektedir (133,134). DB, antisosyal ve suç işleme davranışları ile ilişkilidir ancak DEHB ile komorbid olduğu durumlarda daha erken yaşta başlamakta, daha şiddetli ve süreğen bir tablo ortaya çıkmaktadır (135).

10 yıllık bir izlem çalışmasında DEHB'ye eşlik eden KOKGB tanısının izlemde çok azaldığı, ergenlik döneminde major depresyon ile ilişkili olduğu, DB ve antisosyal kişilik bozukluğu gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir (136). Bu izlem

çalışmasında ayrıca sadece komorbid DB'nin sigara içme, psikoaktif madde kullanma ve bipolar bozukluk riskini arttırdığı bulunmuştur. DEHB'ye eşlik eden KOKGB'nin ergenlikte DB gelişme riskini arttırdığını gösteren başka çalışmalar da bulunmaktadır (137,138). DEHB olan kızlarda yapılan bir çalışmada DEHB'nin çocukluk ve ergenlikte DB geliştirme riskini anlamlı olarak arttırdığı; babada antisosyal kişilik bozukluğu olmasının erken başlangıçlı DB'yi, aile içi çatışma olmasının ise ergenlikte başlayan DB'yi yordadığı bulunmuştur (139). DEHB ve DB birlikteliğinin ayrı ailesel geçişi olan bir alt tip olabileceği düşünülmektedir (140).

2.8.2. Anksiyete Bozuklukları

Anksiyete belirtileri DEHB ile karıştırılabileceği için genelde DEHB tanısı alan çocuklarda anksiyete bozukluğu tanısı atlanabilir (141). DEHB'de anksiyete bozuklukları komorbiditesi % 28-46'dır (130,131,142). Eşlik eden anksiyete bozuklukları agorafobi, basit fobi, ayrılık anksiyetesi bozukluğu, sosyal fobi ve obsesif kompulsif bozukluktur (143). Lahey ve arkadaşları (1998), DEHB-DE alt grubunda diğer alt gruplara göre anksiyete bozukluklarının daha yüksek oranlarda olduğunu göstermiştir (144). Türkiye'de yapılan iki çalışmada ise alt grup dağılımından bağımsız olarak DEHB'de en sık görülen komorbid bozukluğun anksiyete bozuklukları olduğu görülmüştür (44,132). Bu durumun, toplumsal özelliklerimiz ve çocuk eğitime tarzlarımızdaki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir (44).

Anksiyete DEHB'de dürtüselliği azaltırken dikkat gerektiren işlevleri bozmaktadır (145). Anksiyetenin DEHB'de nöropsikolojik işlevlerdeki etkisini araştıran çalışmalarda komorbid anksiyete bozukluğunun tepki ketlemesini arttırdığı (146), ancak işleyen belleği kötüleştirdiği (147) görülmüştür. Bir izlem çalışmasında DEHB olan grupta olmayanlara göre komorbid iki ya da daha fazla anksiyete bozukluğu bulunma oranı daha yüksek olarak bulunmuştur (148). Komorbid anksiyete bozukluğu olan grupta ek psikopatoloji, tedavi oranları, psikososyal işlev bozukluğu ve ailede anksiyete bozukluğu hikayesi daha fazla görülmüştür.

2.8.3. Duygudurum Bozuklukları

DEHB’de komorbid major depresyon oranı % 38-54’dır (130,131,142). DEHB olan çocukların birinci derece akrabalarında ve kendilerinde duygudurum bozukluğu görülme riski yüksektir (141). Bu durumun morbidite ve mortaliteyi arttırabileceği vurgulanmıştır.

DEHB ve mani belirtileri arasında örtüşme olduğu için tanı karmaşası yaşanmaktadır (149). Distraktibilite, dürtüsellik, hiperaktivite ve duygusal oynamalar hem DEHB’de hem de BAB’da görülebilir. Çocuklarda mani daha çok öforik duygudurum yerine huzursuzluk ile kendini gösterir. Huzursuzluk, DEHB’de sık görülse de manide çok şiddetlidir ve başkalarına ya da çevresine zarar verecek şekildedir. Çocuklarda daha kronik ve süreklidir. Bu nedenle manide görülen huzursuzluk DB olarak değerlendirilebilir. Son yıllarda huzursuzluk bulunan çocukların DEHB, DB ya da mani dışında ağır duygudurum düzensizliği (severe mood dysregulation, SMD) denen başka bir tanı alabilecekleri tartışılmaktadır. Bu tanı karmaşasına rağmen DEHB’de normal kontrollere göre BAB görülme riskinin (%11-28) yüksek olduğu bilinmektedir (130,131). Diler ve arkadaşları (2007), DEHB olan Türk çocuklarında dar fenotip BAB komorbiditesini %8.2 bulmuştur (150). Komorbid BAB, hastaneye yatışı, psikososyal işlevsellikte bozulmayı arttırmaktadır. DEHB ve BAB’ın komorbiditesinin yüksek olmasının nedenlerini araştıran bir gözden geçirmede DEHB’nin, BAB’ın erken klinik görünümü olabileceği desteklenmektedir (151). Diğer bir düşünce de DEHB ve BAB birlikteliğinin farklı bir rahatsızlık olabileceğidir. Bu iki bozukluğun distraktibilite, dürtüsellik, hiperaktivite ve duygusal oynamalar gibi benzer belirtilere sahip olmaları ise komorbiditenin yüksek olmasını açıklamamaktadır.

2.8.4. Özgül Öğrenme Bozuklukları

DEHB ve öğrenme bozukluklarının etiyolojilerinin birbirinden farklı olmasına rağmen rastgele olmayan bir eşleşme ile birlikte bulunabildikleri gösterilmiştir (152), (153). DEHB ve öğrenme güçlüğü’nün birlikteliği kullanılan tanımlama aracının farklılığına göre %10-90’dır (154). Morgan ve arkadaşlarının (1996) bir çalışmasında, matematik öğrenme güçlüğü’nün dikkat eksikliğinin önde olduğu tipte

daha sık olduğu gösterilmiştir (155). Bir araştırmada okuma güçlüğü olan çocuklarda prognozun, DEHB komorbiditesinden bağımsız olduğu gösterilmiştir (156). Komorbid DEHB ve öğrenme güçlüğü olan çocuklarda prognozun ayrı ayrı bu iki hastalığa sahip olan çocuklardakine benzer olduğu, bu nedenle komorbiditenin daha kötü prognoza neden olmadığı belirtilmektedir (157).

2.8.5. Tik Bozuklukları

Tik bozukluğu olan çocuk ve ergenlerin yaklaşık yarısında DEHB komorbid iken DEHB olanların yaklaşık %20'sine tik bozuklukları eşlik etmektedir (158,159). Diğer psikopatolojilerin aksine tik bozukluklarının DEHB prognozuna etkisi çok azdır (143).

2.8.6. Madde Kullanım Bozuklukları

DEHB'nin çocuklukta başlayıp erişkinliğe devam ettiği olgularda, hayat boyu madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı riski %50'dir (160). DEHB'ye BAB ya da DB eşlik ettiğinde ise maddeye başlama yaşı düşmektedir (161). DEHB olan ergen ve erişkinlerde sigaraya başlama riski, DEHB olmayanlara göre iki kat artmaktadır (160).

2.9. TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

DEHB tanısı konulan çocuk ve ergenlerde tedavi amaçları; aile, öğretmen ve yaşlılarıyla ilişkilerinde iyileşme, yıkıcı davranışlarda azalma, akademik performansta iyileşme, öz bakım ve ödevleri yerine getirme becerilerinde gelişme, benlik saygısında artma ve dikkatsizce yapılan kazalardan korunma olarak belirtilmektedir (162). DEHB'de birincil tedavi seçeneği farmakolojik tedavidir. Farmakolojik tedavide psikostimulan ilaçlar ve psikostimulan dışı ilaç seçenekleri kullanılmaktadır. İlaç tedavisiyle birlikte hasta ve aile eğitimi, bilişsel ve davranışsal yaklaşımların kullanılması da tedavi etkinliğinde önem taşımaktadır (58).

2.9.1. Farmakolojik Tedavi

2.9.1.1. Psikostimulanlar

Yapılan araştırmalarda DEHB tedavisinde kullanılan metilfenidat ve amfetamin gibi stimulanların gerek kısa dönem etkinliklerinin gerekse uzun dönem etkinliklerinin oldukça iyi düzeyde olduğu gösterilmiştir (5,163-165). Psikostimulanlar güvenli ve yüksek etkinliği olan ilaçlar olarak kabul edilmekte olup, DEHB'li çocukların %73-77'si psikostimulan ilaçlara yanıt verirler (166). Hastaların yaklaşık %90'ı bir ya da bir diğer stimulan tedavisine yanıt vermektedir. Psikostimulanların dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik ve dürtüsellikten oluşan DEHB'nin çekirdek belirtilerinin yanı sıra akademik başarı, toplumsal ilişkiler, saldırgan davranış ve karşı olma belirtileri üzerine de olumlu etkileri vardır (6).

2.9.1.1.1. Metilfenidat

Metilfenidat, 1858 yılında sentezlenmiş olup, merkezi sinir sisteminde bilginin işlemlenmesini etkileyerek rol oynadığı öne sürülen, piperidin türevi uyarıcı bir ilaçtır. DA ve NA'nın taşıyıcılardan geri alımını inhibe ederek etki gösterir. Metilfenidat 6 yaş üzeri çocuklarda onay almıştır (167).

Metilfenidat formları kısa etkili (3-5 saat), orta etkili (6-8 saat), uzun etkili (10-12 saat) formlar olmak üzere 3 şekilde bulunmaktadır. Ülkemizde biri kısa etkili (Ritalin^R), diğeri de uzun etkili (Concerta^R) olmak üzere metilfenidatın iki farklı formu mevcuttur. Kısa etkili metilfenidatın çocuk ve ergenler için maksimum dozu 60 mg/gün olup, başlangıç dozu olarak günde 2 ya da 3 kez 5 mg önerilmektedir. Eğer 1-2 hafta içerisinde yeterli sonuç alınamazsa, günde 2 ya da 3 kez olmak üzere 7.5 ve 10 mg şeklinde doz arttırımına gidilebilir. Sonraki doz arttırmaları 2 haftada bir 5 mg olarak önerilmektedir. Kısa etkili metilfenidatın ortalama etkin dozu ise 20 mg-30 mg'dır (6,168,169). Uzun etkili metilfenidat günde tek doz alındığında birçok olguda yeterli süre etki göstermekte olup, en düşük etkin dozu 18 mg/gün'dür. 2 hafta içinde yeterli düzelme görülmezse doz önce 27 mg/güne, daha sonra ise 36 mg/gün ve 54 mg/güne yükseltilir. Çocuklarda en yüksek doz olarak 54-72 mg/gün önerilmektedir.

İlaç seçiminde kısa etkili ve uzun etkili metilfenidat preparatlarının etkinliklerinin benzer düzeyde olduğu bildirilmektedir (7). Bununla birlikte bir çalışmada kısa etkili metilfenidattan uzun etkili forma geçilmesi DEHB belirtilerinde %26'lık bir azalma sağladığı bulunmuş olup, uzun etkili tedavinin olumlu etkisi okul sonrasında da devam etmiş ve hasta uyumu daha yüksek olmuştur (170). DEHB'li hastaların zaman ayarlaması yapma konusunda sıkıntılarının olması, uzun etkili ilaçların belirtileri daha iyi kontrol edebilmeleri ve ilaç uyumunun daha iyi olması, klinikte ilaç seçiminde uzun etkili formların daha fazla tercih edilmelerini sağlamaktadır.

Kısa ve uzun etkili metilfenidat formlarının benzer yan etki profiline sahip olduğu bildirilmiştir (8-11). Metilfenidat kullanımına bağlı olarak en sık izlenen yan etkiler; uykusuzluk, iştahsızlık, kilo azalması ya da beklenen kilo alımının durması, iritabl duygudurum, baş ağrısı ve karın ağrısıdır. İlaça bağlı meydana gelebilen kalp atım hızı ve kan basıncında artış genellikle doz ayarlaması ile kolaylıkla kontrol edilebilir. Ciltte döküntüler ve sersemlik olguların %1-10'unda görülür (171). Nadir olgularda motor tikler, tourette sendromu, koreiform hareketler görülebilir. Ancak son yıllarda yeni tiklerin daha ziyade yatkınlığı olan çocuklarda ortaya çıktığı, tiki olan çocuklarda metilfenidatın kullanımına devam edilmesiyle tiklerin başlangıçtaki düzeye döndüğü ve metilfenidatın tourette sendromu olan çocuklarda dahi tikleri etkilemeksizin, DEHB belirtilerini azalttığı savunulmaktadır (6,172).

Kısa etkili metilfenidat, üzerinde en çok çalışma yapılan ve DEHB tedavisinde etkinliği kabul edilen bir ilaç olmasına rağmen, etkisinin kısa sürmesi ve bölünmüş dozlarda uygulanması nedeniyle kullanım zorlukları ortaya çıkmaktadır (173). Bölünmüş doz uygulamasında ikinci dozun okulda verilmesi gerekebilmekte ve tedaviye uyum aksayabilmektedir. Bu nedenle uzun etkili, yavaş salınımlı bir metilfenidat preparatı olan OROS (oral osmotic release system)-metilfenidat (Concerta^R), ozmotik basıncı kullanarak gün içinde kontrollü bir hızda metilfenidat salınımı sağlayan farmakokinetik profile sahiptir (174). Son tedavi algoritmaları gözden geçirildiğinde -klinik deneyimlerimizle de uyumlu olarak- DEHB tedavisinde OROS-metilfenidatın ilk seçenek olarak önerildiği dikkat çekmektedir (175,176).

Metilfenidat Tedavisi ve İştah Azalması: İştah azalması, DEHB tedavisinde metilfenidat kullanımına bağlı yaygın gözlenen yan etkilerdendir (8,10,12-14). Diğer yan etkilerde olduğu gibi iştah azalmasının da doza bağlı olarak arttığı kabul edilmektedir (15). Literatür incelendiğinde OROS-metilfenidat tedavisi ile ilişkili iştah azalması sıklığının %10-25 arasında olduğu bildirilmektedir (8,10,12). Bununla birlikte Yıldız ve arkadaşlarının çalışmasında (2010), OROS-metilfenidat kullanımına bağlı iştah azalmasının % 57 gibi yüksek bir oranda görüldüğü saptanmıştır (177).

Son yıllarda OROS-metilfenidatın etkinlik ve yan etki profillerinin incelendiği çok sayıda çalışma yapılmıştır (178). Steele ve ark.'nın çalışmasında (2006), OROS-metilfenidat ve kısa etkili metilfenidatın sekiz haftalık etki ve yan etkileri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada iki ilacın da yan etki profillerinin benzer olduğu ve en sık gözlenen yan etkinin iştah azalması olduğu (OROS-metilfenidat %24, kısa etkili metilfenidat %32) bildirilmiştir. Baş ağrısı (%14, %12) ve uykusuzluk (%12, %10) da diğer sık görülen yan etkilerdendir. Ayrıca DEHB'nin 18 belirti sayısında ve şiddetindeki azalma OROS-metilfenidat tedavisinde anlamlı olarak üstün bulunmuştur (8). McGough ve ark. (2006) ise, 171 ergende OROS-metilfenidatın etkinliğini araştırmış olup, en sık bildirilen yan etkilerin baş ağrısı (%12), iştahsızlık (%8), uykusuzluk (%4) ve kilo kaybı (%2.3) olduğunu saptamışlardır (10). Ülkemizde son dönemde gerçekleştirilen bir çalışmada, 7-14 yaş arası 83 çocuk ve ergende OROS-metilfenidat ile kısa etkili metilfenidat tedavisi karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada OROS-metilfenidatın etkin ve güvenilir bir ajan olduğu, her iki tedaviye bağlı en sık bildirilen yan etkinin iştahsızlık (OROS-metilfenidat %57.4, kısa etkili metilfenidat %41.7) olduğu, kilo alamama ve kilo kaybı bildirilme sıklığının OROS-metilfenidat kullananlarda anlamlı olarak daha yüksek düzeyde saptandığı, ayrıca kilo kaybı yan etkisinin OROS-metilfenidat dozuyla ilişkili olduğu bulunmuştur (177).

Metilfenidat Tedavisinin Büyüme-Gelişme Üzerine Etkileri: Metilfenidat başta olmak üzere stimulan ajanlar tarafından indüklenen iştahın baskılanmasına sekonder olarak gelişen "Büyüme geriliği", uzun süredir hem klinisyenlerde hem de

aile bireylerinde endişeye yol açmaktadır. Yapılan çalışmalarda, bu yan etkinin tedaviye devam edildiğinde, zamanla azaldığını ve metilfenidat ya da amfetamin açısından veya bu ajanların kısa ve uzun etkili formulasyonları için farklılık göstermediğini bildirmişlerdir (179). Bu ajanların büyüme-gelişme üzerine olumsuz etkileri olabileceği bildirilse de, henüz net bir konsensus oluşmamıştır (180). Metilfenidatın, büyüme-gelişme üzerine etkisi araştırılmıştır. Bazı çalışmalarda, yaş ile birlikte boy uzunluğu ve kiloda beklenen ivmelenmenin hafif düzeyde baskılandığı gösterilmiştir (181-190). Bununla birlikte boy uzunluğu ve vücut ağırlığı üzerine anlamlı etkisinin gösterilmediği çalışmalar da bulunmaktadır (191-194). Stimulanların vücut ağırlığı üzerine olumsuz etkilerinin -boy uzunluğu üzerine olandan- daha fazla olduğu belirtilmektedir. Bazı çalışmalar bu etkinin tedavi ile değil, DEHB'nin kendisi ile ilişkili olduğunu, "büyüme" (growth) sisteminde disregülasyon sonucu geliştiğini ve geç adölesan-erken erişkinlik döneminde beklenen nihai boy uzunluğunun etkilenmeyeceğini vurgulamaktadır (192,195). Amerikan Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Akademisi (AACAP); metilfenidat tedavisine başlarken, tedavinin 1. haftasında, tedavinin 4. haftasında ve her doz artımı durumunda hem boy uzunluğu hem de vücut ağırlığının ölçülmesini önermektedir (196).

Stimulanların büyümeyi baskılayıcı etkisinin doz ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Boy ve kilo üzerine anlamlı etkisi nedeniyle, metilfenidatın 1.5 mg/kg/gün dozlarını aşmayacak şekilde kullanımı önerilmektedir (197,198). Bu yan etki çocuklarda ergenlerden daha fazla gözlenmektedir. Okul öncesi yaş grubunun, stimulanların büyüme üzerine etkileri açısından özellikle riskli oldukları söylenebilir. Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü (NIMH)'nün DEHB'li okul öncesi çocuklarda yaptığı çalışmada, metilfenidat ile tedavi edilen 3-5 yaş gurubu çocukların boy uzama hızı beklenenden %20.3 (1.38 cm/yıl), kilo alımı ise %55.2 (-1.32 kg/yıl) daha az ölçüldüğü tespit edilmiştir (187).

Stimulanların bu etkisinin altında yatan mekanizmalar henüz net olarak bilinmese de, ilaçların merkezi sinir sistemindeki etkileriyle iştahı azaltmasının yanı sıra büyüme hormonunu baskılayabildiği, hepatik doku kaynaklı büyüme faktörleri

üzerine etki ettiği ya da direkt olarak kıkırdak dokunun gelişimini engelleyebildiği şeklinde olası mekanizmalar tanımlanmıştır (195). Bununla birlikte hastalarda “büyüme” (growth) sisteminde reseptör disregülasyonu olduğu ve zaman içerisinde reseptör düzeyinde meydana gelen değişiklikler sayesinde bu yan etkiye tolerans geliştiği ve stimulan tedavi sonlandırıldıktan sonra büyüme-gelişmede kompensatuar bir hızlanma meydana geldiği bildirilmektedir (195). Stimulan tedavi ile büyüme-gelişmede baskılanma ilişkisinin araştırıldığı ilk çalışmada yaz ayları boyunca ‘ilaç tatili’ uygulanan hastaların, ilaç tatili uygulanmayanlara göre iki kat fazla kilo aldıkları gösterilmiştir (199). Klein ve ark.’nın çalışmasında da metilfenidat tedavisi kesildikten sonra bu “Rebound” etki gösterilmiş olup, bu durum büyüme üzerine hastalığın (DEHB) etkisinden bağımsız olarak, ilaç tedavisinin büyüme-gelişmeyi yavaşlattığı şeklinde yorumlanmıştır (200). Stimulan tedaviye bağlı olarak kilo alımının baskılanmasında üç mekanizma tanımlanmıştır; besin alımının (iştahın) baskılanması, artmış aktivite (aşırı hareketlilik) ve metabolik etkinlikte değişiklikler (artmış yağ dokusu yıkımı vb.). Bu mekanizmalar medikasyonun doğrudan etkisi de olabileceği gibi, nöroendokrin sistemde yol açtığı değişikliklere sekonder de gerçekleşebilir (195). Ayrıca büyüme hızındaki yavaşlamanın, DEHB ile ilgili gelişimsel bir durum olarak değerlendirilebileceği de bildirilmiştir (196).

Stimulanların dopaminerjik ve noradrenerjik sistem üzerinden gerçekleşen etkileri hipotalamik-hipofizer sistemle ilişkili olsa da, çalışmalarda stimulanların büyüme hormonu (BH) düzeylerinde değişikliğe yol açtığı, böylece büyüme ve gelişmenin baskılandığı gösterilememiştir. Nöroendokrin çalışmalarda, stimulan tedavi uyarımı ile artmış BH yanıtı bildirilmektedir (201-206). Farmakolojik uyarım ile elde edilen yanıtlar, sağlam bir hipotalamaus-hipofizer sistemin kanıtı olup olmadığı bilinmemektedir. Stimulan tedavi alanlarda yapılan, BH yanıtını değerlendiren farmakolojik uyarım çalışmalarında çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır. Aarskog ve ark. (202) ile Hunt ve ark. (207) azalmış BH yanıtı bildirmişlerdir. Ancak Schultz ve ark. (208), Greenhill ve ark. (205), Shaywitz ve ark. (203) BH yanıtında farklılık bulmazken; Garfinkel ve ark. (201), Weizman ve ark. (206) stimulan tedavi sonrasında artmış BH yanıtı tespit etmişlerdir. BH salınımının provakasyonu dışında 24 saatlik BH ölçümü ya da uyku ile ilişkili BH salınımı da

diğer değerlendirme yöntemleridir. Bu konuda yapılan üç çalışmada, uzun süre stimulan tedavinin 24 saatlik veya uyku ilişkili BH salınımını etkilemediği bulunmuştur. Bu çalışmalardan ikisinde herhangi bir değişiklik saptanmazken (205), (208); diğer çalışmada 1 yıl ve daha uzun stimulan kullanımının uyku ilişkili BH salınımında hafif düzeyde artış oluşturduğu belirlenmiştir (209).

Büyüme hormonu, karaciğerden somatomedin-C (insülin benzeri büyüme faktörü I, IGF-I) üretimini uyarmakta, böylece kemikte kırkırdak dokunun gelişimini sağlamaktadır. Büyüme hormonu kırkırdak doku üzerine doğrudan etki gösterebilse de, IGF-I seviyeleri tek başına BH'unun yeterli üretilip üretilmediğini yansıtmaktadır (210). Normal IGF-I seviyesi durumunda BH yetersizliğinin dışlanabileceği kabul edilebilir (210). İki çalışmada uzun süreli stimulan kullanımının somatomedin düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir (208,211). Kilgore ve ark., metilfenidat, metamfetamin ve pemolinin kırkırdak doku içerisine sülfat girişini inhibe ettiğini ve olası mekanizma olarak stimulanların kırkırdak dokunun metabolizmasını etkileyerek büyümeyi baskıladıklarını bildirmişlerdir (212). Yetersiz beslenmenin, normal BH düzeylerine rağmen düşük IGF-I seviyelerine yol açabildiği bilinmektedir (213).

Stimulanların büyümeyi geciktirici etkileri nedeniyle, hastaların boy uzaması, kilo alımı ve iştah düzeyini takip edebilmek için, ilaç tedavisi alan çocuk ve ergen için en az altı ay boyunca "Büyüme çizelgesi" kullanması önerilir (214). Tedavi esnasında meydana gelebilecek olası büyüme gecikmesi durumunda çeşitli stratejiler geliştirilebilir. İlaç dozunun alındığı saatler düzenlenir (ilk dozun kahvaltıdan sonra alınması gibi). Akşam geç saatlerde ek bir ara öğün önerilebilir. Yüksek kalorili, besleyici aparatif gıdaların tüketilmesi özendirilebilir. Bu klinik önerilerin büyümedeki olumsuz etkilenmeyi önlemesi beklense de, bu konuda yapılan herhangi bir çalışma henüz mevcut değildir. "İlaç tatili" uygulaması ile tedaviye verilen aranın, tedaviye bağlı büyümede gözlenen yavaşlamayı geri döndürdüğü ve çocukların beklenen büyüme eğrilerini yakaladıkları bildirilmiştir (180,215). Fakat ilaç tatilinin DEHB semptomlarının yeniden alevlenmesine yol açarak çocuk ve aile için sorun oluşturabileceği bilinmektedir. İlaç tatili durumunda DEHB semptomlarının alevlenme riski nedeniyle, ilaç dozu azaltılabilir ya da stimulan ajan

başka bir ilaçla değiştirilebilir. Bu karar klinik gözlem ile bireysel faktörler değerlendirilerek verilmelidir. Büyümenin gecikmesi ile ilgili ciddi durumlarda ise hastanın pediatrik endokrinoloji uzmanına yönlendirilmesi önerilmektedir. Bunun için bazı kriterler tanımlanmıştır: 1) boy uzunluğu, anne-babanın boy ortalamasının 1.5 SDS altında ise, 2) boy uzunluğu, toplum ortalaması+1 yıl değerinin 2 SDS altında ise, 3) boy uzama hızı ortalamanın 1 SD altında ise, 4) boy uzunluğu yıllık 0.5 SD üzerinde azalıyorsa, 5) yıllık boy uzama hızı ortalamanın 2 SDS altında ise ya da iki yıllık boy uzama hızı ortalamanın 1.5 SDS altında ise (216).

Boy uzamasının baskılandığını bildiren çalışmalar, ilaç tedavisi ile boy uzamasında yetersizlik arasında nedensel bir ilişki olduğunu göstermektedir. Stimulan tedavi alan DEHB'li çocuklarda büyümenin incelendiği 25 çalışmanın 15'inde, boy uzamasında -tedavinin başında- baskılanma bildirilmiştir. Metilfenidat ile gerçekleştirilen 18 çalışmanın 9'u tedavinin başlangıcında boy uzama hızında azalma tanımlamışlardır (185,186,199,217-222). Dekstroamfetamin ile yapılan 5 çalışmanın 4'ünde aynı şekilde tedavinin başlangıcında boy uzama hızında azalma bildirirken, tek bir çalışmada (223) bu farklılık gözlenmemiştir. Pemolin ile gerçekleştirilen iki çalışmada da tedavinin başlangıcında boy uzama hızında azalma saptanmıştır (211,224).

Lisska ve ark., metilfenidat tedavisi alan 84 DEHB'li hastayı (5-17 yaş), tedavi almayan biyolojik kardeşleriyle karşılaştırdıkları çalışmalarında, ikinci yılın sonunda tedavi grubuyla kontrol grubu arasında boy standart deviasyon skorları (SDS) ortalamaları açısından anlamlı farklılık bildirmişlerdir. Tedavi alan grupta hem erkek hem de kız hastalar, tedavi almayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ortalama 3-4 cm kısa olarak gözlenmiştir. Bu çalışmada metilfenidatın büyüme üzerine etkisinin 10-80 mg/gün gibi geniş bir doz aralığında olduğu değerlendirilmiştir (188). Bu sonuç, metilfenidat tedavisinin DEHB'li çocuklarda görülen büyüme geriliğine DEHB tanısından daha anlamlı katkısı olduğunu vurgulamaktadır.

Poulton ve Cowell, stimulan (metilfenidat veya dekstroamfetamin) tedaviye başlayan çocuklarda zaman içerisinde boy, kilo ve boy artış hızındaki değişiklikleri değerlendirdikleri çalışmalarında (44 erkek, 7 kız), tedavinin ilk 30 ayı boyunca boy değişim hızının belirgin derecede etkilenmeye devam ettiği ($p<0.01$), ilk 6 ayda etkilenmenin en düşük seviyede olduğu, tedavinin 6-30. aylar arasında hem boy, hem kilo standart deviasyon skorlarında anlamlı azalma ile ilişkili olduğu, tedavinin 30. ayından sonraki kilo standart deviasyon skorları değişimi boya oranla 2.4 kat fazla olduğunu bildirmişlerdir (215). Biederman ve ark., DEHB tanısı olmayan 116 sağlıklı kız ve DEHB tanılı 124 kız hastadan oluşan iki grupta stimulan tedavinin pubertal gelişim üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmalarında, DEHB tanılı kızlarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yaşa göre boy, yaşa göre kilo ve boya göre kilo değerlerinde farklılık bildirmemişlerdir. DEHB'li grupta büyüme ile ilgili değerlerde herhangi bir gerilik saptanmamıştır. Bu veriler, büyüme geriliğinin DEHB'in kendisi veya tedavisiyle ilişki olmadığı şeklinde yorumlanmaktadır (194). Spencer ve ark, DEHB'li çocuklarda stimulan tedavi ile birlikte büyümenin 'geçici' olarak yavaşladığını, bu çocukların puberte öncesinde yaşitlarından daha kısa olabileceklerini, ancak ergenlikle birlikte yaşitlarını yakalayacaklarını belirtmişlerdir (195). MTA (Multimodal Treatment Study) çalışmasında, 14 ay boyunca stimulan tedavi aldıktan sonra tedavi sonlandırılan DEHB'li hastalar ($n=106$), tedavisine 24. ay tamamlanana kadar devam edilen hastalardan ($n=122$) 1 cm daha uzun ve 1 kg daha ağır oldukları bildirilmiştir (225). Mounnoi ve Maipang (2011), DEHB'li hastalarda (96 vaka; ort. 8.62 ± 1.70 yaş) kısa etkili metilfenidatın ($0.41-0.49$ mg/kg/gün) büyüme üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, ilk ölçümleri tedavinin 6. ayında, sonraki ölçümleri ise 1. yıl sonundan itibaren her yıl (1-7 yıl) tekrarlamışlardır. Bu çalışmada kilo üzerine herhangi bir zamandaki ölçümlerde tedavinin etkisi gösterilmemiş, ancak boy uzunluğu üzerine 6. aydaki ölçümler tedavinin olumsuz etkisini göstermiştir. Bununla birlikte 6. aydan sonraki tedaviler de boy uzunluğunu etkilememiştir. Bu araştırmada, uzun süreli metilfenidat tedavisinin boy uzunluğunu sadece ilk altı ayda minimal etkileyebildiği, beklenen büyümenin adölesan dönemde yakalanabildiği bildirilmiştir (226).

Yukarıdaki veriler ışığında DEHB tanısı konularak stimulan tedavi başlanan çocuk ve ergenlerde, tedavinin büyüme üzerine olan etkileri ile ilgili farklı görüşler öne sürülmektedir. Stimulan tedavinin hastanın ulaşacağı nihai boy üzerine olan etkisini araştırmak için uzun süreli takip çalışmalarına ihtiyaç vardır. Stimulan tedavi alan çocukların düzenli olarak büyüme geriliği yönünden izlenmesi gerekir. Stimulan tedavi alan tüm çocukların büyüme verileri yakından takip edilmelidir.

OROS-metilfenidat kullanımına bağlı olarak gözlenen iştah azalması ve bununla ilişkili kilo kaybı ya da beklenen kilo alımının durmasının altında yatan patofizyolojik mekanizmalar henüz bilinmemektedir. Konu ile ilgili literatür gözden geçirildiğinde, OROS-metilfenidat kullanımının iştah ve iştahın düzenlenmesi ile ilgili biyomoleküller üzerine etkisinin daha önce hiç araştırılmadığı, bununla birlikte kısa etkili metilfenidat ile yapılmış tek bir çalışma olduğu dikkat çekmektedir. İşeri ve arkadaşlarının çalışmasında (2007), DEHB’li çocuklarda kısa etkili metilfenidat tedavisinin iştah ve leptin düzeyleri üzerine etkisi incelenmiştir. Bu çalışmada bir ay boyunca aynı dozda (0.6 mg/kg/gün) verilen kısa etkili metilfenidat tedavisine bağlı ortaya çıkan tüm yan etkilerin “hafif” (*mild*, tolere edilebilir ve tedavide değişikliğe gereksinim duyulmayacak) düzeyde olduğu, iştah azalmasının %15 sıklıkta bildirildiği, tedavinin iştah ve leptin düzeyleri üzerine anlamlı bir etkisinin gösterilmediği bildirilmiştir (227). Ayrıca bu çalışmada DEHB’li çocuk ve ergenlerin kısa etkili metilfenidat tedavisi öncesindeki leptin düzeyleri, sağlıklı kontrol grubunun leptin düzeyleri ile de karşılaştırılmış olup, istatistiksel düzeyde anlamlı bir farklılığın saptanmadığı belirtilmiştir (227).

2.9.1.1.2. Amfetamin

Amfetaminler ilk kez 1887 yılında keşfedilmiş olan, fenilizopropilamin yapısına sahip non-katekolamin, sempatomimetik aminlerdir. Merkezi sinir sisteminde kortikal, striatal ve limbik bölgelerde özellikle dopaminerjik, noradrenerjik sinir uçlarından dopamin ve noradrenalin salıverilmesini arttırarak ve bu nörotransmitterlerin geri alımını inhibe ederek etki gösterir. Amfetamin türevleri

3 yaşından büyük çocuklarda onay almış olmakla birlikte ülkemizde bulunmamaktadır (58).

Amfetaminlerin bilişsel işlevleri uyanık tutucu etkilerinin düzeneği tam olarak bilinmemekle birlikte, bu uyarıcıların nukleus akumbenste dopamin düzeyi artışına neden oldukları izlenmektedir. Bunların bir yandan bu alandan çıkan kortikopedal kolinerjik sinir projeksiyonlarıyla korteksteki asetilkolin düzeyini arttırarak, bir yandan da çıkan retiküler aktive edici sistem düzeyinde nörotaransmitter artışına neden olarak kişinin dikkatini arttırdıkları düşünülmektedir. Amfetaminlerin, dopamin-2 (D2) reseptörlerini uyararak, striatum bölgesindeki GABA-erjik nörotaransmisyonu azaltmalarıyla psikostimulan etkileri arasında bağlantı kurulmaktadır. Amfetaminlerin hiperaktiviteyi düzeltme etkilerinin, tedavi edici dozlarda alındıklarında sinaptik aralıktaki dopamini arttırırken, sinir uyarımı ile salınan sinaptik dopamin düzeyini azaltmaları sonucu ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. Bu düzenekle uyarının şiddetinin göreceli olarak azalması, psikomotor aktiviteyi sağlayan postsinaptik dopamin reseptörlerinin aktivitesinin de azalmasına neden olarak hiperaktiviteyi düzeltebilmektedir (228).

2.9.1.2. Atomoksetin

DEHB tedavisi için FDA onaylı tek stimulan dışı ajan olan atomoksetin (Strattera^R), güçlü bir NA geri alım inhibitörüdür. Stimulan grubu ilaçlar sıklıkla ilk seçenek ajanlar olarak kullanılmasına karşın, atomoksetin de ilk sıra ilaçlar arasında yer alabilir. Özellikle de aktif madde kullanımı, anksiyete bozukluğu ya da tik bozukluğu varlığında ilk tedavi seçeneği olarak düşünülebilir (229).

Atomoksetin, NA taşıyıcısına seçici olarak bağlanarak, prefrontal kortekste NA ve DA miktarlarını yaygın olarak arttırır. Subkortikal alanda ise NA düzeyini arttırırken, DA düzeyini etkilemez. NA düzeyinde yol açtığı artış, DEHB ile birlikte bulunan olası depresif bozukluklar ve anksiyete için de tedavi edici olmaktadır (228).

Atomoksetin 10, 18, 25, 40 ve 60 mg'lık formlar şeklinde piyasada bulunmaktadır. 70 kg altındaki çocuklarda 0.5 mg/kg/gün dozda tedaviye başlanıp, üç gün içinde etkin doz olan 1.2 mg/kg/gün'e çıkılır. Maksimum günlük doz 1.4

mg/kg ya da 100 mg/gün'dür. 70 kg üzerindeki çocuklarda ise 40 mg/gün ile tedaviye başlanır ve üç gün içerisinde 80 mg/gün'e çıkılır (228). Atomoksetinin günde tek doz şeklinde kullanımı etkinlik için yeterli olmaktadır (230).

Atomoksetin genelde sağlıklı çocuk ve ergenlerde iyi tolere edilen ve hafif yan etkilere sahip bir ilaçtır. Atomoksetinin çocuklarda en sık görülen yan etkileri; iştah azalması, baş dönmesi, dispepsi, yorgunluk, duygudurumunda dalgalanma, bulantı ve kusmadır. 6-7 yaşlarında 280 çocuk ve 8-12 yaşları arasında 860 çocukla yapılan bir çalışmada, yaşça daha küçük çocuklarda karın ağrısı, iştahta azalma, kusma ve somnolans plaseboya göre daha fazla bulunurken, daha büyük yaş grubunda anlamlı olarak fazla görülen yan etkiler ise; iştahta azalma, somnolans, irritabilite ve halsizlik olarak saptanmıştır (231).

2.9.1.3. Trisiklik Antidepresanlar

DEHB tedavisinde ilk basamakları oluşturan stimulan ve atomoksetinden sonra tercih edilen ajanlardır. Presinaptik hücrede NA ve serotonin geri alımını inhibe ederek etki gösterirler. DEHB tedavisinde en sık kullanılan trisiklik antidepresanlar imipramin ve desipramindir. Fakat ülkemizde desipramin bulunmadığından, klinisyenlerce DEHB tedavisinde en sık tercih edilen trisiklik antidepresan imipramindir.

Trisiklik antidepresanların birçok yan etkisi bulunmakta olup, bunlar içinde en dikkatli olunması gerekenler kardiyolojik yan etkileridir. Kinidin benzeri etkileri ile QTc uzaması ve kalp bloğuna neden olabilen ajanlardır. Bu nedenle tedavi öncesi dönemde ve izlemde EKG ölçümü yapılması önerilir. Desipramin kullanan çocuklarda bildirilen ani ölüm olguları bulunmaktadır. Trisiklik antidepresanların en sık izlenen yan etkileri sedasyon, yorgunluk, ağız kuruluğu, konstipasyon, bulanık görme, kilo alımı, kan basıncı değişiklikleri ve tremor olarak bildirilmektedir (58).

2.9.1.4. Bupropion

Trisiklik olmayan bir antidepresan olan bupropion noradrenerjik, kolinerjik ve dolaylı olarak dopaminerjik etkiye sahip bir ajandır. Ülkemizde tek endikasyonunu 150 mg'lik formuyla (Zyban^R) nikotin bağımlılığında almıştır. Yan etkileri; huzursuzluk, uykusuzluk, dermatit, prurit (kaşıntı), ödem, gastrointestinal belirtiler, ajitasyon, epilepsi eşliğinin düşmesi, mevcut tik bozukluğunun alevlenmesi şeklinde sıralanmaktadır (58).

