

# Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Patofizyolojisinde Demir Eksikliği

## *Iron Deficiency in the Pathophysiology of Attention Deficit Hyperactivity Disorder*

İpek Perçinel, Kemal Utku Yazıcı

### Özet

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, tıp literatüründe en iyi araştırılmış bozukluklardan biri olmasına rağmen, etiyolojisi halen net olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu'nun küratif şekilde tedavi edilmesi için bozukluk ile ilişkili etmenlerin net olarak aydınlatılması oldukça önemlidir. Literatür incelendiğinde, demir eksikliğinin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu patofizyolojisi için bir risk faktörü olabileceği belirtilmekle birlikte, konu ile ilgili şu ana kadar yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edildiği gözlenmektedir. Bu yazıda, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu patofizyolojisinde etkili olduğu düşünülen demir ve demirle ilişkili parametrelerin kan düzeyleri ile ilgili literatürdeki, çocuk ve ergen yaş grubunda, ülkemizde ve yurt dışında yapılmış konu ile ilgili çalışmaların incelenmesi, genel özelliklerinin derlenmesi ve sonuçlarının sunulması amaçlanmıştır.

**Anahtar sözcükler:** Demir, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, ferritin, patofizyoloji.

### Abstract

Although attention deficit and hyperactivity disorder is one of the most studied disorders in medical literature, its etiology has not been completely elucidated. Clarification of the factors associated with attention deficit and hyperactivity disorder is of significance for the curative treatment of the disorder. While literature states that iron deficiency may present a risk factor for the pathophysiology of attention deficit and hyperactivity disorder, the studies made on this subject so far have provided contradictory results. This article aims to analyze the studies of children and adolescents in literature made in Turkey and abroad on the levels of iron and iron-related parameters in blood, which are considered to be effective in the pathophysiology of attention deficit and hyperactivity disorder, compile the general characteristics of those studies and present the results.

**Key words:** Iron, attention deficit hyperactivity disorder, ferritin, pathophysiology.

## DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU (DEHB),

çocuklar ve ergenlerde oldukça sık görülen nöropsikiyatrik bir bozukluktur (APA 2000, Uyan ve ark. 2014). Tıp literatüründe, tüm yönleriyle en iyi araştırılmış bozukluklardan biri olmasına rağmen (Wolraich 1999, Faraone ve ark. 2003), etiyolojisi hala net olarak bilinmemektedir (Thapar ve ark. 2012). Bu durum, DEHB'ye yönelik küratif tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinin önündeki en önemli engellerden birisidir (Cortese ve ark. 2012a). DEHB sadece bireyin değil ailenin ve hatta tüm toplumun sağlığını etkile-

yen önemli bir ruh sağlığı problemidir (Ercan 2010). DEHB'li bireylerde yaşam boyu gözlenen problemler, ülke ekonomisini de ciddi şekilde etkilemektedir (Pelham ve ark. 2007, Le ve ark. 2013). DEHB'nin küratif şekilde tedavi edilmesi için DEHB ile ilişkili etmenlerin net olarak aydınlatılması oldukça önemlidir.

Literatür incelendiğinde, demir eksikliğinin DEHB patofizyolojisi için bir risk faktörü olabileceği belirtilmekle birlikte, konu ile ilgili şu ana kadar yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edildiği gözlenmektedir (Cortese ve ark. 2012a). Bu yazıda, DEHB ile demir eksikliği arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır; bu amaç doğrultusunda, çocuk ve ergen yaş grubunda, ülkemizde ve yurt dışında yapılmış konu ile ilgili çalışmalar incelenmiş ve sonuçları sunulmuştur.

## **Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu**

DEHB, çocukluk çağına başlayan, kişinin yaşına uygun olmayan dikkatsizlik, hiperaktivite ve impulsivite ile karakterize nöropsikiyatrik bir bozukluktur (APA 2000). DEHB tanısı bulunan bireylerin yaşlılarına kıyasla, okulda, aile ilişkilerinde, meslek yaşamlarında, sosyal hayatlarında sorunlarının daha fazla olduğu; madde kullanım bozukluğu, davranım bozuklukları ve diğer psikiyatrik bozuklukların daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Bu nedenlerden dolayı DEHB sadece bireyin değil, ailenin hatta toplumun sağlığını etkileyebilmekte ve bundan dolayı önemli bir ruh sağlığı problemi olarak görülmektedir (Mannuzza ve Klein 1999, Barkley ve ark. 2004, Harpin 2005, Ercan 2010).

