T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK ve ERGEN RUH SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TEDAVİSİNDE KULLANILAN ATOMOKSETİN VE OMEGA 3'ÜN RATLARDA BÜYÜME VE LEPTİN, GHRELİN VE NESFATİN ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Kübra KOÇAK YILMAZ

Tez Yöneticisi

Yrd. Doç. Dr. Onur Burak DURSUN

Uzmanlık Tezi

ERZURUM - 2014

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **iii**
TEŞEKKÜR ..... **iv**
ÖZET ..... **v**
ABSTRACT ..... **vi**
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ ..... **vii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **viii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **ix**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **2**
2.1. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu 2
2.1.1. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunun Tarihçesi ve Tanımı 2
2.1.2. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunun Epidemiyolojisi 6
2.1.3. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunun Etyolojisi 7
2.1.4 Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu'nda Tedavi 9
2.2. Atomoksetin 14
2.2.1. Etki Mekanizması 14
2.2.2. Yan Etkileri 15
2.2.3. Atomoksetin ve İştah 16
2.2.4. Atomoksetin ve Büyüme 16
2.3. İştah ve Doygunluk Hormonları 17
2.3.1. Leptin 17
2.3.2. Ghrelin 19
2.3.2. Nesfatin-1 22
2.4. Çoklu Doymamış Yağ Asitleri 22
3. MATERYAL VE METOT **25**
3.1. Materyal 25
3.1.1. Deney Hayvanları 25
3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler 25
3.1.3. Kullanılan Alet ve Cihazlar 25
3.2. Metod 26
3.2.1. Çalışma Grupları 26
3.2.2. Çalışma Prosedürü 27

3.2.2. Biyokimyasal Ölçümler 29
3.2.2.1. Ghrelin ölçümü 29
4. BULGULAR 30
4.1. Atomoksetin ve Omega 3'ün Kilo Alımı ve Büyüme Üzerine Etkileri 30
4.3. Atomoksetin ve İştah Hormonları 33
5. TARTIŞMA 36
5.1. Atomoksetin ve Büyüme 36
5.2. Omega 3 ve Büyüme 37
5.3. Atomoksetin ve İştah Hormonları 39
5.5. Çalışmanın Kısıtlılıkları 43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 44
KAYNAKÇA 46

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 14.03.2014 tarih ve 101 sayılı yazısıyla **"DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TEDAVİSİNDE KULLANILAN ATOMOKSETİN VE MEGA 3'ÜN RATLARDA BÜYÜME VE LEPTİN, GHRELİN VE NESFATİN ÜZERİNE ETKİLERİ"** başlıklı tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Kübra KOÇAK YILMAZ tarafından çalışılması uygun görülmüştür. Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (AÜHADYEK)" tarafından verilen 20.03.2014 tarihli ve 36643897-66 sayılı kararı ile etik kurallara uygun görülmüştür. Çalışma Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nca 25.03.2014 tarih ve 1 sayılı oturumunun 5 nolu kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca en iyi şekilde yetişebilmem için bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, tezimin hazırlanmasında her aşamada yardımları ve tecrübesiyle beni yönlendiren değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Onur Burak DURSUN'a

Eğitimime olan katkılarından dolayı, Anabilim dalımızın kurucusu değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Tülin FİDAN'a,

Birlikte çalışmayı keyifli bir deneyim olarak yaşadığım, destekleriyle her zaman yanımda olan doktor arkadaşlarım Yrd. Doç. Dr. İbrahim Selçuk ESİN'e, Uzm. Dr. İlknur UCUZ'a, Dr. Semiha ARSLAN'a, Dr. Esra İBİŞ'e, Dr. Nermin YÜCEL'e, Dr. Hakan Öğütlü'ye, Dr. Esen YILDIRIM ve Dr. Ali İBİŞ'e, kliniğimizin çok kıymetli psikoloğu Munise TURAN'a, hemşiresi Meral ORGUN'a ve tabiî ki sekreterimiz elimiz kolumuz Kerim AYDIN'a,

Psikiyatri rotasyonum boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. İsmet KIRPINAR'a, Prof. Dr. Nazan AYDIN'a, Doç. Dr. Elif ORAL'a, Doç. Dr. Mustafa GÜLEÇ'e ve Yrd. Doç. Dr. Halil ÖZCAN'a,

Çocuk Nörolojisi rotasyonum sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Prof. Dr. Hüseyin TAN'a,

Tezimin laboratuvar çalışmaları aşamasında yardımcı olan ve imkân sağlayan Prof. Dr. Zekai HALICI'ya, Doç. Dr. Elif ÇADIRCI'ya ve Arş. Gör. Gülşen AYAZ'a,

Tez çalışmamda, biyokimyasal analizlerin tüm aşamalarında ve istatistiksel değerlendirmede yardımları için Arş. Gör. Nezahat KURT'a

Hayatım boyunca sonsuz sevgi ve şefkatleriyle yanımda olan, varlıkları ve dualarıyla bana huzur veren canım annem ve babama, onlar olmadan yarım kaldığım Betül ve Ömer'e,

Sevgisi, güveni ve desteği ile her zaman yanımda olan çok sevdiğim eşim Burak'a, biricik kızlarım Başak'ım ve Gamze'me çok teşekkür ediyorum.

Dr. Kübra KOÇAK YILMAZ

Erzurum, 2014

ÖZET

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tedavisinde Kullanılan Atomoksetin ve Omega 3'ün Ratlarda Büyüme ve Leptin, Ghrelin ve Nesfatin Üzerine Etkileri

Selektif norepinefrin reuptake inhibitörü olan Atomoksetin, DEHB tedavisinde kullanılan nonstimulan bir ajandır. Atomoksetin tedavisinde en sık bildirilen yan etkiler arasında iştahsızlık ve büyümede gecikme ilk sırayı almaktadır. Atomoksetin tedavisiyle ilişkili iştahsızlığa ve büyümede gecikmeye neden olabilecek birçok mekanizma suçlanmıştır, ancak iştah ve kilo alınımını regüle eden iştah hormonlarının etkisi bilinmemektedir. Tedaviye uyumu bozan bu yan etkilerin kontrolünde; Omega 3'ün suplement (ek) olarak kullanımı ile ilgili görüşler gittikçe yaygınlaşmaktadır. Bu çalışmada; düşük ve yüksek doz atomoksetinin (atx); ratlarda, büyüme üzerine olan etkileri, bu etkide iştah hormonlarının rolü olup olmadığı ve Omega 3(EPA)'ün atomoksetin tedavisinde suplementar olarak kullanımının yan etki yönetiminde ne derece etkili olduğu araştırılacaktır. Çalışmada her grupta 12 adet olmak üzere toplam 72 adet 21 günlük Sprague Dawley cinsi erkek rat kullanıldı. 6 grup oluşturuldu, 1.grup kontrol grubu olarak belirlendi. 2.gruba 0,5mg/kg atx, 3.gruba 1mg/kg atx, 4.gruba 0,5mg/kg atx ve 800mg/kg EPA, 5.gruba 1mg/kg atx ve 800mg/kg EPA, 6.gruba 800mg/kg EPA verildi. Haftalık kilo, boy ve bel çevresi ölçümleri yapıldı, her gruptan 4 hayvana 3, 6 ve 9. haftada ötenazi uygulandı, hayvanların kan örnekleri toplandı ve Leptin, Nesfatin ve Ghrelin çalışıldı. Çalışma sonucunda; düşük doz atx'in büyüme üzerine olumlu etkisinin olduğu, yüksek doz atomoksetinin ve omega 3'ün büyüme üzerine anlamlı bir etkilerinin olmadığı, yüksek doz atomoksetinin subakut dönemde Nesfatin düzeylerini diğer gruplara göre anlamlı olarak arttırdığı, Omega 3'ün ise subakut dönemde Ghrelin düzeylerini diğer gruplara göre anlamlı olarak düşürdüğü bulunmuştur. Sonuç olarak atx'in büyümede gecikmeye neden olmadığı, tedavide görülen iştahsızlıktan Nesfatin yüksekliğinin sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Omega 3'ün kilo alınıma neden olmadığı, subakut dönemde Ghrelin düzeylerini düşürdüğü ve DEHB tedavisine suplement olarak eklenmesinin büyüme takibinde anlamlı etkisinin olmayacağı düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: DEHB, Atomoksetin, Omega 3, Nesfatin, Ghrelin,

ABSTRACT

Effects of Atomoxetine and Omega 3 Used in the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder, on Growth and Leptin, Ghlerin and Nesfatin Levels in Rats

A selective norepinephrine reuptake inhibitor, Atomoxetine is a non stimulant agent used in Attention Deficit Hyperactivity Disorder(ADHD) treatment. Lack of appetite and growth retardation take the first place among the most common known side effects in Atomoxetine treatment. A number of mechanisms have been responsible for lack of appetite related to treatment and growth retardation, yet the effects of appetite hormones regulating appetite and weight gain have not been determined. To control these side effects preventing the response to treatment, views related to the use of Omega 3 as supplement have been prevalent. This study is intended to determine the effects of low and high doses of atomoxetine (atx) on growth in rats, and how effective the use, as supplementary, of Omega 3 (EPA) is in the management of side effects in atx treatment. A total of 72 and in each group 21-day Sprague Dawley male rats were used in the study. 6 groups were formed; group 1 was determined as the control group. 0.5 mg/kg atx was administered to group 2, 1 mg/kg atx to group 3, 0.5 mg/kg atx and 800mg/kg EPA to group 4, 1 mg/kg atx and 800mg/kg EPA to group 5, and 800mg/kg EPA to group 6. Weight, height and abdominal length measurements were taken weekly; euthanasia was applied to 4 rats in each group in the 3^{rd}, 6^{th} and 9^{th} weeks, their blood samples were taken and Leptin, Nesfatin and Ghrelin were studied. The study revealed that low dose atx has a positive effect on growth; high dose atx and Omega 3 do not exert a significant effect on growth; high dose atx significantly increases Nesfatin levels compared to other groups in subacute period; and Omega 3 decreases Ghlerin levels significantly compared to other groups in subacute period. As a result, it has been considered that atx does not cause any retardation in growth and that Nesfatin increase may be responsible for lack of appetite in treatment. It has also been considered that Omega 3 does not cause weight gain, it decreases Ghlerin levels in subacute period, and its addition as supplement to ADHD treatment cannot have a significant effect in following up growth.

Key words: ADHD, Atomoxetine, Omega 3, Nesfatin, Ghlerin

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

Atx **:** Atomoksetin

Bmi **:** Beden kitle indexi

DA **:** Dopamin

DEHB **:** Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

DSM-IV-TR **:** Amerikan Psikiyatri Birliği, Psikiyatrik Hatalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı, Dördüncü Baskı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin

DSM-V **:** Amerikan Psikiyatri Birliği, Psikiyatrik Hatalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı, Beşinci Baskı

DHA **:** Docosahexaenoic Asit

EPA **:** Eicosapentaenoik Asit

NE **:** Norepinefrin

NET **:** Norepinefrin Transporter

NUCB2 **:** Nukleobindin 2

PUFA **:** Çoklu Doymamış Yağ Asitleri

SPSS **:** Statistical Package for Social Sciences

ω 3 **:** Omega 3

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. DEHB DSM-V Tanı Kriterleri (APA, 2013). 4
Tablo 2.2. DEHB Etyolojisinde Rol Oynayan Çevresel Etkenler 9
Tablo 2.3. Ghrelin Salgılanmasını Etkileyen Faktörler 20
Tablo 2.4. Ghrelinin Fizyolojik Etkileri 21
Tablo 3.1. Deney Grupları 27
Tablo 4.1. Atomoksetinin ve Omega 3'ün Kilo Alımı Üzerine 3.Hafta (akut), 6.Hafta (Subakut) ve 9.Hafta (Kronik) Etkilerinin Karşılaştırılması 31
Tablo 4.2. Atomoksetinin ve Omega 3'ün Boy Artışı Üzerine Olan 3.Hafta (Akut), 6.Hafta (Subakut) ve 9.Hafta (Kronik) Etkilerinin Karşılaştırılması. 32
Tablo 4.3. Atomoksetinin ve Omega 3'ün Body Mass İndexi Üzerine Olan Haftalık Etkilerinin Karşılaştırılması. 32
Tablo 4.4. İştah Hormonlarının Gruplar ve Haftalar Arası Karşılaştırılması 33

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1. Örneklem grubu ve çalışma prosedürü..... 28
Şekil 4.1. Grupların 9 hafta boyunca haftalık kilo artışlarının grafiksel gösterimi 31
Şekil 4.2. 1mg/kg atx verilen grubun (3.grup) 3.hafta (akut), 6.hafta (subakut) ve 9.hafta (kronik) nesfatin ortalama düzeylerinin grafiksel gösterimi..... 34
Şekil 4.3. EPA 800mg/kg verilen grubun (6.gup) 3, 6 ve 9.hafta ghrelin ortalama düzeylerinin grafiksel gösterimi. 35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu; çocukluk döneminde yaygın görülen nörodavranışsal bir bozukluk olup; önemli fonksiyonel bozulma ve yetersizliklerle sonuçlanmakta, yeterli tedavi edilmediği takdirde hayat kalitesinde ciddi bozulmalara yol açabilmektedir. DEHB tedavisinde birinci sırayı ilaç tedavisi almaktadır. Norepinefrin transporter (NET) inhibitörü olan Atomoxetine (atx), DEHB tedavisinde kullanılan ilk lisanslı nonstimulan ilaçtır. Atx, yan etkileri daha az problem oluşturması sebebiyle stimulanlara kıyasla daha iyi tolere edilebilir. Atomoksetinin çocuk ve ergenlerde bildirilen en yaygın yan etkileri iştah azalması, karın ağrısı, kilo kaybıdır. DEHB tedavisinde kullanılan ilaçların büyüme üzerindeki olası etkileri ilgi uyandıran bir alan olmuştur. Büyümede gecikme veya yetersizlik, büyüme persantilleri zaten düşük olabilen DEHB' çocukların tedavisinde yaygın bir sorundur, ancak kullanılan ilaçların boy ve kilo artışına olan etkileri hala belirsizliğini korumaktadır. Birçok fizyolojik ve metabolik olayda görev alan, iştah ve kilo alınımını regüle eden Leptin, Nesfatin-1 ve Ghrelin'in atomoksetinin iştah ve büyüme üzerine olan yan etkisinden sorumlu olup olmadığı bilinmemektedir. Tedavi sırasında ebeveynler; iştahsızlık ve kilo kaybı nedeniyle polikliniklere sıkça başvurmakta hatta ilaç tedavisini sonlandırmaktadır. Bu nedenle, bu yan etki yönetiminde olguların tedavisine Omega 3'ün suplement olarak eklenmesi, son zamanlarda hekimler tarafından üzerinde tartışılan bir konu olmuştur.

AMAÇ;

Bu çalışmada; Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tedavisinde kullanılan, nonstimulan bir ilaç olan atomoksetinin düşük ve yüksek dozlarının; adolesan ratlarda, akut, subakut ve kronik dönemde büyüme üzerine olan etkileri, bu etkilerinde iştah ve kilo alınımını regüle eden iştah hormonlarının rolü olup olmadığı, ve Omega 3 Çoklu Doymamış Yağ Asidinin atomoksetin tedavisinde suplementar olarak kullanımının yan etki yönetiminde ne derece etkili olduğu araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

2.1.1. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunun Tarihçesi ve Tanımı

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB); hiperaktivite, dikkatsizlik, dürtüsellikle karakterize, nörodavranışsal bir bozukluktur. DEHB 'nin şuan için 3 alt tipi tanımlanmaktadır; hiperaktivite/dürtüselliğin baskın olduğu tip, dikkatsizliğin baskın olduğu tip ve ikisinin birlikte görüldüğü bileşik tip (1,2). DEHB'de görülen dikkatsizlik, impulsif davranışlar ve bilgi işlemedeki yavaşlık nedeniyle çocuklar ve gençler gelişim dönemlerinde akademik zorluklar, standartize testlerde düşük performans, daha fazla okul bırakma, artmış motorlu araç kazaları, genç gebelik ve cinsel yolla bulaşan hastalıklara sebep olan riskli cinsel birliktelik gibi çok fazla sorunla karşı karşıya kalmaktadır(3,4). Bu gençlerde görülen düşük benlik saygısı sosyal ilişkilerde problemlere, madde kullanımına ve adli sorunlara yol açmaktadır (3).

İlk olarak 1775 yılında, ünlü bir Alman doktor olan Melchior Adam Weikard, DEHB için ilk tıbbi literatür olarak kabul edilen kitabında ve şu an Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması Elkitabı (DSM)'de yer alan DEHB/dikkat eksikliğinin baskın olduğu alt tipiyle eşleşen bir çok belirti tariflemiştir (5). 1865 yılında Alman hekim Heinrich Hoffman'ın hekimlik uygulamaları sırasında çocukluk dönemine ilişkin bozuklukları kaleme aldığı eserinde yer verdiği 'Kıpır Kıpır Phil' şiiri DEHB' nin edebiyattaki yansımalarındandır. 1902'de İngiliz pediatristlerin babası olarak bilinen Sir George Frederick Still dikkat ve özdenetimle ilgili ciddi sorunları olan 43 çocuk tanımlamış, birçok araştırmacı daha sonra, bu çocuklarda görülen bulguların DEHB/Kombine alt tip bulgularıyla örtüştüğünü belirtmiştir (6).

Barkley'in 1937 yılında amfetaminin hiperaktivite üzerindeki olumlu etkilerini bildirmesi DEHB üzerine yapılan araştırmaların yönünü değiştirmiş ve ilk kez bozukluğun gelişiminde organik etmenlerin önemi gündeme gelmiştir (7).

DEHB klinik tanımı 20.yy (yüzyıl) ortalarına kadar uzanmasına rağmen 1919-1920 yılları arasındaki influenza pandemisi ardından hayatta kalan çocuklarda aşırı

hareketlilik, şaşkınlık, dürtüsellik, perseverasyon ve bilişsel yetersizlik gibi semptomların görülmesinden dolayı Khan ve Cohen Santral Sinir Sistemi zedelenmesi sonrası ortaya çıkan davranış bozukluklarını 'Organik Hareketlilik' olarak tanımlamışlardır. 1947 yılında Strauss ve arkadaşları, aşırı hareketlilik, şaşkınlık, dürtüsellik, perseverasyon ve bilişsel yetersizlik görülen çocuklarda sonradan gösterilemeyen beyin hasarı olduğunu belirtmişler ve bu durumu 'Minimal Beyin Zedelenmesi Sendromu' olarak belirtmişlerdir, ancak bazı klinisyenler hasar gösterilmedikçe beyin zedelenmesi denilemeyeceğini savunmuşlardır. 1950 yıllarında bozukluğun oluşumunda nörolojik düzeneklerin anlaşılmaya çalışıldığı ve böylesi davranış sorunları için 'Hiperkinetik Dürtü Bozukluğu', 'Öğrenme/Davranış Bozukluğu' ve 'Hiperaktivite' gibi birçok farklı isim kullanıldığı görülmektedir (8).

DEHB gelişimi üzerine teoriler uzun süre davranışsal ve çevresel faktörler üzerine bina edilmiştir. Bruno Bettleheim'ın (1973) geliştirdiği yatkınlık stres kuramı, bozukluğa olan yatkınlık ve anne babanın otoriter tutumlarının hiperaktiviteye neden olduğunu ileri sürmüştür. Arnold ve Jensen (1995) tarafından savunulan kalıtsal-etkileşim modelinde ise; genetik yatkınlığı olan çocuğun anne ve babasının da olasılıkla çocuğuna tutarlı ve yapılandırılmış bir ortam sağlayamadığını ve var olan DEHB belirtilerini şiddetlendiğini savunmuşlardır. Sonuga-Barke ve arkadaşları (1992) DEHB olan çocukların beklemekten hoşlanmama/ertelemeye katlanamama gösterdiklerini, ertelemenin kaçınılmaz olduğu durumlarda öznel yaşantılarını çevresel konulara odaklayarak ya da uyarı düzeyini artırmak amacıyla çevrede dolaşarak/kıpırdanarak azaltma eğiliminde olduklarını ileri sürmüşlerdir (9). En son görüş olarak 2002 yılında Sonuga-Barke tarafından ileri sürülen Bilişsel Davranışçı Modelde, bileşik tip DEHB'de birbirinden bağımsız olarak ertelemeye katlanamama ve ketleme denetimi bozukluğunun olabileceğini belirtmiştir (10).