2.9.1.5. Modafinil

Uyanıklık arttırıcı bir ajan olan modafinil, merkezi sinir sisteminde dopaminerjik olmayan yollarla frontal korteks aktivasyonu yapar. Yan etkisi az olan ve genellikle iyi tolere edilen modafinilin en sık izlenen yan etkileri baş ağrısı ve bulantıdır. Diğer yan etkileri ise; sinirlilik, uykusuzluk, öfori, ajitasyon, anksiyete, iştahsızlık, ishal, ağız kuruluğu, diskinezi ve nadiren işitsel halüsinasyonlar ve paranoid hezeyanlarla seyreden geçici psikotik ataklardır (228).

2.9.1.6. Adrenerjik Agonistler

DEHB'de kullanılan alfa-2 adrenerjik agonistler olan klonidin ve guanfasin, stimulanlara yanıt alınamayan ya da yan etki gelişen ve kronik tik bozukluğu olan olgularda tercih edilebilecek ajanlardır. Bununla birlikte her iki ajan da henüz ülkemizde bulunmamaktadır (168).

Klonidin ve guanfasin klinik olarak aşırı hareketliliğin, impulsivite ve agresyonun ön planda olduğu erken başlangıçlı olgularda ya da eşlik eden karşı gelme ve davranım bozukluğunun olduğu olgularda oldukça etkilidir. Klonidin antihipertansif bir ilaçtır, bu nedenle en önemli yan etkisi, klinik açıdan genellikle önemli olmayan ortostatik hipotansiyondur. Bunun dışında ilacın okul saatlerinde kullanımını sınırlandırabilecek düzeyde sedasyon izlenebilir. Guanfasin kullanımında sedasyon ve ortostatik hipotansiyon daha az görülmektedir. Diğer yan etkileri; baş ağrısı, canlı düşler ve uyku bölünmesi, gastrointestinal belirtiler ve ağız kuruluğudur (232).

2.9.1.7. Antipsikotikler

Haloperidol, risperidon, aripirazol gibi eski ve yeni nesil antipsikotikler DEHB’de zaman zaman kullanılmaktadır. DEHB ile birlikte belirgin davranış bozukluğu olan çocuklarda risperidon en sık kullanılan ve en fazla bilgi birikimine sahip olunan yeni nesil antipsikotiktir (233). Antipsikotiklerin özellikle aşırı hareketlilik, dürtüsellik, engellenme eşiğinin düşüklüğü gibi DEHB belirtilerinde ve öfke patlamalarında etkin olduğu belirtilmektedir. Ancak bu ilaç grubunun tedavi etkinliğinin stimulan ajanlardan daha düşük olduğu bilinmektedir (122). Ayrıca antipsikotiklerin DEHB’de onaylanmamış olmaları ve çocukların ekstrapiramidal belirtilere, sedasyon, kilo alımı ve prolaktin artışı gibi yan etkilere daha duyarlı olmaları nedeniyle bu ajanlar DEHB tedavisinde birinci seçenek ilaçlar olarak tercih edilmemektedir (169).

2.9.2. İlaç Dışı Tedaviler

2.9.2.1. Psikoeğitim

Hasta ve ailesini DEHB ile ilgili ayrıntılı olarak bilgilendirmek, tedavinin ilk basamağını oluşturur. DEHB olan çocuk ve ergenler çoğunlukla aile için önemli sorunlar doğurur. Bozuklukla ilişkili belirtiler anne-baba, çocuk ve kardeş ilişkileri üzerinde olumsuz etkiye sahiptir. Anne-babalar yüksek düzeyde stres altındadır ve özellikle DEHB’li çocukların anneleri depresif bozukluklar açısından risk taşımaktadır. DEHB olan çocukların aile eğitim programlarında; ebeveynlerin anne-babalık becerilerinin arttırılması, stresin azaltılması, aile ilişkilerinin düzeltilmesi ve bozukluğun hem birincil hem de ikincil belirtilerinin azaltılması amaçlanır (234). Anne-baba eğitiminin başarısı; çocuğun küçük yaşta olması, davranış sorunlarının süregen hale gelmemiş olması, tedavi programının ilaç tedavisi ile uygulanması ve anne-babanın ilgili olmasıyla artmaktadır (235).

2.9.2.2. Aile Terapisi

Aile bireyleri arasındaki iletişim becerilerini arttırmaya ve karşılıklı destekleri geliştirmeye yönelik kullanılan aile terapisi yöntemleri, DEHB'nin getirdiği sıkıntılarla başa çıkmada yardımcı bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Anne-babaların bozukluğun doğası konusunda eğitilmesi yanında çoğunlukla yaşanan suçluluk duyguları, hayal kırıklıkları, engellenmeleri ile başa çıkmaları konusunda çalışılması önem taşımaktadır (235).

2.9.2.3. Psikoterapötik Yaklaşım

Çocuk ve ergenlerde DEHB tedavisinde en sık kullanılan psikoterapötik yaklaşım davranışçı tedavilerdir. Davranışçı tedaviler; ödül ve cezaların kullanılması, görev üzerinde harcanan süreyi ve ders başarısını arttırmaya yönelik düzenlemeler ve aşırı hareketliliğe yönelik uygulamaları içermekte olup, bozukluğun belirtilerinin denetlenmesinde oldukça etkili olmaktadır. Bilişsel-davranışçı yaklaşımlar; kendi kendine yönerge verme, bilişsel model alma, kendini gözleme, kişiler arası sorun çözme ve kendini denetleme becerilerinin gelişimine yardımcı olmaktadır. Bu yöntemler tek başına tamamen etkili olmamakla birlikte, benlik saygısını arttırmada, anne-baba ve öğretmenlerin düşünce ve algılarını değiştirmede yardımcı yöntemler olarak kabul görmektedir (234).

2.9.2.4. Okula Yönelik Düzenlemeler

DEHB olan çocuk ve ergenlerin büyük bir kısmı okulla ilişkili sorunlar yaşadığından, okul uyumunu arttırmaya yönelik bazı düzenlemelerin yapılmasının yararı bilinmektedir. Bunlar arasında;

- Çocuğun dikkati çabuk dağıldığından ön sırada oturtulması ya da cam kenarına oturtulmaması gibi sınıfa yönelik düzenlemelerin yapılması,
- Hareketliliği arttığı zamanlarda kısa aralar verilmesi,
- Sorun ortaya çıkmadan önce tedbir alınması,
- Öğretmenler arası işbirliği ve bilgi aktarımının sağlanması,

- Çocuğun etiketlenmesine izin verilmemesi ve özgüvenin arttırılmasına yardımcı olunması,
- Sınıf içerisinde ödül sisteminin uygulanması,
- DEHB'li çocuğa sorumluluk verilmesi ve çocuğun arkadaş ilişkilerini iyileştirmesine yardımcı olunması yer alır (235).

2.10. GİDİŞ VE SONLANIM

DEHB gidişi ile ilgili izlem çalışmalarında 3 tür gidişten söz edilmektedir;

- i. Olguların %30'unu oluşturan, genç erişkinlikte belirtilerin kaybolduğu grup "*developmental delay*",
- ii. %40'ını oluşturan, belirtilerin çeşitli duygusal ve sosyal güçlüklerle erişkinlik döneminde de devam ettiği grup "*continual display*" ve
- iii. %30'unu oluşturan, DEHB belirtilerinin yanı sıra alkolizm, madde kullanımı ve antisosyal kişilik bozukluğu gibi psikopatolojilerin de olduğu grup "*developmental decay*" olarak tanımlanmıştır.

DEHB'nda kötü gidişin en güçlü belirleyicisi çocukluk döneminde DEHB'ye eşlik eden DB'nun olmasıdır. Bozukluğun süreğenliğinde, aile içi güçlükler ve eşhastalanımın belirleyici olduğu ileri sürülmüştür (122).

İzlem çalışmaları DEHB olan çocukların %70-85'inde bozukluğun ergenlik döneminde ve %5-66'sında erişkinlik döneminde sürdüğünü göstermektedir (236). Olguların %90'ında akademik başarısızlık gözlenebileceği, %30-40'ının eğitimlerini yarıda bıraktıkları bildirilmektedir. Genç erişkinlik dönemine geldiklerinde akademik başarıları, yıllık gelirleri, yüksek öğrenime girebilme ve bitirebilme oranları da kontrollere göre daha düşük saptanmıştır. Daha sık iş değiştirdikleri, işten çıkarılma oranlarının daha yüksek olduğu, sürücülük becerilerinin daha düşük olduğu ve daha fazla kaza yaptıkları bildirilmektedir. Kontrollere oranla cinsel yaşamın daha erken başladığı, daha sık ve fazla eş değiştirdikleri, doğum kontrol yöntemlerini daha az kullandıkları, cinsel yolla bulaşan hastalıklara yakalanma ve erken hamilelik risklerinin arttığı belirtilmektedir (122,237).

2.11. İŞTAH VE BESLENMENİN DÜZENLENMESİ

İştah, santral (öz. hipotalamik çekirdekler; arkuat nükleus (ARC), ventromediyal nükleus (VMN), lateral hipotalamik alan (LHA), dorsomediyal nükleus (DMN), paraventriküler nükleus (PVN)) ve periferik düzeyde (gastrointestinal sistem, yağ dokusu, pankreas başta olmak üzere) çok sayıda organ ve dokunun kontrolünde olup, çeşitli hormonlar (leptin, ghrelin, adiponektin, insülin, kolesistokinin vb.) ve nöromediyatörlerin (nöropeptit Y (NPY), aguti geni ile ilişkili peptit (AgRP), proopiomelanokortin (POMC), kokain-amfetamin düzenleyici transkript (CART)) rol oynadığı kompleks süreçler aracılığıyla düzenlenmektedir (238).

Gastrointestinal Sistem: GİS'de midenin distansiyonu gerilme reseptörlerini ve mekano-reseptörleri aktive eder. Bu reseptörlerin afferentleri vagus siniri ile beyin sapı medullasındaki soliter traktus çekirdeğini uyarır. Böylelikle beyine doyumluk sinyalleri ulaşır ve yeme davranışı baskılanır (239).

Mide kendi başına besinler için sınırlı bir depo görevi yapar. GİS'den salınan ve açlık hissi uyandırdığı bilinen tek uyarı mide mukozasında bulunan ghrelin'dir. Santral veya periferik yolla verilmesi iştahı ve besin alımını artırır. Yemek öncesinde plazma ghrelin düzeyi en yüksek düzeyine ulaşmakta ve yemek sonrası düzey düşerek tekrar artmaya başlamaktadır. Ghrelin bu özelliği ile öğün başlatıcı olmaktadır (240). Kolesistokinin (CCK), glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve peptid YY (3-36) anoreksijenik (doyumluk) özellik taşırlar. CCK gerçek fizyolojik doyumluk mediatörü olarak kabul edilmektedir. Besinin alımından sonra duodenum ve jejunumunun endokrin I hücrelerinden salınır (240).

Merkezi Sinir Sistemi: Besin alımı farklı beyin bölgelerinin hormonal sinyaller aracılığıyla uyarıldığı kompleks süreçlerle düzenlenir. Hipotalamusun mediobazal bölgesinde yer alan arkuat nükleus (ARC), iştah ve beslenmenin moleküler temeli için merkezi öneme sahiptir (241). Arkuat nükleusta iki hücre grubu yer alır ve birbirleriyle ters yönde fonksiyon gösterirler. Bunlardan nöropeptit Y (NPY)/ aguti geni ile ilişkili peptit (AgRP) salgılayan grup iştahı artırıcı (oreksijenik), proopiomelanokortin (POMC)/kokain-amfetamin düzenleyici transkript (CART)

salgılayan grup ise iştahı azaltacak (anoreksijenik) şekilde etki gösterir (Şekil 1). Bu hücreler, üzerlerindeki peptid hormon reseptörleri aracılığı ile leptin ve insülin başta olmak üzere periferik uyarılar tarafından da kontrol edilirler. NPY/AgRP nöronları inhibe edilirken, POMC/CART nöronları uyarılır. Bu karmaşık sistemin her aşamada eksiksiz çalışması iştahın kontrolü için önemlidir (242).

Açlık ve Tokluk Merkezleri: Besinlere karşı iştahın MSS seviyesinde düzenlenmesinde iki hipotalamik alanın rolü iyi tanımlanmıştır. Bu alanlardan biri, mediyal ön beyin bandının pallidohipotalamik liflerle kesiştiği bölgedeki yatak çekirdeğinde yer alan ve “açlık merkezi” olarak tanımlanan lateral hipotalamik alan (LHA), diğeri ise “tokluk merkezi” olarak bilinen ventromediyal nükleus (VMN)’tur (243). LHA’nın uyarılması bilinçli hayvanlarda beslenme davranışını uyandırırken, bu bölgenin harabiyeti anoreksiye yol açar. VMN’nin uyarılması beslenmeyi durdururken, bu bölgedeki lezyonlar ise hiperfajiye ve yeterli besin varlığında obeziteye yol açar. Deney hayvanlarında açlık ve tokluk merkezlerinin beraber tahrip edilmesi anoreksiye yol açtığından, bu durum tokluk merkezinin açlık merkezini baskılayarak işlev gördüğünü kanıtlar. Açlık merkezinin tonik olarak etkin olduğu ve bu etkinliğin besin alımı sonrasında tokluk merkezinin etkinleşmesi ile geçici olarak baskılandığı bildirilmiştir (244,245).

Diğer Alanlar: Beslenmenin ve iştahın basitçe açlık ve tokluk merkezleri tarafından denetlendiğini söylemek zordur. Bu bölgeler dışında paraventriküler nükleus (PVN) ve dorsomediyal nükleus (DMN) da beslenmenin düzenlenmesinde rol oynamaktadırlar. PVN lezyonları sıklıkla aşırı beslenmeye neden olurken, DMN lezyonlarının genellikle yeme davranışını baskıladığı bildirilmektedir (246,247). Hipotalamusun bu alanları hep birlikte beslenme davranışını kontrol eden olayları düzenler. ARC nöronlarının, iştah ve beslenmenin düzenlenmesinden sorumlu olan LHA, VMN, PVN gibi diğer hipotalamik alanlara ve farklı beyin bölgelerine projekte olduğu bildirilmektedir (248). Oreksijenik ve anoreksijenik yolları modüle eden çok sayıda biyomolekül aracılığıyla bu beyin bölgeleri arasında karşılıklı etkileşim söz konusudur.

Hipotalamustan daha yukarıdaki merkezler de iştahın kontrolünde önemli rol oynar. Bu merkezler, hipotalamus ile yakından ilişkili olan amigdala ve serebral korteksi içerir. Özellikle serebral korteksten gelen görme sinyalleri ile koku ve tat sinyalleri iştahın düzenlenmesinde önemli rol oynar. Amigdaladaki lezyonların seviyesine göre iştahı ve beslenmeyi arttırılabileceği de, azaltılabileceği de bildirilmektedir. Amigdalanın iki taraflı harabiyeti durumunda besinin tipi ve kalitesinin algılanamamasına bağlı olarak iştahın farklı bir yönü etkilenir. Bu tablo “*psikiik körlük*” olarak tanımlanmaktadır (249). Ayrıca bazolateral amigdalanın VMN’ye benzer rol üstlenerek doyma merkezi rolü oynadığı ve lezyonlarında hiperfaji görüldüğü bildirilmektedir.

2.11.1. Leptin

2.11.1.1. Yapısı ve Özellikleri

Leptin, insanda 7. kromozomun uzun kolunda (7q31.3) bulunan ob/ob (obezite) geninin bir ürünüdür. Bu ob genin ürününe yunanca zayıf anlamına gelen “*leptos*” kelimesinden geliştirilmiş olan leptin adı verilmiştir (250). Adipozit doku hormonu olup, ilk kez erişkin hayvanlarda primer olarak beyaz yağ dokusu ve kahverengi yağ dokusunda saptanmıştır (251,252). İlk kez Friedman tarafından (1994) yağ dokusundan klonlanmıştır (253). Aynı yıl, Zang farelerde ob genini ve onun insan homoloğunun yapısını tanımlamıştır.

Leptin 167 aminoasitten oluşan ve 16 kDA ağırlığında bir protein olarak sentezlenir. 21 aminoasitlik kısmı adipozitlerden salındıktan sonra ayrılır, geriye 146 aminoasitten oluşan aktif kısmı kalır. Leptinin deri altı yağ dokusu hücrelerinde mRNA miktarı visseral yağ dokusuna göre iki misli fazladır ve yağ hücresinden salgılanması $\beta 3$ adrenerjik reseptörler aracılığı ile olur (254-256). Leptin plazmada serbest olarak veya proteinlere bağlı olarak dolaşır. Leptinin aktivitesinden serbest formun sorumlu olduğu düşünölmektedir. Leptinin dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır ve pulsatil olarak yemeklerden 2-3 saat sonra salgılanır. Diurnal bir ritmi vardır ve sabah erken saatlerde pik yaparken, öğleden sonra en düşük düzeylere

iner (257). Leptin kan seviyeleri kortizolün aksine gece artar, gecenin ortasında (03:00) en yüksek düzeyine ulaşır (250,258). Leptin yaşlanmayla birlikte azalır, bu azalma kadınlarda daha belirgindir ve beden kitle indeksi (BKI) ve diğer endokrin değişikliklerden bağımsızdır (259).

Bilinen leptin reseptörlerinin tümü aynı genin varyantlarıdır. Leptin reseptörü sitokin reseptör ailesi üyesidir ve uyarılmasıyla hücre içi JAK-STAT (Janus protein kinaz-sinyal transdüktörü ve transkripsiyon aktivatörü) sinyalleme sistemi aktive olur. Leptin reseptörleri Lep-Rb (uzun reseptörler) ve Lep-Ra (kısa reseptörler) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Lep-Rb reseptörleri sinyal transdüksiyonu kapasitesine sahiptirler ve en çok hipotalamusta (ARC, VMN, DMN, LHA, PVN) ve amigdala da bulunmalarına rağmen vücudun diğer dokularında da (akciğer, böbrek, karaciğer, iskelet kası, kalp, testis, hematopoetik hücreler, yağ dokusu) daha az miktarlarda saptanmışlardır. Lep-Ra reseptörler ise intrasellüler sinyal için gerekli olan segmentlerin tümünü taşımazlar ve bu nedenle sinyal iletiminde rolleri çok azdır veya yoktur. Lep-Ra reseptörlerinin bulunduğu başlıca dokular ise böbrek, akciğer, plevus koroideus ve beyin kapillerleridir. Beyin kapillerleri ve plevus koroideus'da Lep-Ra reseptörlerinin bol olarak bulunması, leptinin MSS'ye transportunda önemli görevleri olduğunu düşündürmektedir (260,261).

2.11.1.2. İştah ve Beslenme Üzerine Etkileri

Leptin, iştahı azaltarak enerji harcamasını arttıran ve yağ dokusunun saldığı tek afferent uyarıcı hormondur (262,263). Yağ hücreleri sayı ve boyut olarak büyüdükleri zaman ob geni leptin üretip dolaşıma salmaya başlar. Leptin kan beyin bariyerini (KBB) ve kan -BOS bariyerini özel bir taşıyıcı sistemle (kolaylaştırılmış diffüzyonla) aşarak BOS'da belirli bir leptin düzeyi oluşturur (264). Leptinin ana etki mekanizması birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi iştahı artırmak olan NPY'nin ARN'den salınımı ve ekspresyonunu inhibe ederek ve NPY'ye duyarlılığı azaltarak yiyecek alımını kısıtlamaktır (265-267).

Leptin, ARC'de bulunan leptin reseptörlerine bağlanarak iki anoreksijenik nöropeptit olan α -MSH ve CART salgılanmasını artırır (268). Bu iki nöropeptit

PVN'yi uyararak kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH) ve tiroid stimulan hormon serbestleştirici hormon (TRH) salgılanmasını artırır. Böylece ön hipofizden tiroid stimulan hormon (TSH) ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgısındaki artışa bağlı olarak tiroid bezi ve adrenal korteks uyarılır, kana verilen kortizol ve tiroid hormonları organizmada metabolik aktiviteyi arttırarak beslenmeyi baskılar. Ayrıca ARC'deki α -MSH ve CART nöronlarının bir diğer bağlantısı LHA'daki açlık merkezi iledir. Bu iki anoreksijenik peptit açlık merkezini baskılar (243).

Leptin seviyesindeki azalma ise ARC'de yerleşim gösteren iki oreksijenik nöropeptit sistemini uyarır; NPY ve AgRP. Bu iki peptiderjik sistemin de α -MSH ve CART gibi PVN ile bağlantısı vardır. Etkileri ise zıttır. PVN'den CRH ve TRH salgılanmasını baskılayarak bazal metabolizmayı yavaşlatır ve iştahı arttırırlar. NPY ve AgRP nöronlarının LHA'daki açlık merkezi ile olan bağlantıları ise açlık merkezini uyararak iştahı arttırır (243).

ARC'deki leptin azalmasına duyarlı NPY ve AgRP nöronları ile anoreksijenik α -MSH ve CART nöronlarından girdi alan LHA'da melanosit konsantre edici hormon (MCH), Oreksin A ve Oreksin B içeren nöronlar vardır. Bu nöronların serebral korteks ve limbik yapılarla yaygın monosinaptik bağlantısı vardır. Oreksijenik NPY ve AgRP yollarıyla uyarılan MCH, Oreksin A ve Oreksin B içeren nöronların serebral korteks ve başta amigdala olmak üzere limbik yapılara olan monosinaptik projeksiyonları, yeme davranışının kognitif, emosyonel ve motivasyonel bileşenlerinde önemli role sahip olabileceklerini düşündürmektedir (269,270).

2.11.2. Ghrelin

2.11.2.1. Yapısı ve Özellikleri

Ghrelin, Hint-Avrupa dilleri ailesindeki gelişim anlamına gelen "grow" sözcüğünün kökü olan "ghre" ile salgılatma anlamına gelen "relın" sözcükleri birleştirilerek türetilmiştir (271). Wren ve arkadaşları (272) tarafından "*iştah hormonu (appetite hormone)*" olarak da adlandırılan ghrelini, ilk kez 1999 yılında Kojima ve arkadaşları fare midesinde tespit etmişlerdir. Temel olarak mide

fundusunda endokrin fonksiyona sahip X(A) hücreleri tarafından üretilen 28 amino asitlik (aa) lipopeptid yapıda bir hormon olup, büyüme hormonu salgılatıcı reseptör (GHS-R)'ün endojen ligantıdır (271,273). Ghrelinin hormon olarak keşfedilmesinden önce (1996), reseptörü (GHS-R) tanımlanmış ve G protein ailesine ait olduğu saptanmıştır (274). Ghrelin reseptörü 3q26.2'de yer alan geni tarafından kodlanmaktadır. GHS-R 1a ve GHS-R 1b olarak adlandırılan iki izoformu vardır (274). Ghrelin, 336 amino asitten oluşan GHS-R 1a tipi reseptörüne bağlanır.

Dolaşımdaki ghrelinin büyük bir kısmı mideden sentezlenmektedir. Midede, ghrelin içeren hücreler, fundusta pilordan daha yüksek miktarda bulunur (275). Ghrelinin % 30'u ise ince bağırsak, meme (276,277) ve tükürük bezi gibi değişik organlardan kaynaklanmaktadır (277-279). Pankreasın α ve β hücrelerinde diğer hormonların yanı sıra ghrelin de sentezlenmektedir (280). MSS'de ghrelin mRNA ve immunoreaktif peptid düzeyleri çok düşük olmakla birlikte, enerji homeostazisi üzerine etkileri, üretim yerinden bağımsız olup MSS'de hipotalamus düzeyinde ortaya çıkmaktadır (281).

İnsan, rat ve farede, ghrelin geni 5 farklı ekzon (gen parçası)'dan oluşur. Bu 5 ekzonun birleşmesi ile 117 aminoasitten oluşan ve molekül ağırlığı 13 kDa olan ghrelin öncülü (preproghrelin) molekülü şekillenir. Ghrelin bu yapıda 2. ve 3. ekzondan meydana gelir. 23 aminoasitten oluşan 1. ekzon kodlamaya katılmaz ve sonrasında artık kısım olarak ayrılır. Kalan parça artık 94 amino asite sahiptir ve proghrelin olarak isimlendirilir. Proghrelin molekülü de ayrılmaya uğrar ve sonucunda 28 aminoasitten oluşan ghrelin molekülü ile 66 aminoasitten oluşan C-terminal parçası (C-ghrelin) ortaya çıkar. Son hali ortaya çıkan 28 aminoasitlik ghrelinin, 3. aminoasiti olan serine n-oktanil grubu adı verilen sekiz karbonlu bir yağ asidi bağlanarak, büyüme hormonunun da salınımını sağlayan aktif ghrelin formunu meydana getirir. Yang ve ark., ghrelin molekülünün 3. aminoasiti olan serine sekiz karbonlu yağ asidinin bağlanıp açillenmesini ve böylelikle aktiflenmesini sağlayan enzimin "*Ghrelin O-Açıl Transferaz (GOAT)*" olduğunu ve bu enzimin 2000 yılında Hoffman'ın (282) tanımladığı "*Membran-Bağlı O- Açıl Transferazlar (MBOATs)*" enzim ailesine üye olduğunu bildirmişlerdir (283).

Ghrelin bir yağ asidi tarafından aktivitesi değiştirilen tek peptid hormondur. Bu post translasyonel değişimin, ghrelin molekülüne kazandırdığı hidrofobik özelliğiyle beyin dokusuna, özel olarak da hipotalamus ve hipofize geçişine imkan sağlamaktadır. Bu formu “aktif ghrelin” ya da “açıl ghrelin” olarak adlandırılır. Yağ asidi bağlanmamış formu ise “des-açıl ghrelin” olarak isimlendirilir. Açıl grubu taşımayan ghrelin formu olan des-açıl ghrelinin hipotalamik ve hipofizer reseptörlere bağlanamadığının görülmesi, n-oktanil grubunun moleküle kazandırdığı hidrofobik özelliğin, ghrelin’in GHS-R ile bağlanmasında da çok önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir (284).

2.11.2.2. İştah ve Beslenme Üzerine Etkileri

LHA, ARC, VMN, DMN, PVN ve üçüncü ventrikülün ependimal tabakasındaki çekirdekler arası boşlukta ghrelin ekspresyonu yapılmıştır (285). Hipotalamusda eksprese olduğu bölgeler, suprakiazmatik nukleusdan gelen uzantılarla iç içe girer (286). Liflerin bu şekilde karışmasının ghrelinin sirkadiyen ritminden sorumlu olduğu düşünülür. Bununla birlikte beyinde ghrelin miktarının çok az olduğu gösterilmiştir (287).

Ghrelin sistemik olarak güçlü bir oreksijenik (iştah açıcı) hormondur ve oreksijenik etkisi molar bazda NPY’nin etkisine yakındır (288). Ghrelinin iştahı arttırıcı etkilerinin büyüme hormonu üzerine olan etkilerinden bağımsız olduğu ve bunun, leptinin de aracı olduğu MSS’deki özel nöronlar tarafından düzenlendiği düşünülmektedir (289).

Ghrelin iştah üzerine olan etkisini farklı şekillerde gösterebilmektedir (287).

- i. Midede kapillerlere yakın yerleşimli olan oksintik bez mukozasındaki X (A) hücrelerinden sentezlendikten sonra kan dolaşımı ile ARC ve beyin diğer bölümlerine kan-beyin bariyerini aktif transport ile geçerek ilgili nöron grupları aracılığıyla iştahı etkilemektedir.

- ii. Periferal olarak sentezlenen ghrelin, vagal afferent sinir uçlarını uyarmakta, bu da GHS-R ekspresyonuna neden olarak vagal bağlantısı olan nukleus solitarius yoluyla hipotalamusu uyarmaktadır.
- iii. Aynı zamanda ghrelin hipotalamusta lokal olarak sentezlenmekte ve direkt olarak ARC'deki Nöropeptid Y/ Agouti-Related Peptide (NPY/AGRP) ve diğer hücreleri uyarmaktadır (287,290).
- iv. Bunların dışında ghrelin, leptinin anoreksijenik etkisini hipotalamik nöropeptid Y/Y1 reseptör yoluyla antagonize eder (291). Dolayısıyla ghrelin ve leptin arasında, vücuttaki işlevleri açısından metabolik bir antagonizma bulunmaktadır.

Ghrelinin santral sinir sisteminde iştah arttırıcı etkilerini esas olarak bu ikili sistem (NPY/AgRP) üzerinden yaptığı düşünülmektedir (292). İntraventriküler ghrelin uygulamasının ARC'de NPY ve AgRP mRNA düzeylerini arttırdığı, periferal ghrelin uygulanmasının ise hipotalamik nöronları ve gıda alımını stimule ettiği gösterilmiştir (293). Nöropeptid Y ve Y1 reseptör antagonistleri ile birlikte verilen ghrelinin iştahı arttırmaması bu görüşü desteklemektedir. Bununla birlikte NPY'den yoksun farelerde ghrelinin iştah üzerinde düzenleyici etkilerinin devam etmesi, ghrelinin enerji dengeleri üzerine etkilerinin düzenlenmesinde AgRP sisteminin anahtar rol oynadığını düşündürmektedir (294).

2.11.3. Adiponektin

2.11.3.1. Yapısı ve Özellikleri

Adiponektini kodlayan sirküler DNA (sdNA) ilk olarak 1995'de tanımlanmıştır (295). Adiposit genetik materyalinde APM 1 geni ile kodlanır. Beyaz ve kahverengi yağ dokusunda adipositlerce sekrete edilir. Yağ dokusunda en çok bulunan ve genetik olarak kodlanmış proteinlerdendir (296). Glukoz, lipid ve enerji metabolizmasının homeostatik kontrolünde fonksiyon görür. ACRP30 (30 kDA'luk adiposit kompleman ilişkili protein), apM1 (adipositteki en bol gen transkripti), GBP28 (28 kDA'luk jelatin bağlayıcı protein), AdipoQ gibi farklı isimlerle tanımlanır. Dolaşımdaki

konsantrasyonu yüksektir (297). Adiponektinin insan plazma seviyesi 5-10 µg/ml'e kadar ulaşabilir (298). N-terminal kollajen benzeri bir kısım ile C-terminal globüler bir kısımdan oluşmaktadır. Yapısal olarak kompleman faktörü 1q (C1q)'ya benzemektedir. Sekresyonu insülin tarafından stimule edilir. AdipoR1 ve AdipoR2 olarak tanımlanan iki reseptörü klonlanmıştır (299). Fonksiyonel olarak G-proteini ilişkili reseptörlerden farklı olmasına rağmen, G-proteini ilişkili reseptörlerde olduğu gibi yedi transmembran bölge içerirler. AdipoR1 esas olarak iskelet kaslarında, AdipoR2 ise hepatik dokuda üretilmektedir. T-katherin, adiponektinin hekzamerik ve yüksek molekül ağırlıklı alt tipleri için bir reseptör olarak tanımlanmıştır. Bu reseptör adiponektinin metabolik etkilerinde bir koreseptör olarak etki gösterebilir (300).

2.11.3.2. İştah ve Beslenme Üzerine Etkileri

Obez olmayan diabetik farelere adiponektin enjekte edildiğinde, insülin bağımsız olarak glukoz konsantrasyonlarında azalmaya yol açar. Adiponektinin bu insülin duyarlılığını arttırıcı etkisi trigliserit metabolizmasında da düzenleyici rolüne katkı sağlar (301). Adiponektinin yalnızca C-terminal globüler kısmından oluşan gAdiponektin dolaşımında belirlenmiş olup, rekombinant gAdiponektin farelerde kaslarda ve karaciğerde serbest yağ asiti oksidasyonu ile kilo azalmasını indüklemektedir. Adiponektin, lipid oksidasyonu üzerine etkisini CD36, açıl CoA oksidaz, 5'-aktive edici protein ve PPAR γ (peroksizomal proliferasyon aktive edici reseptör) gibi trigliserit metabolizması ile ilgili proteinlerin üretimini veya aktivitesini düzenleyerek göstermektedir (302).

Adiponektin plazma konsantrasyonu vücut kitle indeksi ile negatif koreledir. Vücut ağırlığındaki azalma ile birlikte adiponektin konsantrasyonu artış gösterir. Hiperinsülinemi ve insülin direnci durumları adiponektin konsantrasyonunda azalma ile ilişkilidir. Tip II diabetik hastalarda dolaşımdaki adiponektin seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir. İnsüline duyarlılığı arttırıran anti-diabetik ajanlardan Tiazolidindionlar, insülin direnci bildirilen hastalarda adiponektin düzeylerinde artış sağlar. Aynı

zamanda yüksek adiponektin seviyeleri tip II diabet riskinde azalma ile ilişkilidir (303).

2.11.4. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BKNF)

2.11.4.1. Yapısı ve Özellikleri

Sinir büyüme faktörü (NGF), nörotrofin-3 (NT-3) ve nörotrofin-4/5 (NT-4/5) ile birlikte, sinir sistemi gelişiminde önemli rol oynayan küçük proteinlerden oluşan nörotrofinler ailesinin bir üyesidir (304,305). Periferik ve merkezi sinir sisteminde hücrel proliferasyon, diferensiyasyon gibi yaşamsal fonksiyonlar için önemli olan çok sayıda etkiye sahiptir. Matür nöronlarda sinaptik etkinlik, nörotransmisyon ve nöroplastisitenin düzenlenmesinde anahtar rol oynar (306,307). İnsan BKNF geni 11q13 lokusunda yer alır ve 11 ekzon içerir (308,309). 32kDA ağırlığında BKNF prekürsörü olan pro-BKNF olarak üretilir. İntra veya ekstrasellüler alanda gerçekleşen süreçler aracılığıyla 14 kDA'lık matür protein elde edilir (310).

BKNF işlevsel olarak birbirinden farklı olan iki sınıf reseptör aracılığıyla etki eder; p75 (p75^{NTR}) ve tirozin kinaz reseptörü B (TrkB) (311-313). Pro-BKNF, TNF süper ailesinin bir üyesi olan p75^{NTR} 'e bağlanarak etki gösterir ve nöronal apoptozisi, uzun süreli depresyonu (LTD) uyarır (314-316). Tersine, matür BKNF TrkB reseptörüne bağlanarak nöronal gelişimi ve farklılaşmayı (317,318), hücrel yaşam döngüsünü (319-321), uzun süreli potensiyalizasyon (LTP) ve sinaptik plastisiteyi (322,323) indükler. BKNF bu etkilerini üç farklı hücre içi sinyal yolağı üzerinden gösterir; mitojen aktive edici protein kinaz (MAPK) (324), fosfolipaz C γ (PLC γ) (325) ve fosfoinositol 3-kinaz (PI3K) (326).

2.11.4.2. İştah ve Beslenme Üzerine Etkileri

BKNF'nin besin alımının düzenlenmesindeki rolü genetik olarak modifiye edilen hayvanlarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. BKNF^(+/-) heterozigot farelerde hipotalamik BKNF ekspresyonununun %50 azaldığı ve artmış lokomotor hiperaktivite, agresyon, kronik hiperfaji ve obezite tanımlanmış olup, intraserebrovasküler BKNF

infüzyonunun bu bulgularda düzelme sağladığı bildirilmiştir (327,328). Ayrıca BKNF^(+/-) farelerde hipotalamus, hipokampus ve frontal kortekste serotonerjik nöronlarda anormallik gözleendiği (327), intraserebrovasküler BKNF infüzyonunun doz bağımlı olarak hipotalamik 5-HIAA/serotonin oranını arttırarak şiddetli iştah azalması ve kilo kaybına neden olduğu tanımlanmıştır (329).

BKNF'nin esas olarak ventromediyal hipotalamusta eksprese edildiği ve etkisini bu alanda gösterdiği düşünülmektedir (330). BKNF leptin-POMC sinyal yolağı üzerinden besin alımını azaltmaktadır (331). BKNF'nin ventromediyal hipotalamusta ekspresyonu, MC4R reseptör sinyalleri aracılığıyla düzenlenmektedir. Besinden yoksun bırakılan farelerde azalmış olarak saptanan ventromediyal hipotalamustaki BKNF ekspresyonu, MC3/4R reseptör agonisti olan melanotan II uygulanmasıyla geri dönmektedir (331). Bu bilgilerden yola çıkarak, ventromediyal hipotalamusta BKNF ekspresyonunun MC4R sinyalleri aracılığıyla kontrol edildiği ve BKNF'nin, enerji dengesinin MC4R aracılı kontrolünde önemli bir efektör molekül olduğu söylenebilir (332).

Komori ve ark., intraserebroventriküler leptin uygulanmasının ventromediyal hipotalamusta BKNF mRNA ekspresyonunu arttırdığını göstermişlerdir (333). Leptinin aracılık ettiği BKNF ekspresyonunun net mekanizması halen bilinmemektedir. Olası açıklamalardan birincisinde, leptin-LepRb etkileşiminin doğrudan ventromediyal hipotalamusta BKNF ekspresyonunu indükleyen sinyal transdüksiyon kaskadını tetiklediği düşünülmektedir. Diğer açıklamada, leptin aracılığıyla melanokortin prekürsörü olan α -MSH'nin ARC'de üretiminin uyarıldığı ve α -MSH'nin da ventromediyal hipotalamusta MC4R üzerinden BKNF üretimini aktive ettiği belirtilmektedir (332).

Beyinde ARC'de bulunan NPY/AgRP nöronlarında bol miktarda üretilen NPY düşük leptin seviyesi, hipoglisemi ve hipoinsülinemi durumlarında indüklenir (334). NPY'nin yüksek afinite ile bağılandığı reseptörlerinden Y1 VMN'de bol miktarda eksprese edilir. Bu reseptör VMN'den anoreksijenik çıktılarını baskılar (335). Wang ve ark, VMN'ye BKNF infüzyonunun TrkB reseptör sinyali aracılığıyla NPY'nin indüklediği besin alımını ve kilo alımını önemli oranda inhibe ettiğini göstermişlerdir

(336,337). Başka bir çalışmada, NPY'nin sistemik uygulanmasının hipotalamusta BKNF üretimini azalttığı gösterilmiştir (338).

PVN, BKNF ile ilişkili besin alımı ve enerji tüketiminin düzenlenmesine aracılık etmektedir. BKNF PVN'de bol miktarda eksprese edilir ve NPY ile etkileşir (339). NPY, PVN'de Y1 reseptörlerini aktive ederken, MC4R eksprese eden nöronların ateşleme hızlarında azalmaya yol açar (340). Ratlarda BKNF'nin PVN'de akut enjeksiyonu besin alımını azaltırken, bazal metabolik aktiviteyi arttırmakta ve kilo kaybına yol açmaktadır (341). BKNF'nin PVN'ye infüze edildiği ratlarda gözlenen anoreksijenik etki ARC'de NPY mRNA miktarındaki azalma ile ilişkilidir (339). Bu bulgu, enerji dengesinin düzenlenmesinden sorumlu olan oreksijenik-anoreksijenik yollar arası koordinasyonu ve hipotalamik nükleuslar arasındaki etkileşimi yansıtmaktadır.

