

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite
Bozukluğu Hastalarında Kan
Homosistein Düzeyleri

Dr. Şermin Nur SAVAŞ
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. İ. Fatih KARABABA

Şanlıurfa

2013

TEŞEKKÜR

Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinin aktarımını esirgemeyen değerli Hocalarım; Yrd. Doç.Dr. İ.Fatih Karababa, Yrd.Doç.Dr. Mahmut Katı, Doç.Dr. Salih Selek, Yrd.Doç.Dr. Mehmet Asoğlu, Yrd. Doç. Dr. Hasan Kandemir ve Doç. Dr. Őahbettin Selek'e teşekkür ederim.

Asistanlık sürem boyunca birlikte çalıŐtıđım asistan, psikolog ve hemŐire arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca bütün hayatım boyunca sevinç ve üzüntülerime ortak olan ve benden desteklerini esirgemeyen, hayatta olamayan ama varlığını her an yanımda hissettiğim rahmetli Babam ve Annem başta olmak üzere EŐim, biricik kızım Zeynep, Ablam, yeğenlerim Başak ve İpek'e teşekkür ediyorum.

Dr. Şermin Nur Savaş

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tarihçe	4
2.2. Epidemiyoloji	7
2.3. Tanı	8
2.3.1.Dikkatsizlik	10
2.3.2. Hiperaktivite	11
2.2.3. Dürtüsellik	11
2.3.4. Alt tipleri	12
2.3.5. Tanıya yönelik testler ve ölçekler	14
2.3.6. Ayırıcı tanı	15
2.3.7. Eştanı	16
2.4.Biyolojik temeller	17
2.4.1. Dikkatin Biyolojisi	17
2.4.2. Beyin yapısı ve E-DEHB	18
2.4.3. Beyin kimyası ve E-DEHB	19

2.4.4.Olası diğer biyolojik koklenler	20
2.5.Genetik	21
2.6. Psikososyal Temeller	22
2.7. Oksidatif metabolizma	22
2.7.1. Psikiyatrik Bozukluklar ve Oksidatif Stres	26
2.8. Homosistein ve Metabolizması	28
2.8.1 Plazma Homosistein Düzeyinin Belirlenmesi ve Değerlendirilmesi	29
2.8.2. Hiperhomosisteinemi ve Nedenleri	29
2.8.3 Hiperhomosisteineminin Etkileri ve Hastalıklarla İlişkisi	31
2.8.4 Hiperhomosisteinemi Tedavisine İlişkin Yaklaşımlar	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1.İstatiksel değerlendirme	37
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ	46
7. KAYNAKLAR	47

KISALTMALAR

DEHB	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
E-DEHB	Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
ICD	International Classification of Diseases
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
TAS	Toplam Antioksidan Seviye
TOS	Toplam Oksidan Seviye
OSI	Oksidatif Stres İndeksi
DE	Dikkat Eksikliği
Hİ	Hiperaktivite-İmpulsivite (Dürtüsellik)
BTA	Başka Türü Adlandırılmayan
EEG	Elektro Ensefalogram
MeSH	Medical Subject Heading
ROT	Serbest Oksijen Türevleri
İS	DEHB ile İlişkili Sorunlar
SOD	Süperoksit Dizmutaz
NO	Nitrik Oksit
DAT1	Dopamin Taşıyıcı Geni 1

DRD4	Dopamin Almacı Geni 4
KGİ	Klinik Global İzlenim
MDA	Malondialdehid
NMDA	N-Metil-D-Aspartad
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
SAM	S-Adenosylmethionin
MTHFR	Metilentetrahidrofolat Redüktaz
MS	Metiyonin Sentetaz
BHMT	Betain Homosistein Metil Transferaz
CBS	Sistasyonin β sentetaz

TABLO LİSTESİ

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

Tablo-2. Erişkin dikkat eksikliği/ hiperaktivite bozukluğunun ayırıcı tanısı

Tablo-3. Reaktif oksijen türevleri ve serbest radikaller

Tablo-4. Oksidatif stresin yol açtığı hasarlar

Tablo-5. Sosyodemografik Özellikler

Tablo-6. E-DEHB ve Kontrol Grubunda Plazma Homosistein, Serum Folik Asit, Vitamin B12, TAS, TOS ve OSİ Düzeyleri

ŒEKİL LİSTESİ

Œekil-1. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun tarihçesi

Œekil 2. Homosistein metabolizma yolu.

Œekil 3. E-DEHB ve Kontrol Gruplarında Plazma Homosistein Düzeylerinin Karşılaştırılması

Œekil 4. E-DEHB ve Kontrol Gruplarında Serum Folik Asit Düzeylerinin Karşılaştırılması

ÖZET

Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Hastalarında Kan Homosistein Düzeyleri

Dr. Şermin Nur Savaş

Uzmanlık Tezi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Erişkin Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (E-DEHB) hakkındaki farkındalığın giderek arttığı psikiyatrik bozukluklardandır. E-DEHB'in kesin nedenleri henüz bilinmemekle birlikte nörokimyasal ve nöroanatomik bozuklukların yanı sıra, genetik etmenler ve çevresel etmenler de tartışılmaktadır. Homosistein kardiovasküler ve psikiyatrik hastalıklar için risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Biz bu çalışmada E-DEHB'de plazma homosistein, folat, vitamin B12 ve oksidatif durumu değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmaya dâhil edilen olgulardan ve sağlıklı kontrollerden usulüne uygun olarak alınan kan örneklerinde homosistein, folat, vitamin B12, toplam antioksidan seviyesi (TAS), toplam oksidan seviyesi (TOS) ve Oksidatif stres indeksi (OSİ), Harran Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı. Sonuçlar gruplar arasında karşılaştırıldı. Hasta grubunda plazma homosistein seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük, folat düzeyi ise daha yüksek olarak bulundu. Ortalama plazma homosistein ve folat düzeyleri arasındaki farklar gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Fakat serum vitamin B12, TAS, TOS ve OSI seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi. Sonuç olarak, bulgular E-DEHB'da oksidatif dengenin bozulmadığını göstermektedir. Bu sonuçları doğrulamak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: E-DEHB, homosistein, oksidatif stres,

SUMMARY

Blood Level of Homocysteine in Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Sermin Nur Savas, MD

Expertise thesis, Department of Psychiatry

Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder (A-ADHD) is one of the psychiatric disorders which, awareness is growing. The exact causes of A-ADHD are still unknown. In addition to neurochemical and neuroanatomic disorders, genetic and environmental factors are discussed in its etiology. Homocysteine is recognized as a risk factor for cardiovascular and psychiatric diseases. In our study, we aimed to evaluate the plasma homocysteine, serum folat, vitamin B12 and oxidative status of the patient with A-ADHD. Blood samples were taken from enrolled 32 A-ADHD patients and 32 healthy voluntary controls in an appropriate way and plasma homocysteine, serum folat, vitamin B12, Total Antioxidative Status (TAS), Total Oxidative Status (TOS), and Oxidative Stress Index (OSI) were studied in Harran University, Medical Faculty Biochemistry Laboratory. Results were compared between the groups. Patients' plasma homocysteine level was significantly lower than that of the controls and serum folat level was significantly higher than that of the controls. Mean of plasma homocysteine and folat levels were significantly different between the groups ($p < 0.05$). But, a statistically significant difference was not detected between the groups for mean serum vitamin B12, TAS, TOS and OSI levels ($p > 0.05$). In conclusion, the results suggest that oxidative balance is not impaired in A-ADHD patients. Further study is needed to confirm this conclusion.

Key Words: A-ADHD, homocysteine, oksidative status

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) çocukluk çağında gözlenen önemli bir nöropsikiyatrik bozukluktur. Kuzey ve Güney Amerika, Kuzey ve Doğu Avrupa ve Asya dâhil tüm dünyada yaygın olduğu gösterilmiştir ve çocuk ve ergenlerdeki sıklığı %5-10'dur (1,2). DEHB geçmişte çocukluk dönemiyle sınırlı, ergenlikte düzelen ve davranış kontrolünde gelişimsel bir gecikmenin olması ile belirli bir bozukluk olarak kabul edilirdi. Yeni uzun dönem izlem çalışmalarıyla çocukluk DEHB olgularının %50-70'inin genç erişkinliğe kadar devam ettiği gösterilmiştir (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan geniş örneklemli bir toplum çalışmasında erişkin dönemde DEHB sıklığı %4,4 oranında saptanmıştır (3). Artık günümüzde hem çocuklarda hem de erişkinlerde DEHB tanısı daha çok kabul görmeye başlamıştır.

DEHB yaşama, kişiler arası ilişkilere, okul ve iş dünyasına yansıyan çeşitli olumsuz etkileri açısından toplumun ve sağlık hizmetlerinin önemli sorunlarından birisidir. DEHB çocukluk ya da erişkin döneminde olsun sadece hastaları değil çevrelerini, ailelerini, ebeveynlerini de etkiler. Riskli sağlık davranışları açısından tehdit altında olan ergen ve genç erişkinlerde DEHB varlığında sigara ve madde kötüye kullanımı, yasal sorunlar, kötü akran ilişkileri, kendine güven kaybı, okul ve iş başarısında düşüklük ve psikiyatrik komorbidite gözlenir. Bu kişilerde kazalar, intihar girişimi ve şiddet gibi aslında önlenabilir ve tedavi edilebilir sorunlar olan riskli davranışların belirlenip değerlendirilmesi de önemlidir.

Homosistein, sitotoksik bir aminoasittir (4). Vasküler endotel hasarı yapması, prokoagulan etki göstermesi ve tromboza yol açması nedeniyle kardiovasküler ve serebrovasküler hastalıkların etiolojisinden sorumlu tutulmuştur (5,6). Homosistein, nörodejeneratif hastalıklar ve psikiyatrik hastalıklarda da rol oynar. Serum homosistein seviyelerindeki artış homosistinüri, hipotiroidizm, böbrek yetmezliği, metilen tetrahidrofolat redüktaz polymorphismi, vitamin yetmezlikleri (folat, piridoksin, kobalamin) ve antikonvulzan gibi bazı ilaçlara bağlı olarak oluşabilir (7). Son

zamanlardaki araştırmalarda, hiperhomosisteinemi, Alzheimer için bir risk faktörü olarak bulunmuş, ayrıca euthymic bipolar hastalığı ile arasında da anlamlı ilişki olduğu tespit edilmiştir (8). Oksidatif stres, glutamat toksisitesine neden olması, doğrudan eksitotoksik etki, yetersiz metillemeyle nörotransmitter metabolizmasının bozulması, DNA onarımı ve biyosentezinin bozulması sonucunda sinir hücrelerinde yenilenme ve sinaps oluşumu süreçlerinin olumsuz etkilenmesi nörodejeneratif ve psikiyatrik hastalıklardaki rolü için ileri sürülen açıklamalardır (9,10). Epidemiyolojik ve uzunlamasına çalışmalar homosisteindeki artış ve bilişsel bozulma arasında nedensel bir ilişki olduğunu göstermiştir (10).

Aerobik yaşam oksijene bağımlı olmasına rağmen bazen ortamda oksijenin bulunması yaşam için zararlı olabilir ve bu durum ‘oksijen paradoksu’ olarak bilinmektedir (11). Oksijen, oksidasyon-reduksiyon reaksiyonlarında enerji oluşumu için gereklidir ve bu durumda ‘oksidan’ olarak adlandırılan zararlı atıklar ortaya çıkar. Oksidan maddeler vücuttan antioksidan savunma mekanizmaları aracılığıyla uzaklaştırılır. Oksidatif mekanizmadaki dengenin kaybolması ‘oksidatif stres’ olarak adlandırılır (12). Şizofreni, bipolar hastalık, depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik hastalıklar ile oksidatif stres arasında bağlantı olduğu daha önceki çalışmalarla ortaya konulmuştur (13-15). E-DEHB ile oksidatif stres arasındaki bağlantıyı gösteren yayınlarda mevcuttur (16-18).

DEHB ve erişkin formu E-DEHB’in kesin nedenleri henüz bilinmemekle birlikte nörokimyasal ve nöroanatomik bozuklukların yanı sıra, genetik etmenler ve çevresel etmenler de tartışılmaktadır. Bilgilerimize göre, literatürde E-DEHB ve kan homosistein düzeyleri arasındaki olası ilişkiyi ortaya koyan henüz bir çalışma mevcut değildir. Sonuç olarak bu çalışmada; E-DEHB hastalarında plazma homosistein, serum folat ve B12 düzeylerinin kontrol grubundan farklı olup olmadığının araştırılması, ikinci olarak da aynı hastalarda serum total oksidatif ve anti-okidatif durumunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

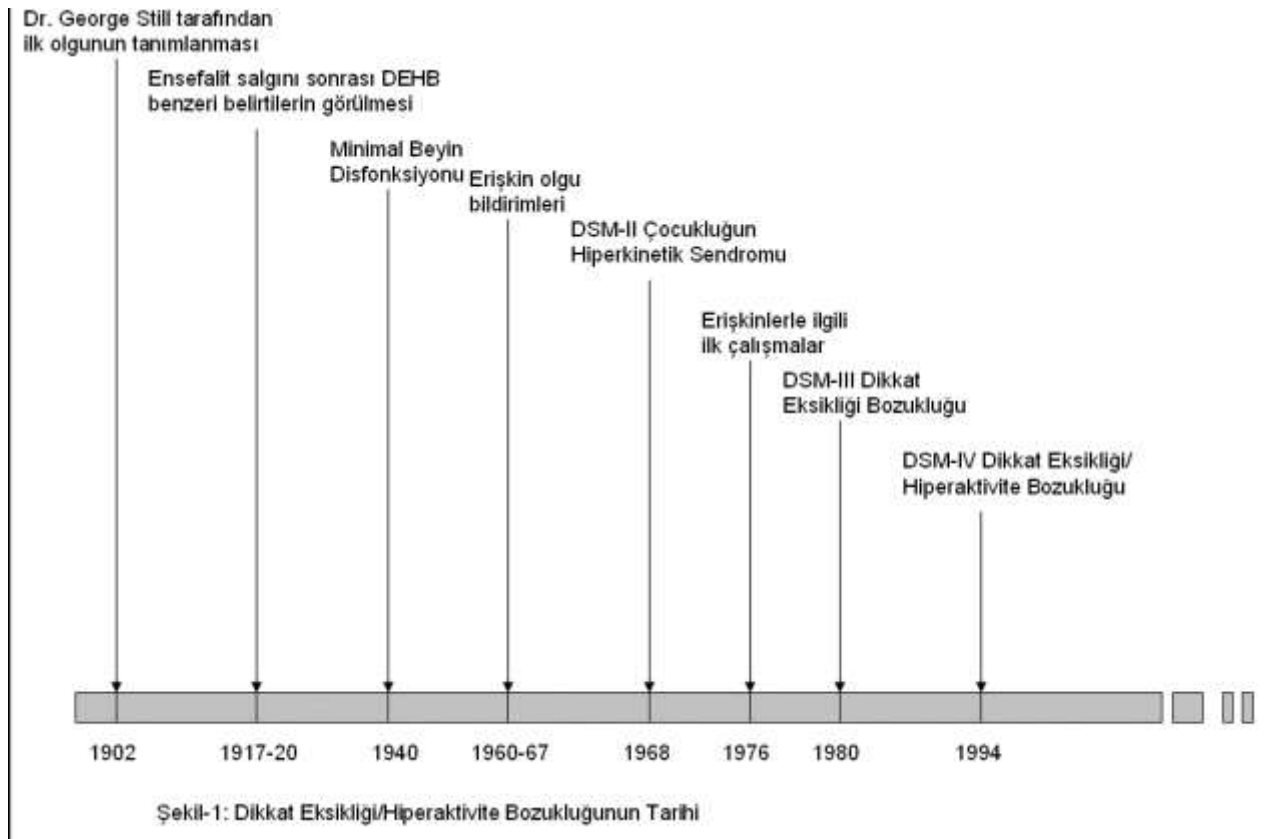
2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

