

Araştırma / Original article**DEHB'li çocuklarda NPY, leptin ve grelin düzeyleri:
Metilfenidat tedavisinin etkisi**Esra DEMİRCİ,¹ Zeynep LUSHİ ŞAN,¹ Ayşe IRMAK,¹ Sevgi ÖZMEN,¹ Eser KILIÇ²**ÖZ**

Amaç: Bu çalışmada dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) olan çocuklarda iştah ve beslenmeyi düzenleyen biyomoleküllerden nöropeptit-Y (NPY), leptin ve grelinin plazma düzeylerini belirlemek ve tedavide kullanılan uzun salınımlı metilfenidat (OROS-MPH) kullanımına bağlı olarak gelişen iştahsızlık, kilo kaybı ve/veya kilo alımında yavaşlama yan etkilerinin altında yatan nörobiyolojik düzenekleri araştırmak amaçlandı. **Yöntem:** DSM-5 tanı ölçütlerine göre DEHB tanısı konmuş 30 çocuk ile yaş açısından benzer 21 sağlıklı çocuk çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan tüm olgulara Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (ÇDŞG-ŞY) uygulandı. Tüm çocukların anne-babalarına Sosyodemografik Veri Formu ve DEHB grubunun anne-babalarına Connors Ana-Baba Değerlendirme Ölçeği (CADÖ) verildi. DEHB'li olgular iki ay OROS-MPH tedavisinden sonra Barkley Stimulan Yan Etki Değerlendirme Formu ile değerlendirildi. Sağlıklı kontrollerden bir kez ve DEHB'li olgulardan tedavisi öncesi ve tedavi sonrası toplam iki kez alınan kan örneklerinden plazma NPY, leptin ve grelin ve düzeyleri enzyem-linked immune-sorbent assay (ELISA) kitiyle çalışıldı. **Bulgular:** Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu ile DEHB grubu plazma NPY, leptin ve grelin düzeyleri karşılaştırıldığında, NPY düzeyi DEHB'li grupta düşük bulundu. Sağlıklı kontrol grubu ile DEHB grubu tedavi sonrası ölçümleri karşılaştırıldığında, DEHB grubunda leptin düzeyinin düşük olduğu gözlemlendi. DEHB'li olgularda tedavisi öncesi ve sonrası yapılan ölçümlerde sadece NPY değerinin tedavi öncesine göre tedavi sonrası yüksek olduğu bulundu. **Sonuç:** NPY düzeyinin DEHB grubunda sağlıklı gruba göre düşük olduğu, tedavi sonrası plazma düzeylerinin arttığı, leptin ve grelin düzeylerinde tedavi sonrası anlamlı bir değişiklik olmadığı gözlemlenmiş olup tedavi süresi uzadığında bu değişikliklerin daha anlamlı olup olmayacağına yönelik daha geniş örneklem gruplarıyla, daha uzun süreli tedavi sonrasında yapılacak yeni çalışmalara gerek vardır. Bu çalışmalar metilfenidat tedavisine bağlı gelişen iştahsızlık ve/veya kilo kaybının altında yatan nörobiyolojik düzenekler hakkında yeni bilgiler elde edilmesini sağlayacaktır. (*Anadolu Psikiyatri Derg* 2018; 19(5):485-492)

Anahtar sözcükler: DEHB, OROS-MPH, iştah, nöropeptit-Y, leptin, grelin

**Neuropeptide-Y, leptin and ghrelin levels in children with ADHD:
effects of methylphenidate treatment****ABSTRACT**

Objective: This study aims to evaluate the plasma levels of neuropeptide-Y (NPY), leptin and ghrelin and in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and investigate the neurobiological mechanisms beneath side effects of methylphenidate such as lack of appetite, weight loss and/or decrease in weight gain. **Methods:** Thirty children diagnosed as ADHD with DSM-5 and 21 healthy children similar to study group with age and gender were included in the study. All subjects are evaluated with Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL). All parents filled sociodemographic data form, also parents of the children with ADHD filled Connors' Parent Rating Scale (CPRS). ADHD group evaluated with Barkley Stimulant Side

¹ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi ABD, ² Biyokimya ABD, Kayseri, Türkiye

Yazışma adresi / Correspondence address:

Yrd. Doç. Dr. Esra DEMİRCİ, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi ABD, Kayseri, Türkiye

E-mail: esra_z_d_r@hotmail.com

Geliş tarihi: 30.01.2018, **Kabul tarihi:** 28.02.2018, **doi:** 10.5455/apd.289575

Effect Evaluation Form after two months of extended release methylphenidate (OROS-MPH) therapy. Plasma NPY, leptin and ghrelin levels were evaluated in control group for once and in ADHD group for twice, before and 2 months after treatment with enzyme-like immune-sorbent assay (ELISA) kits. Results: In our study, when plasma leptin, ghrelin and NPY levels of healthy controls and ADHD group were compared; NPY level was lower in the ADHD group. Compared with healthy controls, post-treatment ADHD group leptin level was observed to be lower. In the ADHD group, only NPY level was found to be higher after treatment than before treatment. Conclusion: It was observed that NPY levels were found to be lower in the ADHD group than in the healthy group, and plasma levels increased after treatment. In addition, leptin and ghrelin levels not changed after treatment. Thus, further studies with larger study groups are needed whether these changes will be more meaningful when the treatment duration is prolonged. New studies may reveal neurobiological mechanisms beneath loss of appetite and/or weight loss associated with methylphenidate treatment. (Anatolian Journal of Psychiatry 2018; 19(5):485-492)