Besin alımının hipotalamik düzeyde regülasyonunda önemli rol oynamakla birlikte, BKNF dorso-vagal kompleks (DVK)'te anoreksijenik faktör olarak etki göstermektedir. DVK'e eksojen BKNF'nin intraparankimal infüzyonu ile iştahsızlık ve kilo kaybı bildirilmiştir (342). DVK'nın endojen BKNF içeriği beslenme durumu ile pozitif korelasyon gösterir ve leptin, CCK gibi anoreksijenik hormonların periferik uygulanması ile arttırılır (331,342,343).

2.12. AMAÇ

Bu çalışmanın amacı;

- 1) Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu tanısı konulan çocuk ve ergenlerde uzun salımlı metilfenidat tedavisinin olası yan etkilerini değerlendirmek,
- 2) Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu tanısı konulan, tedavisiz çocuk ve ergenlerin dolaşımlarındaki iştah ve beslenmeyi düzenleyen biyomoleküllerin seviyesi açısından sağlıklı kontrol olgularından farklarını ortaya koymak,
- 3) Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu tanısı konulan çocuk ve ergenlerde, uzun salımlı metilfenidat tedavisinin iştah ve beslenmenin düzenlenmesinden sorumlu olduğu bilinen biyomoleküller üzerine etkilerini incelemektir.

2.13. HİPOTEZ

- 1) DEHB tanısı konulan çocuk ve ergenler, dolaşımlarındaki iştah ve beslenmeyi düzenleyen biyomoleküllerin seviyesi açısından sağlıklı kontrol olgularından farklılık gösterebilir.
- 2) DEHB tanısı konulan çocuk ve ergenlerde uzun salımlı metilfenidat tedavisinin iştah azalması ve/veya kilo kaybı yan etkisi, iştah ve beslenmenin düzenlenmesinden sorumlu olan biyomoleküller üzerine ederek gerçekleşiyor olabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÖRNEKLEM GRUBUNUN OLUŞTURULMASI

Çalışmamızın örneklemini Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na Nisan 2012-Aralık 2012 tarihleri arasında başvuran; Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB)-dikkatsizliğin önde geldiği tip, DEHB-aşırı hareketlilik/dürtüsellik/önde geldiği tip ve DEHB-bileşik tip tanısı almış ve uzun salınımlı metilfenidat tedavisi başlanması planlanmış olan 6-18 yaş arası 30 kişilik hasta grubu ve hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 20 kişilik sağlıklı kontrol grubu olmak üzere iki gruptan oluşmaktadır.

3.1.1. Hasta Grubunun Oluşturulması

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran ve uzmanlık öğrencisi tarafından yapılan klinik değerlendirme sonrasında DEHB tanısı alarak uzun salınımlı metilfenidat tedavisi başlanması kararı verilen çocuk ve ergenlerden seçilecektir. Çalışmanın içleme kriterlerini karşılayan çocuk ve ergenler ile gerçekleştirilen yarı yapılandırılmış görüşme neticesinde DSM IV-TR tanı kriterlerine göre DEHB tanısı alan ve daha önce herhangi bir psikiyatrik tanı ve tedavi almamış olan 6-18 yaş arası 30 olgu çalışmaya dahil edilmiştir.

Hasta Grubu İçin İleme Kriterleri

1. 6-18 yaş arası erkek ya da kız olmak
2. Yapılan klinik değerlendirmeler neticesinde DSM-IV tanı kriterlerine göre DEHB tanısı almış olmak
3. Uzun salınımlı metilfenidat tedavisi başlanması kararının olması
4. Daha önce hiç metilfenidat tedavisi almamış olmak ve 7 günden uzun süre metilfenidat dışı herhangi bir psikotrop ilaç kullanmamış olmak
5. Hastaların ve ebeveynlerinin gerekli klinik vizitler ve labaratuvar tetkikleri için belirlenen randevulara uyum sağlayacakları konusunda güvenilir bulunması
6. Çalışmanın amacı ve yapılacak işlemler açıklandıktan sonra, hem ocuk veya ergenin hem de ailesinin çalışmaya katılmayı kabul etmesi

Hasta Grubu İçin Dışlama Kriterleri

1. Çalışma esnasında psikiyatrik (stimulan tedavi hariç) ya da psikiyatrik olmayan herhangi bir ilacın kullanılması
2. Son bir ay içerisinde psikotrop olmayan herhangi bir ilaç kullanmış olmak
3. Herhangi bir sistemik veya metabolik hastalık geirmış/geçirmekte olmak
4. Herhangi bir duygudurum bozukluğunun olması
5. Herhangi bir yaygın gelişimsel bozukluğunun olması
6. Herhangi bir psikotik bozukluğunun olması
7. Herhangi bir madde kullanım bozukluğunun olması
8. Progresif bir nörolojik hastalığının olması
9. Görme ve/veya işitme engelinin olması
10. Mental retardasyonun ($IQ < 70$) olması

3.1.2. Kontrol Grubunun Oluşturulması

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde görevli personel ve üniversitenin epidemiyolojik çevresi çalışma ile ilgili bilgilendirilmiş olup, çalışmaya katılmayı kabul edenlerin 6-18 yaş arası olan çocuklarının polikliniğimize gelmesi sağlanmışır. Yapılan klinik değerlendirme ve yarı yapılandırılmış görüşme neticesinde herhangi bir psikiyatrik rahatsızlık tanısı almayan, ayrıca ebeveynlerinden elde edilen bilgilere göre geçmişte de herhangi bir psikiyatrik hastalık teşhisi konulmamış olan ve uygulanan rutin labaratuvar tetkikleri ile genel tıbbi durum açısından sağlıklı olduğu belirlenen 20 çocuk ve ergen, "*Sağlıklı kontrol grubu*" olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Kontrol Grubu İçin İleme Kriterleri

1. 6-18 yaş arası erkek ya da kız olmak
2. Yapılan klinik değerlendirmeler neticesinde DSM-IV tanı kriterlerine göre herhangi bir psikiyatrik rahatsızlık tanısı almamış olmak
3. Daha önce metilfenidat tedavisi veya 7 günden uzun süre başka herhangi bir psikotrop ilaç kullanmamış olmak
4. Hastaların ve ebeveynlerin gerekli klinik vizitler ve labaratuvar tetkikleri için belirlenen randevulara uyum sağlayacakları konusunda güvenilir bulunması
5. Çalışmanın amacı ve yapılacak işlemler açıklandıktan sonra, hem çocuk ya da ergenin hem de ailesinin çalışmaya katılmayı kabul etmesi

Kontrol Grubu İçin Dışlama Kriterleri

1. Herhangi bir sistemik veya metabolik hastalık geçirmiş/geçirmekte olmak
2. Herhangi bir duygudurum bozukluğunun olması
3. Herhangi bir yaygın gelişimsel bozukluğunun olması
4. Herhangi bir psikotik bozukluğunun olması
5. Herhangi bir madde kullanım bozukluğunun olması

6. Progresif bir nörolojik hastalığının olması
7. Görme ve/veya işitme engelinin olması
8. Mental retardasyonun (IQ<70) olması

3.2. ÇALIŞMA DESENİ

Yapılan klinik görüşmeler sırasında mental retardasyonunun olmadığı değerlendirilen tüm katılımcılara Sosyodemografik Veri Formu, Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T/K-SADS-PL), Çocuk ve Ergenlerde Davranış Değerlendirme Ölçeği (CBCL), Çocuk ve Ergenlerde Davranış Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (YDB-TDÖ), Conners Ebeveyn ve Öğretmen formu uygulanmıştır. Çalışmaya başlarken kontrol grubu ve hasta grubundaki tüm katılımcıların gece yarısından itibaren 12 saatlik açlık sonrasında alınan kan örneklerinden gerekli organik tetkikler yapılmıştır. Tüm katılımcıların boy ve kilo ölçümleri yapılmış olup, beden kitle indeksi (BMI) vücut ağırlığının boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle (kg/m^2) elde edilmiştir.

Hasta grubundaki 30 katılımcının poliklinik takiplerine ve uygulanan tedavisine çalışmacı herhangi bir şekilde müdahalede bulunmamış olup, yalnızca tedavinin ikinci ayı tamamlandığında hasta poliklinik kontrolüne getirildiğinde (hasta grubu iki ay süreyle uzun salınımlı metilfenidat tedavisi kullandıktan sonra) katılımcıların kan örnekleri tekrar alınmıştır. Metilfenidat tedavisine bağlı olarak gözlenebilen yan etkiler açısından hasta grubundaki katılımcıların tedavileri tamamlandıktan sonra alınan kan örneklerinden gerekli olan ölçümler (Tam kan sayımı, glukoz, ALT, AST, Albümin, sT3, sT4, TSH) tekrarlanmıştır. Bununla birlikte metilfenidat tedavisine bağlı olarak gözlenebilen yan etkiler aile bildirimleri ile değerlendirilen ölçek (Barkley Stimulan Yan Etki Değerlendirme Formu/BSYEF) ile iki aylık tedavi sonrasında (2. ay sonu) kayıt edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen sağlıklı kontrol grubundaki 20 katılımcının kan örneklerinden ve hasta grubundaki 30 katılımcının uzun salınımlı metilfenidat tedavisi başlanmadan önce alınan kan örneklerinden serum ve plazma elde edilmiştir. Ayrıca hasta grubuna iki ay süreyle uzun salınımlı metilfenidat tedavisi uygulandıktan sonra alınan kan örneklerinden de serum ve plazma elde edilmiştir. Elde edilen serum ve plazma örnekleri çalışılıncaya kadar $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de saklanmıştır. Elde edilen serum ve plazma

örneklerinden leptin, ghrelin, adiponektin ve BKNF seviyeleri ELISA yöntemiyle çalışılmıştır.

3.3. GEREÇLER

3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu

Hasta ve kontrol grubundaki katılımcıların ailesel özellikleri (anne-baba birlikteliği, evde kimlerin yaşadığı, aylık geliri vs.), ebeveyn özellikleri (yaş, meslek, hastalık, eğitim düzeyi), prenatal ve postnatal gelişim öyküsü (planlı gebelik olup olmadığı, gebelikte tıbbi/psikiyatrik bir hastalık olup olmadığı, kaç haftalık doğduğu, kaç gram doğduğu, doğumda küvöz/yoğun bakımda kalıp kalmadığı, önemli bir hastalık geçirip geçirmediği) ile ilgili bilgileri içermektedir.

3.3.2. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (K-SADS-PL) Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T)

Çocuk ve ergenlerde görülen psikiyatrik bozuklukların değerlendirilmesinde ve araştırmalarda kullanılmak üzere çok sayıda yapılandırılmış veya yarı yapılandırılmış görüşme çizelgesi bulunmaktadır. Bu görüşme ölçekleri arasında K-SADS-PL oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. K-SADS-PL çocuk ve ergenlerin DSM-III-R ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini saptamak amacıyla Kaufman ve arkadaşları (1997) tarafından geliştirilmiş, yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur. DSM-IV, 1994 yılında yayınlandıktan sonra K-SADS-PL Kaufman ve arkadaşları tarafından K-SADS-P'den uyarlanmıştır. Kaufman ve arkadaşları (1997) K-SADS-PL'nin geçerli ve güvenilir bir tanı ölçeği olduğunu bildirmişlerdir (344). Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği 2004 yılında Bahar Gökler, Fatih Ünal, Berna Pehlivan Türk, Ebru Çengel Kültür, Devrim Akdemir, Yasemen Taner tarafından yapılmıştır (345).

Form üç bölümden oluşmaktadır;

- 'Yapılandırılmamış başlangıç görüşmesi' olarak adlandırılan ilk bölümde çocuğun demografik bilgileri, sağlık durumu, şu andaki yakınması, geçmişte aldığı psikiyatrik tedavilere ilişkin bilgilerle birlikte çocuğun okuldaki durumu, hobileri, arkadaş ve aile ilişkileri gibi bilgiler edinilir.
- 'Tanı amaçlı tarama görüşmesi' ile 200 kadar özgül belirti ve davranışı değerlendirir. Her bir belirtiyi değerlendirmek için belli tarayıcı sorular ve değerlendirme ölçütleri verilmiştir. Tarama görüşmesi ile pozitif belirtiler varsa tanıyı doğrulamak amacıyla aşağıdaki 5 tanı alanında ek puanlama yapılmaktadır: Duygulanım bozuklukları, psikotik bozukluklar, anksiyete bozuklukları, davranış bozuklukları, madde kötüye kullanımı ve diğer bozukluklar. Her bir ek belirti listesi, tarama soruları ve bozukluğun şimdiki ve geçmişteki en ağır ataklarını değerlendirmek üzere ölçütler içermektedir. Her bir tanı için DSM-III-R ve DSM-IV tanı ölçütleri verilmiştir.
- 'Çocuklar için genel değerlendirme ölçeği' ise çocuğun şu andaki işlev düzeyini belirlemek için düzenlenmiş olan üçüncü bölümdür.

K-SADS-PL belirti şiddetini "yok", "eşik altı" ve "eşik" şeklinde derecelendirir, tanı konulan bireylerde belirtilerin varlığına ilişkin bilgi verir, belirtilerin şiddetini değerlendirmez. K-SADS-PL, anne-baba ve çocuğun kendisiyle görüşme yoluyla uygulanır ve en sonunda tüm kaynaklardan (anne-baba, çocuk, okul v.b.) alınan bilgiler doğrultusunda değerlendirme yapılır. Ergenlik öncesi döneme uygulanırken önce anne-baba ile görüşme yapılır. Ergenlerle çalışılıyorsa, önce ergenin kendisi ile görüşülür. Eğer farklı kaynaklardan gelen bilgiler arasında uyumsuzluk varsa klinisyen kendi klinik yargısını kullanır (344).

3.3.3. 4-18 Yaş Arası Çocuklarda Davranış Derecelendirme Ölçeği (Child Behaviour Checklist, CBCL)

Achenbach ve Edelbroch tarafından 1983 yılında oluşturulmuştur. 4-18 yaş grubu çocuk ve gençlerin, yeterlilik alanları ile sorun davranışlarını, ebeveynlerinden alınan bilgiler doğrultusunda değerlendiren bir ölçektir. Ölçek, 8 yeterlilik ve 113

sorun davranış maddesinden oluşmaktadır. Yeterlilikle ilgili ilk bölüm “etkinlik”, “sosyallik”, “okul” alt ölçeklerini içeren 20 maddeden oluşmaktadır.

- Etkinlik ölçeği; spor etkinlikleri, spor dışı ilgi alanları, ev ya da ev dışında yapılan işleri kapsamaktadır.
- Sosyallik ölçeği; üye olunan klüp ve kuruluşları, arkadaş, kardeş, anne babayla ilişkileri ile kendi başına oyun oynama veya iş yapabilme becerileri gibi sosyal alanlardaki işlevselliği belirler.
- Okul ölçeği; altı yaş üzerindeki çocuklarda okuldaki başarı düzeyini, okul sorunlarını ve okul etkinliklerine katılımı yansıtır.

Ölçeğin diğer bir bölümünü ise sorun davranışları belirleyen kısım oluşturur. Çocuk ve gençlerde görülen davranış ve duygusal sorunları tanımlayan 113 madde içerir. Ebeveynlerden, çocuğunda son altı ay içinde gözlemlediği davranış durumunu, 0-doğru değil, 1-bazen veya biraz doğru, 2-çok ya da sıklıkla doğru olarak skalaya işaretlemesi istenir. Daha sonra veriler önceden hazırlanmış bilgisayar programı ile değerlendirilir. Ölçeğin bu bölümünden “içe yönelim” ve “dışa yönelim” olmak üzere iki ayrı davranış belirti puanı elde edilir;

- İçe yönelim davranış puanını “sosyal içe çekilme”, “somatik sorunlar” ve “anksiyete/depresyon” alt gruplarından alınan puanlar,
- Dışa yönelim puanını ise “suça yönelik davranışlar” ve “saldırgan davranışlar” alt gruplarından elde edilen puanlar belirler.

Ayrıca içe yönelim ve dışa yönelim davranış belirti puanı içinde yer almayan “sosyal sorunlar”, “düşünce sorunları” ve “dikkat sorunları” da ölçekte yer almaktadır. Tüm alt testlerin toplamından toplam problem alt puanı elde edilmekte, bu puan ne kadar yüksekse o kadar fazla soruna işaret etmektedir (346). Ölçek puanlamasına göre T skoru, psikopatolojinin şiddetini göstermektedir. T skorunun 60-70 arasında olması orta derecede psikopatolojiyi gösterirken, 70 ve üzerinde olması anlamlı derecede psikopatolojiyi göstermektedir (347). Ölçeğin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Neşe Erol ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (348).

3.3.4. Çocuk ve Ergenlerde Davranış Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (YDB-TDÖ)

Bu ölçek Turgay tarafından DSM-IV tanı ölçütleri temel alınarak geliştirilmiştir (349). 9'u dikkat eksikliğini, 9'u aşırı hareketlilik ve dürtüsellliği, 8'i KOKGB'nu, 15'i DB'nu sorgulayan 41 sorudan oluşmuştur. Her madde 0: hiç yok, 1: biraz, 2: oldukça fazla, 3: çok fazla biçiminde puanlanmaktadır. DEHB tanısı için 9 dikkat eksikliğini sorgulayan maddenin en az 6'sının 2 ya da 3, 9 aşırı hareketlilik ya da dürtüsellliği sorgulayan maddenin en az 6'sının 2 ya da 3 olarak karşılanması gerekmektedir. KOKGB için 8 maddenin en az 4'ünün 2 ya da 3 olarak karşılanması; DB tanısı için ise 15 maddenin en az 2'sinin 6 ay ya da 1 yıl süreyle karşılanması gerekmektedir. Türkiye'de geçerlik güvenirlik çalışması Ercan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (350).

3.3.5. Barkley Stimulan Yan Etki Değerlendirme Formu (BSYEF) (Barkley Stimulants' Side Effects Rating Scale/BSSERS)

Barkley tarafından geliştirilmiş olan bu ölçekte, stimulan tedavisiyle ilişkili olarak ortaya çıkan yan etkiler sıklık ve şiddetleri açısından sorgulanmaktadır. Ölçekte 17 semptom sorgulanmakta ve sorular anne babalar tarafından 10'lu likert skalası üzerinden (0=hiç yok, 9=hemen her zaman) yanıtlanmaktadır. 7'nin üzerindeki skorlar yan etkinin "şiddetli" olduğunu göstermektedir (351).

3.3.6. Klinik Global İzlenim Ölçeği

Her yaşta tüm psikiyatrik bozuklukların klinik araştırma amaçlı olarak gidişini değerlendirmek üzere geliştirilmiştir. KGİ, üç boyutlu bir ölçektir ve psikiyatrik bozuklukları olan kişilerin tedaviye yanıtlarını değerlendirmek amacıyla hekim tarafından yürütülen yarı yapılandırılmış görüşme sırasında doldurulur. Toplam yedi değerlikli bir ölçektir. Kişinin çalışmaya girdiği zamanki durumuna göre ne kadar değiştiği 1-7 puan arasında değerlendirilir; 1: çok fazla iyileşti, 2: oldukça iyileşti, 3: minimal iyileşme, 4: değişiklik yok, 5: minimal kötüleşme, 6: oldukça kötüleşti, 7: çok fazla kötüleşti (352).

3.4. KAN ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI VE BİYOKİMYASAL ANALİZ

Alınan Kan Örneklerinden Serum Eldesi; Hastalardan alınan kanın bir kısmı antikoagülant içermeyen tüpe alındı. Tüpün oda sıcaklığında (en az 30 dakika en fazla 2 saat) kendiliğinden pıhtılaşması için beklendi. Numuneler pıhtılaştıktan sonra 3000g'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri leptin, adiponektin ve BDNF analizleri için ayrı ayrı ependorf tüplerine konulup analizler yapılincaya kadar -80°C'de saklandı. Çalışmadan önceki gece serum örneklerinin +4 °C'de kendiliğinden çözünmesi beklendi.

Alınan Kan Örneklerinden Plazma Eldesi; Hastalardan alınan kanın diğer bir kısmında potasyum ethylene diamine tetra acetic acid (EDTA) içeren tüpe alındı. Tüpe alınan kan en geç 20 dakika içinde 3000g'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen plazma örnekleri ependorf tüplerine konuldu ve analizler yapılincaya kadar -80°C'de saklandı. Çalışmadan önceki gece plazma örneklerinin +4 °C'de kendiliğinden çözünmesi beklendi.

Leptin, Adiponektin ve BKNF Miktarlarının Tespit Edilmesi; BDNF (RayBio, Katalog no: ELH-BDNF-001), leptin (DRG Diagnostics, Katalog no: EIA-2395) ve adiponektin (eBioscience, Katalog no: BMS2032) miktarları serum örneklerinden üretici firmanın direktifleri doğrultusunda enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle çalışıldı. Yöntem özetlenecek olursa; primer antikorların bağlı olduğu pleyt'lerin kuyucuklarına serum örnekleri pipetlendi. İkinci aşamada, biotin bağlı sekonder antikorlar pipetlendi. Sonrasında, streptavidin-horseradish peroxidase kuyucuklara pipetlendi. Sonraki aşamada, 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine (TMB) eklendi. Deneyin en son aşamasında ise asit solüsyon kuyucuklara eklenerek reaksiyon durduruldu. 450 nm dalga boyunda (referans dalga boyu: 620 nm) absorbanslar ölçüldü. Standart grafikler yardımıyla miktarlar tespit edildi. Adiponektin sonuçları µg/ml, leptin ve BDNF sonuçları ng/ml olarak verildi.

Ghrelin Miktarının Tespit Edilmesi; Ghrelin (Phoenix Pharmaceuticals, Katalog No: EK-031-30) miktarları plazma örneklerinden üretici firmanın direktifleri doğrultusunda competitive ELISA yöntemiyle çalışıldı. Yöntem özetlenecek olursa;

sekonder antikor bağlı pleytlere primer antikorlar pipetlendi. Sonrasında, kuyucuklara hem plazma örnekleri hem de biotin bağlı ghrelin pipetlendi ve primer antikora bağlanmak için gerekli yarışma için inkübe edildi. Sonraki aşamalarda sırasıyla streptavidin-horseradish peroxidase ve TMB kuyucuklara pipetlendi. Deneyin en son aşamasında ise asit solüsyonu kuyucuklara eklenerek reaksiyon durduruldu. 450 nm dalga boyunda (referans dalga boyu: 620 nm) absorbanslar ölçüldü. Standart grafik yardımıyla miktarlar tespit edildi. Ghrelin sonuçları ng/ml olarak verildi.

3.5. İSTATİSTİKSEL DEğERLENDİRME

Araştırmadan elde edilen veriler kodlandıktan sonra SPSS 15.0 paket programında bilgisayara aktarılmış ve analiz edilmiştir. Veriler değerlendirilirken sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve frekans veriler sayı (%) ile ifade edilmiştir. İstatistiksel analizlerde tüm ölçümsel değişkenler için normalite testleri yapılmıştır. Sayımla elde edilen verilerin karşılaştırmasında “Ki kare testi (Chi square test)” ve “Fisher’in Kesin testi (Fisher’s exact test)” kullanılmıştır. Normal dağılıma uyan grup içi karşılaştırmalarda “Paired t-test”, gruplar arası karşılaştırmalarda “Student's t-test” ve “One-way ANOVA” kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan grup içi karşılaştırmalarda ise “Wilcoxon t-test”, gruplar arası karşılaştırmalarda “Mann-Whitney U” testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi tüm testler için $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

3.6. ETİK KURUL ONAYI VE BÜTÇE

Bu çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından OMÜ-Tıbbi Araştırma Etik Komisyonu yönergesine göre 29.09.2011 tarihli Etik Komisyonda incelenerek etik açıdan uygun bulunmuştur. Ayrıca Ondokuz Mayıs Üniversitesi'nin 19.01.2012 tarihli Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Kararları çerçevesinde 7.899,80 TL ödenek ile desteklenmiştir (Proje kod no:PYO.TIP.1904.12.013).

4. BULGULAR

4.1. Genel Bulgular

Çalışmamızın örneklemini, 6-14 yaş arası değişen 30 DEHB tanılı çocuk ve ergen ile bu olgularla yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 20 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 50 çocuk ve ergenden oluşturulmuştur.

Çalışmaya katılan DEHB olgularının yaş ortalaması $9,54 \pm 2,83$ ve sağlıklı kontrollerin yaş ortalaması ise $9,65 \pm 2,29$ ' dir. DEHB olgularının 24'ü (%80) erkek, 6'sı (%20) kız; sağlıklı kontrollerin ise 18'i (%90) erkek, 2'si (%10) kız olarak değerlendirilmiştir.

Olgu (n=30) ve kontrol (n=20) gruplarını oluşturan çocuk ve ergenler; cinsiyet, kaçınıcı çocuk olduğu, anne-baba birlikteliği, annenin iş durumu, annenin eğitim düzeyi, babanın iş durumu ve babanın eğitim düzeyi açısından karşılaştırıldıklarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$). Olgu ve kontrol gruplarını oluşturan çocuk ve ergenlerin sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de karşılaştırmalı olarak belirtilmiştir.

Tablo 1: Olgu ve Kontrol Gruplarına İlişkin Sosyodemografik Özellikler

| | | OLGU (n=30) | | KONTROL (n=20) | | p |
|---------------------------|----------------------------------|----------------|------|-------------------|-----|-------|
| | | n | % | n | % | |
| Cinsiyet | Erkek | 24 | 80 | 18 | 90 | 0.690 |
| | Kız | 6 | 20 | 2 | 10 | |
| Kaçınıcı Çocuk | İlk çocuk (E/K) ^a | 14/3 | 56,7 | 11 | 55 | 1.000 |
| | Sonraki çocuk (E/K) ^a | 10/3 | 43,3 | 9 | 45 | |
| Anne-Baba Birlikteliği | Evet | 27 | 90,0 | 20 | 100 | 0.510 |
| | Hayır | 3 | 10,0 | 0 | 0 | |
| Annenin İş Durumu | Çalışıyor | 5 | 16,7 | 6 | 30 | 0.311 |
| | Çalışmıyor | 25 | 83,3 | 14 | 70 | |
| Annenin Eğitim Düzeyi | Okur-yazar değil | 2 | 6,7 | 0 | 0 | 0.288 |
| | İlköğretim | 22 | 73,3 | 13 | 65 | |
| | Lise ve üzeri | 6 | 20,0 | 7 | 35 | |
| Babanın İş Durumu | Çalışıyor | 29 | 96,7 | 20 | 100 | 1.000 |
| | Çalışmıyor | 1 | 3,3 | 0 | 0 | |
| Babanın Eğitim Düzeyi | Okur-yazar değil | 1 | 3,3 | 0 | 0 | 0.499 |
| | İlköğretim | 11 | 36,7 | 10 | 50 | |
| | Lise ve üzeri | 8 | 60,0 | 10 | 50 | |

^a E; Erkek, K; Kız

Olgu (n=30) ve kontrol (n=20) gruplarını oluşturan çocuk ve ergenler; doğum şekli, doğum zamanı, doğum komplikasyonu ve doğum tartıları açısından karşılaştırıldıklarında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Olgu ve kontrol gruplarını oluşturan çocuk ve ergenlerin gelişimsel özellikleri Tablo 2’de karşılaştırmalı olarak belirtilmiştir.

Tablo 2: Olgu ve Kontrol Gruplarına İlişkin Gelişimsel Özellikler

| | | OLGU (n=30) | | KONTROL (n=20) | | p |
|------------------------|------------------------|-----------------------|----------|--------------------------|----------|----------|
| | | n | % | n | % | |
| Doğum Şekli | Normal | 18 | 60,0 | 14 | 70,0 | 0.470 |
| | Sezeryan | 12 | 40,0 | 6 | 30,0 | |
| Doğum Zamanı | Miad | 22 | 73,3 | 17 | 85,0 | 0.489 |
| | Erken doğum | 8 | 26,7 | 3 | 15,0 | |
| Doğum Komplikasyonu | Evet | 1 | 3,3 | 1 | 10,0 | 0.556 |
| | Hayır | 29 | 96,7 | 19 | 90,0 | |
| Doğum Tartısı | 2500 gr altı (DDA) | 4 | 13,3 | 1 | 5,0 | 0.626 |
| | 2500-4000 gr arası | 25 | 83,3 | 17 | 85,0 | |
| | 4000 gr ve üzeri (YDA) | 1 | 3,3 | 2 | 10,0 | |

DDA; Düşük doğum ağırlığı, YDA; Yüksek doğum ağırlığı

Olgu (n=30) ve kontrol (n=20) gruplarını oluşturan çocuk ve ergenler, CBCL alt testlerinin puanları açısından karşılaştırıldıklarında; sosyal içe çekilme ve somatik yakınmalar alt testlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı ($p>0,05$), bununla birlikte anksiyete/depresyon, sosyal sorunlar, düşünce bozukluğu, dikkat sorunları, suç davranışı, agresif davranış alt testlerinde ($p<0.001$) ve toplam içe yönelim ($p<0.05$), toplam dışa yönelim ile toplam sorun puanlarında ($p<0.001$) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu gözlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 3: Olgu ve Kontrol Gruplarındaki Çocuk ve Ergenlerde Davranış Derecelendirme Ölçeği (CBCL) Puanlarının Dağılımı

| CBCL Alt Testleri | OLGU^a (n=30) Ort.±SS | KONTROL (n=20) Ort.±SS | p değeri |
|--------------------------|---|--|-----------------|
| Sosyal İçe Çekilme | 3,44±2,90 | 2,61±2,11 | 0.361 |
| Somatik Yakınmalar | 1,85±2,03 | 1,89±1,49 | 0.602 |
| Anksiyete/Depresyon | 5,89±3,09 | 3,11±2,22 | <0.001** |
| Sosyal Sorunlar | 5,44±2,62 | 2,44±1,61 | <0.001** |
| Düşünce Bozukluğu | 4,07±2,11 | 1,50±1,68 | <0.001** |
| Dikkat Sorunları | 10,63±2,54 | 1,33±1,13 | <0.001** |
| Suç Davranışı | 3,59±2,17 | 1,22±1,26 | <0.001** |
| Agresif Davranış | 11,07±6,77 | 3,11±1,99 | <0.001** |
| Toplam İçe Yönelim | 11,19±5,27 | 7,61±3,86 | 0.018* |
| Toplam Dışa Yönelim | 14,19±7,86 | 4,17±2,68 | <0.001** |
| Toplam Sorun | 45,63±13,48 | 16,06±6,70 | <0.001** |

* $p<0.05$, ** $p<0.001$

^a DEHB'li olguların tedavi öncesi CBCL puanları

DEHB olgularının klinik özellikleri incelendiğinde; olguların %46,7'si DEHB-bileşik tip (n=14), %43,3'ü DEHB-dikkatsizliğin önde geldiği tip (n=13) ve %10'u DEHB-hiperaktivite/impulsivitenin önde geldiği tip (n=3) tanısı almıştır (Tablo 4a).

Cinsiyetler açısından değerlendirdiğimizde ise; DEHB'li erkeklerin (n=24), %54,2'si DEHB-bileşik tip (n=13), %33,3'ü DEHB-dikkatsizliğin önde geldiği tip (n=8) ve %12,5'i DEHB-hiperaktivite/impulsivitenin önde geldiği tip (n=3) tanısı almıştır. DEHB'li kızların (n=6) da, %83,3'ü DEHB-dikkatsizliğin önde geldiği tip (n=5) ve %16,7'si DEHB-bileşik tip (n=1) tanısı almıştır (Tablo 4a).

Tablo 4a: DEHB Olgularının Alt Tiplerinin Cinsiyetler Arası Karşılaştırılması

| | DEHB ALT TIPLERİ | | | | | |
|-------------|---------------------|------|----------------------|------|----------------------|------|
| | DEHB-B ^a | | DEHB-DE ^b | | DEHB-HA ^c | |
| | n | % | n | % | n | % |
| Tüm olgular | 14 | 46,7 | 13 | 43,3 | 3 | 10,0 |
| Erkek | 13 | 54,2 | 8 | 33,3 | 3 | 12,5 |
| Kız | 1 | 16,7 | 5 | 83,3 | 0 | 0,0 |

^a DEHB-Bileşik tip,

^b DEHB-Dikkatsizliğin önde geldiği tip

^c DEHB-Hiperaktivite/impulsivitenin önde geldiği tip

Yaş grupları açısından değerlendirdiğimizde; 6-12 yaş arası olan 21 olgunun %52,4'ü (n=11) DEHB-bileşik tip, %33,3'ü (n=7) DEHB-dikkatsizliğin önde geldiği tip ve %14,3'ü (n=3) DEHB-hiperaktivite/impulsivitenin önde geldiği tip tanısı aldıkları gözlenmiştir. 12 yaş ve üzeri olan 9 olgunun 6'sının (%66,7) DEHB-dikkatsizliğin önde geldiği tip ve 3'ünün (%33,3) DEHB-bileşik tip tanısı aldıkları belirlenmiştir (Tablo 4b).

Tablo 4b: DEHB Olgularının Alt Tiplerinin Yaş Grupları Açısından Karşılaştırılması

| | DEHB ALT TIPLERİ | | | | | | Toplam |
|-----------------|---------------------|------|----------------------|------|----------------------|------|--------|
| | DEHB-B ^a | | DEHB-DE ^b | | DEHB-HA ^c | | |
| | n | % | n | % | n | % | |
| 6-12 yaş | 11 | 52,4 | 7 | 33,3 | 3 | 14,3 | 21 |
| 12 yaş ve üzeri | 3 | 33,3 | 6 | 66,7 | 0 | 0,0 | 9 |

^a DEHB-Bileşik tip

^b DEHB-Dikkatsizliğin önde geldiği tip

^c DEHB-Hiperaktivite/impulsivitenin önde geldiği tip

DEHB olguları DEHB-hastalık şiddeti açısından değerlendirildiğinde ise; orta düzeyde hasta olan (CGI '4') 1 hasta, belirgin düzeyde hasta olan (CGI '5') 9 hasta, ağır hasta olan (CGI '6') 16 hasta ve çok ağır hasta (CGI '7') olan 4 hasta olduğu belirlenmiştir (Tablo 5).

Tablo 5: DEHB Olgularının Hastalık Şiddetinin Klinik Global İzlenim Şiddet Skalası ile Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular

| Klinik Global İzlenim Şiddet Skalası (CGI-S) | n | % |
|--|----|------|
| Orta düzeyde hasta (GGI '4') | 1 | 3,3 |
| Belirgin düzeyde hasta (CGI '5') | 9 | 30,0 |
| Ağır hasta (CGI '6') | 16 | 53,3 |
| Çok ağır hasta (CGI '7') | 4 | 13,3 |

Eşlik eden psikiyatrik hastalıklar açısından değerlendirildiğinde; 17'sinde diğer YDB'ları (13'ünde KOKGB, 4'ünde DB,), 5'inde anksiyete bozuklukları (1'i YAB, 1'i SAB, 2'si AAB, 1'i basit fobi), 3'ünde öğrenme güçlüğü, 3'ünde enürezis/enkoprezis, 2'sinde tik bozukluğu olmak üzere 22 DEHB'li olguda (%73,3) bir ya da daha fazla komorbid psikiyatrik hastalık mevcut idi (Tablo 6).

Tablo 6: DEHB Olgularının Psikiyatrik Komorbidite Özellikleri

| KOMORBİDİTE (n=22) | n | % |
|--|-----------|-------------|
| 1. Diğer Yıkıcı Davranım Bozuklukları | 17 | 56,7 |
| i. Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu | 13 | 43,3 |
| ii. Davranım Bozukluğu | 4 | 13,3 |
| 2. Anksiyete Bozuklukları | 5 | 16,7 |
| i. Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu | 2 | 6,7 |
| ii. Yaygın Anksiyete Bozukluğu | 1 | 3,3 |
| iii. Sosyal Anksiyete Bozukluğu | 1 | 3,3 |
| iv. Basit Fobi | 1 | 3,3 |
| 3. Öğrenme Güçlüğü | 3 | 10,0 |
| 4. Enürezis/Enkoprezis | 3 | 10,0 |
| 5. Tik Bozukluğu | 2 | 6,7 |

Olgu (n=30) ve kontrol (n=20) gruplarını oluşturan çocuk ve ergenler yaş, boy, kilo ve beden kitle indeksi (BKİ) açısından karşılaştırıldıklarında;

DEHB'li olguların yaş ortalaması 9,54±2,83, ağırlık ortalaması 33,51±10,90 (19,5-55 kg), boy uzunluğu ortalaması 135,62±16,18 (112-165 cm) ve beden kitle indeksi ortalaması da 17,73±2,67 olarak saptanmıştır.

Sağlıklı kontrollerin yaş ortalaması 9,65±2,29, ağırlık ortalaması 34,52±11,26 (22-58 kg), boy uzunluğu ortalaması 136,71±12,80 (118-159 cm) ve beden kitle indeksi ortalaması da 18,06±3,38 olarak saptanmıştır.

Bu parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Olgu ve kontrol gruplarını oluşturan çocuk ve ergenlerin yaş, boy, kilo ve beden kitle indeksi (BKİ) değerleri Tablo 7'de karşılaştırmalı olarak belirtilmiştir.

Tablo 7: Olgu ve Kontrol Gruplarının Yaş, Boy, Kilo ve Beden Kitle İndeksi Değerleri Açısından Karşılaştırılması

| | OLGU^a (n=30) Ort.±SS | KONTROL (n=20) Ort.±SS | p değeri |
|--|---|--|-----------------|
| Yaş (yıl) | 9,54±2,83 | 9,65±2,29 | 0.793 |
| Kilo (kg) | 33,51±10,90 | 34,52±11,26 | 0.737 |
| Boy (cm) | 135,62±16,18 | 136,71±12,80 | 0.816 |
| Beden kitle indeksi (kg/m ²) | 17,73±2,67 | 18,06±3,38 | 0.805 |

^a DEHB'li olguların tedavi öncesi ölçümleri

DEHB'li olguların tedavi öncesi leptin, ghrelin, adiponektin ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör düzeyi ölçümleri, sağlıklı kontrollerin leptin, ghrelin, adiponektin ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör düzeyi ölçümleri ile karşılaştırıldığında; tüm parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8: Olgu Grubu ve Kontrol Gruplarının Leptin, Ghrelin, Adiponektin ve Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BKNF) Düzeylerinin Karşılaştırılması

| Başlangıç Ölçümler | OLGU^a (n=30) Ort.±SS | KONTROL (n=20) Ort.±SS | p |
|---------------------------|---|--|----------|
| Leptin (ng/ml) | 1,67±1,66 | 2,23±3,02 | 0.729 |
| Ghrelin (ng/ml) | 52,13±26,75 | 57,78±25,03 | 0.475 |
| Adiponektin (µg/ml) | 11,26±5,34 | 8,42±3,88 | 0.084 |
| BKNF (ng/ml) | 331,44±98,62 | 317,15±100,64 | 0.647 |

^aDEHB'li olguların tedavi öncesi ölçümleri

DEHB olgularında, bileşik tip (n=14), dikkat eksikliği tipi (n=13) ve hiperaktivite/impulsivitenin önde geldiği tip (n=3)'lerin; başlangıçtaki leptin, ghrelin, adiponektin ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör düzeyi ölçümlerinin ortalama değerleri Tablo 9'da karşılaştırmalı olarak verilmiş olup, hiperaktivitenin önde geldiği tipin olgu sayısı yeterli olmadığı için, alt tipler arası istatistiksel karşılaştırma yalnızca bileşik tip ile dikkatsizliğin önde geldiği tip arasında yapılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı (p>0.05) saptanmıştır (Tablo 9).

