



**T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU  
OLAN ÇOCUKLARDA ESER ELEMENT DÜZEYLERİ VE ESER  
ELEMENTLERİN THIOL/DİSÜLFİD DENGESİ ÜZERİNE  
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Dilek BİNGÖL AYDIN**

**KASIM-2016**

**T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU  
OLAN ÇOCUKLARDA ESER ELEMENT DÜZEYLERİ VE ESER  
ELEMENTLERİN THIOL/DİSÜLFİD DENGESİ ÜZERİNE  
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Dilek BİNGÖL AYDIN**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Öner ÖZDEMİR**

**Yrd. Doç. Dr. Bahri ELMAS**

**KASIM-2016**



## BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 01/03/2016-33 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih: 19/11/2016

Dilek BİNGÖL AYDIN

Adı-Soyadı

İmza

## TEŐEKKÖR ve İTHAF

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında uzmanlık eğitim sürem içinde bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım tez hocalarım sayın Prof. Dr. Öner Özdemir ve Yrd. Doc. Dr. Bahri Elmas'a, duraksadığım zamanlarda bana yol gösteren sevgili hocam Prof. Dr. Ő. Pınar İşęüven'e, tez sürecimde tanışma şansımı bulduğum benim için hem bir meslektaş hem de abi olan Çocuk Psikiyatristi Yrd. Doc. Dr. Serhat Nasıroğlu'na, kliniğimiz saygıdeğer hocalarına, uzmanlarına, asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire, sekreter ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Hem tez hem de tüm asistanlık sürecimde yanımda olduğunu hissettiren, "Hüzün ve Tesadüf" ile hayatıma giren, sırtımı her daim yaslayabildiğim, sevgi ve desteğini eksik etmeyen sevgili eşim ve yaşam ışığım sevgili oğluma, beni bu günlere getiren her sıkıntıda koşuşturan sevgili anne ve babama, tüm aileme ve ailem gibi olan dostlarıma teşekkür ederim.

Saygılarımla

**Araş. Gör. Dr. Dilek B. AYDIN**

## İÇİNDEKİLER

ONAY	
BEYAN	I
TEŞEKKÜR	II
KISALTMA VE SİMGELER	IV
ŞEKİLLER	V
TABLolar	VI
TÜRKÇE ÖZET	VIII
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Dikkat Eksikliği Ve Hiperaktivite Bozukluğu Tarihçesi	5
2.2. DSM-V DEHB Tanı Kriterleri	7
2.3. Epidemiyoloji	10
2.4. Etyopatogenez	12
2.4.1. Genetik	13
2.4.2. Perinatal ve Çevresel Etkenler	14
2.4.2.1. Preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı	15
2.4.2.2. Gebelikte ilaç kullanımı	15
2.4.2.3. Yenidoğan Sarılığı	16
2.4.2.4. Gebelikte sigara, alkol ve madde kullanımı	16
2.4.2.5. Anne sütü ve DEHB	16
2.4.3. Eser Elementler ve DEHB	17
2.4.3.1. Toksik Eser Elementler Olan Ağır Metaller: Kurşun, Civa, Kadmiyum	20
2.4.4. Oksidan/Antioksidan, Thiol/Disülfid Dengesi ve DEHB	21
2.4.5. Sosyal Etkenler	24
2.5. Tedavi	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	
3.1. Çalışmaya Alınacak Hastaların Belirlenmesi	26

3.2. Kontrol Grubunun Belirlenmesi.....	26
3.3. Dikkat Eksikliği Ve Hiperaktivite Tanısının Konulması.....	27
3.3.1. Conners Aile Derecelendirme Ölçeği (Cadö).....	27
3.3.2. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (Cödö).....	28
3.3.3. Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği-Gözden Geçirilmiş Formu...29	
3.3.4. Bender Gestalt Görsel-Motor Algılama Testi (BGGGA).....	29
3.4. Hastaların Sosyodemografik Özelliklerinin Belirlenmesi.....	28
3.5. Kanda Toksik Eser Element Olan Ağır Metal Tayini.....	30
3.5.1. Numunelerin Toplanması.....	30
3.5.2. Ağır Metal Tayini.....	30
3.5.3. Doğrulama Metodu.....	31
3.6. Serumda Esansiyel Eser Element Tayini.....	31
3.7. Serumda Thiol/Disülfid Dengesi Ölçümü.....	31
3.8. İstatiksel Analiz Yöntemleri.....	31
<b>4. BULGULAR</b>	
4.1. Sosyodemografik Bulgular.....	32
4.2. Ebeveynlerin Sigara Kullanımı.....	37
4.3. Ağır Metal Maruziyeti ile İlişkili Bulgular.....	38
4.4. Esansiyel Eser Elementler; Çinko, Demir, Kalsiyum, Fosfor, Magnezyum Düzeyleri.....	39
4.5. Serum Thiol/Disülfid Dengesi İle İlgili Parametreler.....	41
4.6. Toksik Eser Elementler Olan Ağır Metaller; Kan Kurşun, Civa Ve Kadmiyum Düzeyleri .....	42
<b>5.TARTIŞMA VE SONUÇ</b>	
5.1. Sosyodemografik Verilerin Değerlendirilmesi.....	47
5.2. Ebeveynlerin Sigara Kullanımı.....	48
5.3. Beslenme, Su Kaynağı, Endüstriyel Bölgeye Yakınlık.....	49
5.4. Esansiyel Eser Elementler; Çinko, Demir, Kalsiyum, Fosfor, Magnezyum Düzeyleri.....	50
5.5. Serum Thiol/Disülfid Dengesi İle İlgili Parametreler .....	50
5.6. Toksik Eser Elementler Olan Ağır Metaller; Kan Kurşun, Civa Ve Kadmiyum Düzeyleri.....	52

KAYNAKLAR.....	56
EKLER.....	72
EK 1. DEHB olan katılımcıların bilgileri	
EK 2. Olgu Rapor Formu	
EK 3. Özgeçmiş	





## KISALTMALAR

**AAP:** Amerikan Pediatri Akademisi

**As:** Arsenik

**ATSDR:** Agency for Toxic Substances and Disease Registry

**BGGA:** Bender Gestalt Görsel Motor Algı Testi

**Ca:** Kalsiyum

**CADÖ:** Conners Aile Değerlendirme Ölçeği

**CBCL:** Child Behavior Checklist, Çocuk ve Gençler İçin Davranış Değerlendirme Ölçeği

**Cd:** Kadmiyum

**CDC:** Centers for Disease Control and Prevention

**CÖDÖ:** Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği

**Cu:** Bakır

**DDT:** Diklorodifeniltrikloroetan

**DEHB :** Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

**DSM :** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

**EKG:** Elektrokardiyogram

**Fe:** Demir

**Hg:** Civa

**ICD :**International Classification of Diseases

**KSADS-PL:**The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children Present and Lifetime Version

**MDA:** Malonildialdehid

**Mg:** Magnezyum

**Mn:** Mangan

**MRI :** Manyetik Rezonans Görüntüleme

**NO:** Nitrik Oksit

**P:** Fosfor

**Pb:** Kurşun

**PCB:** Poliklorofenoller

**SGA:** Small for Gestational Age

**SOD:** Süper oksit dismutaz

**SSS:** Santral Sinir Sistemi

**TOS:** Total Oksidan Kapasitesi

**WISC-R:** Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği ve Gözden Geçirilmiş Formu

**8-oksD:** 8-Oksideoksiguanozin

**Zn:** Çinko



## TABLO LİSTESİ

- Tablo 1. Tüm örnekleme yaş, kilo, boy ve ebeveyn yaşlarının dağılımı
- Tablo 2. Tüm örneklemin gelir dağılımı
- Tablo 3. Tüm örnekleme ebeveynlerin eğitim durumu dağılımları
- Tablo 4. Anne mesleklerinin dağılımları
- Tablo 5. Baba mesleklerinin listesi
- Tablo 6. Hasta ve kontrol gurubunun sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması.
- Tablo 7. DEHB ve kontrol gurubunun gelir düzeyi açısından karşılaştırılması
- Tablo 8. DEHB ve Kontrol gurubunun baba eğitim düzeylerinin karşılaştırılması
- Tablo 9. Annelerin gebelikte sigara kullanımını ve DEHB
- Tablo 10. DEHB ve Kontrol gurubunda kan demir, çinko, kalsiyum, fosfor, magnezyum düzeylerinin karşılaştırılması
- Tablo 11. DEHB ve Kontrol gurubunda tiol düzeyleri ve oranlarının karşılaştırılması
- Tablo 12. DEHB ve Kontrol gurubunda kan ağır metal düzeylerinin karşılaştırılması
- Tablo 13. DEHB ile civa ve kadmiyum düzeylerinin ilişkisi
- Tablo 14. DEHB olanlarda tiol düzeyleri ile metal düzeylerinin ilişkisi
- Tablo 15. DEHB olanlarda çinko düzeyleri ile kan civa düzeylerinin ilişkisi

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Thiol-disülfid Dönüşümü

Şekil 2. DEHB olan ve olmayanların annelerinin gebelikte sigara içme durumları.

Şekil 3. DEHB ve Kontrol gurubunda nativ thiol ve total thiol düzeylerinin karşılaştırılması.

Şekil 4. DEHB ve Kontrol gurubunda kan kurşun, civa ve kadmiyum düzeylerinin karşılaştırılması



## ÖZET

### Giriş

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunun (DEHB) etyolojisi multifaktöriyeldir. Bazı eser element seviyeleri ve oksidan-antioksidan dengesinin bozulması gibi faktörler tartışılan nedenler arasındadır.

### Amaç

Araştırmamızın amacı DEHB olan çocuklarda eser element düzeyleri ve eser elementlerin tiol/disülfid düzeyleri üzerine etkilerinin araştırılmasıdır.

### Gereç-Yöntem

6-18 yaş arası DEHB tanısı koyulan 35 hasta ve yaş ve cinsiyet olarak hasta gurubuna benzer 31 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Hastalarda toksik eser elementlerden kurşun (Pb), civa (Hg) ve kadmiyum (Cd) kan düzeyleri, esansiyel eser elementlerden ise kalsiyum (Ca), magnezyum (Mg), fosfor (P), demir (Fe), çinko (Zn) serum düzeyleri ölçüldü. Ayrıca serumda nativ, total tiol düzeyleri ve disülfid düzeyleri ile bunların oranları değerlendirildi.

### Bulgular

Çalışmaya dahil olan 66 çocuktan, 9'u kız, 57'si erkekti. Yaş aralığı 6-17 yaş (ortalama:10,8±2,8) arasında değişmekteydi. DEHB olanların annelerinin sigara içme durumları kontrol gurubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti (p=0,030). DEHB'da native tiol düzeyleri ve total tiol düzeyleri kontrol gurubuna göre anlamlı olarak yüksekti (p<0,001). DEHB olanlarda Hg düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,002). Pb düzeylerinde fark saptanmazken Cd düzeyleri kontrol gurubunda daha yüksek saptandı (p<0,001). Hasta ve kontrol gurubunda Ca, P, Mg, Zn, Fe düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

### Sonuç

Gebelikte sigara kullanımı ve kan Hg düzeylerinde artış DEHB riskini arttırıyor olabilir. DEHB olanlarda oksidan düzeylerinde artışa yanıt olarak antioksidan düzeylerinde artış görülebilir.

### Anahtar Kelimeler

Ağır Metaller, Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu, Eser Elementler, Oksidan/Antioksidan Denge

## SUMMARY

### **Trace Element Levels And Investigations of Their Effects on Thiol/Disulphite Status In Children with Attention Deficit and Hyperactivity Disorder**

#### **Introduction**

Etiology of Attention Deficiency and Hyperactivity Disorder (ADHD) is multifactorial. Some trace element levels and oxidant/antioxidant imbalance are some of the controversial factors in etiology.

#### **Objectives**

This study aimed to evaluate the trace element levels and their effects on thiol/disulphite status in children with ADHD.

#### **Methods**

This study included a total of 35 children aged 6 to 18 years who were diagnosed with ADHD and age, sex similar 31 healthy children. Toxic trace elements; lead(Pb), mercury(Hg) and cadmium(Cd) levels and essential trace elements blood levels; calcium(Ca), magnesium(Mg), phosphorus(P), iron(Fe), zinc(Zn) serum levels were analyzed. Serum total thiol, native thiol, disulphite levels and their ratios were analysed.

#### **Results**

This study included 9 girls and 57 boys, total of 66 participants, mean age was  $10,8 \pm 2,8$  years. Smoking during pregnancy was significantly higher in ADHD group ( $p=0,030$ ). The native and total thiol levels of the patients with ADHD were significantly higher than the control group ( $p<0,001$ ). The Hg levels of the patients were significantly higher than the control group ( $p=0,002$ ). Pb levels were not different between ADHD and control groups while Cd levels were significantly higher in control group ( $p<0,001$ ). Ca, Mg, P, Fe and Zn levels were not different between ADHD and control groups.

#### **Conclusion**

Maternal smoking during pregnancy and increase in blood Hg levels might be risk factors for ADHD. In ADHD patients in response to oxidation, anti-oxidant levels might increase.

**Keywords:** Attention Deficiency and Hyperactivity Disorder, Heavy Metals, Oxidant/Antioxidant Status, Trace Elements



## GİRİŞ ve AMAÇ

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) DSM-V kriterlerine göre işlevsellik ve gelişimi bozucu etkisi olan, dikkatsizlik ve/veya aşırı hareketlilik/dürtüsellik ile seyreden yaygın bir hastalıktır. DEHB'in dikkat eksikliği baskın tip, hiperaktivite baskın tip ve her ikisinin de görüldüğü birleşik tip olarak üç tipi vardır. Hastalık temelde çocukluk çağı hastalığı olmakla beraber erişkinlerde de görülmektedir. DEHB çocukluk çağının en sık görülen nörogelişimsel hastalığıdır ve yapılan araştırmalarda hastalığın prevalansı %2-18 arasında değişmektedir (Rowland et al., 2002, APA, 2013, Polanczyk et al., 2015, Rauh and Margolis, 2016). Geniş kapsamlı araştırmaların eksikliği nedeniyle Türkiye'deki sıklık tam olarak bilinmemektedir. Türkiye'de oranın elimizdeki verilerle yaklaşık olarak %8 olduğu düşünülmektedir (Ersan et al., 2004, Gul et al., 2010, Zorlu et al., 2015, Ercan et al., 2015). Erkeklerde kızlardan 3 ila 9 kat daha sık görülür (Cantwell, 1996, APA, 1994). Hastalığın prevalansının yüksek olması DEHB'nu önemli bir toplumsal sağlık sıkıntısı haline getirmektedir.

Hastalığın etyopatogenezi henüz tam olarak ortaya konmamıştır ve bu konuda bilimsel çalışmalar devam etmektedir. DEHB'nin neden bazı çocuklarda daha sık görüldüğü ile ilgili farklı teoriler ortaya konmakla beraber hastalığın oluşumu oldukça karmaşıktır. Yapılan araştırmalarda hastalığın oluşumunda çeşitli genetik, çevresel ve sosyal faktörler sorumlu tutulmaktadır (Rowland et al., 2002, Steinhausen, 2009, Russell et al., 2014a). Genetik faktörlerin hastalığın oluşmasında ne kadar etkili olduğu tartışmalıdır. Son yıllarda yapılan tüm genom taramalarında 16. kromozomda hastalığa neden olabileceği düşünülen bir lokus bulunmuştur (Zhou et al., 2008). Bununla beraber bazı dopamin, serotonin, nöradrenalin, nörotransmisyon ve nöronal plastisite ile ilgili çeşitli gen lokusları hastalık ile ilişkili bulunmuştur (Lawson et al., 2003, Cornish et al., 2005, Acosta, 2007, Thapar and Stergiakouli, 2008). Dikkat eksikliği ve hiperaktivitenin %60-80 genetik olduğu düşünülmektedir. Yapılan araştırmalarda DEHB olan hastaların kardeş ve çocuklarında risk artmıştır (Freitag et al., 2010).



Yapılan birçok nörogörüntüleme DEHB olan hastaların beyinde frontostriyal yolakta ve bazı katekolaminerjik sinyal yollarında fonksiyon bozukluğu olduğu gösterilmiştir (Vaidya and Stollstorff, 2008). Yine görüntüleme yöntemleri üzerinden yapılan araştırmalarda serebellum, parietal lob, bazal ganglion ve prefrontal kortekste nörokimyasal değişiklikler gösterilmiştir. Literatürde hastalığın nedenleri ile ilgili çoğunlukla genetik ve görüntüleme çalışmaları yapılmıştır. Hastalıkta görülen biyokimyasal değişiklikler üzerine sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır.

Bazı toksik eser elementlere yani ağır metallere maruziyet biyokimyasal değişiklikleri etkileyen önemli faktörlerden birisidir. Ağır metallere maruziyetin vücutta birçok sistem üzerine toksik etkisi bulunmaktadır. Vücutta biriken ağır metallerin toksik etki gösterdiği majör sistemlerden birisi de santral sinir sistemidir. Birçok metalin nörotoksisite ile nöropsikiyatrik hastalıklara neden olduğu ve çocuklarda IQ skorlarında düşmeye neden olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan araştırmalarda civa, kurşun, kadmiyum, krom, nikel, mangan ve arsenik santral sinir sistemi üzerine etkisi kanıtlanan metallere bazılarıdır (Wright et al., 2006, Wasserman et al., 2011, Ciesielski et al., 2012, Boucher et al., 2012, Arroyo and Fernandez, 2013, Liu et al., 2014). Bunun yanında kanda yüksek ağır metal düzeyinin düşük algılama, sorgulama ve hafıza ile kuvvetli ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur (Wasserman et al., 2015). Ağır metal düzeylerinin yüksekliği ile nöropsikiyatrik hastalıkların gelişimindeki artışın yanı sıra çinko ve magnezyum gibi bazı eser elementlerin düşüklüğü ile DEHB gelişimi arasında negatif korelasyon bulunduğu da bildirilmektedir (Mahmoud et al., 2011). Araştırmaların çoğunda bir veya iki ağır metalin nöropsikiyatrik hastalıklar üzerine etkileri çalışılmış olup birden çok ağır metalin birlikte çalışıldığı az sayıda araştırma vardır. Çalışmalarda genellikle içme suyu, kan, idrar ve saç örneklerinde ağır metal ölçümleri yapılmıştır. Araştırmaların bazılarında ise prenatal maruziyetin değerlendirilmesi için umbilikal kort kanından da ölçümler yapılmıştır (Lin et al., 2013, Ode et al., 2015). Erişkinlerde yapılan benzer çalışmalar mevcut olmakla beraber çocukların toksik maddelere karşı daha hassas olduğu bilinmektedir (Dobbing, 1971, Leith Sly and Carpenter, 2012). Toksik maddelerin çocuklarda kan beyin bariyerini daha kolay geçerek santral sinir sistemini etkilediği düşünülmektedir. Ağır metallerin kanıtlanan etkilerinden birisi de davranışsal bozukluklara yol açmasıdır. Prenatal ve erken

çocukluk döneminde civa maruziyetinin otizm ve DEHB gelişimi üzerine orta düzeyde etkili olduğu yapılan bir meta analizde bildirilmiştir (Yoshimasu et al., 2014).

Ağır metallere maruziyetin nasıl bir mekanizma ile santral sinir sistemi üzerine etkili olduğuna dair farklı teoriler vardır. Kurşun, kadmiyum, civa, mangan ve kalayın kimyasal sinaptik transmisyonu bozarak hem periferal hem de santral sinir sisteminde nöral iletimi bozduğu kanıtlanan teorilerden birisidir (Boucher et al., 2012). Kurşunun dopaminerjik, kolinerjik ve glutaminerjik iletim yolağına zarar verdiği bilinmektedir (Cory-Slechta, 1995). DEHB'nun patofizyolojisinde suçlanan bir iletim yolağı olan dopaminerjik yolaktaki bozukluk, kurşunun hastalığın gelişiminde etkili olduğunu düşündürmektedir. Diğer bir araştırmada kurşun, mangan ve kadmiyumun kalmoduline affinitesinin yüksek olduğu ve kalmodulini aktive ederek kalsiyum dengesini ve kognitif fonksiyonları bozduğu gösterilmiştir. Civa maruziyetinin vücuttaki çinko düzeylerini düşürerek oksidatif stresi arttırdığı ve çinkonun santral sinir sistemi üzerindeki koruyucu etkisini ortadan kaldırarak otizm gibi davranışsal bozukluklara neden olduğu bildirilmektedir (Dufault et al., 2009). Civa maruziyeti direkt elektronik atıklara ve çevresel kirliliğe bağlı olabileceği gibi az miktarda civa içeren balık veya hazır gıdalardaki yüksek fruktozlu mısır şurupları da kümülatif olarak vücutta civa birikimine neden olabilir (Dufault et al., 2009). Civa dışında diğer ağır metallerin de oksidatif stres ile santral sinir sistemi üzerinde etkili olabileceği muhtemeldir. Ancak konu ile ilgili oldukça az sayıda çalışma bulunmaktadır. Oksidan düzeylerinin artışı ve antioksidan düzeylerinin azalması birçok psikiyatrik hastalığın mekanizmasında suçlanmaktadır (Akyol et al., 2004, Ceylan et al., 2010). Yine başka bir araştırmada umbilikal kort kanında kurşun, kadmiyum, krom ve nikel düzeylerinin yanı sıra DNA oksidatif hasar belirteci olan plazma 8-hidroksideoksiguanozin düzeyleri karşılaştırılmış ve ağır metal düzeyi ile belirteç arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (Ni et al., 2014). Oksidan artışı ve buna karşın antioksidan sistemin yetersiz kalması sonucu hücresel düzeyde hasar olduğu, aynı zamanda oksidan maddelerin membrana bağlı proteinlere bağlanarak enzim ve nörotransmitter reseptör fonksiyonlarını bozduğu düşünülmektedir. Thioller yüksek redüktan kapasitesi olan, reversible ve irreversible modifikasyonlara yatkın moleküllerdir. Thiol/disülfid dengesi antioksidan koruma, detoksifikasyon,

sinyal transdüksiyon, enzimatik aktivitenin regülasyonu, apoptoz ve hücrel sinyal iletiminde önemli bir role sahip olduğu için bu dengedeki değişikler önemlidir (Erel and Neselioglu, 2014). DEHB olan çocuk ve erişkinlerde thiol/disülfid dengesi dışındaki oksidan ve antioksidan parametre bozuklukları daha önce bazı çalışmalarda ortaya konmuştur (Selek et al., 2008, Spahis et al., 2008, Ceylan et al., 2012, Kul et al., 2015). Bir meta analizde DEHB patogenezinde oksidan/antioksidan dengenin tartışıldığı araştırmalar değerlendirilmiş ve sonuç olarak DEHB olan hastalarda antioksidan seviyesinin yükselmeyip oksidan düzeyinin artışı ile oksidan-antioksidan dengenin bozulduğu ve oksidatif hasarın ortaya çıktığı bildirilmiştir (Joseph et al., 2015). Oksidatif stres parametresi olan tioller ile yapılmış bildiğimiz kadarıyla dört araştırma vardır (Oztop et al., 2012, Alpak et al., 2014, Guney et al., 2015, Görmez et al., 2016). Ayrıca literatürde eser element seviyeleri ile thiol/disülfid dengesi arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Eser element düzeylerindeki değişikliklerin thiol/disülfid dengesini etkileyerek DEHB etyopatogenezinde rol alması muhtemeldir.

Çalışmamızda; DEHB olan çocuklarda eser element düzeyleri ve eser elementlerin oksidatif stres parametresi olan thiol/disülfid dengesi ile ilişkilerinin araştırılması ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TARİHÇESİ

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu son 200 yıldır literatürde çeşitli isimler ile tanımlanmıştır. İlk defa 1798’de Sir Alexander Crichton DEHB benzer bir mental sendrom tanımlamıştır. Crichton tüm Avrupa’yı dolaşarak psikiyatrik hastalıklar ile ilgili üç kitap yazmıştır. O zamana kadar yazılan en ayrıntılı kitaplar olan bu kitapların ikincisinde bir bölümde Dikkat Eksikliği Sorunları’nı tanımlamıştır. Burada kişinin doğuştan dikkat eksikliği olabileceği ya da kaza sonucu başlayabileceğinden bahsetmiştir. 200 yıl önce dahi Crichton hastalığın doğuştan başlaması halinde yaş ile azalacağı tespitinde bulunmuştur. Dikkati toplayamama ve dikkati sürdürmemenin yanı sıra Crichton tanımlamasında dış etkenlerden kolay etkilenen bir portre çizmiş yani dürtüsellikten de bahsetmiştir.