Key words: ADHD, OROS-MPH, appetite, neuropeptide-Y, leptin, ghrelin

GİRİŞ

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), çocukluk çağına başlayan, kişinin yaşına ve gelişim düzeyine uygun olmayan dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik belirtileri ile karakterize olan, çocukluk çağına en sık görülen psikiyatrik bozukluklarından birisidir.¹ Epidemiyolojik çalışmalarda DEHB yaygınlığı %1-20 arasında değişen oranlarda bildirilmiş² olup Türkiye'de DEHB yaygınlığının okul öncesi dönemde %3-6, ilkökul ve ortaokul döneminde %3-10 arasında olduğu bulunmuştur.³

Metilfenidat (MPH), DEHB tedavisindeki etkinliği birçok çalışmada gösterilen piperidin türevi bir ilaç olup olguların %70-80'inde belirti kontrolü sağladığı bildirilmiştir.⁴ İştah azalması, DEHB tedavisinde MPH kullanımına bağlı en sık gözlenen ve ilaca uyumu azaltan yan etkilerden biridir. MPH kullanımı ile ilişkili iştah azalmasının oranı %10-25 olarak bildirilmiştir.⁵⁻⁶

Nöropeptid-Y (NPY) 36 aminoasitten oluşan bir proteindir ve merkezi sinir sisteminde üretilen bir nörotransmitterdir.^{7,8} NPY, mRNA ve NPY salınımı açlıkta artmakta, beslenme sonrasında ise azalmaktadır.⁸ Leptin 167 aminoasitten oluşan, 16 kDa ağırlığında, adipositokin yapıda bir moleküldür.⁹ Leptinin başlıca görevlerinden biri, özellikle hipotalamus olmak üzere merkezi sinir sistemi üzerinde iştahı baskılamaktır.¹⁰ NPY'yi inhibe eden leptinin,¹¹ grelin salgılanması üzerine olan etkisi net bilinmemekle beraber, artırdığı düşünülmektedir.¹² Grelinin mide fundusundaki endokrin işlevlere sahip 28 aminoasitlik bir lipopeptittir.¹³ Açlık sırasında yükselen plazma grelin düzeyi toklukla azalmakta, iştah üzerine olan oksijenik etkisini hipotalamik sinyalleri leptine ters şekilde etkilemesi ile sağlamakta, NPY salınımını artırmaktadır.¹⁴

Literatürde DEHB'li çocuklarda MPH tedavisinin leptin ve grelin üzerine etkilerini değerlendiren çok az sayıda çalışma olmakla birlikte, bu çalış-

malarda birbirinden farklı sonuçlar bulunmuştur. Kısa etkili MPH tedavisinde gözlenen iştah baskılanması ile leptin arasında bir ilişkinin olup olmadığını araştırılmış, tedavi öncesi DEHB grubunda kontrol grubuna göre leptin düzeylerinin yüksek olduğu, ancak istatistiksel bir farklılık olmadığı belirtilmiştir.¹⁵ MPH tedavisinin iştah ve iştah ile ilgili hormon düzeylerine etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada 30 DEHB'li çocuk ve ergen değerlendirilmiş, tedavi öncesi ve iki aylık OROS-MPH tedavisi sonrasında leptin düzeyleri arasında fark bulunmamıştır.¹⁶ Bir başka çalışmada, DEHB'li erkek çocuklarda tedavi sonrası leptin düzeyi tedavi öncesi leptin düzeyine göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur.¹⁷ DEHB'li 33 erkek çocukta tedavi öncesi ve iki aylık tedavi sonrası grelin düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada, tedavi öncesi ve tedavi sonrası grelin düzeyleri arasında fark olmadığı belirtilmiştir.¹⁸ Diğer bir çalışmada, MPH tedavisi öncesi DEHB grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında grelin düzeyleri arasında farklılık olmadığı, iki aylık MPH tedavi sonrasında ise grelin düzeylerinin arttığı saptanmıştır.¹⁶ Literatürde NPY ve iştah arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada, DEHB tanısı konulan ve daha önce bununla ilgili tedavi görmeyen çocuk ve ergenlerde iştah ve beslenmeyi düzenleyen ve birbirinin salınımını etkileyen nöropeptitlerden NPY, leptin ve grelin düzeylerini belirlemek, sağlıklı kontrol olgularından farklarını ortaya koymak, OROS-MPH tedavisinin iştah ve beslenmenin düzenlenmesinden sorumlu olan bu hormonların üzerine olan etkilerini incelemek ve MPH ile iştah ve beslenmenin arasındaki ilişkiyi düzenleyen düzenekleri aydınlatmak amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Çalışmaya alınan çocuk ve ergenlerin sosyodemografik özellikleri, araştırmacılar tarafından hazırlanan yarı yapılandırılmış Sosyodemogra-