Tablo 9: Olgu Grubunda Leptin, Ghrelin, Adiponektin ve Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BKNF) Düzeylerinin DEHB Alt Tipleri Arasında Karşılaştırılması

| Başlangıç Ölçümler ^a | DEHB ALT TİPİ | | | |
|---------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|----------------|---|
| | Bileşik (n=14) Ort.± SS | Dikkatsizlik (n=13) Ort.± SS | p ¹ | Hiperaktivite ² (n=3) Ort.± SS |
| Leptin (ng/ml) | 1,42±1,17 | 1,77±1,78 | 0.912 | 2,31±3,16 |
| Ghrelin (ng/ml) | 61,04±23,53 | 42,12±24,63 | 0.081 | 48,75±54,09 |
| Adiponektin (µg/ml) | 11,95±5,39 | 10,56±5,78 | 0.356 | 10,93±4,26 |
| BKNF (ng/ml) | 345,18±56,83 | 318,15±112,22 | 0.806 | 316,34±203,59 |

^a DEHB'li olguların tedavi öncesi ölçümleri

¹ DEHB-bileşik tip ile DEHB dikkatsizliğin önde geldiği tiplerin karşılaştırılması

² DEHB-hiperaktivite/impulsivitenin önde geldiği tip, küçük örneklem boyutu nedeniyle diğer alt tipler ile istatistiksel olarak karşılaştırılamamıştır.

Psikiyatrik komorbiditenin olmadığı DEHB'li olgular (n=8) başlangıçtaki leptin, ghrelin, adiponektin ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör düzeyi ölçümleri açısından, diğer yıkıcı davranım bozuklukları eşlik eden DEHB'li olgular (n=17) ve anksiyete bozukluklarının eşlik ettiği DEHB'li olguların (n=5) başlangıçtaki leptin, ghrelin, adiponektin ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör düzeyi ölçümleri ile ayrı ayrı karşılaştırıldıklarında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı ($p>0.05$) saptanmıştır (Tablo 10).

Tablo 10: Olgu Grubunda Leptin, Ghrelin, Adiponektin ve Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BKNF) Düzeylerinin Psikiyatrik Komorbidite Açısından Karşılaştırılması

| | KOMORBİDİTE | | | | |
|------------------------------|--------------------------|--|----------------|-------------------------------|----------------|
| | Yok (n=8) Ort.± SS | Diğer YDB ^b (n=17) Ort.± SS | p ¹ | Ank Boz. (n=5) Ort.± SS | p ² |
| Başlangıç^a | | | | | |
| Leptin (ng/ml) | 2,35±1,87 | 1,43±1,66 | 0.193 | 1,38±1,24 | 0.382 |
| Ghrelin (ng/ml) | 45,51±26,24 | 59,84±27,78 | 0.234 | 38,65±20,46 | 0.113 |
| Adiponektin (µg/ml) | 14,50±6,91 | 10,69±4,34 | 0.092 | 7,59±2,67 | 0.199 |
| BKNF (ng/ml) | 346,44±94,54 | 320,43±109,71 | 0.617 | 356,52±52,20 | 0.871 |

^a DEHB'li olguların tedavi öncesi ölçümleri

^b Diğer Yıkıcı Davranım Bozuklukları (KOKGB/DB)

¹ Komorbiditesi olmayan olgular ile komorbid KOKGB veya DB olan olguların karşılaştırılması

² Komorbiditesi olmayan olgular ile komorbid anksiyete bozukluğu olan olguların karşılaştırılması

4.2. OROS Metilfenidat Tedavisine İlişkin Bulgular

DEHB olgularının iki aylık tedavi süresi boyunca kullandıkları OROS-metilfenidat dozları incelendiğinde; birinci ayda DEHB hastalarının ortalama $0,64\pm0,16$ mg/kg/gün dozda OROS-metilfenidat tedavisi aldığı (22 hasta 18 mg/gün OROS-metilfenidat, 8 hasta ise 27 mg/gün OROS-metilfenidat kullandı), ikinci ayda ise DEHB hastalarının ortalama $0,76\pm0,25$ mg/kg/gün dozda OROS-metilfenidat tedavisi aldığı (12 hasta 18 mg/gün OROS-metilfenidat, 16 hasta 27 mg/gün OROS-metilfenidat ve 2 hasta 36 mg/gün OROS-metilfenidat kullandı) saptanmıştır. İki aylık tedavi dikkate alındığında tüm DEHB hastaları ortalama $0,70\pm0,20$ mg/kg/gün dozunda OROS-metilfenidat tedavisi almıştır (Tablo 11/12).

Tablo 11: DEHB Olgularının Aldıkları Tedavilere İlişkin Özellikleri

| | 1.ay | | 2.ay | |
|------------------------------|------|------|------|------|
| | n | % | n | % |
| OROS- Metilfenidat 18 mg/gün | 22 | 73,3 | 12 | 40,0 |
| OROS- Metilfenidat 27 mg/gün | 8 | 26,4 | 16 | 53,3 |
| OROS- Metilfenidat 36 mg/gün | 0 | 0 | 2 | 6,7 |

Tablo 12: DEHB Olgularının Aldıkları Ortalama Metilfenidat Dozları

| OROS-Metilfenidat | 1.ay (n=30) Ort.±SS | 2.ay (n=30) Ort.±SS | 1.+2. ay (n=30) Ort.±SS |
|-------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| Doz (mg/kg/gün) | $0,64\pm0,16$ | $0,76\pm0,25$ | $0,70\pm0,20$ |

DEHB olgularının tedaviye henüz başlamadan önceki ve iki aylık OROS-metilfenidat kullanımı sonrasındaki kilo, boy, beden kitle indeksi ve klinik global izlenim puanı değerleri karşılaştırıldığında tüm parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu ($p<0.001$) saptanmıştır (Tablo 13).

Tablo 13: DEHB Olgularında OROS-metilfenidat Tedavisinin Etkilerine İlişkin Özellikler

| | Tedavi Öncesi^a (n=30) Ort.±SS | Tedavi Sonrası^b (n=30) Ort.±SS | p |
|--|--|---|----------|
| Kilo (kg) | 33,51±10,90 | 32,44±11,03 | <0.001* |
| Boy (cm) | 135,62±16,18 | 137,15±16,24 | <0.001* |
| Beden Kitle İndeksi (kg/m ²) | 17,73±2,67 | 16,73±2,59 | <0.001* |
| Klinik Global İzlenim Puanı | 5,77±0,71 | 2,31±0,61 | <0.001* |

* $p<0.001$,

^a DEHB'li olguların tedavi öncesi ölçümleri,

^b DEHB'li olguların tedavi sonrası ölçümleri

DEHB olgularında iki aylık OROS-metilfenidat tedavisi sonunda 20 olguda ortalama 1819,44±984,45 gram (500-4000 gr) kilo kaybı olduğu tespit edilmiştir (Tablo 14). Ayrıca kilo kaybı tespit edilen 20 DEHB'li olgudan 16'sının aynı zamanda OROS-metilfenidat tedavisine bağlı iştah azalması bildiren hastalar olduğu belirlenmiştir.

Tablo 14: DEHB Olgularında OROS-metilfenidat Tedavisine Bağlı Gelişen İştahsızlık ve/veya Kilo kaybına İlişkin Özellikler

| | VAR | YOK |
|--------------------------------|---|--------------|
| İştahsızlık | n=21 (%70) | n=9 (%30) |
| Kilo Kaybı | n=20 (%66,7) (Ort.± SS: 1819,44±984,45 gr) | n=10 (%33,3) |
| İştahsızlık+ Kilo Kaybı | n=16 (%53,3) | n=14 (%46,7) |

DEHB olgularında iki aylık OROS-metilfenidat tedavisi sonunda gelişen (yeni ortaya çıkmış olması ya da mevcut belirtinin şiddetinde artış olması) yan etkiler incelendiğinde, en sık gözlenen yan etkilerin; iştah azalması (%70), kilo kaybı (%66,7), uykuya dalma zorluğu (%53,3) ve baş ağrısı (%46,7) olduğu saptanmıştır. Diğer yan etkiler ise sıklık sırasına göre; hemen ağlayıverme (%40), huysuzluk (%33,3), tedirginlik (%30), mutsuzluk/üzgünlük (%30), sersemlik hali (%26,7), aşırı mutluluk hali (%26,7), karın ağrısı (%23,3), hayale dalıp gitme/dalgınlık (%23,3), suskunluk (%20), baş dönmesi (%20), kendi alemindelik (%16,7), kabuslar (%13,3), tırnak yeme (%10) ve tikler (%6,7) olarak tespit edilmiştir (Tablo 15). Bununla birlikte bu yan etkilerin hiçbir hastada tedaviyi sonlandırmayı veya değiştirmeyi gerektirecek şiddette olmadığı değerlendirilmiştir.

Tablo 15: DEHB Olgularında OROS-metilfenidat Kullanımına Bağlı Gelişen Yan Etkilere İlişkin Özellikler

| YAN ETKİLER | n | % |
|----------------------------------|----------|----------|
| 1. İştah azlığı | 21 | 70,0 |
| 2. Kilo kaybı | 20 | 66,7 |
| 3. Uykuya dalma zorluğu | 16 | 53,3 |
| 4. Baş ağrısı | 14 | 46,7 |
| 5. Hemen ağlayıverme | 12 | 40,0 |
| 6. Huysuzluk | 10 | 33,3 |
| 7. Tedirginlik | 9 | 30,0 |
| 8. Mutsuzluk/üzgünlük | 9 | 30,0 |
| 9. Sersemlik hali | 8 | 26,7 |
| 10. Aşırı mutluluk hali | 8 | 26,7 |
| 11. Karın ağrısı | 7 | 23,3 |
| 12. Hayale dalıp gitme/dalgınlık | 7 | 23,3 |
| 13. Suskunluk | 6 | 20,0 |
| 14. Baş dönmesi | 6 | 20,0 |
| 15. Kendi aleminde | 5 | 16,7 |
| 16. Kabuslar | 4 | 13,3 |
| 17. Tırnak yeme | 3 | 10,0 |
| 18. Tikler | 2 | 6,7 |

DEHB olgularında, başlangıçtaki ve iki aylık OROS-metilfenidat tedavisi sonrasındaki leptin, ghrelin, adiponektin ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BKNF) ölçümleri karşılaştırıldığında; leptin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı ($p>0.05$), ancak ghrelin ($p<0.05$), adiponektin ($p<0.001$) ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör ($p<0.05$) düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır (Tablo 16).

Tablo 16: DEHB Olgularında OROS-Metilfenidat Tedavisinin Leptin, Ghrelin, Adiponektin ve Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BKNF) Düzeyleri Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

| | Tedavi Öncesi^a (n=30) Ort.± SS | Tedavi Sonrası^b (n=30) Ort.± SS | p değeri |
|---------------------|---|--|-----------------|
| Leptin (ng/ml) | 1,72±1,67 | 1,44±1,59 | 0.227 |
| Ghrelin (ng/ml) | 52,13±26,75 | 64,72±23,20 | 0.007* |
| Adiponektin (µg/ml) | 11,26±5,34 | 15,27±8,15 | <0.001** |
| BKNF (ng/ml) | 341,84±86,35 | 300,81±128,14 | 0.048* |

* $p<0.05$, ** $p<0.001$

^a DEHB'li olguların tedavi öncesi ölçümleri,

^b DEHB'li olguların tedavi sonrası ölçümleri

DEHB olgularında, başlangıçtaki ve iki aylık OROS-metilfenidat tedavisi sonrasındaki leptin, ghrelin, adiponektin ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör ölçümleri erkek ve kızlarda ayrı ayrı karşılaştırıldığında; hem erkeklerde hem de kızlarda leptin, ghrelin ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı ($p>0.05$), yalnızca adiponektin düzeyleri açısından her iki cinsiyette de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu ($p<0.05$) saptanmıştır (Tablo 17).

Tablo 17: DEHB Olgularında OROS-Metilfenidat Tedavisinin Leptin, Ghrelin, Adiponektin ve Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BKNF) Düzeyleri Üzerine Etkilerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

| | Tedavi Öncesi^a (n=30) Ort.± SS | Tedavi Sonrası^b (n=30) Ort.± SS | p değeri |
|---------------------|---|--|-----------------|
| ERKEK (n=24) | | | |
| Leptin (ng/ml) | 1,58±1,60 | 1,27±1,38 | 0.312 |
| Ghrelin (ng/ml) | 53,01±26,61 | 66,16±23,81 | 0.140 |
| Adiponektin (µg/ml) | 11,19±5,48 | 14,67±8,50 | 0.002* |
| BKNF (ng/ml) | 335,62±84,37 | 288,19±85,24 | 0.111 |
| KIZ (n=6) | | | |
| Leptin (ng/ml) | 2,72±2,23 | 2,70±2,79 | 0.971 |
| Ghrelin (ng/ml) | 46,00±32,90 | 54,66±18,58 | 0.285 |
| Adiponektin (µg/ml) | 11,72±5,10 | 19,63±2,32 | 0.040* |
| BKNF (ng/ml) | 383,32±106,87 | 384,97±315,23 | 0.992 |

* $p<0.05$

^a DEHB'li olguların tedavi öncesi ölçümleri,

^b DEHB'li olguların tedavi sonrası ölçümleri

DEHB'li olguların tedavi sonrası leptin, ghrelin, adiponektin ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör ölçümleri, sağlıklı kontrollerin leptin, ghrelin, adiponektin ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör ölçümleri ile karşılaştırıldığında; adiponektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu ($p<0.05$) saptanmıştır. Diğer parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 18).

Tablo 18: Olgu Grubu ve Kontrol Gruplarının Leptin, Ghrelin, Adiponektin ve Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BKNF) Düzeylerinin Karşılaştırılması

| | OLGU^a (n=30) Ort.±SS | KONTROL (n=20) Ort.±SS | p |
|---------------------|---|--|----------|
| Leptin (ng/ml) | 1,44±1,59 | 2,23±3,02 | 0.486 |
| Ghrelin (ng/ml) | 64,72±23,20 | 57,78±25,03 | 0.366 |
| Adiponektin (µg/ml) | 15,27±8,15 | 8,42±3,88 | 0.003* |
| BKNF (ng/ml) | 300,81±128,14 | 317,15±100,64 | 0.423 |

* $p<0.05$

^a DEHB'li olguların tedavi sonrası ölçümleri

Tedaviye bağılı olarak iştahsızlık bildiren DEHB olgularında, başlangıçtaki ve iki aylık OROS-metilfenidat tedavisi sonrasındaki leptin, ghrelin, adiponektin ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör ölçümleri karşılaştırıldığında; leptin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı ($p>0.05$), ancak ghrelin, adiponektin ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör ($p<0.05$) düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu saptanmıştır (Tablo 19).

Tablo 19: DEHB Olgularında OROS-Metilfenidat Tedavisine Bağılı Olarak İştahsızlık Bildiren Hastalarda (n=21) Leptin, Ghrelin, Adiponektin ve Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BKNF) Düzeyleri Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

| | Tedavi Öncesi^a (n=30) Ort.±SS | Tedavi Sonrası^b (n=30) Ort.±SS | p değeri |
|---------------------|--|---|-----------------|
| Leptin (ng/ml) | 1,99±1,73 | 1,73±1,84 | 0.267 |
| Ghrelin (ng/ml) | 50,59±25,82 | 61,73±24,65 | 0.024* |
| Adiponektin (µg/ml) | 12,97±5,51 | 17,89±8,52 | 0.001* |
| BKNF (ng/ml) | 370,31±72,32 | 320,98±130,08 | 0.030* |

* $p<0.05$

^a DEHB'li olguların tedavi öncesi ölçümleri

^b DEHB'li olguların tedavi sonrası ölçümleri

Tedaviye bağlı olarak kilo kaybı olduğu tespit edilen DEHB olgularında, başlangıçtaki ve iki aylık OROS-metilfenidat tedavisi sonrasındaki leptin, ghrelin, adiponektin ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör ölçümleri karşılaştırıldığında; leptin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı ($p>0.05$), ancak ghrelin, adiponektin ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör ($p<0.05$) düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu saptanmıştır (Tablo 20).

Tablo 20: DEHB Olgularında OROS-Metilfenidat Tedavisine Bağlı Olarak Kilo Kaybı Tespit Edilen Hastalarda (n=20) Leptin, Ghrelin, Adiponektin ve Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BKNF) Düzeyleri Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

| | Tedavi Öncesi^a (n=30) Ort.±SS | Tedavi Sonrası^b (n=30) Ort.±SS | p değeri |
|---------------------|--|---|-----------------|
| Leptin (ng/ml) | 1,72±1,56 | 1,32±1,56 | 0.052 |
| Ghrelin (ng/ml) | 52,28±25,80 | 63,53±25,20 | 0.021* |
| Adiponektin (μg/ml) | 11,88±5,71 | 16,47±8,22 | 0.001* |
| BKNF (ng/ml) | 346,77±68,83 | 298,91±135,00 | 0.040* |

* $p<0.05$

^a DEHB'li olguların tedavi öncesi ölçümleri

^b DEHB'li olguların tedavi sonrası ölçümleri

Tedaviye bağı olarak hem iştahsızlık bildiren hem de kilo kaybı olduğu tespit edilen DEHB olgularında, başlangıçtaki ve iki aylık OROS-metilfenidat tedavisi sonrasındaki leptin, ghrelin, adiponektin ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör ölçümleri karşılaştırıldığında; leptin ve BKNF değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı ($p>0.05$), ancak ghrelin ve adiponektin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu ($p<0.05$) saptanmıştır (Tablo 21).

Tablo 21: DEHB Olgularında OROS-Metilfenidat Tedavisine Bağlı Olarak İştahsızlık ve Kilo Kaybı Bildiren Hastalarda (n=16) Leptin, Ghrelin, Adiponektin ve Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BKNF) Düzeyleri Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

| | Tedavi Öncesi^a (n=30) Ort.± SS | Tedavi Sonrası^b (n=30) Ort.± SS | p değeri |
|---------------------|---|--|-----------------|
| Leptin (ng/ml) | 1,79±1,44 | 1,51±1,68 | 0.219 |
| Ghrelin (ng/ml) | 47,60±25,54 | 58,93±24,93 | 0.039* |
| Adiponektin (µg/ml) | 13,23±5,73 | 18,04±8,42 | 0.002* |
| BDNF (ng/ml) | 359,27±68,77 | 323,91±139,69 | 0.084 |

* $p<0.05$

^a DEHB'li olguların tedavi öncesi ölçümleri

^b DEHB'li olguların tedavi sonrası ölçümleri

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, yeni tanı almış olan DEHB'li çocuk ve ergenlerde uzun salınımlı metilfenidat tedavisine bağlı gelişen iştahsızlık ve/veya kilo kaybı yan etkilerinin altında yatan biyolojik düzeneklerin araştırılması amacıyla; tedavi öncesinde ve sonrasında leptin, ghrelin, adiponektin ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BKNF) düzeyleri incelenmiştir. Ayrıca DEHB'li çocuk ve ergenlerin dolaşımlarındaki leptin, ghrelin, adiponektin ve BKNF düzeyleri, DEHB tanılı olgularla yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş olan sağlıklı kontrol grubu ile de karşılaştırılmıştır.

5.1. GENEL BULGULARA İLİŞKİN SONUÇLAR

Bu çalışmada, DEHB olgularının yaş ortalaması $9,54 \pm 2,83$ ve sağlıklı kontrollerin yaş ortalaması ise $9,65 \pm 2,29$ olarak saptanmıştır. DEHB olgularının 24'ü (%80) erkek, 6'sı (%20) kız; sağlıklı kontrollerin ise 18'i (%90) erkek, 2'si (%10) kız çocuk ve ergenlerden oluşmaktadır. DEHB'li olgularda kısa etkili metilfenidatın iştah ve leptin düzeyleri üzerine etkisinin araştırıldığı, bu konuda yapılan tek çalışmada (İşeri ve ark., 2007) 20 DEHB'li erkek ve bu olgular ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş olan 12 sağlıklı kontrol (erkek) çalışmaya alınmış olup, DEHB olgularının yaş ortalaması $9,27 \pm 1,59$ ve sağlıklı kontrollerin yaş ortalaması ise $10,00 \pm 2,12$ olarak bildirilmiştir (227). Kovacs ve arkadaşları, DEHB'de belirtilerin yaşamın erken döneminde başlamasıyla birlikte genellikle tanının, düzenli öğrenim için gerekli dikkat süresi ve yoğunlaşmanın gelişmesinin beklendiği ilkokul yıllarında konduğunu bildirmişlerdir (16). Bizim çalışmamız ile İşeri ve arkadaşlarının çalışmasında, DEHB'li olguların yaş ortalamaları dikkate alındığında; literatür bilgisi ile uyumlu olarak, DEHB'li çocuk ve ergenlerin daha çok ilkokul yıllarında başvurduklarını ve bu dönemde tanı aldıklarını desteklemektedir.

5.1.1. Sosyodemografik Özelliklere İlişkin Bulgular

Bizim çalışmamızda gruplar sosyodemografik özellikleri açısından karşılaştırıldıklarında; cinsiyet, kaçınıcı çocuk olduğu, anne-baba birlikteliği, annenin iş durumu, annenin eğitim düzeyi, babanın iş durumu ve babanın eğitim düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Yapılan çalışmalar DEHB'nin erkeklerde kızlara göre daha sık görüldüğünü göstermiştir. Toplum tabanlı çalışmalar erkek/kız oranının 1/1 ile 5/1 aralığında değiştiğini, klinik tabanlı çalışmalar ise bu oranın 9/1'e kadar yükseldiğini bildirmektedir (51). DSM-IV'de ise, örneklemin genel toplum ya da klinikten alınmasına bağlı olarak bu oranın 4/1 ile 9/1 arasında değiştiği belirtilmiştir (1). Oades ve arkadaşları, bu durumun sebebi olarak; östrojenin dopamin reseptör agonisti olarak etki göstermesinin, DEHB sıklığının cinsiyetler arası bu farklılığından sorumlu olabileceğini yani östrojenin kızlarda DEHB oluşmasını azaltıyor olabileceğini bildirmişlerdir (353). Çalışmamızın örneklemini değerlendirildiğinde de, DEHB olgularında erkek/kız oranının 4/1 (24 erkek, 6 kız) olması yazın bilgisi ile uyumlu olduğu görülmektedir. Cinsiyetler arası bu farklılığın bir başka sebebi olarak; kızlarda dikkatsizlik ve bilişsel sorunların önde gelmesi, ataklık ve saldırgan davranışların daha az olması sebebiyle kızların tedaviye başvurularının daha düşük olabileceği bildirilmektedir (354,355). Ayrıca -ileride belirtileceği üzere- DEHB'li kız olgularımızda en sık görülen DEHB alt tipinin, DEHB-dikkatsizliğin önde geldiği tip olması da, bu bilgiyle uyumludur.

Kaplan ve arkadaşları DEHB'nin, ailenin ilk çocuğu olarak doğan erkeklerde daha sık olduğunu belirtmiş olup (356), bu bilgiyle uyumlu olarak çalışmamıza katılan 24 erkek DEHB'li çocuk/ergenin 14 (%58,3)'ünün ailenin ilk erkek çocuğu olduğu belirlenmiştir. Psikososyal etkenlerin, DEHB gelişiminde temel bir etkenden çok, hazırlayıcı ve ortaya çıkışını hızlandırıcı etkileri olduğu düşünülmektedir. Biederman ve arkadaşları, parçalanmış aileden gelme oranının, DEHB olan grupta sağlıklı kontrollerden daha fazla olduğunu göstermişlerdir (160). Bizim çalışmamızda da, DEHB'li çocuk ve ergenlerin anne-baba birlikteliğinin (%90), -

anlamli olmamakla birlikte- saglikli kontrollerden (%100) daha dusuk oldugu dikkati cekmistir.

5.1.2. Gelistimsel Ozelliklere Ilişkin Bulgular

Bu calismada, DEHB'li olgular ve saglikli kontroller, gelistimsel ozellikler acısından karşılaştırıldıklarında; dogum şekli, dogum zamanı, dogum komplikasyonu ve dogum tartısı acısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Konu ile ilgili literatür incelendiğinde; dogum komplikasyonlarının, gelismekte olan sinir sisteminde hasara yol açarak DEHB riskini arttırdığı belirtilmektedir (357). Biederman arkadaşları (2005), DEHB'nin etiyolojisinde önemli beyin bölgelerinden olan striatumun, perinatal hipoksiye duyarlı olduğunu ve hasarında hiperaktivitenin gözlendiğini bildirmişlerdir (358). Bu bilgilerden yola çıkılarak DEHB'lilerde saglikli kontrollere göre dogum komplikasyonlarının daha fazla görülebileceği akla gelmektedir. Ancak çalışmamıza katılan DEHB'li çocuk ve ergenlerin %96,7'sinde dogum komplikasyonu bildirilmemiş olup, saglikli kontroller ile de karşılaştırıldıklarında, dogum komplikasyonu acısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Literatürde düşük dogum ağırlığı (<2500 gram), çok düşük dogum ağırlığı (<1000 gram) ve erken dogumun da DEHB riskini iki kattan fazla arttırdığı bildirilmiştir (104). Szatmari ve arkadaşları çok düşük dogum ağırlığı ile doğan çocuklarda DEHB oranını %16, saglikli kontrollerde ise bu oranı %6,9 olarak bildirmişlerdir (105). Çalışmamızda, çok düşük dogum ağırlığı ile doğan hiçbir DEHB olgusu bulunmamakta olup, DEHB'li olguların %13,3'ünde düşük dogum ağırlığı öyküsünün olduğu belirlenmiştir. Ayrıca erken dogum bildirilen olguların da DEHB'li olguların %26,7'sini oluşturduğu saptanmıştır. Diğer yandan bizim bulgularımız ile tutarlı olarak; Minde ve arkadaşları, DEHB ve saglikli kontrol grupları arasında gebelik sorunları, dogum komplikasyonları ve düşük dogum ağırlığı acısından farklılıklardan çok benzerliklerin olduğunu bildirmişlerdir (359).

5.2. KLİNİK BULGULARA İLİŞKİN SONUÇLAR

5.2.1. Uygulanan Ölçeklere İlişkin Bulgular

Bu çalışmada, DEHB grubu ve sağlıklı kontrol grubunda yer alan tüm çocuk ve ergenlerin sorun davranışlarını belirlemeye yönelik olarak “Çocuklarda Davranış Derecelendirme Ölçeği (CBCL)” uygulanmıştır. Her iki grupta ebeveynlerin puanladığı CBCL ölçeklerinden elde edilen veriler değerlendirilerek; sosyal içe çekilme, somatik yakınmalar, anksiyete/depresyon, sosyal sorunlar, düşünce bozukluğu, dikkat sorunları, suç davranışı, agresif davranış alt testleri ile toplam içe yönelim, toplam dışa yönelim ve toplam sorun alanlarında aldıkları puanlar karşılaştırılmıştır. Bu açıdan literatür incelendiğinde, DEHB’li çocukların okul yıllarında ciddi akademik, sosyal ve psikolojik sorunlar yaşayabildikleri, DEHB’nin akranlar ya da erişkinler tarafından reddedilme, olumsuz tutumlarla karşı karşıya kalmaya yol açabildiği, bu nedenle DEHB’li çocukların sosyal izolasyon, özgüvende azalma, kaygı, suçluluk duyguları ve depresif durumlar yaşayabildikleri bildirilmektedir (1,59-61). Bununla birlikte, DEHB’li olgular hem ailelerinden hem de öğretmenlerinden ve arkadaşlarından sık sık olumsuz geri bildirimler aldıkları ve dışlandıkları için kendine güven duyguları daha az olan çocuk/ergenlerdir. Bu olumsuz geri bildirimler -özellikle ergenlik döneminde- hem depresif bozukluklar ya da anksiyete gibi içe yönelim sorunlarına, hem de olumsuz davranışlar, karşı gelme, davranım bozukluğu gibi dışa yönelim sorunlarına yatkınlığa neden olabileceği bildirilmiştir (59,62-66). Ayrıca, yaşamın erken dönemlerinde var olan dışa yönelim sorunlarının, sonraki dönemlerde içe yönelim sorunlarına yol açabildiği belirtilmiştir (360).

Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak; DEHB’li çocuk/ergenlerin anksiyete/depresyon, sosyal sorunlar, düşünce bozukluğu, dikkat sorunları, suç davranışı, agresif davranış alt testleri ile toplam içe yönelim, toplam dışa yönelim ve toplam sorun alanlarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek skorlar aldıkları saptanmıştır. Bu sonuçları değerlendirdiğimizde; DEHB’nin tek bir bozukluk olmadığı, yol açtığı dikkat ve yürütücü işlevler ile ilgili sorunların akademik ve sosyal yaşamı ciddi olarak etkilediği, bu etkilenmenin -tedavisiz

kalınması durumunda- yaşam boyu devam edebileceği, bu nedenle de DEHB'nin erken dönemde tanınmasının ve kapsamlı olarak ele alınmasının önemli olduğu vurgulanmalıdır.

5.2.2. Alt Tiplere İlişkin Bulgular

Çalışmamıza katılan DEHB olgularının klinik özellikleri incelendiğinde; olguların DEHB alt tipleri açısından sıklık sırasına göre DEHB-bileşik tip (%46,7), DEHB-dikkatsizliğin önde geldiği tip (%43,3) ve DEHB-hiperaktivite/impulsivitenin önde geldiği tip (%10) tanılarını aldıkları saptanmıştır. Bu açıdan yazın bilgisi gözden geçirildiğinde, çocuk ve ergenlerde genel anlamda en sık görülen DEHB alt tipinin bileşik tip olduğu bildirilmiştir (43,44). Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda DEHB grubundaki çocuk ve ergenlerde en sık görülen alt tipin DEHB-bileşik tip olduğu (%46,7) görülmektedir.

Yaş grupları açısından ele aldığımızda ise; yapılan çalışmalar çocuklarda en sık görülen alt tipin DEHB-bileşik tip (%43-79) olduğunu, bunu sırasıyla DEHB-dikkatsizliğin önde geldiği tip (%8-37) ve DEHB- hiperaktivite/impulsivitenin önde geldiği tiplerinin (%5-29) izlediğini bildirmektedir (37-39). Ergenlerde yapılan çalışmalarda ise DEHB-dikkatsizliğin önde geldiği tip % 64-78, DEHB-bileşik tip % 17-28, DEHB- hiperaktivite/impulsivitenin önde geldiği tipi ise % 5-11 oranlarında bulunmuştur (40-42). Bizim çalışmamızda da 6-12 yaş arası DEHB'li olgularda DEHB-bileşik tip %52,4, DEHB-dikkatsizliğin önde geldiği tip %33,3 ve DEHB-hiperaktivite/impulsivitenin önde geldiği tipin %14,3 sıklıkta olduğu; ayrıca 12 yaş ve üzeri DEHB'li olgularda da DEHB-dikkatsizliğin önde geldiği tipin %66,7, DEHB-bileşik tipin ise %33,3 sıklıkta değerlendirilmiş olup, yaş grupları açısından DEHB alt tiplerinin sıklığına ilişkin bulgularımızın literatür ile uyumlu olduğu gözlenmiştir. Skounti ve arkadaşları, DEHB-dikkatsizliğin önde geldiği tipin, kızlarda en sık görülen alt tip olduğunu bildirmişlerdir (45). Çalışmamızda da, bu bilgiler ile uyumlu olarak; kızlarda en sık görülen DEHB alt tipinin, %83,3 ile DEHB-dikkatsizliğin önde geldiği tip olduğu dikkati çekmiştir.

5.2.3. Komorbid Psikiyatrik Bozukluklara İlişkin Bulgular

Çalışmamızda DEHB ile yüksek oranda komorbiditenin gözlemlendiği duygudurum bozukluklarının yanı sıra psikotik bozukluklar ve mental retardasyon dışlama kriteri olarak belirlenmiş olup, bunların dışında eşlik eden tanılar diğer yıkıcı davranım bozuklukları (karşıt olma karşı gelme bozukluğu, davranım bozukluğu), anksiyete bozuklukları (ayrılık anksiyetesi bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu, sosyal anksiyete bozukluğu, basit fobi), öğrenme güçlüğü, entürezis/enkoprezis ve tik bozukluğu şeklinde sıralanmıştır.

Komorbid psikiyatrik bozukluklar açısından literatür incelendiğinde; DEHB tanısı alan 5-17 yaşları arasındaki çocuk ve ergenlerin %76'sında en az bir komorbid psikiyatrik hastalık bulunduğu ve bu ergenlerin normal kontrol grubuna göre bilişsel, akademik, kişiler arası ilişkiler ve aile işlevlerinde daha fazla bozulma olduğu gösterilmiştir (130,131). Ülkemizde yapılmış iki izlem çalışmasında DEHB'li çocuk ve ergenlerde komorbidite oranı sırasıyla %76 ve % 46 olarak bildirilmiştir (361), (44). Bizim çalışmamızda bu bilgilerle uyumlu olarak, DEHB'li çocuk ve ergenlerin %73,3'ünde en az bir psikiyatrik bozukluğun DEHB'ye eşlik ettiği görülmüştür. Bununla birlikte ülkemizde 108 DEHB'li olgu ile yapılmış bir tez çalışmasında (2006); en az bir psikiyatrik bozukluk komorbiditesinin %96,3 olduğu saptanmış olup, tüm hastaların üniversite hastanesinde tedavi görmekte olduğu ve bu yüksek komorbidite oranının, daha ciddi semptomları olan veya daha fazla fonksiyonel rahatsızlığı olan hastaların daha fazla hastaneye başvurmasından kaynaklanabileceği bildirilmiştir (362).

DEHB'li çocuk ve ergenlerde en sık görülen komorbid psikiyatrik hastalığın karşıt olma karşı gelme bozukluğu (%33-50) olduğu bildirilmektedir (130,131). Jensen ve arkadaşları, DEHB ile en sık komorbiditenin %60 ile karşıt olma karşı gelme bozukluğu olduğunu, davranım bozukluğu komorbiditesinin ise %15 olduğunu bildirmişlerdir (363). DEHB+karşıt olma karşı gelme bozukluğunun işlev bozukluğu açısından DEHB ile DEHB+davranım bozukluğu arasında bir grup olduğu kabul edilmektedir (133,134). Çalışmamıza katılan DEHB'li çocuk ve ergenlerde -literatür ile uyumlu olarak- karşıt olma karşı gelme bozukluğu %43,3 ile DEHB'ye en sık

eşlik eden komorbid psikiyatrik bozukluk olarak saptanmıştır. Diğer yıkıcı davranım bozukluğu olan davranım bozukluğu komorbiditesi ise %13,3 olarak belirlenmiştir.

DEHB’de anksiyete bozuklukları komorbiditesi için %10-40, tik bozuklukları için ise %3-34 arasında değişebilen oranlar bildirilmektedir (364). Bizim çalışmamızda da, DEHB’li olgularda anksiyete bozukluklarının %16,7, tik bozukluğunun da %6,7 oranında eşlik etmesi yazın bilgisi ile uyumlu bulunmuştur. Ayrıca olgu grubumuzda en sık eşlik eden komorbid psikiyatrik bozuklukların, diğer yıkıcı davranım bozuklukları ve anksiyete bozuklukları olarak saptanması da; bu hastalara uygulanan CBCL anksiyete/depresyon, suç davranışı ve agresif davranış alt ölçeklerinden sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldıklarında anlamlı düzeyde daha yüksek skorlar bildirilmesini desteklemektedir. DEHB ve öğrenme güçlüğü birlikteliği kullanılan tanımlama aracının niteliğine göre %10-90 arasında değiştiği bildirilmektedir (19). Bizim çalışmamızda öğrenme güçlüğü komorbiditesi %10 olarak saptanmıştır. Shaywitz ve arkadaşları, DEHB’li çocukların etkili bir öğrenme stratejisine sahip olmamalarına rağmen, DEHB ve öğrenme güçlüğü sıklıkla birlikte bulunabilen farklı bozukluklar olduğunu savunmuşlardır (365).

DEHB’de komorbiditeye ilişkin bilgiler ve bulgularımız dikkate alındığında; prognoz ve tedavi yaklaşımı için çok önemli olduğundan, DEHB’li olguların ayrıntılı değerlendirilmeleri gerektiğini göstermektedir. Örneğin, komorbid anksiyete bozukluğu varlığında stimulanlar ile elde edilen tedavi yanıtının azalabildiği ve yan etki oranının arttığı bildirilmektedir (147). Genellikle eşlik eden ikinci ya da üçüncü bir bozukluğun saptanması daha kötü prognozu olan ciddi bir duruma işaret etmektedir. Bununla birlikte, diğer psikopatolojilerin aksine tik bozukluklarının DEHB prognozuna etkisinin çok az olduğu bildirilmiştir (143).

5.3. TEDAVİ ÖNCESİ OLGU GRUBU İLE KONTROL GRUPLARININ ÖLÇÜMLERİNE İLİŞKİN BULGULAR

5.3.1. Yeni Tanı Alan Tedavisiz DEHB’li Olgular ile Sağlıklı Kontrollerin Boy, Kilo ve Beden Kitle İndekslerinin Karşılaştırılması

Çalışmamıza katılan DEHB’li olgular ve bu olgular ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş olan sağlıklı kontroller karşılaştırıldıklarında; boy, kilo ve beden kitle indeksi parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu özellik, gruplar arasında iştah ve beslenmenin düzenlenmesinde rol oynayan biyomoleküllerin düzeyleri karşılaştırılırken, bulgularımızın daha güvenilir yorumlanması adına önemlidir. Nitekim söz konusu biyomoleküllerin (özellikle leptin ve adiponektin) beden ağırlığı ve beden kitle indeksi değerleri ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir (303,366,367). Ayrıca çalışmamızda obez olan (beden kitle indeksi \geq 25) herhangi bir katılımcının yer almamasının da, bulgularımızı daha anlamlı kıldığı düşünülmüştür.

Boy, kilo ve beden kitle indeksi parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmamasına rağmen, her iki grup karşılaştırıldıklarında; DEHB’li olguların çalışmanın başlangıcındaki (henüz herhangi bir tedavi almazken) beden ağırlıklarının, bu olgular ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş olan sağlıklı kontrollerden yaklaşık 1 kg daha az olduğu dikkati çekmiştir. Yakın dönemde yapılan bir çalışmada DEHB’li çocuklarda (187 olgu; 129 erkek, 58 kız, yaş ort. 8,14 \pm 1,60) OROS-metilfenidatin büyüme üzerine etkileri araştırılmış olup, tedavi öncesi ve tedavinin 3./4. yılındaki kilo, boy ve beden kitle indeksi değerlerini karşılaştırılmıştır. Henüz yeni tanı almış DEHB’li çocukların ortalama beden ağırlıklarının yaşa göre beklenen değerden 0,697 kg daha düşük seviyede olduğu bildirilmiştir (368).