DEHB ilk olarak 1968 de DSM-II'de 'Çocukluk Çağı Hiperaktivite Sendromu' adıyla yer almış, DSM-III'de bu isim 'Dikkat Eksikliği Bozukluğu-Hiperaktiviteli, Hiperaktivitesiz' olarak değiştirilmiştir. Bu terminolojinin yerini 1987'de DSM-III-TR'de Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu almış ve tanı kriterlerinde belirgin değişiklikler yapılmıştır. Tanı alan hastaların 14 olası hiperaktivite, dürtüsellik ve/veya dikkatsizlik belirtilerinden herhangi bir bileşimden en az 8 tanesini karşılaması gerekiyordu, bu davranışların 7 yaşından önce var olması, aynı zihinsel gelişimdeki

çocuklardan belirgin olarak daha sık olması ve en az 6 ay süreyle devam etmesi gerekiyordu. Alt tipler ilk olarak 1994 yılında yayınlanan DSM-IV'de tanımlandı (8). 2013 yılında yayınlanan son DSM-5 de ise; başlangıç yaşı 7 yaştan 12 yaşa çıkarılmış, 17 yaşında ve daha büyük olanlarda 9 dikkatsizlik ve hiperaktivite/dürtüsellik semptomlarından en az 5 tanesini karşılıyor olması yeterli kabul edilmiş, Otizm Spektrum Bozukluğu ile birlikte tanı konulabileceği belirtilmiştir (2).

Tablo 2.1. DEHB DSM-V Tanı Kriterleri (APA, 2013).

A) Aşağıdakilerden (1) ve/ya da (2) ile belirli, işlevselliği ya da gelişimi bozan dikkatsizlik ve/veya aşırı hareketlilik-dürtüsellik örüntüsü;

1) Aşağıdaki dikkatsizlik semptomlarından altısı (ya da daha fazlası) en az altı ay süreyle, uyumsuzluk doğurucu ve gelişim düzeyine göre aykırı bir derecede sürmüştür. 17 yaşında veya daha büyük olanlarda en az 5 belirti olması gerekir

Dikkatsizlik:

a) Çoğu zaman dikkatini ayrıntılara veremez ya da okul ödevlerinde, işlerinde ya da diğer etkinliklerinde dikkatsizce hatalar yapar.

b) Çoğu zaman üzerine aldığı görevlerde ya da oynadığı etkinliklerde dikkatini sürdürmekte güçlük çeker

c) Doğrudan kendisiyle konuşulduğunda çoğu zaman dinlemiyormuş gibi görünür.

d) Çoğu zaman verilen talimatları izleyemez ve okul ödevlerini, ufak tefek işleri ya da işyerindeki görevleri tamamlayamaz (Karşıt olma bozukluğuna ya da yönergeleri anlayamamaya bağlı değildir).

e) Çoğu zaman üzerine aldığı görevleri ve etkinlikleri düzenlemekte güçlük çeker.

f) Çoğu zaman sürekli dikkat ve konsantrasyon gerektiren görevlerden kaçınır, bu tür işleri sevmez ya da bunlarda yer almaya karşı isteksizdir.

g) Çoğu zaman üzerine aldığı görevler ve yapması gereken işler için gerekli olan (oyuncak, kalem, kitap, araç gereçler gibi) eşyalarını kaybeder.

h) Çoğu zaman dikkati başka uyaranlar ile kolay bir şekilde dağılır.

i) Günlük etkinliklerinde çoğu kez unutkanlık görülür.

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

Hiperaktivite:

a) Çoğu zaman elleri, ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanıp durur.

b) Çoğu zaman sınıfta ya da oturması gereken diğer durumlarda oturduğu yerden kalkar.

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

d) Çoğu zaman sakin bir şekilde boş zamanlarını geçirme etkinliklerine katılamaz ya da oyun oynama zorluğu vardır.

e) Çoğu zaman hareket halindedir ya da bir motor tarafından sürülüyormuş gibi davranır.

f) Çoğu zaman çok konuşur.

Dürtüsellik:

g) Çoğu zaman sorulan soru tamamlanmadan önce cevabını yapıştırır.

h) Çoğu zaman sırasını bekleme güçlüğü vardır.

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

B) 12 yaşından önce birkaç dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellik belirtisi olmuştur

C) İki ya da daha fazla ortamda semptomlardan kaynaklanan bir bozulma vardır (ör. Ev, okul, işyeri; arkadaşları ya da akrabalarıyla; diğer etkinlikler sırasında).

D) Toplumsal, okuldaki ya da evdeki işlevsellikte klinik açıdan belirgin bir bozulma olduğunun açık kanıtları bulunmalıdır.

E) Bu belirtiler yalnızca, Şizofreni ya da diğer bir psikotik bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklamaz (ör. Duygudurum bozukluğu, anksiyete bozukluğu, dissosiyatif bozukluk ya da bir kişilik bozukluğu).

Alt Tipler:

a) Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu, birleşik tip: Son altı ay boyunca hem A1 hem A2 tanı ölçütlerini karşılamışsa

b) Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu, dikkatsizliğin önde geldiği tip: Son altı ay boyunca A1 tanı ölçütleri karşılanmış ancak A2 tanı ölçütleri karşılanmamışsa

c) Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu, hiperaktivite-impulsivitenin önde geldiği tip: Son altı ay boyunca A2 tanı ölçütleri karşılanmış, A1 tanı ölçütleri karşılanmamışsa.

2.1.2. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunun Epidemiyolojisi

DEHB çocukluk çağının en sık görülen psikiyatrik bozuklukların biri olarak kabul edilir ve okul çağındaki çocukları etkileyen en yaygın kronik sağlık sorunları arasında yer alır. Dünya genelinde yapılan çalışmalar %1 ile %20 arasında değişen farklı oranlar bildirmiştir. 6-17 yaş grubunda yaygınlığının ABD de %2 ile %18 arasında olduğu sanılmaktadır (1). Polanczyk ve arkadaşları; 1978 ve 2005 arasında tüm dünya bölgelerinde yapılan DEHB epidemiyoloji çalışmalarının sistematik derleme ve metaregresyon analizini yaptığı gözden geçirmesinde, DEHB'nin dünya geneli birleştirilmiş prevelansını %5.29 olarak belirlemiştir (11). Türkiye'de yapılan çalışmalarda da benzer veriler elde edilmiştir. Erşan ve arkadaşlarının okul çağı çocuklarında yaptıkları bir çalışmada, çocuklarda DEHB yaygınlığını %8.1 olarak bulmuştur (12).

Erkeklerde sıklığı kızlardan daha fazla olup, erkeklerde görülme oranı kızlardan 3–5 kat daha fazla olarak bildirilmektedir. Erkeklerde hiperaktivitenin baskın olduğu veya bileşik alt tiplerin, kızlarda ise dikkat eksikliğinin baskın olduğu alt tipin daha fazla görüldüğü saptanmıştır Ayrıca DEHB tanılı kızlarda affekt, yeme ve somatizasyon bozukluklarına, erkeklerde ise agresyonla ilgili problemler ve adli sorunlara daha fazla rastlanılmaktadır (13).

Bozukluğun gidişi hakkında çalışmalar, kronik bir seyre işaret etmektedir. Örneğin Lara ve arkadaşları DEHB'li hastaların %60 ile %80'inde semptomların

yetişkinlikte bir düzeyde devam ettiğini saptamıştır (14). Bu ve benzeri çalışmalar önceleri iddia edildiği gibi DEHB'nin ergenlikten sonra düzelen bir çocukluk çağı hastalığı olmadığını göstermektedir (15). ABD'de yetişkinlerin %4–4,5'unda DEHB olduğu tahmin edilmekte (16); etkilenen yetişkin popülasyonda, normal popülasyona göre daha fazla evlilik ve ilişki sorunları, zayıf iş performansı, düşük sosyoekonomik durum gibi sorunlar görüldüğü bildirilmektedir (17).

2.1.3. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunun Etyolojisi

a) Genetik geçiş ve Aile Çalışmaları:

Diğer psikiyatrik ve gelişimsel hastalıklarda olduğu gibi DEHB'de de, ailesel geçiş etiyolojide önemli yer tutmaktadır. Bozukluğun, birinci derece akrabalarında DEHB tanısı olan bireylerde olmayanlara göre 2-8 kat daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir (18). Birçok farklı ülkede yapılan ikiz çalışmalarında da; DEHB bileşik ve dikkatsizliğin ön planda olduğu alt tiplerin %71-90 gibi yüksek kalıtım oranlarına sahip oldukları gösterilmiştir (18,19).

Son genom tarama çalışmalarında; DEHB'nin 4, 5, 6, 8, 11, 16 ve 17. kromozomlarla ilişkili olduğu bulunmuştur (16). DEHB etyolojisinde özellikle 2 kromozom üzerinde durulmuştur; 16p13.11 ve 15q11.13 (20). Aynı varyanttaki 8 genle yapılan 3 çalışmada, 7 gen ile DEHB arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (DA 4-5 res, DAT, DA β hidroksilaz enzimi, Serotonin transport geni, serotonin 1B res, sinaptosomalassociated prot 25 geni (18). Ayrıca 2 klinik çalışmada, COMT enzim gen varyasyonunun DEHB semptomlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (21). Ailesel geçişte sadece genler suçlanmamakta; gen-çevre etkileşiminin de önemli etkileri olduğu bilinmektedir (22).

b) Nörokimyasal - Nöroanatomik Çalışmalar;

Nörokimyasal ve nöroanatomik çalışmalar DEHB'nin nedeninin anlaşılması açısından kritik önemdedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, birbirleriyle nöronal bir ağ ile bağlantılı olan ve birlikte dikkati, düşünceleri, duyguları, davranışları ve hareketleri düzenleyen prefrontal kortex (PFC), kaudat ve cerebellum; DEHB'de

bozulan birincil alanlar olarak gösterilmiştir (23). Ayrıca DEHB'li olgularda PFC'nin maturasyonunda yavaşlama ve PFC, kaudat veya cerebellum'un fonksiyonlarında ve hacimlerinde azalma saptanmıştır (19). Bu alanlar arasındaki aktivite ağı, presinaptik veya postsinaptik birçok reseptör ile birlikte aktivite gösteren dopamin ve noradrenalinle sağlanan nörokimyasal değişikliğe oldukça duyarlıdır (24). Sağ-sol hemisfer asimetrisinin bulunmaması ya da tersine dönmesi, korpus kallosumun splenium ve rostral bölgesinin normalden küçük olması, normal nükleus kaudatus asimetrisinin olmaması ve nükleus kaudatus kanlanma ve metabolizmasının normalden düşük olması bildirilen diğer yapısal ve fonksiyonel bulgular arasındadır (25).

Çeşitli insan ve hayvan deneklerin kullanıldığı çalışmalardan gelen veriler DEHB patofizyolojisinde frontal-subkortikal- serebellar katekolaminerjik yolaklardaki düzensizliğe de işaret etmektedir. Dopamin ve Noradrenalinin dikkat, konsantrasyon ve bunlarla ilgili motivasyon, uyanıklılık gibi diğer bilişsel işlevlerdeki rolü bilinmektedir. DEHB patofizyolojisinde altta yatan durumun dopamin (DA) ve noradrenalin (NA) yolaklarındaki düzensizlik olduğu fikri aslen bozukluğun tedavisi için kullanılan ve belirtilerde iyileşmeye neden olan ilaçların etki mekanizmalarının incelenmesi (kullanılan ilaçlar DA ve NA gibi nörotransmitterleri sinaptik aralıkta artırmakta) ve DEHB için hayvan modellerinin oluşturulması ile ortaya atılmıştır (26).

Çeşitli çalışmalar, DEHB'li hastaların değişik beyin bölgelerindeki DA reseptör yoğunluğunun normalden daha düşük olduğunu göstermiştir (27).

Sonuç olarak her ne kadar beyin görüntüleme çalışmaları DEHB için değerli araştırmalarsa da klinik pratikte DEHB'nin tanısında ve tedavi takibinde henüz yerleri yoktur.

c) Nörofizyolojik çalışmalar;

Pek çok çalışmada DEHB olan çocukların EEG'lerinde yaygın nonspesifik değişiklikler ve yavaş dalga etkinliğinde artma, bilişsel işlevlerde daha düşük performans, posterior bölgelerinde alfa dalgalarında artış, sol frontal bölgelerinde alfa dalgalarında azalma, hiperventilasyon ve fotik stimülasyon esnasında daha fazla epileptiform anomali saptanmıştır (28, 29).

Yapılan çalışmalarda DEHB'li çocukların EEG'lerinde %5-7 oranında epileptiform deşarjların görüldüğü ve epileptiform aktivitenin nöronal gelişimi ve fonksiyonu bozarak geçici ya da kalıcı davranışsal, kognitif bozukluğa yol açtığı düşünülmektedir (30).

d) Çevresel etkenler;

Birçok farklı çevresel faktörün DEHB ile ilişkili olabileceği gösterilmiş, ancak hiçbirinin kesinliği kanıtlanmamıştır (31). Bunlar DEHB nin etyolojisinde ölçülemeyen üçüncül değişkenler olarak kabul edilirler. Bu değişkenler Tablo 2.2'de özetlenmiştir

Tablo 2.2. DEHB Etyolojisinde Rol Oynayan Çevresel Etkenler

Pre ve perinatal riskler	Çevresel toksinler	Diyet	Psikososyal nedenler
-Maternal sigara içimi -Maternal stres -Fetal Alkol Send. -Düşük doğum ağırlığı	-Organofosfatlar -Kurşun	-Zn, Mg ve poliansatur yağ asitlerinden fakir diyet -Şeker ve gıda boyalarının fazla tüketilmesi	-Düşük sosyoekonomik düzey -Ciddi erken deprivasyon -Çocuk ihmali ve kötü muamele

2.1.4 Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunda Tedavi

Kronik bir hastalık olan DEHB'nin tedavisi dikkatli bir şekilde planlanmalıdır. Erken ve etkin bir tedavi ile daha iyi bir prognoz, yetişkinlikte sorun davranışlarda azalma ve ebeveyn ve öğretmenlerde rahatlama sağlandığı bilinmektedir (32). Klinik yaklaşım ilaç tedavisi, davranışçı terapi ve bunların kombinasyonlarından oluşur.

Başlangıçta birçok psikoloğun, DEHB'nin yetersiz ebeveynliğin bir sonucu olduğunu düşünmesi, DEHB tedavisinde çeşitli davranışsal yaklaşımların kullanılmasına yol açmıştır (33). Bununla birlikte bu yaklaşımlar tüm hastalarda etkili değildi. DEHB'nin nörokimyasal temelinin gösterilmesiyle, ilaç tedavisinin davranışçı terapiden daha etkili olduğu iddia edildi. Birçok hekim, uzun dönem etkinliğini bilmeden etkili bir davranışçı terapiyle ilaç tedavisini beraber kullandı. Bu yaklaşımlar

aynı anda DEHB'li çocuklarda Multimodal Tedavi Çalışmalarında bir dönüm noktası oldu (34,35). Çalışmalarda, tüm yaklaşımların uzun vadede yararları test edilmiş, ilaç tedavisinin DEHB semptomlarının kontrolünde daha üstün olduğu, kombinasyon tedavisinin daha etkili olmadığı gösterilmiştir (15). Başka bir çalışmada davranışçı terapinin düşük doz stimülanla aynı etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (36). Bu nedenle davranışçı yaklaşımın DEHB belirtilerinin düşük olduğu hastalarda veya ilaç tedavisini kabul etmeyen ebeveynlerin çocuklarında kullanılabileceği görüşü devam etmektedir (37). DEHB tedavisi için FDA onayı almış ilaçlar şunlardır; metilfenidat ve amfetaminler gibi stimulanlar (kabul edilmiş birinci basamak ilaçlar), atx ve uzun salınımlı alfa 2 agonistler gibi nonstimülanlar (kabul edilmiş alternatif ilaçlar), trisiklik antidepresanlar, hızlı salınımlı alfa 2 agonistleri, ve bupropion DEHB'de diğer ilaçların kullanılamadığı veya etkin olmadığı durumlarda kullanılabilir. (38)

Stimulanlar;

Metilfenidat ve amfetamin; ABD'de tüm yaş grupları için FDA onayı almış stimulanlardır. Stimulanlar, Dopamin Transporter (DAT-1) ve Norepinefrin Transporter (NET) ile etkileşip Dopamin (DA) ve Norepinefrin (NE) geri alınımını inhibe ederek etki gösterir. Ayrıca amfetamin, DAT-1 ve NET aracılığıyla presinaptik terminale ulaşarak, nörotransmitter (NTs) salınımına neden olur (39,40). Her iki stimulan da, bu katekolaminleri metabolize eden enzim olan monoamin oksidazı inhibe eder. Sonuçta stimulanların net etkisi; sinapslarda DA ve NE gibi NTs lerin seviyesini arttırmaktır (41).

Metilfenidat (mph) ve amfetaminin, DEHB'nin uzun süreli tedavisinde aynı derecede etkinliğe sahip oldukları kabul edilir. Hızlı ve uzun süreli salınımlı formları bulunmaktadır ve klinik deneylerde etkinlik düzeylerinin aynı olduğu gösterilmiştir (42). Ancak uzun süreli salınım formları daha pahalı olmakla birlikte, hastalara ilaç uyumu, kullanım kolaylığı ve okul ve işte gizliliği koruyor olmasıyla çeşitli avantajlar sağlamaktadırlar (43). Ergenlerde, uzun etki süreli formlar sürüş performansını artırmakta, daha az istismara ve yönlendirmeye neden olmaktadır (44). Ancak, küçük çocuklarda uzun etki süreli formların doz aşımı riskinin yüksek olması nedeniyle, kısa etki süreli formları tercih edilmelidir (37).

Stimulanların ömür boyu kullanımı, her geçen yıl endişeleri ve tartışmaları artırmakta, amfetamin ve metilfenidat; fiziksel hasara yol açtığı bilinen maddeler arasında 6. ve 12. (alkol 11. ve tütün 14.), bağımlılığa neden olan maddeler arasında ise 8. ve 13. (esrar 11., LSD 14.) sıralarda yer almaktadırlar (45). Ancak stimulanların, uygun olarak alındığında nuc. accumbensde (ödüllendirmeden sorumlu alan) NET ve DAT-1 inhibe ettiği gösterilmemiştir (46). Aslında çalışmalarda, DEHB'de daha erken yaşta yüksek etkinlikle başlatılan stimülan tedavisinin madde kötüye kullanım riskini azalttığı gösterilmiştir (47). Görüntüleme çalışmalarında DEHB ile madde kötüye kullanımı arasında nörobiyolojik benzerlikler gösterilmiştir, bu nedenle DEHB tedavisiyle beraber madde bağımlılığı da tedavi edilmektedir (48).

Stimulanların fiziksel büyümeye olan etkileri tartışmalıdır, bazı çalışmalar stimulan kullanımının büyüme üzerine önemli klinik etkilerinin olmadığını göstermiştir (49,50). Ancak başka çalışmalarda, stimulanların başlangıçta fiziksel büyümeyi azalttığı, daha sonra hastaların normal gelişimlerine ulaştıkları gösterilmiştir (51). Bununla birlikte başka bir hipotez ise, DEHB'nin kendisinin fiziksel büyüme hızını azalttığıdır (52). Ne olursa olsun, stimulan kullanan çocukların boy ve ağırlıklarının altı ayda bir kez değerlendirilmesi önerilmektedir (37). İlaçların büyüme üzerine olan etkilerini hafifletmek için ilaç tatilleri (hafta sonu, yaz tatilleri) önerilmektedir (53). Stimulanların büyüme üzerindeki negatif etkilerinin endişe uyandıran bir başka yönü ise, DEHB'de zaten mevcut olan farklı beyin bölgelerinin gelişiminin engellenmesi ya da sınırlandırılmasıydı, ancak stimülanların PFC ve beynin diğer bölgelerindeki gri cevher hacminde artışa neden oldukları gösterilmiştir (54,55).

Başka bir tartışma; stimulanlar için FDA tarafından kara kutu uyarısı olarak belirtilen ani ölümlerdir. Stimulanların kardiyak rahatsızlıklardan sorumlu olabilecekleri ileri sürülmüştür. Bu nedenle herhangi bir yapısal kardiak bozuklukta, kardiomiyopatilerde ve ritim bozukluklarında stimulan kullanımı sınırlandırılmalıdır (56). Göğüs ağrısı, nefes darlığı ve baş dönmesi veya ailesinde kardiak hastalık öyküsü olan çocukların tedavisi EKG ile takip edilmelidir (34).

