

**Araştırma / Original article****Anemisi olmayan yetişkin DEHB’de serum ferritin düzeyinin bozukluğun alt tipleri ve belirti şiddetiyle ilişkisi****Münevver TÜNEL<sup>1</sup>****ÖZ**

**Amaç:** Anemisi olmayan, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tanısı konmuş yetişkin hastaların serum ferritin düzeylerini eşleştirilmiş kontrol grubu ile karşılaştırmak, serum ferritin düzeylerinin DEHB belirtilerinin şiddeti ve DEHB alt tipleri ile ilişkisini değerlendirmek. **Yöntem:** DSM-5 ölçütlerine göre DEHB tanısı konan, anemik olmayan ve bilişsel olarak normal olan 91 yetişkin hasta (Grup 1: DHEB bileşik tip 31; Grup 2: Dikkat eksikliği alt tipi 30; Grup 3: Hiperaktivite-dürtüsellik alt tipi 30 hasta) ve 51 sağlıklı kontrol grubu (Grup 4) üzerinde ileriye dönük bir çalışma yapıldı. Wender-Utah Derecelendirme Ölçeği ve Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Değerlendirme Ölçeği kullanıldı. Serum ferritin düzeyi belirlendi. **Bulgular:** Hasta grubunun ferritin düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde düşük saptandı. DEHB bileşik tip (ort. ferritin: 23 ng/ml), dikkat eksikliği alt tipi (ort. ferritin: 37 ng/ml), hiperaktivite ve dürtüsellik alt tipinde (ort. ferritin: 46ng/ml) ferritin düzeyi, kontrol grubuna (ort. ferritin: 65 ng/ml) göre düşüktü. Serum ferritin düzeyi DEHB’nin klinik alt tipleri arasında anlamlı bir fark göstermedi, bozukluğun şiddetiyle korele değildi. **Sonuç:** Bulgularımız DEHB ve alt tanılı yetişkinlerde serum ferritin düşüklüğünü destekler niteliktedir. Anemi olmaksızın düşük ferritin düzeyleri, bozukluğun patofizyolojisinde rol oynayabilir. Ferritin bu bozukluğun genel değerlendirilmesine alınabilir. (Anadolu Psikiyatri Derg 2020; 21(3):327-334)

**Anahtar sözcükler:** Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, yetişkin, ferritin

**The relationship between serum ferritine levels and subtypes and the severity of symptoms on non-anemic adult ADHD****ABSTRACT**

**Objective:** To compare serum ferritin levels in non anemic adult patients who were diagnosed as attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) with a matched healthy control group, and to evaluate the relationship between serum ferritin levels and the severity of ADHD symptoms and ADHD subtypes. **Methods:** A prospective study was performed on 91 adult non-anemic and cognitively normal ADHD patients (according to the DSM-5 criteria) and 51 healthy controls. They were divided into three subgroups according to the clinical interview and the results of the scale; Group 1, 31 patients with compound type; Group 2, 30 patients with attention deficit subtype; Group 3, 30 patients with impulsivity-hyperactivity subtype. Wender-Utah Rating Scale and Adult Attention Deficit Hyperactivity Assessment Scale were used. Serum ferritin levels were determined. **Results:** The ferritin levels of the patient groups were found to be significantly lower than the control group. Mean ferritin level was 23 ng/ml in ADHD compound type, 37 ng/ml in attention deficit subtype, 46 ng/ml in hyperactivity and impulsivity subtype, and 65 ng/ml in the control group. Ferritin level was not different between Group 1, Group 2, and Group 3 while the ferritin level of the patients in Group 4 (control group) was significantly higher than the other groups. **Conclusion:** Our findings revealed the low ferritin levels in ADHD patients. Low ferritin levels without anemia may play a role in the pathophysiology of the disorder. Testing for the ferritin levels may be considered during the general evaluation of this disorder. (Anatolian Journal of Psychiatry 2020; 21(3):327-334)

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Adana

**Yazışma adresi / Correspondence address:**

Uzm. Dr. Münevver TÜNEL, Belediye Evleri Mah. Dr. Sadık Ahmet Bulvarı, 34. Sok. No:42/A Çukurova /Adana

**E-mail:** munevvertunel@gmail.com

**Geliş tarihi:** 25.09.2019, **Kabul tarihi:** 29.11.2019, **doi:** 10.5455/apd.66373

**Keywords:** attention deficit hyperactivity disorder, adult, ferritin

## GİRİŞ

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) dikkatsizlik, dürtüsellik ve aşırı hareketlilikle kendini gösteren nörogelişimsel bir bozukluktur. Dünya çapında yaygınlığı çocuklarda %5-12 ve yetişkinlerde %4.4 kadardır. Erkeklerde iki kat fazla görülmektedir.<sup>1</sup> Erken çocukluk döneminde başlayan bu bozukluk büyük oranda ergenlik ve erişkinlik döneminde de sürmekte ve tedavi edilmezse toplumsal, mesleki ve duygusal işlevsellik alanlarında önemli derecede bozulmaya neden olmaktadır.<sup>2</sup> DEHB’nin etiolojisi hala net olarak bilinmemektedir. Patofizyolojisinde prenatal ve perinatal risk etkenleri, genetik etkenler ve nörobiyolojik değişikliklerin rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>3</sup>