fik Bilgi Formu kullanılarak değerlendirildi. Hasta grubu Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Polikliniği'ne başvurmuş, DSM-5 tanı ölçütlerine göre DEHB tanısı konmuş olan, 7-14 yaşları arasındaki 30 çocuk ve ergenden rastgele örnekleme ile seçildi. Daha önce DEHB tanısı ile ilaç kullanan çocuk ve ergenler çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan tüm olgulara Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (ÇDŞG-ŞY) yapıldı. Karşıt olma-karşıt gelme bozukluğu (KOKGB) ve davranım bozukluğu (DB) dışında ek psikiyatrik tanısı olan, zeka geriliği bulunan, bilinen nörolojik, metabolik, endokrin hastalığı olanlar, akut veya kronik enfeksiyonu olan çocuk ve ergenler çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubu olarak anne-babaları ve kendileri gönüllü olan, 7-14 yaşları arasında, zeka geriliği saptanmamış, herhangi bir psikiyatrik ve kronik hastalığı bulunmayan, sağlıklı 21 çocuk ve ergen alındı. Yapılan laboratuvar değerlendirilmesinde her iki grupta açlık kan şekeri ve lipit düzeylerinde anormallik saptanan çocuklar da çalışma dışı bırakıldı. Tedavi sonrasında tedaviye yanıtız olan beş, tedaviyi bırakan bir, yer değişikliği nedeni ile tedavi sonrası kanı alınamayan dört ve ilacı yutamayan üç hastanın kan düzeyleri değerlendirilemediği için tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalarda sadece 17 hastanın verisi kullanılabildi.

Hasta grubunun öğretmenlerine Conners Ana-Baba ve Öğretmen Ölçeği verildi. DEHB'li olgular iki ay boyunca uzun salınımlı MPH kullandıktan sonra Barkley Stimulan Yan Etki Değerlendirme Formu ile değerlendirildi. Tedavi etkinliği Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİ) ile değerlendirildi. Çalışmaya davet edilen çocuklar ve aileler çalışma ile ilgili bilgilendirilerek, çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine ilişkin sözlü ve yazılı onamları alındı. Çalışmaya alınan tüm çocukların boy ve kiloları, DEHB grubunda tedavi öncesi ve sonrası iki kez olmak üzere kaydedildi. Beden kitle indeksleri (BKI) hesaplandı. Ayrıca DEHB grubunda tedavi öncesi sonrası boy, kilo ve BKI farkı hesaplandı.

Çalışma 2017/181 karar no ile Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından onaylanmış ve TTU-2017-7426 proje numarası ile Erciyes Üniversitesi BAP birimi tarafından desteklenmiştir.

Kullanılan ölçekler ve değerlendirmeler

Sosyodemografik Veri Formu: Çalışmaya katılan çocukların sosyodemografik özellikleri araştırmacı tarafından geliştirilen yarı-yapılandırılmış

Sosyodemografik Bilgi Formu kullanılarak elde edilmiştir. Formda çocuğun yaşı, cinsiyeti, akademik başarısı, tıbbi özgeçmiş bilgileri, anne ve babasının yaşı, eğitim durumu, birliktelik hali, akrabalık derecesi ile ilgili bilgiler sorulmuştur. Ayrıca anne ve babanın eğitim durumu ve medeni durumu, akrabalık derecesi kapalı uçlu sorularla değerlendirilmiştir.

Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Sürümü-Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY): Altı-on sekiz yaşları arasındaki çocuk ve ergenlerde psikopatolojiyi taramak amacıyla DSM-III-R ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre geliştirilmiş, yarı-yapılandırılmış bir görüşme formu olup geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Gökler ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.¹⁹

Conners Ana-Baba Derecelendirme Ölçeği (CADÖ): Toplam 48 maddeden ve psikopatolojiyi sorgulayan alt testlerden oluşmaktadır. Bu alt testler dikkat eksikliği, hiperaktivite, KOKGB bozukluğu ve anksiyete bozukluğu belirtilerini sorgulamaktadır. CADÖ'nün Türkçe uyarlaması, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Dereboy ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.²⁰

Barkley Stimulan Yan Etki Değerlendirme Formu (BSYEF): Barkley tarafından geliştirilmiş olan bu ölçekte, stimulan tedavisiyle ilişkili olarak ortaya çıkan yan etkiler sıklık ve şiddetleri açısından sorgulanmaktadır. Ölçekte 17 belirti sorgulanmakta ve sorular anne-babalar tarafından 10'lu Likert ölçeği üzerinden (0=hiç yok, 9=hemen her zaman) yanıtlanmaktadır. Yedinin üzerindeki puanlar yan etkinin 'şiddetli' olduğunu göstermektedir.²¹

Klinik Global İzlenim Ölçeği: Her yaşta tüm psikiyatrik bozuklukların klinik araştırma amaçlı olarak gidişini değerlendirmek üzere geliştirilmiştir.²² Toplam yedi değerlikli bir ölçektir. Kişinin çalışmaya girdiği zamanki durumuna göre ne kadar değiştiği '1: çok fazla iyileşti, 2: oldukça iyileşti, 3: minimal iyileşme, 4: değişiklik yok, 5: minimal kötüleşme, 6: oldukça kötüleşti, 7: çok fazla kötüleşti' şeklinde 1-7 puan arasında değerlendirilir.