Gastrointestinal Sistem üzerine olan yan etkileri, ilaçların yemekle beraber veya yemekten sonra alınmasıyla ve hastaların plazma ilaç konsantrasyonunun az olduğu öğünlerde daha fazla yemeleri şeklinde yönlendirilmesiyle azaltılabilinir (57).

Uykusuzluk için doz azaltma veya ilacın günün erken saatlerinde alınması önerilmektedir (57).

Amfetaminin daha etkili olduğu gösterilmiş olmasına rağmen genel olarak mph klinik kullanımda daha fazla tercih edilmektedir (58). Up-takenin ve klirensinin daha yavaş olması nedeniyle, amfetamine kıyasla bağımlılık ve fiziksel zararları daha azdır (45). Buna ek olarak mph sadece karmaşık bilişsel işlemler gibi DA aktif olması gereken durumlarda DA seviyesini arttırır. Son olarak mph hepatik ve periferal esteraz ile metabolize olur, sitokrom P450 enzimi ile metabolize olan diğer ilaçlarla etkileşimi oldukça düşüktür (59).

Nonstimulanlar;

Stimulanlar; DEHB tedavisinde birinci basamak ilaç olarak kabul edilse de hastaların yaklaşık %30'u için kullanımı uygun değildir (60,61). Stimulanlara yanıtsızlık veya kısmi yanıtta, yan etki intoleransında (uykusuzluk), eşlik eden psikiyatrik, kardiovasküler hastalıkların varlığında, ailelerin kontrollü ilaç kullanmak istememeleri durumunda tedavi için stimulanlara alternatif etkin maddeler gerekmektedir. DEHB tedavisi için FDA onayı almış nonstimülanlar; atomoksetin (Strattera), uzun salınımlı alfa 2 agonisti klonidin (Kapvay) ve guanfasin (intuniv)'dir (61).

Nonstimulanların, stimulanlara kıyasla daha az etkili olduğuna inanılır (34). Ancak stimulan ve nonstimulanları karşılaştıran çalışmaların kısa vadede yapıldıkları ve nonstimulanların birkaç haftada tam etkinlik gösterdiği göz önüne alındığında çalışmaların stimulanlar lehine olduğu ileri sürülmektedir (62,63).

a) α-2 Agonistleri;

Hızlı salınımlı formları hipertansiyon tedavisinde FDA onayı almıştır, ancak DEHB tedavisinde off-label olarak kullanılmışlardır. Son zamanlarda guanfasin ve klonidin DEHB tedavisinde FDA onayı almıştır. Bu ilaçlar, stimulanlar kadar etkili olamamakla birlikte, davranışçı terapiden daha etkili oldukları gösterilmiştir (37).

Guanfacin ve klonidin nöronal hücrelerdeki presinaptik ve postsinaptik α-2 reseptörlerine etki ederler. DEHB semptomlarındaki düzelmenin postsinaptik α-2a stimulasyonuna dayandığına inanılmaktadır ve guanfasin bu reseptörlere klonidinden daha seçicidir. Bunun yanında uzun yarılanma ömrüne sahip olması, daha az sedasyon ve baş dönmesine neden olması guanfasinin diğer avantajlarıdır (64).

Guanfasin ve klonidin tek başına veya agresyon, tik ve uykusuzluk gibi komorbid durumlarda stimulanlarla kombine kullanılabilir (37). Tedavi edici etkisi yaklaşık 4 haftada veya daha geç ortaya çıkar. Yan etkileri genellikle hafiftir, ancak uyumu etkileyebilir. Ani ilaç kesilmesi durumunda hipertansif krize neden olabilirler, bu nedenle ilaç uyumu açısından hastalar detaylı bilgilendirilmelidir. Tedavi 1-2 haftada kademeli olarak stoplanmalı, gerekli olan durumlarda kardiyak konsültasyon istenmelidir. Karaciğer ve böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalar sık izlenmeli ve doz azaltılmalıdır (65).

b) Bupropion*;*

FDA onaylı bir antidepresan ve sigara bırakmada kullanılan bir ajandır, ancak çeşitli çalışmalara dayanılarak DEHB'de off-label olarak kullanılmıştır. Stimulanlar ve atx gibi DA ve NE geri alınımını inhibe eder, ayrıca ilaç kötüye kullanımı ve bağımlılık gibi riskler taşımaz. Atx ve α2 agonistlerin aksine klinik etkisi daha kısa sürede başlar (2 hafta). Nöbeti ve yeme bozukluğu olan hastalarda kullanılmamalıdır (34). Yan etkileri genellikle hafiftir ve bölünmüş dozlarla en aza indirilebilir. Kısa ve uzun salınımlı formları bulunmaktadır, kısa yarılanma ömrü nedeniyle hastalarda uzun salınımlı formlarının bölünmüş dozlar şeklinde kullanılması uygundur (66). Bupropion genellikle 3mg/kg' lık bir dozda verilir ve bölünmüş dozda 6mg/kg' a kadar titre edilebilir. Tek doz 150mg' ı geçmemeli ve KC ve böbrek hasarı olan hastalarda doz azaltılmalıdır (57).

c) Trisiklik Antidepresanlar (TCA)*;*

TCA' lar, DEHB' nin monoterapisinde off-label olarak kullanılır, uzun etki süresine sahiptirler, kötüye kullanım riskleri yoktur ve eşlik eden depresyon ve tik sağaltımında stimulanlara kıyasla daha avantajlıdırlar. Bununla birlikte, büyük orandaki

kardiovasküler, nörolojik ve antikolinerjik yan etkileri ve ilaç etkileşimleri nedeniyle çok fazla tercih edilmezler (32).

İmipramin, desipramin ve nortriptilin kullanılan ajanlardır, ancak ani ölüm nedeniyle desipramin tercih edilmemektedir. Kardiak güvenliği sağlamak için tedaviye başlamadan önce ve her doz artımında EKG kontrolleri istenmelidir. Tedavi başlangıcında ve bitiminde yavaş titrasyonla doz ayarlaması yapılmalıdır (37).

2.2. Atomoksetin

2.2.1. Etki Mekanizması

Stimulanların DEHB tedavisinde etkinliği ve güvenilirliği ispat edilmiş olmasına rağmen, %30-50 çocuk veya yetişkinde stimulanlara direnç ve intolerans görülmektedir. Bu durum nonstimulan tedavi seçenekleri ile ilgili araştırmaların önem kazanmasına neden olmuştur (67).

Atomoksetin (Atx); DEHB tedavisinde nonstimulan olarak onay alan selektif NE reuptake inhibitörüdür. Hem merkezde hem de periferde seçici ve güçlü bir NET inhibitörüdür (68). Birçok hayvan çalışmasında Atx in prefrontal ve occipital kortex, lateral hipotalamus, dorsal hipokampus ve cerebellumda extraselluler NE konsantrasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (69). Atx'in serotonin, dopamin, kolin, GABA, adenosin transporter dahil olmak üzere diğer bir çok nörotransmittere affinitesi düşüktür. Atx mesolimbic sistemde dopamin seviyesini arttırmamaktadır, bu nedenle bağımlılık potensiyeli oldukça düşüktür (69,70). Atx' in klinik faydalarının PFK deki NE etkilerine bağlı olduğuna inanılmaktadır (71).

Sitokrom P450 2D6(CYP26) tarafından metabolize edilir, yarılanma ömrü yaklaşık 5 saattir, CYP26 yetersiz olduğu durumlarda 19 saate kadar uzamaktadır. 2002 yılında FDA onayı almıştır. Bir çok ilaçla etkileşimi olduğu için atomoksetin reçete edilmeden önce ilaç hikayesi iyi alınmalıdır (72).

Atomoksetinin de stimulanlara benzer doz cevap eğrisi vardır, ancak optimal doz kişiden kişiye değişir (73). Klinik denemeler 0,5- 1,2- 1,8mg/kg dozları üzerinde durmakta, DEHB semptom kontrolünde, Karşıt Olma Karşıt Gelme ve aile

işlevselliğinin düzeltilmesinde yüksek dozların daha etkili olduğu görülmüştür (61). Önerilen FDA onaylı maximum doz, 1,4mg/kg veya günlük 100 mg'dır. İlk 7-10 günde olabilecek sedasyonu önlemek için ilk günlerde yatmadan önce, her 3-4 günde bir 0,5mg/kg titrasyonla günlük 1,2mg/kg doz şeklinde kullanılması önerilmektedir (57). Atomoksetinin günde bir kere sabah saatlerinde veya günde iki kere bölünmüş dozlarda alınması tavsiye edilmektedir. Atomoksetini günde tek doz şeklinde almak tedaviye uyumu arttırır ancak daha fazla GİS yan etkiye neden olur (72).

Stimulanların tedavide daha etkin olduğu (74) gösterilmesine rağmen, Atx madde kötüye kullanımının, anksiyete ve tik bozukluklarının eşlik ettiği DEHB hastalarında ilk ajan olarak tercih edilebilir. Stimulanların neden olduğu duygudurum (mood) değişkenliği ve tik gibi ciddi yan etkilerin varlığında da Atx tercih edilir (75).

Anksiyete bozukluğunun eşlik ettiği DEHB tedavisinde Atx önemli bir alternatif ajandır, ancak Major Depresif Bozuklukta etkili olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur (76).

Striatuma etkisinin az olması ve tam etkinlik için en az 4 ila 6 haftaya ihtiyacı olması nedeniyle kötüye kullanım riski stimulana kıyasla daha düşüktür. Bu nedenle madde kötüye kullanımı olan hastalarda tercih edilebilir (77).

2.2.2. Yan Etkileri

Yan etkileri daha az problem oluşturduğu için stimulanlara kıyasla daha iyi tolere edilebilir. Atx, iştah ve uyku üzerine stimulanlardan daha az etkiye sahiptir, ancak daha fazla mide bulantısı ve sedasyon yapmaktadır (78).

Atomoksetinin en sık görülen yan etkileri, ağız kuruluğu (%16-55), iştah azalması (%12-50), insomnia (%17-35), sinirlilik (%35), konstipasyon (%7-20), bulantı (%12-40), baş dönmesi (%6-15), yorgunluk (%16-25), üriner problemlerdir (%6-10). Bu yan etkiler doz ayarlaması sonrasında veya zaman içinde azalarak kaybolur, bununla beraber baş ağrısı gibi bazı yan etkiler devam edebilir. Yan etkiler devam ederse atx tedavisi sonlandırılmalı ve başka bir tedaviye geçilmelidir (78).

FDA 2007' de 2 hastada atx'in neden olduğu KC yetmezliği bildirmiştir. Sarılık, koyu renkli idrar ve KC harabiyetini gösteren diğer semptomlar varlığında atx

tedavisinin kesilmesi gerektiği belirtilmiştir. Ancak atx tedavisinde KC fonksiyonlarının rutin takibi gerekli değildir. Atx de stimulanlar gibi yapısal kalp hastalığında, kontrol edilemeyen HT'da, kardiomyopatide ve ritm bozukluklarında reçete edilmez (79).

2.2.3. Atomoksetin ve İştah

Atomoksetinin çocuk ve ergenlerde bildirilen en yaygın yan etkileri iştah azalması, karın ağrısı, kusma ve dispepsidir (60). DEHB tanılı 425 çocuk ve ergende 1 yıllık atomoksetin kullanımının plasebo ile karşılaştırıldığı bir çalışmada iştah azalması, tedavinin erken döneminde (ilk 2 ay) en önemli yan etki olarak bulunmuş, 30'uncu haftadan sonra yaklaşık %50 oranında azalma gösterdiği bildirilmiş olup bu yan etkinin geçici olabileceği düşünülmüş, iştah azalması nedeniyle ilaç bırakan vaka olmadığı belirtilmiştir (80).

291 DEHB tanılı çocuk ve ergenin 12 hafta süresince takip edildiği başka bir çalışmada en fazla bildirilen yan etki iştahsızlık olarak belirtilmiştir (81). 8-18 yaş arası 297 DEHB tanılı vakanın 8 hafta takip edildiği başka bir çalışma ise iştahsızlığın ve kilo kaybının doza bağlı olduğunu savunmuştur (82).

Atomoksetinin iştah üzerine olan etkileri ve nedenleri tam olarak bilinmemekle birlikte farklı görüşler ileri sürülmektedir. Bu görüşler içinde en fazla üzerinde durulanlar, tedavinin erken dönemlerinde görülen karın ağrısı ve mide bulantısının yeme reddine sebep olması ve iştahta azalma görülmesi (83,84) diğer bir görüş ise atomoksetin kullanımıyla oluşan santral noradrenerjik sistemdeki geçici karışıklıkların iştahta geçici azalmaya neden olmasıdır (85).

2.2.4. Atomoksetin ve Büyüme

Büyümede gecikme veya yetersizlik, büyüme persantilleri zaten düşük olabilen DEHB' li çocukların tedavisinde yaygın bir sorundur, ancak kullanılan ilaçların boy ve kilo artışına olan etkileri hala belirsizliğini korumaktadır (86).

DEHB' nin kendisinin mi büyümede gecikmeye neden olduğu, tedavi alan hastaların ilerleyen zamanlarda büyüme potansiyellerini tekrar yakalayıp

yakalayamayacakları veya bu sorun nedeniyle tedavilerinin sonlandırılmasının gerekli olup olmadığı cevaplandırılmamış sorulardır (86).

Atx'in, tedavinin ilk iki yılında büyüme üzerine minimal etkilerinin olduğu gösterilmiş, ancak uzun dönemde (5 yıl) büyümeye olumsuz etkisi gösterilmemiştir (87).

Yapılan başka bir çalışmada; atx kullanan vakaların kilo ve boy ortalamaları 2 yıl sonunda beklenen düzeye geldiği gösterilmiştir. Tedavinin ilk 3 ayında ortalama ağırlığın 0,3 kg azaldığı, ancak tedavinin 24. ayında normale döndüğü gösterilmiştir (88).

Boy, kilo ve iştahı takip eden büyüme kartları her 6 aylık kontrollerde doldurulmalı. Yetersiz büyüme gösteren hastalarda tedavi bitirilmemeli, basit beslenme stratejileri uygulanmalıdır. Örneğin; sabah dozunun kahvaltıdan sonra alınması, akşam geç saate bir öğün eklenmesi ve yüksek enerjili besleyici aparatifler, vitaminler kullanılması önerilmektedir (86).

Atx'in büyüme üzerine olan etkileri ve nedenleri henüz tam olarak netlik kazanmamıştır. İştahın baskılanması sonucu yetersiz beslenme ve kalori alımı, büyümenin baskılanmasının olası nedenleridir (51). Tedavinin neden olduğu büyüme sistemindeki reseptör disregülasyonunun bu yan etkiden sorumlu olabileceği ileri sürülen diğer bir hipotezdir (89). Büyüme hormonu ve prolaktin üzerine akut etkiler gösterilmişse de, ancak bunlar ısrarla devam eden büyüme defisitini henüz açıklayamamaktadır (90).

2.3. İştah ve Doygunluk Hormonları

2.3.1. Leptin

a) Tarihçe

G.C. Kennedy besin alımı ve vücut ağırlığının kontrolünde lipostatik teoriyi açıklamaya çalışırken 1953 yılında ilk defa yağ dokusundan üretilen bir hormonun

varlığını ileri sürdü. Bu çalışmada ob/ob farenin, normal farenin kanında bulunan bu hormonu üretmediği, bu yüzden hayvanın şişmanladığı vurgulandı (91).

1994 yılında J. Fridman ve Y. Zhang uzun süren yağ hücresi kültürü çalışmaları sonucunda ob-geni izole ettiler. Leptinin ob-gen tarafından yağ hücresinde üretildiği ve plazmada belirli bir kan seviyesi oluşturduğu ilk defa aynı ekip tarafından bildirildi ve bu genin yokluğunda farenin ağırlığının iki katına çıktığı gösterildi (92). Yine aynı yıl J. Flier tarafından leptinin vücut yağ miktarıyla orantılı plazma seviyesi gösterdiği, hipotalamusu etkileyerek tokluk duyusuna yol açtığı bulundu (93).

1996'da J. Caro aşırı kilolularda kan leptin düzeyinin, leptin reseptör mutasyonu nedeniyle, yüksek olduğunu gösterdi (91).

b) Yapısı

Leptin 167 aminoasit içeren, 16 kilodalton (kDa) molekül ağırlığında, 4-α heliks sitokin yapısına sahip bir moleküldür (94). Tip 1 sitokin reseptörüne benzerlik gösteren leptin reseptörünün genelde hipotalamusta bulunduğu bildirilmiştir (95).

Vücutta başlıca adipoz dokuda sentezlenen leptinin, bir miktar plasenta, gastrik epitel, iskelet kası, hipofiz ve meme bezi tarafından da salgılandığı gösterilmiştir (96). Kanda; serbest ve proteine bağlı olmak üzere iki formda bulunur. Leptinin aktivitesinden serbest formun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle obez kişilerde serbest leptin formunun artışının tespit edilmesi, obezite gelişiminde asıl sorunun leptin eksikliği değil, leptin direnci olduğu hipotezini destekleyen kanıtlardan biri olarak görülmektedir (97).

c) Fizyolojik etkileri

Leptini, vücut ağırlığının uzun süreli kontrolünü düzenleyen hipofajik hormon olarak tanımlamak mümkündür (98). Leptinin vücuttaki başlıca rolü, beyin (özellikle hipotalamus) üzerine negatif "feedback" etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemek ve obezite gelişmesini engellemektir (99). Ayrıca, metabolizmanın düzenlenmesi (100), cinsel gelişim (101), üreme (102), hematopoez (103), immünite (104), gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi (94), sempatik sinir sistemi

aktivasyonu (99), anjiyogenez (105) ve osteogenezisde de çok önemli rolleri olduğu saptanmıştır (106). Leptin vücut yağ kitlesi ile orantılı olarak dolaşımda bulunur ve santral sinir sistemine de plazma seviyeleri ile orantılı olarak geçer (98).

Leptinin ana etki mekanizması birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi iştahı artırmak olan nöropeptid-Y'nin arkuat nükleus'dan salınımı ve ekspresyonunu inhibe etmektir (107). Yapılan çalışmalar leptinin diğer birtakım mediyatörler ile de etkileşim içinde olduğunu ve kompleks bir iletişim ağı olduğunu göstermiştir. Bu mediyatörler başlıca anabolik ve katabolik olarak ikiye ayrılabilirler. Sonuçta leptin, beyinde kilo alımına neden olan anabolik sinyal iletimini inhibe, enerji harcanmasını arttıran katabolik sinyal iletimini aktive ederek fazla kilo alımına engel olur (98).

2.3.2. Ghrelin

a) Tarihçe

Ghrelin (Ghr); Kojima ve arkadaşları tarafından 1999 yılında, fare midesinden izole edilmiştir. İlk olarak 1976 yılında büyüme hormonu salgılatıcı aktivitesi olduğu düşünülen, opiat peptid deriveri olarak tanımlanmış, uzun çalışmalar sonrası büyüme hormonu salgılattırıcı reseptörün (GHS-R) endojen ligandı olarak kabul edilmiştir (108).

b) Yapısı

Ghrelin hormonu 28 aminoasitten (aa) oluşup, N-terminal ucunda 3. aa olan serine bağlı, oktanil grubu adı verilen 8 karbonlu bir yağ asidi içerir (109). Ghrelin hormonunun biyolojik aktivitesini sağlayan bu oktanil grubudur (110).

Ghrelin midenin fundusunda endokrin fonksiyonlara sahip hücreleri tarafından üretilmektedir (111). Daha az miktarda bağırsak, böbrek, tükrük bezi, tiroid bezi, kalp, pankreas, akciğer, gonadlar, immün sistem, hipofiz bezi, hipotalamus plasenta ve tarafından da üretilip dolaşıma verilmektedir (112). Ghrelin salgılanması çeşitli faktörlerin etkisine açıktır. Bu faktörler Tablo 2.3'de özetlenmiştir (113).