Bu bulguyu yorumlayabilmek için literatür incelendiğinde; DEHB’nin nörobiyolojisinde ödül sisteminin en önemli bileşenlerinden olan bazal ganglionlarda (özellikle striatum) bir dopaminerjik sistem bozukluğu olduğu bildirilmektedir (3). Beslenmenin hedonik (haz veren), ödüllendirici bir niteliğe sahip olduğu (369,370) ve dopaminin besinlerin pekiştirici, güdüleyici özelliğine aracılık ettiği (371), bilgileri de

dikkate alındığında; DEHB’li çocuk ve ergenlerde bozuk olan dopaminerjik sistemin besinlerden alınan hazzı azaltarak, bu hastalarda sağlıklı kontrollere göre yeme davranışı için güdülenme ve motivasyonlarının daha düşük seviyelerde kalmasına yol açtığını düşündürebilir. Yani DEHB’li hastaların dopaminerjik sistemlerindeki bozukluk nedeniyle zaten iştahlarının daha az olduğu ve buna bağlı olarak beden ağırlıklarının ve beden kitle indekslerinin de sağlıklı kontrollere göre daha düşük kaldığı şeklinde yorumlanabilir. Nitekim literatürde, açlık merkezi olarak bilinen lateral hipotalamik alanın ödül sisteminin bir bileşeni olarak kabul edildiği ve leptin hormonunun lateral hipotalamik alan aracılığıyla ventral tegmental alan (VTA) ve nukleus akumbens (NAc) başta olmak üzere mezolimbik dopaminerjik sistemin farklı komponentlerini etkileyerek beslenmenin güdülenme (*incentive*) aşamasının kontrolünde rol oynadığı bildirilmiştir (372). Bir klinik gözlem olmakla birlikte; DEHB’li hastaların ebeveynleri sıklıkla çocuklarının iştahlarının zaten iyi olmadığını bildirdikleri dikkat çekmektedir. Yukarıdaki teorik bilgilerimizin de, bu klinik gözlemimizi desteklediği söylenebilir. Ancak bu konuda daha net bir sonuca varabilmek için; tedavisiz DEHB’li olgular ile sağlıklı kontrollerde yapılacak olan, ödül sisteminin metabolik aktivitesini ve/veya reseptör yoğunluğunu -bir task eşliğinde- inceleyen fonksiyonel görüntüleme çalışmalarının; tüm olgulara uygulanacak olan, iştah düzeylerini belirlememizi sağlayan ölçekler eşliğinde değerlendirilmesi ve karşılaştırılması gerekmektedir.

5.3.2. Yeni Tanı Alan Tedavisiz DEHB’li Olgular ve Sağlıklı Kontrollerin Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

DEHB’li çocuk ve ergenlerin iştah düzeylerinin sağlıklı kontrollerden -henüz tedaviye başlamadan önce de- düşük olabileceği tespiti ile ilgili olarak; “*iştah*”ın subjektif bir değerlendirme olduğu düşünülmüş ve DEHB’li olgular ile sağlıklı kontrollerin dolaşımlarındaki iştah ve beslenmeyi düzenleyen biyomoleküller açısından da karşılaştırılmalarının objektif bir değerlendirme yapmamızı sağlayacağı öngörülmüştür. Bu amaçla iştah, beslenme ve metabolizmanın düzenlenmesinden sorumlu olduğu bilinen önemli biyomoleküllerden olan leptin, ghrelin, adiponektin

ve BKNF düzeyleri, tedavisiz DEHB'li olgular ile sağlıklı kontroller arasında karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda yeni tanı almış DEHB'li olgular ile sağlıklı kontrollerin dolaşımlarındaki leptin, ghrelin, adiponektin ve BKNF düzeyleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır.

Literatür incelendiğinde; DEHB'li çocuklarda metilfenidat tedavisinin iştah ve leptin üzerine etkisinin araştırıldığı tek çalışmada (İşeri ve ark.,2007); DEHB'li olgular tedavi öncesinde aynı zamanda sağlıklı kontroller ile de karşılaştırılmış olup, gruplar arasında leptin düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık olmadığı bildirilmiştir (227). Bizim çalışmamızda leptin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı gösterilmesi, İşeri ve arkadaşlarının çalışması ile uyumludur.

5.4. METİLFENİDAT TEDAVİSİNE İLİŞKİN BULGULAR

5.4.1. Tedavinin Boy, Kilo ve Beden kitle İndeksi Üzerine Etkileri

Çalışmamızda DEHB olguları (n=30) iki aylık tedavi süresince ortalama $0,70\pm 0,20$ mg/kg/gün dozunda OROS-metilfenidat tedavisi almışlardır. Tedavi süresinin sonunda beden ağırlığında yaklaşık 1 kg azalma olduğu, boy uzunluğunda 1,5 cm (0,75 cm/ay) uzama gözlemlendiği ve beden kitle indeksi değerinde de 1 birim (kg/m^2) kadar azalma ortaya çıktığı saptanmıştır. DEHB olgularının tedaviye henüz başlamadan önceki ve iki aylık OROS-metilfenidat tedavisi sonrasındaki kilo, boy ve beden kitle indeksi değerleri karşılaştırıldığında, tüm parametreler açısından anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır. Konu ile ilgili olarak yapılan tek çalışmada; ortalama $0,6$ mg/kg/gün dozunda bir aylık kısa etkili metilfenidat tedavisi sonrasında ortalama değerler açısından ele aldığımızda; beden ağırlığında minimal düzeyde bir artış, boy uzunluğunda yaklaşık 1 cm uzama ve beden kitle indeksi değerlerinde azalma olduğu ancak boy, kilo ve beden kitle indeksi parametrelerinden hiçbirisinde anlamlı bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (227).

Literatürde stimulanların büyüme-gelişme üzerine olumsuz etkileri olabileceği bildirilse de, henüz bu konuda bir fikir birliği oluşmamıştır (180). Stimulan tedaviye

bağlı olarak kilo kaybı/beklenen kilo alımının olmaması ile ilgili üç mekanizma tanımlanmıştır; besin alımının (iştahın) baskılanması, artmış aktivite (aşırı hareketlilik) ve metabolik etkinlikte değişiklikler (artmış yağ dokusu yıkımı vb.). Bu mekanizmalar medikasyonun doğrudan etkisi olabileceği gibi, nöroendokrin sistemde yol açtığı değişikliklere sekonder de gerçekleşebilir (195). Bu ajanların vücut ağırlığı üzerine olumsuz etkilerinin -boy uzunluğu üzerine olandan- daha fazla olduğu belirtilmektedir (192,195).

Dura-Trave ve arkadaşları (2012) OROS-metilfenidatın büyüme üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, 187 DEHB'li hastanın (129 erkek, 58 kız) tedavi öncesi ve tedavinin 3./4. yılındaki kilo, boy ve beden kitle indeksi değerlerini karşılaştırmışlardır. Henüz yeni tanı almış DEHB'li çocukların yaş ortalamasının $8,14 \pm 1,60$ olduğu ve ortalama beden ağırlıklarının yaşa göre beklenen değerden $0,697$ kg daha düşük seviyede olduğu bildirilmiştir. Tedavinin 30. ayına gelindiğinde bu farkın arttığı ve yaşa göre beklenen değerlerin $4,274$ kg gerisinde kaldığı ancak tedavinin 48. ayında ise farkın $1,588$ kg kadar azaldığı saptanmıştır. Yine aynı çalışmada, yeni tanı almış DEHB'li çocukların ortalama boy uzunluğunun yaşa göre beklenen değerden $0,42$ cm daha düşük seviyede olduğu, tedavinin 30 ayında bu farkın arttığı ve ortalama boy uzunluğunun yaşa göre beklenen değerden $2,69$ cm gerisinde kaldığı ancak tedavinin 48. ayında ise farkın $0,83$ cm kadar azaldığı bildirilmiştir (368). Bu çalışmada, metilfenidatın kısa vadede boy ve kilo üzerine olumsuz etkilerinin olduğu ancak orta vadede ise bu etkisinin azaldığı ve büyüme-gelişme üzerine etkisinin geçici bir durum olabileceği değerlendirilmiştir.

Moungnoi ve arkadaşlarının (2011) DEHB'li hastalarda kısa etkili metilfenidatın büyüme üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında (96 olgu; 75 erkek, 21 kız, ort. yaş $8,62 \pm 1,70$), hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayı, 1., 2., 3., 4., 5., 6. ve 7. yılındaki boy ve kilo değerleri ölçülmüştür. Ortalama $0,41-0,49$ mg/kg/gün dozundaki kısa etkili metilfenidat tedavisinin 6. ayı, 1., 2., 3., 4. ve 5. yılındaki kilo değerleri, tedavi öncesi kilo değerleri ile ayrı ayrı karşılaştırıldıklarında kilo üzerine herhangi bir etki bildirilmemiştir. Boy uzunluğunun ise, tedavinin 6.

ayında -tedavi öncesine göre- anlamlı düzeyde ($p<0.05$) azaldığı ancak uzun dönemde boy uzunluğunda anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir (226).

Zhang ve arkadaşları (2010), DEHB olan 146 okul çağı çocuğunda 2-4 yıl süresince uygulanan metilfenidat tedavisinin boy, kilo ve büyüme eğrisi parametreleri üzerine etkisini incelemiş olup, ayrıca tedavi almayan 29 DEHB'li çocuk ile de karşılaştırmışlardır. Metilfenidat tedavisi sonrasında boy uzunluğunda ortalama $-1,86\pm 0,82$ cm farklılık bulunduğu ve bu değişimin anlamlı düzeyde ($p<0.001$) olduğu, kontrollerde ise boy uzunluğunda -başlangıç değerlerine göre- $0,26\pm 0,51$ cm farklılık olduğu ve metilfenidat tedavisi alan olgular kontrollerle karşılaştırıldığında da anlamlı ($p<0.05$) farklılık gözlemlendiği saptanmıştır. Bu çalışmada, uzun süreli metilfenidat tedavisinin yan etkisi olarak büyüme eğrisinde küçük fakat anlamlı bir yavaşlama olduğu, boy uzunluğundaki etkilenmenin tedavinin süresi ile ilişkili olduğu, metilfenidat tedavisine bağlı olarak kilo ve beden kitle indeksinde anlamlı bir etkilenmenin olmadığı bildirilmiştir (373).

Başka bir çalışmada, 521 DEHB'li çocukta 3 yıl süreli metilfenidat tedavisi sonunda -tedavisiz çocuklara kıyasla- boy uzunluğunda 2 cm ve kiloda ise 2,7 kg kadar geride oldukları saptanmıştır. Yine aynı çalışmada metilfenidatın büyümeyi 1-1,5 cm/yıl şeklinde yavaşlattığı, 2 yıllık tedavisiz periyod sonrasında da büyümenin tekrar geri kazanıldığı, metilfenidatın büyüme üzerine etkisinin, iştahı baskılayıcı etkisine bağlı olduğu ve yetişkinlik döneminde ulaşılan nihai boy uzunluğunun tedavisiz bireylerden farklılık göstermediği bildirilmiştir (374). Goldman (2010) da, stimulan tedavilerin çocuklarda beklenen boy uzunluğu ve kilo üzerine ılımlı düzeyde olumsuz etkilerinin olabileceğini ancak bu olumsuz etkilenmenin zaman içerisinde azaldığını ve erişkinlikteki büyüme parametrelerinin etkilenmediğini bildirmiştir (375).

Poulton ve Cowell (2005), stimulan tedaviye başlayan çocuklarda zaman içerisinde boy, kilo ve boy artış hızındaki değişiklikleri değerlendirdikleri çalışmalarında; tedavinin 6-30. aylar arasında hem boy, hem kilo standart deviasyon skorlarında anlamlı azalma ile ilişkili olduğu, tedavinin 30. ayından sonraki kilo

standart deviasyon skorları değişiminin boya oranla 2,4 kat fazla olduğunu bildirmişlerdir (215).

Metilfenidatın boy ve kilo üzerine etkilerinin araştırıldığı yukarıdaki çalışmalar daha uzun süreli çalışmalar olmakla birlikte, -tutarlı olarak- kısa dönemde kilo ve boy üzerine olumsuz etkilerinin olabileceğini bildirdikleri dikkat çekmektedir. Bizim çalışmamızda iki aylık OROS-metilfenidat tedavisi sonrasında beden ağırlığında anlamlı azalma saptanması yukarıdaki çalışmalar ile uyumlu görünmektedir. Ancak çalışmamızda boy uzunluğunda artışın devam ettiği gözlenmiş olmakla birlikte, literatürde metilfenidatın boy değerlerini olumlu etkilediğine ilişkin bir veri bulunmamaktadır. Boy uzunluğundaki artışı değerlendirebilmek için, olgu gurubunun yaş ortalamasının $9,54 \pm 2,83$ olduğu değerlendirildiğinde, normal büyüme fizyolojisi ele alınarak sağlıklı çocuklarda bu dönemde beklenen boy uzamasının ne düzeyde olduğu bilinmelidir. Kızlarda 6-10 yaş, erkeklerde ise 6-12 yaş döneminin “okul çocuğu” olduğu, kızlarda 10-16 yaş, erkeklerde ise 12-18 yaş döneminin “ergenlik” dönemi olarak tanımlanmıştır. Sağlıklı çocuklarda normal büyüme hızının okul çocuğunda 5-6 cm/yıl (0,42-0,5 cm/ay), ergenlikte ise 7-9 cm/yıl (0,6-0,75 cm/ay) olduğu bildirilmiştir (376). Çalışmamızda iki aylık sürede gözlenen boy uzamasının 1,5 cm (0,75 cm/ay) olduğu düşünöldüğünde, bu durumun metilfenidat tedavisinin etkisinden ziyade normal büyüme fizyolojisi ile ilişkili olduğu düşünölebilir.

Stimulanların büyüme-gelişmeyi baskılayıcı etkisinin doz ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Boy ve kilo üzerine anlamlı etkisi nedeniyle, metilfenidatın 1,5 mg/kg/gün dozlarını aşmayacak şekilde kullanımı önerilmektedir (197,198). Metilfenidat tedavisi esnasında meydana gelebilecek olası kilo kaybı/beklenen kilo alımının olmaması durumlarında çeşitli stratejiler geliştirilebilir. İlaç dozunun alındığı saatler düzenlenir (ilk dozun kahvaltıdan sonra alınması gibi). Akşam geç saatlerde ek bir ara öğün önerilebilir. Yüksek kalorili, besleyici aparatif gıdaların tüketilmesi özendirilebilir. Bu klinik önerilerin büyüme-gelişmedeki olumsuz etkilenmeyi önlemesi beklense de, bu konuda yapılan herhangi bir çalışma henüz mevcut değildir. “İlaç tatili” uygulaması ile tedaviye verilen aranın, tedaviye bağlı

büyümede gözlenen yavaşlamayı geri döndürdüğü ve çocukların beklenen büyüme eğrilerini yakaladıkları bildirilmiştir (180,215). Fakat ilaç tatilinin DEHB semptomlarının yeniden alevlenmesine yol açarak çocuk ve aile için sorun oluşturabileceği bilinmektedir. İlaç tatili durumunda DEHB semptomlarının alevlenme riski nedeniyle, ilaç dozu azaltılabilir ya da stimulan ajan başka bir ilaçla değiştirilebilir. Sonuç olarak; DEHB'li olguların sıklıkla ilkokul ve ergenlik dönemlerinde tedavi için başvurdukları ve bu dönemlerin gelişimin en hızlı olduğu evreler olduğu düşünülürse; bizim bulgularımız da DEHB'li çocuk ve ergenlerde beden ağırlıklarının, boy uzunluklarının ve beden kitle indekslerinin tedaviye başlarken ve doz artışı durumlarında rutin olarak ölçülerek kayıt edilmesinin ve ebeveynlere yukarıda belirtilen önerilerin yapılmasının önemli olduğunu düşündürmektedir.

5.4.2. Tedaviye Bağlı Gelişen Yan Etkilere İlişkin Özellikler

Çalışmaya alınan tüm olguların iki aylık sürede ortalama $0,70 \pm 0,20$ mg/kg/gün dozunda OROS-metilfenidat tedavisini iyi tolere ettikleri değerlendirilmiştir. Barkley Stimulan Yan Etki Değerlendirme Formu ile sorgulanarak, tedaviye bağlı geliştiği düşünülen hiçbir yan etki (yeni ortaya çıkmış olması ya da mevcut belirtinin şiddetinde artış olması), hastaların tedavisinde herhangi bir değişiklik (ilacın sonlandırılması ve/veya ilaç değişikliği) yapılmasını gerektirmemiştir. $0,70 \pm 0,20$ mg/kg/gün dozunda OROS-metilfenidat ile tedavi süresince gözlenen yan etkiler incelendiğinde, en sık gözlenen yan etkilerin; iştah azalması (%70), kilo kaybı (%66,7), uykuya dalma zorluğu (%53,3) ve baş ağrısı (%46,7) olduğu saptanmıştır. Diğer yan etkiler ise sıklık sırasına göre; hemen ağlayıverme (%40), huysuzluk (%33,3), tedirginlik (%30), mutsuzluk/üzgünlük (%30), sersemlik hali (%26,7), aşırı mutluluk hali (%26,7), karın ağrısı (%23,3), hayale dalıp gitme/dalgınlık (%23,3), suskunluk (%20), baş dönmesi (%20), kendi alemindelik (%16,7), kabuslar (%13,3), tırnak yeme (%10) ve tikler (%6,7) olarak tespit edilmiştir.

Son dönemde yapılan bir çalışmada (2012), 6-18 yaş arası 143 DEHB'li çocuk ve ergende 12 haftalık $0,90\pm 0,31$ mg/kg/gün dozunda OROS-metilfenidat tedavisi ile en sık bildirilen yan etkiler iştahsızlık (%31), uykusuzluk (%13), baş ağrısı (%9) ve karın ağrısı (%6) olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada bildirilen diğer yan etkiler sıklık sırasına göre baş dönmesi (%4,5), anksiyete (%3,6), kabuslar (%3), mide rahatsızlığı (%2,7), irritabilite (%2,7), sinirlilik (%2,7), bulantı (%2,7), tikler (%2,1), somnolans (%1,8), depresyon (%1,5), kilo kaybı (%1,2) şeklinde bildirilmiştir (377).

Lee ve arkadaşları (2011)'nin çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarında (6-12 yaş, 157 DEHB olgusu), 0,5 mg/kg/gün dozunda bir haftalık kısa etkili metilfenidat tedavisi ile irritabilite %54, iştah azalması %49, uykusuzluk %47, ağlamaklılık %43, anksiyete %34, baş ağrısı %31, boş bakışlar %31, üzüntü %30, mide ağrısı %25, az konuşma %23, tırnak yeme %22, öfori %20, tikler %15, sersemlik %14, ilgisizlik %14, kabuslar %12, baş dönmesi %5 olarak bildirilmiştir. Ancak metilfenidat tedavisi ile plasebo grubu karşılaştırıldığında ise anlamlı olarak yüksek oranda bildirilen yan etkilerin uykusuzluk, iştahsızlık ve baş ağrısı olduğunu saptamışlardır.

Yıldız ve arkadaşları (2010), 7-14 yaş arası 47 DEHB'li olguda 18-36 mg/gün OROS-metilfenidat kullanımına bağlı bildirilen yan etkileri; iştahsızlık (%57,4), kilo alamama (%34), sinirlilik (%34), uykuya dalma zorluğu (%31,9), kilo kaybı (%25,5), emosyonel labilite (25,5), baş ağrısı (%17), mide bulantısı (%12,8), karın ağrısı (%10,8), içe kapanma (10,6), depresif belirti (8,5), baş dönmesi (%4,3) ve tikler (%2,1) olarak sıralamıştır (177).

Steele ve arkadaşları'nın çalışmasında (2006), $1,17\pm 0,52$ mg/kg/gün dozunda OROS-metilfenidat (72 olgu) ve $1,03\pm 0,46$ mg/kg/gün dozunda kısa etkili metilfenidatın (73 olgu) 6-12 yaş grubu DEHB'li çocuklarda sekiz haftalık etki ve yan etkileri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada OROS-metilfenidat ve kısa etkili metilfenidat kullanımına bağlı olarak gözlenen yan etkilerin iştah azalması (%24 ve %32), baş ağrısı (%19 ve %16), uykusuzluk (%17 ve %14), karın ağrısı (%14 ve %12), sinirlilik (%13 ve %12), emosyonel labilite (%13 ve %3), ajitasyon (%11 ve %7), yorgunluk (%10 ve %3), grip benzeri semptomlar (%10 ve %10) ve uyku bozukluğu (%4 ve %10) olduğu bildirilmiştir (8).

Stein ve arkadaşları (2003), 47 DEHB'li olgu (5-16 yaş) ile yaptıkları plasebo kontrollü çalışmalarında OROS-metilfenidatın 18, 36 ve 54 mg/gün dozlarında bildirilen yan etkileri plasebo grubu ile karşılaştırmışlardır. 18 mg/gün, 36 mg/gün ve 54 mg/gün OROS-metilfenidat alan gruplarda bildirilen yan etkiler grup sırasına göre, uykusuzluk ya da uykuya dalmakta güçlük %66, %65.2, %72.7 iştah azalması %63.8, %73.9, %79.5, irritabilite 59.6, %71.7, %65.9, kaygı %55.3, %47.8, %43.2, gündüz düşleri %51.1, %47.8, %54.5, ağlamaya yatkınlık %48.9, %54.3, %34.1, karın ağrısı %40.4, %47.8, %38.6, üzgünlük/mutsuzluk %34, %47.8, %34.1, baş ağrısı %29.8, %37, %31.8, uyuşukluk %25.5, %28.3, %40.9, başkaları ile az konuşma %23.4, %32.6, %29.5, başkalarına ilgisizlik %23.4, %34.8, %25, kabuslar %17, %15.2, %15.9, tırnak yeme %17, %21.7, %22.7, tikler %14.9, %17.4, %18.2, öfori %10.6, %13, %15.9, baş dönmesi %4.3, %4.3, %11.4 olarak bildirilmiştir (15).

Barkley ve arkadaşları (1990)'nın 83 DEHB'li olgu ile yaptıkları plasebo kontrollü çalışmada, 0,3 mg/kg ve 0,5 mg/kg (günde 2 defa) dozlarında metilfenidat kullanan gruplarda bildirilen yan etkiler plasebo grubu ile ayrı ayrı karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada metilfenidat alan her iki grupta bildirilen iştah azalması, uykusuzluk, karın ağrısı ve baş ağrısı sıklıkları, plasebo alan gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır. Bu yan etkilerin hastaların yarısından daha azında (<%50) görüldüğü bildirilmiş olup net sıklıklar belirtilmemiştir (351).

Literatür incelendiğimizde benzer çalışma tasarımına sahip çalışmalarda bildirilen yan etkilerin bizim çalışmamızda bildirilenlerden daha az sıklıkta oldukları görülmektedir. Ancak plasebo kontrollü çalışmalarda söz konusu yan etkilerin sıklığının çalışmamızdaki sıklıklara benzer oranlarda olduğu dikkat çekmektedir. Ayrıca çalışmamızda OROS-metilfenidat kullanımı ile en sık bildirilen yan etkilerin iştah azalması, kilo kaybı, uykuya dalma zorluğu, baş ağrısı olduğu ve literatürde metilfenidat kullanımı ile en sık bildirilen yan etkiler ile uyumlu olduğu saptanmıştır.

5.4.3. Tedavinin Etkinliğine İlişkin Bulgular

Son yıllarda OROS-metilfenidatın etkinlik ve yan etki profillerinin incelendiği çok sayıda çalışma yapılmıştır (178). Yıldız ve arkadaşlarının çalışmasında, 8 haftalık tedavi süresi boyunca, OROS-metilfenidat kullanan DEHB'li olguların yarısının 18 mg/gün ile çalışmayı tamamladıkları ve olguların hiçbirinde 54 mg/gün'e titrasyon gereksinimi duyulmadığı ve deneklerin hiçbirinde yan etki nedeniyle tedavinin sonlandırılmasının gerekmediği belirtilmiştir (177). Yine aynı çalışmada, DEHB tanılı Türk çocuklarında OROS-metilfenidatın düşük-orta dozlarda tedavide etkili olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da, iki aylık OROS-metilfenidat tedavisi süresince olguların %40'ının tedaviyi 18 mg/gün ile tamamlamaları, olguların hiçbirinde 54 mg/gün'e titrasyon gereksinimi duyulmaması ve olguların hiçbirinde yan etki nedeniyle tedavinin sonlandırılmaması, Yıldız ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu bulunmuştur. Ancak DEHB'li olguların hiçbirisinde 54 mg/gün'e çıkılmaması, tedavi süresinin (iki ay) bu doza çıkmak için kısa bir zaman dilimi olması ile ilgili olabilir. Ayrıca Lee ve arkadaşlarının çalışmasında da, Koreli çocuklarda OROS-metilfenidatın düşük dozlarda (18-36 mg/gün) etkin ve güvenilir olduğu saptanmıştır (378). Bununla birlikte, çalışmamızda DEHB olgularının OROS-metilfenidat tedavisi öncesi ve sonrasında kayıt edilen, DEHB semptom şiddetinin değerlendirildiği klinik global izlenim skalasında aldıkları puanlar karşılaştırıldığında da; DEHB semptomlarında anlamlı bir iyileşmenin olduğunun saptanması nedeniyle, OROS-metilfenidatın düşük-orta dozlarda etkin bir ajan olduğu söylenebilir. OROS-metilfenidatın etkinliğini daha kapsamlı değerlendirebilmek için; tedaviye henüz başlamadan önce uygulanan ölçeklerin (CBCL, Çocuk ve Ergenlerde Davranış Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği, Conners Ebeveyn ve Öğretmen formu) tedavi sonrasında da uygulanarak, tedavi öncesi-sonrasındaki skorların karşılaştırılması gerekmektedir.

5.4.4. Tedavinin Leptin, Ghrelin, Adiponektin ve BKNF Düzeylerine Etkisine İlişkin Bulgular

Olgu grubunda, iki aylık ortalama 0,7 mg/kg/gün dozunda OROS-metilfenidat tedavisi sonrasındaki leptin, ghrelin, adiponektin ve BKNF ölçümleri incelendiğinde; leptin düzeylerindeki azalmanın anlamlı olmadığı, ghrelin ve adiponektin düzeylerinde anlamlı bir artışın gözleendiği ve BKNF düzeylerinde de anlamlı bir azalmanın olduğu saptanmıştır. Ayrıca OROS-metilfenidat tedavisine bağlı iştahsızlık bildiren hastalar (n=21) ile OROS-metilfenidat tedavisine bağlı kilo kaybı (n=20) tespit edilen hastalar ayrı ayrı değerlendirilerek, tedavi öncesi ve sonrasındaki leptin, ghrelin, adiponektin ve BKNF düzeyleri karşılaştırıldığında da; leptin düzeylerindeki azalmanın anlamlı olmadığı, ghrelin ve adiponektin düzeylerinde anlamlı bir artış ve BKNF düzeylerinde de anlamlı bir azalmanın tekrarlandığı dikkati çekmiştir. Bununla birlikte OROS-metilfenidat tedavisine bağlı olarak hem iştahsızlık bildiren hem de kilo kaybı olduğu tespit edilen hastalar (n=16) değerlendirildiğinde ise; leptin düzeylerinde anlamlı olmayan azalma, ghrelin ve adiponektin düzeylerinde anlamlı bir artış tekrarlanmakta olup, BKNF düzeylerindeki azalmanın anlamlı olmadığı görülmüştür. Olgu grubunda yer alan erkek ve kızlarda OROS-metilfenidat tedavisi öncesi ve sonrasındaki leptin, ghrelin, adiponektin ve BKNF ölçümleri ayrı ayrı karşılaştırıldığında ise; her iki cinsiyette de yalnızca adiponektin düzeylerinde anlamlı artışın gözleendiği, diğer parametrelerde anlamlı bir değişiklik saptanmadığı değerlendirilmiştir. Bununla birlikte, daha önce yeni tanı almış tedavisiz DEHB'li hastaların leptin, ghrelin, adiponektin ve BKNF ölçümleri ile sağlıklı kontrollerin leptin, ghrelin, adiponektin ve BKNF ölçümleri karşılaştırıldığında hiçbir parametrede anlamlı bir farklılık gözlenmezken; DEHB'li hastaların tedavi sonrasındaki leptin, ghrelin, adiponektin ve BKNF ölçümleri, sağlıklı kontrollerin leptin, ghrelin, adiponektin ve BKNF ölçümleri ile karşılaştırıldığında ise, yalnızca adiponektin düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olarak saptandığı dikkatimizi çekmiştir.

Leptin, iştahı azaltarak enerji harcanmasını arttıran ve yağ dokusunun saldığı tek afferent uyarıcı hormondur (262,263). Leptinin ana etki mekanizması birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi iştahı artırmak olan nöropeptid Y'nin ekspresyonunu inhibe ederek ve nöropeptid Y'ye duyarlılığı azaltarak yiyecek alımını kısıtlamaktır (265-267). Leptin, ARC'de bulunan leptin reseptörlerine bağlanarak iki anoreksijenik nöropeptit olan α -MSH ve CART salgılanmasını arttırır (268). Bu iki nöropeptit PVN'yi uyararak kortikotropin serbestleştirici hormon ve tiroid stimulan hormon serbestleştirici hormon salgılanmasını arttırır. Böylece ön hipofizden TSH ve ACTH salgısındaki artışa bağli olarak tiroid bezi ve adrenal korteks uyarılır, kana verilen kortizol ve tiroid hormonları organizmada metabolik aktiviteyi arttırarak beslenmeyi baskılar. Ayrıca ARC'deki α -MSH ve CART nöronlarının bir diğer bağlantısı LHA'daki açlık merkezi ile dir. Bu iki anoreksijenik peptit açlık merkezini baskılar (243).

Leptinin iştah ve beslenme üzerine yukarıdaki etkileri dikkate alındığında; DEHB'li olgularda OROS-metilfenidat tedavisi sonrasında leptin düzeylerinde anlamlı bir değişikliğin saptanmaması, leptinin DEHB'li çocuklarda OROS-metilfenidat tedavisine bağli iştah azalması ve/veya kilo kaybından birincil olarak sorumlu olmadığını düşündürebilir. Konu ile ilgili yapılan tek çalışmada; DEHB'li olgularda 0,6 mg/kg/gün dozunda 4 haftalık kısa etkili metilfenidat tedavisinin serum leptin düzeyleri üzerine etkisinin araştırıldığı ve 0,6 mg/kg/gün metilfenidat tedavisi sonrasında serum leptin düzeyinde anlamlı bir değişikliğin saptanmadığı görülmektedir (227). Bu bulgu, bizim çalışmamızda leptin ile ilişkili bulgumuzu desteklemektedir. Bu sonuçlar leptinin, DEHB'li çocuklarda metilfenidat tedavisine bağli gelişen iştah azalması ve/veya kilo kaybı yan etiklerinin nörobiyolojisinde rol oynamadığını düşündürebilir.

Ghrelinin midede kapillerlere yakın yerleşimli olan oksintik bez mukozasındaki X (A) hücrelerinden sentezlendikten sonra kan dolaşımını ile ARC ve beynin diğer bölümlerine kan-beyin bariyerini aktif transport ile geçerek ilgili nöron grupları aracılığıyla iştahı etkilemektedir. Periferal olarak sentezlenen ghrelin, vagal afferent sinir uçlarını uyarmakta, bu da GHS-R ekspresyonuna neden olarak vagal bağlantısı

olan nukleus solitarius yoluyla hipotalamusu uyarmaktadır. Aynı zamanda ghrelin hipotalamusta lokal olarak sentezlenmekte ve direkt olarak ARC'deki Nöropeptid Y/Agouti-Related Peptide (NPY/ AGRP) ve diğer hücreleri uyarmaktadır (287,290). Ghrelinin sistemik olarak güçlü bir oreksijenik (iştah açıcı) hormon olduğu, hipotalamusta nöropeptid Y/agouti-ilişkili peptit ve diğer hücreleri uyararak besin alımını stimule ettiği bilinmektedir (287,290). DEHB'li olgularda OROS-metilfenidat tedavisi sonrasında ghrelin düzeylerinde anlamlı düzeyde artış saptanması, ghrelin düzeylerinde gözlenen değişimin DEHB'li çocuklarda OROS-metilfenidat tedavisine bağlı azalan iştah ve/veya kiloyu arttırabilmek adına gelişmiş olan kompanseuar bir yanıt olabileceği düşünülebilir.

Nörotrofinler ailesinin bir üyesi olan BKNF ve BKNF'nin yüksek afinite gösterdiği reseptör olan TrkB'nin besin alımı ve vücut ağırlığının kontrolü üzerine etkileri olduğu bildirilmiştir. Kemirgenlerde farmakolojik BKNF tedavisinin besin alımını azalttığı gösterilmiştir. BKNF/TrkB sinyal yolağında genetik müdahaleler ile oluşturulan değişimlerin hiperfaji ve obeziteye yol açtığı saptanmıştır (379). Ayrıca BKNF'nin esas olarak ventromediyal hipotalamusta eksprese edildiği (330) ve leptin-proopiomelanokortin sinyal yolağı üzerinden besin alımını azalttığı (331), intraserebrovasküler BKNF infüzyonunun doz bağımlı olarak hipotalamik 5-HIAA/serotonin oranını arttırarak şiddetli iştah azalması ve kilo kaybına neden olduğu da tanımlanmıştır (329).

BKNF'nin iştah ve kilo üzerine bu etkileri bilinmekle birlikte, DEHB'nin patogenezinde başka bir açıdan önemi daha belirgin gözükmektedir. Preklinik araştırmalar BKNF'nin ortabeyin dopaminerjik nöronlarının sağkalım ve farklılaşmasında anahtar öneme sahip olduğunu göstermektedir (380,381). Ayrıca azalmış ortabeyin BKNF aktivitesinin striatal dopaminerjik disfonksiyona yol açarak DEHB oluşumundan sorumlu olabileceği bildirilmiştir (382). BKNF düzeyi ile ilgili yapılan çalışmalar duygudurum bozuklukları üzerine odaklanmış olup, tutarlı olarak depresif bozuklukta BKNF düzeylerinin azaldığı (383) ve antidepresan tedavilerle BKNF düzeylerinde artış gözleendiği (384) dikkat çekmektedir. Ayrıca psikostimulan (amfetamin) uygulanan ratlarda santral BKNF düzeylerinde artış gösterilmiş olup, bu

etki psikostimulana bağlı gözlenen nöroadaptif bir yanıt olarak değerlendirilmiştir (385). Bizim çalışmamızda bir psikostimulan ajan olan metilfenidat tedavisi sonrasında BKNF düzeylerinde anlamlı azalma saptanmış olması literatür ile çelişiyor görünmektedir. Metilfenidat tedavisine bağlı olarak BKNF düzeylerinde gözlenen anlamlı düzeyde azalma, metilfenidatın nöronal sağkalım üzerine etkisine dair çalışmaları akla getirmektedir. Laboratuvar çalışmalarında metilfenidatın dopaminerjik nöronlar üzerine nörotoksik olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (386,387). Bizim çalışmamızda metilfenidat tedavisi sonrasında BKNF düzeylerinde gözlenen azalma, metilfenidatın orta beyin dopaminerjik nöronları üzerine toksik etki göstermiş olması ile ilgili olabilir. Bununla birlikte literatürde metilfenidatın nöroprotektif etkiye sahip olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (388). Bu bilgiler ışığında, OROS-metilfenidat tedavisi sonrasında ortaya çıkan BKNF düzeyindeki değişikliği metilfenidatın iştah ve beslenme üzerine etkisi ile ilişkilendirmek mümkün gözükmemektedir. Bu nedenle sonraki çalışmalarda, DEHB'li olgularda OROS-metilfenidat tedavisi ile gözlenen iştah azalması ve/veya kilo kaybının nörobiyolojisinde BKNF'nin rolünün araştırılmaması uygun görülebilir.

Adiponektinin, tokluk sinyallerine katkıda bulunan insüline duyarlılığı arttırıcı etkisi olduğu (301), rekombinant gAdiponektinin farelerde kaslarda ve karaciğerde serbest yağ asiti oksidasyonu ile kilo azalmasını indüklediği (302), düşünöldüğünde ise; OROS-metilfenidat tedavisi sonrasında anlamlı düzeyde artmış olarak saptanan adiponektin; DEHB'li olgularda OROS-metilfenidat tedavisine bağlı gelişen iştah azalması ve/veya kilo kaybının altında yatan nörobiyolojik düzeneklerden biri olabilir. OROS-metilfenidat tedavisi sonrasında ghrelin düzeyindeki değişim, tedaviye bağlı iştah, beslenme ve metabolizmadaki etkilenmenin bir sebebi olmaktan ziyade, bu etkilenmeyi normale döndürmek için ortaya çıkan kompensatuvar bir işleve sahipken; glukoz, lipid ve enerji metabolizmasının kontrolünde fonksiyon gören adiponektinin (296), OROS-metilfenidat tedavisine bağlı gelişen iştah azalması ve/veya kilo kaybının altında

yatan nörobiyolojik düzeneklere katkıda bulunan biyomoleküllerden birisi olabileceği düşünülebilir.

5.4.5. İştah Üzerine Etkili Olan Diğer Psikotrop Ajanlar ile Yapılan Çalışmalar

Literatür incelendiğinde; OROS-metilfenidat tedavisinin leptin, ghrelin, adiponektin ve BKNF'den herhangi birisinin üzerine etkisine dair hiçbir çalışmanın olmadığı görülmektedir. Ancak konu ile ilgili yapılan tek çalışmada; DEHB'li olgularda 0,6 mg/kg/gün dozunda 4 haftalık kısa etkili metilfenidat tedavisinin serum leptin düzeyleri üzerine etkisinin araştırıldığı ve 0,6 mg/kg/gün metilfenidat tedavisi sonrasında serum leptin düzeyinde anlamlı bir farklılığın olmadığı görülmektedir (227). Bu bulgu, bizim çalışmamızda leptin ile ilişkili bulgumuzu desteklemektedir.

Bizim çalışmamızda, OROS-metilfenidat tedavisi sonrasında gelişen, ghrelin ve adiponektin düzeylerinde anlamlı düzeydeki artışı ve BKNF düzeylerinde anlamlı azalmayı yorumlayabilmek adına; iştah ve beslenme üzerine önemli etkileri (iştah azalması/artışı, kilo kaybı/alımı) olabilen diğer psikotrop ajanlar (serotonin geri alım inhibitörleri, atipik antipsikotikler ve duygudurum düzenleyiciler vb.) ile yapılan çalışmalara dikkat çekmenin uygun olacağı düşünülmüştür. Nitekim özellikle atipik antipsikotikler ve valproik asit, -metilfenidatın tam tersine- psikotropolar içerisinde belirgin olarak iştah artışı ve/veya kilo alımı yan etkilerine sahip ajanlar olup, söz konusu biyomoleküller üzerine etkileri fazlaca çalışılmıştır. Bu nedenle, bu ajanların iştah ve beslenmenin düzenlenmesinden sorumlu olduğu bilinen biyomoleküller üzerine etkisine dair yapılan çalışmaların incelenmesi, bulgularımızı daha kapsamlı tartışabilmek adına önemli olabilir.