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, DEHB’de serum ve beyin demirinin azaldığının gösterilmesi,<sup>4,5</sup> anormal dopaminerjik sistemle birlikte, DEHB’de demir eksikliği olabileceğini düşündürmektedir.<sup>6</sup> Erken beyin gelişimi için önemli olan demir, miyelizasyon ve nörotransmitter işlevleri için gereklidir.<sup>7</sup> DEHB’de demir dengesinin bozuk olabileceği çeşitli kanıtlara dayanmaktadır. İlk olarak demir, DEHB’nin patofizyolojisinde önemli yeri olan dopaminerjik aktivitenin düzenlenmesinde yer alan tirozin hidroksilazın kofaktörüdür.<sup>8</sup> İkincisi, demir eksikliğinde dopamin reseptör ve taşıyıcı yoğunluğunun azaldığı gösterilmiş<sup>9</sup> ve dopamin taşıyıcı genindeki değişiklikler DEHB için genetik kırılganlıkla ilişkilendirilmiştir.<sup>10</sup> Üçüncü olarak, demir eksikliği DEHB’nin patofizyolojisinde önemli yeri olan bazal ganglionlarda işlev bozukluğuna yol açmaktadır.<sup>11,12</sup> Son olarak, belirgin dikkat eksikliği ve hiperaktivite içeren, bilişsel ve davranışsal sorunları olan çocuklarda, demir eksikliği bildirilmiştir.<sup>13</sup>

DEHB ile ilgili çalışmalarda, demir eksikliğini belirleyebilmek amacıyla, çoğunlukla periferik demir durum belirteci olan serum ferritin düzeyi kullanılmaktadır.<sup>5</sup> Sağlıklı kişilerde demirin çoğu ferritin olarak depolanmakta, uzun süreli negatif demir dengesi oluştuğunda eritrosit yapımının etkilenmesinden önce, merkezi sinir sistemindeki demir azalmaktadır.<sup>14,15</sup> Demir eksikliği anemisi en ciddi demir eksikliği şeklidir ve düşük serum ferritine sahip olmasının yanı sıra, hemoglobin düzeyinin 12 g/dl’nin altında olmasıyla karakterize edilir.<sup>14</sup> Çocukluk çağındaki çalışmalarda, anemi olmaksızın düşük ferritin düzeylerinin, merkezi sinir sisteminin gelişimini

olumsuz etkilediği, bilişsel ve nörolojik bozukluklara yol açtığı bildirilmiştir.<sup>16</sup>

Bugüne kadar DEHB’li çocuklarda, serum ferritin düzeylerini değerlendiren birçok çalışma yapılmış, ancak sonuçlar arasında tutarsızlık bildirilmiştir.<sup>5</sup> Çalışmaların bir kısmında, ferritin düzeyinin klinik şiddetle ilişkisine de bakılmış ve bu konuda da çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Güncel ve sayıca fazla olan bir olgu kontrol çalışmasında, DEHB ve kontrol grubu arasında serum ferritin düzeyleri açısından anlamlı bir ilişki bulunmazken, yakın zamanda yapılan diğer bir çalışmada, kontrollere göre DEHB’de düşük serum ferritin düzeyleri saptanmış ve iki çalışmanın sonuçlarında da ferritin düzeyi ile klinik şiddet arasında korelasyon saptanmamıştır.<sup>17,18</sup>

Konofal ve arkadaşları, anemisi olmayan DEHB olgularını kontrol grubuyla karşılaştırmış, ferritin ve klinik şiddet arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu, anemi olmaksızın düşük ferritin düzeyinin DEHB’de özgül ve birincil bir anormallik olabileceğini ileri sürmüştür.<sup>19</sup>

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, giderek artan şekilde DEHB alt tiplerinin de fenomolojik, etiolojik ve tedaviye yanıt açısından karşılaştırması yapılmaya başlanmıştır.<sup>20,21</sup> Bu özellikler açısından, alan yazında, serum ferritin düzeylerinin DEHB alt tipleri ile karşılaştırılmasının yapıldığı çok az sayıda çalışma vardır.<sup>17,22,23</sup> Bunun yanında, DEHB’deki demir eksikliği konusundaki çalışmaların çoğu okul çağındaki çocuklarla yapılmıştır.<sup>17</sup>

Düşük ferritin düzeylerinin, DEHB’de birincil ve özgül bir anormallik olabileceği hipotezinden yola çıkarak, yetişkin DEHB olgularında anemi olmaksızın, serum ferritin düzeylerini kontrol grubuyla karşılaştırmayı, anemik olmayan DEHB olgularında serum ferritin düzeylerinin, alt tiplerle ve belirti şiddetiyle ilişkisini araştırmayı planladık.

## YÖNTEM

Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Hastanesi Psikiyatri Polikliniği’nde yapıldı. DEHB ve alt tanıli yetişkinlerde serum ferritin düzeyini kontrol grubuyla karşılaştırmak, alt tipleri de kendi arasında karşılaştırmayı planladığımız için, güç analizine göre her alt tipten en az 30’ar hasta kaydedinceye kadar çalışmanın sürdürülmesi planlandı. Ocak 2018’de başlayan çalışma Şubat 2019’da tamamlandı.

Çalışmaya alınma ölçütleri gönüllü, okur-yazar ve 17-64 yaşları arasında olması, bilinen bir ruhsal bozukluğu veya entelektüel yeti yitimi olmaması, bilişsel işlevleri bozabilecek organik ve/veya nörolojik hastalığı olmaması, sürekli kullandığı hiçbir ilaç olmaması, demir eksikliği anemisi olmaması; kontrol grubunda sağlıklı olması şeklinde belirlendi. Demir eksikliği anemisini dışlamak için hasta ve kontrol grubunda hemoglobin >12 g/dL olması ölçütü alındı.<sup>24</sup> Görüşmeler ortalama üç oturumda, aynı psikiyatrist tarafından gerçekleştirildi.