Tablo 2.3. Ghrelin Salgılanmasını Etkileyen Faktörler

Ghrelin Salgılanmasını Arttıranlar	Ghrelin Salgılanmasını Azaltanlar
Açlık, Düşük BMI	Tokluk, Yüksek BMI
Leptin*	İnsülin
Hipotiroidizm	Glikoz
Testosteron	somatostatin
Parasempatik aktivite	GH
	GHS-ghrelin
	Ürokortin-1

Dolaşımdaki ghrelin düzeyleri tabloda belirtilen çeşitli fizyolojik ve metabolik faktörler tarafından regüle edilmektedir.
*Leptinin Ghrelin salgılanmasına etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte, arttırdığı yönde şüpheler vardır

c) Fizyolojik etkileri

Ghrelin, birçok fizyolojik etkisi olan bir hormondur. Ancak, periferal dokular için tek açlık sinyalidir (108). Ghrelin seviyesi gün içinde açlık halinde yükselmekte tokluk durumunda ise azalmaktadır. Gün içinde dolaşımdaki en yüksek seviyesi gece 2 ile 4 saatleri arasındadır. Endojen ghrelin seviyesi kısa ve uzun süreli gıda alımı rejiminden etkilenmektedir (114). Açlık; ghrelin seviyelerini arttırmakta, gıda alımı ise 60-120 dk. içinde ghrelin seviyelerini düşürmektedir (115). Yemek sonrası ghrelin baskılanmasının alınan kaloriyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir (116). Ghrelin seviyeleri, gün içinde gıda alımından hemen önceki dönemlerde ve gece boyunca en yüksek seviyeye çıkmaktadır. Gıda alımı sonrasında ise aniden düşmektedir. Böylece ghrelinin öğün aralarının oluşumunda önemli bir faktör olabileceğini düşünülmüştür (115). Ghrelinin fizyolojik etkileri Tablo 2.4' de özetlenmiştir (108).

Tablo 2.4. Ghrelinin Fizyolojik Etkileri

Fonksiyon	Etki	Doku	Tür
Hipıfiz hormon sekresyonu			
GH	↑		İnsan, rat
PRL	↑	Hipofiz	İnsan
ACTH	↑		İnsan
Açlık regülasyonu			
Gıda alımı	↑	Hipotalamus	İnsan, rat
AMPK etkinliği	↑		Rat
Lipid metabolizması			
Şişmanlık	↑	Beyaz yağ dokusu	Rat
Trigliserid	↑	KC	Rat
Glukoz metabolizması			
Kan şekeri	↑		İnsan
İnsülin	↑	Pankreas	İnsan
Kardioyovasküler fonksiyon			
Kan basıncı	↑		İnsan, rat
Kardiak output			Rat
Gastrik fonksiyon			
Asit sekresyonu	↑	Mide	Rat
Motilite	↑		Rat
Kemik metabolizması			
Osteoblast farklılaşması	↑	Kemik	Rat
Kemik mineral dansitesi	↑		Rat

Ghrelin midede üretildikten sonra ön hipofiz ve hipotalamik bölgedeki reseptörlerine ulaşıp büyüme hormonu salınımını uyarmakta ve enerji homeostazını düzenlemektedir. Beyinde hipotalamik nükleusta, hipokampusta, substansia nigrada, dorsal ve median rafe çekirdeğinde ghrelin reseptörleri bulunmaktadır (117).

Ghrelin'in sağlıklı insanlara uygulanması görsel iştahı arttırır (118). Ghrelin'in iştah üzerine olan etkisinin üç şekilde olabileceği görüşü kabul edilmektedir. Bunlardan birincisi midede üretilen ghrelinin dolaşıma geçmesi ve kan beyin bariyerini aktif transportla geçip iştahı uyarmasıdır. İkincisi, periferal sentezlenen ghrelinin, vagal afferent sinir uçlarını uyarması sonucu GHS-R ekspresyonunu arttırarak nukleus solitaryus aracılığıyla hipotalamusun uyarılmasıdır. Üçüncü ve sonuncusu ise ghrelinin lokal olarak hipotalamustan salgılanarak, direkt nöropeptid Y ve ilişkili protein ve diğer hücreleri uyarmasıdır (110).

2.3.2. Nesfatin-1

a) Tarihçe

İlk olarak 2006 yılında Oh ve arkadaşları tarafından, akciğer kanser hücresi çalışmaları esnasında tanımlanmıştır. Nesfatin-1 ve nörofizyolojik etkileri ile ilgili çalışmalar halen ilk aşamadadır (119).

b) Yapısı

Prekürsör molekülü NUCB2 (nukleobindin-2) olan 82 aminoasitli bir proteindir. Hipotalamik paraventriküler nükleusdan NUCB2 ekspresyonu açlık durumunda azalır ve bu durum endojen nesfatinin iştah kontrolünde fizyolojik bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (119).

c) Fizyolojik etkileri

Güçlü bir anoreksijenik ajandır, intraserebroventriküler enjeksiyonla doz-zaman bağımlı olarak gıda alınımını inhibe ettiği ve böylece vücut ağırlığının azalmasına neden olduğu tespit edilmiştir (120). Serum düzeyleri açlıkla azalır, besin alımından sonra normal seviyeye gelir. Kan beyin bariyerini geçmesi, nesfatinin terapotik bir ajan olarak kullanımı için fırsat oluşturabilir (121). Shimizu ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada Nesfatin/NUCB2 molekülünün prohormon konvertaz enzimi aracılığı ile nesfatin-1'e çevrildiği ve bu molekülün iştah kontrolü ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (122). Nesfatin-1'in ratlarda intraperitoneal enjeksiyonunun doza bağımlı olarak gıda alınımını baskıladığı ve yine subkutan verilmesiyle daha uzun süreli gıda alımını baskıladığı tespit edilmiştir. Bu tespitlere dayanarak periferal nesfatin uygulanımının obesite tedavisinde yeni bir seçenek olabileceği sonucuna varılmıştır (123).

2.4. Çoklu Doymamış Yağ Asitleri

Daha öncede belirtildiği gibi DEHB tedavisi ilaç ve ilaç dışı tedavi yöntemlerini içeren psikofarmakolojik bir yaklaşım gerektirmektedir. Buna rağmen ilaç yan

etkilerinden dolayı ebeveynlerin ve bazı klinisyenlerin ilaç kullanımı ile ilgili çeşitli olumsuz görüşleri vardır (84,124).

Bu nedenle DEHB tedavisinde yeni stratejilerin denenmesi ilgi uyandırmış (125,126). Birçok çalışmada, omega 3 ve 6 gibi Çoklu Doymamış Yağ Asitlerinin (PUFA) bu bozukluk üzerine olan etkileri değerlendirilmiştir (127).

Omega 3 ve omega 6 uzun zincirli yağ asitlerinden meydana gelen çoklu doymamış yağ asitleridir (PUFA). Metil terminali ya da omega (ω) karbonuna en yakın çift bağ lokalizasyonuna göre isimlendirilirler. İki temel ω-3 PUFA olan C20:5ω3 eicosapentaenoic acid (EPA) ve C22:6u3 docosahexaenoic acid (DHA), ağırlıklı olarak somon, uskumru ve sardalya gibi balık yağlarında bulunan esansiyel yağ asitleridir (128).

Omega-3 ve Omega-6 yağ asitleri vücutta birbirine dönüştürülemedikleri gibi metabolik ve fonksiyonel olarak da birbirlerinden farklılık göstermektedirler. Bunların vücuttaki dengesi büyüme ve gelişmede önem arz etmektedir. Bu nedenle hem Omega-3 hem de Omega-6 yağ asitlerinin dengeli bir şekilde tüketilmesi sağlık açısından oldukça önemlidir (129).

Bu yağ asitleri; immun ve inflamatuar yanıtta, membran yapısında ve birçok fizyolojik sistemde enerji kaynağı olarak görev alır (130) Beyin ağırlığının %50' sini lipidler, bunundan %20 sini PUFA'leri oluşturur, bu nedenle SSS fonksiyonu için oldukça önemlidirler (131).

Omega-3 ve Omega-6 eksikliğinde; trigliserid ve kolesterol seviyesinde artma (132) membran fonksiyonlarında bozulma (133), bebeklerde büyüme geriliği (132), kan basıncında artma (134), yara iyileşmesinde yavaşlama (135), saç ve kıl dökülmeleri (136) ve immun sistem fonksiyonlarında azalma gibi durumlar gözlenir (137).

Omega-3 ve Omega-6 eksikliğinin DEHB ile ilişkili olabileceği de düşünülmüştür (138). Omega 3 ve omega 6 nöronal hücre membranında bulunmakta ve nöronlar arası sinyal iletiminde rol almaktadır (139). Bu yağ asitlerinin suplementar olarak kullanılması ile ilgili yapılan birçok farklı çalışmada, DEHB belirtilerinde

anlamlı azalmalar bildirilmiştir (126,140). Diyetle ω3'ün yetersiz alınması ile dopaminerjik ve serotonerjik sistemlerin olumsuz etkilendiği, özellikle dopamin seviyesinin azaldığı kabul edilmektedir (141). Balık yağı takviyesiyle DA seviyesi arttırılır, MAO-B seviyesi azaltılır, böylece, PFK' te dopamin aktivitesi arttırılarak, saldırganlık ve dürtüsellik düzeltilmiş olur (142).

Çocukluk çağı, beyin fonksiyonları için gerekli olan PUFA takviyesinin yapılması için kritik ve hassas bir dönemdir (143). Bu dönemde özellikle EPA ve DHA gri cevherde hızlıca birikir, eksikliklerinde geri dönüşümsüz hafıza, öğrenme, mood ve sensorial sistem bozuklukları görülür (141).

Gıda alımı, gastrointestinal sistemle hipotalamus arasındaki anabolik (nöropeptid-Y (NPY)) ve katabolik (α -melanosit stimülan hormon (α-MSH) sinyallerle düzenlenir (144). Anabolik olanlar (nöropeptid-Y gibi) günlük gıda alımını artırdığı gibi enerji harcanmasını da azaltarak pozitif enerji dengesine neden olurlar. Katabolik olanlar ise gıda alımını azaltırlar ve enerji harcanmasını arttırırlar. ω3 PUFA'nın, hipotalamik NPY düzeyini arttırdığı, α-MSH düzeyini azaltarak gıda alınımını düzenlediği ileri sürülen hipotezlerden biridir (144).

PUFA lerinin; DEHB semptomlarına, kognitif fonksiyonlara ve davranışlara olan etkilerini değerlendiren, stimulan ve non stimulanlara alternatif bir tedavi olabileceği ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Ancak DEHB tedavisinde PUFA' ların kombine kullanımını, iştahsızlık ve büyümede gecikme gibi yan etki yönetimindeki yerini değerlendiren yeterli çalışmalar bulunmamaktadır. Ayrıca iştah hormonlarının atomoksetinin gerek büyüme gerekse iştahla ilgili yan etkilerinde rolü olabileceği düşünülse de bildiğimiz kadarıyla bu konuda yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Moleküler Farmakoloji Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi.

3.1.1. Deney Hayvanları

Bu çalışmamızda Atatürk Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi (ATADEM) bünyesindeki deneysel hayvan laboratuarından temin edilen toplam 72 adet 21 günlük Sprague Dawley cinsi erkek rat kullanıldı. Deney süresince, ratlara yeteri kadar (ad libitum) su ve yem verildi. Hayvanlar deney öncesi gruplar halinde laboratuvarda normal oda sıcaklığında (22^0C) barındırıldı ve beslendi. Çalışmamızın bütün aşamalarının etik kurallara uygun olduğu "Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (AÜHADYEK)" tarafından verilen 20.03.2014 tarihli ve 36643897-66 sayılı yazı ile onaylandı.

3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Atomoksetin HCl (Strattera®,Lilly); çalışmada 10mg'lık kapsül içeriği 100ml musluk suyunda süspanse edildi.

Omega 3 (Biolabor Medomega 2700mg Omega 3, Palmiye İlaç)

Tiopental Sodyum (İE ULAGAY): Çalışmada i.p. olarak ötenazi için 50mg/kg olarak verildi.

3.1.3. Kullanılan Alet ve Cihazlar

Cihazlar	Modeli ve Firması
Santrifüj (Soğutmalı)	Hettich Zentrifugen 320R, Germany
pH Metre	SCHOTT Instruments Lab 850, Germany
Manyetik Karıştırıcı	Wisd WiseStir MSH-20A, Germany

Hassas Terazi	**Shimadzu ATX224, USA**
Buzdolabı (-86 ^{0}C)	**Nuaire NU-9483E, USA**
Derin Dondurucu	**Vestel BZP-XL3402W, Türkiye**
Otomatik Multikanal Pipet	**Eppendorf Research Pro (20-300µ)**
Pipet Seti	**Eppendorf Research Plus**
ELİSA mikroplate okuyucu	**Bio-tek Power Wave XS. USA** **Heidolph Titramax 100, Germany**
Mikroplate Çalkalayıcı	**MesMP Minipure Su Arıtma sistemleri, Türkiye**
Distile su cihazı	

3.2. Metod

3.2.1. Çalışma Grupları

Çalışmada, 5 deney grubu ve 1 kontrol grubu olmak üzere toplam 6 grup oluşturuldu. Her bir grupta 12 adet olmak üzere toplam 72 adet 21 günlük sıçan kullanıldı.

Hayvanlar aşağıdaki gruplarda belirtilen deney protokollerine alındı;

Grup I (Kontrol Grubu): Bu gruptaki ratlara ilaç uygulanan gruplarla aynı yöntem olan oral gavajla 0,1ml musluk suyu verildi.

Grup II (Atomoksetin 0.5 mg/kg): Deney hayvanlarında atomoxetin etkileri 0.1-3 mg/kg dozlar arasında çalışılmış(145, 146) ve çalışmalarda en fazla 1 mg/kg tercih edilmiştir. Çalışmamızda bu gruba atomoksetinin yan etkisinin doza bağımlı olup olmadığının araştırılması amacıyla düşük doz (0.5mg/kg) atomoksetin uygulanmıştır (147). Bu doğrultuda çalışmadaki 12 hayvana 1 mililitresinde 0,5mg/kg Atomoksetin olacak şekilde hazırlanan süspansiyondan günde tek doz oral gavaj ile oral yoldan verildi.

Grup III (Atomoksetin 1mg/kg): Bu gruptaki ratlara Atx'in insanda etkin dozuna en yakın olan ve sıçanlarda en çok kullanılan doz olarak belirtilen 1 mg/kg Atomoksetin (145, 146, 147, 148) uygulaması yapıldı. Bu amaçla 1 mililitresinde 1

mg/kg atomoxetin olacak şekilde hazırlanan atomoksetin süspansiyonu deney hayvanlarına günde tek doz oral gavaj ile verildi.

Grup IV (Atomoksetin 0,5 mg/kg + EPA): Çalışmanın IV, V ve VI. Grupları EPA'nın iştah ve büyüme üzerine etkilerini de ölçmeği amaçlamaktadır. Grup IV'e 0,5mg/kg Atomoksetin musluk suyunda süspanse edilerek günde tek doz ve 800mg/kg EPA oral gavaj ile oral yoldan günde tek doz verildi. EPA bilimsel yazında insanda iştah artışı ve kilo alım artışı için önerilen doz ve kullanım şekliyle verildi.

Grup V (Atomoksetin 1 mg/kg + EPA): Bu grup Atomoksetin'in yan etki yönetiminde tedaviye eklenen EPA'nın etkili olup olmayacağını karşılaştırmak için oluşturuldu. Bu gruba 1mg/kg Atomoksetin musluk suyunda süspanse edilerek günde tek doz ve 800mg/kg EPA oral gavaj ile oral yoldan verildi.

Grup VI (EPA): Bu grup tek başına EPA'nın iştah ve büyüme üzerindeki etkilerini araştırmak için oluşturuldu. Bu gruptaki ratlara yalnızca 800mg/kg EPA oral gavaj ile oral yoldan verildi. Deney grupları, Tablo 3.1'de özetlenmiştir.

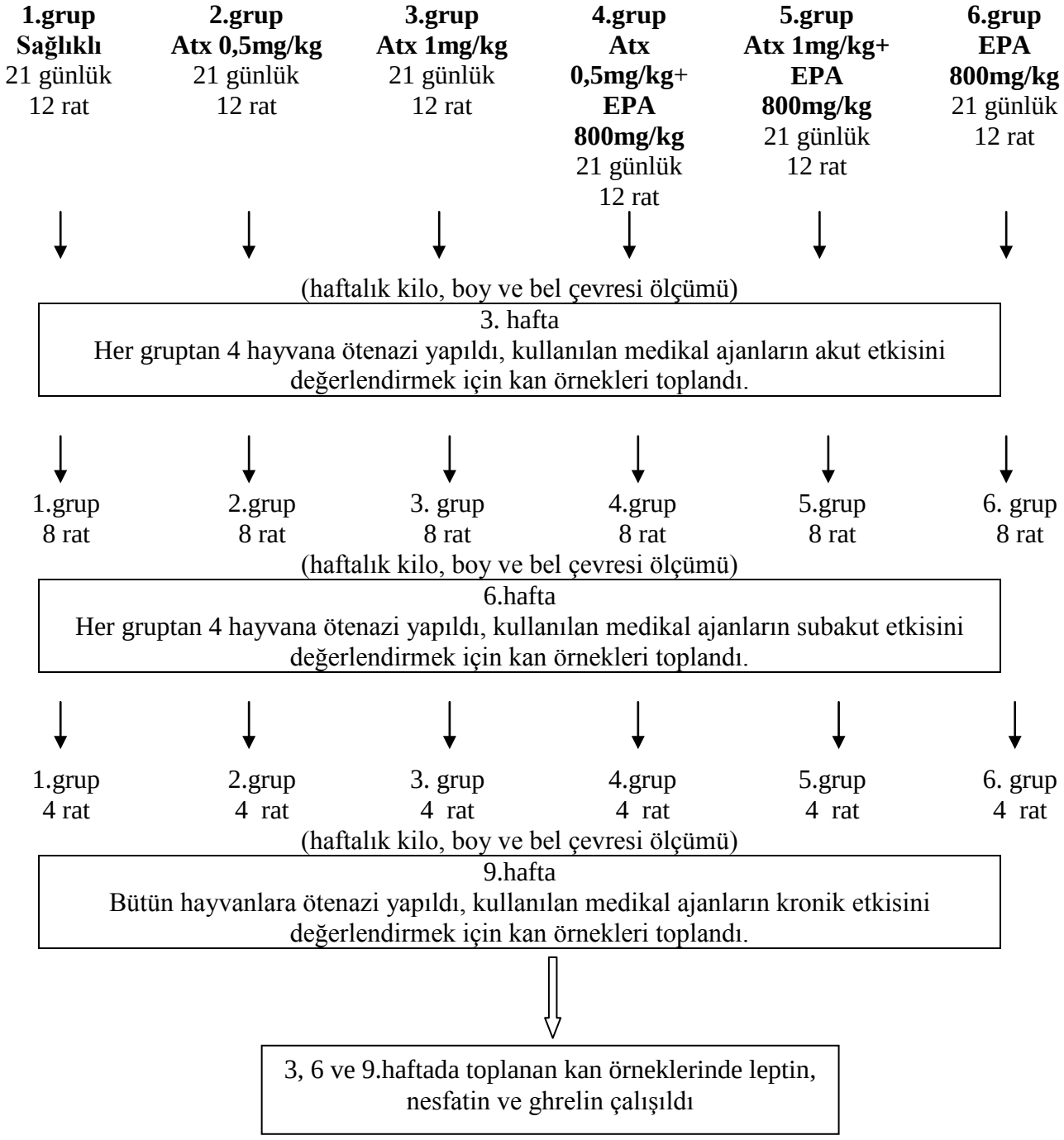
Tablo 3.1. Deney Grupları

Gruplar	Hayvan sayısı	Tedavi	Doz
I	12	Kontrol	0.1ml su
II	12	Atomoksetin 0.5 mg/kg	0,5 mg/kg
III	12	Atomoksetin 1,2 mg/kg	1 mg/kg
IV	12	Atomoksetin 0.5 mg/kg + Omega 3	0,5mg/kg + 800mg/kg
V	12	Atomoksetin 1,2 mg/kg + Omega 3	1 mg/kg + 800mg/kg
VI	12	Omega 3	800mg/kg

3.2.2. Çalışma Prosedürü

Hayvanların büyüme takibi kapsamında kilo, boy ve bel çevresi ölçümleri haftalık olarak yapıldı.

Tüm gruplardan 4 hayvana ilaçların akut etkisinin tespiti için 3. haftada, 4 hayvana subakut dönemdeki etkilerinin tespiti için 6. haftada, 4 hayvana kronik dönemdeki etkilerinin tespiti için 9. haftada 50 mg/kg dozda tiopental ile ötenazi uygulanarak deney sonlandırıldı. Tüm gruplardaki hayvanların kan örnekleri toplandı. Toplanan kanlar -80 ^{o}C dondurucuda muhafaza edildi. Biyokimyasal ölçümler toplanan bu kanlar kullanılarak yapıldı. Çalışma prosedürü Şekil 3.1'de verilmiştir.