DEHB'nin dünya çapında görülme sıklığı çocuklarda %5-10, yetişkinlerde %4 olarak bildirilmiştir (Faraone ve ark. 2003, Kessler ve ark. 2006). Yakın zamanda yapılan bir meta analiz çalışmasında bozukluğun tüm dünyadaki ortalama prevalansı % 5.29 olarak saptanmıştır (Polanczyk ve Jensen 2008). Yapılan uzun izlem çalışmaları çocukluk çağındaki DEHB belirtilerinin erişkin hayatta da devam ettiğini ve bu devamlılığın %65 gibi yüksek bir oranda olduğunu belirtmektedir (Faraone ve ark. 2006). Tıp literatüründe, tüm yönleriyle en iyi araştırılmış bozukluklardan biri olmasına rağmen (Wolraich 1999, Faraone ve ark. 2003), etiyojisi hala net olarak bilinmemektedir (Thapar ve ark. 2012). Günümüzde genetik, biyolojik ve çevresel etmenlerin karşılıklı etkileşerek bozukluğa sebep olduğu kabul edilmektedir (Thapar ve ark. 2013). Literatür incelendiğinde, demir eksikliğinin DEHB patofizyolojisi için bir risk faktörü olabileceği belirtilmekte; çalışmaların sonuçları henüz çelişkili sonuçlar verse de, gerek ülkemizde gerekse de yurt dışında yapılmaya devam etmektedir.

## **Demir Eksikliği ve Santral Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri**

Son yıllarda, hücre ve moleküler düzeydeki demir metabolizması hakkındaki literatür bilgilerinde artış olduğu gözlenmektedir. Organizmada demirin görev aldığı düşünülen süreçler gittikçe daha net ortaya konmakta, bu durum, demirin biyolojik önemini arttırmaktadır. Demir, vücutta, temel beyin fonksiyonları da dahil olmak üzere pek çok biyolojik olayda önemli rol oynayan temel bir elementtir (Lozoff ve ark. 1987, Beard ve ark. 1993, Andrews 1999, Lozoff ve ark. 2006a). Oksidatif metabolizma, enerji üretimi, hücre büyümesi ve çoğalması, hem proteinlerinin yapımı gibi yaşamsal biyolojik süreçlerde, demirin önemli rol oynadığı gösterilmiştir (Atamna ve ark. 2002, Ünal ve Yetkin

2004). Demir, oksijenasyon, hidroksilasyon gibi pek çok metabolik olayı katalize eder, bir kısmı da enzimler ve proteinler tarafından kullanılır (Bülbül 2004).

Demir eksikliği, tüm dünyada en sık görülen nutrisyonel problem olarak tanımlanmıştır (WHO 1992, Yip 2002). Vücutta pek çok önemli biyolojik süreci etkiler ve sistemik bulgular verir (Tunç 2008). Demir eksikliğinde, gerek hücre içinde, gerekse hücre dışında bulunan demir içeren bileşenler görevlerini yeterince yapamamakta, bunun sonucunda hücresel fonksiyonlarda, büyümede, motor gelişimde, davranışsal ve bilişsel işlevlerde, immün sistemde, vücut ısısının düzenlenmesinde, deri ve mukozalarda önemli değişiklikler ortaya çıkmaktadır (Ağaoğlu 2010). Demirin, pek çok biyolojik işlevi yanında, miyelinizasyon, oligodendrositlerin gelişimi, nörotransmitter sentezi gibi nörobiyolojik süreçler üzerine olan etkisi oldukça önemlidir (Lozoff ve ark. 1987, Beard ve ark. 1993, Connor ve Menzies 1996, Roncagliolo ve ark. 1998, Ortiz ve ark. 2004).

Demir eksikliğinin, santral sinir sistemi üzerine olan etkileri; halsizlik, aktivite azalması, iritabilite, iletişim bozuklukları, okul başarısında düşme, mental-motor gelişim testlerinde performans düşüklüğü, kognitif performansta azalma, papil ödem olarak sıralanabilir (Ekici 2012).