NPY, leptin ve grelin düzeylerinin değerlendirilmesi

NPY, leptin ve grelin ölçümü için 5'er cc venöz kan örneği 8 saatlik açlık sonrası sabah saat 08:00-09:00 arasında EDTA'lı tüplere alındı. Alınan örnekler oda sıcaklığında 10 dakika 3000 devirde santrifüj edilerek plazmaları ayrıldıktan sonra analiz edilinceye kadar -80°C'de saklandı. Plazma leptin, grelin ve NPY düzeylerinin ölçü-

ölçümü için Human Leptin Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) kit Sunredbio, Human Ghrelin ELISA kit Sunredbio ve Human Norozeptit Y ELISA kit Sunredbio kullanıldı.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi

Veriler IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Özet istatistikler birim sayısı (s), yüzde (%), ortalama ve standart sapma (Ort.±SS) değerleri olarak verildi. Sayısal değişkenlerin normalliğine Shapiro-Wilk normallik test ve Q-Q grafikleri ile karar verildi. Gruplar ve tekrarlanan ölçümlerin karşılaştırılması için genel doğrusal modeller kullanıldı. Karşılaştırmalar cinsiyete ve BKİ'ne göre düzeltildi. Değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testinin exact yöntemi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya katılan DEHB olgularının yaş ortalaması 9.96 ± 1.86 , sağlıklı kontrollerin 10.14 ± 1.85 olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p = 0.083$). DEHB'li çocuk ve ergenler (s=30, 10 kız, 20 erkek) ile kontrol (s=21, 7 kız, 14 erkek) gruplarını oluşturan çocuk ve ergenler; cinsiyet, anne-baba birlikteliği, annenin iş durumu, annenin ve babanın eğitim düzeyleri açısından karşılaştırıldıklarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). DEHB olgularının %66.6'sine DEHB-bileşik tip (s=20), %33.3'üne DEHB-dikkat eksikliği baskın tip (s=10) tanısı

kondu. DEHB grubu eşlik eden psikiyatrik bozukluklar açısından değerlendirildiğinde, 13'ünde KOKGB, beşinde DB vardı. Olgu ve kontrol gruplarını oluşturan çocuk ve ergenlerin boy ve kiloları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla, $p = 0.073$, $p = 0.071$). DEHB tedavisi öncesi ve sonrası kiloları değerlendirildiğinde tedavi öncesi ve sonrası kilolarda anlamlı bir değişikliğin olmadığı, ancak ortalama kilonun azaldığı ve hastalarda kilo artışının gözlenmediği görüldü (Tedavi öncesi 33.32 ± 4.32 kg, sonrası 32.81 ± 4.73 , $p = 0.156$).

DEHB olgularının iki aylık tedavi süresi boyunca OROS-MPH ortalama etkin dozu 0.97 ± 0.12 mg/kg/gün olarak bulundu. DEHB olgularında iki aylık OROS-MPH tedavisi sonunda en sık gözlenen yan etkilerin kilo kaybı (%86.5), uykuya dalma zorluğu (%71.2) olduğu saptandı. Bununla birlikte bu yan etkilerin hiçbir hastada tedaviyi sonlandırmayı veya değiştirmeyi gerektirecek şiddette olmadığı gözlemlendi.

Sağlıklı kontroller ile DEHB grubu tedavi öncesi plazma NPY, leptin ve grelin ölçümleri karşılaştırıldığında, NPY hariç tüm parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 1). NPY düzeyinin DEHB grubunda düşük olduğu ($p = 0.044$) ve cinsiyetten etkilendiği, erkeklerde kızlara göre daha yüksek olduğu saptandı ($p = 0.033$). Sağlıklı kontroller ile DEHB'li olguların tedavi sonrası plazma leptin, grelin ve NPY ölçümleri karşılaştırıldığında, leptin düzeyinin BKİ'den etkilendiği, BKİ'nin etkisi kontrol edilerek değerlendirildiğinde leptin düzeyinin düşük olduğu, NPY düzeylerinin sağlıklı gruptan farklılık göstermediği bulundu (Tablo 2).

Tablo 1. Tedavi öncesi DEHB ve kontrol gruplarının leptin, grelin ve NPY düzeylerinin karşılaştırılması

Başlangıç ölçümleri	DEHB grubu (s=30) Ort.±SS	Kontrol (s=21) Ort.±SS	p
Leptin (ng/ml)	13.14±6.70	12.27±5.75	0.726
Grelın (ng/ml)	1812.34±1217.11	1773.29±865.03	0.853
NPY (ng/ml)**	1063.61±347.33	1189.69±153.54	0.044

Cinsiyet ve BKİ'ye göre düzeltildi; ** NPY cinsiyetten etkilenmektedir, erkek>kız, $p = 0.033$

DEHB'li hastaların tedavi öncesi ve sonrası hormon değerleri incelendiğinde, NPY değerlerinin tedavi öncesine göre tedavi sonrası değerlerinin yüksek olduğu ($p = 0.043$), diğer hormon değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı, bununla birlikte p değeri de

dikkate alındığında tedavi öncesine göre tedavi sonrasında düşme eğiliminde olduğu gözlemlendi (Tablo 3).