DEHB'e ilişkin ilk bilgiler XVIII. yüzyıla dayanmaktadır. Filozof John Locke "...ne kadar gayret gösterse de... zihinlerini dağılmaktan alıkoyamayan" öğrencilerden bahsetmiştir (19). DEHB tıp literatüründe ilk defa 1902 yılında, George Still adındaki bir İngiliz doktor tarafından tanımlanmıştır (20). Still, bu çocukların kıpır kıpır hareketli ve dürtüsel olduğunu, dikkat sorunları ve duygu durum belirtilerinin bulunduğunu, bazı fiziksel kusurları ve özel öğrenme güçlüklerinin de tabloya eşlik ettiğini bildirilmiştir. Bu konuyla ilgili yazılmış olan bu ilk yazıda, klinik görünüm "zorunlu olarak beyin hasarı ya da zekâ geriliğine bağlı olmayan dikkatsizlik ve dürtü kontrol bozukluğu" olarak tanımlanmıştır. Bu yazıdaki olgular "Moral Kontrol Defekti" (a defect of moral control) olarak adlandırılmıştır (21). Birinci Dünya Savaşı sonrasında ortaya çıkan ensefalit salgını sırasında, ensefalit geçirmiş olan çocuklarda hastalıktan sonra gelişen ve Still'in tanımladığına benzeyen aşırı hareketlilik, dürtüsellik, anti-sosyal davranışlar ve duygusal dalgalanma gözlenmiştir. Bu organik tablonun belirtilerinin pek çoğu günümüzde DEHB'in karakteristik özelliği olarak bilinmektedir (22). Tedaviye yönelik girişimler ile ilgili daha sonra Bradley, 1937 yılında amfetamin tedavisiyle hiperaktif çocukların belirtilerinde düzelme saptayarak tedavi ile ilgili önemli bir adım atmıştır (23). Sanıldığı aksine hiperaktif çocuklarda amfetamin kullanımı ilk defa Nazi Almanya'sında denenmemiştir. Ancak 1940'lı yıllarda bu çocuklarda beyin hasarını düşündürecek bir nedene rastlanmamış Strauss ve Lehitnen bozukluğu "Minimal Beyin Disfonksiyonu" olarak adlandırmışlardır (24). Bu adlandırmaya Mackeith uluslararası bir konferansta itiraz ederek, alt grupların farklılığına dikkat çekmiştir (21,25). Pek çok bilim adamı 1960'larda hastalığın kendini sınırlayıcı olduğu ve erişkinlikte kendi kendine düzeldiğine inanmaktaydı (26). Hastalıkların Uluslar arası Sınıflandırılması (International Classification of Diseases, ICD)'in 9. düzenlenmesi ve 1968'de Akıl Hastalıklarının Tanı ve İstatistik El Kitabı (Diagnostics and Statistical Manual for Mental Disorders, DSM)'nin 2. düzenlenmesi ile hastalığı

bilimsel sınıflandırma çabaları 1965 tarihinde başlamış ve hastalığın adı "Çocukluk Çağının Hiperkinetik Sendromu" olarak değiştirilmiştir. DSM-III'de alt gruplara ayrılarak, "Hiperaktivitenin Eşlik Ettiği Dikkat Eksikliği" ve "Hiperaktivitenin Eşlik Etmediği Dikkat Eksikliği" olarak adlandırılmıştır (21, 27). DSM-III'de tanı ölçütlerinde değişiklik yapılarak, hastalığın ana belirtileri "dikkat eksikliği", "dürtüsellik" ve "hiperaktivite" olarak belirlenmiştir. Öğretmen ve ailelerle yapılan çalışmalarda dürtüsellik, hiperaktivite ile yüksek birliktelik gösterdiği görülmüş ve DSM-IV'de dürtüsellik tek başına tanımlanması kaldırılmıştır. DSM-III-R'da "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu" olarak adlandırılmış, DSM-IV'de bozukluk, Yıkıcı Davranım Bozuklukları başlığı altına alınmıştır (21,25,27,28). Günümüzde DSM-IV'de DSM-III-R'a ek önemli tanısal açıklamalar yer almaktadır; Bulguların en az 6 aydır devam ediyor olması gerektiği vurgulanmış ve bulguların anlamlı olabilmesi için yaşa uygun normların dışında olması gerekliliğinin üstünde durulmuştur. DSM-IV'te yine 'Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu' adı altında en son şeklini alarak belirtilerin özelliğine göre üç alt tipe ayrılmaktadır: 1-Dikkatsizliğin önde geldiği alt tip, 2- Hiperaktivite-dürtüsellik önde geldiği alt tip ve 3- Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu bileşik tip (28). Hastalıkların ve ilişkili durumların uluslararası sınıflandırılması ICD-10'da "Hiperkinetik Bozukluk" olarak adlandırılan durumun 5 yaşından önce başlaması gerektiği, hemen her alanda dikkat süresi ve yoğunluğuna ilişkin sorunların bulunduğu ve aşırı motor hareketliliğin olduğu bildirilmiştir (29). ICD-10'da ek olarak, sıklıkla motor ve dil gelişiminin geciktiği bildirilmiştir (30). ICD-10'da motor belirtileri vurgulayan "hiperkinetik" tanımının kullanılması dikkat çekicidir. DSM-II sınıflandırmasından önceki tanımlamalarda bu hastalığın erişkin dönemde devam etmesiyle ilgili bir bilgiye yer verilmezken, DSM-III ve sonraki sınıflandırmalarda farklı tanımlamalarla, belirtilerin erişkin dönemde devam edebileceği bildirilmiştir (31). E-DEHB ile ilgili ilk olgu bildirimleri 1960'lara kadar dayansa da ilk düzenli çalışma 1976'da Wood ve Reimherr'in başında bulunduğu bir grup tarafından başlatılmıştır (32). Bunu takip eden yıllarda erişkin dönemde DEHB konusundaki ilgi ve araştırmalar artarak devam etmektedir (33). Görüldüğü üzere E-DEHB ile ilgili gelişmeler henüz yenidir ve bugüne kadar

DEHB temelli bir ilerleme gözlenmektedir (Şekil 1). Örneğin, tıp araştırmacıları tarafından yaygın olarak kullanılan ve 1964'den beri yayınlanmış makaleleri indeksleyen MEDLine'da, tıbbi terimler başlığı (MeSH) olarak sadece DEHB bulunmaktadır ve henüz E-DEHB'e ayrı bir terim olarak yer verilmemiştir (34). 1990'lardan beri artık DEHB'nun yaşam boyu süregelen bir bozukluk olduğu bilinmektedir ve erişkinlerle ilgili yapılan çalışmalar da artmıştır. DSM-IV ile tanımlamadaki değişiklik her ne kadar çocuklara özgü tanımlamalar getirirse de, bozukluğa farkındalığın artmasına, erişkin olguların daha fazla tanınmasına yol açmış olabilir (21). Bütün bu ilerlemelere rağmen E-DEHB ile ilgili henüz doyurucu veri birikmemiştir. Bu çalışmada E-DEHB terimi yerine yer yer DEHB terimi de kullanılmıştır. Çocukluk döneminden farklı erişkinlere özgü bir durum söz konusu ise "EDEHB" özellikle vurgulanmıştır. DEHB tanısının tarihsel gelişimi Şekil-1'de belirtilmiştir.



2.2. Epidemiyoloji

DEHB'in okul çağı çocukları arasındaki yaygınlığı %2–12 olarak bildirilmiştir (35). DEHB olgularının, birinci dereceden kan bağı olan akrabalarında bu bozukluğun daha sık olduğu bulunmuştur. DEHB olgularının %55'inde aile öyküsü vardır. Tek yumurta ikizlerinde eş zamanlı hastalanma oranlar %51, çift yumurta ikizlerinde %33 dür (21,25). Belirtiler sıklıkla ergenlik döneminde de vardır ve % 60 olguda erişkin yaşamda da devam eder.

Belirtilerin sürekliliği ile ilgili belirleyiciler; ailede DEHB öyküsü, psikososyal durum, eşlik eden davranım bozukluğu, duygu durum bozukluğu ve anksiyete bozukluğunun varlığıdır (25). E-DEHB erişkinlikte en sık rastlanılan bozukluklardan biridir. Güncel prevalans çalışmaları Amerika Birleşik Devletleri'nde yetişkinlerin %4,1'inin bu bozukluğa sahip olduğunu, İngilizce konuşan toplumunda 4. yaygın psikiyatrik bozukluk olduğunu göstermektedir (36). Prevalans oranları %2,9'dan %16,9'a kadar değişkenlik gösterse de en bilineni %4 dür (37). Erişkinlerde erkek/ kadın oranı yaklaşık olarak 1.5/1.0 olarak verilmektedir (38). Çocuklarda yapılan çalışmaların çoğunda ise erkeklerde kızlara göre en az iki-üç kat daha fazla görüldüğü saptanmıştır (39). Kız çocuklarda dikkatsizlik ve bununla ilgili belirtilerin daha fazla görülmesi ve hiperaktivite-dürtüsellik belirtilerinin olması durumunda kliniğe başvuruların daha fazla olması bu oranlar arasındaki farkı açıklayabilir; kız çocuklarda DEHB tanısının eksik konulduğu düşünülebilir (40). Türkiye'de E-DEHB'in yaygınlığı ile ilgili henüz veri bulunmamaktadır.

2.3. Tanı

Dikkatsizlik: Dikkatin bir noktaya toplanabilmesinde güçlük, dış uyaranlarla dikkatin çok kolay dağılabilmesi, unutkanlık, eşyalarını ve oyuncaklarını sık sık kaybetme ve düzensizlik gibi belirtiler dikkat sorunlarının belirtisidir (41).

Hiperaktivite: Bir durumun aşırı hareketlilik olarak adlandırılabilmesi için; çocuğun kendi yaşlarıyla karşılaştırıldığında belirgin olarak fazla hareketli olması; bu davranışlarının, oyun ve

okul gibi günlük işlevlerde, ebeveyn veya öğretmenler için sorun oluşturması gerekmektedir (41). Oyun çağı ve okul öncesi çocuklardaki belirtiler ileri geri zıplama, ceketini giymeden dışarıya fırlama, mobilyaların üzerinden atlama, zıplama, ev içinde koşurma, sakinlik isteyen grup etkinliklerine katılmada (örn: bir öykü dinlerken) zorlanmalarla kendini gösterir (42). Okul yaşındaki çocuklar da benzer davranışlar gösterirler, ancak bu belirtiler daha küçük çocuklara göre daha düşük şiddette ve sıklıktadır. Oturmada, beklemede zorluk çekerler, sık sık ayağa kalkıp gezinirler ya da mobilyaların kenarlarına asılırlar. Ellerinde sürekli bir şeylerle oynarlar, ellerini ve ayaklarını sallarlar. Yemek yerken, TV seyrederken ya da ödev yaparken sık sık yerinden kalkar gezinip tekrar otururlar. Çok konuşur ve sessiz etkinlikler sırasında gürültü yaparlar (42). Ergen ve yetişkinlerde hiperaktivite belirtileri ise huzursuzluk ve sessiz etkinliklere yoğunlaşmada zorlanmalar şeklindedir (28).

Dürtüsellik: Acelecilik, istekleri erteleyememe, sorulan sorulara çok çabuk cevap verme, başkalarının sözlerini kesme, sırasını beklemekte güçlük çekme ve olası sonuçları düşünmeden tehlikeli olabilecek etkinliklerle uğraşma gibi özellikler dürtüsellik sorunları bulunduğunu düşündürür (21,41). Dürtüsellik değişik kazalara neden olabilir. DEHB'in temel özelliği kalıcı ve sürekli dikkatsizlik örüntüsü ve/ya da benzer gelişim düzeylerindeki bireylere göre daha fazla ve şiddetli hiperaktivite/dürtüsellikinin olması ve en az 6 ay sürmesidir. Bozukluğu oluşturan hiperaktivite-dürtüsellik ya da dikkatsizlik belirtilerinin en azından bazıları 7 yaşından önce bulunmalıdır. Belirtiler ve yol açtıkları aksaklıklar en az iki ortamda (örn. evde ve okulda ya da işte) ortaya çıkmalıdır (28). Bu yüzden okulda ya da işyerinde kişinin davranışlarının belgelenmesi önemlidir. Öğretmenler genelde çocuklar için "sık hata yaptığını", "dikkatsiz, dalgın" veya "derse karşı ilgisiz" olduğunu; sınıfın huzurunu bozduğunu belirtirler. Öğretmen ölçeklerinde bildirilen DEHB'in derecesi ile hastalığın seyri arasında ilişki olduğunu ve eşlik eden bozuklukların belirlenmesinde yardımcı olduğunu bildiren çalışmalar vardır (43). Tiroid işlev bozukluklarından durumun ayırt edilebilmesi için tiroid işlev tahlilleri istenebilir. Motor- mental gelişmede bir

gecikme, odaksal (focal) nörolojik bulguların varlığı ve nöbet öyküsü halinde ayrıntılı bir nörolojik incelemenin yanında elektroensefalografi (EEG) veya beyin görüntülemesi yapılabilir. Ayrıca bu tablonun yaygın gelişimsel bozukluk ve psikotik bozuklukların gidişi sırasında ortaya çıkmadığı kanıtlanmalıdır. Tanı konulabilmesi için son olarak başka bir mental bozuklukla bu durum daha iyi açıklanamamalıdır (28). Psikolojik tetkikler tanı için yararlıdır ancak mutlak gerekli değildir. Herhangi bir tetkikte kişinin normal performans göstermesi DEHB tanısını dışlatmaz (44).

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

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

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

2.3.1. Dikkatsizlik

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

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

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

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

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

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

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

(h) Çoğu zaman dikkati dış uyaranlarla kolayca dağılır.

(ı) Günlük etkinliklerinde çoğu zaman unutkanır.

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

2.3.2. Hiperaktivite

(a) Çoğu zaman elleri, ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanıp durur. (b) Çoğu zaman sınıfta ya da oturması beklenen diğer durumlarda oturduğu yerden kalkar.

(c) Çoğu zaman uygunsuz olan durumlarda koşturup durur ya da tırmanır (ergenlerde ya da erişkinlerde öznel huzursuzluk duyguları ile sınırlı olabilir).

(d) Çoğu zaman sakin bir biçimde boş zamanları geçirme etkinliklerine katılma yada oyun oynama zorluğu vardır.

(e) Çoğu zaman hareket halindedir ya da bir motor takılıymış gibi davranır.

(f) Çoğu zaman çok konuşur.

2.3.3. Dürtüsellik

(g) Çoğu zaman sorulan soru tamamlanmadan cevabını yapıştirir.

(h) Çoğu zaman sırasını beklemede güçlüğü vardır.