Hastalar ve kontrol grubunun tıbbi kayıtları incelendi, bilinen organik hastalığı olanlar (enfeksiyöz, romatolojik ve diğer kronik hastalıklar) ve psikiyatrik bozukluğu olan kişiler çalışmaya alınmadı. Akut durumların dışlanması, tıbbi kayıtların yanında, katılımcıların ifadelerine ve semptomatik durumlarına göre yapıldı.

Örneklem grubunu polikliniğimize yoğunlaşmama, dikkatsizlik, çabuk öfkelenme, unutkanlık, anksiyete ve depresif belirtilerle başvuran hastalar oluşturdu. Bu hastalara Wender-Utah Derecelendirme Ölçeği (WUDÖ) uygulandı ve WUDÖ'den 36 ve üzerinde puan alan katılımcılarda DEHB tanısı araştırıldı. Hastalar ve kontroller aynı psikiyatrist tarafından, klinik görüşme ile değerlendirildi, DEHB tanısı DSM-5 ölçütlerine göre kondu. Bozukluğun klinik şiddeti, Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Değerlendirme Ölçeği (E-DEHDÖ) puanlarına göre belirlendi. DEHB tanısı ölçütlerini karşılayan karşılayan, ancak psikiyatrik eş tanısı olanlar çalışmaya alınmadı. Çocuk psikiyatrisinden devredilen, DEHB tanısı öyküsü olan, ancak son altı ay içinde psikostimülan tedavi alan hastalar çalışmaya alınmadı. On yedi yaş ve üstünde olup öğrenimlerini sürdüren, tedavi başlanması planlanan hastalara, serum hemoglobin ve ferritin düzeylerine bakıldıktan sonra psikostimülan tedavileri başlandı. Çalışma boyunca dışlama ölçütlerini karşılayan 104 DEHB olgusu vardı. DEHB bileşik alt tipi 39 kişi, dikkat eksikliği alt tipi 34 kişi, dürtüsellik-hiperaktivite alt tipi 31 kişiden oluştu. Katılımcılardan, laboratuvar teknisyeni tarafından antekubital venden, 10 saat açlık sonrası 10 cc venöz kan alındı ve alınan kan örneği bekletilmeden, hastanemiz merkez laboratuvarına gönderilerek, tam kan sayımı ve serum ferritin düzeyi çalışıldı.

Tam kan sayımları potasyum-EDTA kapsayan hemogram tüplerine alınan kanlardan çalışıldı. Ölçümler Abbot Cell-Dyn Ruby (Abbot Park IL 60064 USA) marka cihaz ve aynı marka ticari kitler kullanılarak kalorimetrik ve akış sitometrisi

(optik) yöntemleri ile yapıldı.

Serum ferritin analizleri için kan örnekleri jelli pro-koagulan kapsayan biyokimya tüplerine alındı, 20 dakika pıhtılaşması beklendikten sonra 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj (Hettic, Andreas Hettic. GmbH & Co.KG, Tuttlingen Germany) edilerek serumları elde edildi. Elde edilen serumlar bekletilmeden çalışmaya alındı. Serum ferritin düzeyleri Abbott Architect i2000 marka cihaz (Abbott Park IL 60064) ve bu cihazla uyumlu Abbott ticari kitleri kullanılarak Kemiluminesan Mikropartikül İmmuno Assay (CMIA) yöntemi ile ölçüldü.

DEHB olgularından 13 kişi (1erkek, 12 kadın) hemoglobin değerleri 12 g/dl den düşük olduğu için periferik anemi olarak değerlendirilip çalışma dışı bırakıldı (bileşik tip grubundan sekiz, dikkat eksikliği grubundan üç, hiperaktivite grubundan bir kişi).

Sonuç olarak, Grup 1: bileşik alt tipi 31 kişiden, Grup 2: dikkat eksikliği alt tipi 30 kişi, Grup 3: dürtüsellik-hiperaktivite alt tipi 30 kişiden oluştu.

Çalışma grubu ile yaş, cinsiyet ve sosyoekonomik durum açısından eşleştirilen, periferik anemisi olmayan 51 sağlıklı yetişkin, kontrol grubu olarak alındı ve Grup 4 olarak kaydedildi. Kontrol grubumuz, polikliniğimize danışma amacıyla başvuran, herhangi bir eksen I tanısı konmayanlar ve hastanemiz çalışanlarından oluşturuldu.

Çalışma Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı ve tüm katılımcılardan yazılı onamları alındı.

#### Değerlendirme araçları

**Sosyodemografik Veri Formu:** Katılımcıların sosyodemografik özelliklerini belirlemek için bu çalışmada kullanılmak üzere araştırmacı tarafından geliştirilen soru formudur.