1844’de Alman bir psikiyatrist olan Heinrich Hoffmann, yazdığı “Fidgety Phil” adlı çocuk kitabında Phil adında yerinde duramayan hiperaktif, dikkat dağınıklığı olan ve sosyal problemleri olan bir çocuğu anlatmıştır. Hoffman sonrasında yazdığı hikâyelerde yine DEHB semptomlarını taşıyan çocukları anlatmıştır. Daha sonraları birçok bilim adamı bu hikayelerdeki çocukları DEHB olarak tanımlamıştır (Lange et al., 2010).

Bilimsel olarak 1902 Sir George Frederic Still, DEHB’nun başlangıç noktası olarak kabul edilmektedir (Still, 1902). Still altta yatan organik bir hastalığı olmayan 20 çocukta 9 farklı semptom ile temelde DEHB’nu tanımlamıştır. Bu semptomlar bütünü “Moral Control Defect” yani “Manevi Kontrol Bozukluğu” olarak adlandırılmıştır. Geniş epidemiyolojik araştırmaların yapılamadığı bu dönemlerde 20 hastadan 15’nin erkek olması ve bunun şimdiki verilerimizle uyumlu olması oldukça şaşırtıcıdır.

1908’de bazı yazarlar erken beyin hasarının davranışsal ve öğrenme bozukluğuna neden olduğunu düşünmüşler. 1917-1928 yılları arasında 20 milyon insanı etkileyen ensefalit epidemisinden sağ çıkan çocuklarda “Postensefalitik davranışsal sorunlar”

olarak tanımlanan kişilik değişikleri, duygusal dengesizlik, kognitif bozukluk, öğrenme bozukluğu, motor kontrol bozukluğu DEHB'na benzetilmiştir (Hohman, 1922).

1932'de yine Alman doktorlar Franz Kramer ve Hans Pollow süt çocuğu döneminin hiperkinetik hastalığını tanımlamışlardır (Gorin and Kramer, 1973). Bu araştırmada Kramer ve Pollow bu sendromun daha önce tanımlanan ensefalitik letarjiden ayrılması gerektiğini savunmuşlardır. Bu hastalıkta aşırı hareketliliğin yanı sıra bu çocukların zor görevlerde konsantrasyon sağlayamadıklarından bahsedilmiş ve dikkat eksikliğini de vurgulamışlardır. Yine semptomların genellikle 3 ila 4 yaşlarında başladığı, başlangıcın en geç 6 yaşa kadar uzadığından bahsetmişlerdir. DSM-4 kriterlerinde yaş sınırı 7 iken yeni kriterlere göre DSM-5'te yaş sınırı 12'ye çıkarılmıştır (APA, 1994).

1937'de Charles Bradley ilk kez hiperaktif çocuklar için psikostimulan tedaviyi bulmuştur, ardından 1944'de Leandro Panizzon metilfenidat bileşimini üretmiştir (Bradley, 1937, Morton and Stockton, 2000). Halen Metilfenidat DEHB tedavisinde ilk ve temel tedavi yöntemidir.

1960'larda "Minimal Beyin Hasarı" teorisi popüler hale gelmiştir. Anormal davranışları olan çocukların hepsinde beyin hasarı olduğu iddia edilmiştir (Herbert, 1964). Sonrasında hiperkinetik çocuklardaki minimal beyin hasarı teorisi popülaritesini kaybetmiş, her beyin hasarı olan çocukta hiperaktivite görülmediği ortaya konmuştur ve nihayet 1968'de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-2 (DSM-2) kriterlerinde dikkat eksikliği ve hiperaktivite tanımlanmıştır (APA, 1968).

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu, 200 yıl boyunca araştırılan ve hala da araştırılmaya devam eden oldukça fazla sayıda kişiyi ve ailelerini etkileyen global bir sorun olmaya devam etmektedir. 1968'den beri çeşitli sürelerde revize edilen DSM kriterleri en son 2013'te DSM-V ile sonlanmıştır. İlerleyen bölümde DSM-5 kriterlerinden bahsedilecektir. Görünen o ki yayınlanan DSM-5 kriterleri bu alanda yayınlanan son kriterler olmayacak ve önümüzdeki yıllar DEHB için bize yeni ufuklar açacaktır.

## 2.2. DSM-V DEHB TANI KRİTERLERİ

2013'te Amerikan Psikiyatri Akademisinin son DSM-V kriterlerinde dikkat eksikliği ve hiperaktivite tanı ölçütleri aşağıda sunulmuştur (Köroğlu, 2013):

**A.** Aşağıdakilerden (1) ve/veya (2) ile belirlenen, işlevselliği ya da gelişimi bozan sürekli dikkatsizlik ve/veya aşırı hareketlilik-dürtüsellik davranışı:

**1- Dikkatsizlik:** Aşağıdaki dikkatsizlik belirtilerinden altısı (ya da daha fazlası) gelişimsel düzey ile uyumsuz derecede en az altı ay sürmüştür ve toplumsal ve eğitsel/mesleki etkinlikleri doğrudan olumsuz etkiler:

**Not:** Belirtiler sadece karşı gelme davranışları, karşı olma, düşmanlık ya da görevleri/yönergeleri anlayamamadan kaynaklanmamaktadır. Geç ergenliktekiler ve erişkinler (17 yaş ve üstü) için az beş belirti gereklidir.

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

(b) Çoğu zaman üzerine aldığı görevlerde ya da oynadığı oyunlarda dikkati sürdürmekte zorluk yaşar (örn. Ders dinlerken, konuşma ya da uzun bir okuma sırasında odaklanmasını sürdürmekte güçlük çeker).

(c) Doğrudan kendisine konuşulduğunda çoğu zaman dinlemiyormuş gibi görünür (örn. Bir dikkat dağıtıcı uyarı olmasa bile aklı başka bir yerde gibi görünür).

(d) Çoğu zaman yönergeleri izleyemez ve okulda verilen görevleri, sıradan günlük işleri ya da iş yerindeki görevlerini tamamlayamaz (örn. Göreve başlar ama hızla odağını kaybeder ve işini erteler).

(e) Üzerine aldığı görevleri ve etkinlikleri düzenlemede çoğu zaman zorluk çeker (örn. sıralı görevleri yönetmekte ve eşyalarını ya da malzemelerini düzenli tutmakta zorluk yaşar; dağınık, düzensiz çalışır; zaman yönetimi kötüdür; zaman sınırlamalarına uyamaz).

(f) Sürekli anlıksal çaba gerektiren görevlerden çoğu zaman kaçınır, bunları sevmez ya da bu tür işlere girmek istemez (örn. Okulda verilen görevler ya da ödevler; geç ergenliktekiler ve erişkinler için rapor hazırlamak, form doldurmak, uzun yazıları gözden geçirmek).

(g) Görevler ya da etkinlikler için gerekli olan şeyleri çoğu zaman kaybeder (örn. Okul malzemeleri, kalemler, kitaplar, araç gereçler, cüzdanlar, anahtarlar, evraklar, gözlükler, cep telefonları).

(h) Dikkati dış uyaranlarla çoğu zaman kolaylıkla dağılır (geç ergenliktekiler ve erişkinler için ilgisiz düşünceler içerebilir).

(i) Günlük etkinliklerinde çoğu zaman unuttandır (örn. Sıradan günlük işleri yapma, getir götür işleri yapma; geç ergenliktekiler ve erişkinler için telefon aramalarına geri dönme, faturaları ödeme, randevulara uyma).

**(2).** Aşırı hareketlilik ve dürtüsellik: Aşağıdaki belirtilerden (ya da daha fazlası) gelişimsel düzeyle uyumsuz derecede olarak en az 6 ay sürmüştür ve toplumsal ve eğitsel/mesleki etkinlikleri doğrudan olumsuz etkiler. Not: Belirtiler sadece karşı gelme davranışları, karşı olma, düşmanlık ya da görevleri/yönergeleri anlayamamadan kaynaklanmamaktadır. Geç ergenliktekiler ve erişkinler (17 yaş ve üstü) için en az beş belirti gereklidir.

(a) Çoğu zaman kıpır kıpırdır, ellerini ve ayaklarını vurur ya da oturduğu yerde kıvrılır.

(b) Oturması beklenen durumlarda çoğu zaman oturduğu yerden kalkar (örn. Sınıfta, ofiste ya da işyerinde ya da yerinde durması gereken diğer durumlarda yerinden kalkar).

(c) Çoğu zaman uygun olmayan durumlarda ortalıkta koşturur ya da tırmanır (ergenlerde ya da erişkinlerde öznel huzursuzluk duyguları olması yeterlidir).

(d) Oyun oynamak ya da zaman geçirme etkinliklerine sessiz bir biçimde katılmakta çoğu zaman zorluk çeker.

(e) Çoğu zaman hareket halindedir ya da bir motor takmış gibi davranır (örn. Restoranlar, toplantılar gibi yerlerde uzun bir süre sessiz sakin duramaz ya da böyle

durmaktan rahatsız olur; başkalarının yerinde duramayan ya da izlemekte güçlük çekilen kişiler olarak tanımlanırlar).

(f) Çoğu zaman çok konuşur.

(g) Çoğu zaman sorulan soru tamamlanmadan önce cevap verir (örn insanların sözlerini tamamlar ya da konuşma sırasında sırasını bekleyemez).

(h) Çoğu zaman sırasını bekleme güçlüğü vardır (örn. kuyrukta beklerken).

(i) Çoğu zaman başkalarının sözünü keser ya da araya girer

(örn. başkalarının konuşmalarına oyunlarına ya da etkinliklerine burnunu sokar; sormadan ya da izin lamadan başka insanların eşyalarını kullanmaya başlayabilir; ergen ve erişkinler başkalarının işlerine karışır ya da yönetmek ister).

**B.** Aşırı dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellik belirtilerinin birçoğu 12 yaşından önce görülür.

**C.** Dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellik belirtilerinin birçoğu iki ya da daha fazla ortamda (örn. Evde, okulda ya da işte; arkadaşlarla ya da akrabalarla; diğer etkinliklerde) kendini gösterir.

**D.** Bu belirtilerin toplumsal, okul ya da işle ilgili işlevselliği bozduğuna ya da işlevselliğin niteliğine düşürdüğüne ilişkin açık kanıtlar vardır.

**B.** Bu belirtiler yalnızca şizofreni ya da diğer bir psikotik bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir ruhsal bozuklukla (örn. Duygu durum bozukluğu, kaygı bozukluğu, çözülme bozukluğu, kişilik bozukluğu, madde esirliği veya yoksunluğu) daha iyi açıklanamaz.

### **Olup olmadığını belirtiniz:**

**Birleşik Görünüm:** Son altı ay için hem dikkatsizlik hem de aşırı hareketlilik/dürtüsellik tanı ölçütleri karşılanmıştır. Kriterlerin üçü de aynı zamanda vardır.

**Dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm:** Son altı ay için dikkatsizlik tanı ölçütleri karşılanmış ancak aşırı hareketlilik/dürtüsellik tanı ölçütleri karşılanmamıştır.



**Aşırı hareketlilik/dürtüsellüğün baskın olduğu görünüm:** Son altı ay boyunca aşırı hareketlilik/dürtüsellik tanı ölçütleri karşılanmış ancak dikkatsizlik tanı ölçütleri karşılanmamıştır.

**Varsa belirtiniz:**

**Tam olmayan yatışma gösteren:** Önceden tüm tanı ölçütlerini karşılıyorken son altı ayda daha az karşılamakta ve belirtilen halen toplumsal, eğitsel ya da mesleki işlevsellikte bozulmaya yol açmaktadır.

**Şimdiki ağırlık düzeyini belirtiniz:**

**Hafif:** Belirtiler tanı için gerekenden az sayıdadır ve toplumsal ya da mesleki işlevsellikte ancak hafif bozulmalara yol açar.

**Orta:** Belirtiler ya da işlevsellikte bozulma “hafif” ile “ağır” arasında yer alır.

**Ağır:** Tanı koymak için gerekenden çok daha fazla sayıda belirti vardır ya da belirtilerin bir kısmı ağırdır veya belirtiler toplumsal ya da mesleki işlevsellikte belirgin bozulmaya yol açmaktadır.

### 2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Çocukluk çağında sanılanın aksine psikiyatrik problemler oldukça yaygındır. Dünyanın her yanından 27 ülkede yapılan araştırmaların toplandığı bir meta analizde çocuk ve adolesanların %13,4’ünde mental bir hastalık olduğu düşünülmektedir (Polanczyk et al., 2015). Bu mental hastalıklardan DEHB’nin 63 milyon çocuğu etkilediği tahmin edilmektedir. DEHB çocukluk çağının en sık görülen nörogelişimsel hastalığıdır ve yapılan araştırmalarda hastalığın prevalansı %2-18 arasında değişmektedir (Rowland et al., 2002, APA, 2013, Polanczyk et al., 2015, Rauh and Margolis, 2016). Yapılan araştırmalarda hastalığın tanısı belli bir laboratuvar testi ya da standardize bir teste göre yapılmadığı için oranlar oldukça değişik bulunmuştur. Şu an hastalığın tanısı DSM-V kriterlerine göre koyulsa da kriterlerde ulaşılmak istenen bilgiler ebeveyn, bakım veren, çocuk ve öğretmenden alındığı için testlerin sensitivite ve spesifitesini tam olarak bilememekteyiz. DSM-IV hastalığın prevalansının %3 ila 5 arasında olduğunu öngörmekteydi (APA, 1994).

Muhtemelen Çocuk ve Gençler İçin Davranış Değerlendirme Ölçeği (Child Behavior Checklist (CBCL) ve Conners aile ve öğretmen formlarının kullanılması bu oranları düşürmektedir, sadece DSM-IV'e göre yapılan tahminler bu oranları %11 ila 16'lara çıkarmaktadır (Rowland et al., 2002). İngiltere'de yapılan milenyum kohortunda DEHB prevalansı %1,5 bulunmuştur (Russell et al., 2014b). Bu düşük oranları önceki literatür ile karşılaştıran araştırmacı DEHB'nun İngiltere'de Amerika'ya göre daha az görüldüğünü ve Amerika'da hastalık için tanı eşiğinin daha düşük olduğunu öne sürmüştür.

Türkiye'de hastalığın prevalansı geniş kapsamlı araştırmaların olmaması nedeniyle tam olarak bilinmemektedir. Yakın zamanda yapılan bir araştırmada 6-14 yaş arası 417 çocuk incelendiğinde %21,8 gibi yüksek bir oran saptanmıştır (Ercan et al., 2015). Bu araştırmada oldukça yüksek oranların çıkması kafa karıştırıcı olsa da araştırmanın küçük bir örnekleme yapılmış olması güvenilirliğini azaltmaktadır. Yine 2015 yılında yapılan bir Türk araştırmasında 1508 çocukta DEHB %8 oranında bulunmuştur (Zorlu et al., 2015). Trabzon'da yapılan bir araştırmada okul çağı çocuklarında DEHB oranı %8,6 bulunmuştur (Gul et al., 2010). 1425 çocuğun tarandığı Sivas çalışmasında oran %8,1 bulunmuştur (Ersan et al., 2004). Bu araştırmalardan yola çıkarak Türkiye'de DEHB sıklığının dünyadan farklı olmadığını ortalama %8 civarında olduğu söylenebilir. Türkiye İstatistik Kurumunun 2012 verilerine göre ülkemizde 5-18 yaş arası 16,497,210 çocuk vardır, bunların %8'i 1,319,776 çocuğun DEHB'dan muzdarip olduğunu düşünürsek ülkemiz için DEHB'nun ne kadar ciddi bir sağlık problemi olduğunu ortaya koyabiliriz (<http://www.tuik.gov.tr> Erişim tarihi: 02.Mayıs 2016).

Hastalık çocukluk çağı hastalığı olmakla beraber Erişkin DEHB da artık yaygın bir şekilde kabul görmektedir. Hastalığın yaş ilerledikçe oranlarının düştüğü fakat erişkin hayatta kalıcı olabildiği bilinen bir gerçektir. 2006'da yapılan bir meta analiz takip araştırmasında hastaların 25 yaşına geldiğinde %15'nin persistans gösterdiği ortaya koyulmuştur (Faraone et al., 2006). Bu araştırmaların çoğunda önceki DSM kriterlerine göre tüm kriterleri karşılayanlar DEHB sayılmış. Buradan yola çıkarak erişkin DEHB'nun tahmin edilenden daha sık görüldüğünü düşünmekteyiz.

Cinsiyet faktörünü ele alırsak hastalığın erkeklerde kızlardan daha sık görüldüğü birçok araştırmada gösterilmiştir. 1989'da yapılan geniş kapsamlı araştırmada bu oran 3:1 dir (Szatmari et al., 1989). Yine sonraki yıllarda klinik verilere dayanarak bu oranın 9 kat olduğu düşünülmüştür (APA, 1994). Fakat son zamanlarda yapılan araştırmalar 3 ve 4 kat üzerinde yoğunlaşmıştır (Cantwell, 1996). Cinsiyet üzerine yeni araştırmalar yapılmış, erkek ve kız çocuklar semptomatoloji açısından da değerlendirilmiştir. 2000'li yılların başında yapılan geniş kapsamlı bir meta analizde kız DEHB'lerde erkeklere göre daha az hiperaktivite, dürtüsellik ve dikkat dağınıklığı görüldüğü fakat daha fazla entellektüel bozukluk ve içsel sorunlar görüldüğü ortaya konmuştur (Gershon, 2002).

Dünya'nın birçok yerinde yapılan araştırmada DEHB ile düşük sosyoekonomik durum arasında bağlantı kurulmuştur. 2014'te yapılan büyük bir kohortta hastaların düşük gelir düzeyi, ev durumları, tek ebeveyn, küçük anne yaşı, sosyoekonomik skorlarında düşüklük ile DEHB arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (Russell et al., 2014a, Russell et al., 2014b). Yine yakın zamanda yapılan bir sistematik derlemede sosyoekonomik olarak dezavantajlı şartlarda yaşayan çocukların diğer çocuklara göre 2 ila 3 kat mental hastalıklara daha yatkın olduklarını ortaya koyulmuştur (Reiss, 2013).

#### **2.4. ETYOPATOGENEZ**

Hastalığın etiyojisi henüz tam olarak ortaya konmamıştır. Hastalık ilk tanımlandığından bu yana 200 yıldır neden bazı çocuklarda DEHB görülüp diğerlerinde görülmediği üzerine çalışmalar devam etmektedir. Etiyoloji kesin olarak ortaya konmasa da hastalığın multifaktöriyel olduğunu bilmekteyiz. Yapılan araştırmalarda hastalığın oluşumundan çeşitli genetik, çevresel ve sosyal faktörler sorumlu tutulmaktadır (Rowland et al., 2002, Steinhausen, 2009, Russell et al., 2014a). Etiyolojinin yanı sıra patogeneze de kesin olarak ortaya konmamış çeşitli nörogörüntüleme ve nörokimyasal yollar üzerinde çalışılmıştır. Şimdiye kadar bilimsel araştırmalar genetik, nörogörüntüleme ve tedavi üzerine yoğunlaşmakla beraber bizim araştırmamızda konu aldığımız etiyojide ağır metal ve patogeneze

oksidan parametrelerin çalışıldığı az sayıda çalışma vardır. Aşağıda genetik, perinatal- çevresel ve sosyal faktörler ayrı başlıklar altında tartışılacaktır.

#### **2.4.1. Genetik**

Hastalığın oluşumunda tek bir gen henüz tanımlanmamıştır. Fakat hastalığın ailesel olduğu 1900'lü yıllardan beri bilinmektedir (Pauls, 1991). DEHB olan bireylerin aile üyelerinde hastalığın sık görülmesi de bu görüşü desteklemektedir. DEHB'in multifaktöriyel olduğu kabul görmeye beraber yüzde kaç genlerin etkili olduğu halen tartışma konusudur. DEHB'in %60-80 oranında genetik olduğu düşünülmektedir, yapılan araştırmalarda DEHB olan hastaların kardeş ve çocuklarında risk artmıştır (Freitag et al., 2010). Başka bir çalışmada ikiz çocuklar incelendiğinde bu oran %76 bulunmuştur (Faraone et al., 2005). Yine yapılan bir araştırmada evlatlık verilen hastaların biyolojik ailelerine ve var olan ailelerine bakıldığında biyolojik ailelerinde DEHB sıklığı daha yüksek bulunmuştur (Sprich et al., 2000). DEHB olan bireylerin ebeveynlerinde ve kardeşlerinde DEHB riskinin 2 ila 8 kat artmaktadır (Faraone et al., 2000). Bu oranın geniş bir aralıkta olması şüphesiz çevresel faktörlerin hastalığın oluşumu üzerinde önemli bir etkisi olmasıdır.

Hastalık santral sinir sistemini etkilediği için bu alanda geniş çalışmalar yapılmış bazı dopamin, serotonin, nöradrenalin, nörotransmisyon ve nöronal plastisite ile ilgili çeşitli gen lokusları hastalık ile ilişkili bulunmuştur (Lawson et al., 2003, Cornish et al., 2005, Acosta, 2007, Thapar and Stergiakouli, 2008). İlerleyen başlıklarda da bahsedeceğimiz hastalığın etiolojisinden sorumlu tutulan dopaminerjik yolakta dopamin D4 reseptörünü (DRD4) kodlayan genler üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Bu araştırmaların incelendiği bir meta analizde hastaların DRD4 genin 7 allelinde istatistiksel olarak anlamlı bir tekrarlamaya tespit edilmiştir (Faraone et al., 2001). Birçok dopamin, tirozin, serotonin monoaminoksidaz, noradrenalin, triptofan, glutamat gibi yolları kodlayan genler üzerine çalışılmış bazıları ile ilgili istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Bunlar Dopamin D5 reseptörü, Dopamin Transporter, Dopamin Hidroksilaz, SNAP-25, HTR1B, Serotonin Transporter genleridir, bu genlerde çeşitli oranlarda DEHB için risk artışı tespit edilmiştir (Barr et al., 2001, Lowe et al., 2004, Faraone et al., 2005, Hawi et al.,

2002). Fakat bu çalışmalarda araştırılan yolaklar aynı zamanda diğer psikiyatrik hastalıkların mekanizmasında da etkili olduğu düşünülen lokuslar olduğu için sonuçlar tartışmaya açıktır.

2000'li yıllardan sonra gen teknolojilerinin gelişmesi ile hastalıklar için tüm gen sekans analizleri popüler hale gelmiştir. İlk kez 2002 yılında DEHB için yapılan tüm gen sekans analizinde 12. ve 16. kromozomda hastalığa neden olabileceği düşünülen lokuslar bulunmuştur (Fisher et al., 2002). Yine genetik çalışmaların incelendiği bir meta analizde 16. kromozomda hastalığa neden olabileceği düşünülen 64 Mb ve 83 Mb arası bir lokus bulunmuştur (Zhou et al., 2008).

DEHB'in gelişiminde genetik oldukça önemli bir yer kaplamaktadır. Fakat şimdiye kadar yapılan araştırmalarda tek bir gen tanımlanamamıştır. Şüphesiz farklı genlerin farklı bireylerde DEHB'e yatkınlık oluşturması muhtemeldir. Yaygın görülen ve global bir hastalık olan DEHB'in genetik etkenleri üzerine daha geniş çalışmaların yapılması gerekmektedir.

#### **2.4.2. Perinatal ve Çevresel Etkenler**

Fetal hayatta fetusun maruz kaldığı ilaçlar, sigara dumanı ve diğer çevresel etmenlerin çocuğun santral sinir sistemi üzerine etkisi vardır. Çevresel etkenler şüphesiz insan sağlığını her yönden etkileyen önemli faktörlerden biridir. Çevresel kimyasalların özellikle çocukların santral sinir sistemi üzerine daha fazla etkileri vardır. Nörogelişimsel hastalıkların insidansının giderek arttığı kabul gören bir gerçektir (Landrigan et al., 2012, Arroyo and Fernandez, 2013). Bunda genetik faktörlerin etkisi olsa da genetik faktörleri de etkileyen çevresel etmenlerin yeri belki de sandığımızdan daha fazla olabilir. Bunu buz dağının görünen kısmı gibi düşünebiliriz. Çevresel kimyasalların görebildiğimiz ve bilimsel olarak kanıtlayabildiğimiz etkileri dışında daha geniş bir mekanizmayı belki de kalıcı olarak bozduğu düşünülmektedir. Önceki bölümlerde belirttiğimiz gibi özellikle fetüs ve erken çocukluk döneminde beyin bu çevresel etkenlere karşı daha hassas durumdadır (Dobbing, 1971, Leith Sly and Carpenter, 2012). Gelişmekte olan beynin metabolik olarak enerji kullanımının fazla olması, bölünme hızının yüksek olması, yine toksik

maddelerin çocuklarda kan beyin bariyerini daha kolay geçmesi nedeniyle çocuklar kimyasal maddelere karşı daha hassastır. Yapılan insan ve hayvan çalışmalarında erişkine etkisiz veya minimum etki gösterecek miktarlarda kimyasala maruz bırakılan çocuklarda sonuçların yıkıcı ve çoğunlukla kalıcı olduğu gösterilmiştir (Rice and Barone, 2000). Bu çevresel etmenlerden bazıları da ağır metallerdir. İlerleyen paragraflarda öncelikli olarak DEHB için perinatal dönemde risk faktörü oluşturan etkenlerden bahsedilecektir.