Atipik antipsikotik tedavilerin potansiyel yan etkileri arasında iştah artışı ve kilo alımı önemli yer tutmaktadır. Literatürde özellikle olanzapin ve klozapinin, diğerlerine göre kilo alımı açısından daha yüksek riske sahip olan atipik ajanlar olduğu bildirilmektedir (389,390). Klozapin ya da olanzapin ile yapılan çalışmalarda tutarlı olarak, her iki atipik ajanın kullanılması ile leptin düzeylerinde artış

bildirilmiştir (391-394). Konu ile ilgili yapılan bir metaanalizde (Hua ve ark., 2008); atipik antipsikotik tedavi sonrasında leptin düzeylerinde gözlenen artışın, antipsikotik ajanın doğrudan etkisi ile değil, kilo alımının bir sonucu olduğu belirtilmiştir (395).

Hosojima ve arkadaşları (2006), 4 haftalık olanzapin tedavisinin serum leptin, ghrelin ve adiponektin düzeyleri üzerine etkisini inceledikleri çalışmalarında; leptin seviyelerinin anlamlı düzeyde arttığını, ghrelin seviyelerinin anlamlı düzeyde azaldığını ve adiponektin seviyelerinde anlamlı bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir (396). İştah artışı ve/veya kilo alımına yol açan olanzapinin ghrelin düzeylerinde azalmaya yol açması, bunun yanı sıra iştah azalması ve/veya kilo kaybı yan etkisine sahip olan OROS-metilfenidat tedavisinin, ghrelin düzeylerinde artış ile sonuçlanması bizim bulgularımızı desteklediği düşünülebilir. Yani ghrelin düzeylerindeki değişim, psikotrop ajanlara bağlı iştah, beslenme ve metabolik süreçlerde ortaya çıkan değişikliklerin bir sebebi olmaktan ziyade, bu değişiklikleri kompanse etmek amacıyla hizmet ediyor gibi görünmektedir. Bunun yanı sıra, -az da olsa- tartışmalarımız ile çelişen sonuçlara ulaşan çalışmalar da mevcuttur. Murashita ve arkadaşları; 6 aylık olanzapin tedavisi sonrasında, hastaların ghrelin düzeylerinde anlamlı artış saptamışlardır (397).

Duygudurum dengeleyiciler ile yapılan çalışmalar valproik asit üzerine odaklanmış olup, bu çalışmalarda da benzer bulgular dikkat çekmektedir. Greco ve arkadaşları (2005), valproik asit tedavisi alan ve tedaviye bağlı obezite gelişen erişkin epilepsili hastalarda leptin düzeylerinde anlamlı artış, ghrelin ve adiponektin düzeylerinde ise anlamlı azalma olduğunu bildirmişlerdir (398). Güzel ve arkadaşları (2009) da, yeni tanı almış 25 epilepsili çocukta, 22 mg/kg/gün dozunda 1 yıllık valproik asit tedavisi sonrasında beden ağırlığı, beden kitle indeksinde anlamlı düzeyde artış ve serum ghrelin düzeylerinde anlamlı düzeyde azalma bildirmişlerdir (399). Son dönemde (2012), Tokgöz ve arkadaşlarının valproat ile yaptıkları başka bir çalışmada ise, tedaviye bağlı kilo alımı bildiren hastalarda, leptin düzeylerinde artış gözlenirken, ghrelin ve adiponektin düzeylerinde ise herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (400).

Bir anti-obezite ajan olan, serotonin ve noradrenalin geri alım inhibisyonu etkisine sahip olan Sibutramin ile seçici serotonin geri alım inhibitörü olan Fluoksetinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; 10 günlük tedavi sonrasında leptin düzeylerinde sibutramin tedavisi ile anlamlı azalma görüldüğü ancak fluoksetin tedavisi ile anlamlı bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (401). Bu çalışmada, serum leptin düzeylerinde saptanan anlamlı azalmadan, serotonin geri alım inhibisyonunun değil, sibutraminin termogenik etkisinin sorumlu olabileceği belirtilmiştir. Baranowska ve arkadaşlarının çalışmasında (2005) ise; obez kadınlarda, 10 mg/gün dozunda 6 aylık Sibutramin tedavisi sonrasında leptin düzeylerinde anlamlı azalma saptanmıştır (402).

Bu sonuçlar; leptin ve BKNF'nin OROS-metilfenidat kullanımı ile ortaya çıkan iştah azalması ve/veya kilo kaybından sorumlu olmadığını, ancak ghrelinin psikotrop ajanlara bağlı iştah, beslenme ve metabolik aktivitede ortaya çıkan etkileri normale döndürmede rol oynayan biyomokül olabileceğini, ayrıca adiponektinin OROS-metilfenidat tedavisine bağlı gelişen iştah azalması ve/veya kilo kaybının altında yatan nörobiyolojik düzenekler arasında önemli bir hormon olabileceğini düşündürmüş olup, konu ile ilgili yapılacak yeni çalışmalar ile bu bulgunun araştırılması gerekmektedir.

6. KISITLILIKLAR

Bu çalışmaya katılan çocuk ve ergenler yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş olsalar da; olgu grubunda 30 DEHB’li çocuk ve ergen, sağlıklı kontrol grubunda ise 20 çocuk ve ergen yer aldığı için bire bir eşleştirme mümkün olmamıştır. Bu kısıtlılığın sebebi, çalışmada kullandığımız biyokimyasal kitlerin toplam en fazla 80 kan örneği çalışabilme özelliği idi. Yani DEHB’li olgulardan tedavi öncesi (n=30) ve tedavi sonrası (n=30) toplam 60 kan örneği alındığından, sağlıklı kontrollerden ancak 20’sinin kan örnekleri çalışılabilmiştir.

Çalışmamızda olgu grubunun erkek/kız oranı (24/6) ile sağlıklı kontrol grubunun erkek/kız oranı (18/2) birbirinden farklılık göstermektedir. Ancak istatistiksel değerlendirmede, grupların cinsiyet oranları arasında herhangi bir farklılık saptanmaması, bu kısıtlılığın sonuçlarımızı etkilemediğini düşündürmektedir.

Çalışmaya katılan kız hastaların sayısı yeterli olmadığından, yapılan biyokimyasal değerlendirmelerin kız DEHB’liler için de geçerli olup olmadığını söylemek zordur. Nitekim kızlarda, cinsiyet hormonlarının metabolizma üzerinde doğrudan etki ediyor olması, metilfenidat tedavisinin iştah ve beslenme üzerine erkeklerden farklı etki etmesini sağlayabilir. Yeterli sayıda kız ve erkek DEHB’li olgu ile yapılacak çalışmalar daha değerli sonuçlara ulaşmamızı sağlayabilir.

Çalışmada yer alan DEHB’li olgular, alt tipler açısından heterojendi. Bileşik tip ve dikkatsizliğin önde geldiği tip olan olgu sayıları hemen hemen aynı olmakla birlikte, hiperaktivite-impulsivitenin önde geldiği tip olan olgu sayısı yetersizdi. Bu nedenle bulgularımızın hiperaktivite-impulsivitenin önde geldiği tip olan DEHB’li olgular için geçerli olup olmadığını söylemek zordur.

Bu çalışmada çocuk (6-12 yaş arası) ve ergen (12 yaş ve üzeri) olgular, biyokimyasal analizler açısından ayrı ayrı değerlendirilmemiştir. Puberte ile birlikte ortaya çıkan metabolik değişiklikler nedeniyle, metilfenidat tedavisi ergenlerde kilo, boy, beden kitle indeksi parametrelerini çocuklardan farklı etkiliyor olabilir.

7. SONUÇ ve ÖNERİLER

GENEL BULGULARA İLİŞKİN SONUÇLAR

- Olgu ve sağlıklı kontrol grupları yaş, sosyodemografik özellikler, gelişimsel özellikler, boy, kilo ve beden kitle indeksi açısından anlamlı farklılık göstermemektedir.
- DEHB'li olgular sağlıklı kontrollere göre; CBCL alt ölçeklerinde (anksiyete/depresyon, sosyal sorunlar, düşünce bozukluğu, dikkat sorunları, suç davranışı, agresif davranış), toplam içe yönelim, toplam dışa yönelim ve toplam sorun puanlarında anlamlı olarak daha yüksek puanlara sahiptir.
- Genel olarak en sık görülen DEHB alt tipi bileşik tip olmakla birlikte, kızlarda dikkatsizliğin önde geldiği tip daha sık gözlenmektedir. Bununla birlikte her üç alt tip de, erkeklerde kızlardan daha fazla görülmektedir.
- DEHB'li olgularda sıklıkla komorbid en az bir psikiyatrik bozukluk eşlik etmektedir.

İŞTAH VE BESLENMENİN DÜZENLENMESİNDEN SORUMLU OLAN BİYOMOLEKÜLLER VE OROS-METİLFENİDAT TEDAVİSİNİN ETKİLERİNE İLİŞKİN SONUÇLAR

- Olgu ve sağlıklı kontrol grubu; dolaşımlarındaki leptin, ghrelin, adiponektin ve BKNF düzeyleri açısından farklılık göstermemektedir. Ancak DEHB'li olgular metilfenidat tedavisi aldıktan sonra adiponektin düzeyleri açısından sağlıklı kontrollerden farklılık göstermektedir.
- DEHB'li olgularda, bileşik tip ve dikkatsizliğin önde geldiği tip olan hastalar; dolaşımlarındaki leptin, ghrelin, adiponektin ve BKNF düzeyleri açısından farklılık göstermemektedir.
- Komorbiditesiz DEHB'li olgular, komorbid karşıt olma karşı gelme bozukluğu veya davranım bozukluğu olan DEHB'li olgular ile, ayrıca komorbid anksiyete bozukluğu olan olgular ile dolaşımlarındaki leptin,

ghrelin, adiponektin ve BKNF düzeyleri açısından anlamlı farklılık göstermemektedir.

- OROS-metilfenidat düşük-orta dozlarda etkin ve güvenilir bir stimulandır.
- İştahsızlık ve/veya kilo kaybı; OROS-metilfenidat tedavisine bağlı en sık gözlenen yan etkilerdendir.
- OROS-metilfenidat tedavisi sonucunda; beden ağırlığı ve beden kitle indeksi değerlerinde anlamlı azalma olduğu saptanmış olup, boy uzunluğunda iki ay sonunda gözlenen anlamlı uzamanın normal büyüme fizyolojisi ile ilişkili olduğu değerlendirilmiştir.
- OROS-metilfenidat tedavisi; ghrelin, adiponektin ve BKNF düzeyleri üzerine anlamlı etki göstermektedir.
- OROS-metilfenidat kullanımı sonucunda hem erkek hem de kızlarda, yalnızca adiponektin düzeylerinde -tedavi öncesi değerlere göre- anlamlı farklılık saptanmıştır.
- Ghrelin düzeyinde ortaya çıkan değişim; psikotrop ajanlara bağlı iştah, beslenme ve metabolik aktivitede ortaya çıkan etkilerin (iştahsızlık, kilo kaybı vb.) bir sonucu gibi görünmektedir.
- Adiponektin düzeylerinde ortaya çıkan değişim; OROS-metilfenidat tedavisine bağlı gelişen iştah azalması ve/veya kilo kaybının altında yatan nörobiyolojik düzeneklerden birisi olabilir. Bu konuda yapılacak yeni çalışmalar ile bu bulgunun araştırılması gerekmektedir.

8.EKLER

EK 1- ETİK KURUL ONAYI

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIBBİ ARAŞTIRMA ETİK KOMİSYONU

Sayı: 266

14.01.2013

Sayın Yrd. Doç. Dr. Murat Yüce

Etik Komisyonumuza sunmuş olduğunuz **Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu olan Çocuk ve Ergenlerde Metilfenidat Tedavisinin İştah ve Leptin, Ghrelin, Adiponektin ,Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör Düzeyleri Üzerine Etkisi** başlıklı Tıbbi Araştırma Etik Komisyonu 2011/398 Karar nolu Biyokimya çalışması nitelikli araştırma projeniz Amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları, OMÜ-TAEK yönergesine göre incelenmiş etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına; çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 29.09.2011 tarihli etik komisyonumuzda oy birliği ile karar verilmiştir

Bilgilerinize arz/rica ederim.


Prof. Dr. Abdülkerim BEDİR
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Başkanı

EK 2- AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

ARAŞTIRMANIN ADI (ÇALIŞMANIN AÇIK ADI):

DIKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUK VE ERGENLERDE METİLFENİDAT TEDAVİSİNİN İŞTAH VE LEPTİN, GHRELİN, ADİPONEKTİN, BEYİN KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Gönüllünün Baş Harfleri << >>

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağına çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. Eğer bir başka çalışmada da yer alıyorsanız bu çalışmada yer alamazsınız.

BU ÇALIŞMAYA KATILMAK ZORUNDAMIYIM?

Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirsiniz imzalamanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Katılmaya karar verirsiniz, çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Bu durum sizin aldığınız tedavinin standardını etkilemeyecektir. Eğer isterseniz, bu klinik çalışmaya katılımınızla ilgili olarak hekiminiz / aile doktorunuz bilgilendirilecektir. Ayrıca destekleyici firma çalışmayı sonlandırmaya karar verirse bu durumda da çalışmadan çıkartılacaksınız.

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI NEDİR? Açıklayınız

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) çocukluk çağında sık olarak görülen ve belirtileri ergenlik ve erişkinlikte de devam edebilen bir psikiyatrik bozukluktur. DEHB patofizyolojisinde nörokimyasal, nöroanatomi, genetik ve çevresel faktörler suçlanmakla beraber hastalığın nedeni kesin olarak bilinmemektedir. DEHB'nin farmakolojik tedavisinde sıklıkla kullanılan ve halen birinci seçenek ajanlardan metilfenidatın en sık izlenen yan etkilerinden iştahsızlık ve kilo kaybının patofizyolojisi bilinmemektedir. Bu sorun bazı durumlarda tedavinin sonlandırılmasına bile yol açabilmektedir. Yapılan literatür incelemesinde bu konuda yapılan tek bir çalışmada metilfenidat tedavisinin yalnızca Leptin üzerine etkisinin incelendiği dikkati çekmektedir. İştahın nörobiyolojisinde merkezi öneme sahip olan Leptin ve Ghrelinin yanı sıra, iştahın düzenlenmesinde önemli rol oynadıkları bildirilen biyomoleküllerden Adiponektin ve BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor)'nin, metilfenidatın bu yan etkisindeki rolünü aydınlatmak DEHB tedavisinin optimum şekilde sürdürülebilmesi ve bu önemli hastalığın etkin bir şekilde tedavi edilebilmesi açısından oldukça yararlı olacaktır.

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) teşhisi konulan hastalardan metilfenidat tedavisine başlanmadan önce ve tedavi tamamlandıktan sonra alınan kan örneklerinden gerekli ölçümleri yapılarak elde edilen değerler karşılaştırılacaktır. Ayrıca sağlıklı çocuklardan alınan kan örneklerinden ölçümler yapılarak elde edilen değerler, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) hastalarının tedavi öncesi ölçümleri ile karşılaştırılacaktır.

BENİM NE YAPMAM GEREKİYOR?

Çalışma doktorunuzun talimatlarına uymaya, randevu ve vizitelere katılmaya ve yukarıda anlatılan çalışmayla ilgili tüm işlemlere uymaya istekli olmalısınız. Kan örnekleri için açlık durumunda (aç karnına) olmanız gerekmektedir (su dışında başka hiçbir yiyecek ve içeceğin tüketilmemesi gerekmektedir). Çalışma doktorunuzu ziyarete belirlenen günlerde gelmelisiniz ve bir sonraki

ziyaretiniz de, ziyaretten ayrılmadan önce planlanmalıdır. Yine çalışmadan önce veya çalışma sırasında aldığınız başka herhangi bir tıbbi tedaviyi de çalışma doktoruna söylemeniz önemlidir.

CALIŞMAYA KATILMAMIN NE GİBİ OLASI YAN ETKİLERİ, RİSKLERİ VE RAHATSIZLIKLARI VARDIR?

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) tedavisinde 1960'lı yıllardan beri sıklıkla kullanılan ve birinci seçenek ajanlardan olan metilfenidatın bilinen olası yan etkileri; uykusuzluk, iştahsızlık, kilo azalması ya da beklenen kilo alımının durması, sinirlilik, baş ağrısı ve karın ağrısı, kalp atım hızı ve kan basıncında artış, ciltte döküntüler ve sersemlik, nadir olgularda motor tikler, tourette sendromu, koreiform hareketler görülebilir. Bunların dışında bilinen ciddi bir yan etkisi yoktur.

GEBELİK VE DOĞUM KONTROLÜ

Yöntemin gebelik ya da doğum kontrolü üzerine bir yan etkisi yoktur.

CALIŞMAYA KATILMANIN OLASI YARARLARI NELERDİR? (Varsa açıklayınız)

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu sebebi kesin olarak saptanabilmiş bir hastalık değildir. Fakat tedavisinde kullanılan psikostimulanlar belirtilerin düzeltilmesinde etkili ajanlardır. Bu çalışmanın sonucu, hastalığın tedavisinde en sık kullanılan ilaçların yan etkilerinin nörobiyolojisinin daha iyi anlaşılmasına ve böylece hastalığın tedavisinin optimum koşullarda sürdürülmesine olanak sağlayabilecektir.

GÖNÜLLÜ KATILIM

Bu araştırmaya katılma kararımı tamamen gönüllü olarak veriyorum. Bu çalışmaya katılmayı reddedebileceğim veya katıldıktan sonra istediğim zaman, bu tedavi kurumunda göreceğim bakım ve tedaviler etkilenmeksizin ve hiçbir sorumluluk almadan ayrılabileceğim bilincindeyim. Çalışmadan her hangi bir zamanda ayrılırsam, ayrılma nedenlerimi, ayrılışımın sonuçlarını ve izleyen dönemde alacağım tedavileri doktorumla tartışacağım.

CALIŞMAYA KATILMAMIN MALİYETİ NEDİR?

Çalışma doktoru ziyaretleri ve çalışmayla ilgili olan tüm laboratuvar testleri çalışma destekleyici tarafından karşılanacak ve size veya bağlı bulunduğunuz özel sigorta veya resmi sosyal güvenlik kurumuna ödetilmeyecektir. Ayrıca çalışmaya bağlı makul miktardaki yol gideriniz makbuzları gösterildiği takdirde karşılanacaktır.

Herhangi bir yan etki veya fiziksel zarar gelişirse hemen çalışma doktorunuzu gereken tıbbi tedavinin uygulanabilmesi için bilgilendiriniz.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Bu formu imzalayarak doktorunuzun ve onun kadrosunun çalışma için sizin kişisel bilgilerinizi ("Çalışma Verileri") toplamalarına ve kullanmalarına onay vermiş olacaksınız. Bu durum doğum tarihiniz, cinsiyetiniz, etnik kökeniniz ayrıca Çalışma verilerinizin kullanımı ile ilgili verdiğiniz onayın herhangi bir belirlenmiş birim tarihi yoktur, ancak doktorunuzu haberdar ederek bu onayınızdan herhangi bir zamanda vazgeçebilirsiniz.

Çalışma destekleyicisi firma ile paylaşılan çalışma verileri size özel bir numara olan bir kod ("Kod") numarası kullanımıyla korunacaktır. Sizin çalışma verilerinize ulaşmak için gerekli olan kod anahtarı çalışma doktorunuzun denetimindedir. Çalışma destekleyicisi firma düzenleyici otorite veya diğer denetim kurumları tarafından atanmış kişiler doktorunuz tarafından tutulan çalışma verilerinizi inceleyebilirler.

Doktorunuz çalışma verilerinizi çalışma için kullanacaktır. Çalışma destekleyicisi firma; çalışmanın yürütülmesi, teşhis ve tıbbi yardım gereçlerinin geliştirilmesi için çalışma verilerinizi kullanabilir. Doktorunuzun çalıştığı kurum ve çalışma destekleyicisi firmanın her ikisi de yürürlükte olan veri koruma kanunları ile uyumlu olarak çalışma verilerinizin yönetiminden sorumludurlar.

Çalışma destekleyicisi firma çalışma verilerinizi, sadece yukarıda belirtilen amaçlarda kullanacak olan kendi grubundaki diğer şirketler, hizmet alınan kurumlar, anlaşmalı firmalar ve diğer araştırma kuruluşları ile paylaşabilir. Çalışmanın sonuçları tıbbi yayınlarda yayınlanabilir, ancak sizin kimlik bilgileriniz bu yayınlarda açıklanmayacaktır.

Doktorunuz ya da çalışma destekleyicisi firmadan, toplanan çalışma verileriniz hakkında bilgi isteme hakkında sahibsiniz. Aynı zamanda bu verilerdeki herhangi bir hatanın düzeltilmesini isteme hakkında da sahibsiniz. Eğer bu konuda bir isteğiniz olursa lütfen gerekirse sizin çalışma destekleyicisi firma ile temasa geçmenize yardımcı olabilecek doktorunuzla görüşünüz.

Eğer onayınızda vazgeçerseniz, doktorunuz çalışma verilerinizi artık kullanamayacak ya da diğer kişilerle paylaşamayacaktır. Çalışma destekleyicisi firma onayınızdan vazgeçmeden önceki çalışma verilerinizi kullanmaya devam edebilir.

Bu formu imzalayarak, çalışma verilerinizin bu formda tanımlandığı şekilde kullanımına onay vermekteyim.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE 24 SAAT ULAŞILABİLECEK KİŞİLER:

Ad, Soyadı ve telefon numaraları:

Yrd. Doç. Dr. Murat YÜCE GSM: (0362) 312 19 19 -3771

Dr. Serkan ŞAHİN GSM: (0362) 312 19 19 -3696

ÇALIŞMADAN AYRILMAMI GEREKTİRECEK DURUMLAR: Varsa açıklayınız

YENİ BİLGİLER ÇALIŞMADAKİ ROLÜMÜ NASIL ETKİLEYEBİLİR

Çalışma sürerken ortaya çıkmış olan bütün yeni bilgiler bana derhal iletilecektir.

Çalışmaya Katılma Onayı

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum. Doktorum saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

*** Açıklamalar hastanın anlayabileceği açıklıkta ve teknik terimlerden uzak bir şekilde belirtilmelidir.**

EK 3- SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Formun doldurulduğu tarih:...../...../.....(gün/ay/yıl) Çocuğun cinsiyeti: (1)Erkek (2)Kız

Çocuğun adı-soyadı:..... (gerçek) doğum tarihi:...../...../.....(gün/ay/yıl)

Telefon ev: 0...../.....cep: 05...../.....

Adres:.....

Annebabası birlikte mi? (1)birlikte (2)boşanmış (3)evli ama ayrı yaşıyor (4)anne ya da babası öldü

Kaçıncı çocuk:..... Kaç kardeşi var?:.....

Yaşadığı evde toplam kaç kişi kalıyor?:..... Evdeki diğer kişiler kimler?

()Anne ()Baba ()kardeş/kardeşler ()babaanne ()anneanne ()dede ()teyze ()hala ()diğer:.....

Hanenin ortalama aylık geliri? ()800 YTL'den az ()800-2500 YTL ()2500-5000 YTL ()5000'den çok

Annesi sağ mı? (1)Evet (2) Hayır Öz mü? (1)Evet Hayır [(2)üvey anne (3)evlat edinildi (4)koruyucu aile

Annesinin yaşı:..... mesleği:..... çalışıyor mu? (1)Evet (2)Hayır

Annesinin herhangi bir sağlık sorunu/ hastalığı var mı?: (1) Evet: [Nedir?.....] (2) Hayır

Annesinin en son bitirdiği okul ?

(1)Okur-yazar değil (2)Okur-yazar (3)ilkokul (4)ortaokul (5)lise (6)üniversite (7) y. lisans/doktora

Babası sağ mı? (1)Evet (2) Hayır Öz mü? (1)Evet Hayır [(2)üvey baba (3)evlat edinildi (4)koruyucu aile

Babasının yaşı:..... mesleği:..... çalışıyor mu? (1)Evet (2)Hayır

Babasının herhangi bir sağlık sorunu/ hastalığı var mı?: (1) Evet: [Nedir?.....] (2) Hayır

Babasının en son bitirdiği okul ?

(1)Okur-yazar değil (2)Okur-yazar (3)ilkokul (4)ortaokul (5)lise (6)üniversite (7) y. lisans/doktora

Planlı ve istenen bir gebelik miydi? (1)Evet (2)Hayır (3)Bilmiyorum/emim değilim

Gebelikte sigara içimi oldu mu? (1)Evet:[günde ortalama.....adet] (2)Hayır (3)Bilmiyorum

Gebelikte tıbbi bir sorun oldu mu?

(1)Evet: Ne oldu?..... (2)Hayır (3)Bilmiyorum

Gebelikte ruhsal/psikolojik bir sorun oldu mu?

(1)Evet: Ne oldu?..... (2)Hayır (3)Bilmiyorum

Gebeliğin kaçınıcı haftasında doğdu?:.....

Zamanında mı doğdu?

(1)Evet (2)Erken doğdu: [Kaç hafta erken doğdu?.....] (3)Geç doğdu: [Kaç hafta geç doğdu?.....] Doğum nasıl oldu? (1)Normal (2)Sezaryen (3)Bilmiyorum

Doğum sırasında tıbbi bir sorun oldu mu?

(1)Evet: [Ne oldu?..... (2)Hayır (3)Bilmiyorum

Doğumda kaç kiloydu?..... (x)Bilmiyorum/emin değilim

Bebek en az 24 saat kuvözde/yoğun bakımda kaldı mı? (1)Evet (2)Hayır (3)Bilmiyorum/emin değilim

Çocuğun bildiğiniz önemli bir hastalığı var mı?

(1)Evet: [Nedir?..... (2)Hayır

Sürekli kullandığı ilaç var mı? (1)Evet: [Nedir?..... (2)Hayır (3)Bilmiyorum

EK 4- 4-18 YAŞ ARASI ÇOCUK VE ERGENLER İÇİN DAVRANIŞ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (CHILD BEHAVIOUR CHECKLIST, CBCL)

4 – 18 YAŞ ÇOCUK VE ERGENLER İÇİN DAVRANIŞ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Çocuğun adı soyadı:

Tarih:

Aşağıda çocukların özelliklerini tanımlayan bir dizi madde bulunmaktadır. Her bir madde çocuğunuzun şu andaki ya da son 6 ay içindeki durumunu belirtmektedir. Bir madde çocuğunuz için hiç doğru değilse (0), bazen ya da biraz doğru ise (1), çok ya da sıklıkla doğru ise (2) sayılarını yuvarlak içine alınız. Lütfen tüm maddeleri işaretlemeye çalışınız.

0:Doğru değil (bildiğiniz kadarıyla) 1: Bazen ya da biraz doğru 2: Çok ya da sıklıkla doğru

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|--|---|---|---|
| 1- Yaşından daha küçük bir çocuk gibi davranır. | 0 | 1 | 2 | 28- Yenilip içilmeyecek şeyleri yer ya da içer. (kum,kil, kalem, silgi gibi) Açıklayınız.... | 0 | 1 | 2 |
| 2- Alerjisi vardır. (yeme, koklama ile, tozlu bir yerde bulunmakla, kaşıntı, döküntü, göz yaşarması vs. olması) | 0 | 1 | 2 | 29- Bazı hayvanlardan ve okul dışı ortamlardan ya da yerlerden korkar. Açıklayınız | 0 | 1 | 2 |
| 3- Çok tartışır. | 0 | 1 | 2 | 30- Okula gitmekten korkar. | 0 | 1 | 2 |
| 4- Astımı (nefes darlığı) vardır. | 0 | 1 | 2 | 31- Kötü bir şey düşünmek ya da yapmaktan korkar. | 0 | 1 | 2 |
| 5- Karşı cinsten biri gibi davranır. | 0 | 1 | 2 | 32- Mükemmel olması gerektiğine inanır. | 0 | 1 | 2 |
| 6- Kakasını tuvaletten başka yerlere yapar. | 0 | 1 | 2 | 33- Kimsenin onu sevmediğine inanır ve bundan yakınır | 0 | 1 | 2 |
| 7- Övünür, yüksekte atar, hava yapar. | 0 | 1 | 2 | 34- Başkalarının ona zarar vereceğini, kötülük yapacağını düşünür. | 0 | 1 | 2 |
| 8- Dikkatini uzun süre bir konu üzerinde toplayamaz. | 0 | 1 | 2 | 35- Kendini değersiz hisseder. | 0 | 1 | 2 |
| 9- Bazı düşünceleri kafasına takar ve bunları aklından çıkaramaz. Açıklayınız... | 0 | 1 | 2 | 36- Çok sık bir yerlerini incitir, başı kazadan kurtulmaz. | 0 | 1 | 2 |
| 10- Yerinde rahat duramaz, çok hareketlidir. | 0 | 1 | 2 | 37- Çok kavga, dövüş eder. | 0 | 1 | 2 |
| 11- Yetişkinlerin dizinin dibinden ayrılmaz, onlara çok bağımlıdır. | 0 | 1 | 2 | 38- Onunla çok alay edilir. (Arkadaşları onunla çok alay eder.) | 0 | 1 | 2 |
| 12- Yalnızlıktan yakınır. | 0 | 1 | 2 | 39- Başlı belada olan kişilerle dolaşır. | 0 | 1 | 2 |
| 13- Kafası karışıktır, şaşkın görünür. | 0 | 1 | 2 | 40- Olmayan sesler işitir. Açıklayınız... | 0 | 1 | 2 |
| 14- Çok ağlar. | 0 | 1 | 2 | 41- Düşünmeden ya da aniden hareket eder.(Aklına eseni yapar.) | 0 | 1 | 2 |
| 15- Hayvanlara eziyet eder. | 0 | 1 | 2 | 42- Başkalarıyla beraber olmaktansa yalnız kalmayı tercih eder. | 0 | 1 | 2 |
| 16- Başkalarına eziyet eder, zalimce ve kötü davranır. | 0 | 1 | 2 | 43- Yalan söyler ve hile yapar. | 0 | 1 | 2 |
| 17- Hayale dalıp gider, kendini unuttur. | 0 | 1 | 2 | 44- Tırnaklarını yer. | 0 | 1 | 2 |
| 18- Bile bile kendine zarar verir ya da intihar girişiminde bulunur. | 0 | 1 | 2 | 45- Sinirli ve gergindir. | 0 | 1 | 2 |
| 19- Hep dikkat çekmek ister. | 0 | 1 | 2 | 46- Kas seyirmeleri, tikleri vardır. Açıklayınız... | 0 | 1 | 2 |
| 20- Eşyalarına zarar verir. | 0 | 1 | 2 | 47- Gece kabusları, korkulu rüyaları vardır. | 0 | 1 | 2 |
| 21- Ailesine ya da başkalarına ait eşyalara zarar verir. | 0 | 1 | 2 | 48- Diğer çocuklar tarafından sevilmez. | 0 | 1 | 2 |
| 22- Evde söz dinlemez. | 0 | 1 | 2 | 49- Kabızlık çeker. | 0 | 1 | 2 |
| 23- Okulda söz dinlemez. | 0 | 1 | 2 | 50- Çok korkak ve kaygılıdır. | 0 | 1 | 2 |
| 24- İştahsızdır, az yemek yer. | 0 | 1 | 2 | 51- Baş dönmesi vardır. | 0 | 1 | 2 |
| 25- Diğer çocuklarla geçinemez. | 0 | 1 | 2 | 52- Kendini çok suçlu hisseder. | 0 | 1 | 2 |
| 26- Yanlış davranışından dolayı suçlanmış gibi görünmez. | 0 | 1 | 2 | 53- Aşırı yemek yer. | 0 | 1 | 2 |
| 27- Genellikle kıskançtır. | 0 | 1 | 2 | | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 54- Aşırı yorgundur. | 0 | 1 | 2 |
| 55- Çok kiloludur. | 0 | 1 | 2 |
| 56- Tıbbi nedeni bilinmeyen bedensel şikayetleri vardır: | 0 | 1 | 2 |
| a- Ağrılar, sızılar | 0 | 1 | 2 |
| b- Baş ağrıları | 0 | 1 | 2 |
| c- Bulantı, kusma hissi | 0 | 1 | 2 |
| d- Gözle ilgili şikayetler, açıklayınız... | 0 | 1 | 2 |
| e- Döküntüler ya da başka cilt sorunları | 0 | 1 | 2 |
| f- Mide, karın ağrısı ve kramplar | 0 | 1 | 2 |
| g- Kusma | 0 | 1 | 2 |
| h- Diğer, açıklayınız... | 0 | 1 | 2 |
| 57- İnsanlara fiziksel saldırıda bulunur. | 0 | 1 | 2 |
| 58- Burnuyla, cildiyle, vücudunun başka kısımlarıyla oynar ve yolar. Açıklayınız... | 0 | 1 | 2 |
| 59- Herkesin ortasında cinsel organıyla oynar. | 0 | 1 | 2 |
| 60- Cinsel organıyla çok fazla oynar. | 0 | 1 | 2 |
| 61- Okul başarısı düşüktür. | 0 | 1 | 2 |
| 62- Dengesiz ve sakardır. | 0 | 1 | 2 |
| 63- Kendinden büyük çocuklarla olmayı tercih eder. | 0 | 1 | 2 |
| 64- Kendinden küçük çocuklarla olmayı tercih eder. | 0 | 1 | 2 |
| 65- Konuşmayı reddeder. | 0 | 1 | 2 |
| 66- Bazı hareketleri tekrar tekrar yapar. Tanımlayınız... | 0 | 1 | 2 |
| 67- Evden kaçar. | 0 | 1 | 2 |
| 68- Çok bağırır, çağırır. | 0 | 1 | 2 |
| 69- Sır vermez, düşüncelerini kendine saklar. | 0 | 1 | 2 |
| 70- Olmayan şeyleri görür. Açıklayınız... | 0 | 1 | 2 |
| 71- Sıkılgan ve utangaçtır. | 0 | 1 | 2 |
| 72- Yangın çıkarır | 0 | 1 | 2 |
| 73- Cinsel sorunları vardır. Açıklayınız... | 0 | 1 | 2 |
| 74- Gösterişten hoşlanır, maskaralık yapar. | 0 | 1 | 2 |
| 75- Çekingen ve ürkektir. | 0 | 1 | 2 |
| 76- Çocukların çoğundan daha az uyur. | 0 | 1 | 2 |
| 77- Çocukların çoğundan gece ve gündüz daha çok uyur. Açıklayınız... | 0 | 1 | 2 |
| 78- Kakasıyla oynar ya da etrafa bulaştırır. | 0 | 1 | 2 |
| 79- Konuşma güçlüğü vardır. Açıklayınız... | 0 | 1 | 2 |
| 80- Boş gözlerle uzun uzun bakar. | 0 | 1 | 2 |
| 81- Evden çalmaları vardır. | 0 | 1 | 2 |

| | | | |
|--|---|---|---|
| 82- Evin dışında çalmaları vardır. | 0 | 1 | 2 |
| 83- İhtiyacı olmayan nesnelere toplar, biriktirir. Tanımlayınız... | 0 | 1 | 2 |
| 84- Acayip tuhaf davranışları vardır. Açıklayınız... | 0 | 1 | 2 |
| 85- Acayip tuhaf düşünceleri vardır. Açıklayınız... | 0 | 1 | 2 |
| 86- İnatçı, somurtkan ve rahatsız edicidir. | 0 | 1 | 2 |
| 87- Duygudurumunda ani değişiklikler olur. | 0 | 1 | 2 |
| 88- Çok sık küser. | 0 | 1 | 2 |
| 89- Şüphedir. | 0 | 1 | 2 |
| 90- Küfürlü ve açık saçık konuşur. | 0 | 1 | 2 |
| 91- Kendini öldürmekten söz eder. | 0 | 1 | 2 |
| 92- Uykuda yürür ve konuşur. Açıklayınız... | 0 | 1 | 2 |
| 93- Çok fazla konuşur. | 0 | 1 | 2 |
| 94- Başkalarıyla çok dalga geçer alay eder. | 0 | 1 | 2 |
| 95- Öfke nöbetleri vardır, çok çabuk öfkelenir. | 0 | 1 | 2 |
| 96- Cinsel konuları fazlaca düşünür. | 0 | 1 | 2 |
| 97- İnsanları tehdit eder. | 0 | 1 | 2 |
| 98- Parmak emer. | 0 | 1 | 2 |
| 99- Temizliğe ve titizliğe aşırı düşkündür. | 0 | 1 | 2 |
| 100- Uyku sorunu vardır. | 0 | 1 | 2 |
| 101- Okuldan kaçar, dersini asar. | 0 | 1 | 2 |
| 102- Hareketsiz ve yavaştır, enerjik değildir. | 0 | 1 | 2 |
| 103- Mutsuz, üzgün, çökkün ve bezgindir. | 0 | 1 | 2 |
| 104- Çok gürültücüdür. | 0 | 1 | 2 |
| 105- Tıbbi amaç dışında alkol ya da ilaç kullanır. | 0 | 1 | 2 |
| 106- Etrafındaki eşyalara amaçsız olarak zarar vermekten zevk alır. | 0 | 1 | 2 |
| 107- Gündüz altını ıslatır. | 0 | 1 | 2 |
| 108- Yatağını ıslatır. | 0 | 1 | 2 |
| 109- Sızlanır, mızırdanır. | 0 | 1 | 2 |
| 110- Karşı cinsten olmayı ister. | 0 | 1 | 2 |
| 111- İçe kapanıktır, başkaları ile birlikte olmak istemez. | 0 | 1 | 2 |
| 112- Evhamlıdır, herşeyi dert edinir. | 0 | 1 | 2 |
| 113- Çocuğunuzun yukarıdaki listede belirtilmeyen başka sorunu varsa lütfen yazınız... | 0 | 1 | 2 |

LÜTFEN TÜM MADDELERİ
CEVAPLAYINIZ.
TEŞEKKÜRLER...