(i) Çoğu zaman başkalarının sözünü keser ya da yaptıklarının arasına girer (örneğin başkalarının konuşmalarına ya da oyunlarına burnunu sokar).

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

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

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

E. Bu belirtiler sadece bir Yaygın Gelişimsel Bozukluk, Şizofreni ya da diğer bir Psikotik Bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklanamaz (örneğin Anksiyete Bozukluğu, Dissosiyatif Bozukluk ya da bir kişilik bozukluğu) (28).

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

2.3.4. Alt tipleri

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

1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Bileşik Tip (DEHB-B): Ana belirtilerin üçü de aynı zamanda vardır.

2. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Dikkatsizliğin Önde Geldiği Tip (DEHB-DE): En az altı aydır süregelen dikkatsizlik belirtileri vardır. Hiperaktivite ve dürtüsellik belirtileri yoktur ya da 9 ölçütten 6'sından azını karşılamaktadır.

3. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Hiperaktivite-dürtüsellik Önde Geldiği Tip (DEHB-Hİ): En az altı aydır hiperaktivite-dürtüsellik belirtilerinin en az altısı devam etmektedir. Dikkatsizlik belirtileri yoktur ya da 9 ölçütten 6'sından azını karşılamaktadır.

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

1. Belirtileri ve bozukluğu DEHB-DE'yi karşılayan ancak başlangıç yaşı 7 ya da daha sonra olan kişiler.

2. Dikkatsizlikle giden belirgin bir klinik bozulması olan ve belirti örüntüsü bu bozukluğun tanı ölçütlerini karşılamayan, ancak ağır tembel olma, hayallere dalıp gitme ve azalmış hareketlilikle belirli bir davranış örüntüsü olan kişiler. (28). Bu kategori bazı erişkinlerin tanısını koyarken önemlidir.

DSM IV, bozukluğun seyri ile ilgili bir tanımlama da önermiştir. Özellikler ergen ve erişkinlerden o sırada tanı ölçütlerini tam karşılamayan bireyler "kısmi remisyonda" olarak belirtilmelidir. Günümüzdeki çalışmaların bazıları, erişkinlerin %5'inin DEHB-DE, %5'inin DEHB-Hİ ve kalanının da bileşik tipte olduğunu belirtmektedir (45). Bir başka çalışma ise DEHB-DE'nin prevalansının bileşik tipte eşdeğer olduğunu bulmuştur (46). Prevalanslardaki farklılıklar rağmen her iki çalışma da DEHB-Hİ'nin erişkinlikte azaldığına işaret etmektedir (47). Bazı hastalar, zamanla bir alt tipten diğerine da kayabilmektedir (48).

DSM IV dışında ayrıca başka tanı ölçütleri de bulunmaktadır. Bunlardan ICD-10 tanı ölçütleri DSM-IV'e büyük ölçüde benzemektedir. Bu benzerlik, DEHB/E-DEHB'in sadece bir Amerikan tanısı olmadığına da bir göstergesidir. Wender ve arkadaşlarının geliştirdiği Utah ölçütleri başka bir tanı ölçütüdür (49). Çocukluk çağında DEHB öyküsünün olması ve erişkin

dönemde hiperaktivite ve dikkat eksikliği belirtilerinin olmasının yanı sıra buna aşağıdaki belirtilerden en az ikisinin eşlik etmesi gerekir:

- a) Dürtüsellik
- b) Dağınıklık, planlama/organizasyon problemleri
- c) Strese tahammülsüzlük, aşırı tepkisellik (emotional over reactivity)
- d) Duygudurumda değişkenlik (affective lability)
- e) Çabuk parlamak/kolay öfkelenme (hot temper)

f) İlişkili Özellikler; evlilik problemleri, zekâsı ve eğitiminden beklenenden daha düşük mesleki ve akademik başarı, alkol ya da madde kötüye kullanımı, psikoaktif ilaçlara karşı tipik olmayan yanıtlar, aile öyküsünde aile bireylerinde çocukluk çağı DEHB öyküsü, antisosyal kişilik bozukluğu ve Briquet Sendromu varlığı.

Ayrıca Brown Ölçütleri, Copeland ölçütleri gibi diğer araştırmacılar tarafından geliştirilen başka tanı ölçütleri de bulunmaktadır (50).

2.3.5. Tanıya yönelik testler ve ölçekler

Psikolojik testler hastaları diğer bireylerle karşılaştırmaya yarar ancak pek çok psikolojik test DEHB'li olguları DEHB olmayanlardan ayırt edemez (51). Psikolojik testler bu yüzden DEHB tanısı için mutlaka gerekli değildir. Sürekli performans testleri (Continuous performance tests) kişinin dikkatini sürdürme yeteneğini değerlendirir. Bu testler hastanın bilgi işleme hızı ve doğruluğunu ölçer. Dikkatin Değişkenlerinin Testi (Test of Variables of Attention) başka bir dikkat testidir ancak bu testler olguların %50'sini atlamaktadır (52) . E-DEHB, tanısı klinik değerlendirmeye konulan bir bozukluk olduğu için bu amaçla geliştirilen çeşitli ölçekler bulunmaktadır (Tablo-1).

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

E-DEHB Kendi Bildirim Ölçeği	Adler ve ark., 2003 (53)
Barkley Tanısal Ölçekler Sistemi	Barkley ve Murphy 1998(54)
Brown Dikkat Eksikliği Bozukluğu Ölçeği	Brown 1996 (55)
Conner'in E-DEHB Derecelendirme Ölçeği ve Tanısal Görüşme	Conners 1999 (56)
Turgay'ın DSM IV'e göre E-DEHB tanı ve değerlendirme envanteri*	Turgay 1995 (57)
Wender-Utah Derecelendirme Ölçeği*	Ward 1993 (58)

* Türkçe geçerlik güvenirliği yapılmıştır.

2.3.6. Ayırıcı tanı

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

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

Ayırıcı Tanı	Belirti
<p>Psikiyatrik</p> <p>a) Duygudurum Bozuklukları</p> <p>— İkiuçlu bozukluk</p> <p>—Major Depresif Bozukluk</p> <p>b) Anksiyete Bozuklukları</p> <p>—Panik Bozukluk</p> <p>—Yaygın Anksiyete Bozukluğu</p> <p>—Travma Sonrası Stres Bozukluğu</p> <p>c) Dissosiyatif Bozukluklar</p>	<p>Duygudurumdaki değişiklikler saatler/dakikalar sürer, kabarma ve taşkınlıktan çok heyecan hissi vardı (59)</p> <p>Anhedoni, ilgide azalma, suçluluk hissi ve intihar fikirleri genelde eşlik etmez.</p> <p>Yineleyen beklenmedik panik atakları yoktur</p> <p>Birçok olay veya etkinlik hakkında aşırı kaygılanma ya da kuruntulara kapılma yoktur</p> <p>Bulgular travmatik bir olay sonrası başlamamıştır.</p> <p>Birden fazla ayrı kimliğe ait belirti yoktur.</p>
<p>d) Madde Kullanım Bozuklukları</p> <p>e) Kişilik Bozuklukları (Sınırdaki Kişilik Bozukluğu)</p> <p>f) Tamaruz</p>	<p>Özgül maddenin kullanımıyla ilişkili fizyolojik kanıt yoktur</p> <p>Dürtüsellik kısa sürelidir ve daha hafiftir.</p> <p>Belirtiler amaçlı olarak çıkarılmamaktadır ve tanı alınmasıyla elde edilecek bir kazanç yoktur.</p>
<p>Başka Tıbbi Durumlar</p> <p>a) Tiroid Bozuklukları</p> <p>b) İlaçlara bağlı</p>	<p>Tiroid Bozukluklarının diğer belirtileri yoktur</p> <p>İlacın etkisinin geçmesiyle belirtiler çözülmektedir</p>
<p>Besinle İlgili Durumlar</p> <p>—Aşırı kafein alımı</p>	<p>Başlangıç yaşı geçtir, yeterli süre kafein alımı kısıtlandığında belirtiler kaybolur</p>

*DSM-IV tanı ölçütlerinden yararlanılarak hazırlanmıştır.

2.3.7. Eştanı

Erişkin dönemde de çocukluk döneminde olduğu gibi eştanılılık oranları yüksektir. DEHB, erişkin dönemde başka bir psikiyatrik bozukluk olmaksızın tek başına %23–40 oranında görülmektedir (60). Yaşam boyunca E-DEHB’li hastaların E-DEHB olmayanlara göre 2 ila 5 kat daha fazla depresyon, anksiyete veya madde bağımlılığına sahip olduğu bildirilmiştir (61,62). Bir başka çalışmada E-DEHB’li olguların yalnızca %12’sinde başka bir eksen I sorunu saptanmamıştır (63). Araştırmalar göz önüne alındığında E-DEHB’in duygudurum bozuklukları (%10-65), anksiyete bozuklukları (%32-50), alkol kullanım bozuklukları (%34), madde kullanım bozuklukları (%9-30) ile birlikteliği sıktır (64). Eştanılar E-DEHB’de de ağır ve süregen seyredebilir. Bir çalışma depresyonlu E-DEHB’lerin E-DEHB olmayan depresyonlar kadar ağır ve süregen seyrettiğini göstermiştir (65). Eştanı çalışmalarının çoğu E-DEHB ve depresyona odaklanmıştır ancak distimik bozukluk da E-DEHB birlikte sık görülmektedir. Erken çalışmalar E-DEHB’de distimi sıklığını %67-%81 olarak vermiştir (66). DEHB ve tik bozuklukları da oldukça sık birlikte görülür (21 67). EDEHB’de eştanının bu kadar sık olması farklı alt grupların olabileceğini akla getirmektedir (68).

2.4. Biyolojik Temeller

2.4.1. Dikkatin Biyolojisi

İnsan beyni, çevresinden gelen yüzlerce uyarının hepsini işleyemez. Bu yüzden uyarıların seçilmesi, süzülmesi ve yönetilebilir anlamlı öğelere dönüştürülmesi gerekir. Dikkat, bu işlemin yapılmasını sağlayan bir araçtır (69). Dikkatin değişik alt bileşenleri vardır:

1. Uyarıların keşfedilmesi (odaklanma),
2. Uyarının kodlanması ve işlenmesi,
3. İlgili uyarana dikkat devam ederken diğer uyarıların dışlanabilmesi,

4. Gerektiğinde dikkatin kaydırılabilmesi,
5. İstemsiz kaymaların önlenmesi,
6. Giren uyarıya yanıt oluşturulmasıdır (70).

DEHB’de bu işlevlerin yanı sıra yürütücü işlevler de bozulur. Yürütücü işlevler; kendini ayarlama, davranışı sıralama, esneklik, yanıtın geciktirilebilmesi ve planlamayı içerir (71,72).

Beynin değişik bölgelerindeki elektrofizyolojik etkinliğin belirlenmesi dikkatle ilgili alanların ve yoğunluğunun tespiti için kullanılabilir (73). Bu amaçla en sık elektroensefalografik çalışmalar yapılmaktadır. Çoğu olağan EEG’ler DEHB’li olgularda normal sınırlardadır. Ancak özel bir EEG türü olan nicel (kantitatif) EEG verileri, DEHB’li olguların kontrollere kıyasla %93’ünün aşırı uyandırılabilir/uyarılabilir (hiperarousal) veya az uyandırılabilir/uyarılabilir (hipoarousal) olarak sınıflandırılabilirliğini ortaya koymuştur ancak bu sonuçlar özgül ve tanı koydurucu değildir (74).

2.4.2. Beyin Yapısı ve E-DEHB

Dikkatin beyinde tek bir gölgede yapılan bir işlemde çok yaygın nöral ağı görev yaptığı gösterilmiştir (75). DEHB' nin beyindeki bir zedelenme sonucu geliştiği biçimindeki düşünceler hastalığın tanımlanmasından bu yana öne sürülmektedir (41). Bozukluğun frontal korteks ve striatum arasındaki bağlantı sorunlarından kaynaklanabileceği ifade edilmiştir (76). Frontal lob ve serebellum arasındaki nöral ağlarla hastalığın ilişkili olabileceğini de belirtenler bulunmaktadır (77).

Nörologlar öteden beri frontal lob hasarlı erişkin hastalarla DEHB’li hastalar arasındaki benzerliğe işaret etmişlerdir (78), fakat DEHB’li olgularda belirgin bir frontal hasar yoktur. Görüntüleme çalışmalarıyla DEHB’li olgulardaki frontal lob işlev bozukluğu ancak gösterilmiştir (79).

Prefrontal korteks, işlenmiş bilgiyi kullanır ve hareketin yanında dikkate de öncülük eder. Böylece uygunsuz davranışları ketlemeyi ve ilgisiz uyaranların işlenmesini zayıflatmayı sağlar (80,81,82,83). Ana belirtilerden olan dürtüsellğin prefrontal korteksin dorsolateral kısmının dışı ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (84,85).

Görüntüleme çalışmaları, E-DEHB'li hastaların karar verirken farklı nöral devreleri kullandığını ortaya koymuştur (86). Beynin değişik bölgelerine odaklı pek çok görüntüleme çalışması E-DEHB'deki beyin yapısını halen araştırmaktadır.

2.4.3. Beyin Kimyası ve E-DEHB

Pek çok psikiyatrik bozuklukta olduğu gibi DEHB'in etiyolojisinin araştırılmasında da, nörotransmitterler önemli bir yer almıştır. Özellikle DEHB tedavisinde kullanılan başlıca ilaçların hem dopamin hem de norepinefrini etkilediği bilindiğinden her iki sistemde bozukluk olabileceği görüşü çeşitli çalışmalarla desteklenmektedir (87). Bu bölümde hakkında en fazla kanıt bulunan iki nörotransmitter tartışılacaktır.

Dopamin

Dopamin, özellikle ön kortikal sistemde dikkat ile ilgili nöral ağlarla doğrudan ilişkilidir (88). Dopamin sisteminin etkilenmesi bilişsel işlevlerde bozulmaya neden olmaktadır (89). Dolayısıyla dopaminerjik sistem dikkatsizlik belirtilerine katkıda bulunabilir. Bir çalışmada DEHB'li hastaların beyin omurilik sıvısında kontrollere göre daha az dopamin metabolik ürünü bulunmuştur (90). Dopaminle ilgili yapılan diğer çalışmalar da göz önüne alındığında DEHB'li hastalarda göreceli bir dopamin yetersizliğinden söz edilebilir (43).

Norepinefrin

Norepinefrinli nöron uzantıları uyaranların alınması için korteksin arka dikkat sisteminde rol oynar. Kafa travmasından sonra ortaya çıkan bilişsel ve davranışsal bulguların, beyinde

katekolamin sisteminde ortaya çıkan bozulmaya bağlı olabileceği ileri sürülmektedir (91). Norepinefrinin daha çok aktivite (Hiperaktivite, dürtüsellik ve davranışsal kontrol) ile dopaminin ise dikkat ile ilişkili olduğuna kadar kanıtlar bulunmaktadır (92).

2.4.4. Olası diğer biyolojik kökenler

DEHB ile ilişkili diğer etmenler:

A. Ensefalit/Menenjitler: Septik menenjit geçiren hastalarla yapılan kontrolsüz ileriye dönük çalışmada yüksek oranda DEHB geliştiği bildirilmiştir (93). I. Dünya Savaşı sırasında gelişen ensefalit salgını sonrası, hastalığı geçirmiş olgularda DEHB benzeri belirtilerin gözlenmesi de yangıya bağlı olası beyin hasarının hastalığıdaki rolüne işaret etmektedir (94).