**2.4.2.1 Preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı:** İlaçlar ve çevresel etkenler dışında perinatal dönemdeki risk faktörlerinden biri de preterm doğumdur. Yenidoğan ve obstetrik alanındaki yeni gelişmeler ve teknolojiler ile preterm doğumlarda daha yüksek oranda sağ kalım oranları elde edilmiştir. Fakat zamanından önce dünyaya gelen bu çocuklar ilerleyen süreçte birçok sağlık sıkıntısı ile savaşmak zorundadır. Bunlardan biri de psikiyatrik problemlerdir. 1950'lerden bu yana düşük doğum ağırlığı ve DEHB ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmıştır. Preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı DEHB için risk faktörü olarak kabul görmüştür fakat farklı araştırmalarda farklı oranlarda risk artışı tespit edilmiştir (Botting et al., 1997, Sucksdorff et al., 2015, Rabie et al., 2015, Johnson et al., 2016). Preterm doğumun DEHB riskini 2 ila 3 kat arttırdığı bildirilmektedir. Yeni yapılan bir kohort çalışmasında  $\leq 32$  hafta,  $\leq 1250$ gr doğan bebeklerde ilerleyen dönemde DEHB oranları %16 ila %19 bulunmuştur (Linsell et al., 2016).

**2.4.2.2 Gebelikte ilaç kullanımı:** Gebelikte birçok ilacın kullanımı fetusa zararlı olması nedeniyle sınırlandırılmıştır. Antienflamatuvar ilaçlar da özellikle fetal kardiyak etkilerinden dolayı kullanılması önerilmeyen ilaçlardandır. Asetaminofen bu dönemde en güvenli kabul edilen antipiretik ve antienflamatuvar ilaçtır. Güvenli olması nedeniyle de gebelikte oldukça sık kullanılmaktadır. Asetaminofenin çeşitli antienflamatuvar ve immünolojik mekanizmalarla fetus ve infantta nörogelişimsel hasara yol açtığı düşünülmektedir. Geniş bir gurubun incelendiği Danimarka Doğum kohortunda asetaminofen kullanan annelerin çocukları takip edildiğinde bu çocukların ICD (International Classification of Disease) kodlarında hiperkinetik bozukluk tanısının daha yüksek oranlarda olduğu bulunmuştur (Liew et al., 2015). Yine bir başka çalışmada SGA (small for gestational age) 871 infantın takibinde asetaminofen kullanan annelerin çocuklarında DEHB riskinin arttığı gösterilmiştir

(Thompson et al., 2014). Aynı çalışmada aspirin, antiasitler ve çeşitli antibiyotikler ile risk artışı tespit edilmemiştir.

**2.4.2.3 Yenidoğan Sarılığı:** 2015'te yayınlanan bir yazıda 100.000'e yakın yenidoğan takip edilmiş ve yenidoğan sarılığı olan çocuklarda sağlıklı guruba göre DEHB'in 2.48 kat daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (Wei et al., 2015). Mekanizması ortaya koyulmamakla beraber geniş kapsamlı olan bu araştırma dikkate değerdir. Yenidoğan döneminde sarılığı olan çocuklarda ileri takiplerinde bu konuda dikkatli olunmalıdır.

**2.4.2.4 Gebelikte sigara, alkol ve madde kullanımı:** Diğer bir risk faktörü ise tartışmalı olmakla beraber annenin gebe iken sigara kullanmasıdır. Mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber gebeliğinde sigara kullanan annelerin bebeklerinde DEHB sıklığı artmıştır (Langley et al., 2005, Motlagh et al., 2011, Froehlich et al., 2009). Bununla birlikte prenatal sigara maruziyeti ile DEHB arasındaki ilişkinin abartıldığı ve oranların tartışmalı olduğunu düşünen yayınlar da vardır (Thapar et al., 2009, Zhu et al., 2014). Sigaranın tek başına da preterm ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğunu da göz önünde bulundurursak gebenin sigara kullanmasının DEHB riskini her iki yönden de arttırmaktadır. Sigaranın yanı sıra gebenin alkol ve madde kullanımı da DEHB riskini arttırmaktadır (Mick et al., 2002).

**2.4.2.5 Anne sütü ve DEHB:** Anne sütünün yetersiz alımı birçok hastalığa zemin hazırlamaktadır. Anne sütü alımının birçok hastalık için koruyucu olduğunu bilmekteyiz. 2008 'de yapılan bir geniş kapsamlı randomize çalışmada anne sütü alan 17 046 bebek incelenmiş bunlardan 13 889 (%81,5)'i 6,5 yaşına kadar takip edilmiş ve kognitif gelişim açısından değerlendirilmiştir (Kramer et al., 2008). Burada anne sütü alım süresi ile çocukların IQ puanları arasında anlamlı bir pozitif korelasyon saptanmıştır. Yapılan araştırmalarda anne sütü alımının DEHB gelişimi açısından koruyucu olduğu ortaya konmuştur. Burada anne sütünde bulunan uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin kortikal beyin gelişiminde önemli olması, emzirme sırasında çocuk ve anne arasındaki iletişimin limbik ve kortikal fonksiyonları geliştirdiği ve emzirme süresinin artışının annenin IQ, eğitim durumu ve sosyoekonomik durumunun iyilik göstergesi olması gibi durumların bu olumlu etkiye katkı sağladığı düşünülmektedir (Julvez et al., 2007). Anne sütü alım süresindeki

artışın DEHB gelişiminde azalmaya neden olduğu çeşitli araştırmalarda da kanıtlanmıştır (Kadziela-Olech and Piotrowska-Jastrzebska, 2004, Mimouni-Bloch et al., 2013, Sabuncuoglu et al., 2014).

### **2.4.3 Eser elementler; ağır metaller, esansiyel eser elementler ve DEHB**

Çevresel etkenler insan sağlığını her yönden etkileyen önemli faktörlerden biridir. Çevresel kimyasalların özellikle çocukların santral sinir sistemi üzerine daha fazla etkileri vardır. Daha önce de belirttiğimiz gibi özellikle fetüs ve erken çocukluk döneminde beyin bu çevresel etkenlere karşı daha hassas durumdadır (Dobbing, 1971, Leith Sly and Carpenter, 2012).

Vücutta eser miktarda var olan toksik eser elementlerin yani ağır metallerin fazlalığı ve esansiyel eser elementlerin eksikliği birçok hastalığın patofizyolojisinde suçlanan faktörler arasındadır.

Grandjean ve Landrigan 2006'da yaptığı geniş kapsamlı derlemede kurşun , civa, poliklorofenoller (PBCs), arsenik (As) ve toluenin nörotoksik olduğunu ve bu kimyasalların nörogelişimsel bozukluğa ve sublinik beyin disfonksiyonuna neden olduklarını ortaya koymuşlardır. Aynı yazarlar 2014'te yeni bir derleme yayınlamışlar ve burada nörotoksik altı kimyasal daha bildirmişlerdir: mangan florid, klorprifos, diklorodifeniltriokloroetan (DDT), tetrakloroetilen ve polibrominedifenileter (Grandjean and Landrigan, 2014). Yine dikkat çekici bir derlemede 2012 yılında yayınlanmıştır. Bu derlemede kurşun, pestisitler ve diğer nörotoksik ajanların neden olduğu IQ kaybının preterm doğum, doğumda travmatik beyin hasarı, beyin tümörleri ve konjenital kalp hastalıklarından daha fazla olduğunu ortaya koymuştur (Bellinger, 2012).

Burada nörogelişimsel bozukluk terimi geniş kapsamda değerlendirilmelidir yani otizm, disleksi, DEHB ve diğer tüm kognitif bozukluklar. Biz burada ağır metal ve kimyasalların DEHB gelişimi üzerine etkilerinden bahsedeceğiz. DEHB gelişimi için perinatal etkenlerden biri de şüphesiz annenin çeşitli toksik maddelere ve ağır metallere maruziyetidir. Kurşunun dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu için risk faktörü olduğu kanıtlanmış ve bu bilgi kendisine ders kitaplarında da yer bulmuştur. Kurşunun hayatın her döneminde yaş ve doz bağımlı olmak üzere beyine zarar verdiği bilinmektedir (Rowland et al., 2002). Kurşunun sinir sistemine verdiği



hasar büyük global bir sorun olarak gündeme oturmuş ve 2000’li yıllara kadar birçok ülkede kurşun içeren araç yakıtları yasaklanmıştır (<https://www.atsdr.cdc.gov/> Erişim Tarihi:1 Kasım 2016) . Türkiye’de de 2002 yılından sonra kurşun içeren yakıtlar yasaklanmıştır (Güney et al., 2010). Bir kohort çalışmasında umbilikal kord kanında Pb, Cd, PCB düzeylerine bakılmış ve bu düzeyler ile çocukların 7-8 yaşlarına geldiklerinde hiperaktivite de dahil olmak üzere daha çok davranışsal problem yaşaması arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (Sioen et al., 2013). Kurşun yüksekliğinin hem umbilikal kord kanında hem de çocukların kan örneklerinde DEHB ile ilişkisi birçok çalışmada ortaya konmuştur (Eubig et al., 2010, Goodlad et al., 2013). Kore’de yapılan 1778 çocuğun kan kurşun ve civa düzeylerinin incelendiği çalışmada, düşük düzeylerde dahi kurşun ile DEHB arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Ha et al., 2009). Yine prospektif bir çalışmada hem kord kanı hem de postnatal takiplerde prenatal civa yüksekliği ve postnatal kan kurşun yüksekliğinin DEHB ilişkili olduğu özellikle hiperaktif/dürtüsel semptomları arttırdığı gösterilmiştir (Boucher et al., 2012).

2014 yılında aşılardaki tiyomersol ve çevresel etkenler ile civa maruziyetinin araştırıldığı bir meta-analizde prenatal ve postnatal çevresel civa maruziyeti ile otizm ve DEHB ilişkili bulunurken, tiyomersolde risk artışı tespit edilmemiştir (Yoshimasu et al., 2014). Yapılan başka bir çalışmada gebelerin birinci ve üçüncü trimesterdeki idrar örneklerinde: kobalt, bakır, arsenik, kadmiyum, antimon, talyum ve kurşun düzeyleri ile bu çocukların 4 yaşında DEHB semptomatolojisi değerlendirildiğinde anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (Forns et al., 2014). Umbilikal kord kanında selenyum ve mangan düzeyinin ölçüldüğü başka bir çalışmada, selenyum düzeyi ile DEHB riskinde artışı tespit edilirken, mangan düzeyi ile artış tespit edilmemiştir (Ode et al., 2015). Kurşunun DEHB ile ilişkisi birçok çalışmada ortaya koyulmuşken diğer metallerde sonuçlar tartışmalıdır. Kim ve arkadaşlarının Amerika’da yaptığı bir prospektif çalışmada tam kan kurşun düzeyi ile doktor tanımlı DEHB riskinde artış tespit edilirken kan kadmiyum ve civa düzeylerinde artışı tespit edilmemiştir (Kim et al., 2013). Çin’de elektronik atık bölgesi olan Guiyu’da yapılan çalışmada kan kurşun, kadmiyum, mangan düzeyleri ile DEHB de dahil olmak üzere davranışsal problemlerde artış bulunmuştur (Liu et al., 2014).

Ağır metal dışında bazı esansiyel eser elementlerin dıřuklđđđ ile DEHB arasında ilişki olduğunu inceleyen araştırmalar mevcuttur. Bu araştırmalardan birinde DEHB olan çocuklarda ferritin, çinko ve magnezyum dđzeyleri kontrol gurubuna gđre anlamlı olarak dđřđk tespit edilirken, kan bakır dđzeyinde fark tespit edilememiştir (Mahmoud et al., 2011). Yine dđřđk kan çinko dđzeyi ile DEHB riskin de artış başka bir araştırmada da vurgulanmıştır. 2016 yılında yapılan bu araştırmada kan kurşun dđzeyi de bakılmış fakat kurşun dđzeyi ile DEHB arasında ilişki tespit edilememiştir (Viktorinova et al., 2016). Romanya'da yapılan bir başka araştırmada alđminyum, civa ve kurşun dđzeyleri bakıldığında kurşun ile DEHB arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (Nicolescu et al., 2010).

Ağır metallere maruziyetin nasıl bir mekanizma ile santral sinir sistemi üzerine etkili olduğuna dair farklı teoriler vardır. Kurşun, kadmiyum, civa, mangan ve kalayın kimyasal sinaptik transmisyonu bozarak hem periferal hem de santral sinir sisteminde nđral iletimi bozduğu kanıtlanan teorilerden birisidir (Boucher et al., 2012). Kurşunun dopaminerjik, kolinerjik ve glutaminerjik iletim yolağına zarar verdiği bilinmektedir (Cory-Slechta, 1995). DEHB gelişiminde dopaminerjik yolaktaki bozukluk suçlanan patofizyolojik mekanizmalardan biridir, buradan yola çıkararak kurşunun dopaminerjik yolağa zarar verdiği gđz ędnde bulundurulduğunda kurşun maruziyetinin DEHB gelişiminde etkili olduğu ędne sđrđlebilir. Diğer bir araştırmada kurşun, mangan ve kadmiyumun kalmoduline affinitesinin yđksek olduğu ve kalmoduline bağlanıp aktive ederek kalsiyum dengesini ve kognitif fonksiyonları bozduğu gđsterilmiřtir (Vig et al., 1989).

Civa maruziyetinin vđcuttaki çinko dđzeylerini dđřđrerek oksidatif stresi arttırdığı ve çinkonun santral sinir sistemi üzerindeki koruyucu etkisini ortadan kaldırarak otizm gibi davranışsal bozukluklara neden olduğu bildirilmektedir (Dufault et al., 2009). Civa maruziyeti direkt elektronik atıklara ve çevresel kirliliğe bağlı olabileceği gibi az miktarda civa içeren balık veya hazır gıdalardaki yđksek fruktozlu mısır şuruplarının da kđmđlatif olarak vđcutta civa birikimine neden olabileceği dđřđnđlmektedir (Dufault et al., 2009).

Civa dışında diğer ağır metallerin de oksidatif stres ile santral sinir sistemi üzerinde etkili olması muhtemeldir. Bu konuda yapılan çalışmalar kısıtlıdır.

#### **2.4.3.1 Toksik eser elementler olan Ağır Metaller: Kurşun, Civa, Kadmiyum:**

Bu bölümde araştırmamızda tam kanda ölçüm yaptığımız kurşun, civa ve kadmiyum içeren ve maruziyet riskini arttıran faktörler sırasıyla ele alınacaktır. Centers for Disease Control and Prevention'nın (CDC), Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) adlı toksik maddeleri araştıran resmi kurumuna göre ağır metallerin toksisitelerine göre bir sıralama yapılmıştır. Bu sıralamaya göre toksisite açısından kurşun ikinci sırada, civa üçüncü sırada ve kadmiyum yedinci sırada bulunmaktadır.

Kurşun yerkürede az miktarda var olan ve daha çok insanların müdahalesi ile ortaya çıkan bir metaldir. Kurşun özellikle pillerde, metal malzemelerde, benzinde, boyada ve çeşitli hastane malzemelerinde bulunabilir. Fosil atıkların yakılması, madencilik ve çeşitli fabrika atıkları ile de çevresel miktarı artabilir. Özellikle elektronik atıklar kurşun kirliliğini arttırmaktadır (Ni et al., 2014). Kurşun havada bir süre asılı kalıp daha sonra toprağa iner. Bu yolla yiyeceklere ve suya karışabilir. Kurşuna maruziyet kurşun ile kirlenmiş su, yiyecek tüketmek, kurşunlu su boruları, kurşun içeren boyalar, yine kurşun içeren ev eşyalarının kullanımı ve çevresel kirlilik ile gerçekleşmektedir (Stretesky and Lynch, 2001, Szkup-Jablonska et al., 2012, Goodlad et al., 2013). Buradan yola çıkarak kurşun maruziyetini azaltmak için kurşun içeren eşyalardan, boyalardan kaçınmak, el yıkamanın yanı sıra sebze ve meyvelerin yıkanmasına özen gösterilmesi, kurşun içeren su borularının kullanılmaması gibi önlemler alınabilir. Kurşun maruziyeti özellikle kan düzeyi 10µgr/dL üzerine çıktığında nörokognitif bozukluklara, serebral palsiye, hemoglobin sentezinde bozukluklara, genitoüriner sistemde çeşitli bozukluklara, genetik hasara ve ölüme dahi neden olabilir (Wasserman et al., 1997, Goodlad et al., 2013, Hong et al., 2016). Bunun yanı sıra son yıllarda yapılan araştırmalar kurşunun 5µgr/dL'nin altındaki kan düzeylerinde dahi zararlı olabileceği düşünülmektedir (Kim et al., 2013). DEHB ve kurşun arasındaki ilişki yukarıdaki başlıkta ele alınmıştır.

Civa doğal olarak çevrede organik ve inorganik olmak üzere iki formda bulunmaktadır. Civa başka elementleri bağlayarak inorganik formuna dönüşür. Civa düzeyleri çevresel kirlilik, balıklarda bulunan civa, çeşitli tıbbi malzemeler özellikle amalgam, kozmetik ürünler, civa içeren yakıtların kullanılması ve fruktozlu mısır

şurubu içeren hazır gıdaların tüketimi ile artabilir ( Caldwell et al., 2009, Ha et al., 2009, Dufault et al., 2009). Civa santral sinir sistemi de dahil olmak üzere birçok sistem üzerinde toksik etkiye sahiptir (Caldwell et al., 2009, Boucher et al., 2012, Kim et al., 2013, Forns et al., 2014, Grandjean and Landrigan, 2014). Civa maruziyeti çevresel kirliliğin önlenmesi, civa içeren termometrelerin kullanılmaması, civa içeren tıbbi malzemelerin dikkatli kullanımı ve yine balık tüketiminde dikkatli olunması gibi önlemler ile azaltılabilir. DEHB ve civa ilişkisi yukarıdaki başlıkta ele alınmıştır.

Kadmiyum doğada genellikle çeşitli elementlere bağlı olarak bulunmaktadır. Kadmiyum havaya, toprağa ve suya çevresel kirlilik ile yayılabilir. Sigara içmek veya sigara dumanına maruz kalmak, özellikle karaciğer gibi kadmiyum ile kirlenmiş yiyecek ve içeceklerin tüketilmesi, kadmiyum içeren piller, elektronik aletlerin oluşturduğu endüstriyel atıklara maruz kalmak vücutta kadmiyum düzeyinin artmasına neden olan faktörlerdendir (Ni et al., 2014, Liu et al., 2014, Moynihan et al., 2016). Kadmiyumun santral sinir sistemi, solunum sistemi, genitoüriner sistem, gastrointestinal sistem ve iskelet sistemi üzerine zararlı etkileri bulunmaktadır (Kim et al., 2013, Ciesielski et al., 2012, Forns et al., 2014, Ni et al., 2014). Yüksek düzeyde kadmiyum maruziyeti mental retardasyona neden olabileceği bildirilmektedir (Jiang et al., 1990). Kadmiyum maruziyeti çevresel kirliliğin önlenmesi, sigara içilmemesi veya sigara dumanına maruz kalınmaması, kadmiyum içeren pillerin çevrede bırakılmaması ve dengeli beslenme ile azaltılabilir.

#### **2.4.4 Oksidan/Antioksidan, Thiol/Disülfid Dengesi ve DEHB**

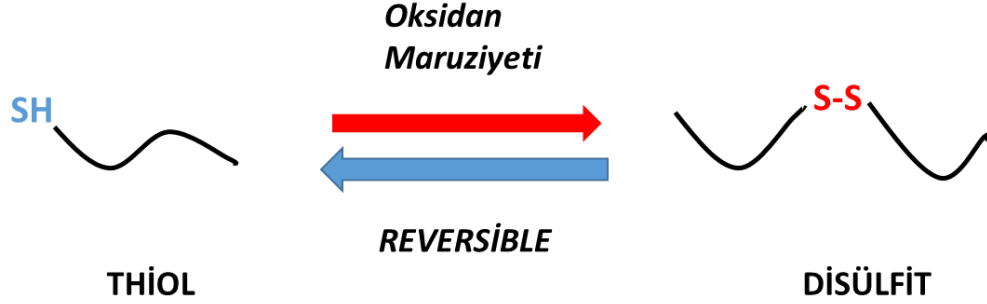
Oksidan düzeylerinin artışı ve antioksidan düzeylerinin azalması birçok psikiyatrik hastalığın mekanizmasında suçlanmaktadır (Akyol et al., 2004, Ceylan et al., 2010). Yine başka bir araştırmada umbilikal kort kanında kurşun, kadmiyum, krom ve nikel düzeyleri ile DNA oksidatif hasar belirteci olan plazma 8-oksideoksiguanozin (8-oksD) düzeyleri arasındaki ilişkiye bakılmış ve ağır metal düzeyi ile 8-oksD düzeyleri arasında anlamlı bir pozitif korelasyon saptanmıştır (Ni et al., 2014). Oksidan sistemin göstergesi olarak nitrik oksit sentaz veya malondialdehit düzeyleri ölçülürken antioksidan sistem için süperoksit dismutaz, katalaz, paraksonaz-1 veya

glutasyon peroksidaz gibi antioksidan enzim düzeyleri ölçülmektedir. Oksidan artışı ve buna karşın antioksidan sistemin yetersiz kalması sonucu hücrede hasar olduğu, aynı zamanda oksidan maddelerin membrana bağlı proteinlere bağlanarak enzim ve nörotransmitter reseptör fonksiyonlarını bozduğu düşünülmektedir. Akyol ve ark tarafından (2004) yazılan bir derlemede oksidan bir parametre olan nitrik oksidin (NO) şizofreni başta olmak üzere çeşitli psikiyatrik hastalıklarda yükselerek nörotoksik bir ajan gibi davrandığı sonucuna varılmıştır (Akyol et al., 2004). Sonrasında başka bir araştırmada DNA hasarının gösteren 8-oksidoeksiguanozin (8-oksD) düzeyleri ile total oksidan (TOS) düzeyleri çalışılmış ve DEHB olan grupta 8-oksD düzeyi yüksek TOS düzeyleri düşük saptanmıştır (Chovanova et al., 2006). Oksidatif bir belirteç olan malondialdehid (MDA) düzeylerinin artışı DEHB’de oksidan parametrelerin artışı ile ilişkilendirilmiştir (Bulut et al., 2007). Erişkin tipi DEHB’de yapılan bir araştırmada NO düzeyleri yüksek saptanırken süperoksit dismutaz (SOD) düzeyleri düşük saptanmıştır (Selek et al., 2008). Ceylan ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada NO, MDA ve katalaz düzeyleri hastalarda yüksek iken glutasyon peroksidaz düzeyleri düşük bulunmuş, hastalığın oksidan bir dengesizliğe neden olduğu ve buna yanıt olarak antioksidan katalaz düzeyinin yükseldiği iddia edilmiştir (Ceylan et al., 2010).

Thioller yüksek redüktan kapasitesi olan, reversible ve irreversible modifikasyonlara yatkın moleküllerdir. Thiol/disülfid dengesi antioksidan koruma, detoksifikasyon, sinyal transdüksiyon, enzimatik aktivitenin regülasyonu, apoptoz ve hücrede sinyal iletiminde önemli bir role sahip olduğu için bu dengedeki değişiklikler önemlidir (Erel and Neselioglu, 2014).