DEHB'li hastaların tedavi sonrası leptin ve grelin hormon değerleri arasında pozitif bir korelasyon

Tablo 2. Tedavi sonrası DEHB ve kontrol gruplarının leptin, grelin ve NPY düzeylerinin karşılaştırılması

	DEHB grubu (s=17) Ort.±SS	Kontrol (s=21) Ort.±SS	p
Leptin (ng/ml)	11.37±10.22	12.27±5.75	0.033
Grelın (ng/ml)	1682.56±1135.23	1773.29±865.03	0.632
NPY (ng/ml)**	1167.89±173.32	1189.69±153.54	0.091

Cinsiyet ve BKİ'ye göre düzeltildi; ** Leptin BKİ'den etkilenmektedir

Tablo 3. DEHB grubu tedavi öncesi ve sonrası leptin, grelin ve NPY düzeylerinin karşılaştırılması

DEHB grubu	Tedavi öncesi (s=17) Ort.±SS	Tedavi sonrası (s=17) Ort.±SS	p
Leptin (ng/ml)	13.04±8.82	11.37±10.22	0.052
Grelın (ng/ml)	1883.35±1032.32	1682.56±1135.23	0.054
NPY (ng/ml)**	1021.72±437.48	1167.89±173.32	0.043

Cinsiyet ve tedavi öncesi-sonrası BKİ farkına göre düzeltildi; * Leptin BKİ değişikliklerinden etkilenmektedir.

Tablo 4. DEHB grubu tedavi sonrası hormon değerlerinin korelasyonu

	TS-Leptin		TS-Grelın		TS-NPY	
	r	p	r	p	r	p
TS-Leptin	-	-	0.902	<0.001	0.276	0.176
TS-Grelın	0.902	<0.001	-	-	0.311	0.140
TS-NPY	0.276	0.176	0.311	0.140	-	-

saptandı (Tablo 4). Ayrıca tedavi öncesi hormon düzeyleri ile DEHB şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

TARTIŞMA

Stimulan tedavisi sonrası iştahın baskılanması klinik uygulamada sık görülmektedir.²³ İştah leptin, grelin, NPY gibi birçok hormon tarafından düzenlenmektedir. OROS-MPH tedavisine bağlı yan etkilerin araştırıldığı bir çalışmada en yüksek oranda bildirilen yan etkiler, uykuya dalmakta güçlük ve iştahsızlık olarak bildirilmiştir.²⁴ Plasebo kontrollü bir çalışmada ise, OROS-MPH'ın farklı dozlarda kullanımları sonucu bildirilen yan etkiler karşılaştırılmış, en çok bildirilen yan etkiler sırasıyla uykuya dalmakta güçlük ve iştahsızlık olarak bulunmuştur.²⁵ Çalışmamıza katılan DEHB'li hastalar ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldıklarında boy, kilo ve BKİ parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Boy, kilo ve BKİ değerleri aç-

sından gruplar arasında farklılık olmaması iştah ve beslenmenin düzenlenmesinde rol oynayan nöropeptitlerin düzeyleri karşılaştırılırken, bulgularımızın daha güvenilir yorumlanması açısından önemlidir. Çalışmaya alınan tüm olguların iki aylık sürede ortalama 0.97±0.12 mg/kg/gün dozunda OROS-MPH'yi iyi tolere ettikleri gözlenmiştir. Tedavi süresince gözlenen yan etkiler incelendiğinde, en sık kilo kaybı (%86.5) ve uykuya dalma zorluğu (%71.2) yan etkilerinin olduğu bildirilmiştir. MPH kullananların yarısı %52.9'u (s=9) iştah azalması bildirmiştir.

NPY ve DEHB

NPY, greline benzer şekilde iştah merkezini uyaran iştah açıcı bir hormondur.²⁶ NPY'nin iştah merkezini uyarak hiperfajiyi ortaya çıkardığı ve uyarılan iştah merkezinin sadece yemeğe değil, DEHB'de sık karşılaşılan madde kötüye kullanımına neden olacak maddelere olan iştahı da artırdığı bildirilmiştir.²⁷ Lesch ve arkadaşlarının

DEHB'li çocukların genomunda yaptıkları bir çalışmada, 7p15.2-15.3 duplikasyonunda NPY gen yüksekliği saptamışlar ve beyinde artmış NPY miktarının DEHB gelişimine neden olabileceğini belirtmişlerdir.²⁸ Türkiye'de bu konuda yapılan tek çalışmada DEHB, obezite ve NPY arasındaki ilişkiler araştırılmış, gruplar arasında NPY değerleri açısından fark saptanmamıştır.²⁹ Bizim çalışmamızda DEHB grubu plazma NPY düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesi, yöntem farklılıklarının yanı sıra, DEHB alt tiplerinin dağılımlarındaki değişikliklerden de kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca DEHB etiyojisi açısından bakıldığında, NPY değerlerindeki bu değişikliklerin coğrafyalardaki genetik havuz farklılıklardan kaynaklanabileceğini akla getirmektedir.