Şekil 3.1. Örneklem grubu ve çalışma prosedürü

3.2.2. Biyokimyasal Ölçümler

3.2.2.1. Ghrelin ölçümü

Ghrelin ölçümü, ticari olarak üretilmiş kit (Human/Mouse/Rat Ghrelin Enzyme Immunoassay Kit, ürün kodu: EIA-GHR, EIAM-GHR, EIAR-GHR, RayBiotech) kullanılarak mikroplate okuyucu Bio-tek Power Wave XS'de spektrofotometrik olarak ölçüldü.

3.2.2.2. Nesfatin ölçümü

Nesfatin ölçümü, ticari olarak üretilmiş kit (Human/Mouse/Rat Nesfatin Enzyme Immunoassay Kit, ürün kodu: EIA-NES-1, RayBiotech) kullanılarak mikroplate okuyucu Bio-tek Power Wave XS'de spektrofotometrik olarak ölçüldü.

3.2.2.3. Leptin ölçümü

Leptin ölçümü, ticari olarak üretilmiş kit (Mouse and Rat Leptin ELİSA Kit, ürün kodu: RD291001200R, BioVendor) kullanılarak mikroplate okuyucu Bio-tek Power Wave XS'de spektrofotometrik olarak ölçüldü.

3.3. İstatistiksel Analiz

Biyokimyasal çalışmaların istatistik analizi SPSS 20.0 yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi.

Veriler normal dağılım göstermediğinden düşük doz ile yüksek doz atomoksetin verilen gruplar arasında ki, tek başına düşük ve yüksek doz atx verilen gruplar ve beraberinde omega 3 verilen gruplar arasındaki karşılaştırmalarda non-parametrik testlerden Mann-Whitney U Testi, çoklu grup karşılaştırmalarında ise bağımsız gruplar için Kruskal-Wallis Testi, bağımlı gruplar için Friedman Testi kullanıldı. Elde edilen değerler, Ortalama ± Standart Sapma olarak verildi ve 0.05 ve altındaki P değerleri, istatistik açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Atomoksetin ve Omega 3'ün Kilo Alımı ve Büyüme Üzerine Etkileri

Düşük doz atx (2.grup) ve yüksek doz atx (3.grup) verilen gruplar karşılaştırıldığında kilo alımı açısından akut (p=0,772), subakut (p=0,248) ve kronik (p=0,564) dönemlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı. Düşük doz atx (2.grup) verilen grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında kilo alımı açısından akut (p1), subakut (p2) ve kronik (p3) dönemde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü (p1; 0,043 p2; 0,020 p3; 0,043). Düşük doz atx verilen grupta kontrol grubuna göre daha fazla kilo artışı olduğu saptandı. Yüksek doz atx (3.grup) verilen grupla kontrol grubu karşılaştırıldığında kilo alımı açısından akut (p=0,146), subakut (p=0,081) ve kronik (p=0,083) dönemlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark kaydedilmedi. Atx ve omega 3 ile Body Mass İndexi (bmi) arasındaki ilişkiye bakıldığında; hayvanların 0, 3, 6 ve 9.hafta bmi'lerinde; 6.hafta ölçülen bmi değerinde, diğer haftalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulundu (p; 0,006). Gruplar tek tek incelendiğinde kontrol grubu da dahil bütün gruplarda bir önceki haftaya göre 6.hafta bmi'lerinde azalma izlendi (Tablo 4.1.3).

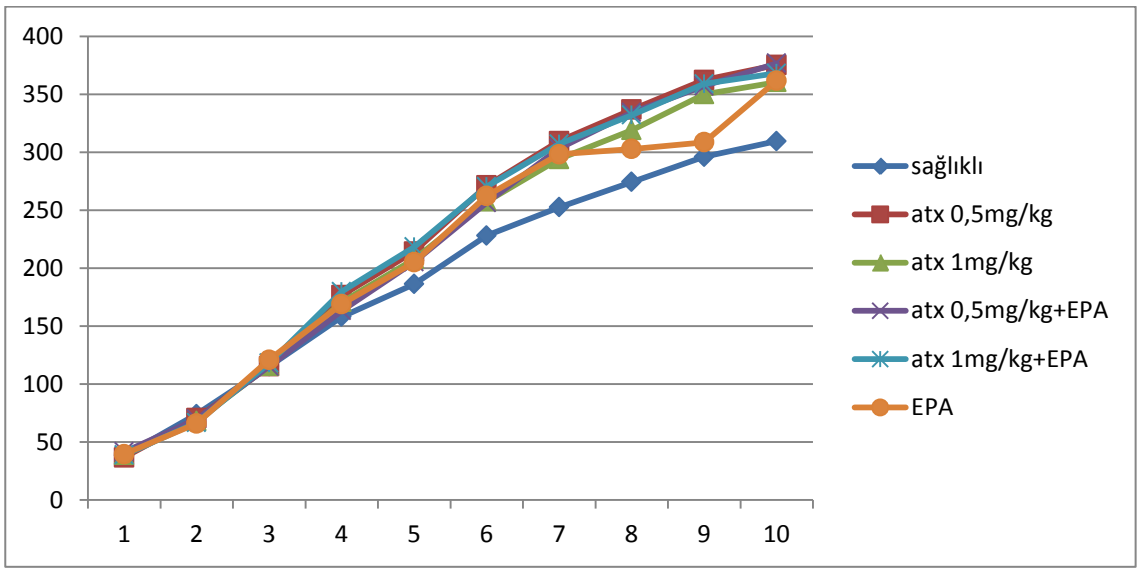
Omega 3' ün kilo alımı ve büyüme üzerine etkisine bakıldığında; tek başına verildiğinde Omega 3'ün akut, subakut ve kronik dönemde kilo artışı, boy ve BMI üzerine üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü.

Atx ve atx'e adjuvan olarak verilen Omega 3 arasındaki ilişki incelendiğinde; düşük doz atx verilen grupla düşük doz atx ve omega 3 verilen grup karşılaştırıldığında akut (p=0,564) subakut (p=0,561) ve kronik (p=0,773) dönemde kilo artışında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Yüksek doz atx ile yüksek doz atx ve omega 3 verilen grup karşılaştırıldığında akut (p=0,819), subakut (p=0,663) ve kronik (p=1,000) dönemde kilo artışında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Yalnızca atx ve yalnızca Omega 3 verilen gruplarda; 4. ve 5. hafta arasında ve 6. haftadan sonra haftalık kilo artış eğimlerinde azalma olmakla beraber bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sadece Omega 3 verilen grupta 7. haftada haftalık kilo artış eğiminde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma görülmekle birlikte 9. haftada tekrar aynı kilo artış eğimini kazandığı tespit edildi. Çalışma

gruplarında kilo değişimi Tablo 4.1'de; deneklerin 9 hafta boyunca haftalık kilo değişimleri Şekil 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Atomoksetinin ve Omega 3'ün Kilo Alımı Üzerine 3.Hafta(Akut), 6.Hafta(Subakut) ve 9.Hafta(Kronik) Etkilerinin Karşılaştırılması

	Sağlıklı Ort± SD (gr)	Atx 0,5 Ort± SD (gr)	Atx 1 Ort± SD (gr)	Atx0,5 +EPA Ort± SD (gr)	Atx 1 +EPA Ort± SD (gr)	EPA Ort± SD (gr)	p
0.hafta	38,50 ±3,69	36,75 ±4,92	38,75 ±5,37	41,50 ±11,81	38,75 ±5,56	39,50 ±5,44	0,972
3.hafta	173,00 ±10,29	176,50 ±13,69	170,75 ±14,19	163,25 ±31,04	179,75 ±14,95	169,00 ±16,63	0,403
6.hafta	252,50 ±18,06	309,00 ±27,63	294,0 ±26,28	303,25 ±42,21	307,00 ±29,77	298,25 ±14,38	0,112
9.hafta	309,50 ±40,5	375,00 ±32,84	360,5 ±38,07	376,75 ±53,26	368,00 ±33,88	361,75 ±22,89	0,245



Şekil 4.1. Grupların 9 hafta boyunca haftalık kilo artışlarının grafiksel gösterimi

Atx ve Omega 3'ün boy artışı üzerine olan akut, subakut ve kronik etkilerinin karşılaştırılması Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Atomoksetinin ve Omega 3'ün Boy Artışı Üzerine Olan 3.Hafta(Akut), 6.Hafta(Subakut) ve 9.Hafta(Kronik) Etkilerinin Karşılaştırılması

	Sağlıklı Ort± SD (cm)	Atx 0,5 Ort± SD (cm)	Atx 1 Ort± SD (cm)	Atx0,5 +EPA Ort± SD (cm)	Atx 1 +EPA Ort± SD (cm)	EPA Ort± SD (cm)	p
0.hafta	11,50 ±0,50	11,50 ±0,86	11,25 ±0,50	11,37 ±0,85	11,25 ±0,50	10,25 ±0,86	0,481
3.hafta	17,75 ±0,64	18,50 ±0,81	18,00 ±0,81	18,12 ±1,10	18,50 ±0,91	18,00 ±0,40	0,750
6.hafta	21,87 ±0,75	23,25 ±0,50	23,25 ±0,64	22,50 ±0,81	23,00 ±0,70	21,50 ±0,70	0,203
9.hafta	24,25 ±0,64	25,25 ±0,95	25,00 ±1,35	24,87 ±1,10	24,87 ±1,43	24,50 ±0,40	0,807

Tablo 4.3. Atomoksetinin ve Omega 3'ün Body Mass İndexi Üzerine Olan Haftalık Etkilerinin Karşılaştırılması

	Sağlıklı Ort± SD (kg/m²)	Atx 0,5 Ort± SD (kg/m²)	Atx 1 Ort± SD (kg/m²)	Atx0,5 +EPA Ort± SD (kg/m²)	Atx 1 +EPA Ort± SD (kg/m²)	EPA Ort± SD (kg/m²)	p
0.hafta	3,03 ±1,01	2,93 ±0,52	3,05 ±0,28	3,15 ±0,41	3,05 ±0,35	3,75 ±0,21	0,126
1.hafta	4,37 ±0,12	3,48 ±0,30	3,03 ±0,27	3,65 ±0,43	3,20 ±0,58	3,62 ±0,27	0,053
2.hafta	4,46 ±0,15	4,43 ±0,14	4,31 ±0,23	4,59 ±0,36	4,61 ±0,36	4,71 ±0,10	0,055
3.hafta	5,01 ±0,20	5,50 ±0,13	5,27 ±0,32	4,93 ±0,51	5,24 ±0,10	5,20 ±0,29	0,698
4.hafta	5,44 ±0,25	5,41 ±0,29	5,75 ±0,27	5,64 ±0,31	5,68 ±0,22	5,82 ±0,03	0,176
5.hafta	5,55 ±0,37	6,92 ±0,20	5,90 ±0,34	6,14 ±0,32	6,18 ±0,24	6,31 ±0,28	0,096
6.hafta	5,27 ±0,15	5,71 ±0,28	5,42 ±0,21	5,96 ±0,39	5,79 ±0,27	6,45 ±0,24	**0,006***
7.hafta	5,27 ±0,55	6,15 ±0,29	5,64 ±0,24	6,18 ±0,07	6,06 ±0,08	6,16 ±0,22	0,056
8.hafta	5,29 ±0,66	6,27 ±0,21	6,13 ±0,54	5,99 ±0,28	6,28 ±0,25	6,02 ±0,18	0,063
9.hafta	5,24 ±0,45	5,87 ±0,17	5,76 ±0,23	6,06 ±0,42	5,95 ±0,39	6,02 ±0,80	0,057

*$p<0.05$

4.3. Atomoksetin ve İştah Hormonları

Tablo 4.4'de görüldüğü gibi çalışma gruplarında, leptin düzeylerinde haftalık ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

Tablo 4.4. İştah Hormonlarının Gruplar ve Haftalar Arası Karşılaştırılması

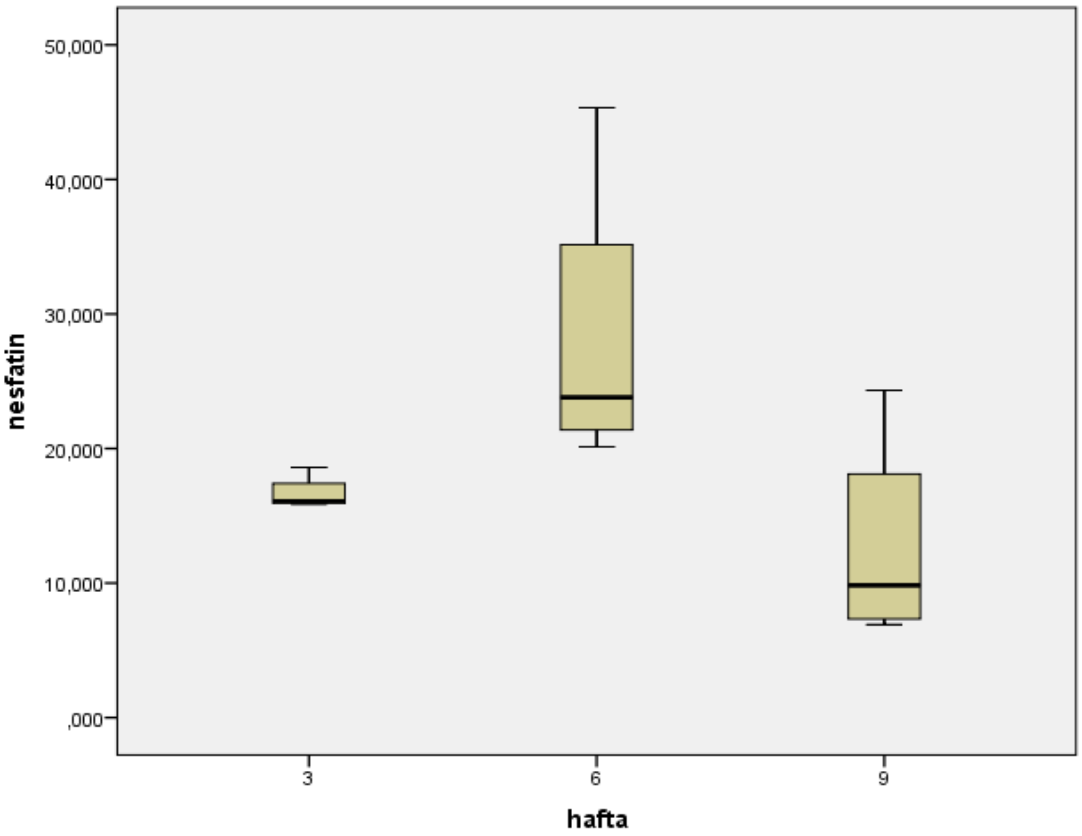
Hormon	Grup	3.hafta	6.hafta	9.hafta	p_1
LEPTİN	Sağlıklı	127,85±12,64	124,60±12,25	141,52±17,88	0,166
	Atx 0,5mg/kg	125,58±6,91	127,53±4,55	175,05±51,75	0,138
	Atx 1mg/kg	119,07±2,22	154,22±44,41	123,62±10,48	0,335
	Atx 0,5+EPA	135,01±16,19	142,83±20,11	171,47±88,11	0,789
	Atx 1 +EPA	118,74±3,27	120,04±16,38	132,74±28,51	0,613
	EPA	130,13±9,22	121,34±3,44	120,04±3,44	0,084
	p_2	0,222	0,274	0,512	
NESFATİN	Sağlıklı	10,13±5,01	18,24±1,54	11,47±5,46	0,116
	Atx 0,5mg/kg	13,50±1,79	14,36±9,26	21,38±8,78	0,334
	Atx 1mg/kg	16,67±1,28	28,26±11,54	12,72±8,03	**0,049***
	Atx 0,5+EPA	12,43±8,72	14,52±8,40	18,24±12,29	0,319
	Atx 1 +EPA	17,54±5,06	12,73±7,15	22,03±6,51	0,292
	EPA	17,73±1,75	17,06±7,68	17,04±9,37	0,116
	p_2	0,258	0,128	0,538	
GHRELİN	Sağlıklı	9,46±11,57	18,24±1,54	9,59±3,94	0,526
	Atx 0,5mg/kg	24,88±27,56	14,36±9,26	3,26±4,95	0,334
	Atx 1mg/kg	23,89±21,24	28,26±11,54	6,92±1,64	0,246
	Atx 0,5+EPA	152,65±159,24	14,52±8,40	9,16±3,46	**0,013***
	Atx 1 +EPA	11,22±4,01	12,73±7,15	12,34±5,47	0,173
	EPA	13,12±0,395	17,06±7,68	1,07±0,71	**0,030***
	p_2	0,066	0,395	0,203	

* : $p<0.05$

p_1 : Her bir grubun haftalar arası p değeri

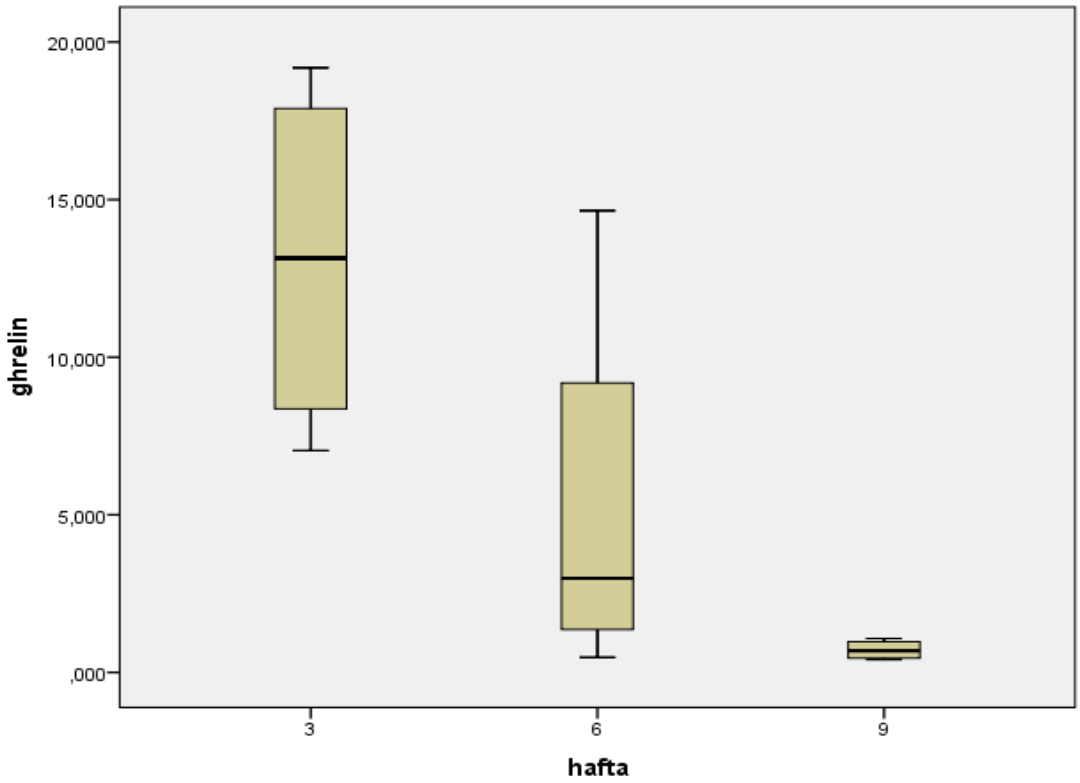
p_2 : Haftalara göre gruplar arası p değeri

Yüksek doz atx ve nesfatin arasındaki ilişki incelendiğinde, Şekil 4.2'de gösterildiği gibi 6. haftada nesfatin düzeylerinde anlamlı bir artış olduğu (p= 0,05), 9. haftada tekrar azaldığı görüldü. Diğer deney gruplarında nesfatin düzeylerinde haftalık ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı (Tablo 4.4)



Şekil 4.2. 1mg/kg atx verilen grubun (3.grup) 3.hafta (akut), 6.hafta(subakut) ve 9.hafta (kronik) nesfatin ortalama düzeylerinin grafiksel gösterimi.
Nesfatin ortalama düzeylerinde 6. haftada artma, 9. haftada belirgin azalma görülmektedir

Gruplarla ghrelin arasındaki ilişki incelendiğinde, düşük doz atomoksetin ve omega 3 verilen grupla (p=0,013), tek başına Omega 3 verilen grupta (p=0,03), ghrelin düzeylerinde istatistiksel anlamlı bir düşüş olduğu görüldü (Şekil 4.3). Tablo 4.3.1 görüldüğü gibi diğer gruplarla ghrelin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.