**Wender-Utah Derecelendirme Ölçeği (WUDÖ):** Erişkinlerde çocukluk dönemindeki DEHB belirti ve bulgularının varlığını ve şiddetini ölçmek amacıyla 61 madde olarak geliştirilmiştir. Daha sonra DEHB hastalarını kontrol grubundan ayırabildiği belirlenen 25 maddeden oluşan haline kısaltılmıştır; beşli Likert tipi öz bildirim ölçeği olup ölçeğin maddeleri 0-4 puan arasında puanlanmaktadır. Ölçeğin Türkçeye uyarlaması yapılmış, geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiştir. Kesme puanı 36 olarak belirlenmiştir.<sup>25</sup>

**Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Değerlendirme Ölçeği (E-DEHDÖ):** Erişkin DEB/DEHB Tanı ve Değerlendirme Ölçeği Turgay

tarafından geliştirilmiş, beşli Likert tipi derecelendirme ölçeğidir ve üç alt bölümden oluşmuştur. Birinci bölüm, DSM-IV tanı ölçütlerine göre geliştirilmiş olan ve dikkat eksikliği değerlendirilen dokuz sorudan oluşmuştur. İkinci bölüm, DSM-IV tanı ölçütlerine dayalı olarak geliştirilmiş olup hareketliliği ve dürtüselliliği değerlendiren dokuz sorudan oluşmuştur. Üçüncü bölüm ise, DEHB ile ilişkili olabilecek özelliklerin ve bazı duygusal ve davranışsal belirtilerin sorgulandığı 30 maddeden oluşmuştur. Tanı için birinci ve ikinci bölümdeki dokuz maddeden en az altısının 2 veya 3 olarak puanlanması gerekmektedir. Üçüncü bölüm toplam puanı da DEB/DEHB ile ilişkili özellikler puanı olarak belirtilmektedir. Bu ölçeğin erişkinlerde DEHB’nin genel toplumda ve farklı klinik durumlarda ayırt edilmesinde yararlı olduğu, geçerlilik, güvenilirlik ve test-tekrar test tutarlılığının yüksek bulunması nedeniyle, tedavi ve araştırmalarda kullanılabileceği belirtilmiştir.<sup>26</sup>

#### İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortalama ve minimum-maksimum) olarak belirtildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerde ANOVA, normal dağılım göstermeyen parametrelerde Kruskal Wallis testi kullanıldı. Çalışmada ferritin düzeyi için cut-off değerlendirmek amacıyla ROC analizine başvuruldu; sensitivite (duyarlılık) ve spesifite (özellik) değerleri hesaplanarak ROC eğrisi altında kalan alan değerlendirildi. Değişkenler arasındaki korelasyon, Spearman korelasyon katsayısı ile belirlendi. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0.05 olarak alındı.

#### BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortanca değeri 28 (aralık: 18-63) yılıdır. Hastalar 44 kadın, 47 erkek olmak üzere 91 kişiydi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. ( $p=0.056$ ,  $p=0.267$ ) (Tablo 1)

Hastaların gruplara göre hemoglobin ve ferritin düzeyleri incelendi, gruplara göre ortalama hemoglobin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. ( $p=0.622$ ) (Tablo 1) Gruplara göre ortanca ferritin değeri istatistik olarak anlamlı bulundu. ( $p=0.0001$ ) (Tablo 1) Bu farklılığın grup 4 den kaynaklandığı saptandı. Grup 1-2-3’ün ferritin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Grup 4’te ferritin düzeyinin hasta gruplarına göre daha yüksek olduğu bulundu. ( $p_{Grup1\&4}<0.001$ ,  $p_{Grup2\&4}=0.005$ ,  $p_{Grup3\&4}=0.005$ ) (Tablo 1)

Grupların özellikleri incelendiğinde, Grup 1 31 (16 E, 15 K) hastadan oluşmaktaydı, yaşları 17-63 arasındaydı, yaş ortalaması 20 yılıdır. Bu grupta kontrol grubuna göre düşük ferritin düzeyi saptandı, hastalığın şiddeti ile serum ferritin düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon bulunamadı, ortalama ferritin düzeyi 23 ng/ml (aralık: 6-119 ng/ml) olarak saptandı. (Tablo 1)

Grup 2 30 (12 E, 18 K) hastadan oluşmaktaydı, yaşları 17-47 arasındaydı, yaş ortalaması 24 yılıdır. Bu grupta da kontrol grubuna göre düşük serum ferritin düzeyi saptandı, hastalığın şiddeti ile ferritin düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon bulunamadı, ortalama ferritin düzeyi 37 ng/ml (aralık: 8-294 ng/ml) olarak saptandı. (Tablo 1)

Grup 3 30 (19 E, 11 K) hastadan oluşmaktaydı, yaşları 18-60 yaş arasındaydı, yaş ortalaması 34 yılıdır. Bu grupta da kontrol grubuna göre düşük serum ferritin düzeyi saptandı, bozukluğun şiddeti ile ferritin düzeyi arasında anlamlı bir

**Tablo 1.** Demografik bulgular ve laboratuvar parametreleri

|                      | Grup 1 DEHB<br>Bileşik tip<br>(s=31) | Grup 2 DEHB<br>DE alt tipi<br>(s=30) | Grup 3 DEHB<br>HA alt tipi<br>(s=30) | Grup 4<br>Kontrol<br>(s=51) | p                |
|----------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|------------------|
| Yaş (aralık)         | 20 (17-63)                           | 24 (17-47)                           | 34 (18-60)                           | 33 (17-63)                  | 0.056            |
| Cinsiyet             |                                      |                                      |                                      |                             | 0.267            |
| Erkek (%)            | 16 (51.6)                            | 12 (40.0)                            | 19 (63.3)                            | 25 (44.6)                   |                  |
| Kadın (%)            | 15 (48.4)                            | 18 (60.0)                            | 11 (36.7)                            | 31 (55.4)                   |                  |
| Hemoglobin (Ort.±SS) | 14.1±1.5                             | 13.9±1.1                             | 14.4±1.3                             | 14.2±1.3                    | 0.622            |
| Ferritin (aralık)    | 23 (6-119)                           | 37 (8-294)                           | 46 (5.3-122)                         | 65 (9.7-247.7)              | <b>&lt;0.001</b> |

korelasyon bulunamadı, ortalama ferritin düzeyi 46 ng/ml (aralık: 5.3-122 ng/ml) olarak saptandı. (Tablo 1)