B. Beyin hasarı: Yukarıda değinildiği üzere frontal lob hasarı gerçekleşen olgulardaki DEHB benzeri belirtiler öteden beri bilinmektedir (78).

C. Perinatal nedenler: Pek çok çalışmada gebelik döneminde annenin alkol ve sigara tüketiminin çocukta DEHB oluşumuyla ilgili olduğuna bildirilmiştir (94, 95). Düşük doğum ağırlığı da DEHB ile ilişkili olabilir (96). D. Hormonlarla ilgili durumlar: DEHB ve tiroid hastalıkları arasındaki ilişki dikkat çeken bir alandır. DEHB'lilerde, genetik olarak geçen tiroid hormonlarına genel direnç durumunun daha yüksek sıklıkta olduğuna destekleyen çalışmalar vardır. Ancak DEHB ile birlikte tiroid işlev bozukluklarının olduğuna olgular, DEHB'liler arasında küçük bir grubu oluşturmaktadır (97).

E. Nörolojik Sorunlar: DEHB bulunan çocuklarda sağını solunu karıştırmaya, hantallık, algısal motor diskoordinasyon ve disgrafi gibi silik nörolojik belirtiler yaygındır (95). DEHB'nin ortaya çıkmasında nörolojik hastalıkların rolü ile ilgili, silik bulgulu nörolojik hastalıklar, anormal beyin işlev bulguları gibi alanlarda devam eden araştırmalar bulunmaktadır (98).

F. Erken dönemde ciddi beslenme yetersizliği (91). Boya maddeleri ve koruyucular gibi gıda katkılarının, şekerlerin bu bozukluğa neden olabileceği öne sürülse de, bunlarla ilgili bilimsel kanıtlar yoktur (100).

2.5 Genetik:

DEHB genetik özelliği olan ailesel bir bozukluktur. Bu genetik geçişin nasıl gerçekleştiği henüz belirlenememiştir (101). DEHB etiyojisinde genetik etkenlerin rolünü araştırmak için aile, ikiz, evlat edinme ve segregasyon analizi çalışmalarını yapılmıştır (102). İkizler arasında oldukça yüksek ilişki vardır. DEHB'in dopamin, norepinefrin, gama amino bütirik asit (GABA) ve diğer nörotransmitter sistemlerinin genleriyle ilişkili bozukluk olduğunu süren çalışmalar bulunmaktadır (103).

Aşağıda hakkında en fazla kanıt bulunan genler belirtilmiştir:

Pek çok güncel çalışmada, DEHB'nin ortaya çıkmasında 5. Kromozom üzerindeki dopamin taşıyıcı geni (DAT 1) ve 11. kromozom üzerindeki D4 dopamin alması geninin (DRD 4) yüksek derecede ilişkili olduğu bildirilmiştir (104,105). DAT 1, metilfenidat ve benzer ilaçların dopamin taşınması üzerine etkilerinin sağlandığı protein bölgesidir. Genetik çalışmalar halen araştırma amaçlı olarak devam etmektedir (106).

2.6. Psikososyal Temeller

Bozukluğun ortaya çıkışında psikososyal etkenlerin temel bir etmeden çok, hazırlayıcı ve ortaya çıkışını hızlandırıcı yönünden söz edilmektedir. Örneğin, yetiştirme yurdundaki çocukların dikkat sürelerinin kısa ve aşırı hareketli oldukları gözlenmiş, bu durumun uzun süre duygusal yoksunlukla ilgili olabileceği ileri sürülmüştür (65,107). Olumsuz aile tutumlarının daha ağır DEHB bulgularına yol açtığını belirten çalışmalar bulunmaktadır (108). Başka bir çalışmada bebeklik döneminde bakım veren ve bebek arasındaki ilişkinin niteliğinin DEHB'in şiddeti üzerine

etkisi olabileceği bildirilmiştir (109). Ana-babanın rolü ve aile ilişkileri ana etken olmasa da DEHB’de önemli bir etkidir. Özellikle DEHB’in şiddeti, eştanıların tabloya eklenmesi, tedaviye uyum ve hastalığın seyri açısından ana-babanın rolünün önemini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (110).

2.7. Oksidatif Metabolizma

Serbest radikaller radikal olmayan bir atom veya molekülden bir elektron çıkmasıyla veya radikal olmayan bir atom veya moleküle bir elektron ilavesiyle oluşurlar. Serbest radikaller organizmada normal olarak meydana gelen yükseltgenme ve indirgenme tepkimeleri sırasında olduğu gibi çeşitli dış kaynaklı etkilerin etkisiyle de oluşabilir. Aerobik organizmalar için serbest radikallerin başlıca kaynağı oksijendir. Yaşam enerjisi için oksijenin de içinde bulunduğu indirgenme tepkimeleri sonucunda oksidan denilen zararlı atıklar ortaya çıkar ve bunların zararları, antioksidan işleyişlerin yardımıyla yok edilir. Ortaya çıkan yıkım ürünlerinin (oksidanlar) yararlı işlevleri bulunsa bile genel olarak yıkım ürünlerinin yol açtıkları biyolojik hasarlar için “oksidatif stres” tanımı kullanılmaktadır. Biyolojik sistemlerde oksidanların kaynağı genelde oksijendir ve genel olarak reaktif oksijen türevleri (ROT) olarak isimlendirilirler (Tablo-3) (111). ROT’lar çok kısa yarı ömürlü olmalarına rağmen, hücrenin temel bileşenleri ile etkileşerek yapı ve işlevlerinde önemli hasarlara yol açarlar.

Tablo-3: Reaktif oksijen türevleri ve serbest radikaller

OKSİJENDEN OLUŞAN BAŞLICA REAKTİF OKSİJEN TÜREVLERİ
O_2^- (Süperoksit) radikali,
H_2O_2 (Hidrojen peroksit),
$HO\cdot$ (Hidroksil) radikali,
$HOCl$ (Hipokloröz asit),
Tekil O_2 ($O_2^{\uparrow\downarrow}$),
$R\cdot$ (Alkil radikali),
$ROO\cdot$ (Peroksil radikali),
$RCOO\cdot$ (Organik peroksit radikali),
$HO_2\cdot$ (Perhidroksil radikali),
$RO\cdot$ (Alkoksil radikali).
OKSİJEN TÜREVİ OLMAYAN SERBEST RADİKALLER
Tiyol bileşikleri (R-SH)
Karbon merkezli radikaller (CCl4)
Azot merkezli radikaller (NO)
Fosfor merkezli radikaller

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

Antioksidanlar 3 alt gruba ayrılabilir:

1. Birincil Antioksidanlar: Yeni serbest radikal oluşumunu önlerler. (Süperoksit dizmutaz, transferrin, seruloplazmin gibi)

2. İkincil Antioksidanlar: Yeni oluşan serbest radikalleri ortamdaki uzaklaştırırlar ve radikallerle ilgili tepkimelerin uzamasını engellerler. (C, E vitaminleri, β- karoten, ürik asit, bilirubin, albumin gibi)

3. Üçüncül Antioksidanlar: Serbest radikaller tarafından oluşturulan hücre hasarını onarırlar. (metiyonin, sülfoksit redüktaz ve DNA onarım enzimleri gibi) (111).

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

Tablo-4: Oksidatif stresin yol açtığı hasarlar

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

Geri dönüşümsüz oksidatif hasarın birikimi ile önce hücre, daha sonra doku ve organ sistemlerinde yapısal ve işlevsel bozukluklar ortaya çıkabilir. Oksidatif stres aşağıda belirtilen hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (111,112):

- Kardiyovasküler sistem patolojileri:

Aterosklerozis (112)

- Genetik ve metabolik bozukluklar:

Kronik granümatöz hastalık

Down Sendromu

- Yaşlanma

- Kanser:

Mesane

Bağırsak

Meme

Kolorektal

Karaciğer

Özefagus

Akciğer

Deri

Prostat

Lösemi (113)

- Enfeksiyöz hastalıklar:

Helikobakter Piloni (114)

Hepatit (115)

Pnömoni

Sıtma (116)

- Nörodejeneratif hastalıklar:

Alzheimer hastalığı

Amyotrofik lateral sklerozis

Parkinson hastalığı

Huntington hastalığı

- Kollajen Doku Hastalıkları:

Osteoartrit (117)

2.7.1. Psikiyatrik Bozukluklar ve Oksidatif Stres

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

Bu araştırmalarda özgül oksidan ve antioksidan moleküllerin dışında ayrıca toplam oksidan ve antioksidan seviyeleri de değerlendirilmiştir. Bizim bugüne kadar psikiyatrik bozuklukların seyri ve tedavisi üzerinde oksidatif stresin rolü ile ilgili araştırmalarımız, şizofreni, otistik bozukluk, iki uçlu bozukluk, depresyon, panik bozukluk ve erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda

oksidatif dengenin bozulduğunu, bazı hastalıklarda remisyon zamanında bile bu dengesizliğin sebat ettiği, bir kısım özgül belirtilerle ilişkili olduğu, bazılarında ise tedavi ile düzeldiğine işaret etmektedir (118,119,120,121,122). Ayrıca sigaranın da oksidatif denge üzerine olumsuz etkileri bildirilmiştir (123). Buradaki bozuk işleyişin nasıl olabileceği ile ilgili değişik varsayımlar bulunmaktadır. Örneğin, oksidanlar zarla ilişkili proteinlerle tepkimeye girerek doğal işleyişteki enzimler veya nörotransmitterlerin alımını engelleyerek hastalığa yatkınlaştırıcı bir etmen olabilirler. Çünkü oksidanlar merkezi sinir sisteminde zar patolojileriyle ilişkilidir ve nöropsikiyatrik bozukluklarda önemli rol oynayabilirler (124). Özgül oksidanların bir kısmı metabolizmadaki başka bileşenlerin “istenmeyen” artışlarına neden olabilir ve bu durum psikiyatrik bozukluklarda özgül belirtilere neden olabilir. Örneğin, psikotik özelliklerden hezeyanı olan mani hastalarında artmış nitrik oksit düzeyi, glutamat yolağı üzerinden böyle bir etkiye yol açmış olabilir (118).

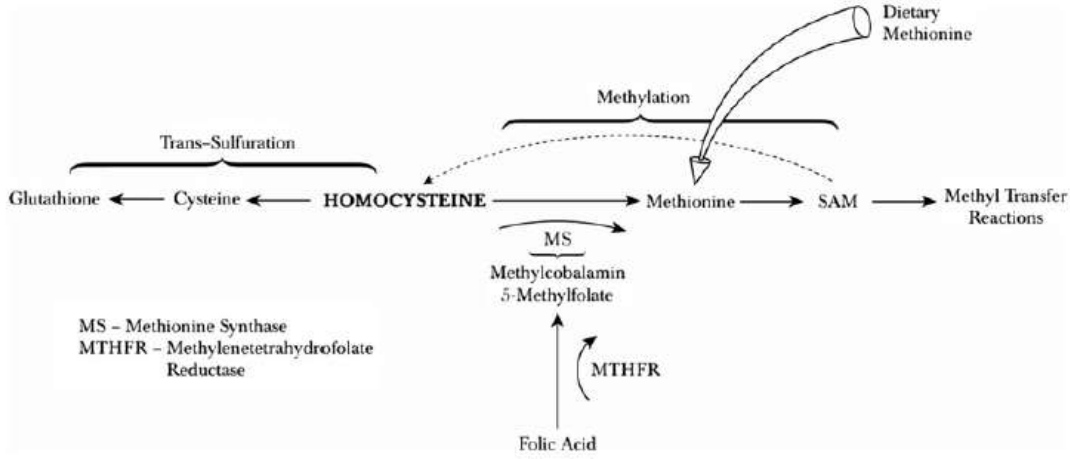
2.8. Homosistein ve Metabolizması

Homosistein, metiyonin metabolizması sırasında oluşan ve sülfür içeren bir aminoasittir ve tiol bileşiklerinin metabolik yollarında merkezi görev üstlenmiştir (125). Metiyonin esansiyel bir aminoasit olup, ya diyetle alınır, ya endojen proteinlerin bozulması sonucu ya da homosisteinin remetilasyonu ile oluşur. Metiyonin yeni sentezlenen proteinlerin yapısına katıldığı gibi ATP yardımı ile enzimatik olarak bir sülfonium bileşiği olan S-adenozil metiyonin (SAM)'e de dönüşebilir (126-128). SAM'ın metil grubu DNA metiltransferaz aracılığıyla koparılarak, S-adenozil homosisteine (SAH) dönüşür. Bunun adenozil kısmının hidrolitik olarak parçalanmasıyla da homosistein oluşur (128,129) (Şekil 2).

Vücuttaki homosistein transsülfürasyon veya yeniden metilasyon (remetilasyon) yollarından birini kullanarak metabolize olur (Şekil 2) (127,130-132).

Transsülfürasyon yolunda; vitamin B6 bağımlı bir enzim olan sistatyonin β sentetaz (CBS) enzimi görev yapar. Homosistein CBS katalizörlüğünde sistatyonine, o da sisteine hidrolize olur. Bu sistein de daha sonra sülfata hidrolize olarak idrarla atılır (126,127,133).

Remetilasyon yolunda; homosisteinden, metiyoninin yeniden sentezi (remetilasyon) iki farklı yolla gerçekleşir. Kısa yolda; betain homosistein metil transferaz (BHMT) enzimi, bir metil vericisi olan betainin metil grubunu, homosisteine aktararak metiyonin oluştururken kendisi dimetilglisine dönüşür. Uzun yolda ise 5-metiltetrahydrofolat, bir metil grubu vericisidir. 5-10 metilentetrahydrofolat, metilentetrahydrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi aracılığıyla 5-metiltetrahydrofolata dönüşür. 5-metiltetrahydrofolatın bir metil grubu, kobalamin (vitamin B12) bağımlı enzim olan metiyonin sentetaz (MS) aracılığı ile homosisteine aktarılarak metiyonin oluşturulurken diğer taraftan da tetrahydrofolat meydana gelir. Bu tetrahydrofolat tekrar 5-10 metilentetrahydrofolata dönüşür (134,135).



Şekil 2: Homosistein metabolizma yolu. Bu dönüşümsüz bir transsülfürasyon yoludur. SAM; S-adenosylmethionin

2.8.1 Plazma Homosistein Düzeyinin Belirlenmesi ve Değerlendirilmesi

Plazmada, total homosisteinin %70'i proteinlere bağlanarak, %25'i disülfid bağı ile birbirlerine bağlanarak (disülfid homosistein) ve %5'i de homosistein tiolacton halinde bulunur (133). Kang ve ark. aç olarak alınan kandaki total plazma homosistein seviyelerini, normal (5-15 mmol/L), orta (15-30 mmol/L), ara (30-100 mmol/L) ve ağır (100 mmol/L ve üzeri) olarak 4 gruba ayırmışlardır (133,136,137). Yaşa bağlı olarak homosistein plazma seviyesi hafif artma eğilimi gösterir. Östrojen, total homosistein konsantrasyonunu beslenme ve kas kitlesinden bağımsız olarak düşürdüğü için, erkeklerde homosistein kadınlara göre 1 mmol/L daha yüksek olabilir (133,138).