Demir eksikliğinin, psikomotor gelişim ve öğrenme üzerine olan etkilerini inceleyen prelinik çalışmaları bir kısmı, demir eksikliğinin santral sinir sisteminde oluşturduğu biyokimyasal değişiklikleri; bir kısmı da öğrenme, algılama ve davranış gibi fonksiyonel etkileri araştırmışlardır. Demir eksikliği olan hayvanlarda, beyinde önemli görevleri olan, serotonin, dopamin gibi nörotransmitter metabolizmalarında değişiklikler olduğu bildirilmiştir (Youdim 1985, Lozoff ve ark. 1987, Kırmızıtaş ve Kılınç 2005). Non-hem (hemoglobine bağlı olmayan) demir, beyinde özellikle ekstrapiramidal alanda dağılım gösterir (Hill ve Switzer 1984). Demir eksikliğinde, striatumda, dopamin D2 reseptörü yoğunluğunda azalma olduğu gösterilmiştir (Youdim 1985). Demir eksikliği olan farelerde, dopaminerjik aktiviteyi azaltan ilaçlarla tedavi edilen farelere benzer davranışlar olduğu saptanmıştır (Youdim 1985). Demirin, beyin gelişimi ve davranışlar üzerinde önemli etkisinin olduğunu (Yehuda 1990); demir eksikliğinin erken döneminden itibaren, beyinde, yapısal ve fonksiyonel bir takım anormalliklerin oluştuğunu, dopamin metabolizması ve miyelinizasyonda değişikliklerin meydana geldiğini gösteren çalışmalara sıklıkla rastlanmaktadır (Georgieff 2011).

Demirin serotonin depolanmasında da düzenleyici rol oynadığı, sinaptik veziküllerdeki özgül bir proteine serotoninin bağlanmasını arttırdığı; demir eksikliği olan farelerde, beyin sinaptik veziküllerinde serotonin bağlanmasında azalma olduğu eskilerden beri belirtilmektedir (Tamir ve ark. 1976). Normal farelerde serotonerjik ilaç alınımı sonrasında görülen hiperaktivitenin, demir eksikliği olan farelerde gözlenmemesi, demir eksikliği durumunda santral sinir sisteminde serotonin aktivitesinde azalma olabileceği ihtimalini düşündürmüştür (Youdim 1985).

Demir eksikliğinin, psikomotor gelişim, öğrenme ve davranış üzerindeki etkilerini inceleyen klinik çalışmalar da prelinik çalışmaların sonuçlarına benzer sonuçlar göstermişlerdir. Konu ile ilgili yapılan ilk çalışmalarda, insan davranışını etkileyen etmenlerin daha fazla sayıda ve karmaşık olmasından dolayı, standardizasyon sağlanmasında sorunlar yaşanmış; ancak sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda, çevresel etmenler mümkün olduğunca eşitlenmeye çalışılmıştır. Çocuk yaş grubunda yapılan çalışmalar, daha çok bilişsel ve psikomotor gelişimin hızlı olduğu süt çocukluğu dönemine odaklanmıştır. Yapılan bir çalışmada, demir eksikliği anemisi olan çocukların, olmayanlara göre,

Bayley skorlarında belirgin düşüklük olduğu saptanmasından sonra (Oski ve Honig 1978) konuya olan ilgi artmıştır. Sonraki yıllarda, demir eksikliği olan ancak anemisi olmayan 9-12 aylık bebeklerde bilişsel gelişim testlerinde düşüklük olduğu, demir tedavisinden sonra bu düşüklüğün düzeldiği bildirilmiştir (Oski 1993). Demir eksikliği olan çocukların mental gelişim test puanlarında, demir eksikliği olmayan çocuklara göre düşüklük olduğu, yıllar içerisinde yapılan benzer çalışmalarla desteklenmiştir (Lozoff ve ark. 1982, Walter ve ark. 1983, Grindulis ve ark. 1986, Lozoff 1988, Walter ve ark. 1989, Beard ve Connor 2003, Murray-Kolb 2013). Büyüme çağındaki çocuklarda gelişen demir eksikliğinin, merkezi sinir sisteminin olgunlaşmasını ve psikomotor gelişimi geciktirdiği belirtilmektedir (Tunç 2008). Demir eksikliği olan çocukların akademik performanslarının, demir eksikliği olmayan çocuklara göre belirgin derecede düşük olduğu (Black 2003); anemi ile birlikte olan ya da olmayan demir eksikliği bulunan küçük yaşta çocuklarda, gelişimsel test performanslarının olumsuz yönde etkilendiği; daha büyük yaşta çocuklarda ise, öğrenme güçlükleri ile birlikte nöropsikiyatrik bozuklukların ortaya çıktığı bildirilmiştir (Lozoff ve ark. 2006a). Demir eksikliği, mental ve motor testlerin en azından birinde düşük skorlara yol açmaktadır (Berrak ve ark. 2010).