Disülfid bağları yani sülfür-sülfür bağları proteinlerin sistein rezidüleri arasındaki ana komponentlerden biridir. Thiol /disülfid dönüşümü bir redoks reaksiyonudur ve dinamik bir süreçtir (Nagy, 2013). Oksidan ile karşılaşan indirgenmiş thiolün okside formu disülfittir (Şekil 1). Vücutta var olan bu thiol/disülfid dengesinin birçok hastalığın patogeneğinde rol oynaması muhtemeldir. Oksidatif strese maruz kalan insan vücudunda bu dengenin bozulmasının kardiyovasküler hastalıklar, kanser, diyabet, Parkinson, Alzheimer, amyotrofik lateral skleroz gibi birçok hastalığın ortaya çıkmasında rolü olduğu düşünülmektedir (Go and Jones, 2011, Prabhu et al., 2014, McBean et al., 2015) .

## Şekil 1. Thiol-disülfid Dönüşümü



DEHB olan çocuk ve erişkinlerde oksidan ve antioksidan parametrelerin dengesizliği daha önce bazı çalışmalarda ortaya konmuştur (Selek et al., 2008, Spahis et al., 2008, Ceylan et al., 2012, Kul et al., 2015). 2015 yılında yapılan bir meta analizde DEHB patogenezinde oksidan/antioksidan dengenin tartışıldığı 6 araştırma değerlendirilmiş ve sonuç olarak DEHB olan hastalarda antioksidan seviyesinin yükselmeyip oksidan düzeyinin artışı ile oksidan-antioksidan dengenin bozulduğu ve oksidatif hasarın ortaya çıktığı bildirilmiştir (Joseph et al., 2015). Oksidatif stres parametresi olan tioller ile yapılmış bildiğimiz kadarıyla dört araştırma vardır (Oztop et al., 2012, Alpak et al., 2014, Guney et al., 2015, Görmez et al., 2016). Öztop ve arkadaşlarının (2012) yaptığı çalışmada DEHB ve sağlıklı kontroller arasında tiol düzeyleri açısından fark saptanmamıştır. Alpak ve arkadaşları (2014) hasta grubunda tiol düzeyini daha düşük bulmuştur. Güney ve arkadaşları (2015) yaptığı çalışmada ise hastalarda önce oksidan ve antioksidan parametreler ölçülmüş ve sonrasında tedavi başlanmış ve 12 hafta tedavi sonrası ölçümler tekrar edilmiştir. Sonuçlara göre sağlıklı gruba göre DEHB’li grupta tedavi öncesi tiol düzeyinde düşüklük saptanırken, tedavi sonrasında total antioksidan düzeyleri daha da yükselmiş, oksidan düzeyleri ise düşmüştür. Yine Görmez ve arkadaşları (2016) hasta ve sağlıklı kontroller arasında tiol/disülfid dengesi açısından fark saptamamıştır. Ayrıca literatürde kan ağır metal düzeyleri ile tiol/disülfid dengesi ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ağır metal düzeylerindeki değişikliklerin tiol/disülfid dengesini etkileyerek DEHB etyopatogenezinde rol alması muhtemeldir.

#### **2.4.5. Sosyal Etkenler**

Sosyal etkenlerden biri daha önce epidemiyoloji bölümünde de bahsettiğimiz gibi sosyoekonomik durumdur. 2014 yılında yapılan geniş kapsamlı bir kohortta hastaların düşük gelir düzeyi, ev durumları, tek ebeveyn, küçük anne yaşı, sosyoekonomik skorlarında düşüklük ile DEHB arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (Russell et al., 2014a, Russell et al., 2014b). Tartışmalı olmakla birlikte gebelikte maternal stres, erken travmatik deneyim, sağlık kuruluşuna erken başvuru ile DEHB tanısında artış olduğu görülmüştür (Froehlich et al., 2011). Elektronik atık alanına yakın yaşamak da DEHB riskini arttıran bir diğer sosyal etkidir (Liu et al., 2014, Ni et al., 2014). Japonya’da televizyon ve video maruziyetinin araştırıldığı uzun süreli bir kohortta elektronik cihazlara maruziyet ile dikkat problemleri ve hiperaktivite arasında anlamlı bir pozitif korelasyon saptanmıştır (Cheng S, 2010).

#### **2.5. TEDAVİ**

DEHB tedavisi için Amerika ve Avrupa’da çeşitli tedavi kılavuzları vardır. Tedavi ikiye ayrılır: farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi. Multimodal çalışmalarda DEHB’in çekirdek bulguları üzerine farmakolojik tedavinin yoğun davranışsal tedavi ile kombine edilmesinin yalnızca farmakolojik tedaviye üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir (Group., 1999). Stimulanlar: metilfenidat ve deksamfetamin birinci basamak tedavilerdir. Tedavide ikinci basamakta stimulan olmayan ajanlar noradrenalin geri alım inhibitörü atomoksetin, uzun salımlı guanafasin, uzun salımlı klonidin preparatları vardır. Amerikan Pediatri Akademisi’nin (AAP) tedavi kılavuzlarında stimulan tedavinin etkinliğinin kanıt değerlerinin stimulan olmayan tedaviye göre yüksek olduğu vurgulanmaktadır. Tedavide altın standart tedavi metilfenidattır (Thapar and Cooper, 2016). Yan etki gözlemlendiğinde veya kullanım için sakınca oluşturan durumlarda ikinci basamak tedavi kullanılır. Tedaviye başlanmadan önce kardiyak yan etkiler nedeniyle kardiyak öykü ve aile öyküsü sorgulanmalıdır. Kilo, boy, kan basıncı, kalp tepe atımı ilaç başlanmadan önce kaydedilmelidir. Zorunlu olmamakla beraber stimulan tedavi öncesi elektrokardiyogramın (EKG) çekilmesi önerilmektedir. Farmakolojik tedavinin yan

etkileri arasında iştah kaybı, uyku problemleri, gastrointestinal bulgular, tik, huzursuzluk, baş ağrısı, taşikardi, hipertansiyon gibi yan etkiler görülmektedir.

Yapılan araştırmalar değişkenlik göstermekle beraber hastaların yaklaşık olarak %30'a yakınının stimulan tedaviden fayda görmediğini ortaya koymaktadır. Bunun nedenleri arasında ilaç uyumsuzluğu, DEHB şiddeti, yetersiz ilaç dozu ve doz arttırmaya engel olan yan etkiler sayılabilir (Childress and Sallee, 2014). İlaç uyumsuzluğunda kapsül ve tablet formundaki ilaçların bütün bir şekilde yutulmasının çocuklarda ilaç uyumsuzluğuna neden olduğunun yanı sıra kapsül şeklinde olup açılarak suya katılıp kullanılan ilaçların da ilaç kullanımı için fazladan bir basamak eklenmesi nedeniyle uyumsuzluğa neden olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir araştırmada kısa ve uzun etkili preparat kullanan çocuk ve gençler bir yıl süreyle izlenmiş ve uzun etkili preparat kullananlarda ilaç uyumunun daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Palli et al., 2012). İlacı bırakmaya neden olan en sık yan etkiler iştahsızlık ve uyku problemleridir. Burada ilacın tok karnına alınması, vitamin takviyesi verilmesi ve periyodik kontrollerde kilo takibin yanı sıra uykusuzluğa engel olmak için ilacın kullanım saatinin kaç olması gerektiği konusunda aile ile ortaklaşa çalışılmalıdır. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi de tanı gibi rölatif kriterlere bağlıdır. Hastaya DEHB tanısı koyulduğunda var olan semptomların gerilemesi sorgulanır. Yine burada tanıda olduğu gibi takipte de çocuk, ebeveyn ve öğretmenlerin fikirlerinden faydalanılır.

Klasik tedavi yöntemlerinin yanı sıra deneysel tedavi yöntemleri de denenmeye devam edilmektedir. Hastalığın çevresel nedenlerinden biri olarak kabul gören kurşun maruziyeti ile ilgili yeni tedavi yöntemleri denenmektedir. Kanda toksik olmayan düzeylerde kurşun maruziyeti olup DEHB görülen hastalara şelasyon tedavisi denenmekte olup henüz hastalığın remisyonu açısından anlamlı bir etki ortaya koyulamamıştır (Dietrich et al., 2004). Bununla birlikte geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır. Bir başka araştırmada Otizm Spektrum Bozukluğu ve DEHB olan 10 çocuk incelenmiş. Bu çocuklar bir kliniğe yatırılarak 3 ila 6 ay boyunca çevresel zararlı etkenlerden korunmuş, özel beslenme düzenlenmiş ve şelasyon tedavisi uygulanmıştır. Çok küçük bir grup olmakla beraber bu çocukların davranışsal, akademik, konuşma ve fiziksel becerilerinde iyileşme gözlenmiştir (Patel and Curtis,



2007). Bu küçük çaplı araştırmalar DEHB tedavisinde alternatif tedavi yöntemleri için geniş çaplı araştırmaların yapılması için yol gösterici olabilir.



## **3-GEREÇ VE YÖNTEM**

### **3.1. ÇALIŞMAYA ALINACAK HASTALARIN BELİRLENMESİ**

Çalışmamızın örneklemini Ocak 2016-Mayıs 2016 tarihinde Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi Polikliniğine başvuran başvuran 6-18 yaş arası Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu tanısı alan hastalardan seçilmiştir. Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 08/02/16 tarihli 16214662/050.01.04/49 sayılı karar ile etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmaya alınma kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

1. 6 ila 18 yaş arasında olması,
2. DSM-V ölçütlerine göre Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite tanısı alması,
3. The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children—Present and Lifetime Version (KSADS-PL) değerlendirilmesi ile diğer psikiyatrik hastalıkların dışlanmış olması
4. Tanının doğrulanması Conners Aile ve Öğretmen Değerlendirme Ölçeği kullanılması,
5. Tanıda Bender Gestalt Görsel-Motor Algı (BGGA) Testi puanının değerlendirilmesi,
6. Normal zekâya sahip olma (WISC-R 90 üzerinde olma),
7. DEHB dışı nöropsikiyatrik, nörometabolik, sistemik kronik hastalığı ve sürekli ilaç kullanımı olmaması,
8. Yeni tanı almış olma veya henüz DEHB için ilaç kullanmamış olması,
9. Çalışmaya katılmayı sözlü ve yazılı onam formu ile kabul etmesi.

### **3.2. KONTROL GRUBUNUN BELİRLENMESİ**

Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi başvuran 6-18 yaş arasındaki DEHB dışlanan ve diğer otoimmün, nörolojik, nöropsikiyatrik, nörodejeneratif ve

metabolik hastalığı bulunmayan, örneklerin alındığı zamanda herhangi bir enfeksiyon bulgusu olmayanlardan çalışmaya katılmayı kabul eden çocuklar dahil edilmiştir.

### **3.3. DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE TANISININ KONULMASI**

Hastalar Çocuk Psikiyatristi tarafından klinik olarak değerlendirilmiş çocuk, aile ve gerekli durumlarda öğretmen ile görüşülerek Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite tanısı koyulmuştur. Hastaları değerlendirmede The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children Present and Lifetime Version (KSADS-PL), Conners Aile Değerlendirme Ölçeği (CADÖ), Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ), Wechsler Çocuklar için Zekâ Ölçeği-Gözden Geçirilmiş Formu (WISC-R), Bender Gestalt Görsel-Motor Algılama Testi (BGGA) kullanılmıştır.

#### **3.3.1. Conners Aile Derecelendirme Ölçeği (CADÖ)**

Ölçek toplam 48 maddeden oluşmakta; Dikkat Eksikliği Faktörü altında beş, Hiperaktive Faktörü altında dört, Karşı Gelme Bozukluğu için beş, Davranım bozukluğu için on bir madde bulunmaktadır.

Ölçekte sorular anne ve babalar tarafından dörtlü Likert skalası üzerinde yanıtlanmakta ve “Hiç bir zaman”, “nadiren”, “sıklıkla” ve “her zaman” seçenekleri sırasıyla; “0”, “1”, “2” ve “3” olarak puanlanmaktadır. “Hiç bir zaman”, “nadiren”, “sıklıkla” ve “her zaman” seçenekleri sırasıyla; “0”, “1”, “2” ve “3” olarak puanlanmaktadır. Bu çalışmada ölçeğin toplam puanı değerlendirmeye alınmıştır.

#### **3.3.2. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ)**

Ölçek, öğrencilerin sınıf içi davranışlarının öğretmenleri tarafından derecelendirilmesi amacıyla Conners tarafından geliştirilmiştir. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeğinde sorular öğretmenler tarafından 4'lü likert skalası üzerinden cevaplanmaktadır. “Hiç bir zaman”, “nadiren”, “sıklıkla” ve “her zaman” seçenekleri sırasıyla; “0”, “1”, “2” ve “3” olarak puanlanmaktadır.

### **3.3.3. Wechsler Çocuklar için Zekâ Ölçeği-Gözden Geçirilmiş Formu (WISC-R)**

Wechsler tarafından 1949 yılında geliştirilen Wechsler Çocuklar İçin Zekâ Ölçeğinin (WISC) gözden geçirilmiş şekli olan WISC-R ölçeği, sözel ve performans olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Bu bölümlerden her birinde altışardan toplam on iki alt test bulunmaktadır. Sözel Bölüm, sırasıyla, Genel Bilgi, Benzerlikler, Aritmetik, Sözcük Dağarcığı, Yargılama ve Sayı Dizilerinden oluşmaktadır. Performans Bölüm ise yine sırasıyla, Resim Tamamlama, Resim Düzenleme, Küplerle Desen, Parça Birleştirme, Şifre ve Labirent alt testlerinden oluşmaktadır. Çocukların zekâ düzeyleri WISC-R zekâ ölçeği ile değerlendirilmiştir.

Wechsler Çocuklar İçin Zekâ Ölçeği-Gözden Geçirilmiş Formunda bireyin bir alt testten aldığı puan, o alt testin maddelerine verilen puanların toplamından oluşur. Elde edilen ham puanları, çocuğun takvim yaşına uygun standart puanlara çevirebilmek için dört ayrı yaş dilimlerine göre düzenlenmiş olan tablolardan yararlanır. Sözel alt testlerin puanlarının toplamından, bireyin Sözel Zekâ Bölümü puanı ve Performans alt testlerin puanlarının toplamından Performans Zekâ Bölümü puanı elde edilir. Sözel ve Performans Zekâ Bölümleri puanlarının toplanmasından da Toplam Zekâ Bölümü puanı elde edilir. Wechsler çocuklar için zekâ ölçeği-gözden geçirilmiş formuna göre toplam zekâ bölümü puanı 80-89 arasında olanlar donuk normal zekâ, 90-110 arasında olanlar normal zekâ düzeyinde kabul edilmektedir.

### **3.3.4. Bender Gestalt Görsel-Motor Algılama Testi (BGGA)**

Bender Gestalt Görsel-Motor Algılama Testi her birinde geometrik şekil bulunan dokuz karttan oluşmaktadır. İlk kart A olarak adlandırılmış diğer kartlar ise birden sekize kadar numaralandırılmıştır. Bender Gestalt Görsel-Motor Algılama Testinin puanlanmasında ise en sık kullanılan Koppitz puanlama sistemi kullanılmaktadır. Bu puanlama sistemine göre; şekillerde yapılan her bir hataya "1" puan verilmektedir. Bender Gestalt Görsel-Motor Algılama Testi görsel motor gelişim ve bununla ilişkili olarak bellek, zaman ve yer kavramı, organizasyon yeteneğini değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır.

### **3.4. HASTALARIN SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ**

Sosyodemografik özellikler; doğum tarihi, gestasyon haftası, anne sütü alma süresi, postnatal öykü, anne ve babanın yaşları, meslekleri ve sigara kullanımları, ailenin gelir düzeyinin yanı sıra fast food tüketim sıklığı, kullanılan içme suyu, haftalık balık tüketimi, ısınma tipi, endüstriyel alana yakınlık, amalgam dolgu varlığı, çinko kullanımı bilgilerinin bulunduğu anket formu ile belirlenmiştir. EK-2

### **3.5. KANDA TOKSİK ESER ELEMENTLERİN; AĞIR METALLERİN TAYİNİ**

#### **3.5.1. Numunelerin Toplanması**

Hastalardan aydınlatılmış onam alındıktan sonra, EDTA'lı tüpe 3ml kan alındı ve +4 derecede saklandı.

#### **3.5.2. Ağır Metal Tayini**

Örneklerdeki tüm materyal ayrı mineralizasyon tüplerine yerleştirildi. Kullanılacak bütün cam ve plastik malzemeler kullanılmadan önce deterjanla yıkandı. Daha sonra % 10'luk nitrik asitte bekletilerek malzeme üzerinde kalmış olabilecek kimyasal kirliliğin çözünmesi sağlandı. Kullanılmadan önce malzemeler distile su (Milli-Q Millipore 18,2 MΩ.cm) ile iyice yıkanarak asitten arındırılıp etüvde kurutuldu. Bu işlem malzemenin her kullanımından önce tekrar edilmek üzere kullanılan laboratuvar malzemelerinden gelebilecek kimyasal kirliliği önlemek amacıyla yapıldı. Çalışma süresince analitik saflıkta kimyasal maddeler kullanıldı. Kullanılacak laboratuvar malzemelerinden ve kimyasal maddelerden gelebilecek kirliliğin belirlenebilmesi amacıyla her işlem basamağında iki kör çalışma da yapıldı. ICP-OES (Spectro Analytical Instruments, Kleve, Germany) cihazında her element için standart solüsyonlar (1000 µg mL<sup>-1</sup>) kullanıldı. Örnekler Milestone Ethos PLUS mikrodalga sistemi kullanılarak ayrıştırıldı (maksimum basınç 1450 psi, maksimum sıcaklık 300 °C). ICP-OES cihazı ile serumda Kadmiyum (Cd), Kurşun (Pb), Civa (Hg), tayini yapıldı.

### 3.5.3 Doğrulama Metodu

Serum ağır metal tayini analiz metodlarının doğrulanmasında sertifikalı bir referans materyali olan lyphochel kullanıldı. (Biorad, California,USA).

### 3.6. SERUMDA ESANSİYEL ESER ELEMENT TAYİNİ

Esansiyel eser elementlerin tayini için jelli biyokimya tüpüne 5ml venöz kan alındı. Serum Ca, P, Mg, Fe, Zn düzeylerinin ölçümü otomatik spektrofotometrik yöntem ile yapıldı.

### 3.7. SERUMDA THİOL/DİSÜLFİD DENGESİ ÖLÇÜMÜ

Venöz kan örnekleri santrifüj edilerek serumu ayrıldıktan sonra  $-80^{\circ}\text{C}$  de saklandı. Serum thiol/disülfid düzeyi yeni geliştirilen otomatik ölçüm metodu ile otomatik klinik kimyasal analiz (Roche, cobas 501, Mannheim, Germany) cihazı ile ölçüldü (Erel and Neselioglu, 2014). Basit thiol düzeyi(-SH) ve total thiol (-SH+-S-S-) direkt ölçüldü, -S-S-, -S-S-/-SH, -S-S-/-SH+-S-S- ve -SH/-SH+-S-S- düzeyleri hesaplandı.

### 3.8. İSTATİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 programı kullanıldı. Elde edilen verilerin normal dağılımına Kolmogorov Smirnov testi ile bakıldı. Kantitatif verilerin karşılaştırılmasında Student t testi, Mann Whitney U testi kullanılırken, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında, anlamlılık  $p<0,050$  düzeyinde değerlendirildi. Sürekli verilerin ilişkisinin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Ayrıca sürekli veriler ile kategorik veriler arasındaki ilişkiyi ölçmek için Logistik Regresyon Analizi kullanıldı.

## 4-BULGULAR

### 4.1. SOSYODEMOGRAFİK BULGULAR

Ocak 2016-Mayıs 2016 tarihinde Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi Polikliniğine başvuran 6-18 yaş arası 500'e yakın hasta Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu öntanısı ile değerlendirildi. Bu hastalardan ilaç kullananlar, komorbit hastalığı olanlar ve IQ'su normal aralıkta olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya uygun hastalardan aydınlatılmış onam alınarak gönüllü olarak katılmayı kabul eden 35 hasta çalışmaya dahil edildi. Cinsiyet, yaş, kilo ve boy olarak kontrol gurubuna benzer herhangi bir kronik hastalığı olmayan, ilaç kullanmayan, DEHB olmayan ve çalışmaya kabul eden 31 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil olan 66 çocuktan, %13,6'sı (n:9) kız, %86,4'ü (n:57) erkekti. Yaş aralığı 6-17 yaş (ortalama:10,8±2,8) arasında değişmekteydi. Tüm örneklemin kilosu 18-72 kg (ortalama:38,7±15,4) arasında, boyu ise 115-190cm (ortalama:145,7±17,4) arasında değişmekteydi (Tablo 1).

Gelir düzeyleri %32,3'ü 1500TL ve altı, %56,9'u 1501-3000TL arası, %10,7'si 3001TL ve üzeri olarak dağılmaktaydı (Tablo 2). Ebeveynlerin eğitim düzeyleri değerlendirildiğinde okuma yazma bilmeyen yoktu. Annelerin eğitim düzeyleri %56,9'u ilkokul, %32,3'ü ortaokul ve lise, %10,8 üniversite ve üzeriydi. Babaların eğitim düzeyi %47,7'si ilkokul, %40'ı ortaokul ve lise, %12,3'ü üniversite ve üzeriydi (Tablo 3). Anne ve babaların meslekleri oldukça değişkendi. Tablo 4ve 5 te tüm meslek dağılımları gösterilmiştir. Bunlardan en göze çarpanı annelerin %78,8'i ev hanımı omasıydı.

Örneklemin prenatal öykülerinde preterm doğum dışında özellik yoktu. Preterm doğum (37 hafta ve altı) açısından değerlendirildiğinde örneklemin sadece %3'ünün (n:2) premature doğum öyküsü vardı. Anne sütü alımları değerlendirildiğinde hiç anne sütü almayan da vardı en fazla 36 ay alanda mevcuttu, ortalama anne sütü alımları 14,9±9,5 ay olarak tespit edildi.

Tüm katılımcıların doktor tanımlı DEHB olan kardeşi olup olmadığı sorgulandığında %9,1'nin DEHB'li kardeşi olduğu tespit edildi.

**Tablo 1. Tüm örnekleme yaş, kilo, boy ve ebeveyn yaşlarının dağılımı**

	<i>Ortalama±SD</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maksimum</i>	<i>Median</i>
<i>Yaş(Yıl)</i>	10,8±2,9	6	17	10,5
<i>Kilo(kg)</i>	38,7±15,4	18	72	37
<i>Boy(cm)</i>	145,7±17,4	115	190	145
<i>Anne Yaşı (yıl)</i>	35,1±4,8	26	52	35
<i>Baba Yaşı(yıl)</i>	40,4±5,8	31	60	40

**Tablo 2. Tüm örneklemin gelir dağılımı**

	<i>Sayı</i>	<i>Yüzde (%)</i>	
<i>Gelir Dağılımları</i>	1500 TL altı	21	32,3
	1501-3000 TL	37	56,9
	3001 TL ve üzeri	7	10,7
	Toplam	65	100,0

**Tablo 3. Tüm örnekleme ebeveynlerin eğitim durumu dağılımları**

<i>Eğitim Düzeyi</i>	<i>Anne</i>		<i>Baba</i>	
	<i>Sayı</i>	<i>Yüzde(%)</i>	<i>Sayı</i>	<i>Yüzde(%)</i>
<i>İlkokul</i>	37	%56,9	31	%47,7
<i>Ortaokul-Lise</i>	21	%32,3	26	%40,0
<i>Üniversite Üzeri</i>	7	%10,8	8	%12,3



**Tablo 4. Anne mesleklerinin dağılımları**

<b>MESLEKLER</b>	<b>Sayı</b>	<b>Yüzde %</b>
<i>Boru Fabrikası İşçi</i>	1	%1,5
<i>Ev Hanımı</i>	52	%78,8
<i>Gelinlik İmalatı</i>	1	%1,5
<i>Hemşire</i>	2	%3,0
<i>İnşaat Teknisyeni</i>	1	%1,5
<i>Kablo Fabrikası İşçi</i>	1	%1,5
<i>Laboratuar Teknisyeni</i>	1	%1,5
<i>Öğretmen</i>	1	%1,5
<i>Temizlik Personeli</i>	3	%4,5
<i>Yönetici</i>	1	%1,5

DEHB olan katılımcılarda cinsiyet dağılımı değerlendirildiğinde 35 katılımcıdan 5'i kız, 30'u erkekti. Erkek sayısı kız sayısının 6 katıydı. DEHB ve kontrol gurubunun sosyodemografik verileri açısından değerlendirildiğimizde cinsiyet, yaş, kilo, boy açısından her iki gurup birbirine benzerdi (Tablo 6).

Her iki gurubun arasında gelir düzeyi açısından anlamlı bir fark yoktu (Tablo7).