2.8.2. Hiperhomosisteinemi ve Nedenleri

Plazma homosistein düzeyi standardize edilememi olmakla birlikte, genellikle 5-15 mmol/L düzeyi normal olarak kabul edilmekte ve 16 mmol/L üzerindeki değerler hiperhomosisteinemi olarak kabul edilmektedir (139). Hiperhomosisteinemi inme oluşumunda önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir (133,134,140-142). Homosisteinin plazma seviyesinin önemli derecede yükseldiği durumlar, arteriyal ve venöz trombozis, inme, miyokardiyal infarkt ve kronik renal yetersizliği için önemli bir risk oluşturmaktadır (136,143,144).

Homosistein düzeylerini etkileyen ve hiperhomosisteinemiye neden olan faktörler aşağıda sıralanmıştır:

Metabolizmadaki Genetik Bozukluklar

CBS eksikliği

MTHFR eksikliği

MS eksikliği

Kronik Hastalıklar

Kronik böbrek yetmezliği

Akut lenfoblastik lösemi

Diyabet

Vitamin Yetersizliği ve Beslenme Bozuklukları

Vitamin B12

Folat

Vitamin B6

Kişisel Özellikler

İleri yaş

Erkek cinsiyet

Sigara kullanımı

Fiziksel inaktivite

Menapoz

İlaçlar

Metotreksat (dihidrofolat redüktaz inhibitörü)

Fenitonin ve karbamezapin (folat antagonistleri)

Nitröz oksit (vitamin B12 antagonisti)

6-azouridin triasetat (vitamin B12 antagonisti)

2.8.3 Hiperhomosisteineminin Etkileri ve Hastalıklarla İlişkisi

Homosisteik asit gibi homosistein metabolitleri, glutamaterjik N-metil-D-aspartat reseptörleri üzerinde ekzotoksik etki gösterir. Bu etki, glutamatın etkisinden daha fazla olup, hücre içi Ca^{+2} 'nin artmasına ve proapoptotik proteinlerin aktivasyonu ile de apoptoza neden olur. Homosistein ayrıca SAH metabolize olur. SAH'da, metilasyon reaksiyonlarının inhibisyonu ile nörotoksik bir etki oluşturur. Bu nedenle homosistein düzeyinin artması, nörodejeneratif etkiler için potansiyel bir kaynak olmaktadır (145).

Hiperhomosisteineminin etkilediği birçok aterojenik mekanizmalar vardır. Bunlara; damar duvarının intima tabakasının kalınlaşması, damar intima tabakasındaki düz kas hücre proliferasyonunun uyarılması, damar duvarındaki lipid birikiminin artması, endotelial hücrelerin kopmasının zorlaşması, trombosit ve lökositlerin aktivasyonu, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunun artışı, platelet trombaksan sentezinin aktivasyonu, homosistein oksidasyonu sırasında oluşan oksidatif hasarın artması örnek olarak verilebilir (146).

Mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, homosisteinin çeşitli düzeylerde damar endotel fonksiyon bozukluğuna neden olduğu kabul edilmektedir. Homosistein, faktör V, X ve XII'nin aktivitelerini hızlandırıp, protein C'nin aktivasyonunu baskılayarak, endotelin normal

antitrombotik özelliğini değiştirir. Aynı zamanda, endotelde trombodulin ve heparin sülfat salınımını baskımlarken, doku plazminojen aktivatörleri salınımını uyarır. Böylece protrombotik bir ortam yaratarak trombin oluşumunu hızlandırır (133, 143, 147, 148, 149).

Bunlara ilaveten homosisteinin etkilerini oksidatif hasar yaratarak gösterdiğini ortaya koyan kanıtlar da giderek artmaktadır (150). Homosistein plazmaya katılınca hızlıca disülfid homosistein veya homosistein tiolactona okside olur. Bu reaksiyon sırasında hidrojen peroksit ve süperoksit radikali gibi reaktif oksijen ürünleri oluşur. Oluşan hidrojen peroksit (hidroksil radikali ile), damar endotelinde hasara neden olurken süperoksit radikalleri de, hem endotel hem de LDL partiküllerini etkileyerek lipid peroksidasyonunu başlatır (133, 147, 150).

Normal endotel hücreleri, homosisteinin toksik etkilerini ortadan kaldırmak için homosisteini bağlayan NO salgılar. NO'nun bu koruyucu etkisi, endotelin uzun dönemli hiperhomosisteinemiye maruz kalması sonucunda bozulur. Çünkü homosistein, lipid peroksidasyonuna neden olarak endotelial NO sentaz salınımını azaltır. Sonuçta, NO'nun endotelial üretimindeki bozulma, endoteli, homosistein kökenli oksidatif hasara maruz bırakır ve endotel fonksiyon bozukluğu ortaya çıkar (133,147,151).

Homosisteinin, endotelial hasar oluşturarak ateroskleroza hızlandırmasına ek olarak, damar düz kas hücrelerinin aşırı çoğalmasına da neden olduğu da açıklanmıştır (127,133,152).

Düşük dansiteli LDL'lerden oluşan kolesterol esterlerinin birikimi, diğer mekaniksel, inflamatuvar mekanizmalar veya hiperhomosisteinemi nedeniyle endotel hücreleri hasara uğrar. Kan monositleri, makrofaj, T lenfositleri endotelial hasarın olduğu bu bölgeye tutunurlar ve orayı aşındırırlar. Sonuçta; subendotelial bölgeye göç ederler. Orada lipid yüklü köpük hücrelerine dönüşürler. Bu lezyon bir yağ deposu olarak da adlandırılır. Çoğalan intimal düz kas hücrelerinin de buraya katılması ile damar içinde fibröz plak oluşur. Bu oluşuma ek olarak ortaya çıkan endotelial

yaralanma veya aşınma bu kısma plateletlerin tutunmasını sağlar. Sonuçta ateromatöz lezyon damar lümenine doğru genişler ve hem aterotromboz hem de embolinin bir kaynağını oluşturur (153).

Yapılan çalışmalarda plazma homosisteinin orta derecede artışlarının, serebral, koroner ve periferik damar hastalıkları ile ilişkisi olduğu açıklanmıştır (154).

Bir çalışmada, prematür aterosklerotik arter hastalığı olan 75 hasta, metiyonin yükleme testi ile hiperhomosisteinemi yönünden incelenmiş ve serebrovasküler ve periferik vasküler hastalığı olanların yaklaşık 1/3'ünde hiperhomosisteinemi saptanmıştır. Clarke ve ark. da benzer bir çalışmada, serebrovasküler hastalıkların %42'sinde, periferik arter hastalıklarının %28'inde, koroner kalp hastalığı olanların ise %30'unda hiperhomosisteinemi olduğunu göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada koroner kalp hastalığı riski normale göre 24 kat daha fazla bulunmuştur (133).

Ciddi MTHFR eksikliği yaşamın ilk haftaları içinde ya da mümkün olduğunca yetişkinliğin geç dönemlerinde ortaya çıkar. Çocukluğun erken dönemindeki klinik bulgu, gelişme geriliğidir. Motor ve yürüyüş bozuklukları, psikiyatrik ve vücut ölçülerinde anormallikler sıkça gözlenir. Bu hastalarda ölümle ilişkili olabilecek en önemli nöropatolojik bulgular, arter ve serebral venlerin trombozudur. Ciddi MTHFR eksikliği olan erişkin geç dönemde hastaların beyinde, perivasküler değişiklikler, demiyelinizasyon, makrofaj infiltrasyonu, gliozis ve astrositozis görülebilir. Diğer nöropatolojik özellikler, serebral ventriküllerin genişlemesi, internal hidrosefali ve düşük beyin ağırlığıdır (155,156).

Bütün bunlar, sonuçta, çeşitli nörolojik ve kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkmasına neden olur.

Serebrovasküler hastalıklar yanında, homosistein, nörodejeneratif hastalıklarda da önemli rol oynamaktadır (148). Ciddi hiperhomosisteinemia (100 mmol/L'den daha yüksek düzeyler), inme oluşumuna neden olan tromboembolik ve aterosklerotik olayların erken ortaya çıkmasına neden olur (149,157). İnmeli hastalarda plazma homosistein konsantrasyonu ile yağ, kreatinin ve folat

konsantrasyonları arasında bir ilişki vardır. Yapılan çalışmalarda plazma homosistein değeri, total anterior sirkülasyon infarktlı hasta grubunda, diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur (138,158).

Bir çalışmada artan homosistein konsantrasyonunun psikoz, ataksi, nöropati ve demanslı hastalarda güç farkedilen vitamin B12 eksikliğinin önemli bir göstergesi olduğu ileri sürülmüştür (148).

Kobalamin, folat, vitamin B6 gibi vitaminlerin eksikliği gençlerde oldukça yaygındır. Premature vasküler hastalarda, metiyonin-homosistein metabolizmasında bozukluklar görülür. Homosistein metabolizmasındaki bir yolun bozulması, diğer metabolik yolların da bozulmasına neden olur. Plazma homosistein konsantrasyonundaki artış, karotid arter intimalmedial duvar kalınlaşmasına neden olur. Karotid arter intimal-medial duvar kalınlaşması olan bireylerde, MTHFR 677T alelinin, homosistein artışına neden olarak etkili olduğu açıklanmıştır (138,159,160).

2.8.4 Hiperhomosisteinemi Tedavisine İlişkin Yaklaşımlar

Artmış homosistein konsantrasyonunun normal seviyelere çekilmesine yönelik uygulamalar, altta yatan nedenlere göre değişmektedir. Bununla birlikte bu yönde en etkili madde folik asittir (133,161). Folik asidin, vitamin B6 ve vitamin B12 ile birlikte veya tek başına kullanımı plazma homosistein seviyesini düşürebilir. Folik asit, vitamin B12 ile birlikte kullanılırsa, plazma homosistein seviyesini %32, tek başına kullanılırsa %25 oranında düşürür. Homosistein düzeyini düşürme açısından yüksek folik asit dozları (1-5 mg/gün) ile 400 mg'lık doz arasında fark bulunmamıştır. Bu nedenle günlük olarak alınan ve 400 mg folat içeren multivitamin preparatlarının (içinde B6 ve B12 vitamini olan) tedavi için yeterli olduğu ileri sürülmektedir (132,133, 148).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza polikliniğimize başvurmuş ve DSM IV'e göre E-DEHB tanısı konmuş 18-45 yaş arası, ağır nörolojik hastalığı, gebeliği, malignensi, karaciğer hastalığı ve zekâ geriliği olmayan ve yazılı bilgilendirilmiş olur veren 32 hasta dâhil edildi. Çalışma için yerel (Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi) etik kurulun oluru alındı. Hastaların önceki tıbbi kayıtları (önceden yapılmış laboratuvar tetkikleri dâhil) ve izlem notları da incelendi; yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik değişkenler, eş hastalıklar, kullandığı ilaçlar ile sigara içip içmediği not edildi. Bu olgulara serum örneklerinin alındığı gün, Turgay'ın DSM IV'e göre E-DEHB Tanı ve Değerlendirme Envanteri uygulandı (162). Kontrol grubu sağlıklı ve gönüllü 32 hastane çalışanından oluşturuldu ve gönüllülerin de yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik değişkenleri ile sigara içip içmedikleri not edildi. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol gruplarının yaş, cinsiyet ve sigara içme durumlarının benzer olmasına dikkat edildi.

Yetersiz örneklem alımı, diabetes mellitus, hipertansiyon, tiroid hastalıkları, kalp hastalıkları, böbrek yetmezliği ve nörolojik hastalıklar gibi kronik hastalığı olanlar çalışma dışında bırakıldı. Diğer bir psikiyatrik bozukluğu olan komorbid hastalardan Klinik Global İzlem Ölçeği'ndeki puanı 2'den düşük ve son 2 ay içinde remisyonda kabul edilenler çalışmaya alındı. Kullandıkları ilaçlar not edildi.

Kan örnekleri 12 saatlik açlığı takiben antekubital venden alındı. Alınan kanlar heparinli tüplere aktarılarak buzlu ortamda, en geç altı saat içinde işleme tabi tutulmak üzere 3000 rpm de beş dakika santifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Ayrılan plazmalar, serum vitamin B12, folik asit ve homosistein ile total antioksidan seviyesi (TAS) ve total oksidan seviyesi (TOS) çalışılmak üzere -80 °C'de saklandı. Harran Üniversitesi Biyokimya laboratuvarlarında plazmada TAS ile TOS ölçülüp Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı. Total Antioksidan Seviyesi (TAS)'ın Ölçümü Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olan, güçlü serbest radikallere karşı vücudun

total antioksidan kapasitesini ölçen yöntemle belirlendi (163, 164). Total Oksidan Seviyesi (TOS)'un ölçümü, Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik yöntemle yapıldı (165). Total Oksidan Seviyesi (TOS) / Total Antioksidan Seviyesi (TAS) şeklinde bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı (166). Serum Vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeyleri yarışmalı immunoassay yöntemini kullanarak Advia Centaur XP (Siemens) cihazında Siemens ticari kitleriyle direk kümülatif yöntemle ölçüldü.

3.1. İstatistiksel Değerlendirme:

“Windows için SPSS 13,0” kullanılarak gerekli istatistiksel analizler yapıldı. Sonuçlar, ortalama \pm SD olarak belirtildi ve $p < 0.05$ olması anlamlı olarak kabul edildi. Dağılımlar Kolmogrof-Smirnov testi ile değerlendirildi. Homosistein, B12, TAS ve TOS değerlerinin dağılımları normal olmadığından non-parametrik test olan Mann-Whitney U testi kullanıldı. Ölçülen değişkenlerin normal dağıldığı görülen yaş ve folik asit düzeylerinin değerlendirilmesinde parametrik test olan Student-t testi kullanıldı. Gerekli şekiller Statistica 7.0 ve SPSS for Windows 13.0 ile yapıldı.