Şekil 4.3. EPA 800mg/kg verilen grubun (6.gup) 3, 6 ve 9.hafta ghrelin ortalama düzeylerinin grafiksel gösterimi.
Ghrelin ortalama düzeylerinde 6.haftada daha fazla olmakla beraber 6 ve 9.haftalarda azalma olduğu görülmektedir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada; düşük ve yüksek doz atomoksetinin; akut, subakut ve kronik dönemde büyüme üzerine olan etkileri, bu etkide iştah hormonlarının rolü olup olmadığı ve Omega 3 Çoklu Doymamış Yağ Asidinin (PUFA) atomoksetin tedavisinde suplementar olarak kullanımının yan etki yönetiminde etkili olup olmadığı araştırılmıştır. Çalışmamız; atomoksetinin iştah hormonları ile ilişkisinin incelendiği yazındaki ilk deneysel çalışmadır.

5.1. Atomoksetin ve Büyüme

Bu çalışmada, insanda etkin doz atomoksetinin ratlarda akut, subakut ve kronik dönemde büyümeye etki etmediği bulunmuştur. Çalışmanın bu verisi bilimsel yazında Atx'in büyüme üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığını gösteren pek çok çalışmayla paralellik göstermektedir. (86). Kratochvil ve arkadaşlarının 13 çalışmanın sonuçları değerlendirdikleri metaanaliz çalışmasında, atomoksetin tedavisinin erken dönemde olguların büyüme eğrilerinde azalmaya neden olduğu, ancak 2 yılın sonunda büyüme eğrilerinin başlangıç değerlerine döndüğü saptanmıştır (149). Michelson ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise, atomoksetin kullanımının büyümeye veya büyüme zamanına herhangi bir etkisinin olmadığı belirtilmektedir (150). Ancak bilimsel yazında atx'in büyüme üzerine olumsuz etkileri olduğunu öne süren çalışmalarda vardır. Spencer ve arkadaşları DEHB tanılı 1312 çocuk ve ergende 5 yıllık atomoksetin kullanımının değerlendirildiği çalışmalarında, atx kullanan çocuklarda kilo persantillerinin tedavinin 1. ayında azaldığını, 15. ayda başlangıç değerlerine ulaştığını saptamışlar ancak olguların beden kitle indexlerinde başlangıç değerlerine göre azalma olduğunu belirtmişler, beden kitle indexlerindeki bu azalmanın özellikle küçük yaş grubu dikkate alındığında puberteyle ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (87). Bizim çalışmamızda da tüm ratların subakut döneme doğru büyüme hızında bir yavaşlama olduğu ancak bu kaybın bir hafta içinde normale döndüğü saptanmıştır. Bu kaybın tüm ratlarda aynı zamana denk gelmesi ve puberte başlangıcına denk gelen 5 ve 6. haftalara denk gelmesi Spencer ve arkadaşlarının Atomoksetin'in subakut iştahsızlık bulgularının ilaçtan çok puberte gibi başka faktörlerle ilişkili olabileceği savını desteklemektedir (87,151).

Bu çalışmada düşük doz atomoksetin alan grupta, kontrol grubuna göre kilo alımının anlamlı ölçüde fazla olduğu ancak diğer gruplar arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Çalışmamızın bu sonucu bilimsel yazında atx'in kilo kaybı ile ilişkili olduğunu gösteren pek çok çalışmayla çelişmektedir. Atx güçlü bir noradrenelin geri alım inhibitörüdür ve bilimsel yazında daha çok kilo kaybı ve iştahsızlıkla ilişkilendirilmiştir. İlacın kilo kaybı etkisinin nasıl oluştuğuna dair pek çok görüş vardır. (51) Ancak bunlar arasında Atx'in nöroendokrin sistemi direk etkilemesiyle medyal ve paraventriküler hipotalamus başta olmak üzere iştah ve tokluk merkezlerinde adrenerjik aktiviteyi artırdığı yönündeki hipotez öne çıkmaktadır (152). Gamo ve arkadaşlarının çalışması çalışmamızda tespit edilen Atomoksetinin kilo artışı etkisinin anlaşılmasına yardımcı olabilir. Maymunlar üzerinde yapılan bu çalışmada Atx'in $\alpha 2$ reseptör agonistik etkisinin bulunduğu ve bu etkinin 'U' şeklinde bir dağılım göstererek ortalama dozlarda daha fazla gözlemlendiği saptanmıştır (153). $\alpha 2$ adrenerjik agonizmanın iştah, kilo artışı ve lipolizisi baskılama gibi etkileri olduğu göz önüne alındığında sadece düşük doz atx alan grupta kilo artışı görülmesinin $\alpha 2$ adrenerjik agonizmaya bağlı oluşmuş olabileceği ve etkinin sadece belli dozlarda görülüyor olabileceği yorumu yapılabilir (154). Çalışmamızın bu sonucu bazı klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlarla da paralellik göstermekteydi. Örneğin Newcorn ve arkadaşlarının idame tedavi olarak düşük (0.5 mg/kg) ve yüksek doz atomoksetin (1.2 mg/kg) etkisini karşılaştırdıkları klinik çalışmalarında idame tedavi olarak düşük doz Atx alan çocukların kilo alımının yüksek doz alan çocuklardan anlamlı oranda fazla olduğu gösterilmiştir (155).

5.2. Omega 3 ve Büyüme

Bu çalışmada, akut, subakut ve kronik dönemde, omega 3 verilen ratlarda diğer gruplardan farklı kilo alım paterni gözlenmemiştir. Ancak omega 3 verilen ratlarda 7. ve 8. haftalar arasında haftalık kilo artış hızlarında azalma kaydedilmiştir.

Bilimsel yazında Omega 3 yağ asitlerinin kilo alımı ve iştah üzerine etkilerini araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Hassanali ve arkadaşlarının düşük ve yüksek doz Omega 3'ün kilo kontrolü üzerine etkisini inceledikleri deneysel çalışmalarında intraperitonel enjeksiyonla yüksek doz Omega 3 verilen farelerde gıda alınımında önemli azalma olduğu kaydedilmiş, düşük dozda böyle bir etki

gösterilmemiştir (156). Nakatani ve arkadaşlarının 30 fareyi, 7 hafta boyunca takip ettikleri deneysel bir çalışmada, omega 3'ün kilo kaybına neden olduğu gösterilmiş ve obezite tedavisinde denenebileceği belirtilmiştir (157). Yine Belzung ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ise, yüksek doz omega 3 içeren diyetle beslenen ratlarda visseral yağlanmanın azaldığını, bu etkinin doz bağımlı olduğunu göstermiştir (158). Omega 3 alımı üzerine yapılmış klinik çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Lopez ve arkadaşlarının yürüttüğü 9-18 yaş arasında 76 çocuk ve ergende plasebo ve Omega 3'ün karşılaştırıldığı bir başka klinik çalışmada, omega 3 kullanımı ile kilo kaybı arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu gösterilmiş, bu çalışmayla obezite riski olan çocuklarda omega 3 takviyesinin klinik önemi vurgulanmıştır (159). Parra ve arkadaşlarının yaptığı, Omega 3 ve iştah arasındaki ilişkiyi inceleyen başka bir klinik çalışma ise, omega 3 yağ asitlerinden zengin bir diyetin iştahı azalttığını ve kilo kaybına neden olduğunu göstermiştir (160). Munro ve arkadaşlarının, obez ergen ve yetişkinlerde yaptığı plasebo ve omega 3'ün karşılaştırıldığı klinik bir çalışmada kilo kaybında anlamlı bir değişiklik gösterilmemiş, bunun nedeninin kullanılan omega 3'ün farklı miktarlarda EPA ve DHA içeriyor olabileceği olarak belirtilmiştir (161).

Balık yağının kilo kaybına nasıl neden olduğu ile ilgili çok fazla mekanizmadan bahsedilmektedir. Çoklu doymamış yağ asitlerinin, karaciğerde VLDL sentezini azaltarak, yağ dokusunda trigileserid birikimini önleyerek ve yağ asidi oksidasyonunu inhibe ederek kilo kaybına neden olduğu (162), kilo kaybının dolaşımdaki inflamatuar markerların azalmasıyla ilişkili olduğu (163) ve Omega 3'ünde inflamatuar markerları azaltarak kilo kaybına neden ileri sürülmüştür (164). Obezite ile insülin direnci, glukoz intoleransı, metabolik sendrom ve tip 2 diabetes mellitus arasındaki ilişki önemli klinik verilere dayandırılmıştır (165). Bu bağlamda omega 3'ün insülin hassasiyeti ile ilişkili olan adinopectin konsantrasyonlarını ve yağ dokusunda ve karaciğerde PPAR-γ, IRS-1, glut-4 gibi insülin sensitif genlerin ekspresyonunu arttırdığı, böylece omega 3 kullanımının insülin direncini azaltarak obeziteye engel olduğu belirtilmiştir (166). Omega 3 ün adipositlerin büyüklüğünü ve sayısını azaltarak visseral yağlanmayı engellediği savunulan mekanizmalar arasındadır (167). Ayrıca çoklu doymamış yağ asitlerinin sinaptik aralığın major komponentleri olduğu bilinmektedir ve çoklu doymamış yağ asitlerinin dopamin gibi önemli iştah regülator moleküllerinin transportuyla ve reseptör afinitesiyle yakından ilişkili olmaları kilo kaybı üzerine olan

etkilerini açıklayan başka bir görüştür (168). Bizim çalışmamızın verileri omega 3'ün kilo alımına etkisi olmadığını öne süren çalışmaları desteklemekteydi.

Tüm bu çalışmalarda elde edilen verilerin aksine Omega 3, ebeveynler tarafından zayıf ve iştahsız çocuklarda iştah artışı ve kilo alımının desteklenmesi için en sık kullanılan besin takviyelerinden birisi olarak göze çarpmaktadır. Omega 3 takviyesi dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarda gerek dikkat ve öğrenmeyi destekleyici etkisi gerekse kullanılan ilaçların önemli yan etkilerinden birisinin iştahsızlık olması nedeniyle ayrı bir öneme sahiptir (169). Klinik pratikte DEHB'li çocuğu olan pek çok ailenin hem dikkat hem de iştah sorunları için omega 3 takviyesini denediği gözlenmektedir. Ancak Omega 3'ün kilo alımı ve iştah artışına yol açtığını gösteren kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur ve bu çalışmalar erişkin verilerine dayanmaktadır. Örneğin yapılan bir çalışmada omega 3 takviyesi yapılan hafif ve orta şiddette Alzheimer hastalığı olan yetişkinlerde kilo ve iştah üzerinde olumlu etkilerinin olduğu tespit edilmiştir (170). Kullanılan balık yağı preparatlarının aktif madde içeriğinin (EPA, DHA) az olması, preperatların saf Omega 3 içermemesi, beraberinde omega 6 içermesi veya diyette fazla miktarda omega 6 (ayçiçeği yağı, mısır özü yağı) tüketilmesi EPA, DHA etkinliğinin azalmasına neden olmaktadır, bu nedenle alınan omega 3'ün klinik olarak beklenen yanıtı vermediği, bazı olgularda kilo artışına neden olduğu düşünülmektedir (171).

5.3. Atomoksetin ve İştah Hormonları

Bilimsel yazında atomoksetin kullanımında en fazla görülen yan etki iştah azalması (81) olarak belirtilmiş ve en önemli etken olarak atomoksetin kullanımı ile oluşan gastrointestinal semptomların yeme reddine neden olması (83,84) ve atomoksetinin santral noradrenerjik sistemdeki oluşturduğu değişiklikler(85) suçlanmıştır. Ancak bu yan etki oluşumunda atomoksetin ve iştah hormonları arasındaki ilişkiyi inceleyen herhangi bir literatür bilgisine ulaşılmamıştır.

Bu çalışmanın en önemli bulgusu; atomoksetinin doz bağımlı olarak Nesfatin-1 düzeylerini yükseltmesidir. Çalışmamızda; yüksek doz atomoksetin (1mg/kg) verilen ratların; sağlıklı, düşük doz atomoksetin (0,5mg/kg) ve omega 3 verilen ratlarla karşılaştırıldığında subakut dönemde, Nesfatin-1 düzeylerinde anlamlı yükselme olduğu

bulunmuştur. Atomoksetinin subakut dönemde neden olduğu kilo artış hızındaki geçici azalmanın, Nesfatin-1 düzeyindeki artışa bağlı olabileceği düşünülmüştür. Ancak bildiğimiz kadarıyla bu çalışmadan elde edilen sonuçları destekleyecek herhangi bir literatür bilgisi mevcut değildir.

Atomoksetin; selektif norepinefrin (NE) reuptake inhibitörüdür. Atx in prefrontal ve occipital kortex, lateral hipotalamus, dorsal hipokampus ve cerebellumda extraselluler NE konsantrasyonunu arttırdığı bilinmektedir (69).

Vücuda alınacak besin miktarını ve iştahı düzenleyen en önemli sinirsel merkezler, hipotamalus'da bulunur. Ventromedial hipotalamus'ta "tokluk merkezi", lateral hipotalamus'ta ise "açlık merkezi" bulunur ve bunların birbirini karşılıklı olarak inhibe ederek etki gösterdiği söylenebilir (172,173). Ventromedial hipotalamus hasarında hiperfajik obezite, lateral hipotalamus lezyonlarında ise iştahsızlık ve kilo kaybı görülmektedir (173). Norepinefrin, dopamin ve serotonin gibi nörotransmitterlerinde merkezi iştah kontrolünde etkili oldukları iyi bilinmektedir (174). Atomoksetin kullanımıyla oluşan santral noradrenerjik sistemdeki özellikle iştah merkezi olan hipotalamustaki katekolamin artışının iştahta geçici azalmaya neden olduğu düşünülmektedir (85).

Yapılan çalışmalar nesfatinin Atomoksetinin etki ettiği bölgelerde bulunduğu ve noradrenerjik sistemle direk ilişkili olduğunu göstermektedir. Brailoiu ve arkadaşları tarafından yapılan rat çalışması; nesfatinin, paraventrikuler nukleusta kortikotropin-releasing hormon (CRH) ile, beyin sapında noradrenalin ve serotoninle birlikte lokalize olduğunu göstermiştir (175). Stengel ve arkadaşlarının yaptığı immunureaktif deneysel çalışma, Nukleobindin2 (NUCB2)/Nesfatin-1'in; somatomotor kortex, limbic sistem, amigdala, hipokampus, bazal ganglionlar, paraventrikuler ve parafasicular nukleus, ventromedial ve lateral hipotalamik beyin bölgelerinde lokalize olduğunu göstermiştir (176). Nonogaki ve arkadaşlarının yaptığı rat çalışmasında; periferal 5HT2C agonistleri enjeksiyonunun hipotalamusta NUCB2 mRNA seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir (177). Yoshida ve arkadaşları ise santral NESFATİN-1'in; solitaryus traktusta ve locus coeruleusta NA nöronlarını, dorsal raphe nucleusta 5HT nöronlarını aktive ettiğini, ayrıca Nesfatin-1 in stres hormonlarıyla beraber lokalize olduğunu ve stresle yükselmesine bağlı olarak nesfatin-1'in hipotalamik-pituitar-adrenal (HPA) aksla ilişkili

olduğunu göstermiştir (178)**.** Ayrıca atomoksetin verilen ratlarda akut dönemde kortizolun belirgin olarak yükseldiğini gösterilmiş, atomoksetinin bu etkisinden, paraventriküler çekirdekte kortikotropin salgılatıcı hormonu (CRH) arttırarak HPA aks fonksiyonuyla ilişkili olan NA sorumlu tutulmuştur (179). Nesfatin-1'in de HPA aksla ilişkisi göz önüne alındığında, yüksek NA düzeylerinin diğer stres hormonları gibi Nesfatin-1 de artırabileceği düşünülmüştür.

Deneysel çalışmalarda gösterilen Nesfatin-1 ile NA ve serotoninin beyindeki lokalizasyonları ve etkileşimleri arasındaki tüm bu ilişkiler dikkate alındığında, yüksek doz atomoksetin verilen grupta, iştah kontrolünden sorumlu olan ve Nesfatinin ve NA birlikte lokalize olduğu; solitaryus traktus, locus coeruleus, ventromedial ve lateral hipotalamik beyin bölgelerinde, NA yüksekliğinin nesfatin düzeylerini artırabileceği düşünülmüştür. Atomoksetin ve hormonlar arasındaki ilişkilerin tartışıldığı çalışmalar incelendiğinde, Fumagalli ve arkadaşlarının yaptığı, atomoksetin ve Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada; atomoksetinin subkronik dönemde BDNF-mRNA transkripsiyonunu artırarak BDNF düzeylerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (180). Bu çalışmadan yola çıkılarak, yüksek doz atomoksetinin beyin kaynaklı olan iştah hormonu Nesfatin-1'i; NUCB2-mRNA ekspresyonunu arttırarak yükseltiyor olabileceği yorumu yapılabilir.

Medial ve paraventriküler hipotalamusta ki noradrenerjik sinapslar tokluk ve beslenme davranışı üzerinde önemli bir rol oynamaktadır (152). Ayrıca, iştah azalmasının, atomoksetın tedavisi sırasında yaygın olarak bildirilen yan etki olması, atx nin obesite tedavisinde denenebileceği fikrini oluşturmuştur (79). Gadde ve arkadaşlarının yapmış olduğu, 26 obez kadında atomoksetinin denendiği çalışmada, çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı kilo kaybı kaydedilmiş, en fazla kilo kaybının 2 ay sonra olduğu gösterilmiştir (181). Bu çalışmaya paralel olarak çalışmamızda elde ettiğimiz atx'in neden olduğu subakut dönemde Nesfatin-1 yüksekliğinin, obesite tedavisinde faydalı olabileceğini düşündürtmüştür.

5.4. Omega 3 ve İştah Hormonları

Bu çalışmada, düşük doz atomoksetin ve omega 3 verilen grupta ve tek başına omega 3 verilen grupta Ghrelin düzeylerinde anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir.

Tek başına düşük doz atomoksetin verilen grupta ghrelin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik görülmemesi, her iki gruptaki ghrelin düşüşünden omega 3'ün sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Ghrelin düzeylerindeki düşüşün; Omega 3 verilen gruplarda görülen kilo artış hızlarındaki azalmaya neden olduğu düşünülmüştür.

Yağ asitlerinin; vücut ağırlığı, iştah kontrolü ve enerji metabolizmasını dengelemek için insülin, leptin ve ghrelin gibi nöroendokrin faktörlerle etkileşime geçebileceği belirtilmiştir (182). Ancak Omega 3 ve ghrelin ile ilgili çalışmalar çok azdır ve ghrelinin uzun süre etkilerini araştıran sadece birkaç tane çalışma bulunabilmiştir.

Çalışmamızdaki sonuçlara benzer şekilde Barber-Heidal ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada; normal vücut ağırlığına sahip kişilerde Ghrelin ile Omega 3 düzeyi arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (183).

Nishi ve arkadaşlarının obez fareler üzerinde yaptığı çalışmada; kısa ve uzun zincirli yağ asitlerinin ghrelin düzeylerine etki etmediği, orta zincirli yağ asitlerinin ise midede acil-ghrelin düzeylerini yükseltmekle birlikte plazmadaki total ghrelin düzeylerine etki etmediği gösterilmiştir (184).

Saidpour ve arkadaşlarının yaptığı balık yağı ve ghrelin arasındaki ilişkiyi inceleyen fare çalışmasında balık yağının, diğer yağlarla karşılaştırıldığı zaman açlık açil ghrelin ve total ghrelin düzeylerinde yükselmeye, tokluk açil ghrelin düzeyinde azalmaya, farelerde kilo kaybına neden olduğu gösterilmiştir (185). PUFA'lerinin tokluk etkisi ve kilo kontrolu özellikle açil ghrelin hormon modulasyonu ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (186,187).

Ramel ve arkadaşlarının obez gençlerde yaptığı 12 haftalık çalışmada, omega 3'ün leptin ve insülin düzeylerini azalttığı, ghrelin düzeylerini arttırdığı, kilo kaybına neden olduğu gösterilmiş, ghrelin yüksekliğinden açlık insülin düzeyleri ve kilo kaybı sorumlu tutulmuş, dolaşımdaki hormon değişikliklerinin en önemli belirleyicisi olarak kilo kaybı gösterilmiştir (188). Ukropec ve arkadaşlarının yapmış olduğu, Omega 3 ile leptin arasındaki ilişkiyi inceleyen hayvan beslenme çalışmaları; Omega 3 takviyesinin

leptin ekspresyonunu ve leptin mRNA düzeylerini düşürerek leptinde azalmaya sebep olduğunu göstermiştir (189).