DEHB ve kontrol gurubunda ebeveynlerin eğitim düzeyini karşılaştırdığımızda anne eğitim düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Baba eğitim düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmamakla ( $p=0,060$ ) beraber DEHB olan gurubun baba eğitim düzeyi daha yüksekti (Tablo 8).

Prematüre doğum öyküsü sadece iki kişide olduğu için iki gurup arasında karşılaştırılma yapılmadı. Anne sütü ortalama kaç ay aldıkları hesaplandığında DEHB ve kontrol gurubunda bu oranlar sırasıyla;  $13,8\pm9,4$  ay,  $16,4\pm9,6$  ay olarak bulundu. Her iki gurup arasında anne sütü alımı açısından anlamlı bir fark yoktu (Tablo 6).

**Tablo 5. Baba mesleklerinin dağılımı**

<i>MESLEKLER</i>	<i>Sayı</i>	<i>Yüzde %</i>	<i>MESLEKLER</i>	<i>Sayı</i>	<i>Yüzde %</i>
<i>Alüminyum işçisi</i>	1	1,5	<i>Kasap</i>	1	1,5
<i>Astsubay</i>	1	1,5	<i>Kaynak</i>	1	1,5
<i>Aşçı</i>	2	3,0	<i>Lastik fabrikası işçisi</i>	1	1,5
<i>Ayakkabıcı</i>	1	1,5	<i>Marangoz</i>	3	4,5
<i>Berber</i>	1	1,5	<i>Metal kesimi</i>	1	1,5
<i>Beyaz eşya servis</i>	1	1,5	<i>Motor ustası</i>	2	3,0
<i>Boyacı</i>	1	1,5	<i>Muhasebeci</i>	1	1,5
<i>Çatı montaj</i>	1	1,5	<i>Mühendis</i>	1	1,5
<i>Çelik konstrüksiyon</i>	1	1,5	<i>Organizasyon</i>	1	1,5
<i>Çiftçi</i>	1	1,5	<i>Otokur işçisi</i>	1	1,5
<i>Demiryolları memur</i>	1	1,5	<i>Otomotiv fabrikası işçisi</i>	2	3,0
<i>Din görevlisi</i>	1	1,5	<i>Öğretmen</i>	2	3,0
<i>Doğalgaz servisi</i>	2	3,0	<i>Personel</i>	1	1,5
<i>Doktor</i>	1	1,5	<i>Röntgen teknisyeni</i>	1	1,5
<i>Emekli</i>	1	1,5	<i>Satış danışmanı</i>	1	1,5
<i>Kaportacı</i>	1	1,5	<i>Serbest</i>	4	6,1
<i>Fabrika işçisi</i>	2	3,0	<i>Sigortacı</i>	1	1,5
<i>Güvenli görevlisi</i>	2	3,0	<i>Şoför</i>	2	3,0
<i>İnşaat işçisi</i>	1	1,5	<i>Teknik servis</i>	1	1,5
<i>İşçi</i>	3	4,5	<i>Tekstil</i>	2	3,0
<i>Jandarma</i>	1	1,5	<i>Telefon operatörü</i>	1	1,5
<i>Kablo fabrikası işçi</i>	1	1,5	<i>Temizlik</i>	2	3,0
<i>Kabzımal</i>	1	1,5			

DEHB ve kontrol gurubunda DEHB tanılı kardeş oranı sırasıyla; %11,4, %6,5 olarak bulundu. Buna göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber DEHB'li hastaların daha fazla DEHB tanılı kardeşi bulunmaktaydı (p=0,400).

**Tablo 6. Hasta ve kontrol gurubunun sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması.**

	<i>DEHB</i> (ortalama±SD)	<i>KONTROL</i> (ortalama±SD)	<i>Değerler</i>
<i>Sayı (%)</i>	35 (%53)	31 (%47)	
<i>Cinsiyet (K/E)</i>	5/30	4/27	$p= 0,800$ $X^2=0,027$
<i>Yaş (yıl)</i>	10,7±3	10,9±2,7	$p= 0,400$ $t=-0,1$
<i>Kilo (kg)</i>	37,2±14,5	40,3±16,4	$p= 0,400$ $t=-0,8$
<i>Boy (cm)</i>	144,2±16,9	147,4±18,2	$p= 0,400$ $t=-0,7$
<i>Annesütü alımı</i> (ortanca ay)	14,5	18	$p= 0,300$ $U=367$

*DEHB*:Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu,  $p<0,050$ ,  $x^2$ :ki-kare katsayısı,  $t$ :Student T test katsayısı,  $U$ :Mann Whitney U katsayısı.

**Tablo 7. DEHB ve kontrol gurubunun gelir düzeyi açısından karşılaştırılması**

	<i>DEHB</i> Kişi (%)	<i>KONTROL</i> Kişi (%)
<i>1500TL ve altı</i>	11 (%52,4)	10 (%47,6)
<i>1501-3000TL</i>	21 (%56,8)	16 (%43,2)
<i>3001TL ve üzeri</i>	3 (%42,8)	4 (%57,1)

$p: 0,7$   $x^2:1,3$

**Tablo 8. DEHB ve Kontrol gurubunun baba eğitim düzeylerinin karşılaştırılması**

	<b>DEHB</b>	<b>KONTROL</b>
<i>Eğitim Düzeyi</i>	<b>Kişi (%)</b>	<b>Kişi (%)</b>
<i>İlkokul</i>	<b>12 (%34,3)</b>	<b>19 (%63,3)</b>
<i>Ortaokul-Lise</i>	<b>18 (%51,4)</b>	<b>8 (%26,7)</b>
<i>Üniversite ve üstü</i>	<b>5 (%14,3)</b>	<b>3 (%10)</b>

*p: 0,06 x<sup>2</sup>:5,5*

#### **4.2. EBEVEYNLERİN SİGARA KULLANIMI**

Annelerin araştırmaya katılan çocuklarına gebe iken sigara kullanımları ve sonrasındaki sigara kullanımları ve babaların sigara kullanımı sorgulandı. Genel populasyonda tüm annelerin gebe iken sigara kullanım oranı %16,7 idi. Annelerin şuanki sigara kullanımı % 37,9 ve babaların sigara kullanımı % 69,7 idi.

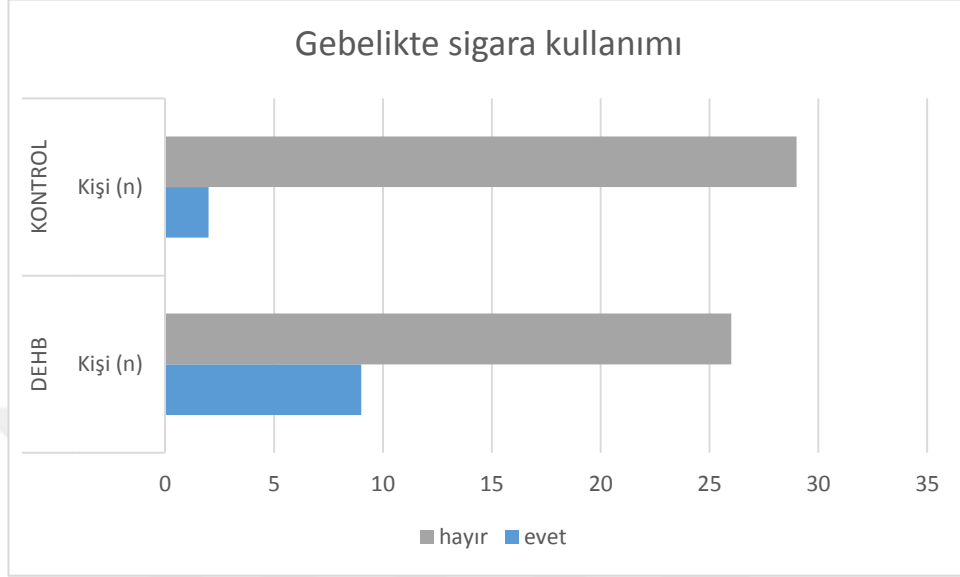
Daha sonra bu veriler DEHB ve kontrol gurubu açısından değerlendirildi. DEHB olan ve olmayanların annelerinin gebelikte sigara içme durumları arasında anlamlı bir fark vardı ( $p=0,030$ ,  $x^2=4,3$ ) (Tablo 9, Şekil 2).

**Tablo 9. Annelerin gebelikte sigara kullanımı ve DEHB**

<b>Gebelikte</b>	<b>DEHB</b>	<b>KONTROL</b>
<b>sigara kullanımı</b>	<b>Kişi (n)</b>	<b>Kişi (n)</b>
<i>Evet</i>	<b>9</b>	<b>2</b>
<i>Hayır</i>	<b>26</b>	<b>29</b>
<i>Toplam</i>	<b>35</b>	<b>31</b>

*p=0,030, x<sup>2</sup>=4,3*

**Şekil 2. DEHB olan ve olmayanların annelerinin gebelikte sigara içme durumları.**



$p=0,030$ ,  $\chi^2=4,3$

DEHB olan çocukların annelerinin %40'ı sigara kullanırken, kontrol gurubunda bu oran %35,5'e düşmekteydi fakat arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,700$ ). DEHB olan çocukların babalarının %65,7'si sigara kullanırken, kontrol gurubunda babaların sigara kullanımı %74,2 idi ( $p=0,400$ ). Ebeveynlerin şuanki sigara kullanımı açısından DEHB olan ve olmayan gurup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

#### **4.3. AĞIR METAL MARUZİYETİ İLE İLİŞKİLİ BULGULAR**

Çocukların beslenme açısından fast food tüketimleri ve balık tüketimleri değerlendirildi. Tüm örnekleme %36,4'ü hiç veya nadir, %34,8'i haftada 1-2 kez, %19,7'si haftada 3-4 kez ve %9,1'i haftada 5 veya daha fazla fast-food tüketmekteydi. Balık tüketimleri aylık olarak değerlendirildi. Tüm örneklemin %36,4'ü hiç veya nadir, %45,5'i ayda 1-2 kez, %18,2'si ayda 3-4 kez veya daha fazla balık tüketmekteydi.

DEHB ve kontrol gurubu arasında bu oranlar değerlendirildi. DEHB olanların %40'ı hiç veya nadir, %37,1'i haftada 1-2 kez, %17,1'i haftada 3-4 kez ve %5,7'si haftada

5 veya daha fazla fast-food tüketmekteydi. Kontrol gurubunun %32,3'ü hiç veya nadir, %32,3'ü haftada 1-2 kez, %22,6'sı haftada 3-4 kez ve %12,6'sı haftada 5 veya daha fazla fast-food tüketmekteydi. Her iki gurup arasında fast food tüketimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p=0,600$ ). Yine DEHB olanların %28,6'sı hiç veya nadir, %48,6'sı ayda 1-2 kez, %22,9'u ayda 3-4 kez veya daha fazla balık tüketmekteydi. Kontrol gurubunun %45,2'si hiç veya nadir, %41,9'u ayda 1-2 kez, %12,9'u ayda 3-4 kez veya daha fazla balık tüketmekteydi. Her iki gurupta balık tüketimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,300$ )

Örneklemin su kaynağı sorgulandığında sadece 1 kişi kuyu suyu kullanıyordu, diğerleri şebeke suyu kullanmaktaydı bu nedenle her iki gurup arasında su kaynağı açısından karşılaştırma yapılmadı. İçme suyu sorgulandığında %58,5'i çeşme suyu, %6,2'si arıtma cihazı ve %35,4'ü hazır paket suyu kullanmaktaydı. DEHB ve kontrol gurubu arasında içme suyu kaynağı açısından anlamlı bir fark görülmedi.

Isınma kaynağı olarak örneklemin %39,1'i soba, %60,9'u kalorifer kullanmaktaydı. DEHB ve kontrol gurubunda ısınma kaynağı açısından fark yoktu.

Ailelere ikamet ettikleri evin ana caddeye olan uzaklığı sorgulandı. Ortalama uzaklık  $75\pm 292,7$  metre olarak bulundu. DEHB olan gurup ile kontrol gurubu karşılaştırıldığında DEHB olan gurupta ortalama uzaklık  $100\pm 369,2$ , kontrol gurubunda  $50\pm 107,3$  olarak bulundu. Evin ana caddeye uzaklığı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde DEHB olanlarda daha uzundu ( $p=0,040$ ). Çalışmaya katılan kişilere evlerine yakın fabrika olup olmadığı sorulduğunda %22,7'si yakınında fabrika olduğunu belirtti. Fabrikaların eve uzaklığı ve ne fabrikası olduğu sorulduğunda oldukça farklı yanıtlar alındı. Çok çeşitli fabrikalar olduğu ve oran düşük olduğu için bu veriler istatistiksel olarak değerlendirmeye alınmadı.

Amalgam dolgu varlığı sorgulandığında ( $n=11$ ) %16,7'sinin amalgam dolgusu mevcuttu. 11 amalgam dolgusu olanlardan 6'sı DEHB'li gurupta 5'i kontrol gurubundaydı. Her iki gurup arasında amalgam dolgu açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

#### **4.4. ESANSİYEL ESER ELEMENTLER OLAN ÇİNKO, DEMİR, KALSİYUM, FOSFOR, MAGNEZYUM DÜZEYLERİ**

Çalışmaya katılan tüm hastalarda kan çinko, demir, kalsiyum, fosfor ve magnezyum düzeyleri ölçüldü. Tüm örneklemede ortalama kan çinko düzeyi  $87,8 \pm 6,2$  mcg/dL (N:75-100), demir düzeyi  $65,1 \pm 28,7$  µg/dL (N:65-175), kalsiyum düzeyi  $9,4 \pm 0,4$  mg/dL (N:8,8-10,8), fosfor düzeyi  $4,6 \pm 0,6$  mg/dL (N:3,5-5,5mg/dL), magnezyum düzeyi  $2 \pm 0,1$  mg/dL (N:1,7-2,1) olarak bulundu.

Bu düzeyler her iki grupta ayrı ayrı değerlendirilip karşılaştırıldı (Tablo 9). Kan çinko düzeyleri DEHB olan grupta  $89,4 \pm 7,1$  mcg/dL ve kontrol gurubunda  $85,9 \pm 4,4$  mcg/dL olarak sonuçlandı. Her iki grup arasında kan çinko düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,100$ ). Kan demir düzeyleri DEHB olan grupta  $71,8 \pm 25$  µg/dL, kontrol gurubunda  $58 \pm 31,1$  µg/dL ve DEHB olan grupta demir düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber yüksek saptandı ( $p=0,055$ ) (Şekil 3). Kan kalsiyum düzeyleri DEHB ve kontrol guruplarında sırasıyla;  $9,3 \pm 0,3$  mg/dL,  $9,5 \pm 0,4$  mg/dL idi ve her iki grupta birbirine benzer düzeylerdeydi. Kan fosfor düzeyleri DEHB olan grupta  $4,7 \pm 0,6$  mg/dL, kontrol gurubunda  $4,6 \pm 0,5$  mg/dL ve her iki grupta benzerdi. Son olarak magnezyum düzeyleri DEHB'li grupta  $1,9 \pm 0,1$  mg/dL, kontrol gurubunda  $2 \pm 0,1$  mg/dL idi ve benzerdi.

**Tablo 9. DEHB ve Kontrol gurubunda kan demir, çinko, kalsiyum, fosfor, magnezyum düzeylerinin karşılaştırılması**

	<i>DEHB</i> (ortalama±SD)	<i>KONTROL</i> (ortalama±SD)	<i>Değerler</i>
	<i>Kişi</i>	<i>Kişi</i>	
<i>Çinko</i>	$89,4 \pm 7,1$ mcg/dL	$85,9 \pm 4,4$ mcg/dL	$p=0,100^b$
<i>Demir</i>	$71,8 \pm 25$ µg/dL 33	$58 \pm 31,1$ µg/dL 31	$p=0,055^b$
<i>Kalsiyum</i>	$9,3 \pm 0,3$ mg/dL 33	$9,5 \pm 0,4$ mg/dL 31	$p=0,100^b$
<i>Fosfor</i>	$4,7 \pm 0,6$ mg/dL 33	$4,6 \pm 0,5$ mg/dL 31	$p=0,500^b$
<i>Magnezyum</i>	$1,9 \pm 0,1$ mg/dL 23	$2 \pm 0,1$ mg/dL 30	$p=0,400^b$

*b: Student T testi*

#### 4.5. SERUM THİOL/DİSÜLFİD DENGESİ İLE İLGİLİ PARAMETRELER

Tüm örneklemede üç çeşit thiolün ölçümü yapıldı ve sonra bunların oranları hesaplandı. Daha sonra her iki grup bu düzeyler açısından karşılaştırıldı (Tablo 11). Tüm katılımcılarda total thiol düzeyleri ortalama  $427\pm 89,9$   $\mu\text{mol/L}$ , native thiol düzeyleri  $390\pm 84,6$  ve thiol disülfid düzeyleri  $17,8\pm 7,7$   $\mu\text{mol/L}$  olarak saptandı. Nativ thiol/ Total thiol oranları ortalama  $\%91,3\pm 3,2$ , Disülfid/ Nativ thiol  $\%4,8\pm 2$ , Disülfid/ Total thiol  $\%91,3\pm 3,2$  olarak hesaplanmıştır.

DEHB ve kontrol gurubu karşılaştırıldığında total thiol düzeyleri DEHB’li grupta  $466\pm 86,6$   $\mu\text{mol/L}$ , kontrol gurubunda  $383\pm 72,6$   $\mu\text{mol/L}$  olarak saptandı. DEHB olan grupta total thiol düzeyleri kontrol gurubuna göre anlamlı olarak yüksekti ( $p<0,001$ ) (Şekil 4). Yine nativ thiol düzeyleri sırasıyla;  $426\pm 83,6$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $350,4\pm 66,6$   $\mu\text{mol/L}$  idi ve DEHB olan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p<0,001$ ) (Şekil 3).

**Tablo 11. DEHB ve Kontrol gurubunda thiol düzeyleri ve oranlarının karşılaştırılması**

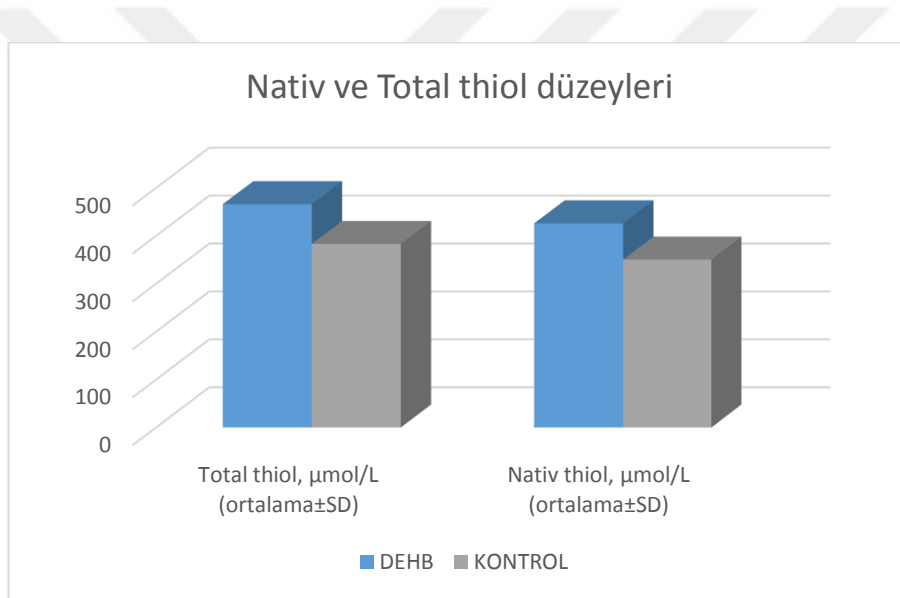
<b>THİOLLER</b>	<b>DEHB</b>	<b>KONTROL</b>	<b>Değerler</b>
<b>Total thiol <math>\mu\text{mol/L}</math> (ortalama<math>\pm</math>SD) (median) min-max</b>	$466\pm 86,6$ (492,2) 230-579	$383\pm 72,6$ (385) 145-498	<b><math>p^a &lt; 0,001</math></b>
<b>Nativ thiol, <math>\mu\text{mol/L}</math> (ortalama<math>\pm</math>SD) (median) min-max</b>	$426\pm 83,6$ (454,6) 202-545	$350,4\pm 66,6$ (342,9) 142-457	<b><math>p^a &lt; 0,001</math></b>
<b>Disülfid, <math>\mu\text{mol/L}</math> (ortalama<math>\pm</math>SD)</b>	$20,3\pm 6,3$	$16,5\pm 7,6$	$p^b = 0,200$
<b>Nativ t./Total t., %, (ortalama<math>\pm</math>SD)</b>	$91,2\pm 3$	$91,5\pm 3,5$	$p^b = 0,700$
<b>Disülfid/Total T., %, (ortalama<math>\pm</math>SD)</b>	$4,3\pm 1,5$	$4,2\pm 1,2$	$p^b = 0,700$
<b>Disülfid/Nativ T., %, (ortalama<math>\pm</math>SD)</b>	$4,8\pm 1,8$	$4,7\pm 2,2$	$p^b = 0,700$

a: Mann Whitney U, b: Student T testi



Disülfit düzeyleri karşılaştırıldığında DEHB olanlarda  $20,3\pm 6,3$   $\mu\text{mol/L}$  kontrol gurubunda  $16,5\pm 7,6$   $\mu\text{mol/L}$  saptandı ve her iki gurup arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p=0,200$ ). Native thiol/ Total thiol oranları DEHB olanlarda  $\%91,2\pm 3$ , kontrol gurubunda  $\%91,5\pm 3,5$  idi ve her iki gurupta benzerdi. DEHB ve kontrol gurubunda Disülfit/Total thiol oranları sırasıyla;  $\%4,3\pm 1,5$ ,  $\%4,2\pm 1,2$ , Disülfit/Nativ thiol oranları sırasıyla;  $\%4,8\pm 1,8$ ,  $\%4,7\pm 2,2$  idi ve bu oranlar her iki gurupta benzerdi.

### Şekil 3. DEHB ve Kontrol gurubunda native thiol ve total thiol düzeylerinin karşılaştırılması.



Total thiol : $p<0,001$ , Nativ thiol : $p<0,001$

#### 4.6. TOKSİK ESER ELEMENTLER OLAN AĞIR METALLER; KAN KURŞUN, CİVA VE KADMİYUM DÜZEYLERİ

Tüm örneklemede kan kurşun, civa ve kadmiyum düzeyleri değerlendirildi. Daha sonra örneklem guruplandırılarak DEHB ve kontrol gurubu arasında karşılaştırma yapıldı (Tablo 12, Şekil 4). Tüm populasyonda ortalama serum kurşun düzeyleri  $3,8\pm 0,5\mu\text{gr/dL}$ , ortalama serum civa düzeyleri  $0,8\pm 0,6\mu\text{gr/dL}$  ve ortalama kadmiyum düzeyleri  $0,7\pm 0,5\mu\text{gr/dL}$  olarak saptandı.

DEHB ve kontrol gurubunun kurşun düzeyleri sırasıyla  $3,8\pm 0,5$   $\mu\text{gr/dL}$ ,  $3,8\pm 0,5$   $\mu\text{gr/dL}$  ve değerler binde birlik farklar dışında aynı olarak bulundu. DEHB gurubunun kan civa düzeyi  $0,9\pm 0,4$   $\mu\text{gr/dL}$  iken bu oran kontrol gurubunda  $0,7 \pm 0,8$   $\mu\text{gr/dL}$  olarak saptandı. DEHB olanlarda kan civa düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p=0,002$ ). DEHB gurubunun kan kadmiyum düzeyi  $0,4\pm 0,2$   $\mu\text{gr/dL}$  iken bu oran kontrol gurubunda  $1\pm 0,6$   $\mu\text{gr/dL}$  olarak saptandı. Kontrol gurubunun kan kadmiyum düzeyleri DEHB olanlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p<0,001$ ).