4. BULGULAR

Cinsiyet, yaş ve sigara içme gibi sosyodemografik ve klinik özellikler her iki grupta benzer dağılım gösteriyordu (Tablo 5). Dikkat eksikliği ölçütleri, toplam puanlamalar ve hastalık alt tiplerinin biyokimyasal parametrelerle ilişkisi tespit edilmedi. Hasta plazma homosistein düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük, serum folik asit düzeyleri ise anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.05$) (Şekil 3,4). Vitamin B12, TAS, TOS ve OSİ parametreleri açısından gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Sonuçlar Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 5. Sosyodemografik Özellikler

	Hastalar (N=32)	Kontroller (N=32)	P Değeri
Yaş (ortalama±SD)	31.5±7.1	30.6±6.9	0.778
Cinsiyet (E/K)	12/20	13/19	
Sigara (N)	13	9	
E-DEHB Alt Tipi (N)			
Dikkat eksikliği	6		
Aşırı aktivite/dürtüsellik	6		
Kombine	20		
Sınıflandırılmayan	-		
Komorbidite			
Yaygın anksiyete bozukluğu	4		
Bipoalar	1		

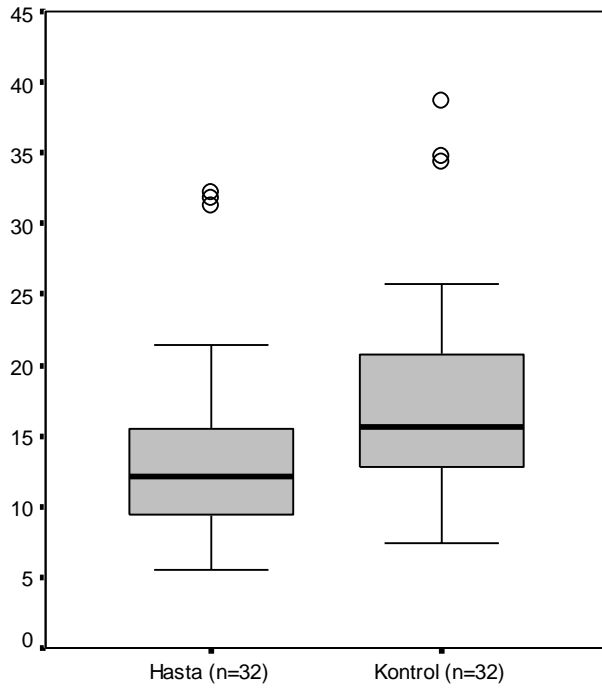
E-DEHB: Erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu, **p<0.05** anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 6. E-DEHB ve Kontrol Grubunda Plazma Homosistein, Serum Folik Asit, Vitamin B12, TAS, TOS ve OSİ Düzeyleri

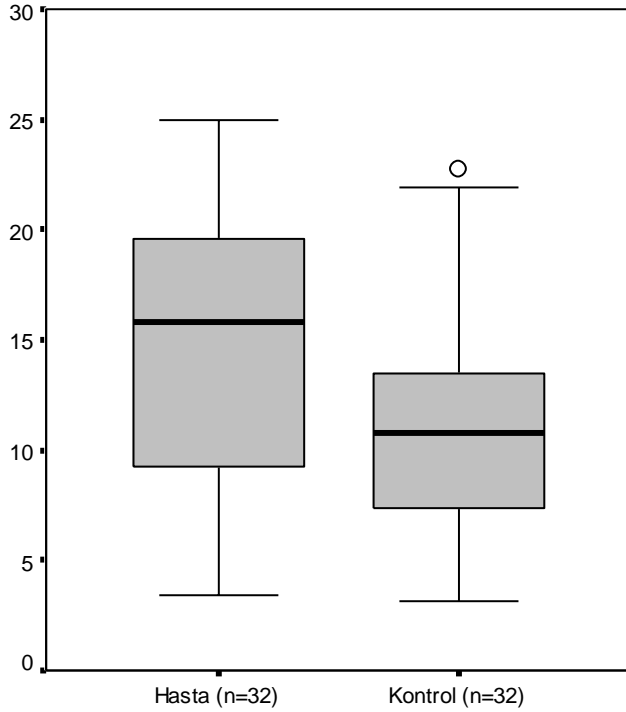
	Hastalar (N=32)	Kontroller (N=32)	P Değeri
Homosistein (µmol/L)	14.6±7.3	17.5±7.7	0.018
Folik Asit (nmol/L)	14.6±7.1	10.9±4.6	0.008
Vitamin B12 (pmol/L)	180.0±85.8	200.1±63.7	0.407
TAS (µmol Trolox Eqv./L)	0.93±0.10	0.98±0.15	0.070
TOS (µmol H ₂ O ₂ Eqv./L)	20.8±6.0	19.5±5.6	0.436
OSİ	2.3±0.7	2.0±0.6	0.254

E-DEHB: Erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu, **TAS:** total antioksidatif status, **TOS:** total oksidatif status, **OSİ:** oksidatif stres indeksi, **p<0.05** anlamlı kabul edilmiştir.

Şekil 3: E-DEHB ve Kontrol Gruplarında Plazma Homosistein Düzeylerinin Karşılaştırılması



Şekil 4: E-DEHB ve Kontrol Gruplarında Serum Folik Asit Düzeylerinin Karşılaştırılması



5. TARTIŞMA

Bu öncü çalışmada, plazma homosistein düzeyi E-DEHB grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı oranda düşük ve serum folik asit düzeyi ise yüksek olarak bulunmasına rağmen, serum vitamin B12, TAS, TOS ve OSİ açısından fark bulunamadı.

DEHB ve erişkin formu E-DEHB'in kesin nedenleri henüz bilinmemekle birlikte nörokimyasal ve nöroanatomiik bozuklukların yanı sıra, genetik etmenler ve çevresel etmenler de tartışılmaktadır. Oksidatif stres ile E-DEHB arasında ilişki birçok araştırmada ortaya konulmuştur. Homosistein de serbest radikaller grubuna dâhil edilen bir parametre olarak kabul edilmektedir. Bilgilerimize göre, çalışmamız E-DEHB ve plazma homosistein düzeyleri arasındaki olası ilişkiyi araştıran ilk çalışmasıdır.

Serbest oksijen türevler (ROT), tüm hücreler tarafından endojen ve egzojen kaynaklı etmenlere bağlı olarak aerobik metabolizma tarafından normal veya patolojik süreçlerle sürekli olarak üretilmektedirler. Belirli bir düzeye kadar olabilen oksidan molekül artışı yine vücutta daima belirli bir düzeyde bulunan doğal antioksidan moleküller tarafından etkisiz hale getirilmektedir. Böylece sağlıklı bir organizmada oksidan düzeyi ve antioksidanların bunları etkisizleştirme gücü bir denge içindedir. Oksidanlar belirli düzeyin üzerinde oluşur veya antioksidanlar yetersiz olursa yani bir diğer ifadeyle denge bozulursa söz konusu oksidan moleküller, organizmanın yapı elemanları olan protein, lipid, karbonhidrat, nükleik asitler ve yararlı enzimleri bozarak zararlı etkilere neden olurlar (167). Biyolojik sistemlerdeki ROT ve diğer serbest radikaller oksidatif stresin en önemli nedenlerinden birini oluştururlar (168). Serbest radikallerin, dolayısıyla oksidatif stresin artması mutasyon hızını artırıp DNA hasarı oluşturabilir (169). Ayrıca oksidatif stres hücre proliferasyonu, hücre remodeling, apoptozis ve yaşlanma gibi hücre fonksiyonlarına etki edebilir (170).

Homosistein sülfür içeren esansiyel olmayan bir amino asit olarak stroke, depresyon, bilişsel bozukluklar, bipolar hastalık ve Alzheimer gibi somatik ve psikiyatrik hastalıkların oluşmasında

potansiyel bir ajan olarak kabul edilmektedir (171,172). Hiperhomosisteineminin beyinde hücrel ve moleküler mekanizmalar ile toksik etki yaptığını ileri süren çalışmalar vardır. Bu mekanizmalar halen tartışmalı olmasına rağmen elde edilen kanıtlar homosisteinin nöronal N-Metil-D-Aspartad (NMDA) reseptörleri ve non-NMDA reseptör alt tipleri ile etkileşime giren glutamat agonisti gibi davrandığını göstermektedir. Nöronal NMDA reseptörleri üzerinde agonist etkiye neden olan hiperhomosisteinemi kan beyin bariyerinde geçirgenliğin artışına neden olur. Ayrıca hiperhomosisteineminin NMDA reseptörleri üzerindeki etkisi apoptozise ve hücreler arası iletişimin bozulmasına neden olmaktadır. Ayrıca, ROT artışı ve nitrik oksit deaktivasyonu ve lipid peroksidasyonu ile artmış oksidatif stres ile nörolojik bozukluklara neden olabileceği öne sürülmüştür (173). Homosisteinin, genç şizofreni ve bipolar hastalarında fonksiyonel ve bilişsel bozukluklara neden olduğu da gösterilmiştir (174-176). Psikiyatrik hastalıklarda homosisteinin NMDA-glisin bölgesinde parsiyel antagonist gibi davranarak semptomların alevlenmesine neden olduğu düşünülmektedir (177). Psikiyatrik hastalıklarda, genelde hiperhomosisteinemi ve artmış oksidatif stres birlikteliği ortaya konulmasına rağmen bizim sonuçlarımız bunu desteklememektedir.

Diekman ve ark hipotiroidik hastalarda hiperhomosisteinemi, hipertiroidli hastalarda ise hipohomosisteinemi olduğunu tespit etmiş ve bunu hipotiroidili hastalarda düşük folat ve düşük kreatinin klirensi hipertiroidili hastalarda ise kreatinin klirensinin artmış olmasından kaynaklandığı şeklinde açıklamışlardır (178). Demirbas ve ark ise ötiroid hale getirdikleri hipertiroidli hastalarda plazma homosistein düzeylerindeki istatistikî azalmanın nedeni olarak kreatinin klirensindeki artış olarak açıklamışlardır (179). Bizim çalışmamızdaki plazma homosistein düzeylerinin E-DEHB hastalarında düşük olmasının bir nedeni de belki hipertiroidideki gibi hormonların metabolik hızı artırması ve dolayısı ile glomerul filtrasyon hızını artırmalarına, böylece homosistein eliminasyonunun hızlanmasına bağlı olabilir.

Homosistein diyetle alınan metioninden sentez edilmektedir ve diyetle doğrudan elde edilememektedir. Plazma homosistein konsantrasyonu, folat (B9) ve vitamin B12 alımı ve serum

seviyesiyle ters ilişkilidir (180,181). Bizim çalışmamızda serum vitamin B12 düzeyleri hasta ve kontrol gruplarında benzer düzeydeydi. Ancak serum folat düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek çıktı. Literatürden biliyoruz ki homosistein konsantrasyonu ve buna bağlı oluşan özellikle kardiyovasküler riskler, B vitaminleri desteği ile düşürülebilmektedir (182). Çalışmamızdaki hastalarda ve kontrollerde ek vitamin desteği alan hasta ve özel diyet tercihleri not edilmedi. Ancak serum folat düzeyinin yüksekliği belki yöresel beslenme özelliklerinden kaynaklanmakta ve buda homosistein seviyesinin düşüklüğünden sorumlu olabilir.

Aspirin, antidepresanlar gibi bazı ajanlar plazma homosistein seviyesini düşürmektedirler (182). Bizim çalışmamızdaki hastalardan dört tanesinde yaygın anksiyete bozukluğu vardı ve bunlar antidepresan ilaçlar kullanmaktaydı. Bu hastaların sonuçları tekrar gözden geçirildiğinde homosistein düzeylerinin ortalama değerleri değiştirmedeği görüldü.

Literatürde, psikiyatrik hastalıklarla TOS düzeyleri arasında ilişkiyi ortaya koyan birçok çalışma bulunmaktadır. Oksidatif stresle en kuvvetli ilişki ise E-DEHB ile (4.2 kat) kurulmuştur (13,183,184). E-DEHB etyolojisinde rolü olduğuna inanılan dopamin, antioksidan savunma mekanizmasının zayıf olduğu durumlarda oto-oksidasyona oldukça duyarlıdır (185,186). Böylece oksidatif stresin dopaminerjik yola iştirak ederek E-DEHB'a neden olabileceği bildirilmiştir (185). Buna rağmen E-DEHB ile oksidatif stres ilişkisi net değildir. Bizim çalışmamızın sonuçları, bu son cümleyi destekler nitelikte olup oksidatif stres ile E-DEHB arasında bir ilişki kurulamamıştır. Hasta ve kontrol gruplarında TOS, TAS ve vücuttaki oksidatif dengeyi belirten OSİ açısından fark tespit edilememiştir.

Çalışmamızın en önemli eksiği hasta sayısındaki azlık, hastaların kan homosistein ve folat düzeylerini etkileyebilecek genetik değerlendirilmenin yapılmamış olmasıdır. Bu sınırlayıcı nedenlere rağmen, çalışmamızın psikiyatrik hastalıklarla oksidatif denge arasındaki ilişkiye literatürdeki genel yaklaşımdan farklı bir bakış açısı sunduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmamız E-DEHB’da plazma homosistein düzeylerini araştıran ilk çalışmadır. Plazma homosistein düzeyi psikiyatrik hastalıklarda genelde yüksek bulunmasına rağmen mevcut çalışmada düşük seviyede bulunmuştur. Bunun yanında literatürde, E-DEHB ile TOS, TAS arasında kurulan ilişki bizim çalışmamızda kurulamamıştır. Son söz olarak, bizim çalışmamızın verileri, oksidatif döngünün temel taşlarından olan homosistein, TOS ve TAS’ın E-DEHB için bir neden veya sonuç olmadığını göstermektedir. Ancak bunu kanıtlayacak, hasta sayısının daha geniş olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Hechtman L, McGough JJ. Dikkat Eksikliği Bozuklukları In: Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (Çev: Öner Ö, Aysev A.). Aydın H, Bozkurt A. (Editörler)., 8.baskı. Ankara, Güneş Tıp Kitabevi. 2007; 3183-205.
2. Öner Ö, Arsev AS. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. Arsev AS, Taner YI, (editörler). Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları'nda. İstanbul, Golden Print. 2007;397-421.
3. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners K, Demler O. The Prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: Results from the National Comorbidity Survey Replication. Am J Psychiatry. 2006; 163:716–23.
4. Regland B, Johansson BV, Grenfeldt B Homocystinemia is a common feature of schizophrenia. J Neural Transm, 1. 1995;100:165–9.
5. Jensen OK, Ingerslev J Increased p-homocysteine a risk factor for thrombosis. Ugest Laeger. 1998;160: 4405-10.
6. Tanriverdi H, Evrengul H, Enli Y Effect of homocysteine induced oxidative stres on endotelial function in coronary. Slow-Flow. Cardiology. 2007; 107: 313-20.
7. Osher Y, Sela B-A, Levine J, Belmaker RH. Elevated homocysteine levels in euthymic bipolar disorder patients showing functional deterioration. Bipolar Disord. 2004; 6:82–6.
8. Refsum H, Smith AD, Ueland PM. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. Clin Chem 2004; 50: 3–32.
9. Mattson MP, Shea TB Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. Trends in Neurosci. 2003; 26: 137-46.

10. Obeid R, Herrman W. Mechanisms of homocysteine neurotoxicity in neurodegenerative diseases with special reference to dementia. *Febs Lett.* 2006;580: 2994-3005.
11. Davies K. *Oxidative stress: the paradox of aerobic life*; 1995.
12. Valko M, Rhodes C, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions* 2006;160(1):1e40.
13. Andreazza AC, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczinski F, Young LT. Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* 2008;111(2e3):135e44.
14. Herken H, Gurel A, Selek S, Armutcu F, Ozen ME, Bulut M. Adenosine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase, and xanthine oxidase in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. *Archives of Medical Research* 2007;38(2):247e52. doi:10.1016/j.arcmed.2006.10.005.
15. Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS, Bulbul F, Uz E, Yumru M. The course of nitric oxide and superoxide dismutase during treatment of bipolar depressive episode. *Journal of Affective Disorders* 2008b;107(1e3):89e94. doi:10.1016/j.jad.2007.08.006.
16. Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS, Bulut M, Yilmaz HR. Oxidative imbalance in adult attention deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychology* 2008c;79(2):256e9. doi:10.1016/j.biopsycho.2008.06.005.
17. Bulut M, Selek S, Gergerlioglu HS, Savas HA, Yilmaz HR, Yuce M, et al. Malondialdehyde levels in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 2007;32(6):435e8.