Çalışmamız, bildiğimiz kadarıyla OROS-MPH, NPY ve iştah arasındaki ilişkiyi inceleyen literatürdeki ilk çalışmadır. Çalışmamızın sonuçlarına göre, DEHB grubunda MPH tedavisi sonrası NPY düzeylerinde bir artışın olduğu, sağlıklı kontroller ile arasındaki farkın tedavi sonrasında kaybolduğu gözlenmiştir. Bu noktada NPY düzeylerinin MPH tedavisi ile arttığı, NPY değerlerinin cinsiyetten etkilendiği, erkeklerde değerinin kızlara göre yüksek olduğu da dikkate alındığında, bu sonuçların DEHB kliniğinin kız ve erkek cinsiyette farklılık göstermesinin bir nedeni olabileceği ve tedavi ile sağlıklı kontroller ile oluşan farkın normale dönebileceği şeklinde yorumlanabilir. Ayrıca strese yanıtı düzenlediği ve esnekliği artırdığı bildirilen, stres anında adrenal medulladan ve sempatik sistemden salındığı bilinen NPY³⁰ düzeyinin MPH tedavisi ile artması iştah ile ilişkilendirilmekten çok, metilfenidatın strese olan esnekliği artırdığı şeklinde yorumlanabilir. Sonuç olarak, NPY'nin DEHB etiyojisinde yerini değerlendirecek, iştahın yanı sıra cinsiyetin klinik üzerine etkisini ve stres esnekliğini ayırt edecek geniş kapsamlı çalışmalara gerek vardır.

Leptin, grelin ve DEHB

DEHB'li bireylerde gözlenen anormal yeme alışkanlıklarına birçok çalışmada değinilmiştir. Bir çalışmada DEHB'li bireylerde aşırı kilolu ve obez olma oranının yüksek olması nedeniyle leptin ile DEHB arasındaki ilişki araştırılmış, saptanan düşük leptinin bilişsel işlevlerde düşüş gösteren ve toplumsal zorluk yaşayan DEHB'li bireylerde önemli bir rol oynadığı, bu özelliği gösteren DEHB'li bireylerde biyomarker olarak kullanılabileceği bildirilmiştir.³¹ DEHB ile aşırı yeme ve obezite arasındaki ilişkiyi araştıran bir

çalışmada, ilaç kullanmayan DEHB'li çocuklarda leptin düzeylerinin kontrollere göre yüksek olduğu, ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur.³² MPH tedavisinde gözlenen iştah baskılanması ile leptin arasında ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, tedavi öncesi DEHB grubunda kontrol grubuna göre leptin düzeylerinin yüksek olduğu, ancak istatistiksel bir farklılık olmadığı bildirilmiştir.¹⁵ Aynı çalışmada MPH tedavisi öncesi ve sonrası DEHB hastalarının leptin düzeyleri arasında fark saptanmamıştır. Bununla birlikte, bu çalışmalardan farklı olarak DEHB'li erkek çocuklarının değerlendirildiği bir çalışmada, DEHB'li grupta tedavi sonrası leptin düzeyi tedavi öncesine göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur.¹⁷ Ayrıca aynı çalışmada DEHB grubu iştahsızlık yakınmasına göre iki gruba ayrılmış, iştahsızlık yakınması olan DEHB'li hastalarda tedavi öncesi leptin düzeyi sonrasındaki düzeye göre anlamlı olarak yüksek saptanırken, iştahsızlık yakınması olmayan DEHB'lilerde tedavi öncesi leptin düzeyi sonrasına göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Bizim çalışmamızda, DEHB'li çocuklarda tedavi öncesi leptin düzeyleri ile sağlıklı kontrol grubu leptin düzeyleri arasında fark bulunmadı. Çalışmamızda tedavi sonrası leptin değerleri ile kontrol grubunun değerleri BKİ kontrol edilerek karşılaştırıldığında, leptin değerleri tedavi sonrası DEHB grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük saptandı. Ayrıca tedavi öncesi ve sonrası leptin düzeyleri karşılaştırıldığında, tedavi sonrası leptin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi.