EK 5- ÇOCUK VE ERGENLERDE DAVRANIŞ BOZUKLUKLARI İÇİN DSM-IV'E DAYALI TARAMA VE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (YDB-TDÖ)

I. BÖLÜM

A. DİKKATSİZLİK

| SORUN | SORUNUN DERECESESİ | | | |
|--|--------------------|-----------|-------|-----------|
| | Yok | Biraz | Fazla | Çok Fazla |
| 1. Dikkatini ayrıntılara veremez ya da okul ödevlerinde, işinde 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 dinlemiyomuş gibi görünür. | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 4. Yönergeleri gerektiği gibi izlemez ve okul ödevlerini, ufak tefek işleri ya da iş yerindeki 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, bunlardan hoşlanmaz ve bunlara karşı isteksizdir. | 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 umutkandır. | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 1A bölümünde karşılanan Ölçüt Sayısı | |/ 9 | | |
| 1A bölümünden alınan Toplam Puan | |/ 27 | | |

B. AŞIRI HAREKETLİLİK – DÜRTÜSELLİK

• AŞIRI HAREKETLİLİK

| SORUN | SORUN DERECESESİ | | | |
|---|------------------|-------|-------|-----------|
| | 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 oturamaz. | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 12. Uygun olmayan durumlarda sağa sola koşturur ya da tırmanır (gençlerde ya da erişkinlerde huzursuzluk ile sınırlı olabilir). | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 13. Sokakta oyun oynamakta ya da boş zaman etkinliklerine katılmakta güçlük çeker. | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 14. Hep hareket halindedir ya da sanki motor takılmış gibi davranır. | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 15. Çok konuşur. | 0 | 1 | 2 | 3 |

• DÜRTÜSELLİK

| SORUN | SORUN DERECESESİ | | | |
|--|------------------|-----------|-------|-----------|
| | Yok | Biraz | Fazla | Çok Fazla |
| 16. Sorulan soru tamamlanmadan yanıt verir. | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 17. Sırasını 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 |
| 1B bölümünde karşılanan Ölçüt Sayısı | |/ 9 | | |
| 1B bölümünden alınan Toplam Puan | |/ 27 | | |

1A ve 1B bölümlerinde karşılanan toplam Ölçüt Sayısı/ 18

II. BÖLÜM

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

II. bölümde karşılanan Ölçüt Sayısı/ 8
II. bölümden alınan Toplam Puan/ 24

III. BÖLÜM

| SORUN | SORUN DERECESEİ | | | |
|---|-----------------|-------|-------|-----------|
| | Yok | Biraz | Fazla | Çok Fazla |
| A. İnsanlara ve hayvanlara karşı saldırganlık | | | | |
| 27. Kabadayılık eder, tehdit eder ya da gözdağı verir. | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 28. Kavga dövüş başlatır. | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 29. Başkalarına ciddi biçimde fiziksel zarar verecek silah (sopa, taş, kırık şişe, bıçak vb.) kullanır. | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 30. İnsanlara fiziksel olarak acımasız davranır. | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 31. Hayvanlara fiziksel olarak acımasız davranır. | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 32. Başkalarının gözü önünde hırsızlık (saldırarak soygun, çanta kapıp kaçma, tehditle soyma, silahlı soygun) yapar. | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 33. Başka birini cinsel etkinlikte bulunmak için zorlar. | 0 | 1 | 2 | 3 |
| B. Mala zarar verme | | | | |
| 34. Ciddi hasar vermek amacıyla yangın çıkarır. | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 35. Başkalarının malına mülküne isteyerek zarar verir (yangın çıkarma dışında). | 0 | 1 | 2 | 3 |
| C. Dolandırıcılık ya da hırsızlık | | | | |
| 36. Başkalarının evine, binasına ya da aracına zorla girer. | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 37. Bir şey elde etmek, bir çıkar sağlamak ya da sorumluluklarından kaçmak için yalan söyler (başkalarını atlatur). | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 38. Hiç kimse görmeden değerli şeyler çalar (mağazalardan mal çalma, sahtekarlık). | 0 | 1 | 2 | 3 |
| D. Kuralları ciddi biçimde bozma | | | | |
| 39. 13 yaş öncesinden başlayarak ailenin yasaklarına karşı geceyi dışarıda geçirir. | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 40. Anne babasının ya da onların yerini tutan kişilerin evinde yaşarken en az iki kez geceleyin evden kaçmıştır (ya da uzun süreli dönmemişse bir kez). | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 41. 13 yaş öncesinden başlayarak okuldan kaçır. | 0 | 1 | 2 | 3 |

III. bölümde karşılanan toplam ölçüt sayısı/ 15
III. bölümde alınan toplam puan/ 45

Toplam Ölçüt Sayısı/ 41
Toplam Puan/ 123

**EK 6- BARKLEY STİMULAN YAN ETKİ DEĞERLENDİRME FORMU
(BSYEF) (BARKLEY STİMULANTS' SIDE EFFECTS RATING
SCALE/BSSERS)**

BARKLEY STİMULAN YAN ETKİ DEĞERLENDİRME FORMU

Çocuğun Adı/Soyadı: doğum tarihi: bugünün tarihi:
Çocuğun cinsiyeti: Kız / erkek

Aşağıdaki belirtilerin her birini çocuğunuzun son bir haftası için değerlendirin (En yaklaşık olanı işaretleyin). Belirtinin şiddetini değerlendirirken aşağıdaki notlamayı kullanınız:

(0= hiç yok; 1=çok nadir; 2= arada bir; 3= bazen; 4=zaman zaman; 5=orta şiddette;
6=sık sık; 7= çok fazla; 8= aşırı düzeyde; 9= hemen her zaman)

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. Uykuya dalma zorluğu..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| 2. İştah azlığı..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| 3. Hırsızlık..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| 4. Hemen ağlayıverme..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| 5. Tedirginlik..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| 6. Mutsuzluk/üzgünlük..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| 7. Baş ağrısı..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| 8. Karın ağrısı..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| 9. Kabuslar..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| 10. Hayale dalıp gitme (dalgınlık)..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| 11. Suskunluk (başkalarıyla pek konuşmama)..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| 12. Kendi alemindelik (başkalarına ilgisizlik)..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| 13. Sersemlik hali..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| 14. Tırnak yeme..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| 15. Aşırı mutluluk hali..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| 16. Baş dönmesi..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| 17. Tikler (göz kırpma, yutkunma vb.)..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |

Aşağıdaki bölüm doktorunuz tarafından doldurulacaktır

Şu anda kullandığı ilaç:

Ne zamandır kullanıyor:

Doz ve kullanım saatleri: saat/doz:...../.....
saat/doz:...../.....
saat/doz:...../.....

Son üç haftadır ilaç kullanımı düzenli mi? () evet () hayır

EK 7- KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CLINICAL GLOBAL IMPRESSION SCALE,CGI)

| | |
|-----------------------------|-----------------|
| Hastanın Adı, Soyadı: | Tarih: |
| Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti: | Değerlendirici: |

KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)

HASTALIK ŞİDDETİ

Bu hasta grubu ile olan klinik deneyimlerinize dayanarak, sizce bu kişi ne kadar hasta?

1. Normal, hasta değil
2. Hastalık sınırında
3. Hafif düzeyde hasta
4. Orta düzeyde hasta
5. Belirgin düzeyde hasta
6. Ağır hasta
7. Çok ağır hasta

DÜZELME

Hastanın ilk değerlendirildiğindeki durumunu düşünürseniz, sizce bu hasta ne kadar değişti?

1. Çok düzeldi
2. Oldukça düzeldi
3. Biraz düzeldi
4. Hiç değişiklik yok
5. Biraz kötüleşti
6. Oldukça kötüleşti
7. Çok kötüleşti

YAN ETKİ ŞİDDETİ

Bu maddeyi sadece ilaç etkisini gözönüne alarak değerlendiriniz. Yan etkiyi en iyi ifade eden seçeneği işaretleyiniz.

1. Hiç yok
2. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor
3. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor
4. Terapötik etkinin yararlarını gözardı ettirecek düzeyde etkiliyor

9. KAYNAKLAR

1. Amerikan Psikiyatri Birliği. Psikiyatrik Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı, Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM-IV-TR). E Köroğlu (ed). Ankara : Hekimler Yayın Birliği, 2000.
2. Biederman J, Monuteaux MC, Kendrick E, Klein KL, Faraone SV. The CBCL as a screen for psychiatric comorbidity in pediatric patients with ADHD. *Arch Dis Child.* 90: 1010-1015, 2005.
3. Konrad K, Gauggel S, Schurek K. Catecholamine functioning in children with traumatic brain injuries and children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain Res Cogn,* 16(3):425-33, 2003.
4. Cantwell DP. Attention deficit disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry,* 35(8):978-87, 1996.
5. Smith BH, Waschbusch DA, Willoughby MT ve ark. The efficacy, safety and practicality of treatments for adolescents attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Clin. Child. Fam. Psychol. Rev.* 3:243-267, 2000.
6. Turgay A. Psikostimulanlar. [yazan] In Çuhadaroğlu Çetin F ve ark (Ed). Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı. Ankara : Hekimler Yayın Birliği, 2008.
7. AACAP. Practice Parameter for the Assesment and Treatment of Children and Adolescents with ADHD, 2007.
8. Steele M, Weiss M, Swanson J, Wang J, Prinzo RS, Binder CE. A randomized, controlled, effectiveness trial of OROS-Methylphenidate compared to usual care with immediate-release methylphenidate in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Can J Clin Pharmacol,* 13:50-62, 2006.
9. Coghill D, Seth S. Osmotic, controlled-release methylphenidate for the treatment of ADHD. *Expert Opin Pharmacother,* 7(15):2119-38, 2006.
10. McGough JJ, McBurnett K, Bukstein O, Wilens TE, Greenhill L, Lerner M ve ark. Once-daily OROS- Methylphenidate is safe and tolerated in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol,* 16:351-356, 2006.
11. Pelham WE, Gnagy EM, Burrows-Maclean L, Williams A, Fabiano GA, Morrisey SM ve ark. Once-a-day Concerta methylphenidate versus three-times-daily methylphenidate in laboratory and natural setting. *Pediatrics,* 107:105-120, 2001.
12. Wolraich ML, Greenhill LL, Pelham W, Swanson J, Wilens T, Palumbo D ve ark. Randomized, controlled trial of OROS-MPH once a day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics,* 108:883-892, 2001.
13. Poulton A, Cowell CT. Slowing of growth in height and weight on stimulants: a characteristic pattern. *J Paediatr Child Health,* 39(3):180-185, 2003.

14. Barkley RA, McMurray MB, Edelbrock CS, Robbins K. Side effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systemic, placebo-controlled evaluation. *Pediatrics*, 86(2):184-192, 1990.
15. Stein MA, Sarampote CS, Waldman ID, Robb AS, Conlon C, Pearl PL ve ark. A dose-response study of OROS methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 112:404-413, 2003.
16. Kovacs M, Paulauskas S, Gatsonis C, Richardds C. Depressive disorders in childhood: A longitudinal study of comorbidity with and risk for conduct disorders. *J Affect Disord*, 15: 205-217, 1988.
17. Faraone SV, Biederman J, Milberger S. An exploratory study of ADHD among second-degree relatives of ADHD children. *Biol Psychiatry*, 35: 398-402, 1994.
18. Thorley G. Hyperkinetic syndrome of childhood, clinical characteristics. *British J of Psychiatry*, 144: 16-34, 1944.
19. Weis M, Weis G. Attention deficit hyperactivity disorder. "Child and Adolescent Pschiatry". 3. baskı içinde. Lewis m (ed). Philadelphia:Lippincott Williams&Wilkins, 645-670, 2002.
20. Still GF. Some Abnormal Psychological Conditions in Children. *Lancet*, 1:1008-1012, 1902.
21. Sandberg S. *Hyperactivity Disorders of Childhood*. Cambridge:Great Britain University Press, 1996.
22. Stubbe DE. Attention-deficit/hyperactivity disorder overview.Historical perspective, current controversies, and future directions. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 9(3):469-79v, 2000.
23. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders gözden geçirilmiş 3. baskı (DSM-III-R)*. Washington DC : American Psychiatric Association Press, 1987.
24. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4. baskı (DSM-IV)*. Washington, DC : American Psychiatric Association Press, 1994.
25. Ercan ES, Aydın C. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. In: Ekşi A, ed. 'Ben Hasta Değilim' Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarının Psikososyal Yönü. İstanbul: Nobel Tıp Kitap Evleri, 270-84, 1999.
26. Tahiroğlu Yolga A. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan çocukların sosyodemografik özellikleri, eşlik eden bozukluklar ve tedavi yaklaşımları. *Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fak. 2-35, Adana, 2003*.
27. Conners CK. *Conner's rating scales-revised technical manual*. North Tonawanda : NY: Multi-Health Systems, 1997.
28. Swanson JM. *SNAP-IV scale*. Child Development Center. UC Irvine, 1995.

29. Kaufman J, Birmaher B, Brent D ve ark. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children- present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*, 36: 980-988, 1997.
30. Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B ve ark. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşamboyu Şekli. Türkçe Uyarlamasının Geçerlik ve Güvenirliği. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 11:109-116, 2004.
31. Waslick B, Greenhill L. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Wiener J, Dulcan M, editors. *Text Book of Child and Adolescent Psychiatry*. Washington DC : American Psychiatric Press, 485-509,2004.
32. McGee R, Prior M, Williams S, Smart D, Sison A. The long-term significance of teacher-rated hyperactivity and reading ability in childhood: findings from two longitudinal studies. *J Child Psychol Psychiatry*, 43(8):1004-17, 2002.
33. Ercan ES, Aydın C. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Özellikleri-Tedavisi. *İstanbul:Gendaş AŞ*, 25-63, 2005.
34. World Health Organization (WHO). *International statistical classification of diseases and related health problems. 10. Revizyon (ICD-10)* . Geneva:World Health Organization, 1992.
35. Polanczyk G, De Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The Worldwide Prevalence Of ADHD: A Systematic Review And MetaRegression Analysis. *Am J Psychiatry*, 164(6): 942-948, 2007.
36. Nolan EE, Gadow KD, Sprafkin J. Teacher reports of DSM-IV ADHD, ODD and CD symptoms in school children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40:241-249, 2001.
37. Montiel-Nava C, Pena JA, Lopez M ve ark. Estimations of the prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in Marabino children. *Rev Neurol*, 35:1019–1024, 2002.
38. Hurtig T, Ebelling H, Taanila A ve ark. ADHD symptoms and subtypes: relationship between childhood and adolescent symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 46:12; 1605-13, 2007.
39. Montiel-Nava C, Pena JA, Montiel-Barbero, Polanczyk G. Prevalence rates of attention deficit hyperactivity disorder in a school sample of venezuelan children. *Child Psychiatry Hum Dev*, 39:311-322, 2008.
40. Du Paul GJ, Anastasopoulos AD, Power TJ ve ark. Parent ratings of attention deficit/hyperactivity disorder symptoms: factor structure and normative data. *J Psychol Behav Assessment*, 20: 83-102, 1998.
41. Nolan EE, Gadow KD, Sprafkin J. Teacher reports of DSM-IV ADHD, ODD and CD symptoms in school children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40:241-249, 2001.
42. Smalley SL, McGough JJ, Moilanen IK ve ark. Prevalence and psychiatric comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder in an adolescent finnish population. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 46:12, 1575-83, 2007.

43. Byun H, Yang J, Lee M ve ark. Psychiatric comorbidity in Korean Children and adolescents with ADHD: Psychopatology According to Subtype. *Yonsei Medikal Journal*. 47(1):113-121, 2006.
44. Çuhadaroğlu Çetin F, Ulay T, Dinç G, Tüzün Z, Evinç G, Taşgın E. Çocuklukta dikkat eksikliği hiperaktivite rahatsızlığı (DEHR) tanısı almış olan ergenlerde psikiyatrik komorbidite. HÜTF Bilimsel araştırmalar birimi destekli tamamlanmış proje. Proje no : 0501101008. Ankara, 2007.
45. Skounti M, Philalithis A ve Galanakis E. Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. *Eur J Pediatr*, 166:117-123, 2007.
46. Spetie L ve Arnold LE. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Lewis's Child and Adolescent Psychiatry a Comprehensive Textbook*. Chapter 5.2.1. Andrés Martin and Fred R. Volkmar, editors. Lippincott Williams and Wilkins. Baltimore, 2007.
47. Lubke GH, Muthen B, MOilanen IK ve ark. Subtypes versus severity differences in attention deficit hyperactivity disorder in the northern Finnish birth cohort. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 46:12;1584-93, 2007.
48. Rohde LA. Is there a need to reformulate attention deficit hyperactivity disorder criteria in future nosologic classifications?. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am*, 17:405-420, 2008.
49. Polanczyk G, Jensen P. Epidemiologic considerations in attention deficit hyperactivity disorder: a review and update. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am*, 17: 245-260, 2008.
50. Sciotto MJ, Eisenberg M. Evaluating the evidence for and against the overdiagnosis of ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 11:106-113, 2007.
51. Maria Skounti ve ark. Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. *Eur J Pediatr*, 166:117-123, 2007.
52. Ronald C. Kessler, Ph.D. et al. The Prevalence and Correlates of Adult ADH in the United States: Results From the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*, 163:4, 2006.
53. Pastor PN, Reuben CA. Racial and ethnic differences in ADHD and LD in young school-age children: Parental reports in the national interview survey. *Public Health Reports*, 120: 383-392, 2005.
54. Cohen P, Cohen J, Kasen S ve ark. An epidemiological study of disorders in late childhood and adolescence-I. Age-and genderspecific prevalence. *J Child Psychol Psychiatry*, 34:851-867, 1993.
55. Erşan EE, Doğan O, Doğan S, Sümer H. The distribution of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder in school age children in Turkey. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 13: 354-361, 2004.
56. Taşkın B. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu alt tipleri ile cinsiyet ve davranışsal özellikler arasındaki ilişkinin klinik dışı bir grupta değerlendirilmesi. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Psikiyatrisi Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2006.

57. Aras Ş, Ünlü G, Taş FV. Çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine başvuran hastalarda belirtiler, tanılar ve tanıya yönelik incelemeler. *Klinik Psikiyatri*, 10: 28-37, 2007.
58. Işık E, Taner YI. Çocuk, Ergen ve Erişkinlerde Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu. *Türkiye Klinikleri*, 11-31, Ankara 2009.
59. Öner Ö, Aysev A. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. In: Soykan Aysev A, Işık Taner Y (Eds) *Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları*. 397-420, 2007.
60. Işık Taner Y. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Klinik Özellikleri. In: Karakaş S (Ed). *Kognitif Bilimler*. 323-338, Ankara : MN Medikal & Nobel, 2008.
61. Taner Y, Kaya A, Erdoğan Bakar E. Kas İskelet Travması Geçiren Çocuklarda Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. *Türkiye'de Psikiyatri*, 9(3): 146-149, 2007.
62. Barkley RA. A critique current diagnosis criteria for attention deficit hyperactivity disorder: Clinical and research implications. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 11(6): 343-52, 1990.
63. Robin AL. Attention-deficit-hyperactivity disorder in adolescents: Common pediatric concerns. *Pediatr. Cl. of N. Am.* 46(5): 1027-1038, 1999.
64. Hecthman L. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Saddock BJ, Saddock VA (Eds.). *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 2679-2692, USA : Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
65. Soykan Aysev A, Erdoğan Bakar E. Ergenlerde Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. In: Karakaş S (Ed). *Kognitif Nörobilimler*. 403-416, Ankara : MN Medikal & Nobel, 2008.
66. Schackar R, Tannock R. Syndromes of Hyperactivity and Attention Deficit. M. Rutter, E. Taylor (Eds.). *Child and Adolescent Psychiatry*. Oxford : Blackwell Science, 2002.
67. Faraone SV, Biederman J. Nature, nurture, and attention deficit hyperactivity disorder. *Dev Rev*, 20:568-581, 2000.
68. Hectmann L. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Saddock Bj, Saddock Va (eds). *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 2679-2692, USA : Lippincott Williams&Wilkins, 2005.
69. Arnsten Amy FT. Neurobiology of attention regulation and its disorder. Ed: Martin A, Scahill L, Charney D, Leckman J. *Pediatric Psychopharmacology*. Oxford University Pres, 2003.
70. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE ve ark. Molecular genetics of attention deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 57:1313-1323, 2005.
71. Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities and neurobiology. *J Pediatr Psychol*, 32(6):631-642, 2007.
72. Zoroglu SS, Erdal ME, Erdal N, Ozen S, Alasehirli B, Sivasli E. No evidence for an association between the T102C and 1438 G/A polymorphisms of the serotonin 2A receptor gene in attention deficit/hyperactivity disorder in a Turkish population. *Neuropsychobiology*, 47(1):17-20, 2003.

73. Zoroğlu SS, Erdal ME, Alaşehirli B, Erdal N, Sivaslı E, Tutkun H, Savaş HA, Herken H. Significance of serotonin transporter gene 5-HTTLPR and variable number of tandem repeat polymorphism in attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology*, 45(4):176-181, 2002.
74. Arnsten Amy FT. *Neurobiology of Attention Regulation and its Disorder*. In: Martin A, Scahill L, Charney D, Leckman JF, editors. *Pediatric Psychopharmacology*. New York : Oxford University Press, 2003.
75. McCracken JT. A two part model of stimulant action on attention deficit disorder with hyperactivity in children. *J Neuropsychiatry*, 3:201-9, 1991.
76. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W ve ark. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA*, 288(14):1740–8, 2002.
77. Durston S, Hulshoff Pol HE, Schnack HG ve ark. Magnetic resonance imaging of boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected sibling. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 43(3):332–40,2004.
78. Valera EM, Faraone SV, Murray KE ve ark. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder . *Biol Psychiatry*, 61(12):1361-9, 2007.
79. Ellison-Wright I, Ellison-Wright Z, Bullmore E. Structural brain change in attention deficit hyperactivity disorder identified by meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 30;8:51, 2008.
80. Semrud-Clikeman M, Plińska SR, Lancaster J, Liotti M. Volumetric MRI differences in treatment-naive vs chronically treated children with ADHD. *Neurology*, 26;67(6):1023-7, 2006.
81. Seidman LJ, Valera EM, Makris N ve ark. Dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex volumetric abnormalities in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry*, 15; 60(10): 1071-80, 2006.
82. Mackie S, Shaw P, Lenroot R, Pierson R ve ark. Cerebellar development and clinical outcome in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 164(4): 647-55, 2007.
83. Shaw P, Lerch J, Greenstein D ve ark. Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention- deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 63(5):540–9, 2006.
84. Bush G, Valera EM, Seidman LJ. Functional neuroimaging of attention deficit hyperactivity disorder: a review and suggested future directions. *Biol Psychiatry*, 57: 1273-1284, 2005.
85. Lou HC, Andresen J, Steinberg B ve ark. The striatum in a putative cerebral network activated by verbal awareness in normals and in ADHD children. *Eur J Neurol* 5:67-74, 1998.
86. Kim BN, Lee JS, Cho SC, Lee DS. Methylphenidate increased regional cerebral blood flow in subjects with attention deficit/hyperactivity disorder. *Yonsei Med J*, 42: 19 –29, 2001.

87. Cho SC, Hwang JW, Kim BN ve ark. The relationship between regional cerebral blood flow and response to methylphenidate in children with attention-deficit hyperactivity disorder: comparison between non-responders to methylphenidate and responders. *J Psychiatr Res.* 41(6):459-65, 2007.
88. Öner Ö, Öner P, Aysev A ve ark. Regional cerebral blood flow in children with ADHD: changes with age. *Brain Dev, Jun;* 27(4): 279-85, 2005.
89. Kim BN, Lee JS, Shin MS ve ark. Regional cerebral perfusion abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder. Statistical parametric mapping analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci,* 252:219-225, 2002.
90. Lou HC, Henriksen L, Bruhn P. Focal cerebral dysfunction in children with dyslexia and/or attention deficit disorder. *Arch Neurol,* 41:825-829, 1984.
91. Rubia K, Overmeyer S, Taylor E ve ark. Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: A study with functional MRI. *Am J Psychiatry,* 156:891–896, 1999.
92. Durston S, Tottenham NT, Thomas KM ve ark. Differential patterns of striatal activation in young children with and without ADHD. *Biol Psychiatry,* 53: 871– 878, 2003.
93. Tamm L, Menon V, Ringel J, Reiss AL. Event-related FMRI evidence of frontotemporal involvement in aberrant response inhibition and task switching in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Adolesc Psychiatry,* 43:1430 –1440, 2004.
94. Smith AB, Taylor E, Brammer M, Halari R, Rubia K. Reduced activation in right lateral prefrontal cortex and anterior cingulate gyrus in medication-naïve adolescents with attention deficit hyperactivity disorder during time discrimination. *J Child Psychol Psychiatry,* Sep;49(9):977-85, 2008.
95. Plichta MM, Vasic N, Wolf C ve ark. Neural hyporesponsiveness and hyperresponsiveness during immediate and delayed reward processing in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry,* 65(1):7-14, 2009.
96. Richer LP, Shevell MI, Rosenblatt BR. Epileptiform abnormalities in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol,* 25:125-8, 2001.
97. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci,* 3:617-28, 2002.
98. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF. Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry,* 1;57(11):1336-46, 2005.
99. Langlely K, Rice F, van den Bree MB ve ark. Maternal smoking during pregnancy as an environmental risk factor for attention-deficit hyperactivity disorder behaviour. A review. *Minerva Pediatr,* 57(6):359-371, 2005.
100. Slotkin TA, MacKillop EA, Rudder CL ve ark. Permanent, sex-selective effects of prenatal or adolescent nicotine exposure, separately or sequentially, in rat brain regions: indices of cholinergic and serotonergic synaptic function, cell signaling, and neural cell number and size at 6 months. *Neuropsychopharmacology,* 32:1082-1097, 2007.

101. Shaywitz SE, Cohen DJ, Shaywitz BA. Behavior and learning difficulties in children of normal intelligence born to alcoholic mothers. *J Pediatr*, 96:978-982, 1980.
102. Türkbay T, Söhmen T. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. *Psikiyatri Dünyası*, 4(2):57-63, 2000.
103. Şenol S, İşeri E, Şener Ş. Çocuk ve Ergenlerde Görülen Ruhsal Bozukluklar. *Ruhsal Hastalıklar 3. Baskı*, N Yüksel (ed). Ankara : MN Medikal & Nobel Tıp Kitap Sarayı, 529-604, 2006.
104. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH ve ark. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA*, 288(6):728-737, 2002.
105. Szatmari P, Saigal S, Rosenbaum P ve ark. Psychiatric disorders at five years among children with birthweights less than 1000g: a regional perspective. *Dev Med Child Neurol*, 32:954-962, 1990.
106. Canat S. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. "Psikiyatri Temel Kitabı" 1. baskı içinde. Güleç C, Koroğlu E (ed). Ankara : Hekimler Yayın Birliği, 1119-1131, 1998.
107. Kaplan HI, Sadock BJ, Greb JA. Attention-deficit disorders. "Synopsis of Psychiatry" 7. baskı içinde. Kaplan HI, Sadock BJ (ed). Baltimore : Williams and Wilkins, 1063-1069, 1994.
108. Weber W, Newmark S. Complementary and alternative medical therapies for attention-deficit/hyperactivity disorder and autism. *Pediatr Clin N Am*, 54:983-1006, 2007.
109. Wender EH. The food additive-free diet in the treatment of behavior disorders: a review. *J Dev Behav Pediatr*, 7(1):35-42, 1986.
110. McCann D, Barrett A, Cooper A ve ark. 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*, 3;370:1560-7, 2007.
111. Hoover DW, Milich R. Effects of sugar ingestion expectancies on mother-child interactions. *J Abnorm Child Psychol*, 22(4):501-15, 1994.
112. Schnoll R, Burshteyn D, Cea-Aravena J. Nutrition in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder: a neglected but important aspect. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 28(1):63-75, 2003.
113. Richardson AJ. Omega-3 fatty acids in ADHD and related neurodevelopmental disorders. *Int Rev Psychiatry*, 18(2):155-72, 2006.
114. Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren MC. Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med*, Dec;158(12):1113-5, 2004.
115. Öner Ö, Alkar OY, Öner P. Relation of ferritin levels with symptom ratings and cognitive performance in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Int*, Feb;50(1):40-4, 2008.

116. Sever Y, Ashkenazi A, Tyano S, Weizman A. Iron treatment in children with attention deficit hyperactivity disorder: a preliminary report. *Neuropsychobiology*, 35:178-180, 1997.
117. Konofal E, Lecendreux M, Deron J ve ark. Effects of iron supplementation on attention deficit hyperactivity disorder in children. *Pediatr Neurol*, Jan;38(1):20-6, 2008.
118. Banarjee T, Middleton F, Faraone S. Environmental risk factors for attention deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatrica*, 96:1269-1274, 2007.
119. Braun JM, Kahn RS, Froehlich T ve ark. Exposures to environmental toxicants and attention deficit hyperactivity disorder in U.S.children. *Environ Health Perspect*, 114(12):1904-9, 2006.
120. Wang HL, Chen XT, Yang B ve ark. Case-control study of blood lead levels and attention deficit hyperactivity disorder in Chinese children. *Environ Health Perspect*, 116(10):1401-6, 2008.
121. Nigg JT, Knottnerus GM, Martel MM ve ark. Low blood lead levels associated with clinically diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder and mediated by weak cognitive control. *Biol Psychiatry*, 63(3):325-31, 2008.
122. Şenol S. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. Çuhadaroğlu F, ed. *Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı*. (3): Ankara : Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Derneği Yayınları, 3293–311, 2008.
123. Waslick B, Greenhill L. Attention–deficit/hyperactivity disorder. In: *Textbook of child and adolescent psychiatry*. Weiner JM (Ed). Washington, DC : American Psychiatric Press, American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 389-410, 1997.
124. Özbaran B, Aydın C. Davranım Bozukluğu. In: Soykan Aysev A, Işık Taner Y (Eds). *Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları*, 421-431, 2007a.
125. Özbaran B, Aydın C. Karşıt Olma- Karşıt Gelme Bozukluğu. In: Soykan Aysev A, Işık Taner Y (Eds). *Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları*, 433-439, 2007b.
126. Berkem M. İki Uçlu Bozukluk. In: Soykan Aysev A, Işık Taner Y (Eds). *Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları*. 373-381, 2007.
127. Pierce K. Attention deficit/hyperactivity disorder and comorbidity. *Primary Psychiatry*, 10(4): 69,70,75,76, 2003.
128. Ivanov I, Newcorn J. Attention- deficit/Hyperactivity Disorders. In: Sexson SB (Ed). *Child and Adolescent Psychiatry*. 91-104, USA : Blackwell Publishing Ltd, 2005.
129. Doyle BB. Comorbid and Treatment- Refractory ADHD. In: *Understanding and treating adults with attention deficit hyperactivity disorder*. Cilt 225-276. Washington DC : American Psychiatric Publishing, 2006.
130. Biederman J, Faraone SV, Taylor A ve ark. Diagnostic continuity between child and adolescent ADHD: Findings from a longitudinal clinical sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 37(3): 305-13, 1998.

131. Byun H, Yang J, Lee M ve ark. Psychiatric comorbidity in Korean Children and adolescents with ADHD: Psychopathology According to Subtype. *Yonsei Medikal Journal*, 47(1):113-121, 2006.
132. Aysev A ve Öner P. Çocuklukta DEHB tanısı almış olguların ergenlikleri. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 8(3) 127-132, 2001.
133. Faraone SV, Biederman J, Keenan K ve ark. Separation of DSM-III attention deficit disorder and conduct disorder: evidence from a family-genetic study of American child psychiatric patients. *Psychol Med*, 21:109-121, 1991.
134. Connor DF, Doerfler LA. ADHD with comorbid oppositional defiant disorder or conduct disorder: discrete or nondistinct disruptive behavior disorders?. *J Atten Disord*. Sep;12(2):126-34, 2008.
135. Hinshaw S, Lahey B, Hart E. Issues of taxonomy and comorbidity in the development of conduct disorder. *Dev Psychopathol*, 5:31-49, 1993.
136. Biederman J, Petty CR, Dolan C. The long-term longitudinal course of oppositional defiant disorder and conduct disorder in ADHD boys: findings from a controlled 10-year prospective longitudinal follow-up study. *Psychol Med*, Jul;38(7):1027-36, 2008.
137. Whittinger NS, Langley K, Fowler TA, Thomas HV, Thapar A. Clinical precursors of adolescent conduct disorder in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, Feb;46(2):179-87, 2007.
138. Van Lier PA, van der Ende J, Koot HM, Verhulst FC. Which better predicts conduct problems? The relationship of trajectories of conduct problems with ODD and ADHD symptoms from childhood into adolescence. *J Child Psychol Psychiatry*, Jun;48(6):601-8, 2007.
139. Monuteaux MC, Faraone SV, Michelle Gross L, Biederman J. Predictors, clinical characteristics, and outcome of conduct disorder in girls with attention-deficit/hyperactivity disorder: a longitudinal study. *Psychol Med*, Dec;37(12):1731-41, 2007.
140. Christiansen H, Chen W, Oades RD ve ark. Co-transmission of conduct problems with attention-deficit/hyperactivity disorder: familial evidence for a distinct disorder. *J Neural Transm*, 115(2):163-75, 2008.
141. Spencer TJ, Biederman J, Ciccone PE ve ark. PET study examining pharmacokinetics, detection and likeability, and dopamine transporter receptor occupancy of short- and long-acting oral methylphenidate. *American Journal of Psychiatry*, 163;3:387-395, 2006.
142. Jensen P, Shervette RE 3rd, Xenakis S ve ark. Anxiety and depressive disorders in attention deficit disorder with hyperactivity: new findings. *Am J Psychiatry*, 150:1203-1209, 1993.
143. Spencer T, Biederman J, Wilens T. Attention deficit/hyperactivity disorder and comorbidity. *Pediatric Clinics of North America*, 46, 915-927, 1999.
144. Lahey BB, Pelham WE, Schaugency EA ve ark. Dimensions and types of attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 27:330-335, 1998.

145. March JS, Swanson JM, Arnold EL ve ark. Anxiety as a predictor and outcome variable in the multimodal treatment study of children with ADHD (MTA). *Journal of Abnormal Child Psychology*, 28(6): 527-541, 2000.
146. Manassis K, Tannock R, Barbosa J. Dichotic listening and response inhibition in children with comorbid anxiety disorders in ADHD. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 39(9): 1152-1159, 2000.
147. Tannock R, Schachar R. Differential-effects of methylphenidate on working memory in ADHD children with and without comorbid anxiety. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 34(7):886-896, 1995.
148. Biederman J, Faraone SV, Mick E ve ark. Attention deficit hyperactivity disorder and juvenile mania: an overlooked comorbidity?. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35:997-1008, 1996b.
149. Emiroğlu FN ve Bozabalı ÖG. Çocukluk çağı bipolar bozukluk fenotip özellikleri gösteren bir olgu serisi. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 15(2):148-154, 2004.
150. Diler RS, Uguz S, Seydaoglu G ve ark. Differentiating bipolar disorder in Turkish prepubertal children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Bipolar Disord*, 9: 243–251, 2007.
151. Singh MK, DelBello MP, Kowatch RA, Strakowski SM. Co-occurrence of bipolar and attention-deficithyperactivity disorders in children. *Bipolar Disorders*, 8:710-720, 2006.
152. Gilger JW, Pennington BF, DeFries C. A twin study of the etiology of comorbidity: attention deficit hyperactivty disorder and dyslexia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 31:343-348, 1992.
153. Faraone SV, Biederman J, Lehman BK ve ark. Evidence for the independent familial transmission of attention deficit hyperactivity disorder and learning disabilities: results from a family genetic study. *Am J Psychiatry*, 150:891-895, 2003.
154. Weis M, Weis G. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Lewis M (ed). *Child and Adolescent Pschiatry* (3. ed). 645-670, Philadelphia : Lippincott Williams&Wilkins, 2002.
155. Morgan AE, Hynd GW, Ricco CA, Hall J. Validity of DSM-IV ADHD predominantly inattentive and combined types: relationship to previous. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35(3); 325-333, 1996.
156. Francis DJ, Shaywitz SE, Stuebing KK ve ark. Developmental lag versus deficit models of reading disability: A longitudinal, individual growth curves analysis. *Journal of Educational Psychology*, 88:3, 1996.
157. Fletcher JM, Shaywitz SE ve Shaywitz BA. Comorbidity of learning and attention disorders: separate but equal. *Pediatric Clinics Of North America*, 46:5:885-97, 1999.
158. Kadesjo B, Gillberg C. The comorbidity of ADHD in the general population of Swedish school-age children. *J Child Psychol Psychiatry*, 42:487–492, 2001.
159. Scahill L, Williams S, Schwab-Stone M, Applegate J, Leckman JF. Disruptive behavior problems in a community sample of children with tic disorders. *Adv Neurol*, 99:184–190, 2006.

160. Biederman J, Faraone SV, Milberger S. Psychoactive substance use disorder in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): effects of ADHD and psychiatric comorbidity. *Am J Psychiatry*, 152:1652–1658, 1995.
161. Wilens TE, Biederman J, Mick E ve ark. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is associated with early onset substance use disorders. *J Nerv Ment Dis*, 185:475-482, 1997.
162. American Academy of Pediatrics. Clinical Practice guideline: Treatment of the school-aged child with attention deficit/hyperactivity disorder. Subcommittee on Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Committee on Quality Improvement, 108: 1033-44, 2001.
163. Schachter HM, Pham B, King J ve ark. How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ*, 165: 1474-1488, 2001.
164. Faraone SV, Spencer T, Aleardi M ve ark. Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Cl. Psychopharmacol.* 24:24-29, 2004.
165. MTA Cooperative Group. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 113:754-761, 2004.
166. Turgay A. Agression and disruptive behaviour disorder in child and adolescents. *Expert Rev. Neurotherapeutics.* 4(4): 623-632, 2004.
167. Işık E, Işık Taner Y. Çocuk, Ergen ve Erişkinlerde Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu. 24-25, 2009.
168. Ünal F, Kültür ÇE. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda İlaç Tedavisi. In Karakaş S. (Ed). *Kognitif Nörobilimler*. Ankara : MN Medikal & Nobel, 436-452, 2008.
169. Işık Taner Y. Çocukluk Çağı Şizofrenisi. [yazan] Uzbay T (Eds) In: Işık E. *Güncel Temel ve Klinik Psikofarmakoloji*. İstanbul : Golden Medya, 409-412, 2009.
170. Remschmidt H, Hoare P, Etrich C ve ark. Symptom control in children and adolescents with ADHD on switching from immediate release MPH to OROS MPH. Results of a 3-week open label study. *Eur. Child Adoles. Psychiatry*, 14: 297-304, 2005.
171. Rapaport MD, Moffit C. Attention-deficit/hyperactivity disorder and methylphenidate: A review of height/weight, kardiovascular and somatic complaint side effects. *Cl. Psychol. Rev.* 22: 1107-1131, 2002.
172. Gadow KD, Sverd J, Sprafkin J ve ark. Efficacy of methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in Children with tic disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, 52:444-455, 1995.
173. Pelham WE, Gnagy EM, Chronis AM, Burrows-MacLean L, Fabiano GA, Onyango AN ve ark. A comparison of morning only and morning/late afternoon Adderall to morning only, twice daily, and three times daily methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 104:1300-1311, 1999.

174. Swanson JM, Gupta S, Williams L, Agler D, Lerner M, Wigal S. Efficacy of a new pattern of delivery of methylphenidate for the treatment of ADHD: Effects on activity level in classroom and on the playground. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41:1306-1314, 2002.
175. Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW, Corners CK, Emslie GJ, Jensen PS ve ark. The Texas Children's Medication Algorithm Project: revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 45:642-657, 2006.
176. CADDRA, Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Practice Guidelines. www.caddra.ca/english/psys_guide.html, 2006.
177. Özlem YILDIZ ÖÇ, Belma AĞAOĞLU, Işık KARAKAYA, Şahika G ŞİŞMANLAR, Nursu ÇAKIN MEMİK. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanılı Türk çocuklarında OROS-metilfenidatın etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi. *Anatolian Journal of Psychiatry*, 11:44-50, 2010.
178. Swanson J, Gupta S, Lam A, Shoulson I, Lerner M, Modi N ve ark. Development of a new once-a-day formulation of methylphenidate for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. Proof-of-concept and proof-of-product studies. *Arch Gen Psychiatry*, 60:204-211, 2003.
179. Spencer T, Biederman J, Wilens T. Assessment and Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. [yazan] Scahill L, Kratochvil CJ, Martin A. *Pediatric Psychopharmacology*. 2011.
180. Faraone SV, Biederman J, Morley CP, Spencer TJ. Effect of stimulants on height and weight: a review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 47(9):994-1009, 2008.
181. Rao JK, Julius JR, Breen TJ, Blethen SL. Response to growth hormone in attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate and pemoline therapy. *Pediatrics*, 102: 497-500, 1998.
182. National Institute of Mental Health. Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: changes in effectiveness and growth after the end of treatment. *Pediatrics*, 113:762-9, 2004.
183. Zhang HY, Du ML, Zhuang SQ, Liu MN. Influence of methylphenidate on growth of school age children with attention deficit hyperactivity disorder. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 43:723-7, 2005.
184. Lahat E, Weiss M, Ben Shlomo A, Evans S, Bistrizter T. Bone mineral density and turnover in children with attention-deficit hyperactivity disorder receiving methylphenidate. *J Child Neurol*, 15: 436-9, 2000.
185. Satterfield JH, Cantwell DP, Schell A, Blaschke T. Growth of hyperactive children treated with methylphenidate. *Arch Gen Psychiatry*, 36: 212-7, 1979.
186. Mattes JA, Gittelman R. Growth of hyperactive children on maintenance regimen of methylphenidate. *Arch Gen Psychiatry*, 40: 317-21, 1983.