18. Ceylan M, Sener S, Bayraktar AC, Kavutcu M. Oxidative imbalance in child and adolescent patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 2010;34(8):1491e4. doi:10.1016/j.pnpbp.2010.08.010.
19. Amen DG, Goldberg P. Attention deficit hyperactivity disorder: a guide for primary care physicians. *Primary Psychiatry*. 1998; 7:76-80.
20. Still GF. Some abnormal physical conditions in children. *Lancet*.1902; 1:1008-1012, 1077-1082, 1163-8.
21. Wood DR, Reimherr FW, Wender PH, Johnson GE. Diagnosis and treatment of minimal dysfunction in adults. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33: 1453.
22. Stryker S. Encephalitis lethargica: the behaviour residuals. *Training school bulletin*. 1925; 22: 152-7.
23. 15. Bradley W. The behavior of children receiving benzedrine. *Am J Psychiatry*.1937;94: 577-85.
24. Strauss AA, Lehtinen LE. *Psychopathology and education of the Brain injured child*. New York, Grune & Stratton 1947.
25. Graham P. *Child Psychiatry*. 2.ed, New York, Oxford University Press.1991: 148-157.
26. Chess S. Diagnosis and treatment of the hyperactive child. *N Y State J Med*. 1960; 60: 2379-85.
27. Laurence L, Greenhill M D. Attention-deficit hyperactivity disorder in children. Eds. Garfinkel B D, Carlson G A, Weller E B. *Psychiatric Disorders in Children and Adolescent*, Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1990;183-93.

28. Amerikan Psikiyatri Birliği. Psikiyatride hastalıkların tanımlanması ve sınıflandırılması elkitabı, yeniden gözden geçirilmiş dördüncü baskı, (DSM-IV-TR) (çeviren E Köroğlu). Ankara; Hekimler Yayın Birliği. 2001:55-8.
29. World Health Organization website [anasayfa] New York: ICD-10 [kaynak gösterildiği tarih 28 Şubat 2013] Sayfa adresi:<http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online>
30. Cyr M, Brown CS. Current drug therapy recommendations for the treatment attention deficit hyperactivity disorder. In: Palmer KJ. Topics in Pediatric Psychiatry. Hong Kong: Adis Books; 2000;69-79.
31. Wozniak J. Appropriate therapeutic targets for ADHD, In: Biederman J chair. Determining and Achieving Therapeutic Targets in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder [Academic Highlights]. J Clin Psychiatry. 2003;64:265-76.
32. Menkes M, Rowe J, Menkes J. A five year follow-up study of the hyperactive child with minimal brain dysfunction. Pediatrics. 1967; 39:393-9.
33. Wender P. Attention- deficit hyperactivity disorder in adults. New York, Oxford University Pres, 1995; 17-44.
34. National Library of Medicine [anasayfa] New York: Medical Subject Headings. Sayfa adresi:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=mesh>
35. Sagvolden T, Johansen EB, Aase H, Russel VA. A Dynamic Developmental Theory of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Predominantly Hyperactive/Impulsive and Combined Subtypes. Behav Brain Sci. 2005;28(3):397-419.
36. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry. 2005;62: 617-27.

37. Faraone SV, Biedermann J. Prevalance of adult ADHD in the United States. Poster presentation at the 17th annual U.S. Psychiatric and Hental Health Congress November 19, 2004, San Diego, California, USA
38. Wender PH, Wolf LE, Wasserstein J. Adults with ADHD: An Overview. *Ann N Y Acad Sci.* 2001June;931:1-16.
39. Biederman J. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Life-Span Perspective. *J Clin Psychiatry.* 1998;59: 4-15.
40. Barkley RA. ADHD Long Term Course, Adult Outcome and Comorbid Disorders. In:110.Diagnosis and Treatment of Adhd NIH Consensus Development Conference Statement;. Maryland,USA. 1998;1-37.
41. Ercan ES, Aydın C. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Özellikleri-Tedavisi Çocuklarda ve erişkinlerdeki belirtileri. 14. Baskı, İstanbul:Gendaş A. Ş. 2007; 41-61.
42. Schlamp D. My child is so restless. *MMW Fortschr Medicine.* 2007;149:39-40.
43. McGee R, Prior M, Williams S, Smart D, Snsen A. The long-term significance of teacher-rated hyperactivity and reading ability in childhood: findings from two longitudinal studies. *Journal Child Psychol. Psychiatry,* 2002; 43:1004-17.
44. Dulcan M, Martini DR, Lake MB: Concise guide to childand adolescent psychiatry. Washington DC, American Psychiatric Publishing. 2003;23-63.
45. Michelson D, Adler L, Spencer T, Reimherr FW, West SA, Allen AJ, Kelsey D, Wernicke J, Dietrich A, Milton D. Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. *Biol Psychiatry.* 2003;53:112-20.

46. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Faraone S, Prince J, Gerard K, Doyle R, Parekh A, Kagan J, Bearman SK. Efficacy of a mixed amphetamine salts compound in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; 58:775-82.
47. Adler LA, Cohen J. Diagnosis and evaluation of adults with attentiondeficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2004; 27:187-201.
48. Lahey BB, Pelham WE, Schaughency EA, Atkins MS, Murphy HA, Hynd G, Russo M, Hartdagen S, Lorys-Vernon A Dimensions and types of attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1988; 27:330-5.
49. Wender PH, *Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adults* New York. Oxford University Press, 1995;245-7.
50. Matza LS, Johnston JA, Faries DE, Malley KG, Brod M. Responsiveness of the Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Quality of Life Scale (AAQoL). *Qual Life Res*. *Qual Life Res*. 2007 Nov;16(9):1511-20. Epub 2007 Sep 12.
51. Adler L, Dietrich A, Reimherr FW, Taylor LV, Sutton VK, Bakken R, Allen AJ, Kelsey D. Safety and tolerability of once versus twice daily atomoxetine in adults with ADHD. *Ann Clin Psychiatry*. 2006;18:107-13.
52. Greenberg LM, Kindschi CL. *Test variables of attention: a clinical guide*. St. Paul, MN, TOVA Research Foundation, 1996.
53. Adler LA, Kessler RC, Spencer T. *Adult ADHD Self-Report Scale v1.1(ASRS-v1.1) Symptom checklist*. New York, World Health Organization, 2003.
54. Barkley RA, Murphy KR. *Attention deficit hyperactivity disorder: a clinical workbook*, 2nd ed, New York, Guilford, 1998.

55. Solanto MV, Etefia K, Marks DJ. The utility of self-report measures and the continuous performance test in the diagnosis of ADHD in adults. *CNS Spectr.* 2004; 9: 649-59.
56. La Malfa G, Lassi S, Bertelli M, Pallanti S, Albertini G. Detecting attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in adults with intellectual disability The use of Conners' Adult ADHD Rating Scales (CAARS). *Res Dev Disabil.* 2008 Mar-Apr;29(2):158-64. Epub 2007 Apr 9
57. Günay Ş, Savran C, Aksoy UM, Maner F, Turgay A, Yargıç İ. Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeğinin (Adult ADD/ ADHD DSM IVBased Diagnostic Screening and Rating Scale) Dilsel Eşdeğerlilik, Geçerlik Güvenirlik ve Norm Çalışması Türkiye'de *Psikiyatri* 2006; 8: 98-107.
58. Öncü B, Ölmez Ş, Şentürk V. Wender-Utah Derecelendirme Ölçeği Türkçe Formunun Erişkin Dikkat Eksikliği Ve Hiperaktivite Bozukluğu'nda Geçerlik ve Güvenilirlik Çalışması *Türk Psikiyatri Dergisi* 2005;16: 252-9.
59. Wender PH, *Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adults.* New York, Oxford University Press,1995;122-43
60. Biederman j, Faraone SV, Spencer T, Wilens T, Norman D, Lapey KA. Patterns of Psychiatric Comorbidity, Cognition, and Psychosocial Functioning in Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150:1792-8.
61. Adesman A, Brown TE, Faraone SV. Optimizing ADHD outcomes. *ADHD Podium.* 2003; 2:1-11.
62. Mannuzza S, Klein RG, Bonagura N, Malloy P, Giampino TL, Addalli KA. Hyperactive boys almost grown up. V. Replication of psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry.* 1991; 48: 77-83.

63. Shekim WO, Asarnow RF, Hess E, Zaucha K, Wheeler N. A clinical and demographic profile of a sample of adults with attention deficit hyperactivity disorder, residual state. *Compr Psychiatry*. 1990;31: 416-25.
64. Horing M. Addressing Comorbidity in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Clin Psychiatry* 1998;59: 69-75.
65. Alpert JE, Maddocks A, Nierenberg AA, O'Sullivan R, Pava JA, Worthington JJ 3rd, Biederman J, Rosenbaum JF, Fava M. Attention deficit hyperactivity disorder in childhood among adults with major depression. *Psychiatry Res*. 1996;62:213-9.
66. Wender PH, Reimherr FW, Wood D, Ward M. A controlled study of methylphenidate in the treatment of attention deficit disorder, residual type, in adults. *Am J Psychiatry*. 1985;142: 547-52.
67. Ishii T, Takahashi O, Kawamura Y, Ohta T. Comorbidity in attention deficit-hyperactivity disorder. *Psychiatry. Clin. Neurosci*, 2003;57: 457-463.
68. Doyle BB. *Understanding and Treating Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder* (1st ed) Arlington, American Psychiatric Publishing, 2006;225-6
69. Cohen RA, Salloway S, Zawacki T. Neuropsychiatric aspects of disorders of attention, In: *The American Textbook of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 4th ed. Yudofsky SC, Hales RE. Washington, DC, American Psychiatric Publishing. 2002;489-524.
70. Shallice T, Marzocchi GM, Coser S, Del Savio M, Meuter RF, Rumiati RI. Executive function profile of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Dev. Neuropsychol*, 2002; 21: 43-71.
71. Wender PH, *Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adults*. Oxford University Press, New York, 1995; 69-70

72. Spencer TJ, Biederman J, Wilens TE, Faraone SV. Overview and Neurobiology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 3-9.
73. Wender PH, Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adults. Oxford University Press, New York, 1995; 74-5
74. Chabot RJ, Serfontein G. Quantitative Electroencephalographic profiles of children with attention deficit disorder. *Biol Psychiatry*. 1996; 40: 951-63.
75. Mesulam M-M. A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Ann Neurol*. 1981; 10: 309-25.
76. Zametkin AJ, Nordahl TE, Gross M, King AC, Semple WE, Rumsey J, Hamburger S, Cohen RM. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N Engl J Med*. 1990; 323:1361-6.
77. Mega MS, Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994; 6:358-70.
78. Mattes JA. The role of frontal lobe Dysfunction in childhood hyperkinesis *Compr Psychiatry*; 1980; 21: 358-69.
79. Sudderth DB, Kandel J: Adult ADD: The complete handbook. Roseville, CA, Prima Publishing, 1997.
80. Godefroy O, Rousseaux M, Binary choice in patients with prefrontal or posterior brain damage. A relative judgement theory analysis. *Neuropsychologia*. 1996; 34: 1029-38.
81. Goldman-Rakic PS. Memory: recording experience in cells and circuits:diversity in memory research. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996; 93:13435-7.

82. Knight RT, Staines WR, Swick D, Chao LL Prefrontal cortex regulates inhibition and excitation in distributed neural networks *Acta Psychol (Amst)*. 1999; 101: 159-78.
83. GATA Dâhili Bilimler [anasayfa] Ankara: Dikkat regülasyonunun nörobiyolojisi ve ilişkili bozukluklar. Sayfa Adresi:
http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/cocukruh/dikkat_beyin.HTM
84. Castellanos FX. Neuroimaging of attention deficit hyperactivity disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. 1997; 6: 383-411.
85. Türkbay T, Söhmen T. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. *Psikiyatri dünyası*, 2000; 4: 57-63.
86. Schweitzer JB, Faber TL, Grafton ST, Tune LE, Hoffman JM, Kilts CD. Alterations in the functional anatomy of working memory in adult attention deficit hyperactivity disorder..*Am J Psychiatry*. 2000; 157: 278-80.
87. Cantwell DP. Attention deficit disorder: A review of the past 10 years. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 1996; 35(8): 978-87.
88. Servan-Schreiber D, Carter CS, Bruno RM, Cohen JD Dopamine and the mechanisms of cognition: Part II. D-amphetamine effects in human subjects performing a selective attention task. *Biol Psychiatry*. 1998;4:723-9.
89. Nieoullon A. Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Prog. Neurobiology*, 2002; 67: 53-88.
90. Shaywitz BA, Cohen DJ, Bowers MB Jr CSF monoamine metabolites in children with minimal brain dysfunction: evidence for alteration of brain dopamine. A preliminary report.*J Pediatr*. 1977;90:67-71.

91. Mick E, Biederman J, Faraone S V, Sayer J, Kleinman S. Case-control study of attention deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use and drug use during pregnancy. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2002; 41: 378-85.
92. Pliszka SR, McCracken JT, Maas JW. Catecholamines in attention deficit/hyperactivity disorders: current perspectives. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 35: 264-72.
93. Scahill L, deGraft-Johnson A. Food allergies, asthma, and attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychiatry Nurs.*1997;10(2):36-40.
94. Milberger S, Biederman J, Faraone SV, Jones J. Further evidence of an association between maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder: findings from a high-risk sample of siblings. *J Clin Child Psychol.* 1998; 27: 352-8.
95. Hales ER, Yudofsky SC. *Textbook of Clinical Psychiatry* (1st ed) Washington, DC, American Psychiatric Publishing, 2003; 833-974.
96. Doyle BB. *Understanding and Treating Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder* (1st ed) Arlington, American Psychiatric Publishing, 2006;80-1
97. Elia J, Gulatta C, Rose SR, Mavin B, Rapaport JL. Thyroid function and attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 1994;33:169-72.
98. Wait JW, Stanton L, Schoeman JF. Tuberculosis meningitis and attention deficit hyperactivity disorder in children. *J. Trop Pediatr.* 2002; 48: 294-9.
99. Galler JR, Ramsey F, Solimano G, Lowell WE, Mason E. The influence of early malnutrition on subsequent behavioral development. I. Degree of impairment in intellectual performance. *J Am Acad Child Psychiatry.* 1983; 22: 8-15.

100. Schnool R, Burshteyn D, Cea-Aravena J. Nutrition in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder: a neglected but important aspect. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 2003; 28: 63-75.
101. Ercan ES, Aydın C. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Özellikleri-Tedavisi Çocuklarda ve erişkinlerdeki belirtileri. 14. Baskı, İstanbul:Gendaş A. Ş., 2007: 72-74.
102. Turgay A. Gençlerde dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu. *Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları*. 1997; 3: 413-53.
103. Comings DE, Gade-Andavolu R, Gonzalez N, Wu S, Muhleman D, Blake H, Dietz G, Saucier G, MacMurray JP Comparison of the role of dopamine, serotonin, and noradrenaline genes in ADHD, ODD and conduct disorder: multivariate regression analysis of 20 genes. *Clin Genet*. 2000;57:178-96.
104. Lanau F, Zenner MT, Civelli O, Hartman DS. Epinephrine and norepinephrine act as potent agonists at the recombinant human dopamine D4 receptor. *J Neurochem*. 1997; 68: 804-12.
105. Li D, Sham PC, Owen MJ, He L. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Hum Mol Genet*. 2006; 15: 2276-84.
106. Curran S, Newman S, Taylor E, Asherson P. Hypescheme: an operational criteria checklist and minimum data set for molecular genetic studies of attention deficit and hyperactivity disorders. *Am J Med Genet*. 2000; 96: 244-50.
107. Canat Ş. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. Ed: Güleç C, Köroğlu E. *Psikiyatri Temel Kitabı*. 1.baskı, Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1998;1119-31.