Enerji alımı ve kilo kaybının; dolaşımdaki leptin ve ghrelin düzeyleri üzerinde önemli etkilere sahip olduğu bilinmektedir (98, 113). Ghrelin'in iştah açıcı hormon olduğu ve düşük kilo kaybının ghrelin salgılanmasını arttırdığı göz önüne alındığında, yukarıda tartışılan obez insan ve hayvanlarda enerji ve beslenme çalışması olarak yürütülmüş araştırmalarda kaydedilen ghrelin artışında Omega 3'ün direk bir etkisi olmadığı, uzun dönemde omega 3'ün neden olduğu yağ asidi oksidasyonuna bağlı kilo kaybının ghrelin düzeylerini artırdığı düşünülebilir. Bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak obez hayvan kullanılmaması, hayvanların beslenmesinde kalori hesabının dikkate alınmaması ve kilo kaybı görülmemesine bağlı olarak ghrelin düzeylerinde artış görülmemiş, subakut dönemde belki de omega 3'ün direk etkisi ile ghrelin düzeylerinde azalma kaydedilmiştir. Çalışmamızda da elde ettiğimiz bu veri, omega 3'ün özellikle subakut dönemde obezite kontrolünde önemli etkilerinin olabileceği fikrini desteklemektedir. Omega 3'ün ghrelin düzeyini nasıl düşürdüğü ile ilgili net bir literatür bilgisi bulunmamakla birlikte, leptin üzerindeki etkisine benzer bir mekanizma ile ghrelin mRNA düzeylerinin düşürebileceği düşünülmüştür (189).

5.5. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışma Atomoksetinin ve Omega 3'ün büyüme ve iştah hormonları üzerine etkisi konusunda değerli bilgiler vermekle birlikte sonuçlar değerlendirilirken çalışmanın bazı kısıtlılıkları göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmanın ilk kısıtlılığı örneklem büyüklüğünün görece dar olmasıdır. Çalışma sonuçlarından genel çıkarımlar yaparken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmanın bir başka kısıtlılığı, biyokimyasal çalışmalar için kan örneklerinin akut, subakut ve kronik dönemde farklı hayvanlardan alınmasıdır. Çalışmada obez hayvan kullanılmaması ve hayvanların beslenmesinde kalori hesabının dikkate alınmaması obezite ile ilgili verilerin, deneysel hiperaktivite modeli oluşturulmaması ADHD ile ilgili çıkarımların daha geniş gruplara ve insanlara uygulanmasını kısıtlamaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) tedavisinde nonstimülan bir ilaç olarak kullanılan Atomoksetinin akut, subakut ve kronik dönemde büyüme üzerine olan yan etkisinin ve bu yan etki yönetiminde Omega 3'ün etkinliğini araştıran nadir çalışmalardan birisi olmakla birlikte atomoksetinin iştah hormonlarıyla ilişkisinin incelendiği yazındaki ilk deneysel çalışmadır.

Bu çalışmada düşük doz atomoksetinin, kilo kontrolü üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç göz önüne alındığında; özellikle iştah problemi olan veya düşük persantillere sahip hastalarda düşük doz atx ile titrasyon süresinin uzatılabileceği, uzun süre etkin dozda tedavi alan ve yan etki gelişen hastalarda ise tedaviyi sonlandırmak yerine düşük doza geçilerek bir süre idame dozla devam etmenin fayda sağlayabileceği çıkarımı yapılabilir. Ancak bu görüşlerin desteklenebilmesi için daha fazla deneysel ve klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

DEHB tanısı olan ve ilaç tedavisi alan çocukların ebeveynleri iştahsızlık ve kilo kaybı nedeniyle polikliniklere sıkça başvurmakta hatta ilaç tedavisini sonlandırmaktadır. Bu nedenle, bu yan etki yönetiminde olguların tedavisine Omega 3'ün suplement olarak eklenmesi, son zamanlarda hekimler tarafından üzerinde tartışılan bir konu olmuştur. Bu çalışmanın sonuçları, omega 3'ün DEHB tedavisine suplement olarak eklenmesinin büyüme takibinde anlamlı bir etkisinin olmayacağını düşündürtmüştür.

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma atomoksetinin iştah hormonlarıyla ilişkisinin araştırıldığı ilk deneysel çalışmadır ve çalışma sonuçları bu açıdan da oldukça değerlidir. Çalışmamızda yüksek doz atomoksetinin subakut dönemde anoreksijenik bir hormon olan Nesfatin-1 düzeylerini arttırdığı tespit edilmiştir. Bu veri bize, klinik pratikte Atomoksetin tedavisinde en önemli sorunlardan birisi olan iştahsızlıktan Nesfatin-1 yüksekliğinin sorumlu olabileceğini düşündürtmektedir.

Çalışmamızda, gündelik hayatta besin takviyesi olarak sıkça kullanılan Omega 3'ün iştah hormonlarıyla ilişkisi incelendiğinde, Omega 3'ün subakut dönemde oroksejenik hormon olan Ghrelin düzeylerini azalttığı görülmüştür. Son zamanlarda

bilimsel yazında omega 3'ün obezite tedavisinde önemi sıkça vurgulanmaktadır. Çalışmamızda da elde ettiğimiz bu veri, omega 3'ün obeziteyi ghrelin üzerine etkisi ile kontrol ediyor olabileceğini göstermektedir.

KAYNAKÇA

1. Berger I. Diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder: much ado about something. Isr Med Assoc J. 2011; 13: 571-574

2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

3. Childress AC, Berry SA. Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder in adolescents. Drugs. 2012; 72: 309-325.

4. Cortese S. The neurobiology and genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): what every clinician should know. Eur J Paediatr Neurol. 2012; 16: 422-433.

5. Barkley RA, Peters H, Weikard MA. The earliest reference to ADHD in the medical literature? Melchior Adam Weikard's description in 1775 of attention deficit (Mangel der Aufmerksamkeit, Attentio Volubilis). J Atten Disord. 2012; 16 (8): 623–30.

6. Palmer ED, Finger S. An early description of ADHD (Inattention Subtype): Dr Alexander Crichton and the "Mental Restlessness". Child Psychology and Psychiatry Review 2001; **6**: 66–73.

7. Barkley RA, DuaPaul GJ, McMurray MB. Comprehensive evaluation of attention deficit disorder with and without hyperactivitiy as defined by research criteria. J Consult Clin Psychol 1990; 58: 775-89.

8. Şenol S. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. İçinde. Çetin Çuhadaroğlu F(yazarlar).Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı. Ankara: HYM Basım Yayın, 1991: 293-311.

9. Barkley RA. History. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. New York: Guilfort pres 2006: 3-75.

10. Sonuga-Barke EJS. Psychological heterogeneity in AD/HD-a dual pathway model of behaviour and cognition. Behav Brain Res.2002; 130: 29-36.

11. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. Am J Psychiatry. 2007; 164: 942–948.

12. Erşan EE, Doğan O, Doğan S, Sümer H. The distribution of symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder in school age children in Turkey. Eur Child Adolesc Psychiatry 2004; 13: 354-361.

13. Trent S, Davies W. The influence of sex-linked genetic mechanisms on attention and impulsivity. Biol Psychol 2012; 89: 1-13.

14. Lara C, Fayyad J, de Graaf R, et al. Childhood predictors of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: results from the World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. Biol Psychiatry 2009; 65(1): 46–54.

15. Sharma A, Couture J, A Review of the Pathophysiology, Etiology, and Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). Annals of Pharmacotherapy 2014: 48(2); 209 –225.

16. Modesto-Lowe V, Meyer A, Soovajian V. A clinician's guide to adult attention-deficit hyperactivity disorder. Conn Med 2012; 76: 517-523.

17. Maul J, Advokat C. Stimulant medications for attentiondeficit/hyperactivity disorder (ADHD) improve memory of emotional stimuli in ADHD-diagnosed college students. Pharmacol Biochem Behav. 2013; 105: 58-62.

18. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. Biological Psychiatry 2005; 57:1313–1323.

19. Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K. Practitioner Review: what have we learnt about the cause of ADHD? Journal Child Psychology and Psychiatry 2013; 54: 3-16.

20. Williams NM, Franke B, Mick E, Anney R, Freitag C, Gill M, et al. Genome-wide analysis of copy number variants in attention deficit hyperactivity disorder: confirms the role of rare variants and duplications at 15q13.3. American Journal of Psychiatry 2012; 169:195–204.

21. Monuteaux MC, Biederman J, Doyle AE, Mick E, Faraone SV. Genetic risk for conduct disorder symptom subtypes in an ADHD sample: Specificity to aggressive symptoms. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2009; 48: 757–764.

22. Nigg J, Nikolas M, Burt SA. (2010). Measured gene-by-environment interaction in relation to attention-deficit/hyperactivity disorder. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2010; 49: 863–873.

23. Arnsten AF, Pliszka SR. Catecholamine influences on prefrontal cortical function: relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders. Pharmacol Biochem Behav 2011; 99: 211-216.

24. Bowton E, Saunders C, Erreger K, et al. Dysregulation of dopamine transporters via dopamine D2 autoreceptors triggers anomalous dopamine efflux associated with attention-deficit hyperactivity disorder. J Neurosci 2010; 30: 6048-6057.

25. Filipek PA, Semrud-Clikeman M, Steingard RJ. Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention deficit hyperactivity disorder with normal controls. Neurology 1997; 48: 589-601.

26. Russell VA. The nucleus accumbens motor-limbic interface of the spontaneously hypertensive rat as studied in vitro by the superfusion slice technique. Neurosci Biobehav Rev 2000; 24: 31- 39.

27. Tripp G, Wickens JR. Neurobiology of ADHD. Neuropharmacology 2009; 57: 579-589.

28. Swartwood JN, Swartwood MO, Lubar JF ve ark. EEG differences in ADHD-combined type during baseline and cognitive tasks. Pediatr Neurology 2003; 28(3): 199-203.

29. Richer LP, Shevell MI, Rosenblatt BR. Epileptiform abnormalities in children with attention deficit hyperactivity disorder. Pediatr Neurology 2002; 26(2): 125-133

30. Dunn DW. Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Attention Problems and Epilepsy Psychiatric Issues in Epilepsy: A Practical Guide to Diagnosis and Treatment Ed: Ettinger AE, Kanner AM. 2006; Lippincott Williams & Wilkins, 2nd edition.

31. Lahey BB, D'Onofrio B, Waldman ID. Using epidemiologic methods to test hypotheses regarding causal influences on child and adolescent mental disorders. Journal of Child Psychology and Psychiatry 2009; 50: 53–62.

32. Elia J, Ambrosini PJ, Rapoport JL. Treatment of attention deficit-hyperactivity disorder. N Engl J Med 1999; 340: 780-788.

33. Knouse LE, Cooper-Vince C, Sprich S, Safren SA. Recent developments in the psychosocial treatment of adult ADHD. Expert Rev Neurother. 2008; 8: 1537-1548.

34. Dopheide JA, Pliszka SR. Attention-deficit-hyperactivity disorder: an update. Pharmacotherapy. 2009; 29: 656-679.

35. Swanson J, Arnold LE, Kraemer H, et al. Evidence, interpretation, and qualification from multiple reports of long-term outcomes in the multimodal

treatment study of children with ADHD (MTA): part II. J Atten Disord. 2008; 12: 15-43.

36. Pelham WE, Burrows-Maclean L, Gnagy EM, et al. Transdermal methylphenidate, behavioral, and combined treatment for children with ADHD. Exp Clin Psychopharmacol 2005; 13: 111-126.

37. AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007; 46: 894-921.

38. Stephen M. Stahl. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi. Çeviri: Alıcı T. Dikkat Eksikliğ Hiperaktivite Bozukluğu. İstanbul: İstanbul medikal yayıncılık Ltd.Şti. 2012; 3: 863-897.

39. Seiden LS, Sabol KE, Ricaurte GA. Amphetamine: effects on catecholamine systems and behavior. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1993; 33: 639-677.

40. Volkow ND, Ding YS, Fowler JS, et al. Is methylphenidate like cocaine? Studies on their pharmacokinetics and distribution in the human brain. Arch Gen Psychiatry 1995; 52: 456-463.

41. Pliszka SR. The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 2005; 57: 1385-1390.

42. Spencer TJ, Abikoff HB, Connor DF, et al. Efficacy and safety of mixed amphetamine salts extended release (Adderall XR) in the management of oppositional defiant disorder with or without comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder in school-aged children and adolescents: a 4-week, multicenter randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled forced-dose-escalation study. Clin Ther 2006; 28: 402-418.

43. Pliszka SR. Pharmacologic treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: efficacy, safety and mechanisms of action. Neuropsychol Rev 2007; 17: 61-72.

44. Biederman J, Boellner SW, Childress A, Lopez FA, Krishnan S, Zhang Y. Lisdexamfetamine dimesylate and mixed amphetamine salts extended-release in children with ADHD: a double-blind, placebo-controlled, crossover analog classroom study. Biol Psychiatry 2007; 62: 970-976.

45. Nutt D, King LA, Saulsbury W, Blakemore C. Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. Lancet 2007; 369: 1047-1053.

46. Berridge CW, Devilbiss DM, Andrzejewski ME, et al. Methylphenidate preferentially increases catecholamine neurotransmission within the prefrontal

cortex at low doses that enhance cognitive function. Biol Psychiatry 2006; 60: 1111-1120.

47. Biederman J, Wilens T, Mick E, Spencer T, Faraone SV. Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder reduces risk for substance use disorder. Pediatrics 1999;104:20.

48. Frodl T. Comorbidity of ADHD and substance use disorder (SUD): a neuroimaging perspective. J Atten Disord 2010; 14: 109-120.

49. Biederman J, Spencer TJ, Monuteaux MC, Faraone SV. A naturalistic 10-year prospective study of height and weight in children with attention-deficit hyperactivity disorder grown up: sex and treatment effects. J Pediatr 2010; 157: 635-640.

50. AACAP Practice parmeters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1997; 36: 85-121.

51. Faraone SV, Biederman J, Morley CP, Spencer TJ. Effect of stimulants on height and weight: a review of the literature. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2008; 47: 994-1009.

52. Spencer TJ, Biederman J, Harding M, O'Donnell D, Faraone SV, Wilens TE. Growth deficits in ADHD children revisited: evidence for disorder-associated growth delays? J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1996; 35: 1460-1469.

53. Pliszka SR, Matthews TL, Braslow KJ, Watson MA. Comparative effects of methylphenidate and mixed salts amphetamine on height and weight in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006; 45: 520-526.

54. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. Proc Natl Acad Sci U S A 2007; 104: 19649-19654.

55. Shaw P, Sharp WS, Morrison M, et al. Psychostimulant treatment and the developing cortex in attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry 2009; 166: 58-63.

56. Nissen SE. ADHD drugs and cardiovascular risk. N Engl J Med 2006; 354: 1445-1448.

57. Shier AC, Reichenbacher T, Ghuman HS, Ghuman JK. Pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: clinical strategies. J Cent Nerv Syst Dis 2012; 5: 1-17.

58. Faraone SV, Buitelaar J. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2010; 19: 353-364.

59. Zhang J, Deng Y, Fang J, McKay G. Enantioselective analysis of ritalinic acids in biological samples by using a protein-based chiral stationary phase. Pharm Res 2003; 20: 1881-1884.

60. Spencer T, Biederman J, Wilens T. Nonstimulant treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. Psychiatr Clin North Am 2004; 27: 373-383.

61. Waxmonsky JG. Nonstimulant therapies for attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adults.Essent Psychopharmacol 2005; 6: 262-276.

62. Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, et al. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002; 41: 26-49.

63. Wernicke JF, Kratochvil CJ. Safety profile of atomoxetine in the treatment of children and adolescents with ADHD. J Clin Psychiatry 2002; 6: 50-55.

64. Engberg G, Eriksson E. Effects of alpha 2-adrenoceptor agonists on locus coeruleus firing rate and brain noradrenaline turnover in N-ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydroquinoline (EEDQ)-treated rats. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1991; 343: 472-477.

65. Intuniv (guanfacine) [product information]. Chesterbrook, PA: Shire US; 2011 .Kapvay (clonidine hydrochloride) [product information]. Florham Park, NJ: Shionogi; 2013.

66. Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW, et al. The Texas Children's Medication Algorithm Project: revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006; 45: 642-657.

67. Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ, et al. Pharmacotherapy of adult attention deficit/hyperactivity disorder: a review.J Clin Psychopharmacol 1995; 15: 270-278.

68. Gehlert DR, Gackenheimer SL, Robertson DW. Localization of rat brain binding sites for [3H]tomoxetine, an enantiomerically pure ligand for norepinephrine reuptake sites. Neurosci Lett 1993; 157: 203-6.

69. Swanson CJ, Perry KW, Koch-Krueger S, et al. Effect of the attention deficit/hyperactivity disorder drug atomoxetine on extracellular concentrations of norepinephrine and dopamine in several brain regions of the rat. Neuropharmacology 2006; 50: 755-60.

70. Sauer JM, Ring BJ, Witcher JW. Clinical pharmacokinetics of atomoxetine. Clin Pharmacokinet 2005; 44: 571-90.

71. de Jong CG, Van De Voorde S, Roeyers H, et al. Differential effects of atomoxetine on executive functioning and lexical decision in attention-deficit/hyperactivity disorder and reading disorder. J Child Adol Psychopharmacol 2009; 19: 699-707.

72. Rains A, Scahill L, Hamrin V. Nonstimulant medications for the treatment of ADHD. J Child Adolesc Psychiatr Nurs 2006; 19: 44-47.

73. Castellanos FX, Kelly C. Catecholamine modulators: lessons from nonhuman primates. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2010; 49: 977-979.

74. Wigal S, McGough J, McCracken JT, Clark T, Mays D, Tulloch S. Analog classroom study of amphetamine XR and atomoxetine for ADHD. Presented at the 51st AnnualMeeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, Washington, DC, October 2004.

75. Biederman J. Impact of comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Clin Psychiatry 2004; 65: 3-7.

76. Sumner CS, Donnelly C, Lopez FA et al. Atomoxetine treatment for pediatric patients with ADHD and comorbid anxiety. Presented at the annual meeting of the American Psychiatric Association, Atlanta,May 2005.

77. Banaschewski T, Roessner V, Dittmann RW, Santosh PJ, Rothenberger A. Non-stimulant medications in the treatment of ADHD. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2004; 13: 102-116.

78. Greenhill LL, Newcorn JH, Gao H, Feldman PD. Effect of different methods of initiating atomoxetine on the adverse event pro of atomoxetine. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007; 45: 566-572.

79. Strattera (atomoxetine hydrochloride) [product information]. Indianapolis, IN: Eli Lilly; 2012.

80. Wernicke JF, Kratochvil CJ. Safety profile of atomoxetine in the treatment of children and adolescentswith ADHD. J Clin Psychiatry 2002; 63(12): 50-55.

81. Spencer T, Heiligenstein JH, Biderman J and et al. Results from 2 proof-of-concept, placebo-controlled studies of atomoxetine in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Clin Psychiatry 2002; 63: 1140-1147.

82. Michelson D, Faries D, Wernicke J ve ark. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: Arandomized, placebo controlled, dose response study. Pediatrics 2001; 108: 1-9.

83. Kratochvil CJ, Wernicke JF, Michelson D, and et.al. Long-term safety of atomoxetine in the treatment of ADHD. Presented at The 48th Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry October 2001;23-28.

84. Honolulu HI, Spencer TJ, Heiligenstein JH, Biedermen j, Faries DE, Kratochvil CJ, Conners CK, Potter WZ. Result from 2 proof-of-concept, placebo-cotrolled studies of atomoxetine in children with ADHD. J Clin Psychiatry 2002;63: 1140-1147.

85. Wellman PJ. Norepinephrine and the control of food intake. Nutrition 2000; 16: 837-842.

86. Graham J, Banaschewski T, Buitelaar J, and et.al. European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. Eur Child Adolesc Psychiatry 2011; 20: 17–37.

87. Spencer TJ, Kratochvil CJ, Sangal RB, and et al. Effects of atomoxetine on growth in children with attention-deficit/hyperactivity disorder following up to five years of treatment. J Child Adolesc Psychopharmacol 2007; 17: 689–700.

88. Tımothy E, Wılens Md, Jeffrey H,and et al. Long-Term Atomoxetıne Treatment In Adolescents Wıth Attentıon-Deficıt/Hyperactıvıty Dısorder; The Journal of Pediatrics 2006; 149(1): 112-119

89. Bereket A, Turan S, Karaman MG, Haklar G, Ozbay F, Yazgan MY. Height, weight, IGF-I, IGFBP-3 and thyroid functions in prepubertal children with attention deficit hyperactivite disorder: effect of methylphenidate treatment. Horm Res 2005; 63: 159–164.