**Tablo 12. DEHB ve Kontrol gurubunda kan ağır metal düzeylerinin karşılaştırılması**

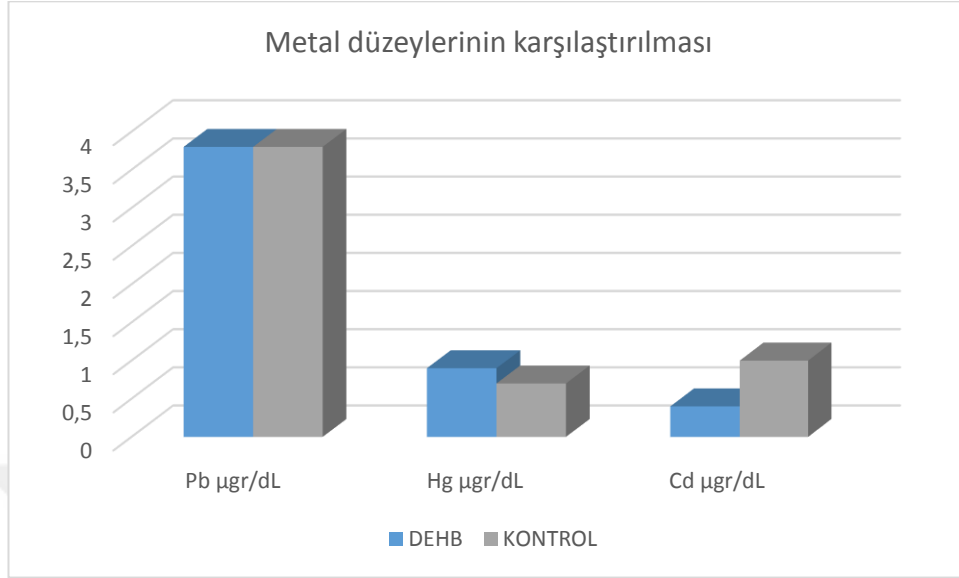
	<i>DEHB</i>	<i>KONTROL</i>	<i>Değerler</i>
<i>Kurşun <math>\mu\text{gr/dL}</math>, ortalama<math>\pm</math>SD</i>	$3,85\pm 0,5$	$3,89\pm 0,5$	$p= 0,800$
<i>Medyan</i>	(3,74)	(3,74)	$U= 509,5$
<i>Min-max</i>	2,9-5,6	3,2-5	
<i>Civa <math>\mu\text{gr/dL}</math>,ortalama<math>\pm</math>SD</i>	$0,9\pm 0,4$	$0,7 \pm 0,8$	$p= 0,002$
<i>Medyan</i>	(0,9)	(0,4)	$U= 294,5$
<i>Min-max</i>	0,2-2,1	0,2-4,2	
<i>Kadmiyum <math>\mu\text{gr/dL}</math>, ortalama<math>\pm</math>SD</i>	$0,4\pm 0,2$	$1\pm 0,6$	$p<0,001$
<i>Medyan</i>	(0,4)	(0,9)	$U= 140$
<i>Min-max</i>	0,1-0,9	0,2-4,2	

*Pb:Kurşun, Hg:Civa, Cd:Kadmiyum, U:Mann Whitney U katsayısı*

Bu bölümde birbiri için risk faktörü olabilecek ölçümlerin karşılaştırılması yapılarak değerlendirilmiştir.

Vücutta civa birikmesine neden olabilecek balık tüketimi ve amalgam varlığı ile civa düzeyleri karşılaştırılmıştır. Amalgam varlığı ile civa düzeyleri karşılaştırıldığında amalgam dolgusu olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,500$ , Mann Whitney U katsayısı=264). Balık tüketim sıklığı ile civa düzeyi karşılaştırıldığında arada anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,500$ , Mann Whitney U katsayısı=436).

**Şekil 4. DEHB ve Kontrol gurubunda kan kurşun, civa ve kadmiyum düzeylerinin karşılaştırılması**



*Pb:Kurşun, Hg:Civa, Cd:Kadmiyum, Pb; p= 0,800 Hg; p= 0,002, Cd; p <0,001*

Kadmiyum için risk faktörü olabilecek sigara kullanımı ve ısınma şekli değerlendirilmiştir. Ebeveynleri sigara kullanımı ile kadmiyum düzeyleri incelenmiştir. Anne sigara kullanımı ile kadmiyum düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,600, Mann Whitney U katsayısı=466). Yine baba sigara kullanımı ile çocuklardaki kadmiyum düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,900, Mann Whitney U katsayısı=441). Katılımcılar soba ve kalorifer kullanımı ile kadmiyum düzeyi açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmamakla beraber kadmiyum düzeyi kalorifer kullananlarda daha yüksek saptanmıştır (p=0,600, Mann Whitney U katsayısı=340).

Daha önceki değerlendirmelerimizde DEHB gelişimi için istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilen parametreler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Burada civa ve kadmiyum düzeyleri ile DEHB olup olmama arasında regresyon analizi yapıldı. Bu analiz Tablo 13'de gösterilmiştir. Buna göre civa düzeyindeki bir birim artış DEHB olma riskini 2,6 kat arttırmaktadır. Kadmiyum düzeyindeki bir birim artış ise kişinin DEHB olmama ihtimalini 0,003 kat arttırmaktadır.

**Tablo 13. DEHB ile civa ve kadmiyum düzeylerinin ilişkisi**

	<i>N</i>	$\beta$	<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>%95 CI</i>
<b>Civa</b>	35	,956	,049	2,602	1,006-6,734
<b>Kadmiyum</b>	35	-5,872	,000	,003	,000-,050

*N*:sayı, *B*:regresyon katsayısı, *OR*:Odds Ratio, *%95CI*: Güven Aralığı

DEHB olan grupta metal düzeyleri ile oksidan ve antioksidan parametreler arasında korelasyon analizi yapıldı. Bu analizler Tablo 14’de gösterilmiştir. Analiz sonucunda oksidan ve antioksidan düzeyini etkilediğini düşündüğümüz metaller ile bu parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

**Tablo 14. DEHB olanlarda tiol düzeyleri ile metal düzeylerinin ilişkisi<sup>x</sup>**

		<i>TT</i>	<i>SS</i>	<i>SS/SH</i>	<i>SS/TT</i>	<i>SH/TT</i>
<b>Pb</b>	Rho	,181	,314	,221	,221	-,221
	p değeri	,314	,066	,216	,216	,216
<b>Hg</b>	Rho	,053	-,017	-,228	-,228	,228
	p değeri	,769	,924	,202	,202	,202
<b>Cd</b>	Rho	-,015	,034	,169	,169	-,169
	p değeri	,934	,845	,347	,347	,347

*Pb*:Kurşun, *Hg*:Civa, *Cd*:Kadmiyum, *SH*: Nativ Thiol, *TT*: Total Thiol, *SS*:Disülfid

*X*: Spearmans korelasyon analizi

Kan civa düzeyleri ile kan çinko düzeyleri arasında yapılan korelasyon analizinde anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. (Tablo 15)

**Tablo 15. DEHB olanlarda çinko düzeyleri ile kan civa düzeylerinin ilişkisi<sup>x</sup>.**

	<b>Çinko</b>	
<b>Civa</b>	<i>Rho</i>	,007
	<i>p değeri</i>	,973

*X:Spearmans korelasyon analizi*



## 5-TARTIŞMA ve SONUÇ

Araştırmamızda 6-18 yaş arasında DEHB tanısı alan ve sağlıklı kontroller arasında sosyodemografik veriler, bazı esansiyel eser elementlerin, ağır metal düzeylerinin ve oksidan/antioksidan sistem belirteçlerinin karşılaştırılması yapılmıştır.

Literatürde DEHB konusunda yapılmış çok sayıda araştırma mevcuttur. Bu araştırmalarda çeşitli ağır metal düzeyleri incelenmiş olup bazılarında farklı oksidan parametreler ölçülmüştür. Araştırmamız kurşun, civa, kadmiyum seviyesinin ve thiol/disülfid dengesinin aynı anda çalışılarak değerlendirildiği ilk çalışmadır.

İlerleyen paragraflarda bulgulardaki verilerin sırasıyla literatürdeki veriler ile karşılaştırılması değerlendirilecektir.

### 5.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Araştırmamıza yapıldığı Ocak 2016- Mayıs 2016 tarihinde Çocuk Psikiyatri polikliniğine başvuran ve araştırma kriterlerine uyan 35 DEHB'li çocuk alınmıştır. DEHB tanılı hastalarda kız erkek oranını 1:6 olarak hesaplanmıştır. Literatürde çeşitli araştırmalarda 3:1, 9:1, 4:1 gibi farklı oranlar verilse de genel kabul gören hastalığın erkeklerde daha sık görüldüğüdür (Szatmari et al., 1989, APA, 1994, Cantwell, 1996).

Araştırmamız epidemiyolojik bir araştırma olmadığı için ve kesitsel bir araştırma olup sadece hastaneye başvuran çocuklar değerlendirildiği, ko-morbid hastalığı veya normal zekaya sahip olmayanlar araştırmaya dahil edilmediği için kız:erkek oranın ülkemiz verilerini yansıtmadığını düşünmekteyiz. Bu kısıtlılıklardan dolayı cinsiyet dağılımı açısından gerçek verileri yansıtmasa da örneklemimizde erkek oranının oldukça yüksek olduğu görülmektedir.

Hasta ve kontrol gurubunun gelir düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bununla birlikte hasta gurubu ile kontrol gurubu arasında anne eğitim düzeyinde fark yokken, baba eğitim düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ( $p=0,060$ ) DEHB'li gurupta kontrole göre yüksek saptanmıştır. Daha önce de bahsettiğimiz gibi bir çok araştırmada sosyoekonomik olarak dezavantajlı çocuklarda DEHB sıklığı

artmaktadır. 2014 yılında yapılan büyük bir kohortta hastaların düşük gelir düzeyi, ev durumları, tek ebeveyn, küçük anne yaşı, sosyoekonomik skorlarında düşüklük ile DEHB arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (Russell et al., 2014a). Bizim araştırmamızdaki verilerin literatürden farklılık göstermesinin bazı nedenleri vardır. Sosyodemografik risklerin değerlendirildiği araştırmalar epidemiyolojik araştırmalar ve toplum taramalarıdır. Halbuki bizim araştırmamızda hastane başvuruları değerlendirilmiştir. Burada sosyo kültürel düzeyi yüksek olan ailelerin, çocuklarını takibi ve onlardaki semptomları fark etme olasılığının ve yardım almak için hastaneye başvuru olasılıklarının daha yüksek olacağı düşüncesindeyiz.

Anne sütü alımları değerlendirildiğinde araştırmamızda DEHB olan gurubun ortalama anne sütü alma süresi  $13,8 \pm 9,4$  ay iken kontrol gurubunda bu süre  $16,4 \pm 9,6$  ay'a çıkmaktaydı. Her iki gurup rasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Anne sütü alımı ve DEHB gelişimi ile ilgili yapılan araştırmalar az anne sütü alımını DEHB gelişimi açısından bir risk faktörü olarak değerlendiren, anne sütü alım süresinin uzaması ile DEHB arasında negatif bir korelasyon saptamışlardır (Kadziela-Olech and Piotrowska-Jastrzebska, 2004, Kramer et al., 2008, Mimouni-Bloch et al., 2013, Sabuncuoğlu et al., 2014). Başka bir araştırmada anne sütü alımının sosyokültürel düzey ile korele olduğu, eğitim düzeyi yüksek ailelerin çocuklarını daha uzun süre emzirdiği ve bu grupta DEHB oranlarının daha düşük görüldüğü savı ortaya konmuştur (Julvez et al., 2007). Araştırmamızda anne sütü alım süresi DEHB olan grupta düşük olmakla beraber arada anlamlı bir fark olmamasını yine araştırmamızın tipine bağlamaktayız. Eğitim düzeyinde belirttiğimiz gibi sosyokültürel düzeyi yüksek ebeveynlerinin hastaneye başvurularının daha yüksek olduğu düşüncesindeyiz. Eğitim düzeyi yüksek olan bu gurubun anne sütü verme oranlarının beklenenden daha yüksek olacağı düşüncesindeyiz.

## **5.2. EBEVEYNLERİN SİGARA KULLANIMI**

Araştırmamızda hem anne hem de babanın şuanki sigara kullanımı ile DEHB olup olmama arasında bir farklılık saptanmamıştır. Bununla birlikte DEHB olan ve olmayanların annelerinin gebelikte sigara içme durumları arasında anlamlı fark vardı ( $p=0,030$ ,  $\chi^2=4,3$ )

Literatüre baktığımızda bu konuda yapılan araştırmaların çoğunda prenatal sigara maruziyeti çalışılmıştır. Prenatal sigara maruziyetinin DEHB riskini arttırıp arttırmadığı konusunda tam bir konsensus oluşmasa da çoğu araştırmada risk artışı tespit edilmiştir (Langley et al., 2005, Froehlich et al., 2009, Motlagh et al., 2011). Bizim araştırmamızda da prenatal sigara maruziyeti ve DEHB olup olmama arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Biz sigarada bulunan nörotoksik maddelerin hassas fetus beynine zarar verdiği ve birçok sistemde hasar oluşturduğu gibi nöro-kognitif fonksiyonları da bozarak santral sinir sistemi hastalıklarına neden olabileceğini düşünmekteyiz. Postnatal sigara maruziyeti değerlendirildiğinde 2013 yılında yapılan bir araştırmada pasif içiciliğın sosyoekonomik durum ve prenatal sigara maruziyetinden bağımsız olarak DEHB riskini arttırdığı tespit edilmiştir (Max et al., 2013). Bizim araştırmamızda postnatal ebeynlerin sigara kullanımları ile DEHB olup olmama arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

### **5.3. BESLENME, SU KAYNAĞI, ENDÜSTRİYEL BÖLGEYE YAKINLIK**

Bu kısımda fast food tüketimi, balık tüketimi, su kaynağı, ısınma tipi, amalgam dolgu varlığı, ana caddeye yakınlık ve endüstriyel bölgeye yakınlık gibi veriler daha çok kişilerin ağır metallerle maruziyet riskinin ve oksidan hasar riskinin değerlendirilmesi amacıyla sorgulanmıştır. DEHB ve kontrol gurubu arasında bu oranlar karşılaştırıldığında evin ana caddeye uzaklığı dışındaki verilerde her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bizim hipotezimiz ana caddeye yakınlığın çevresel kirliliğe maruziyeti arttırması ve DEHB riskini arttırması yönündeydi. Fakat sonuçlarda DEHB olan grupta ortalama uzaklık  $100\pm 369,2$ , kontrol gurubunda  $50\pm 107,3$  olarak bulundu. Evin ana caddeye uzaklığı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde DEHB olanlarda daha uzundu ( $p=0,040$ ). Burada ebeveynlere sözlü olarak evin ana caddeye uzaklığı tahmin üzerinden sorulduğu için alınan cevaplar sağlıklı değildir. Kişilerin ana cadde değerlendirmelerinin ve uzaklık algılarının farklı olabileceği göz önünde bulundurulduğunda bunun subjektif değerlendirmeye yol açacağı düşüncesindeyiz.



#### **5.4. ESANSİYEL ESER ELEMENTLER; KAN ÇİNKO, DEMİR, KALSİYUM, FOSFOR, MAGNEZYUM DÜZEYLERİ**

DEHB risk faktörleri için eser element eksiklikleri de araştırmalarda yer alan başlıklardan biridir. Hatta bazı araştırmalarda çinko gibi çeşitli eser elementlerin tedavide kullanılabileceği öne sürülmüştür (Bilici et al., 2004). Santral sinir sistemi üzerine koruyucu etkisi olduğu bilinen çinko bu alanda en çok çalışılan eser elementlerden biridir. Çinko eksikliğinin DEHB için risk faktörü olup olmadığı hala tartışılmakla beraber bunun için yeterli bilimsel kanıt bulunmamaktadır (Thapar et al., 2013). Yine civa gibi bazı metal maruziyetlerinin vücutta çinko düzeyini düşürerek hastalığa neden olabileceğini düşündüren yayınlar mevcuttur (Dufault et al., 2009). Bir araştırmada magnezyumun tedavide kullanılabileceği ve hiperaktivite semptomları üzerine olumlu etkileri olduğu öne sürülmüştür (Starobrat-Hermelin and Koziolec, 1997).

Biz araştırmamızda çinko, kalsiyum, magnezyum ve fosfor düzeyleri açısından hasta ve sağlıklı grupta anlamlı bir fark bulamadık. Demir, dopamin sentezinde yer alan tirozin hidroksilazın kofaktörüdür. Bundan yola çıkarak bilim adamları demir eksikliğinin DEHB patofizyolojisinde yeri olabileceğini düşünmüşlerdir (Konofal et al., 2004). Yine bir başka araştırmada DEHB olan hastalara demir tedavisi ve plasebo verilmiş ve sonrasında demir tedavisi kullanan hastaların DEHB değerlendirme ölçeklerinde düzelme saptanmıştır (Konofal et al., 2008). Son zamanlarda çalışılan bir diğer konu da beyinde demir düzeyidir. Bir araştırmada serum ferritin düzeyi ile manyetik düzeltme ile MRI görüntülemesi ile beyin demir düzeyleri incelenmiş ve DEHB olan grupta talamusta demir düzeyleri düşük saptanmıştır (Cortese et al., 2012). Bizim araştırmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber DEHB gurubunda sağlıklı guruba göre serum demir düzeyi yüksek çıkmıştır. DEHB olan grupta daha yüksek olması dışında her iki grupta da serum demir düzeyleri normal sınırlardaydı.

#### **5.5. SERUM THİOL/DİSÜLFİT DENGESİ İLE İGİLİ PARAMETRELER**

Literatürde DEHB’de oksidan ve antioksidan parametrelerin ölçümü ile ilgili yapılmış araştırmalar çelişkili sonuçlar ortaya koymaktadır. Araştırmalarda ölçülen oksidan antioksidan parametreler değişkenlik göstermektedir. Ayrıca kimi araştırmalar pediatrik popülasyonda iken kimisi erişkin popülasyonda yapılmıştır. Burada yaş değişkeninin vücuttaki oksidan/antioksidan denge üzerine etkisi olduğu gözönünde bulundurulmalıdır. Aynı zamanda bazı araştırmalarda hastaların ilaç kullanıp kullanmaması gözardı edilmiştir. Fakat ilaç kullanımının oksidan/antioksidan denge üzerine etkisi de halen çalışılan konular arasındadır.

2015 yılında yapılan bir meta analizde literatürdeki oksidatif durum ve DEHB ile ilgili yapılan 6 araştırma değerlendirilmiş, DEHB olan hastalarda antioksidan seviyesinin yükselmeyip oksidan düzeyinin artışı ile iki sistem arasındaki dengenin bozulmasıyla oksidatif hasarın ortaya çıktığı düşünülmüştür (Joseph et al., 2015). Fakat bu konuda daha net konuşabilmek için yukarıda bahsettiğimiz gibi bu dengeyi bozabilecek yaş, ilaç kullanımı ve komorbid durumlar gibi etkenlerin ortadan kaldırılarak yeni araştırmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Bir oksidatif stres parametresi olan tiollerin DEHB ile ilişkisini araştıran bildiğimiz kadarıyla dört araştırma vardır (Oztop et al., 2012, Alpak et al., 2014, Güney et al., 2015, Görmez et al., 2016). Nativ tiol ve total tiol antioksidan iken bunun sülfitlemiş hali tiol disülfid oksidan bir parametredir. Öztop ve arkadaşlarının (2012) yaptığı araştırmada DEHB ve sağlıklı kontroller arasında tiol düzeyleri açısından fark saptanmamıştır. Alpak ve arkadaşları (2014) hasta grubunda tiol düzeyini daha düşük bulmuş. Güney ve arkadaşları (2015) yaptığı çalışmada ise hastalarda önce oksidan ve antioksidan parametreler ölçülmüş ve sonrasında tedavi başlanmış ve 12 hafta tedavi sonrası ölçümler tekrar edilmiştir. Sonuçlara göre sağlıklı gruba göre DEHB’li grupta tedavi öncesi oksidatif stres indeksinde ve total antioksidan kapasitesinde yükseklik ve tiol düzeyinde düşüklük saptanırken, tedavi sonrasında total antioksidan düzeyleri daha da yükselmiş, oksidan düzeyleri ise düşmüştür. Buna göre Güney ve arkadaşları (2015) metilfenidat tedavisinin antioksidan korumayı artırarak oksidan/antioksidan dengeyi sağladığını ön görmüşlerdir. Yine Görmez ve arkadaşları (2016) hasta ve sağlıklı kontroller arasında tiol/disülfid dengesi açısından fark saptamamıştır.

Bizim araştırmamızı değerlendirirsek çalışma pediatrik popülasyonda yürütüldüğü için thiol/disülfit dengesi üzerine yaş etkeni ortadan kaldırılmıştır. Yine tedavinin bu dengelyi etkilediği öngörüldüğü için çalışmaya sadece ilaç kullanmayan hastalar dahil edilmiştir. Ayrıca IQ seviyesi normal sınırlarda olmayan ve ko-morbit psikiyatrik, nörolojik veya metabolik hastalığı olanlar araştırmaya dahil edilmemiştir. Literatürde tartışmalı olmakla beraber genellikle DEHB’de oksidan parametrelerin artıp antioksidan parametrelerin azalması ile hastalığın oluştuğu n görülmüştür. Fakat bu dengeye etki edebilecek tüm faktörler ortadan kaldırıldığı bizim çalışmamızda nativ ve total thiol düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde DEHB olanlarda yüksek tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). Yine alışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olamamakla beraber disülfit düzeyleri DEHB olan grupta daha yüksek saptanmıştır ( $p=0,100$ ). Antioksidan olan nativ ve total thiol Alzheimer, Parkinson, demans gibi santral sinir sisteminin atrofisiyle giden hastalıklarda oldukça düşük saptanması (Isokawa et al., 2014) ve bizim araştırmamızda yüksek saptanması, nativ thiolün DEHB olan çocuklarda santral sinir sisteminin aktivasyonu sonucunda yükselebileceğini düşündürmektedir. Diğer bir mekanizma ise ge beyinlerin oksidan artışına yanıt olarak antioksidan düzeylerini arttırabildiği düşünülebilir. Bunu şöyle açıklayabiliriz yaşlı bir insanda oksidan/antioksidan dengesi oksidan yönüne kaymaktadır çünkü yaş arttıķa protein oksidasyonundan biriken oksidan moleküllere karşı antioksidan yanıtın oluşması ve dengenin sağlanması bozulmuştur (Grune et al., 2001, Stadtman, 2001). Buradan yola çıkararak DEHB olan ocuklarda SSS’de oksidasyon gerçekleşmekte ve buna yanıt verebilen sağlam ge beyinler antioksidan düzeylerini arttırmaktadır. Yukarıda anlattığımız metilfenidat tedavisi de vücudun bu korunma mekanizmasını güçlendirerek antioksidan düzeylerini daha da arttırmaktadır. Ayrıca Güney ve arkadaşlarının (2015) yaptıkları araştırmada total antioksidan düzeylerinin yüksek olup thiol düzeylerinin düşük olması da tartışmaya açık bir konudur. Çünkü thiol de antioksidan kapasiteyi yansıtan bir parametredir.

## **5.6. TOKSİK ESER ELEMENTLER OLAN AğIR METALLER; KAN KURŞUN, CİVA VE KADMİYUM DÜZEYLERİ**

Kurşun DEHB patofizyolojisinde kanıtlanmış çevresel risk faktörlerinden biridir (Thapar et al., 2013). Kurşunun ne tür bir mekanizma ile SSS hasarı yaptığı hala tartışmalıdır. Kurşun, kadmiyum, civa, mangan ve kalayın kimyasal sinaptik transmisyonu bozduğu (Boucher et al., 2012), yine kurşunun dopaminerjik, kolinerjik ve glutaminerjik iletimi bozduğu (Cory-Slechta, 1995) literatürde gösterilmiştir. Kurşun ve kadmiyumun kalmodulini aktive ederek kalsiyum dengesini ve kognitif fonksiyonları bozduğu düşünülmüştür. Bazı araştırmalarda DEHB ile sağlıklı kontrollerde kurşun düzeyi arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Forns et al., 2014). Kurşun DEHB gelişiminde etkisi bilimsel olarak kanıtlanmış bir metaldir. Bizim araştırmamızda hasta ve kontrol gurubunda kurşun düzeyleri benzer saptanmıştır. Bununla birlikte hasta gurubunda oksidan/antioksidan parametreler ile kurşun düzeyi korelasyon analizinde kurşun düzeyindeki artış ile disülfid düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeye yakın bir pozitif korelasyon saptanmıştır ( $p=0,060$ ). Buna göre hücresele düzeyde kurşunun oksidasyonu arttırdığını söyleyebiliriz. Bu sonuçların çıkmasında kurşuna maruziyet için alınan kurşunsuz benzin, kurşunsuz su boruları ve kurşunsuz boya gibi önlemlerin etkili olabileceği düşüncesindeyiz. Bu sonuçlar multifaktöriyel bir hastalık olan DEHB'in patofizyolojisinde kurşunun yer aldığı gerçeğine karşı gelmemektedir. Buna göre bizim kesitsel araştırmamızda yer alan populasyonda DEHB'e zemin hazırlayan nedenler arasında kurşun saptanmamıştır.