Grelinin beyinde dopaminerjik yolları etkileyerek DEHB'nin dikkatsizlik ve hiperaktivite belirtileri ile ilişkisinin olabileceği ve MPH ile ilişkili iştah azlığı ve kilo kaybının altında yatan nörobiyolojik düzenekle ilişkilendirilmesine rağmen,^{16,33} grelin ve DEHB ilişkisi hakkında az sayıda çalışma vardır. Bir çalışmada 6-12 yaşları arasındaki 33 erkek çocukta tedavi öncesi ve iki aylık tedavi sonrası grelin düzeyleri ölçülmüş, tedavi öncesi ve sonrası grelin düzeyleri arasında fark olmadığı belirtilmiştir.¹⁸ Diğer bir çalışmada MPH tedavisi öncesi DEHB grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında grelin düzeyleri arasında fark olmadığı, iki aylık MPH tedavi sonrasında grelin düzeylerinin arttığı saptanmıştır.¹⁶ Bununla birlikte diğer çalışmalardan farklı olarak, bir çalışmada tedavi öncesi DEHB grubunda kontrol grubuna göre grelin düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğu da bildirilmiştir.¹⁷ Aynı çalışmada üç aylık MPH tedavisi sonrası grelin düzeyinin tedavi öncesine göre anlamlı oranda düştüğü bulunmuştur. Bizim çalışmamız-

da yeni tanı konan DEHB'li hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında grelin düzeylerinde farklılık olmadığı bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası DEHB grubunda grelin düzeylerinde farklılık gözlenmedi. Yine de, hem tedavi öncesi, hem de tedavi sonrası gruplarda leptin ve grelin düzeyleri arasında pozitif korelasyon olması, tedavi sonrası her iki hormon düzeyinin de düşüş eğilimi göstermesi, leptinin grelin salınımını arttırdığı literatür bilgisini destekler nitelikteydi.¹² Ayrıca tedavi öncesi ve sonrası leptin ve grelin düzeylerinin anlamlı olmamakla birlikte, tedavi öncesi kontrollerden yüksekken tedavi sonrası düşük olması, leptin ve grelin düzeylerinin tedavi ile düşme eğiliminde olduğu şeklinde yorumlanabilir. Bununla birlikte her ne kadar tedavi öncesi ve sonrası arasında belirgin bir kilo farkı olmasa da, kilo artışının da olmaması, yağ dokusundan bir kaybın olmuş olabileceğini akla getirmekte olup; yağ dokusu kaybının leptin ve grelin düzeylerindeki gözlenen değişikliğin bir başka nedeninin

olabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak her ne kadar leptin ve grelin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da tedavi öncesi-sonrası değerler arasında farklılıkların bulunması, tedavi süresi uzadığında bu değişikliklerin daha anlamlı olup olmayacağı sorusunu da akla getirmektedir. Bu konuda, alt grup prezantasyonlarının artırılıp farklılıkların değerlendirildiği, BKİ değerlerinden çok beden yağ dokusundaki farklılıkların değerlendirildiği, pubertenin etkisinin ortadan kaldırıldığı ve en önemlisi tedavi süresinin artırıldığı geniş örneklemli çalışmalara gerek vardır.

Sınırlılıklar: Çalışmamızın iki ay gibi kısa bir süre ile sınırlı olması, tedavi öncesi sonrası değerlendirmelerde hasta sayısının az olması, yaşa göre beklenen kilo artışının değerlendirilememiş olması, yağ dokusu kaybının da değerlendirilebileceği TANİTA gibi ölçüm aletlerinin kullanılmamış olması gibi sınırlılıkları vardır.

Yazarların katkıları: E.D.: Çalışmanın planlanması, literatür tarama, hastaların değerlendirilmesi, istatistik, makale yazımı; Z.L.S.: Çalışmanın planlanması, literatür tarama, verilerin toplanması; A.I.: Verilerin toplanması; S.Ö.: Verilerin toplanması; E.K.: Biyokimyasal verilerin değerlendirilmesi.

KAYNAKLAR

1. Pliszka S, 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(Suppl.7):894-921.
2. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta regression analysis. *Am J Psychiatry* 2007; 164(Suppl.6):942-948.
3. Aktepe E. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısı konan çocuk ve ergenlerde eş tanımlar ve sosyodemografik özellikler. *Yeni Symposium* 2011; 4:9.
4. Sonuga-Barke EJ, Brandeis D, Cortese S, Daley D, Ferrin M, Holtmann M, et al. Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *Am J Psychiatry* 2013; 170(Suppl.3):275-289.
5. McGough JJ, McBurnett K, Bukstein O, Wilens TE, Greenhill L, Lerner M, et al. Once-daily OROS® methylphenidate is safe and well tolerated in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16(Suppl.3):351-356.
6. Jensen P. Longer term effects of stimulant treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Attent Disord* 2002; 6(Suppl.1):45-56.
7. Michael NJ, Simonds SE, van Den Top M, Cowley MA, Spanswick, D. Mitochondrial uncoupling in the melanocortin system differentially regulates NPY and POMC neurons to promote weight-loss. *Molecular Metabolism* 2017; 6(Suppl.10):1103-1112.
8. Swart I, Jahng J, Overton J, Houtp T. Hypothalamic NPY, AGRP, and POMC mRNA responses to leptin and refeeding in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 283(Suppl.5):1020-1026.
9. MacDougald OA, Burant CF. The rapidly expanding family of adipokines. *Cell metabolism* 2007; 6(Suppl.3):159-161.
10. Iwaniec U, Shearon C, Heaney R, Cullen D, Yee J. Leptin increases the number of mineralized bone nodules in vitro. *J Bone Miner Res* 1998; 13:2-12.
11. Schwartz MW, Seeley RJ, Woods SC, Weigle DS, Campfield LA, Burn P, et al. Leptin increases hypothalamic pro-opiomelanocortin mRNA expression in the rostral arcuate nucleus. *Diabetes* 1997; 46(Suppl.12):2119-2123.
12. Sato T, Nakamura Y, Shiimura Y, Ohgusu H, Kangawa K, Kojima M. Structure, regulation and function of ghrelin. *J Biochem* 2011; 151(Suppl.2):119-128.