90. Lurie S, O'Quinn A. Neuroendocrine responses tomethylphenidate and d-amphetamine: applications to attention-deficit disorder. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1991; 3: 41–50.

91. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV. Leptin: the tale of an obesity gene. Diabetes. 1996; 45(11): 1455-62.

92. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 1994; 372(6505): 425-32.

93. Flier JS, Maratos-Flier E. Obesity and the hypothalamus: novel peptides for new pathways. Cell. 1998; 92(4): 437-40.

94. Bado A, Levasseur S, Attoub S, Kermorgant S, Laigneau JP, Bortoluzzi MN, et al. The stomach is a source of leptin. Nature. 1998; 394(6695): 790-3.

95. Lewandowski K, Horn R, O'Callaghan CJ, Dunlop D, Medley GF, O'Hare P, et al. Free leptin, bound leptin, and soluble leptin receptor in normal and diabetic pregnancies. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 1999; 84(1): 300-6.

96. Sinha MK. Human leptin: the hormone of adipose tissue. Eur J Endocrinol 1997; 136: 461-464.

97. Brabant G, Horn R, von zur Mühlen A, Mayr B, Wurster U, Heidenreich F, et al. Free and protein bound leptin are distinct and independently controlled factors in energy regulation. Diabetologia 2000; 43: 438-442.

98. Ergün A. Obezite, Besin Alımı Ve Vücut Ağırlığının Kontrolünde Leptin. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi. 1998; 18: 220.

99. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. Science 1995; 269: 540-543.

100. Kamohara S, Burcelin R, Halaas JL, Friedman JM, Charron MJ. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. Nature 1997; 389: 374-377.

101. Magni P, Vettor R, Pagano C, Calcagno A, Beretta E, Messi E, Zanisi M, Martini L, Motta M. Expression of a leptin receptor in immortalized gonadotropin-releasing hormone-secreting neurons. Endocrinology 1999; 140: 1581-1585.

102. Chehab FF, Lim ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. Nat Genet 1996; 12: 318-320.

103. Bennett BD, Solar GP, Yuan JQ, Mathias J, Thomas GR, Matthews W. A role of leptin and its cognate receptor in hematopoiesis. Curr Biol 1996; 6: 1170-1180.

104. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. Nature 1998; 394: 897-901.

105. Bouloumié A, Drexler HC, Lafontan M, Busse R. Leptin, the product of Ob gene, promotes angiogenesis. Circ Res 1998; 83: 1059-1066.

106. Kalra SP, Dube MG, Iwaniec UT. Leptin increases osteoblast-specific osteocalcin release through a hypothalamic relay. Peptides 2009; 30: 967-973.

107. Spitzweg C, Heufelder AE. More clues from fat mice: leptin acts as an opponent of the hypothalamic neuropeptide Y system. Eur J Endocrinol 1997; 136: 590-591.

108. Sato T, Nakamura Y, Shiimura Y, Ohgusu H, Kangawa K and Kojima M. Structure, regulation and function of ghrelin. J. Biochem 2012; 151(2): 119–128.

109. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, and Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature 1999; 402: 656-660.

110. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin-a hormone with multiple functions. Front Neuroendocrinol 2004; 25: 27-68.

111. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: Structure and function. Physiol Rev 2005; 85: 495-522.

112. Aydin S, Ozkan Y, Caylak E, Aydin S. Ghrelin And Its Biochemical Functions Turkiye Klinikleri J Med Sci 2006; 26: 272-283.

113. İyidoğan Y. Ghrelinin yapısı ve organizmadaki fonksiyonları. İstanbul Tıp Fak. Dergisi 2007; 70: 82- 92.

114. Chan JL, Bullen J, Lee JH, Yiannakouris N, Mantzoros CS. Ghrelin levels are not regulated by recombinant leptin administration and/or three days of fasting in healthy subjects. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 335-43.

115. Weigle DS, Cummings DE, Newby PD, et al. Roles of leptin and ghrelin in the body weight caused by a low fat, high carbohydrate diet. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 1577-86.

116. Coustan DR. Gestational diabetes. Diabetes in America, National Institudes of Health 1995; 95: 703-717.

117. Tallman DL, Taylor CG. Potential interactions of zinc in the euroendocrine endocrine disturbances of diabetes mellitus type 2. Can J Physiol Pharmacol 1999; 77: 919-933.

118. Wren AM, Small CJ, Abbott CR, Dhillo WS, Seal LJ, Cohen MA, et al. Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats. Diabetes 2001; 50: 2540-2547.

119. Pałasz A, Krzystanek M, Worthington J, and et al. Nesfatin-1, a unique regulatory neuropeptide of the brain. Neuropeptides 2012; 46: 105–112.

120. Stengel A, Tache Y. Nesfatin-1: role as a possible new potent regulator of food intake. Regul Pept 2010; 9: 18–23.

121. Pan W, Hsuchou H, Kastin AJ. Nesfatin-1 crosses the blood-brain barrier without saturation. Peptides 2007; 28: 2223–2228.

122. Shimizu H, Oh-I S, Okada S, Mori M. Nesfatin-1: an overview and future clinical application. Endocr J 2009; 56: 537-543.

123. Ogiso K, Asakawa A, Amitani H, Nakahara T, Ushikai M, Haruta I, Koyama K, Amitani M, Harada T, Yasuhara D, Inui A. Plasma nesfatin-1 concentrations in restricting-type anorexia nervosa. Peptides 2011; 32: 150-153.

124. Berger I, Dor T, Nevo Y, Goldzweig G. Attitudes toward attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) treatment: Parents' and children's perspectives. Journal of Child Neurology 2008; 23: 1036-1042.

125. Döpfner M. Psychosocial and other non-pharmacological treatments. In T Banaschewski, D Coghill et al. Attention-deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder Oxford, UK: Oxford University Press 2010 77-90.

126. Sonuga-Barke E, J Brandeis, D Cortese, S Daley, D Ferrin, M Holtmann, M Sergeant J. Nonpharmacological interventions for ADHD: Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. American Journal of Psychiatry 2013; 170: 275-289.

127. Aman MG, Mitchell EA, Turbott SH. The effects of essential fatty acid supplementation by Efamol in hyperactive children. J Abnorm Child Psychol 1987; 15(1): 75-90.

128. Schmidt EB, Arnesen H, Lars Hvilsted Rasmussen RC, Kristensen SD. Marine n-3 polyunsaturated fatty acids and coronary heart disease Part I. Background, epidemiology, animal data, effects on risk factors and safety:: Thrombosis Research 2005; 115: 163—170

129. Ayerza R. Omega-3 fatty acid enriched eggs: advantage of chia over other raw materials. Omega-3 fatty Acids, Evolution and Human Health Symposium. 2002; Washington.

130. Vaz JS, Deboni F, Azevedo MJ, Gross JL, Zelmanovitz T. Acidos graxos como marcadores biológicos da ingestao de gorduras. Rev Nutr 2006; 19: 489-500.

131. Marteinsdottir I, Horrobin DF, Stenfors C, Theodorsson E, Mathe AA. Changes in dietary fatty acids alter phospholipid fatty acid composition in selected regions of rat brain. Prog Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, 1998; 22(6): 1007-21.

132. Mayes PA. Lipidlerin fizyolojik önemi. Menteş G, ed; Harper'ın Biyokimyası Bölüm 16 (içinde). 1993.

133. Pepe, S. Risk factors for cardiovascular disease. Ageing Heart and Vessels. Melbourne, Australia. 2004: 3-5.

134. Baumgard LC, Sangster JK, Bauman DE. Milk fat synthesis in dairy cows is progresively reduced by increasing supplemental amounts of trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid. J. Nutr. 2001; 131: 1764-1766.

135. Naguib Y. Conjugated linoleic acid. Vitamin Retailer Magazine, Inc., A-2 Brier Hill Court, East Brunswick, NJ 08816 2002.

136. Holub J. Clinical nutrition: 4. Omega -3 fatty acids in cardiovascular care. CMAJ 2002; 166(5): 608-615.

137. Cook ME, Miller CC, Park Y, Pariza MW. Immune modulation by altered nutrient metabolism: nutritional control of ımmune-ınduced growth depression. Poultry Science 1993; 72: 1301-1305.

138. Richardson AJ. Omega-3 fatty acids in ADHD andrelated neurodevelopmental disorders. International Review of Psychiatry 2006; 18: 155-172.

139. Sinn N, Bryan J, Wilson C. Cognitive effects of polyunsaturated fatty acids in children with attention deficit hyperactivity disorder symptoms: A randomised controlled trial. Prostaglandins, Leukotrienes, & Essential Fatty Acids 2008; 78: 311-326.

140. Bloch MH, Qawasmi A. Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: Systematic review and meta-analysis. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2011; 50: 991-1000.

141. Wainwright PE. Dietary essential fatty acids and brain function: a developmental perspective on mechanisms. Proc Nutr Soc 2002; 61(1): 61-9.

142. Chalon S, Delion-Vancassel S, Belzung C, Guilloteau D, Leguisquet AM, Besnard JC, Durand G. Dietary fish oil affects monoaminergic neurotransmission and behavior in rats. J Nutr 1998; 128(12): 2512-9.

143. Borsonelo E, Galduroz J. The role of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) in development, aging and substance abuse disorders: Review and propositions. Prostaglandins, Leukotrienes. and Essential. Fatty Acids 2008; 78: 237-245.

144. Ramos JB, Romanova IV, Suzuki S, Chenb C, Ugrumov MV, Sato T, Goncalves CG. Meguid Effects of omega-3 fatty acids on orexigenic and anorexigenic modulators at the onset of anorexia. Brain Research 2005; 1046: 157 – 164.

145. Bari A, Aston-Jones G. Atomoxetine modulates spontaneous and sensory-evoked discharge of locus coeruleus noradrenergic neurons: Neuropharmacology 2013; 64(1): 53–64.

146. Petra JJ, Catharine A, Louk JM. Simultaneous blockade of dopamine and noradrenaline reuptake promotes disadvantageous decision making in a rat gambling task. J. Psychopharmacology (Berl) 2013; 225(3): 719–731.

147. Paterson NE, Ricciardi J, Wetzler C, Hanania T. Sub-optimal performance in the 5-choice serial reaction time task in rats was sensitive to methylphenidate, atomoxetine and d-amphetamine, but unaffected by the COMT inhibitor tolcapone. Neuroscience Research 2011; 69: 41–50.

148. Umehara M, Ago Y, Fujita K, et al. Effects of serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors on locomotion and prefrontal monoamine release in spontaneously hypertensive rats. European Journal of Pharmacology 2013; 702: 250–257.

149. Kratochvil CJ, Wilens TE, Greenhill LL, Gao H, Baker KD, Feldman PD, Gelowitz DL. Effects of long-term atomoxetine treatment for young children with attention deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006; 45: 919-927.

150. Michelson D, Spencer T, Bangs M, Zhangs S, Ruff D, Gao H, Feldman P. Developmental outcomes of long-term atomoxetine treatment in ADHD. Presented at The 51st Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, October 19-24, 2004; Washington, DC.

151. Pallav Sengupta. The Laboratory Rat: Relating Its Age With Human's. Int J Prev Med 2013; 4(6): 624–630.

152. Hoebel BG, Leibowitz SF. Brain monoamines in the regulation of self-stimulation, feeding and body weight. In: Weiner H, Hofer MA, Stunkard AJ (eds.) The Psychobiology of Human Eating Disorders.. Annals of the New York Academy of Sciences: New York, 1989; 307–320.

153. Gamo NJ, Wang M, Arnsten AF. Methylphenidate and atomoxetine enhance prefrontal function through α2-adrenergic and dopamine D1 receptors. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2010; 49(10): 1011-23.

154. Wellman PJ, Davies BT, Morien A, et al. Modulation of feeding by hypothalamic paraventricular nucleus alpha 1- and alpha 2-adrenergic receptors. Life Sci 1993; 53: 669–679.

155. Newcorn JH, Michelson D, Kratochvil CJ, Allen AJ, et al. Low-dose atomoxetine for maintenance treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder - Pediatrics, 2006 - Am Acad Pediatrics)

156. Hassanali Z, Ametaj BN, Field CJ, Proctor SD, Vine DF. Dietary supplementation of n-3 PUFA reduces weight gain and improves postprandial lipaemia and the associated inflammatory response in the obese JCR:LA-cp rat. Diabetes Obes Metab 2010; 12: 139–47.

157. Nakatani T, Kim H, Kaburagi Y, Yasuda K, Ezaki O. A low fish oil inhibits SREBP-1 proteolytic cascade, while a high-fish-oil feeding decreases SREBP-1 mRNA in mice liver: relationship to anti-obesity. Journal of Lipid Research 2003; 44: 369-379.

158. Belzung F, Raclot T, Groscolas R. Fish oil n-3 fatty acids selectively limit the hypertrophy of abdominal fat depots in growing rats fed high-fat diets. Am J Physiol 1993; 264: 1111–8.

159. Lopez M, Martınez A, Velarde O, Rendon-Mascias E, Fernandez J. Supplementation of n3 Long-chain Polyunsaturated Fatty Acid Synergistically Decreases Insulin Resistance with Weight Loss of Obese Prepubertal and Pubertal Children. Archives of Medical Research 2011; 42: 502-508.

160. Parra D, Ramel A, Bandarra N, Kiely M, Martı ´nez JA, Thorsdottir I. A diet rich in long chain omega-3 fatty acids modulates satiety in overweight and obese volunteers during weight loss. Appetite 2008; 51: 676–680.

161. Munro IA, Gar ML. Dietary supplementation with long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and weight loss in obese adults Obesity Research & Clinical Practice2003; 7: 173-183.

162. Couet C, Delarue J, Ritz P, Antoine JM, Lamisse F. .Effect of dietary fish oil on body fat mass and basal fat oxidation inhealthy adults. Int J Obes 1997; 21: 637-643.

163. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation and cardiovascular disease. Circ Res 2005; 96: 939-63.

164. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids 2006; 75: 197-202.

165. Weiss R, Kaufman FR. Metabolic complications of childhood obesity: identifying and mitigating the risk. Diabetes Care 2008; 31: 310-316.

166. Kondo K, Morino K, Nishio Y, et al. Effects of a fish-based diet on the serum adiponectin concentration in young, non-obese, healthy Japanese subjects. J Atheroscler Thromb 2010; 17: 628-637.

167. Ruzickova J, Rossmeis lM, Prazak T, et al. Omega-3 PUFA ofmarine origin limit diet-induced obesity in mice by reducing cellularity of adipose tissue. Lipids 2004; 39: 1177-85.

168. Shashoua VE, Hesse GW. N-Docosahexaenoyl 3 hydroxytyramine: A dopaminergic compound that penetrates the blood–brain barrier and suppresses appetite. Life Sciences 1996; 58: 1347-1357.

169. Antalis CJ, Stevens LJ, Campbell M, Pazdro R, Ericson K, Burgess JR. Omega-3 fatty acid status in attention-deficit/hyperactivity disorder. ProstaglandinsLeukotEssent Fatty Acids 2006; 75(4-5): 299-308.

170. Irvıng F ve ark. Omega-3 Fatty Acid Supplementation Effects on Weight and Appetite in Patients with Alzheimer's Disease: The Omega-3 Alzheimer's Disease Study. The American Geriatrics Society 2009; 57: 11-17.

171. Aydın A. Sağlığımız ve Omega-3 yağ asitleri (içinde) Sağlıkta ve hastalıkta beslenme. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum 2004; 41: 181-9.

172. Mayer J. Glucostatic mechanism of regulation of food intake, National England Journal of Medicine 1953; 249: 13-16.

173. Flier JS, Maratos-Flier E. Obesity and the hypothalamus: novel peptides for new pathways. Cell. 1998; 92: 437-440.

174. Bruce M, Spiegelman and Flier JS. Obesity and the Regulation of Energy Balance. Cell 2001; 104: 531-543.

175. Brailoiu GC, Dun SL, Brailoiu E, Inan S, Yang J, Chang JK, Dun NJ. Nesfatin-1: distribution and interaction with a G protein coupled receptor in the rat brain. Endocrinology 2007; 148: 5088-5094.

176. Stengel MG, Wang L, Stengel A, Taché Y. Localization of nesfatin-1 neurons in the mouse brain and functional implication. Braın Research 2011; 1396: 20-34.

177. Nonogaki K, Ohba Y, Sumii M, and Oka Y. Serotonin systems upregulate the expression
of hypothalamic NUCB2 via 5-HT2Creceptors and induce anorexia via a leptin-in dependent pathway in mice. Biochem Biophys Res Commun. 2008; 372: 186-1890.

178. Yoshida N, Maejima Y, Sedbaza U, et al. Stressor- responsive central nesfatin-1 activates
corticotropin-releasing hormone, noradrenaline and serotonin neurons and evokes hypothalamic-pituitary-adrenal axis. AGING 2010; 2(11): 775-784.

179. Chamberlain SR, Müller U, Cleary S, Robbins TW, Sahakian B J. Atomoxetine increases salivary cortisol in healthy volunteers. Journal of Psychopharmacology 2007; 21(5): 545–549.

180. Fumagalli F, Cattaneo A, Caffinoa L, et al. Sub-chronic exposure to atomoxetine up-regulates BDNF expression and signalling in the brain of adolescent spontaneously hypertensive rats: Comparison with methylphenidate. Pharmacological Research 2010; 62: 523–529.

181. Gadde KM, Yonish GM, Wagner HR, Foust MS, Allison DB. Atomoxetine for weight reduction in obese women: a preliminary randomised controlled trial International Journal of Obesity 2006; 30: 1138–1142.

182. Micallef M, Munro I, Phangand M, Garg M. Plasma n-3 polyunsaturated fatty acids are negatively associated with obesity. British Journal of Nutrition 2009;102: 1370–1374.

183. Barber-Heidal K, Broughton K, Malinauskas B, et al. Relationships among omega-3 fatty acids, anthropometrics, and biochemical markers in college students. FASEB J 2008;22: 109-33.

184. Nishi Y, Hiejima H, Hosoda H, Kaiya H, Mori K, Fukue Y, Yanase T, Nawata H, Kangawa K, Kojima M. Ingested medium-chain fatty acids are directly utilized for the acyl modification of ghrelin. Endocrinology 2005; 146: 2255–2264.

185. Saidpour A, Kimiaga M, Zahediasl S, et al. The modifying effects of fish oil on fasting ghrelin mRNA expression in weaned rats. Gene 2012; 507: 44–49.

186. Feltrin KL, et al. Comparative effects of intraduodenal infusions of lauric and oleic acids on antropyloroduodenal motility, plasma cholecystokinin and peptide

YY, appetite, and energy intake in healthy men. Am J Clin Nutr 2008; 87: 1181-1187.

187. Lawton C, Delargy H, Brockman J, Smith F, Blundell J. The degree of saturation of fatty acids influences post-ingestive satiety. Br J Nutr 2000; 83: 473–482.

188. Ramel A, Parra D, Martine ´z JA, Kiely M, Thorsdottir I. Effects of seafood consumption and weight loss on fasting leptin and ghrelin concentrations in overweight and obese European young adults. Eur J Nutr 2009; 48: 107–114.

189. Ukropec J, Reseland JE, Gasperikova D, Demcakova E, Madsen L, Berge RK, Rustan AC, Klimes I, Drevon CA, Sebokova E. The hypotriglyceridemic effect of dietary n-3 FA is associated with increased beta-oxidation and reduced leptin expression. Lipids 2003; 38: 1023–1029.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TEDAVİSİNDE KULLANILAN ATOMOKSETİN VE OMEGA 3'ÜN YENİDOĞAN RATLARDA LEPTİN, GHRELİN VE NESFATİN-1 ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Kübra KOÇAK YILMAZ

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 27.11.2008

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 04.09.2014

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 04.09.2014

Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Onur Burak DURSUN

Jüri üyesi : Yrd. Doç. Dr. Onur Burak DURSUN

Jüri üyesi : Prof. Dr. Handan ALP

Jüri üyesi : Yrd. Doç. Dr. İbrahim Selçuk ESİN

Jüri üyesi : Yrd. Doç. Dr. Halil ÖZCAN

Jüri üyesi : Yrd. Doç. Dr. Mustafa KARA

Yrd. Doç. Dr. Onur Burak DURSUN
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

EYLÜL-2014
ERZURUM