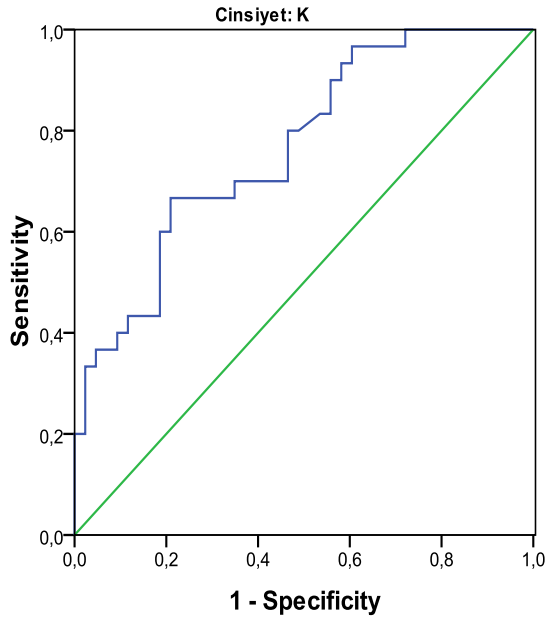
Grup 4, yaşları 17-63 arasında olan (ort. 33 yıl) 51 sağlıklı gönüllüden oluşmaktaydı (25 E, 31 K). Ortalama ferritin düzeyi 65 ng/ml (aralık: 9.7-247.7 ng/ml) olarak saptandı. (Tablo 1)

Bozukluğun şiddetinin serum ferritin düzeyiyle ilişkisini belirlemek için, çalışmaya alınan hastalara uygulanan ölçeklerin puanı ile ferritin ve

hemoglobin düzeyleri arasındaki korelasyonlar incelendi, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Grup 4 dışlanarak korelasyon analizi yinelendiğinde de istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

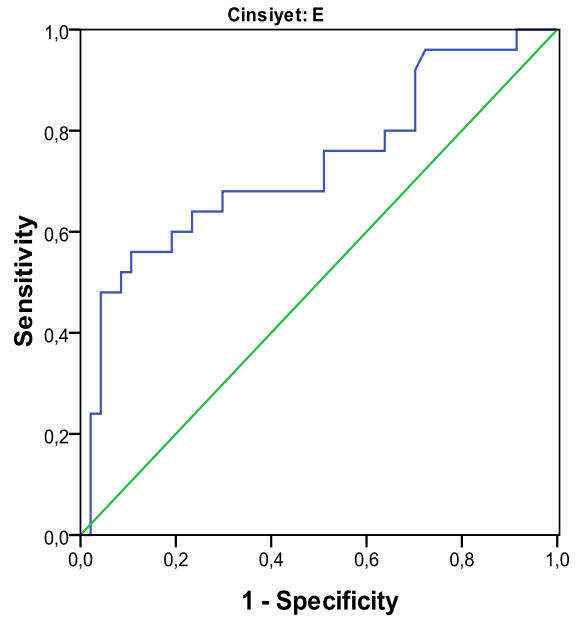
Grupları kendi içlerinde değerlendirdiğimizde de ölçeklerin puanı ile ferritin ve hemoglobin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

ROC Curve



Diagonal segments are produced by ties.

ROC Curve



Diagonal segments are produced by ties.

Hastaların ferritin düzeylerine bakıp DEHB olup olmadığını belirleyebilmek için ROC analizi yapıldı. ROC analizi sonucunda hastanın ferritin düzeyi erkeklerde 50.6 ng/ml'nin altında ise %73.2 (%95 GA, 60-86) olasılıkla, %68.0 duyarlılık, %70.2 özgüllük ile DEHB; kadınlarda ferritin düzeyi 36.35 ng/ml'nin altında ise %76.7 (%95 GA, 66-87) olasılıkla, %70.0 duyarlılıkla, %65.1 özgüllük ile hasta grubundadır.

## TARTIŞMA

Yetişkin DEHB olgularında depo demir düzeyini belirlemek için çalışmamıza hemoglobin değerleri normal olanları aldık. Sonuçlara göre, DEHB ve alt tanılı yetişkinlerde serum ferritin düzeyinin

azalmış olduğunu bulduk. Ferritin düzeyi ile bozukluğun klinik şiddeti arasında korelasyon bulmadık.

Çalışmamıza, anemisi bulunmayan deneklerin ve yetişkin hastaların alınmış olması, bildiğimiz kadarıyla alan yazında nadir bir durumdur. Alan yazın incelendiğinde, ferritin ve DEHB arasındaki ilişkiyi saptamak için çocuk olgularda yapılan çalışma sonuçlarının tutarsız olduğunu gördük. Çocuklarda yapılan ve kontrol grubu içeren birçok çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde serum ferritin düzeyi düşük saptanmış,<sup>18,19,22,27</sup> bir kısım çalışmada ise anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.<sup>17,28,29</sup>

Serum ferritin düzeyi ve DEHB belirtilerinin

şiddeti arasındaki ilişki de son yıllarda ilgi çekmektedir. Bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları da tutarlı değildir. Serum ferritin düzeyi ile bozukluğun klinik şiddeti arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu bildiren çalışmalar vardır.<sup>5,19,30</sup> Çalışmamızda DEHB şiddeti ile serum ferritin düzeyi arasında bir korelasyon bulmadık; birçok çalışma benzer sonuç bulmuştur.<sup>3,17,18,22,23</sup> Sonuçlar arasındaki bu tutarsızlık, klinik şiddeti ölçen testlerin duyarlılık farkından kaynaklanabilir.