187. Swanson J, Greenhill L, Wigal T, Kollins S, Stehli A, Davies M ve ark. Stimulant-related reductions of growth rates in the PATS. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 45:1304-13, 2006.
188. Lisska MC, Rivkees SA. Daily methylphenidate use slows the growth of children: a community based study. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 16:711-8, 2003.
189. Swanson JM, Elliott GR, Greenhill LL, Wigal T, Arnold LE, Vitiello B ve ark. Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 46: 1015-27, 2007.
190. Zhang H, Zhuang S, Liu M. Effect of daily methylphenidate on growth in height of children with attention deficit hyperactivity disorder. Available from: http://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTOTAL-ZSYK200502027.htm: Sun Yatsen University [serial on the Internet], 2005.
191. Spencer TJ, Biederman J, Harding M, O'Donnell D, Faraone SV, Wilens TE. Growth deficits in ADHD children revisited: evidence for disorder-associated growth delays? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35: 1460-9, 1996.
192. Klein RG, Mannuzza S. Hyperactive boys almost grown up. III. Methylphenidate effects on ultimate height. *Arch Gen Psychiatry*, 45: 1131-4, 1988.
193. Kramer JR, Loney J, Ponto LB, Roberts MA, Grossman S. Predictors of adult height and weight in boys treated with methylphenidate for childhood behavior problems. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39:517-24, 2000.
194. Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC, Plunkett EA, Gifford J, Spencer T. Growth deficits and at tention-deficit/hyperactivity disorder revisited: impact of gender, development and treatment. *Pediatrics*, 111: 1010-6, 2003.
195. Spencer T, Biederman J, Wilens T. Growth Deficits in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*, 102(2 Pt 3):501-6, 1998.
196. Greenhill L ve ark. Practice Parameter for theUse of Stimulant Medications in the Treatment of Children, Adolescents and Adults. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 41(2 Supplement):26-49, 2002.
197. Charach A, Figueroa M, Chen S, Ickowicz A, Schachar R. Stimulant treatment over 5 years: effects on growth. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 45:415–421, 2006.
198. Spencer TJ, Faraone SV, Biederman J, Lerner M, Cooper KM, Zimmerman B. Does prolonged therapy with a long-acting stimulant suppress growth in children with ADHD? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 45:527–537, 2006.
199. Safar D, Allen R. Factors influencing the suppressant effects of two stimulant drugs on the growth of hyperactive children. *J Pediatr*, 51(4):660-7, 1973.
200. Klein RG, Landa B, Mattes JA ve ark. Methylphe nidate and growth in hyp eractive children. A controlled withdrawal study *Arch Gen Psychiatry*, 45:1127-1130, 1988.
201. Garfinkel B, Brown W, Klee S, Braden W, Beauchesne R, Shapiro S. Neuroendocrine and cognitive responses to amphetamine in adolescents with a history of attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 25:503–508, 1986.

202. Aarskog D, Fevang F, Klove H, Stoa F, Thorsen T. The effect of the stimulant drugs, dextroamphetamine and methylphenidate, on secretion of growth hormone in hyperactive children. *Pediatrics*, 90:136-139, 1977.
203. Shaywitz SE, Hunt RD, Jatlow P ve ark. Psychopharmacology of attention deficit disorder: pharmacokinetic, neuroendocrine and behavioral measures following acute and chronic treatment with methylphenidate. *Pediatrics*, 69:688-694, 1982.
204. Gualtieri CT, Kanoy R, Hawk B ve ark. Growth hormone and prolactin secretion in adults and hyperactive children: relation to methylphenidate serum levels. *Psychoneuroendocrinology*, 6:331-339, 1981.
205. Greenhill LL, Puig-Antich J, Chambers W, Rubinstein B, Halpern F, Sachar EJ. Growth hormone, prolactin and growth responses in hyperkinetic males treated with d-amphetamine. *J Am Acad Child Psychiatry*, 20:84-103, 1981.
206. Weizman R, Dick J, Gil A, Weitz R, Tyano S, Laron Z. Effects of acute and chronic methylphenidate administration on beta-endorphin, growth hormone, prolactin and cortisol in children with attention deficit disorder and hyperactivity. *Life Sci*, 40:2247-2252, 1987.
207. Hunt RD, Cohen DJ, Anderson G, Clark L. Possible change in noradrenergic receptor sensitivity following methylphenidate treatment: growth hormone and MHPG response to clonidine challenge in children with attention deficit disorder and hyperactivity. *Life Sci*, 35:885-897, 1984.
208. Schultz F, Hayford J, Wolraich M, Hintz R, Thompson R. Methylphenidate treatment of hyperactive children: effects on the hypothalamic-pituitary-somatomedin axis. *J Pediatr*, 70:987-992, 1982.
209. Greenhill LL, Puig-Antich J, Novacenko MA, Solomon M. Prolactin, growth hormone and growth responses in boys with attention deficit disorder and hyperactivity treated with methylphenidate. *J Am Acad Child Psychiatry*, 23:58 - 67, 1984.
210. Ranke MB, Blum WF, Bierich JR. Clinical relevance of serum measurements of insulin-like growth factors and somatomedin binding proteins. *Acta Paediatr Scand Suppl*, 347:114 -126, 1988.
211. Dickinson LC, Lee J, Ringdahl IC, Schedewie HK, Kilgore BS, Elders MJ. Impaired growth in hyperkinetic children receiving pemoline. *Pediatrics*, 94:538 -541, 1979.
212. Kilgore BS, Dickinson MA, Burnett CR, Lee J, Schedewie HK, Elders MJ. Alterations in cartilage metabolism by neurostimulant drugs. *J Pediatr*, 94:542-545, 1979.
213. Rosenfield RL. Somatic growth and maturation. In: DeGroot LJ, Besser GM, Cahill GF Jr, et al, eds. *Philadelphia : Endocrinology*, 2242-2282, 1989.
214. Taylor E, Dopfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, Rothenberger A, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, Zuddas A. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder-first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 13(Suppl 1):17-30, 2004.
215. Poulton A. Growth on stimulant medication; clarifying the confusion: a review. *Arch Dis Child*, 90:801-806, 2005.

216. Gharib H, Cook DM, Saenger PH, Bengtsson BA, Feld S, Nippoldt TB, Rodbard HW, Seibel JA, Vance ML, Zimmerman D. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and children—2003 update. *Endocr Pract*, 9:64–76, 2003.
217. Safer DJ, Allen RP, Barr E. Depression of growth in hyperactive children on stimulant drugs. *N Engl J Med*, 287:217–220, 1972.
218. Safer D, Allen R, Barr E. Growth rebound after termination of stimulant drugs. *J Pediatr*, 86:113-116, 1975.
219. Loney J, Whaley KMA, Ponto LB, Adney K. Predictors of adolescent height and weight in hyperkinetic boys treated with methylphenidate. *Psychopharmacol Bull*, 17:132–134, 1981.
220. Weiss G, Kruger E, Danielson U, Elman M. Effect of long-term treatment of hyperactive children with methylphenidate. *Can Med Assoc J*, 112:159, 1975.
221. Gittelman R, Landa B, Mattes J, Klein D. Methylphenidate and growth in hyperactive children: a controlled withdrawal study. *Arch Gen Psychiatry*, 1127–1130, 1988.
222. Spencer T, Biederman J, Wright V, Danon M. Growth deficits in children treated with desipramine: a controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 31:235–243, 1992.
223. Gross M. Growth of hyperkinetic children taking methylphenidate, dextroamphetamine, or imipramine/desipramine. *J Pediatr*, 58:423-431, 1976.
224. Friedmann N, Thomas J, Carr R, Elders J, Ringdahl I, Roche A. Effect on growth in pemoline-treated children with attention deficit disorder. *Am J Dis Child*, 135:329-332, 1981.
225. MTA Cooperative Group. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: Changes in effectiveness and growth after the end of treatment. *Pediatrics*, 113:762-769, 2004.
226. Moungrnoi P, Maipang P. Long-Term Effects of Short-Acting Methylphenidate on Growth Rates of Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder at Queen Sirikit National Institute of Child Health. *J Med Assoc Thai*, 94 (Suppl. 3):158-163, 2011.
227. İşeri E, Kılıç BG, Şenol S, Karabacak NI. Effects on methylphenidate on leptin and appetite in children with attention-deficit hyperactivity disorder: an open label trial. 29(1):47-52, *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2007 Jan-Feb.
228. Işık E. Psikostimulanlar. In Işık E, Uzbay T (Eds). *Güncel ve Klinik Psikofarmakoloji*. 299-316, İstanbul : Golden Medya, 2009.
229. Pliszka S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 46(7), 894-921, 2007.
230. Hammerness P, Mick E, Mancuso E ve ark. Atomoxetine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: a review. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 5: 215-226, 2009a.

231. Kratochvil CJ, Milton DR, Vaughan BS, Greenhill LL. Acute atomoxetine treatment of younger and older children with ADHD: A meta-analysis of tolerability and efficacy. *Child Adolesc. Psychiatry Ment. Health*, 2(1): 25, 2008.
232. F Çohadaroğlu Çetin. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı. Ankara : Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derneği, 2008.
233. Aman MG, De Smedt G, Derivan A ve ark. Double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of disruptive behaviors in children with subaverage intelligence. *Am. J. Psychiatry*, 159(8): 1337-1346, 2002.
234. Şenol S, İşeri E, İlden Koçkar A. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. Ankara : HYB Basın Yayın, 2008.
235. Ercan ES. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda İlaç Dışı Tedavi Yaklaşımları. In: Karakaş S (Ed). *Kognitif Nörobilimler*. Ankara : MN Medikal & Nobel, 453-470, 2008.
236. Biederman J, Faraone SV, Spencer T. Patterns of psychiatric comorbidity, cognition and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 150: 1792-1798, 1993.
237. Barkley RA. Driving related risk and outcome of attention deficit hyperactivity disorder in adolescents and young adults. A 3-5 year follow-up survey. *Pediatrics*, 92: 212-217, 1993.
238. Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S. Appetite control. *Journal of Endocrinology*, 184; 291-318, 2005.
239. Martini FH. *Anatomy and Physiology*, 5th.ed. New Jersey : Prentice Hall, 845-95, 2001.
240. Saltık Temizel İN. İştahsız çocuk. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 51:176-181, 2008.
241. Tural Ü. Oreksinler ve yeme davranışının kontrolü. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 10:160-165, 2000.
242. Näslund E, Hellström PM. Appetite signaling: from gut peptides and enteric nerves to brain. *Physiol Behav*, 92: 256-262, 2007.
243. Yurdakoş E ve ark. Beslenmenin Hormonal ve Sinirsel Düzenlenmesi. *Türkiye Klinikleri*, 1(1):8-12, 2008.
244. Rod RS, Trent DS, Tate P. *Anatomy and physiology*, 5th. ed. McGraw-Hil Com, 781-830, 2000.
245. Sherwood L. *Human physiology*, 4th. ed. USA : Brooks/Cole Comp, 560-614. 2001.
246. Johnson LR. *Essential Medical Physiology*. 2nd ed. USA : Lippincot-Raven, 445-450, 1998.
247. Berne RM, Levy MN, Koeppen DM. *Physiology* 5th. ed. USA : Elsevier Inc, 566-576, 2004.
248. Root AW. Leptin actions on hypothalamic neurons & arcuate nucleus. *Growth, Genetics & Hormones*, Vol. 20 (3), 2004.

249. Guyton EC. Textbook of Medical Physiology, 10th. ed. USA : W.B.Saunders Comp, 709-720, 2003.
250. Janeckova R. The role of leptin in human physiology and pathophysiology. *Physiol Res*, 50:443-459, 2001.
251. Masuzaki H, Hosoda K, Ogawa Y, Shigemoto M ve ark. Augmented expression of obese (ob) gene during the process of obesity in genetically obese-hyperglycemic Wistar fatty (fa/fa) rats. *FEBS Lett*, 378:267-271, 1996.
252. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subject. *Nat Med*, 1:1155-1161, 1995.
253. Kalra SP. Circumventing leptin resistance for weight control. *Proc Natl Acad Sci*, 98:4279-4281, 2001.
254. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV. Leptin: The tale of an obesity gene. *Diabetes*, 45:1455-62, 1996.
255. Caro JF. Leptin: From 1958 to the present. *Canadian Journal of Diabetes Care*, 22(1):18-23, 1998.
256. Kabalak T. Şişmanlık. *Aktüel Tıp Dergisi*, 2(10):628-31, 1997.
257. Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 81: 3419- 23, 1996.
258. Jequier E. Leptin signaling adiposity and energy balance. *Ann N Y Acad Sci*, 967:379-388, 2002.
259. Isidori AM, Strollo F, More M, Caprio M, Aversa A, Moretti C ve ark. Leptin and aging: correlation with endocrine changes in male and female healthy adult populations of different body weights . *J Clin Endocrinol Metab*, 85:1954-1962, 2000.
260. Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem*, 272: 6093-6, 1997.
261. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obesity*, 26:1407-1433, 2002.
262. Rosenbaum M, Libel RL, Hirsch J. Obesity. *N Engl J Med*, 337:396-407, 1997.
263. Wilding J, Widdowson P, Williams G. Neurobiology. *Br Med Bull*, 53:286-306, 1997.
264. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohennesian JP, Opentanova I, Goldman WH. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet*, 348:159-161, 1996.
265. Spitzweg C, Heufelder AE. More clues from fat mice: leptin acts as an opponent of the hypothalamic neuropeptide Y system. *Eur J Endocrinol*, 136:590-1, 1997.
266. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-Valleskey JM, Burgett SG, Craft L ve ark. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature*, 37:530-532, 1995.

267. Smith FJ, Campfield LA, Moschera JA, Bailon PS, Burn P. Feeding inhibition by neuropeptide Y. *Nature*, 382:307, 1996.
268. Osei H, Depetrillo M, Harvey J ve ark. Cocaine and amphetamine related transcript is involved in the orexigenic effect of endogenous anandamide. *Neuroendocrinology*, 81: 273-82, 2005.
269. Qu D, Ludwig DS, Gammeltoft S ve ark. A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation feeding behavior. *Nature*, 380:243-7, 1996.
270. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M ve ark. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*, 92:573-85, 1998.
271. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402:656-660, 1999.
272. Wren AM, Seal LJ, Cohen Mac, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillo WS, Ghatei Mac, Bloom SR. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 86 (12):5992, 2001.
273. Tanaka M, Hayashida Y, Iguchi T, Nakao N, Nakai N, Nakashima K. Organization of the mouse ghrelin gene and promoter: occurrence of a short noncoding first exon. *Endocrinology*, 142 (8):3697-3700, 2001.
274. McKee KK, Tan CP, Palyha OC, Liu J, Feighner SD, Hreniuk DL, Smith RG, Howard AD, Van der Ploeg LH. Cloning and characterization of two human G protein-coupled receptor genes (GPR38 and GPR39) related to the growth hormone secretagogue and neurotensin receptors. *Genomics*, 46:426-434, 1997.
275. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology*, 141:4255-4261, 2000.
276. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Suda M, Koh T, Natsui K, Toyooka S, Shirakami G, Usui T, Shimatsu A, Doi K, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 4753-4758, 2001.
277. Aydın S, Halifeoğlu I, Özercan IH, Erman F, Kılıç N, İlhan N, Ozkan Y, Akpolat N, Sert L, Çaylak E. A comparison of leptin and ghrelin levels in plasma and saliva of young healthy subjects. *Peptides*, 26:647-652, 2005.
278. Aydın S, Özkan Y, Çaylak E, Aydın S. Ghrelin and its biochemical functions. *Türkiye Klinikleri, J Med Sci*, 26:272-283, 2006.
279. Groschl M, Topf HG, Bohlender J. Identification of ghrelin in human saliva: Production by the salivary glands and potential role in proliferation of oral keratinocytes. *Clin Chem*, 51:997-1006, 2005.
280. Wierup N, Svensson H, Mulder H, Sundler F. The ghrelin cell: A novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas. *Regul Pept*, 107:63-69, 2002.

281. Yiş U, Öztürk Y, Büyükgebiz B. Ghrelin: enerji metabolizmasının düzenlenmesinde yeni bir hormon. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 48:196-201, 2005.
282. A Hoffmann K. Superfamily of membranbound O-acyltransferases with implications for WNT signaling. *Trends. Biochem. Sci.*, 25;111-112, 2000.
283. Yang J, Brown MS, Liang G, Grishin NV, Goldstein JL. Identification of the Acyltransferase that Octanoylates Ghrelin, an Appetite-Stimulating Peptide Hormone. *Cell*, 13;387-396, 2008.
284. Casanueva FF, Dieguez C. Ghrelin; The link connecting growth with metabolism and energy homeostasis. *Reviews in Endocrine Disorders*, 3:325-338, 2002.
285. Mitchell SE, Nogueiras R, Rance K, Rayner DV, Wood S, Dieguez C, Williams LM. Circulating hormones and hypothalamic energy balance: regulatory gene expression in the Lou/C and Wistar rats. *J Endocrinol*, 190 (3);571-579, 2006.
286. Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, Heiman M, Tschop M. Ghrelin and the regulation of energy balance- a hypothalamic perspective (Review). *Endocrinology*, 142:4163- 4169, 2001.
287. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402;656-660, 1999.
288. Gale SM, Castracane D, Mantzoros CS. Ghrelin and the regulation of energy homeostasis. *Clinical Laboratory International*, 27;12-14, 2003.
289. Tschop M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*, 50;707-709, 2001.
290. Rindi G, Necchi V, Savio A, Torsello A, Zoli M, Locatelli V, Raimondo F, Cocchi D, Solcia E. Characterisation of gastric ghrelin cells in man and other mammals: studies in adult and fetal tissues. *Histochem. Cell Biol.*, 117;511-519, 2002.
291. Shintani M, Ogawa Y, Ebihara K. Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway. *Diabetes*, 50:227-232, 2001.
292. Hewson AK, Dickson SL. Systemic administration of ghrelin induces Fos and Egr-1 proteins in the hypothalamic arcuate nucleus of fasted and fed rats. *J Neuroendocrinol*, 12: 1047-1049, 2000.
293. Ruter J, Kobelt P, Tebbe JJ, Avsar Y, Veh R, Wang L, Klapp BF, Wiedenmann B, Tache Y, Monnikes H. Intraperitoneal injection of ghrelin induces Fos expression in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in rats. *Brain Res*, 991: 26-33, 2003.
294. Tschöp M, Smiley D, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*, 407: 908-913, 2000.
295. Scherer PE, Williams S, Fogliano M ve ark. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*, 270:26746-26749, 1995.

296. Ahabab S, Yenigün M. Yağ Dokusu Hormonları; Genel Bir Bakış. Haski Tıp Bülteni, 49: 96-8, 2011.
297. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP 30/adiponectin. An adipokine regulating glucose and lipid metabolism. Trends Endocrinol Metab, 13:84-9, 2002.
298. Arita Y, Kihara S, Ouchi N ve ark. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin in obesity. Biochem Biophys Res Commun, 257:79-83, 1999.
299. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S. Cloning of adiponectin receptors that mediate anti-diabetic metabolic effects. Nature, 423:762-9, 2003.
300. Hug C, Wang J, Ahmad NS, Bogan JS, Tsao TS, Lodish HF. T-Cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. USA : Proc Natl Acad Sci, 101:10308-13, 2004.
301. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp 30 enhances hepatic insulin action. Nat Med, 7:947-53, 2001.
302. Tomas E, Tsao TS, Saha AK, Murrey HE, Zhang CC, Itani SL. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP 30 globular domain: acetyl CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. USA : Proc Natl Acad Sci, 99:16309-13, 2002.
303. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. Lancet, 361:226-8, 2003.
304. LF, Reichardt. Neurotrophin-regulated signalling pathways. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 361:1545-1564, 2006.
305. Chao MV, Rajagopal R, Lee FS. Neurotrophin signalling in health and disease. 110:167-173, Clin Sci, 2006.
306. Farinas I. Neurotrophin actions during the development of the peripheral nervous system. Microsc Res Tech, 45:233-242, 1999.
307. McAllister AK. Neurotrophins and neuronal differentiation in the central nervous system. Cell Mol Life Sci, 58:1054-1060, 2001.
308. Jones KR, Reichardt LF. Molecular cloning of a human gene that is a member of the nerve growth factor family. USA : Proc Natl Acad Sci, 87:8060-8064, 1990.
309. Pruunsild P, Kazantseva A, Aid T ve ark. Dissecting the human BDNF locus: bidirectional transcription, complex splicing and multiple promoters. Genomics, 90:397-406, 2007.
310. Goodman LJ, Valverde J, Lim F ve ark. Regulated release and polarized localization of brain-derived neurotrophic factor in hippocampal neurons. Mol Cell Neurosci, 7:222-238, 1996.
311. Rodriguez-Tebar A, Dechant G, Barde YA. Binding of brain-derived neurotrophic factor to the nerve growth factor receptor. Neuron, 4:487-492, 1990.

312. Klein R, Nanduri V, Jing SA ve ark. The trkB tyrosine protein kinase is a receptor for brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3. *Cell*, 66:395-403, 1991.
313. Squinto SP, Stitt TN, Aldrich TH ve ark. TrkB encodes a functional receptor for brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 but not nerve growth factor. *Cell*, 65:885-893,1991.
314. Teng HK, Teng KK, Lee R ve ark. ProBDNF induces neuronal apoptosis via activation of a receptor complex of p75NTR and sortilin. *J Neurosci*, 25:5455-5463, 2005.
315. Friedman WJ. Neurotrophins induce death of hippocampal neurons via the p75 receptor. *J Neurosci*, 20:6340-6346, 2000.
316. Roux PP, Barker PA. Neurotrophin signaling through the p75 neurotrophin receptor. *Prog Neurobiol*, 67:203-233, 2002.
317. Knusel B, Winslow JW, Rosenthal A ve ark. Promotion of central cholinergic and dopaminergic neuron differentiation by brain-derived neurotrophic factor but not neurotrophin 3. USA: *Proc Natl Acad Sci*, 88:961-965, 1991.
318. Wright EM, Vogel KS, Davies AM. Neurotrophic factors promote the maturation of developing sensory neurons before they become dependent on these factors for survival. *Neuron*, 9:139-150, 1992.
319. Hofer MM, Barde YA. Brain-derived neurotrophic factor prevents neuronal death in vivo. *Nature*, 331:261-262, 1988.
320. Alderson RF, Alterman AL, Barde YA ve ark. Brain-derived neurotrophic factor increases survival and differentiated functions of rat septal cholinergic neurons in culture. *Neuron*, 5:297-306, 1990.
321. Kalcheim C, Gendreau M. Brain-derived neurotrophic factor stimulates survival and neuronal differentiation in cultured avian neural crest. *Brain Res*, 469:79-86, 1988.
322. Korte M, Carroll P, Wolf E ve ark. Hippocampal long-term potentiation is impaired in mice lacking brain-derived neurotrophic factor. USA : *Proc Natl Acad Sci*, 92:8856-8860, 1995.
323. Korte M, Staiger V, Griesbeck O ve ark. The involvement of brain-derived neurotrophic factor in hippocampal long-term potentiation revealed by gene targeting experiments. *J Physiol Paris*, 90:157-164, 1996.
324. Nakamura T, Sanokawa R, Sasaki Y ve ark. N-Shc: a neural-specific adapter molecule that mediates signaling from neurotrophin/Trk to Ras/MAPK pathway. *Oncogene*, 13:1111-1121,1996.
325. Zirrgiebel U, Ohga Y, Carter B ve ark. Characterization of TrkB receptor-mediated signaling pathways in rat cerebellar granule neurons: involvement of protein kinase C in neuronal survival. *J Neurochem*, 65:2241-2250, 1995.
326. Gottschalk WA, Jiang H, Tartaglia N ve ark. Signaling mechanisms mediating BDNF modulation of synaptic plasticity in the hippocampus. *Learn Mem*, 6:243-256, 1999.

327. Lyons WE, Mamounas LA, Ricaurte GA ve ark. Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities. *Proc Natl Acad Sci*, 96:15239-15244, 1999.
328. Rios M, Fan G, Fekete C ve ark. Conditional deletion of brain-derived neurotrophic factor in the postnatal brain leads to obesity and hyperactivity. *Mol Endocrinol*, 15:1748-1757, 2001.
329. Pellemounter MA, Cullen MJ, Wellman CL. Characteristics of BDNF-induced weight loss. *Exp Neurol*, 131:229-238, 1995.
330. Kernie SG, Liebl DJ, Parada LF. BDNF regulates eating behavior and locomotor activity in mice. *EMBO J*, 19:1290-1300, 2000.
331. Xu B, Goulding EH, Zang K ve ark. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. *Nat Neurosci*, 6:736-742, 2003.
332. Rosas-Vargas H, Martinez-Ezquerro JD, Bienvenu T. Brain-derived Neurotrophic Factor, Food Intake Regulation and Obesity. *Archives of Medical Research*, 42(6):482-94, 2011.
333. Komori T, Morikawa Y, Nanjo K ve ark. Induction of brain-derived neurotrophic factor by leptin in the ventromedial hypothalamus. *Neuroscience*, 139:1107-1115, 2006.
334. Mercer RE, Chee MJ, Colmers WF. The role of NPY in hypothalamic mediated food intake. *Front Neuroendocrinol*, 32(4):398-415, 2011.
335. Chee MJ, Myers MG Jr, Price CJ ve ark. Neuropeptide Y suppresses anorexigenic output from the ventromedial nucleus of the hypothalamus. *J Neurosci*, 30:3380-3390, 2010.
336. Wang C, Bomberg E, Levine A ve ark. Brain-derived neurotrophic factor in the ventromedial nucleus of the hypothalamus reduces energy intake. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 293:1037-1045, 2007.
337. Wang C, Bomberg E, Billington CJ ve ark. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the hypothalamic ventromedial nucleus increases energy expenditure. *Brain Res*, 1336:66-77, 2010.
338. Gelfo F, De BP, Tirassa P ve ark. Intraperitoneal injection of neuropeptide Y (NPY) alters neurotrophin rat hypothalamic levels: Implications for NPY potential role in stress-related disorders. *Peptides*, 32:1320-1323, 2011.
339. Wang C, Bomberg E, Billington C ve ark. Brain-derived neurotrophic factor in the hypothalamic paraventricular nucleus reduces energy intake. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 293:1003-1012, 2007.
340. Ghamari-Langroudi M, Srisai D, Cone RD. Multinodal regulation of the arcuate/paraventricular nucleus circuit by leptin. *USA : Proc Natl Acad Sci*, 108:355-360, 2011.
341. Wang C, Bomberg E, Billington C. Brain-derived neurotrophic factor in the hypothalamic paraventricular nucleus increases energy expenditure by elevating metabolic rate. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 293:992-1002, 2007.

342. Bariohay B, Lebrun B, Moyse E ve ark. Brain-derived neurotrophic factor plays a role as an anorexigenic factor in the dorsal vagal complex. *Endocrinology*, 146:5612-5620, 2005.
343. Bariohay B, Roux J, Tardivel C ve ark. Brain-derived neurotrophic factor/tropomyosin-related kinase receptor type B signaling is a downstream effector of the brainstem melanocortin system in food intake control. *Endocrinology*, 150:2646-2653, 2009.
344. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, Wiliamson D, Ryan N. Schedule for affective disorders and schizophrenia for schoolage children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(7):980-988, 1997.
345. Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, Kültür EÇ, Akdemir D, Taner Y. 'Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi -Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli- Türkçe Uyarlamasının Geçerlik ve Güvenilirliği'. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 11(3), 2004.
346. Erol A, Arslan M, Akçakın M. The adaptation and standardisation of the child behaviour checklist among 6-18 years old turkish children. *Eunethydis European Approaches to hiperkinetic disorders içinde*, Sergeant J (ed) Fotorotor, Egg. Zurich., 109-113, 1995.
347. Achenbach TM. 'Manual for the child behaviour checklist 4-18 and profile'. Burlington : University of Vermont Department of Pschiatry, 1991.
348. Erol N, Aslan L, Akcakin M. The adaptation and standardisation of the child behaviour checklist among 6-18 years old Turkish children. Zurich : Eunethydis European Approaches to Hyperkinetic Disorders, 109-113, 1995.
349. Turgay A. Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği. Kanada : Integrative Therapy Institute Toronto, 1995.
350. Ercan ES. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve yıkıcı davranım bozuklukları için bir test bataryası geliştirme çabası. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 8(3):132-142, 2001.
351. Barkley RA, McMurray M, Edelbrock CS, Robbins K. Side effects of methylphenidate in children with attention deficit disorder: A systemic, placebo-controlled evaluation. *Pediatrics*, 86(2):184-92, 1990.
352. Guy E. Assessment manual for psychopharmacology. Rockville : National Institute of Mental Health, 1976.
353. Oades RD. Attention deficit disorder with hyperactivity (ADDH); the contribution of catecholaminergic activity. *Prog Neurobiolog*, 29:365-391, 1990.
354. Baumgaertel A, Wolraich ML, Dietrich M. Comparison of diagnostic criteria for attention deficit hyperactivity disorders in a German elementary school sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 30:762-767, 1995.
355. Wolraich ML, Hannan JN, Pinnock TY, Baumgaertel A, Brown J. Comparison of diagnostic criteria for attention deficit hyperactivity disorder in a county-wide sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35:319-324, 1996.

356. Kaplan HI, Sadock BJ, Greeb JA. Attention Deficit Disorders. Synopsis of Psychiatry içinde, 7. edition. Baltimore, Maryland : Williams and Wilkins, 1063-1069, 1994.
357. Faraone S, Biederman J. Neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. Biol Psychiatry, 44:951-958, 1998.
358. Biederman J, Faraone SV. Attention deficit hyperactivity disorder. Lancet, 366:237-248, 2005.
359. Minde K, Webb G, Sykes D. Studies on hyperactive child IV: Prenatal and perinatal factors associated with hyperactivity. Dev Med Child Neurol, 10:355-363, 1968.
360. Perce EW, Ewing LJ, Campbell SB. Diagnostic status and symptomatic behavior of hard-to-manage preschool children in middle childhood and early adolescence. J Clin Child Psychol, 28:44-57, 1999.
361. Aysev A ve Öner P. Çocuklukta Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanısı Almış Olguların Ergen Görünümleri: Kesitsel Bir Çalışma. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi, 8(3):127-132, 2001.
362. Yüce M. Bir Üniversite Hastanesi Çocuk Psikiyatrisi Polikliniğine Başvuran Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Bulunan Çocuk ve Ergenlerde Psikiyatrik Komorbidite. Uzmanlık Tezi. Gaziantep, 2006.
363. Jensen PS, Martin D, Cantwell, DP. Comorbidity in ADHD: implications for research, practice and DSM-V. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 36(8):1065-1079, 1997.
364. Barkley RA. Attention Deficit Hyperactivity Disorder History, 3. edition. RA Barkley (Ed.). New York : Guilford Pres, 3-75, 2006.
365. Shaywitz BA, Fletcher JM, Shaywitz SE. Attention-deficit/hyperactivity disorder. Adv Pediatr, 44:331-367, 1997.
366. Frederich RC, Hamann A, Anderson S, Löllmann B, Lowell BB, Flier JS. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. Nat Med, 1:1311-4, 1995.
367. Ma Z, Gingerich RL, Santiago JV, Klein S, Smith CH, Landt M. Radioimmunoassay of leptin in human plasma. Clin Chem, 42: 942-6, 1996.
368. Teodoro Durá-Travé, María Eugenia Yoldi-Petri, Fidel Gallinas-Victoriano and Patricia Zardoya-Santos. Effects of Osmotic-Release Methylphenidate on Height and Weight in Children With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Following up to Four Years of Treatment. Journal of Child Neurology, 27(5):604-609, 2012.
369. Berridge KC. Food reward: brain substrates of wanting and liking. Neurosci Biobeh Rev, 20:1-25, 1996.
370. Salamone JD. The involvement of nucleus accumbens dopamine in appetitive and aversive motivation. Behav Brain Res, 61:117-33, 1994.
371. Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience?. Brain Res Brain Res Rev, 28:309-69, 1998.

372. Leininger ve ark. Leptin acts via leptin receptor-expressing lateral hypothalamic neurons to modulate the mesolimbic dopamine system and suppress feeding. *Cell Metab*, 10(2): 89-98, 2009.
373. Zhang H, Du M, Zhuang S. Impact of long-term treatment of methylphenidate on height and weight of school age children with ADHD. *Neuropediatrics*, 41(2):55-9, 2010.
374. Yazarlar listelenmemiş (No authors listed). Methylphenidate: growth retardation. *Prescirire Int*, 20(120):238-9, 2011.
375. Goldman RD. ADHD stimulants and their effect on height in children. *Can Fam Physician*, 56(2):145-6, 2010.
376. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. *Pediyatrik Endokrinoloji. Pediyatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları*, 39-65, 2003.
377. Dong-Ho Song ve ark. Titrating Optimal Dose of Osmotic-Controlled Release Oral Delivery (OROS)-Methylphenidate and Its Efficacy and Safety in Korean Children with ADHD: A Multisite Open Labeled Study. *Psychiatry Investig*, 9:257-262, 2012.
378. Lee SI, Hong SD, Kim SY, Kim EJ, Kim JH, Park MK ve ark. Efficacy and tolerability of OROS methylphenidate in Korean children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31:210-216, 2007.
379. Lebrun B, Bariohay B, Moyse E, Jean A. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and food intake regulation: a minireview. *Auton Neurosci*, 30;126-127:30-8, 2006.
380. Hyman C, Hofer M, Barde YA, Juhasz M, Yancopoulos GD, Squinto SP ve ark. BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra. *Nature*, 350;230-2, 1991.
381. Spina MB, Squinto SP, Miller J, Lindsay RM, Hyman C. Brain derived neurotrophic factor protects dopamine neurons against 6-hydroxydopamine and N-methyl-4-phenylpyridinium ion toxicity: involvement of the glutathione system. *J Neurochem*, 59:99-106, 1992.
382. Tsai SJ. Attention-deficit hyperactivity disorder may be associated with decreased central brain-derived neurotrophic factor activity:clinical and therapeutic implications. *Med Hypotheses*, 68:896-9, 2007.
383. Yoshida T ve ark. Decreased serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF), but not its precursor proBDNF, in patients with major depressive disorder. *PLoS One*, 7(8):e42676, 2012.
384. Gonul AS, Akdeniz F, Taneli F, Donat O, Eker C, Vahip S. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 255(6):381-6, 2005.
385. Meredith GE, Callen S, Scheuer DA. Brain-derived neurotrophic factor expression is increased in the rat amygdala, piriform cortex and hypothalamus following repeated amphetamine administration. *Brain Res*, 13;949(1-2):218-27, 2002.
386. Gopal KV, Miller BR, Gross GW. Acute and sub-chronic functional neurotoxicity of methylphenidate on neural networks in vitro. *J Neural Transm*, 114(11):1365-75, 2007.

387. Yuan J, McCann U, Ricaurte G. Methylphenidate and brain dopamine neurotoxicity. *Brain Res*, 29;767(1):172-5, 1997.
388. Ludolph AG, Schaz U, Storch A, Liebau S, Fegert JM, Boeckers TM. Methylphenidate exerts no neurotoxic, but neuroprotective effects in vitro. *J Neural Transm*, 113(12):1927-34, 2006.
389. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*, 156: 1686-1696, 1999.
390. Wetterling T. Bodyweight gain with atypical antipsychotics, A comparative review. *Drug Saf*, T24: 59-73, 2001.
391. Bromel T, Blum W F, Ziegler A, Schulz E, Bender M, Fleischhaker C, Remschmidt H, Krieg J C, Hebebrand J. Serum leptin levels increase rapidly after initiation of clozapine therapy. *Mol Psychiatry*, 3: 76-80, 1998.
392. Herran A, Garcia-Unzueta MT, Amado JA, de La Maza MT, Alvarez C, Vazquez-Barquero JL. Effects of long-term treatment with antipsychotics on serum leptin levels. *Br J Psychiatry*, 179:59-62, 2001.
393. Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Kuhn M, Uhr M, Pollmacher T. Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry*, 156: 312–314, 1999.
394. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B. Serum leptin and triglyceride levels in patients on treatment with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*, 64:598-604, 2003.
395. Hua Jin, Jonathan M. Meyer, Sunder Mudaliar ve Dilip V. Jeste. Impact of Atypical Antipsychotic Therapy on Leptin, Ghrelin, and Adiponectin. *Schizophr Res*, 100(1-3), 2008.
396. Hosojima H ve ark. Early effects of olanzapine on serum levels of ghrelin, adiponectin and leptin in patients with schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology*, 20(1):75-79, 2006.
397. Murashita M, Kusumi I, Inoue T, Takahashi Y, Hosoda H, Kangawa K, Koyama T. Olanzapine increases plasma ghrelin level in patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 30:106-10, 2005.
398. Greco R, Latini G, Chiarelli F, Iannetti P, Verrotti A. Leptin, ghrelin, and adiponectin in epileptic patients treated with valproic acid. *Neurology*, 65:1808-9, 2005.
399. Guzel A, Karasalihoğlu S, Küçükuşurluoğlu Y, Sayar E, Kunduracılar H. Evaluation of Serum Ghrelin and Neuropeptide Y Levels in Epileptic Children Under Valproate Treatment. *Trakya Univ Tıp Fak Derg*, 26(1):18-23, 2009.
400. Tokgöz H, Aydın K, Oran B. Plasma leptin, neuropeptide Y, ghrelin, and adiponectin levels and carotid artery intima media thickness in epileptic children treated with valproate. *Childs Nerv Syst*, 28:1049-1053, 2012.
401. Karabacak IY, Karabacak O, Törüner FB, Akdemir O, Arslan M. Treatment effect of sibutramine compared to fluoxetine on leptin levels in polycystic ovary disease. *Gynecol Endocrinol*, 19(4):196-201, 2004.

402. Baranowska B, Wolińska-Witort E, Martyńska L, Chmielowska M, Mazurczak-Pluta T, Boguradzka A, Baranowska-Bik A. Sibutramine therapy in obese women-effects on plasma neuropeptide Y (NPY), insulin, leptin and beta-endorphin concentrations. *Neuro Endocrinol Lett*, 26(6):675-9, 2005.