Civa düzeyi ve DEHB gelişimi ile ilgili sonuçlar tartışmalıdır. Kimi araştırmalarda civa düzeyi ile DEHB arasında ilişki saptanmazken (Ha et al., 2009, Boucher et al., 2012, Kim et al., 2013), kimi araştırmalarda prenatal ve postnatal kan civa düzeyi yüksekliğinin DEHB riskinde artışa neden olduğu saptanmıştır (Yoshimasu et al., 2014). Vücutta civa düzeyleri çevresel kirlilik, balık tüketimi, elektronik atıklar, amalgam diş dolgusu ve fruktozlu hazır gıdaların tüketimi ile artmaktadır (Dufault et al., 2009). Bizim araştırmamızda DEHB olan grupta civa düzeyleri kontrole göre anlamlı bir düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,002$ ). Bunun kaynağını belirleme amacıyla sorguladığımız balık tüketimi ve amalgam varlığı ile civa düzeyleri arasında fark saptanmamıştır. Ayrıca bazı çalışmalarda civanın çinko düzeyini düşürerek santral sinir sisteminde hasara neden olduğu düşünülmüştür (Dufault et al.,

2009). Bizim araştırmamızda civa düzeyi ile ınko düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Kadmiyum düzeyi ve DEHB ilişkisinin incelendiği az sayıda araştırma vardır ve bu sonuçlar da tartışmalıdır. Bazı araştırmalarda kontrol gurubuna göre kadmiyum düzeyleri yüksek saptanırken, bazılarında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Kim et al., 2013, Sioen et al., 2013, Liu et al., 2014, Forns et al., 2014). Kadmiyuma maruziyet çevresel kirlilik, sigara, metal içeren atıkların yakılması ile artmaktadır. Yine bir araştırmada kadmiyum ile oksidan 8-hidroksideoksiguanozin arasında anlamlı bir pozitif korelasyon saptanmış ve oksidasyona neden olduğu iddia edilmiştir (Ni et al., 2014). Bizim araştırmamızda ilginç olarak sağlıklı grupta kadmiyum düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Kan kadmiyum düzeyindeki yksekliliğin DEHB için koruyucu olduğu düşüncesinde değiliz fakat bu sonuçlar tartışmalıdır. Kadmiyum kaynağı olarak ebeveynlerin sigara kullanımı ve ısınma tipi değerlendirildiğinde, sigara kullanımı ile anlamlı bir fark saptanmazken ilginç bir şekilde istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kalorifer kullananlarda kadmiyum daha yüksek saptanmıştır. Araştırmamız küçük bir örnekleme yapılmıştır ve katılımcıların ne kadar süredir kalorifer ve soba kullandığı sorgulanmamış olup ve verilerin değerlendirilmesinde pasif sigara maruziyetlerinin değişken olarak ortadan kaldırılmamıştır. Bu veriler işığında araştırmamız kaloriferin kadmiyum düzeyini daha çok arttırdığı iddia edebilecek kuvvette değildir. Kadmiyumun neden DEHB’de düşük olduğu tartışmalıdır.

Sonuç olarak kurşun, civa ve kadmiyum düzeyleri DEHB hastalarında farklı bulunmuştur. Aynı zamanda her metalin oksidan/antioksidan sistem üzerinde farklı etkileri mevcuttur. Buradan yola çıkararak farklı ağır metallerin farklı patofizyolojileriyle vücutta hasara yol aması olasıdır.

## Sonuçlar

- DEHB olan çocukların annelerinin gebelikte sigara ieme oranı sağlıklı çocuklara göre daha yüksektir.

- DEHB olanlarda kan civa düzeyleri sağlıklı çocuklara göre daha yüksektir.
- DEHB olan çocuklarda günümüzde bilinmeyen nedenlerle meydana gelen oksidan düzeylerinde artışa yanıt olarak antioksidan düzeylerinde artış görülebilir.
- Farklı metaller hücresel düzeyde farklı etkiler ile oksidan/antioksidan dengesine etki edebilir.
- Bu sonuçların doğrulanabilmesi için daha geniş kapsamlı araştırmalarda ihtiyaç vardır.



## KAYNAKLAR

- ACOSTA, M. T. 2007. Genetic and molecular aspects in attention deficit hyperactivity disorder: the search for the genes involved in clinical diagnosis. *Rev Neurol*, 44 Suppl 2, S37-41.
- AKYOL, O., ZOROGLU, S. S., ARMUTCU, F., SAHIN, S. & GUREL, A. 2004. Nitric oxide as a physiopathological factor in neuropsychiatric disorders. *In Vivo*, 18, 377-90.
- ALPAK, G., SELEK, S., BULUT, M., BÜLBUL, F., ÜNAL, A., VİRİT, O., KİLİÇ, O. H. T., GERGERLİOĞLU, H. S. & SAVAŞ, H. A. 2014. High catalase and low thiol levels in adult-ADHD patients. *BULLETIN OF CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY*, 24, 128-34.
- APA 1968. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-2). Washington.
- APA 1994. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-4), Washington.
- APA 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, (DSM-5) Washington.
- ARROYO, H. A. & FERNANDEZ, M. C. 2013. [Environmental toxic and its effect on neurodevelopment]. *Medicina (B Aires)*, 73 Suppl 1, 93-102.
- BARR, C. L., XU, C., KROFT, J., FENG, Y., WIGG, K., ZAI, G., TANNOCK, R., SCHACHAR, R., MALONE, M., ROBERTS, W., NOTHEN, M. M., GRUNHAGE, F., VANDENBERGH, D. J., UHL, G., SUNOHARA, G., KING, N. & KENNEDY, J. L. 2001. Haplotype study of three polymorphisms at the dopamine transporter locus confirm linkage to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 49, 333-9.
- BELLINGER, D. C. 2012. A strategy for comparing the contributions of environmental chemicals and other risk factors to neurodevelopment of children. *Environ Health Perspect*, 120, 501-7.
- BILICI, M., YILDIRIM, F., KANDIL, S., BEKAROĞLU, M., YILDIRMIŞ, S., DEĞER, O., ÜLGEN, M., YILDIRAN, A. & AKSU, H. 2004. Double-blind, placebo-controlled study of zinc sulfate in the treatment of attention deficit

- hyperactivity disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 28, 181-190.
- BOTTING, N., POWLS, A., COOKE, R. W. & MARLOW, N. 1997. Attention deficit hyperactivity disorders and other psychiatric outcomes in very low birthweight children at 12 years. *J Child Psychol Psychiatry*, 38, 931-41.
- BOUCHER, O., JACOBSON, S. W., PLUSQUELLEC, P., DEWAILLY, E., AYOTTE, P., FORGET-DUBOIS, N., JACOBSON, J. L. & MUCKLE, G. 2012. Prenatal methylmercury, postnatal lead exposure, and evidence of attention deficit/hyperactivity disorder among Inuit children in Arctic Quebec. *Environ Health Perspect*, 120, 1456-61.
- BRADLEY, C. 1937. The behavior of children receiving benzedrine. *American Journal of Psychiatry*, 94, 577-585.
- BULUT, M., SELEK, S., GERGERLIOGLU, H. S., SAVAS, H. A., YILMAZ, H. R., YUCE, M. & EKICI, G. 2007. Malondialdehyde levels in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychiatry Neurosci*, 32, 435-8.
- CALDWELL, K. L., MORTENSEN, M. E., JONES, R. L., CAUDILL, S. P. & OSTERLOH, J. D. 2009. Total blood mercury concentrations in the US population: 1999-2006. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 212, 588-598.
- CANTWELL, D. P. 1996. Attention deficit disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35, 978-87.
- CEYLAN, M., SENER, S., BAYRAKTAR, A. C. & KAVUTCU, M. 2010. Oxidative imbalance in child and adolescent patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34, 1491-4.
- CEYLAN, M. F., SENER, S., BAYRAKTAR, A. C. & KAVUTCU, M. 2012. Changes in oxidative stress and cellular immunity serum markers in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*, 66, 220-6.
- CHENG S, M. T., YOICHI S, ET AL. 2010. Early television exposure and children's behavioral and social outcomes at age 30 months. *J. Epidemiol.*, 20, S482-9.



- CHILDRESS, A. C. & SALLEE, F. R. 2014. Attention-deficit/hyperactivity disorder with inadequate response to stimulants: approaches to management. *CNS Drugs*, 28, 121-9.
- CHOVANOVA, Z., MUCHOVA, J., SIVONOVA, M., DVORAKOVA, M., ZITNANOVA, I., WACZULIKOVA, I., TREBATICKA, J., SKODACEK, I. & DURACKOVA, Z. 2006. Effect of polyphenolic extract, Pycnogenol, on the level of 8-oxoguanine in children suffering from attention deficit/hyperactivity disorder. *Free Radic Res*, 40, 1003-10.
- CIESIELSKI, T., WEUVE, J., BELLINGER, D. C., SCHWARTZ, J., LANPHEAR, B. & WRIGHT, R. O. 2012. Cadmium exposure and neurodevelopmental outcomes in U.S. children. *Environ Health Perspect*, 120, 758-63.
- CORNISH, K. M., MANLY, T., SAVAGE, R., SWANSON, J., MORISANO, D., BUTLER, N., GRANT, C., CROSS, G., BENTLEY, L. & HOLLIS, C. P. 2005. Association of the dopamine transporter (DAT1) 10/10-repeat genotype with ADHD symptoms and response inhibition in a general population sample. *Mol Psychiatry*, 10, 686-98.
- CORTESE, S., AZOULAY, R., CASTELLANOS, F. X., CHALARD, F., LECENDREUX, M., CHECHIN, D., DELORME, R., SEBAG, G., SBARBATI, A. & MOUREN, M.-C. 2012. Brain iron levels in attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot MRI study. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 13, 223-31.
- CORY-SLECHTA, D. A. 1995. Relationships between lead-induced learning impairments and changes in dopaminergic, cholinergic, and glutamatergic neurotransmitter system functions. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 35, 391-415.
- DIETRICH, K. N., WARE, J. H., SALGANIK, M., RADCLIFFE, J., ROGAN, W. J., RHOADS, G. G., FAY, M. E., DAVOLI, C. T., DENCKLA, M. B. & BORNSCHEIN, R. L. 2004. Effect of chelation therapy on the neuropsychological and behavioral development of lead-exposed children after school entry. *Pediatrics*, 114, 19-26.
- DOBBING, J. 1971. Vulnerable periods of brain development. In: lipids, malnutrition & the developing brain. *Ciba Found Symp*, 9-29.

- DUFAULT, R., SCHNOLL, R., LUKIW, W. J., LEBLANC, B., CORNETT, C., PATRICK, L., WALLINGA, D., GILBERT, S. G. & CRIDER, R. 2009. Mercury exposure, nutritional deficiencies and metabolic disruptions may affect learning in children. *Behav Brain Funct*, 5:44.
- ERCAN, E. S., BILAC, O., UYSAL OZASLAN, T. & ROHDE, L. A. 2015. Is the prevalence of ADHD in Turkish elementary school children really high? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 50, 1145-52.
- EREL, O. & NESELIOGLU, S. 2014. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem*, 47, 326-32.
- ERSAN, E. E., DOGAN, O., DOGAN, S. & SUMER, H. 2004. The distribution of symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder in school age children in Turkey. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 13, 354-61.
- EUBIG, P. A., AGUIAR, A. & SCHANTZ, S. L. 2010. Lead and PCBs as risk factors for attention deficit/hyperactivity disorder. *Environ Health Perspect*, 118, 1654-67.
- FARAONE, S. V., BIEDERMAN, J. & MICK, E. 2006. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med*, 36, 159-65.
- FARAONE, S. V., BIEDERMAN, J., MICK, E., WILLIAMSON, S., WILENS, T., SPENCER, T., WEBER, W., JETTON, J., KRAUS, I., PERT, J. & ZALLEN, B. 2000. Family study of girls with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 157, 1077-83.
- FARAONE, S. V., DOYLE, A. E., MICK, E. & BIEDERMAN, J. 2001. Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D(4) receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 158, 1052-7.
- FARAONE, S. V., PERLIS, R. H., DOYLE, A. E., SMOLLER, J. W., GORALNICK, J. J., HOLMGREN, M. A. & SKLAR, P. 2005. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 57, 1313-23.

- FISHER, S. E., FRANCK, C., MCCRACKEN, J. T., MCGOUGH, J. J., MARLOW, A. J., MACPHIE, I. L., NEWBURY, D. F., CRAWFORD, L. R., PALMER, C. G., WOODWARD, J. A., DEL'HOMME, M., CANTWELL, D. P., NELSON, S. F., MONACO, A. P. & SMALLEY, S. L. 2002. A genomewide scan for loci involved in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Hum Genet*, 70, 1183-96.
- FORNS, J., FORT, M., CASAS, M., CACERES, A., GUXENS, M., GASCON, M., GARCIA-ESTEBAN, R., JULVEZ, J., GRIMALT, J. O. & SUNYER, J. 2014. Exposure to metals during pregnancy and neuropsychological development at the age of 4 years. *Neurotoxicology*, 40, 16-22.
- FREITAG, C. M., ROHDE, L. A., LEMPP, T. & ROMANOS, M. 2010. Phenotypic and measurement influences on heritability estimates in childhood ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 19, 311-23.
- FROEHLICH, T. E., ANIXT, J. S., LOE, I. M., CHIRDKIATGUMCHAI, V., KUAN, L. & GILMAN, R. C. 2011. Update on environmental risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Curr Psychiatry Rep*, 13, 333-44.
- FROEHLICH, T. E., LANPHEAR, B. P., AUINGER, P., HORNUNG, R., EPSTEIN, J. N., BRAUN, J. & KAHN, R. S. 2009. Association of tobacco and lead exposures with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 124, e1054-63.
- GERSHON, J. 2002. A meta-analytic review of gender differences in ADHD. *J Atten Disord*, 5, 143-54.
- GO, Y. M. & JONES, D. P. 2011. Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med*, 50, 495-509.
- GOODLAD, J. K., MARCUS, D. K. & FULTON, J. J. 2013. Lead and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) symptoms: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 33, 417-425.
- GORIN, T. & KRAMER, R. A. 1973. The hyperkinetic behavior syndrome. *Conn Med*, 37, 559-63.
- GÖRMEZ, V., ÖRENGÜL, A. C., ÖZER, Ö. F., UZUNER, S. & SELEK, Ş. 2016. Thiol/Disulphide Homeostasis and Oxidative Stress Parameters in Children and Adolescents with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder/Dikkat

- Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuk ve Ergenlerde Tiyol/Disülfid Dengesi ve Oksidatif Stres Parametrele. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*, 21, 179-186.
- GRANDJEAN, P. & LANDRIGAN, P. J. 2014. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *Lancet Neurol*, 13, 330-8.
- GROUP., T. M. C. 1999. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD.A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 56, 1073–86.
- GRUNE, T., SHRINGARPURE, R., SITTE, N. & DAVIES, K. 2001. Age-related changes in protein oxidation and proteolysis in mammalian cells. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 56, B459-67.
- GUL, N., TIRYAKI, A., KULTUR, S. E. C., TOPBAS, M. & AK, I. 2010. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder and comorbid disruptive behavior disorders among school age children in Trabzon. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 20, 50-56.
- GUNEY, E., CETIN, F. H., ALISIK, M., TUNCA, H., TAS TORUN, Y., ISERI, E., ISIK TANER, Y., CAYCI, B. & EREL, O. 2015. Attention Deficit Hyperactivity Disorder and oxidative stress: A short term follow up study. *Psychiatry Res*, 229, 310-7.
- GUNEY, M., ONAY, T. T. & COPTY, N. K. 2010. Impact of overland traffic on heavy metal levels in highway dust and soils of Istanbul, Turkey. *Environmental monitoring and assessment*, 164, 101-110.
- HA, M., KWON, H. J., LIM, M. H., JEE, Y. K., HONG, Y. C., LEEM, J. H., SAKONG, J., BAE, J. M., HONG, S. J., ROH, Y. M. & JO, S. J. 2009. Low blood levels of lead and mercury and symptoms of attention deficit hyperactivity in children: a report of the children's health and environment research (CHEER). *Neurotoxicology*, 30, 31-6.
- HAWI, Z., DRING, M., KIRLEY, A., FOLEY, D., KENT, L., CRADDOCK, N., ASHERSON, P., CURRAN, S., GOULD, A., RICHARDS, S., LAWSON, D., PAY, H., TURIC, D., LANGLEY, K., OWEN, M., O'DONOVAN, M., THAPAR, A., FITZGERALD, M. & GILL, M. 2002. Serotonergic system

- and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a potential susceptibility locus at the 5-HT(1B) receptor gene in 273 nuclear families from a multi-centre sample. *Mol Psychiatry*, 7, 718-25.
- HERBERT, M. 1964. The Concept and Testing of Brain-Damage in Children: A Review. *J Child Psychol Psychiatry*, 5, 197-216.
- HOHMAN, L. B. 1922. Postencephalitic Behavior Disorders in Children. *John Hopkins Hospital Bulletin*, 33, 372-375.
- HONG, Z., GUO, Z., ZHANG, R., XU, J., DONG, W., ZHUANG, G. & DENG, C. 2016. Airborne Fine Particulate Matter Induces Oxidative Stress and Inflammation in Human Nasal Epithelial Cells. *Tohoku J Exp Med*, 239, 117-25.
- ISOKAWA, M., KANAMORI, T., FUNATSU, T. & TSUNODA, M. 2014. Analytical methods involving separation techniques for determination of low-molecular-weight biothiols in human plasma and blood. *Journal of Chromatography B*, 964, 103-115.
- JIANG, H., HAN, G. & HE, Z. 1990. Clinical significance of hair cadmium content in the diagnosis of mental retardation of children. *Chinese medical journal*, 103, 331-334.
- JOHNSON, S., KOCHHAR, P., HENNESSY, E., MARLOW, N., WOLKE, D. & HOLLIS, C. 2016. Antecedents of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Children Born Extremely Preterm. *J Dev Behav Pediatr*, 37, 285-97.
- JOSEPH, N., ZHANG-JAMES, Y., PERL, A. & FARAONE, S. V. 2015. Oxidative Stress and ADHD: A Meta-Analysis. *J Atten Disord*, 19, 915-24.
- JULVEZ, J., RIBAS-FITÓ, N., FORNS, M., GARCIA-ESTEBAN, R., TORRENT, M. & SUNYER, J. 2007. Attention behaviour and hyperactivity at age 4 and duration of breast-feeding. *Acta Paediatrica*, 96, 842-847.
- KADZIELA-OLECH, H. & PIOTROWSKA-JASTRZEBSKA, J. 2004. The duration of breastfeeding and attention deficit hyperactivity disorder. *Roczniki Akademii Medycznej w Białymstoku (1995)*, 50, 302-306.

- KIM, S., ARORA, M., FERNANDEZ, C., LANDERO, J., CARUSO, J. & CHEN, A. 2013. Lead, mercury, and cadmium exposure and attention deficit hyperactivity disorder in children. *Environ Res*, 126, 105-10.
- KONOFAL, E., LECENDREUX, M., ARNULF, I. & MOUREN, M.-C. 2004. Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 158, 1113-1115.
- KONOFAL, E., LECENDREUX, M., DERON, J., MARCHAND, M., CORTESE, S., ZAĪM, M., MOUREN, M. C. & ARNULF, I. 2008. Effects of iron supplementation on attention deficit hyperactivity disorder in children. *Pediatric neurology*, 38, 20-26.
- KÖROĞLU, P. D. E. 2013. *DSM-5 Tanı Ölçütleri*.
- KRAMER, M. S., ABOUD, F., MIRONOVA, E., VANILOVICH, I., PLATT, R. W., MATUSH, L., IGUMNOV, S., FOMBONNE, E., BOGDANOVICH, N., DUCRUET, T., COLLET, J. P., CHALMERS, B., HODNETT, E., DAVIDOVSKY, S., SKUGAREVSKY, O., TROFIMOVICH, O., KOZLOVA, L. & SHAPIRO, S. 2008. Breastfeeding and child cognitive development: new evidence from a large randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*, 65, 578-84.
- KUL, M., UNAL, F., KANDEMİR, H., SARKARATI, B., KILINC, K. & KANDEMİR, S. B. 2015. Evaluation of Oxidative Metabolism in Child and Adolescent Patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Psychiatry Investig*, 12, 361-6.
- LANDRIGAN, P. J., LAMBERTINI, L. & BIRNBAUM, L. S. 2012. A research strategy to discover the environmental causes of autism and neurodevelopmental disabilities. *Environ Health Perspect*, 120, a258-60.
- LANGE, K. W., REICHL, S., LANGE, K. M., TUCHA, L. & TUCHA, O. 2010. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord*, 2, 241-55.
- LANGLEY, K., RICE, F., VAN DEN BREE, M. B. & THAPAR, A. 2005. Maternal smoking during pregnancy as an environmental risk factor for attention deficit hyperactivity disorder behaviour. A review. *Minerva Pediatr*, 57, 359-71.

- LAWSON, D. C., TURIC, D., LANGLEY, K., PAY, H. M., GOVAN, C. F., NORTON, N., HAMSHERE, M. L., OWEN, M. J., O'DONOVAN, M. C. & THAPAR, A. 2003. Association analysis of monoamine oxidase A and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 116B, 84-9.
- LEITH SLY, J. & CARPENTER, D. O. 2012. Special vulnerability of children to environmental exposures. *Rev Environ Health*, 27, 151-7.
- LIEW, Z., RITZ, B., VIRK, J. & OLSEN, J. 2015. Maternal use of acetaminophen during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in childhood: A Danish national birth cohort study. *Autism Res*, 9, 951-8.
- LIN, C. C., CHEN, Y. C., SU, F. C., LIN, C. M., LIAO, H. F., HWANG, Y. H., HSIEH, W. S., JENG, S. F., SU, Y. N. & CHEN, P. C. 2013. In utero exposure to environmental lead and manganese and neurodevelopment at 2 years of age. *Environ Res*, 123, 52-7.
- LINSELL, L., MALOUF, R., JOHNSON, S., MORRIS, J., KURINCZUK, J. J. & MARLOW, N. 2016. Prognostic Factors for Behavioral Problems and Psychiatric Disorders in Children Born Very Preterm or Very Low Birth Weight: A Systematic Review. *J Dev Behav Pediatr*, 37, 88-102.
- LIU, W., HUO, X., LIU, D., ZENG, X., ZHANG, Y. & XU, X. 2014. S100beta in heavy metal-related child attention-deficit hyperactivity disorder in an informal e-waste recycling area. *Neurotoxicology*, 45, 185-91.
- LOWE, N., KIRLEY, A., HAWI, Z., SHAM, P., WICKHAM, H., KRATOCHVIL, C. J., SMITH, S. D., LEE, S. Y., LEVY, F., KENT, L., MIDDLE, F., ROHDE, L. A., ROMAN, T., TAHIR, E., YAZGAN, Y., ASHERSON, P., MILL, J., THAPAR, A., PAYTON, A., TODD, R. D., STEPHENS, T., EBSTEIN, R. P., MANOR, I., BARR, C. L., WIGG, K. G., SINKE, R. J., BUITELAAR, J. K., SMALLEY, S. L., NELSON, S. F., BIEDERMAN, J., FARAONE, S. V. & GILL, M. 2004. Joint analysis of the DRD5 marker concludes association with attention-deficit/hyperactivity disorder confined to the predominantly inattentive and combined subtypes. *Am J Hum Genet*, 74, 348-56.