Çalışmamızın bir özelliği DEHB alt tiplerini içermesidir. Serum ferritin düzeyinin DEHB alt tipleri ile karşılaştırılmasının yapıldığı az sayıda çalışma vardır. Karakurt ve arkadaşları, kontrol grubu olmayan 58 çocuk DEHB olgusunda, çalışmamızla benzer olarak klinik alt tipler arasında anlamlı bir ferritin farklılığı saptamamışlardır.<sup>23</sup> Donfrancesco ve arkadaşları da 101 DEHB olgusunda, ferritin düzeyinin alt tiplerle ve klinik şiddetle anlamlı bir ilişkisi olmadığını bildirmişlerdir.<sup>17</sup> Bu çalışmada bulgularımızdan farklı olarak DEHB ve kontrol grupları arasında ferritin düzeyi açısından da anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmada kontrol grubunun bir pedyatrist tarafından seçilmesi, DEHB’nin ekarte edilmesinde ve sağlıklı kontrol seçilmesinde yanlıya neden olabilir. Ayrıca hastalar ve kontrollerin de hemoglobin düzeyleriyle ilgili net bir bilgi verilmemiş, bunun yerine kırmızı kan hücreleri açısından anlamlı bir farklılık olmadığı bildirilmiştir. Sadece kırmızı kan hücrelerine göre anemiye dışlamak yeterli bir dayanak olmayabilir. Mahmood ve arkadaşları, çalışmamıza benzer olarak ferritin dikkat eksikliği ve hiperaktif alt tipleri olan çocuklarda, kontrollerden daha düşük bulmuşlar, ancak bileşik tip ve kontrol grubu çocuklar arasında anlamlı bir fark bulmamışlardır.<sup>22</sup> Çalışmalarındaki bileşik tip ve kontrol grubu arasındaki ferritin düzeylerinin farklı olmasının, bu iki grup arasındaki hemoglobin değerlerinin benzer olmasından kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda DEHB grubu ve kontrol grubuna anemik olmayan olgular alındı ve tüm tipler ile kontrol grubu arasında serum hemoglobin düzeyi arasında anlamlı bir fark yoktu. Çalışmamızda bütün alt tiplerde, kontrol grubuna göre düşük ferritin düzeyi saptandı. Dikkat eksikliği alt tipinde (ort. ferritin düzeyi: 37 ng/ml), HA-dürtüsel alt tipe (ort. ferritin düzeyi: 46 ng/ml) göre daha düşük ferritin düzeyi olduğunu, en düşük ferritin düzeyinin bileşik tipte (ort. ferritin düzeyi 23 ng/ml) olduğunu bulduk; ancak gruplar arasında istatistiksel olarak serum ferritin düzeyi açısından anlamlı bir farklılık saptamadık. Çalışmamıza göre yetersiz

demir deposunun sadece bileşik tipi değil; hem dikkatsiz, hem de HA-dürtüsel alt tipi etkilediğini söyleyebiliriz.

İki çalışmada serum ferritin düzeyi yanında, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile beyin demir düzeyine de bakılmış, ferritin düzeyinin beyin demiri ile korele olup olmadığı değerlendirilmiştir. İlk çalışmada Cortes ve arkadaşları, DEHB olgularında serum ferritin düşüklüğü yanında, beyin demir düzeyinin de düşük olduğunu saptamışlar, ancak ferritin ve beyin demiri arasında anlamlı bir korelasyon olmadığını bildirmişlerdir.<sup>5</sup> Adisiyeto ve arkadaşları, psikostimülan tedavi öyküsü olan ve olmayan DEHB grubunu kontrol grubuyla karşılaştırmış; sadece ilaç öyküsü olmayan DEHB hastalarında beyin demirinin anlamlı derecede düşük olduğunu, gruplar arasında ferritin farklılığı olmadığını saptamışlardır.<sup>6</sup> İkinci çalışmada, beyin demir düzeyindeki azalmanın tedavi edilmemiş DEHB’nin sonucu olduğunu ileri sürerek psikostimülan tedavi sonrası düzelebileceğini savunmuşlardır. Buna karşılık beyin demir eksikliğinde dopamin taşıyıcı yoğunluğu ve aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir.<sup>31</sup> Psikostimülanların dolaylı olarak dopamin taşıyıcılarını bloke edip sinaptik dopamin düzeyini artırarak etki gösterdiklerini<sup>32</sup> göz önüne aldığımızda, aslında psikostimülanların etkinliği için de demirin gerekli olduğunu düşünebiliriz. Çalışmalarda serum ferritin ve psikostimülanlara duyarlılık arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiş, hatta çocukluk çağındaki demir durumunun, daha sonraki dönemlerde psikostimülanlara duyarlılığın öngörücüsü olarak değerlendirilmiştir.<sup>30,33</sup>