108. Sayal K, Taylor E, Beecham J, Byrne P. Pathways to care in children at risk of attention-deficit hyperactivity disorder. *Br. J. Psychiatry*, 2002; 181:43-8.
109. Keown L J, Woodward L J. Early parent-child relations and family functioning of preschool boys with pervasive hyperactivity. *Journal Abnormal Child psychol*, 2002; 30(6):541-53.
110. Woodward L, Taylor E, Dowdney L. The Parenting and Family Functioning of Children with Hyperactivity. *J Child Psychol Psychiatry* 1998;39(2):161-9.
111. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals and antioxidants in the year 2000: A historical look to the future. *Ann N Y Acad Sci*. 2000; 899:136-47.
112. Kunt AS, Selek S, Celik H, Demir D, Erel O, Andac MH. Decrease of total antioxidant capacity during coronary artery bypass surgery. *Mt Sinai J Med*. 2006; 73: 777-83.
113. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007; 39:44-84.
114. Aslan M, Horoz M, Nazligul Y, Bolukbas C, Bolukbas FF, Selek S, Celik H, Erel O Insulin resistance in H pylori infection and its association with oxidative stress. *World J Gastroenterol*. 2006; 12: 6865-8.
115. Horoz M, Bolukbas C, Bolukbas FF, Aslan M, Koylu AO, Selek S, Erel O. Oxidative stress in hepatitis C infected end-stage renal disease subjects. *BMC Infect Dis*. 2006; 6:114.
116. Erel O, Vural H, Aksoy N, Aslan G, Ulukanligil M. Oxidative stres of platelets and thrombocytopenia in patients with vivax malaria. *Clin Biochem*. 2001; 34: 341-4.

117. Altindag O, Erel O, Aksoy N, Selek S, Celik H, Karaoglanoglu M. Increased oxidative stress and its relation with collagen metabolism in knee osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2007; 27: 339-44.
118. Gergerlioglu HS, Savas HA, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31: 697-702.
119. Herken H, Gurel A, Selek S, Armutcu F, Ozen ME, Bulut M, Kap O, Yumru M, Savas HA, Akyol O. Adenosine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase, and xanthine oxidase in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. *Arch Med Res.* 2007;38: 247-52.
120. Herken H, Akyol O, Yilmaz HR, Tutkun H, Savas HA, Ozen ME, Kalenderoglu A, Gulec M. Nitric oxide, adenosine deaminase, xanthine oxidase and superoxide dismutase in patients with panic disorder: alterations by antidepressant treatment. *Hum Psychopharmacol.* 2006;21: 53-9.
121. Yanik M, Vural H, Kocyigit A, Tutkun H, Zoroglu SS, Herken H, Savas HA, Koylu A, Akyol O. Is the arginine-nitric oxide pathway involved in the pathogenesis of schizophrenia? *Neuropsychobiology.* 2003; 47: 61-5.
122. Sogut S, Zoroglu SS, Ozyurt H, Yilmaz HR, Ozugurlu F, Sivasli E, Yetkin O, Yanik M, Tutkun H, Savas HA, Tarakcioglu M, Akyol O. Changes in nitric oxide levels and antioxidant enzyme activities may have a role in the pathophysiological mechanisms involved in autism. *Clin Chim Acta.* 2003; 331: 111-7.
123. Aycicek A, Erel O, Kocyigit A. Decreased total antioxidant capacity and increased oxidative stress in passive smoker infants and their mothers. *Pediatr Int.* 2005; 47: 635-9.

124. Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E, Gecici O, Tunckol H, Ustundag B. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology*; 2002; 46: 27-32.
125. Rozen R. Methylenetetrahydrofolate reductase in vascular disease, neural tube defects and colon cancer. Chapter 6, Europharma, SA, 1998 (<http://www.boehringer-ingenheim.es/workshop-methionina/inglesa/cap6.htm>)
126. Engbersen AMT, Franken DG, Boers GHJ . Methylenetetrahydrofolate reductase as a cause of mild hyperhomocysteinemia. *Am J Hum Genet* 1995;56:142-50.
127. Fattal-Valevski A, Bassan H, Korman SH . Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency: Importance of early diagnosis. *J Child Neuro* 1999;15:39-543.
128. Perna AF, Castaldo P, Ingrosso D. Homocysteine, a new cardiovascular risk factor is also a powerful uremic toxin. *J Nephrol* 1999;12:230-40.
129. Telefoncu A. Tıp ve Fen Bilimleri İçin Biyokimya. 1. Baskı, İstanbul: Akta□ Tıp Kitapları, Sermet Matbaası; 1988.p.178-9.
130. Cumming AM, Olujuhungebe A, Keeney S. The methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism in patients with homozygous sickle cell disease and stroke. *Br J Haematol* 1999;107:569-71.
131. Girelli D, Friso S, Trabetti E. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation, plasma homocysteine and folate in subjects from Northern Italy with or without angiographically documented severe coronary atherosclerotic disease. *Blood* 1998;91:4158-63.

132. Markus HS, Ali Nadira, Swaminathan R, Sankaralingam A, Molloy J, Powell J. A common polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene, homocysteine, and ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 1997;28:1739-43.
133. Sucu M, Karadere A, Toprak N. Homosistein ve kardiyovasküler hastalıkları. *Türk Kardiyol Dern Ar* 2001;29:181-90.
134. Nelen WLDM, Blom HJ, Thomas CMG, Steegers EAP, Boers GHJ, Eskes TKAB. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism affects the change in homocysteine and folate concentrations resulting from low dose folic acid supplementation in women with unexplained recurrent miscarriages. *Nutrition Org* 1998;128:1336.
135. Schwartz SM, Siscovick DS, Malinow R, Rosendaal FR. Myocardial infarction in young women in relation to plasma total homocysteine, folate, and a common variant in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Circulation* 1997;96:412-7.
136. Daly SF, Molloy AM, Mills JL, et al. The influence of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase genotypes on enzyme activity in placental tissue. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:1214-8.
137. Howard VJ, Sidea EG, Newman GC, et al. Changes in plasma homocyst(e)ine in the acute phase after stroke. *Stroke* 2002;33:473-8.
138. Lindgren A, Brattstrom L, Norrving B, Hultberg B, Andersson A, Johansson BB. Plasma homocysteine in the acute and convalescent phases after stroke. *Stroke* 1995; 26:795-800.
139. Utku U, Çelik Y. Serebrovasküler hastalıklar. In: Balkan S, ed. Ankara: Güneş Kitapevi Ltd Şti; 2002. p.49-61. 16. Hademenos J, Lberts MJ, Awad I, et al. Advances in the genetics of cerebrovascular diseases and stroke. *Neurology* 2001;56:997-1008.

140. Hademenos J, Lberts MJ, Awad I, et al. Advances in the genetics of cerebrovascular diseases and stroke. *Neurology* 2001;56:997-1008.
141. Kim Y. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms, folate, and cancer risk: A paradigm of gene-nutrient interactions in carcinogenesis. *Nutrition Reviews* 2000; 58:205-17.
142. Kostulas K, Crisby M, Huang WX. A Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in ischaemic stroke and in carotid artery stenosis, *Euro J Clin Invest* 1998;28:285-9.
143. Reis RP, Azinheira J, Reis HP, et al. Homocysteinaemia after methionine overload as a coronary artery disease risk factor: Importance of age and homocysteine levels. *Coronary Artery Disease* 1995;6:851-6.
144. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factor for systemic atherosclerosis. *Jama* 2001;285:2481-5.
145. Mcciiroy SP, Dynan KB, Lawson JT. Moderatly elevated plasma homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase genotype and risk for stroke, vascular dementia and alzheimer disease in Northern Irland. *Stroke* 2002;33:2351-6.
146. Harmon DL, Doyle RM, Meleady R, et al. Genetic analysis of the thermolabile variant of 5,10-methylenetetrahyd-rofolate reductase as a risk factor for ischemic stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:208-11.
147. Mcdowell IFW, Long D. Homosisteine and endothelial dysfunction: A link with cardiovascular disease. *J Nutr* 2000;130:3695-725.
148. Diaz-Arrastia R. Homocysteine and neurologic disease. *Arch Neurol* 2000;57:1422-8.

149. Chambers J, Skooner J. Homocysteine: A novel risk factor for coronary heart disease in UK Indian Asians. *Heart* 2001;86:121-2.
150. Hanratty CG, Mcgrath LT, Mcauley DF. The effects of oral methionine and homocysteine on endothelial function. *Heart* 2001;85:326-30.
151. Pullin CH, Wilson JF, Ashfield-Watt PAL. Influence of methylenetetrahydrofolate reductase genotype, exercise and other risk factors on endothelial function in healthy individuals. *Clin Sci* 2002;102:45-50.
152. Korkmaz C, Bozan B, Kosar M, Sahin F, Gülbas Z. Is there an associations of plasma homocysteine levels with vascular involvement in patients with Behçet's Syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:30-4.
153. Bailey LB, Gregory JF. Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and other enzymes: Metabolic significance, risks and impact on folate requirement. *J Nutr* 1999;129:919-22.
154. Brattstrom L, Wilcken DEL, Ohrvik J, Brudin L. Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not vascular disease. *Circulation* 1998;98:2520-6.
155. Estrada DA, Billett HH. Racial variation in fasting and random homocysteine levels. *American J Hematol* 2001;66:252-6.
156. Fodinger M, Horl WH, Sunder-Plassman G. Molecular biology of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase. *J Nephrol* 2000;13(1):20-33.
157. Vermeer SE, Dijk EJ, Koudstaal PJ. Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions: The Rotterdam scan study. *Ann Neurol* 2002;51:285-9.

158. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular diseases. A statement for healthcare professionals from the nutrition committee, American heart association. *Circulation* 1999;99:178-82.
159. Adachi H, Hirai Y, Fujiura Y. Plasma homocysteine levels and atherosclerosis in Japan. *Stroke* 2002;33:2177-81.
160. Pallaud C, Sass C, Zannad F, et al. APOC3, CETP, fibrinogen and MTHFR are genetic determinants of carotid intima-media thickness in healthy men (The stanislas cohort). *Clin Genet* 2001;59:316-24.
161. Jacques P, Bostom AG, Williams RR. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation* 1996;93:7-9.
162. Günay Ş, Savran C, Aksoy UM, Maner F, Turgay A, Yargıç İ. Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeğinin (Adult ADD/ ADHD DSM IVBased Diagnostic Screening and Rating Scale) Dilsel Eşdeğerlilik, Geçerlik Güvenirlik ve Norm Çalışması Türkiye'de Psikiyatri 2006; 8: 98-107.
163. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 2004; 37:112– 9.
164. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004; 37: 277–85.
165. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005;38:1103-11.
166. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased Oxidative stres in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol* 2005;100:61-4.

167. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med.* 1991 Sep 30;91(3C):14S-22S.
168. Babior BM. Phagocytes and oxidative stress. *Am J Med.* 2000 Jul;109(1):33-44.
169. Jackson AL, Loeb LA. The contribution of endogenous sources of DNA damage to the multiple mutations in cancer. *Mutat Res.* 2001 Jun 2;477(1-2):7-21. Review.
170. Behrend L, Henderson G, Zwacka RM. Reactive oxygen species in oncogenic transformation. *Biochem Soc Trans.* 2003 Dec;31(Pt 6):1441-4.
171. Stanger O, Fowler B, Piertzik K, et al. Homocysteine, folate and vitamin B12 in neuropsychiatric diseases: review and treatment recommendations. *Expert Rev Neurother.* 2009;9(9):1393-1412.
172. McCully KS. Chemical pathology of homocysteine. IV. Excitotoxicity, oxidative stress, endothelial dysfunction, and inflammation. *Ann Clin Lab Sci.* 2009;39(3):219-32.
173. Beard RS Jr, Reynolds JJ, Bearden SE. Hyperhomocysteinemia increases permeability of the blood-brain barrier by NMDA receptor-dependent regulation of adherens and tight junctions. *Blood.* 2011;118(7):2007-14.
174. Osher Y, Sela B-A, Levine J, Belmaker RH. Elevated homocysteine levels in euthymic bipolar disorder patients showing functional deterioration. *Bipolar Disord* 2004; 6:82-6.
175. Dittman, S., Seemuller, F., Grunze, H.C., Schwarz, M.J., Zach, J., Fast, K., 2008. The impact of homocysteine levels on cognition in euthymic bipolar patients: a cross-sectional study. *Journal of Clinical Psychiatry* 69 (6), 899-906.

176. Dittmann, S., Seemuller, F., Schwarz, M.J., Kleidendienst, N., Stampfer, R., Zach, J., 2007. Association of cognitive deficits with elevated homocysteine levels in euthymic bipolar patients and its impact on psychosocial functioning: preliminary results. *Bipolar Disorders* 9, 63–70.
177. Neeman, G., Blanaru, M., Bloch, B., Kremer, I., Ermilov, M., Javitt, D.C., Heresco – Levy, U. Relation of plasma glycine, serine, and homocysteine levels to schizophrenia symptoms and medication type. *American Journal of Psychiatry*. 2005; 162 (9), 1738–40.
178. Diekman MJ, van der Put NM, Blom HJ. ve ark. Determinants of changes in plasma homocysteine in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Clin Endocrinol*. 2001; 54:197-204.
179. Demirbas B, Ozkaya M, Cakal E. ve ark. Plasma homocysteine levels in hyperthyroid patients. *Endocr J*. 2004; 51: 121-5.
180. Selhub J. Public health significance of elevated homocysteine. *Food Nutr Bull* 2008;29(Suppl 2):S116–25.
181. Flicker L, Vasikaran SD, Thomas J, Acres JM, Norman P, Jamrozik K et al. Efficacy of B vitamins in lowering homocysteine in older men: maximal effects for those with B12 deficiency and hyperhomocysteinemia. *Stroke* 2006; 37: 547–9.
182. VITATOPS Trial Study Group. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, doubleblind, parallel, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 855–65.
183. Almeida OP, Flicker L, Yeap BB, Alfonso H, McCaul K, Hankey GJ. Aspirin decreases the risk of depression in older men with high plasma homocysteine. *Transl Psychiatry*. 2012 Aug 14;2:e151. doi: 10.1038/tp.2012.79.

184. Ersoy MA, Selek S, Celik H, Erel O, Kaya MC, Savas HA, et al. Role of oxidative and antioxidative parameters in etiopathogenesis and prognosis of panic disorder. *International Journal of Neuroscience* 2008;118(7):1025e37. doi:10.1080/00207450701769026.
185. Selek S, Bulut M, Ocak AR, Kalenderoğlu A, Savaş HA. Evaluation of total oxidative status in adult attention deficit hyperactivity disorder and its diagnostic implications. *J Psychiatr Res.* 2012 Apr;46(4):451-5. doi: 10.1016/j.jpsychires.2011.12.007. Epub 2012 Jan 17.
186. Viggiano D, Vallone D, Sadile A. Dysfunctions in dopamine systems and ADHD: evidence from animals and modeling. *Neural Plast.* 2004;11(1-2):97-114. Review.