- MAHMOUD, M. M., EL-MAZARY, A. A., MAHER, R. M. & SABER, M. M. 2011. Zinc, ferritin, magnesium and copper in a group of Egyptian children with attention deficit hyperactivity disorder. *Ital J Pediatr*, 37, 60.
- MAX, W., SUNG, H.-Y. & SHI, Y. 2013. Attention deficit hyperactivity disorder among children exposed to secondhand smoke: a logistic regression analysis of secondary data. *International journal of nursing studies*, 50, 797-806.
- MCBEAN, G. J., ASLAN, M., GRIFFITHS, H. R. & TORRÃO, R. C. 2015. Thiol redox homeostasis in neurodegenerative disease. *Redox Biology*, 5, 186-194.
- MICK, E., BIEDERMAN, J., FARAONE, S. V., SAYER, J. & KLEINMAN, S. 2002. Case-control study of attention-deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41, 378-85.
- MIMOUNI-BLOCH, A., KACHEVANSKAYA, A., MIMOUNI, F. B., SHUPER, A., RAVEH, E. & LINDER, N. 2013. Breastfeeding may protect from developing attention-deficit/hyperactivity disorder. *Breastfeeding Medicine*, 8, 363-367.
- MORTON, W. A. & STOCKTON, G. G. 2000. Methylphenidate Abuse and Psychiatric Side Effects. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 2, 159-164.
- MOTLAGH, M. G., SUKHODOLSKY, D. G., LANDEROS-WEISENBERGER, A., KATSOVICH, L., THOMPSON, N., SCAHILL, L., KING, R. A., PETERSON, B. S., SCHULTZ, R. T. & LECKMAN, J. F. 2011. Adverse effects of heavy prenatal maternal smoking on attentional control in children with ADHD. *J Atten Disord*, 15, 593-603.
- MOYNIHAN, M., PETERSON, K. E., CANTORAL, A., SONG, P. X., JONES, A., SOLANO-GONZALEZ, M., MEEKER, J. D., BASU, N. & TELLEZ-ROJO, M. M. 2016. Dietary predictors of urinary cadmium among pregnant women and children. *Sci Total Environ*. pii:S0048-9697(16)32134-9. doi: 10.1016/j.scitotenv.2016.09.204. [Epub ahead of print]
- NAGY, P. 2013. Kinetics and Mechanisms of Thiol–Disulfide Exchange Covering Direct Substitution and Thiol Oxidation-Mediated Pathways. *Antioxidants & Redox Signaling*, 18, 1623-1641.



- NI, W., HUANG, Y., WANG, X., ZHANG, J. & WU, K. 2014. Associations of neonatal lead, cadmium, chromium and nickel co-exposure with DNA oxidative damage in an electronic waste recycling town. *Sci Total Environ*, 472, 354-62.
- NICOLESCU, R., PETCU, C., CORDEANU, A., FABRITIUS, K., SCHLUMPF, M., KREBS, R., KRAMER, U. & WINNEKE, G. 2010. Environmental exposure to lead, but not other neurotoxic metals, relates to core elements of ADHD in Romanian children: performance and questionnaire data. *Environ Res*, 110, 476-83.
- ODE, A., RYLANDER, L., GUSTAFSSON, P., LUNDH, T., KALLEN, K., OLOFSSON, P., IVARSSON, S. A. & RIGNELL-HYDBOM, A. 2015. Manganese and selenium concentrations in umbilical cord serum and attention deficit hyperactivity disorder in childhood. *Environ Res*, 137, 373-81.
- OZTOP, D., ALTUN, H., BASKOL, G. & OZSOY, S. 2012. Oxidative stress in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Biochem*, 45, 745-8.
- PALLI, S. R., KAMBLE, P. S., CHEN, H. & APARASU, R. R. 2012. Persistence of stimulants in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 22, 139-48.
- PATEL, K. & CURTIS, L. T. 2007. A comprehensive approach to treating autism and attention-deficit hyperactivity disorder: a prepilot study. *J Altern Complement Med*, 13, 1091-7.
- PAULS, D. L. 1991. Genetic factors in the expression of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 1, 353-60.
- POLANCZYK, G. V., SALUM, G. A., SUGAYA, L. S., CAYE, A. & ROHDE, L. A. 2015. Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*, 56, 345-65.
- PRABHU, A., SARCAR, B., KAHALI, S., YUAN, Z., JOHNSON, J. J., ADAM, K. P., KENSICKI, E. & CHINNAIYAN, P. 2014. Cysteine catabolism: a novel

- metabolic pathway contributing to glioblastoma growth. *Cancer Res*, 74, 787-96.
- RABIE, N. Z., BIRD, T. M., MAGANN, E. F., HALL, R. W. & MCKELVEY, S. S. 2015. ADHD and developmental speech/language disorders in late preterm, early term and term infants. *J Perinatol*, 35, 660-4.
- RAUH, V. A. & MARGOLIS, A. E. 2016. Research Review: Environmental exposures, neurodevelopment, and child mental health - new paradigms for the study of brain and behavioral effects. *J Child Psychol Psychiatry*.
- REISS, F. 2013. Socioeconomic inequalities and mental health problems in children and adolescents: a systematic review. *Soc Sci Med*, 90, 24-31.
- RICE, D. & BARONE, S., JR. 2000. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect*, 108 Suppl 3, 511-33.
- ROWLAND, A. S., LESESNE, C. A. & ABRAMOWITZ, A. J. 2002. The epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a public health view. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 8, 162-70.
- RUSSELL, G., FORD, T., ROSENBERG, R. & KELLY, S. 2014a. The association of attention deficit hyperactivity disorder with socioeconomic disadvantage: alternative explanations and evidence. *J Child Psychol Psychiatry*, 55, 436-45.
- RUSSELL, G., RODGERS, L. R., UKOUMUNNE, O. C. & FORD, T. 2014b. Prevalence of parent-reported ASD and ADHD in the UK: findings from the Millennium Cohort Study. *J Autism Dev Disord*, 44, 31-40.
- SABUNCUOGLU, O., ORENGUL, C., BIKMAZER, A. & KAYNAR, S. Y. 2014. Breastfeeding and parafunctional oral habits in children with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. *Breastfeeding Medicine*, 9, 244-250.
- SELEK, S., SAVAS, H. A., GERGERLIOGLU, H. S., BULUT, M. & YILMAZ, H. R. 2008. Oxidative imbalance in adult attention deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychol*, 79, 256-9.
- SIOEN, I., DEN HOND, E., NELEN, V., VAN DE MIEROOP, E., CROES, K., VAN LAREBEKE, N., NAWROT, T. S. & SCHOETERS, G. 2013. Prenatal

- exposure to environmental contaminants and behavioural problems at age 7-8years. *Environ Int*, 59, 225-31.
- SPAHS, S., VANASSE, M., BELANGER, S. A., GHADIRIAN, P., GRENIER, E. & LEVY, E. 2008. Lipid profile, fatty acid composition and pro- and anti-oxidant status in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 79, 47-53.
- SPRICH, S., BIEDERMAN, J., CRAWFORD, M. H., MUNDY, E. & FARAONE, S. V. 2000. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39, 1432-7.
- STADTMAN, E. R. 2001. Protein oxidation in aging and age-related diseases. *Ann N Y Acad Sci*, 928, 22-38.
- STAROBRAT-HERMELIN, B. & KOZIELEC, T. 1997. The effects of magnesium physiological supplementation on hyperactivity in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Positive response to magnesium oral loading test. *Magnes Res*, 10, 149-56.
- STEINHAUSEN, H. C. 2009. The heterogeneity of causes and courses of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 120, 392-9.
- STILL, G. F. 1902. Some abnormal psychological conditions in children: the Goulstonian lectures. *Lancet*, 1, 1008-1012.
- STRETESKY, P. B. & LYNCH, M. J. 2001. The relationship between lead exposure and homicide. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 155, 579-82.
- SUCKSDORFF, M., LEHTONEN, L., CHUDAL, R., SUOMINEN, A., JOELSSON, P., GISSLER, M. & SOURANDER, A. 2015. Preterm Birth and Poor Fetal Growth as Risk Factors of Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*, 136, e599-608.
- SZATMARI, P., OFFORD, D. R. & BOYLE, M. H. 1989. Ontario Child Health Study: prevalence of attention deficit disorder with hyperactivity. *J Child Psychol Psychiatry*, 30, 219-30.
- SZKUP-JABLONSKA, M., KARAKIEWICZ, B., GROCHANS, E., JURCZAK, A., NOWAK-STARZ, G., ROTTER, I. & PROKOPOWICZ, A. 2012. Effects of blood lead and cadmium levels on the functioning of children with behaviour disorders in the family environment. *Ann Agric Environ Med*, 19, 241-6.

- THAPAR, A. & COOPER, M. 2016. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, 387, 1240-50.
- THAPAR, A., COOPER, M., EYRE, O. & LANGLEY, K. 2013. Practitioner review: what have we learnt about the causes of ADHD? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54, 3-16.
- THAPAR, A., RICE, F., HAY, D., BOIVIN, J., LANGLEY, K., VAN DEN BREE, M., RUTTER, M. & HAROLD, G. 2009. Prenatal smoking might not cause attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence from a novel design. *Biol Psychiatry*, 66, 722-7.
- THAPAR, A. & STERGIAKOULI, E. 2008. Genetic influences on the development of childhood psychiatric disorders. *Psychiatry*, 7, 277-281.
- THOMPSON, J. M., WALDIE, K. E., WALL, C. R., MURPHY, R. & MITCHELL, E. A. 2014. Associations between acetaminophen use during pregnancy and ADHD symptoms measured at ages 7 and 11 years. *PLoS One*, 9, e108210.
- VAIDYA, C. J. & STOLLSTORFF, M. 2008. Cognitive neuroscience of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: current status and working hypotheses. *Dev Disabil Res Rev*, 14, 261-7.
- VIG, P., NATH, R. & DESAIAH, D. 1989. Metal inhibition of calmodulin activity in monkey brain. *Journal of Applied Toxicology*, 9, 313-316.
- VIKTORINOVA, A., URSINYOVA, M., TREBATICKA, J., UHNAKOVA, I., DURACKOVA, Z. & MASANOVA, V. 2016. Changed Plasma Levels of Zinc and Copper to Zinc Ratio and Their Possible Associations with Parent- and Teacher-Rated Symptoms in Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Biol Trace Elem Res*, 169, 1-7.
- WASSERMAN, G. A., LIU, X., LOLACONO, N. J., FACTOR-LITVAK, P., KLINE, J. K., POPOVAC, D., MORINA, N., MUSABEGOVIC, A., VRENEZI, N., CAPUNI-PARACKA, S., LEKIC, V., PRETENI-REDJEPI, E., HADZIALJEVIC, S., SLAVKOVICH, V. & GRAZIANO, J. H. 1997. Lead exposure and intelligence in 7-year-old children: the Yugoslavia Prospective Study. *Environ Health Perspect*, 105, 956-62.
- WASSERMAN, G. A., LIU, X., PARVEZ, F., FACTOR-LITVAK, P., AHSAN, H., LEVY, D., KLINE, J., VAN GEEN, A., MEY, J., SLAVKOVICH, V.,

- SIDDIQUE, A. B., ISLAM, T. & GRAZIANO, J. H. 2011. Arsenic and manganese exposure and children's intellectual function. *Neurotoxicology*, 32, 450-7.
- WASSERMAN, G. A., LIU, X., PARVEZ, F., FACTOR-LITVAK, P., KLINE, J., SIDDIQUE, A. B., SHAHRIAR, H., UDDIN, M. N., VAN GEEN, A., MEY, J. L., BALAC, O. & GRAZIANO, J. H. 2015. Child Intelligence and Reductions in Water Arsenic and Manganese: A Two-Year Follow-up Study in Bangladesh. *Environ Health Perspect.* 124, 1114-20.
- WEI, C. C., CHANG, C. H., LIN, C. L., CHANG, S. N., LI, T. C. & KAO, C. H. 2015. Neonatal jaundice and increased risk of attention-deficit hyperactivity disorder: a population-based cohort study. *J Child Psychol Psychiatry*, 56, 460-7.
- WRIGHT, R. O., AMARASIRIWARDENA, C., WOOLF, A. D., JIM, R. & BELLINGER, D. C. 2006. Neuropsychological correlates of hair arsenic, manganese, and cadmium levels in school-age children residing near a hazardous waste site. *Neurotoxicology*, 27, 210-6.
- YOSHIMASU, K., KIYOHARA, C., TAKEMURA, S. & NAKAI, K. 2014. A meta-analysis of the evidence on the impact of prenatal and early infancy exposures to mercury on autism and attention deficit/hyperactivity disorder in the childhood. *Neurotoxicology*, 44, 121-31.
- ZHOU, K., DEMPFLER, A., ARCOS-BURGOS, M., BAKKER, S. C., BANASCHEWSKI, T., BIEDERMAN, J., BUITELAAR, J., CASTELLANOS, F. X., DOYLE, A., EBSTEIN, R. P., EKHOLM, J., FORABOSCO, P., FRANKE, B., FREITAG, C., FRIEDEL, S., GILL, M., HEBEBRAND, J., HINNEY, A., JACOB, C., LESCH, K. P., LOO, S. K., LOPERA, F., MCCRACKEN, J. T., MCGOUGH, J. J., MEYER, J., MICK, E., MIRANDA, A., MUENKE, M., MULAS, F., NELSON, S. F., NGUYEN, T. T., OADES, R. D., OGDIE, M. N., PALACIO, J. D., PINEDA, D., REIF, A., RENNER, T. J., ROEYERS, H., ROMANOS, M., ROTHENBERGER, A., SCHAFER, H., SERGEANT, J., SINKE, R. J., SMALLEY, S. L., SONUGA-BARKE, E., STEINHAUSEN, H. C., VAN DER MEULEN, E., WALITZA, S., WARNKE, A., LEWIS, C. M., FARAONE, S. V. &

ASHERSON, P. 2008. Meta-analysis of genome-wide linkage scans of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 147B, 1392-8.

ZHU, J. L., OLSEN, J., LIEW, Z., LI, J., NICLASEN, J. & OBEL, C. 2014. Parental smoking during pregnancy and ADHD in children: the Danish national birth cohort. *Pediatrics*, 134, e382-8.

ZORLU, A., UNLU, G., CAKALUZ, B., ZENCIR, M., BUBER, A. & ISILDAR, Y. 2015. The Prevalence and Comorbidity Rates of ADHD Among School-Age Children in Turkey. *J Atten Disord*. 2015 Apr 6. pii: 1087054715577991. [Epub ahead of print]



EK-1

**DEHB OLAN KATILIMCILARIN BİLGİLERİ ÖZET TABLO**

	<i>Cinsiyet</i>	<i>Yaş yıl</i>	<i>Anne Gebe Sigara</i>	<i>Baba Sigara</i>	<i>Anne Sigara</i>	<i>Native thiol µmol/L</i>	<i>Total Thiol µmol/L</i>	<i>Disülfür µmol/L</i>	<i>Kurşun µgr/dL</i>	<i>Cıva µgr/dL</i>	<i>Kadmiyum µgr/dL</i>	<i>Çinko mcg/dL</i>	<i>Demir µg/dL</i>	<i>Kalsiyum mg/dL</i>	<i>Fosfor mg/dL</i>	<i>Magnezyum mg/dL</i>
1	e	10	H	H	H			0	2,9	0,97	0,51	86	35	9,9	4,6	2
2	e	12	H	E	H	476,9	516,62	19,86	3,71	0,56	0,42	83	55	9,6	5,2	1,6
3	e	12	H	E	H	477,5	506,53	14,52	3,59	0,45	0,4	87	35	9	4	1,8
4	e	8	E	H	H	490	524,72	17,36	5,05	1,27	0,15		60	8,9	5,7	2,1
5	e	7		E	H	380,6	415,55	17,48	3,91	1,25	0,69		76	8,8	4,9	2,2
6	e	10	E	E	E	545,3	579,44	17,07	3,81	1,12	0,55		52	9,1	3,9	2,1
7	e	7	H	E	E	440,7	480,07	19,68	3,37	1,53	0,43		88	9,4	4,3	2,2
8	e	7	H	H	H	387,6	414,95	13,67	3,36	1,02	0,45	88	74	9,8	5,4	1,8
9	e	15	H	H	H	501	548,61	23,81	5,64	0,98	0,58					
10	e	14	H	H	H	252,7	290,73	19,02	3,78	0,76	0,27					
11	e	8	H	E	H	479,6	534,59	27,49	3,51	0,87	0,12	94	79	9,8	5,2	1,9
12	e	10	H	E	H	459,6	474	7,2	3,63	1,33	0,39	80	57	9,4	4,4	2,1
13	e	11	E	H	E	467	500,85	16,93	3,4	0,54	0,84	99	0	8,6	5,1	2,0
14	e	13	E	E	E	474,5	518,22	21,86	3,74	0,62	0,39	85	66	9,1	4	1,8
15	e	14	E	E	E	439,6	505,91	33,15	3,86	0,98	0,4	83	40	9,7	5,5	2,0
16	e	10	E	E	E	502,1	561,04	29,47	4,99	1,11	0,72	90	95	9,4	5,3	1,9
17	k	8	E	E	E	284,7	307,81	11,55	3,51	1,16	0,42	94	67	9,5	5,5	
18	e	9	H	E	H	479	503,45	12,22	3,62	2,12	0,54		54	9,3	4,6	
19	k	10	H	H	E	501,6	542,01	20,21	3,69	0,96	0,21	92	63	9,9	4,9	
20	e	14	E	E	E	454,6	492,23	18,81	3,72	2,09	0,27	85	44	9,2	4,6	
21	e	8	H	E	E	489,3	534,59	22,65	3,9	1,25	0,59	86	84	9,5	4,5	2,0
22	e	15	H	E	H	437,8	478,68	20,44	4,03	1,02	0,33	85	60	9	4	
23	e	17	H	E	H	423,2	471,1	23,95	3,58	1,24	0,51	0	88	9,1	3,8	1,8
24	e	7	H	E	E	391,6	411,57	9,99	4,31	1,08	0,33	85	60	9,3	4,5	1,8
25	e	7	H	E	H	307,6	373,45	32,92	4,17	1,32	0,52	94	5	9,5	5,1	1,9
26	e	16	H	H	H	445,1	488,36	21,63	3,81	0,85	0,19	2	96	9,4	3,1	1,8
27	k	15	H	E	H	489,9	541	25,55	3,85	0,97	0,49	90	11	9,1	6,5	2,0
28	e	7	H	E	E	280,1	332,3	26,1	3,73	0,54	0,69	82	70	9,6	4,3	
29	k	7	H	H	H			0	4,15	0,33	0,49	84	5	9,3	5,1	
30	e	12	E	E	E	425	461,52	18,26	4,22	0,28	0,45	88	79	8,9	4,5	
31	e	8	H	H	H	415,3	457,69	21,19	4,03	0,46	0,43	82	94	9,6	4,9	
32	e	12	H	E	E	303,7	330,06	13,18	3,71	0,78	0,74	90	77	9,5	4,1	
33	e	10	H	E	H	462,4	520,99	29,29	3,74	0,67	0,67	86	55	9,9	4,2	2,0
34	e	15	H	H	H	506,1	547,85	20,87	3,49	0,36	0,96	10	3	9,1	5	2,2
35	e	12	H	H	H	202,7	230,11	13,7	3,29	0,21	0,88	91	64	9,3	4,6	2,1

*Cinsiyet: k=Kız, e=Erkek, Anne Gebe Sigara: Annenin gebelikte sigara kullanımı E=Evet, H=Hayır, Baba Sigara: Baba sigara kullanımı E=Evet, H=Hayır, Anne Sigara: Anne sigara kullanımı E=Evet, H=Hayır,*

**DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA ESER ELEMENT DÜZEYLERİ VE ESER ELEMENTLERİN THİOL/DİSÜLİFİD DENGESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI - OLGU RAPOR FORMU**

AD-SOYAD:	Kız:	Erkek:	Kilo:	Boy:
DOĞUM TARİHİ:	Gestasyon Haftası:	Anne Sütü Alımı(Kaç Ay):		
ADRES (AÇIK ADRES BELİRTİNİZ):				
EVİN ANA CADDEYE UZAKLIĞI:	metre			
TELEFON:				
AİLENİN GELİR DÜZEYİ:	15000TL altı:	1500-30000TL:	3000-45000TL:	4500-60000TL:
ANNE BİLGİLERİ:	Anne Yaşı:	Anne Eğitim Durumu:	İlkokul:	Ortaokul-Lise:
	Anne Mesleği:		Yüksekokul:	Yok:
	Gebe iken sigara kullanımı:	Evet:	Hayır:	Evetse ne kadar:
	Şuan sigara kullanımı:	Evet:	Hayır:	Evetse ne kadar:
BABA BİLGİLERİ:	Baba Yaşı:	Baba Eğitim Durumu:	İlkokul:	Ortaokul-Lise:
	Baba Mesleği:		Yüksekokul:	Yok:
	Şuan sigara kullanımı:	Evet:	Hayır:	Evetse ne kadar:
EVDE KULLANIM SUYU KAYNAĞI:	Şebeke:	Kuyu:	Diğer(Belirtiniz):	
İÇME SUYU KAYNAĞI:	Çeşme Suyu:	Aritma Cihazı:	Hazır/Paketli Su:	Diğer(Belirtiniz):
ISINMA TİPİ:	Soba:	Kalorifer:		
BESLENME ALIŞKANLIKLARI:	Fast Food Tüketimi Haftada Kaç Kez:		Diğer:	
HAFTALIK BALIK TÜKETİMİ:	Haftada:	Ayda:	Diğer:	
OTURDUĞUNUZ EVE YAKIN FABRİKA VAR MI?:	Evet:	Hayır:		
BİLİLEN HASTALIK VARMİ?	Cevabınız Evetse Kaç Metre/km:	Ne Fabrikası:		
SÜREKLİ KULLANILAN İLAÇ VAR MI?:	Evet:	Hayır:		
ÇİNKO KULLANIMI VAR MI?:	Cevabınız Evetse Hangi Hastalık Belirtiniz:	Hayır:		
AMALGAM DIŞI DOLGUSU VAR MI?:	Cevabınız Evetse Hangi İlaç Belirtiniz:	Hayır:		
ADHD:	Cevabınız Evetse Kaç Adet:			
ADHD-KONTROL:	Kardeşlerde ADHD Öyküsü:	Evet:	Hayır:	
ÖRNEK TİPİ:	ADHD Kontrol:	Kan:		

Versiyon No:02 Tarih:08.02.2016

BAR KOD



## ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Dilek Bingöl Aydın

Doğum yeri ve tarihi: Gölbaşı, 21/09/1985

Uyruğu:Türk

Medeni durumu:Evli

İletişim adresi ve telefonu: Arabacıalanı mah. 598.sok No:7 Çağlayan-5 sitesi

Serdivan/SAKARYA TLF:05556714181

Yabancı dili:İngilizce

### II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2012-Halen Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya

2003-2010 Üniversite Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İngilizce, İstanbul

2008 -2008 Yale New Haven Hospital Clinical Clerkship

1997-2002 Ortaokul ve Lise Asfa Koleji, İstanbul,

1996-1997 Gölbaşı Anadolu Lisesi, Adıyaman

1993-1996 Gölbaşı Gazi İlkokulu, Adıyaman

1991-1993 Editstein Schule Memingen-Munich, Germany

### III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

2010 –Tıp Doktoru

2012-Araştırma Görevlisi

### IV- Mesleki Deneyimi

2010-2012 Sakarya 112 İl Ambulans servisi Başhekim Yardımcılığı

2012-Halen Sakarya Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Araştırma Görevlisi  
Asistan Doktor

### V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

### VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları:

1. Uluslararası (SCI-indexed)

• Turhal NS, Dane F, Ulus C, Sari S, Senturk N, Bingol D. Cancer-related false knowledge in relatives of cancer patients and the general public. J BUON. 2010 Apr-Jun;15(2):310-3. PubMed PMID: 20658727.

• Cakir E, Cakir FB, Bingol D, Gedik AH, Soysal O. Not all that wheezes is asthma or foreign body aspiration: endobrochial inflammatory myofibroblastic tumor. Indian J Pediatr. 2014 Mar;81(3):306-7. doi: 10.1007/s12098-013-1318-y.

2. Ulusal

• Özdemir Ö., Bingöl Aydın D., Turhan F.B. Hopkins' syndrome: a case report and review of the literature. Asthma Allergy Immunol 2015;13:50-54. doi 10.5578/aai.9195.

• Özdemir Ö., Bingöl Aydın D., Cockroach Allergy And Its Immunotherapy. Asthma Allergy Immunol 2016;14:1-10. doi: 10.21911/aai.4034.

## VII- Bilimsel Etkinlikleri

### Aldığı burslar

- Çocuk Allerji ve Astım Kongresi kayıt ve konaklama bursu, Çocuk Allerji ve Astım Akademisi, 2015
- Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi Kayıt ve Konaklama bursu, Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği, 2015
- Türkiye Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği Kongresi Kayıt ve Konaklama bursu, Türkiye Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği, 2014

### Ödüller

IPIC 2015 Travel Grant, INTERNATIONAL PATIENT ORGANISATION FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES, MACARISTAN, 2015

### Projeleri

Verdiği konferans ya da seminerler

Katıldığı paneller (panelist olarak)

Kitap Bölümleri

## VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri

Neonatal Resustasyon Kursu 2012

Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar

Diğer üyelikleri