Normal koşullarda, serum ferritin konsantrasyonu ile vücutta depolanan demir miktarı arasında doğrudan bir ilişki vardır.<sup>34</sup> Düşük miktardaki periferik demir, merkezi demir düzeyini yansıtabilir, ancak normal ferritin düzeyi her zaman normal beyin demirini yansıtmayabilir. Çocuklarda kan-beyin engeli veya demir taşıma düzeyindeki işlev bozukluğu periferik ve merkezi demir arasındaki uyumsuzluğa neden olabilir.<sup>17</sup> Ayrıca ferritin düzeyi enfeksiyon, inflamasyon durumlarında da artabilir.<sup>35</sup>

Ferritin ve DEHB arasındaki ilişki, çeşitli olası fizyopatolojik düzeneklerle açıklanabilir. Süreci açıklamakla ilgili varsayımlardan biri, düşük ferritin düzeyinin beyin dopaminerjik aktivitesini değiştirerek DEHB patofizyolojisinde yer aldığıdır.<sup>19,36,37</sup> Düşük ferritin düzeyinde, demir öncelikle hemoglobin sentezine yöneldiği için, anemi ortaya çıkmadan önce beyin demir konsantrasyonunda bir azalma olmaktadır.<sup>13</sup> Bu durum

hayvanlarda demir takviyesi sonrası kısmi nörotransmisyonun iyileşmesini gösteren çalışmalarla tutarlıdır.<sup>38</sup>

Nörotransmitter kuramına ek olarak DEHB'li hastalarda artmış oksidatif stres bildirilmiş, düşük ferritin düzeyi artmış oksidatif stresle ilişkilendirilmiştir.<sup>5,35</sup> Ayrıca demir depolarının düşükliğünde, dopamin metabolizmasının yanında enerji metabolizması ve miyelinizasyonun da olumsuz etkilendiği, yapısal ve işlevsel beyin anormalliklerinin olabileceği gösterilmiştir.<sup>39</sup>

Tüm bu kuramlar göz önüne alındığında ve çalışmamızın sonuçlarına göre, anemi olmaksızın düşük ferritin düzeyinin DEHB olgularında etyolojik etkenler arasında olabileceğini varsayıyoruz. DEHB olgularında ve alt tiplerinde, düşük serum ferritin düzeyi, yukarıda söz edilen düzeyler aracılığıyla DEHB'ye yakınlık sağlayabilir.

DEHB grubuna benzer özellikte ve yeterli sayıda sağlıklı kontrol olgusunun çalışmaya alınması, grupların yaş, eğitim düzeyi ve sosyoekonomik düzey açısından benzer olması, vücut demir düzeyine etkisinden dolayı, organik hastalıkların ve ilaç kullananların dışlanması, DEHB alt tiplerinin ayrılması ve sayıca birbirine uygun alt tipin çalışmaya alınması, ferritin ve DEHB belirtilerinin şiddeti arasındaki ilişkinin değerlendirilme-

si, yetişkinlerde yapılmış olması çalışmamızın güçlü yönleri olarak değerlendirilebilir. Kesitsel özellikte olması, bir merkezde yürütülmüş olması, denek sayımızın azlığı çalışmamızın sınırlılıklarıdır. Bir diğer sınırlılığımız, aktif sistemik hastalığı olanlar çalışma dışı tutulsa da, asemptomatik enfeksiyöz ve inflamatuvar durumlar dışlanamıştır.

## SONUÇ

Bulgularımız DEHB ve alt tip tanıli yetişkinlerde, vücut demir depolarının yetersizliğini destekler niteliktedir. Yetişkinlerde alt tiplere ayrılmış ve serum ferritin düzeyinin, kontrollerle karşılaştırıldığı nadir bir çalışma olması ve anemisi olmayan denekler içermesi bakımından alan yazına katkı sağlayacağını düşünüyoruz. Nedensellik hakkında bir açıklama yapmak olası olmasa da, bu kesitsel çalışmanın sonuçları, DEHB ve alt tanıli olgularda ferritin düzeyinin düşük olabileceğini göstermektedir. Anemi olmaksızın düşük ferritin düzeyleri bozukluğun patofizyolojisinde rol oynayabilir. Ferritin bu bozukluğun genel değerlendirilmesine alınabilir. DEHB'ye sahip olgularda tanı ve tedavi amaçlı ferritin düzeyine bakılmalıdır. Bununla birlikte, bu uzun vadeli hipotezi doğrulamak/reddetmek için gelecekte uzunlamasına araştırmalar yapılması gerekmektedir.

## Teşekkür

*İstatistiksel değerlendirmeye katkısından dolayı Çağla Sarıtürk'e teşekkür ederim.*

## KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*. Arlington: APA, 2013.
2. Pliszka S, AACAP Work Group on Quality Issues. *Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder, 2007*.
3. Lahat E, Heyman E, Livne A, Goldman M, Berkovitch M, Zachor D. Iron deficiency in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Isr Med Assoc J* 2011; 13:530-533.
4. Mohamed WM, Unger EL, Kambhampati SK, Jones BC. Methylphenidate improves cognitive deficits produced by infantile iron deficiency in rats. *Behav Brain Res* 2011; 216(1):146-152.
5. Cortese S, Azoulay R, Castellanos FX. Brain iron levels in attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot MRI study. *World J Biol Psychiatry* 2012; 13(3):223-231.
6. Adisettiyo V. Multimodal MR imaging of brain iron in attention deficit hyperactivity disorder: a noninvasive biomarker that responds to psychostimulant treatment? *Radiology* 2014; 272:524-532.
7. Doom JR, Georgieff MK. Striking while the iron is hot: Understanding the biological and neurodevelopmental effects of iron deficiency to optimize intervention in early childhood. *Curr Pediatr Rep* 2014; 2:291-298.
8. Youdim MB. Nutrient deprivation and brain function: Iron. *Nutrition* 2000; 16:504-508.
9. Connor JR, Ponnuru P, Wang XS, Patton SM, Allen RP, Earley CJ. Profile of altered brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Brain* 2011; 134:959-968.
10. Mick E, Faraone S.V. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am* 2008; 17:261-268.