13. Tanaka M, Hayashida Y, Iguchi T, Nakao N, Nakai N, Nakashima K. Organization of the mouse ghrelin gene and promoter: occurrence of a short noncoding first exon. *Endocrinology* 2001; 142(Suppl.8):3697-3700.
14. Small CJ, Bloom SR. Gut hormones and the control of appetite. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15(Suppl.6):259-263.
15. Iseri E, Kilic B, Senol S, Karabacak N. Effects of methylphenidate on leptin and appetite in children with attention-deficit hyperactivity disorder: An open label trial. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2007; 29(Suppl.1):47-52.
16. Sahin S, Yuce M, Alacam H, Karabekiroglu K, Say GN, Salis O. Effect of methylphenidate treatment on appetite and levels of leptin, ghrelin, adiponectin, and brain-derived neurotrophic factor in children and adolescents with attention deficit and hyperactivity disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2014; 18(Suppl.4):280-287.
17. Gurbuz F, Gurbuz BB, Celik GG, Yildirim V, Ucakturk SA, Seydaoglu G, et al. Effects of methylphenidate on appetite and growth in children diagnosed with attention deficit and hyperactivity disorder. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 29(Suppl.1):85-92.
18. Yalcin O, Iseri E, Bukan N, Ercin U. Effects of long acting methylphenidate on ghrelin levels in male children with attention deficit hyperactivity disorder: an open label trial. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2014; 24(Suppl.2):146-57.
19. Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, Kültür EÇ, Akdemir D, Taner Y. Reliability and validity of schedule for affective disorders and schizophrenia for school age children-present and lifetime version-Turkish version (K-SADS-PL-T). *Turk J Child Adolesc Ment Health* 2004; 11(Suppl.3):109-116.
20. Dereboy Ç, Şenol S, Şener Ş, Dereboy F. Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği uyarlama çalışması. X. Ulusal Psikoloji Kongresi, Ankara, 1998.
21. Barkley RA, McMurray MB, Edelbrock CS, Robbins K. Side effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systemic, placebo-controlled evaluation. *Pediatrics* 1990; 86(Suppl.2):184-192.
22. Guy W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services Publication (ADM), 1976, p.218-222.
23. Demirci EO, Uytun MC, Durmus R, Oztop DB. A comparison between life quality and weight-height measurements of patients, under stimulant and non-stimulant treatment due to attention-deficit and hyperactivity disorder, and healthy population. S Banerjee (Ed.), *Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents*, InTech, 2013.
24. Lee J, Grizenko N, Bhat V, Sengupta S, Polotskaia A, Joobar R. Relation between therapeutic response and side effects induced by methylphenidate as observed by parents and teachers of children with ADHD. *BMC Psychiatry* 2011; 11(Suppl.1):70.
25. Stein MA, Sarampote CS, Waldman ID, Robb AS, Conlon C, Pearl PL, et al. A dose-response study of OROS methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2003; 112(Suppl.5):e404-e.
26. Anderberg RH, Hansson C, Fenander M, Richard JE, Dickson SL, Nissbrandt H, et al. The stomach-derived hormone ghrelin increases impulsive behavior. *Neuropsychopharmacology* 2016; 41(Suppl.5):1199-1209.
27. Cortese S, Konofal E, Lecendreux M. Alertness and feeding behaviors in ADHD: Does the hypocretin/orexin system play a role? *Med Hypotheses* 2008; 71(Suppl.5):770-775.
28. Lesch KP, Selch S, Renner T, Jacob C, Nguyen T, Hahn T, et al. Genome-wide copy number variation analysis in attention-deficit/hyperactivity disorder: association with neuropeptide Y gene dosage in an extended pedigree. *Molecular Psychiatry* 2011; 16(Suppl.5):491-503.
29. Çetin F, Coşkun A, İşeri E, Miral S, Motovallı N, et al. *Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı*. Ankara: Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derneği Yayınları, 2008, 293-311.
30. Gülsün M, Tamam L, Özçelik F. Nöropeptid Y ve stres ilişkisi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2012; 4(Suppl.1):14-36.
31. Reda MM, El-Hadidy E. Serum leptin in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Middle East Current Psychiatry* 2011; 18(Suppl.1):1-5.
32. Özcan Ö, Arslan M, Güngör S, Yüksel T, Selimoğlu MA. Plasma leptin, adiponectin, neuropeptide Y levels in drug naive children with ADHD. *Journal of Attention Disorders* 2015;1-5 (1087054715587095).
33. Ghanizadeh A. Can body weight reduction in obese children improve attention deficit hyperactivity disorder symptoms in the short term? *Clinical and research implications*. *Int J Endocrinol Metab* 2011; 9(Suppl.1):278-279.