11. Castellanos FX. Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Pediatr (Phila)* 1997; 36:381-393.
12. Youdim MB, Ben-Shachar D, Yehuda S. Putative biological mechanisms of the effect of iron deficiency on brain biochemistry and behavior. *Am J Clin Nutr* 1989; 50(Suppl.3):607-615.
13. Lozoff B, Beard J, Connor J, Barbara F, Georgieff M, Schallert T. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. *Nutr Rev* 2006; 64:34-43.
14. Falkingham M, Abdelhamid A, Curtis P, Fairweather-Tait S, Dye L, Hooper L. The effects of oral iron supplementation on cognition in older children and adults: A systematic review and meta-analysis. *Nutr J* 2010; 9:4.
15. Percinel I, Yazici KU, Ustundag B. Iron deficiency parameters in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Psychiatry Hum Dev* 2016; 47:259-269.
16. Grantham-McGregor S, Ani CA. review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr* 2001; 131(2S-2):649-666.
17. Donfrancesco R, Parisi P, Vanacore N, Martinez F, Sargentini V, Cortese S. Iron and ADHD: time to move beyond serum ferritin levels. *J Atten Disord* 2013; 17:347-357.
18. Islam K, Seth S, Saha S, Roy A, Das R, Datta AK. A study on association of iron deficiency with attention deficit hyperactivity disorder in a tertiary care center. *Indian J Psychiatry* 2018; 60(1):131-134.
19. Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mauren MC. Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158(12):1113-1115.
20. Nigg JT, Tannock R, Rohde LA. What is to be the fate of ADHD subtypes? An introduction to the special section on research on the ADHD subtypes and implications for the DSM-5. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2010; 39:723-725.
21. Willcutt EG, Nigg JT, Pennington BF, Solanto MV, Rohde LA, Tannock R, et al. Validity of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. *J Abnorm Psychol* 2012; 121:991-1010.
22. Mahmoud MM, El-Mazary AA, Maher RM, Saber MM. Zinc, ferritin, magnesium and copper in a group of Egyptian children with attention deficit hyperactivity disorder. *Ital J Pediatr* 2011; 37:60.
23. Karakurt MN, Karabekiroğlu MK, Akbaş S, Bilgici B, Kılıç, M, Şenses A, et al. Association between symptom profiles and iron and ferritin serum levels in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2011; 48:125-128.
24. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention, and Control. A Guide for Programme Managers. (Accessed September 18<sup>th</sup> 2013) [http://www.who.int/nutrition/publications/en/ida\\_assessment\\_prevention\\_control.pdf](http://www.who.int/nutrition/publications/en/ida_assessment_prevention_control.pdf).
25. Öncü B, Ölmez Ş, Şentürk V. Validity and reliability of the Turkish version of the Wender Utah Rating Scale for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Turk Psikiyatri Derg* 2005; 16:252-259.
26. Turgay A. Adult Hyperactivity Assessment Scale based on DSM-IV (unpublished scale) Integrative Therapy Institute Toronto; Canada: 1995.
27. Juneja M, Jain R, Singh V, Mallika V. Iron deficiency in Indian children with attention deficit hyperactivity disorder. *Indian Pediatr* 2010; 47:955-958.
28. Millichap JG, Yee MM, Davidson SI. Serum ferritin in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol* 2006; 34:200-203.
29. Menegassi M, Mello ED, Guimarães LR, Matte BC, Driemeier F, Pedrosa GL, et al. Food intake and serum levels of iron in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Rev Bras Psiquiatr* 2010; 32:132-138.
30. Calarge C, Farmer C, DiSilvestro R, Arnold LE. Serum ferritin and amphetamine response in youth with attention deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010; 20:495-502.
31. Lozoff B. Early iron deficiency has brain and behavior effects consistent with dopaminergic dysfunction. *J Nutr* 2011; 141(4):740-746.
32. Wigglesworth JM, Baum H. Iron dependent enzymes in the brain. MBH Youdim (Ed.), *Brain Iron: Neurochemical and Behavioral Aspects*, New York, NY: Taylor and Francis, 1988, pp.25-66.
33. Turner CA, Xie D, Zimmermann B, Calarge CA. Iron Status in Childhood Predicts Response to Psychostimulant Treatment in Children with ADHD. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Annual Meeting*; Honolulu, HI. 2009.
34. Cook JD, Finch CA. Assessing iron status of a population. *Am J Clin Nutr* 1979; 32:2115-2119.
35. Finazzi D, Arosio P. Biology of ferritin in mammals: an update on iron storage, oxidative damage and neurodegeneration. *Arch Toxicol* 2014; 88(10):1787-1802.
36. Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biol Psychiatry* 2005; 5:1215-1220.
37. Daubner SC, Le T, Wang S. Tyrosine hydroxylase and regulation of dopamine synthesis. *Arch Biochem Biophys* 2011; 508(1):1-12.
38. Burhans MS. Iron deficiency: differential effects on monoamine transporters. *Nutr Neurosci* 2005; 8:31-38.
39. Georgieff MK. Long-term brain and behavioral consequences of early iron deficiency. *Nutr Rev* 2011; 69:43-48.