Bazı çalışmalarda demir eksikliğinin tiroid metabolizması üzerine de etkileri olduğu; demir eksikliğinin, tiroid hormon metabolizmasının santral sinir sistemi üzerindeki kontrolünü bozabildiği belirtilmiştir (Zimmerman ve ark. 2000). Başka yayınlarda, demir eksikliğine bağlı santral sinir sistemi bulgularının, MAO enzimindeki azalmayla ilişkili olabileceği ifade edilmiştir (Brittenham 2003, Beard 2003, Behrman 2004).

Demir eksikliğinin erken döneminde, eritrosit yapımının etkilenmesinden önce, merkezi sinir sistemindeki demir azalır. Bu azalma dopamin, serotonin ve noradrenalin gibi nörotransmitterlerin sentezi, fonksiyonu, degradasyonu için gerekli demire bağımlı enzimlerin aktivitesini bozar. Beyinde monoaminlerin metabolizmasında anahtar rol oynayan demirin eksikliğinde, bozulmuş monoamin oksidaz aktivitesine bağlı olarak apati, uyuklama, iritabilite, dikkat, hafıza ve konsantrasyonda azalma meydana gelir (Beard 2003, Lozoff ve ark. 2006a, Murray-Kolb 2013).

## **Demir Metabolizması ile Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Nasıl İlişkili Olabilir?**

Literatür incelendiğinde, demir eksikliğinin, DEHB patofizyolojisi için bir risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalara rastlanmaktadır (Konofal ve ark. 2004, Cortese ve ark. 2008). Esansiyel iz element olan demirin, bozukluğun patofizyolojisindeki rolünün, DEHB etiyolojisinde önemli bir yeri bulunan dopamin (Biederman ve Faraone 2005, Swanson ve ark. 2007) üzerine olan etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Cortese ve ark. 2008). Beyinde, demir ve dopamin dağılımının birbiriyle ilişkili olduğu ve erişkin beyinde striatumda yoğun miktarda demir bulunduğu belirtilmiştir (Beard 2003). Dopaminerjik iletimden zengin olan striatum, bilişsel süreçler, davranış ve motor işlevler üzerinde etkilidir (Kayıran ve Gürakan 2010). Demir, dopamin, norepinefrin ve serotonin sentezi için gerekli olup, eksikliğinde, monoamin metabolizmasında demire bağımlı enzimlerin işlevi etkilenir (Beard 2003, Lozoff ve ark. 2006a). Demirin dopamin sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan tirozin hidroksilaz enziminin başlıca kofaktörü olması (Wigglesworth ve Baum 1988, Youdim 2000), demir eksikliğinin beyindeki dopamin reseptör yoğunluğunu ve transportunu etkilediğinin yapılan hayvan

deneilerinde gösterilmesi (Erikson ve ark. 2001) ve demir eksikliğinin DEHB oluşunda önemli rolü olduğu düşünölen dopaminden zengin bazal ganglionlarda (Castellanos 1997) fonksiyon bozukluğuna neden olması (Youdim ve ark. 1989), demir eksikliği ile DEHB'nin ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Demir eksikliğinin çocuklarda kognitif, motor, sosyal ve emosyonel fonksiyonları etkilediğinin gösterilmesi de (Lozoff ve ark. 2006b), demir eksikliğinin DEHB patofizyolojisinde rol oynayabileceğini desteklemektedir (Cortese ve ark. 2012a, Donfrancesco ve ark. 2013).

**Tablo 1: Bugüne kadar DEHB ve SF ile ilgili yapılmış çalışmaların genel özellikleri**

Çalışma	DEHB (n, yaş aralığı)		Kontrol (n, yaş aralığı)		DEHB Alt Tip	Eştani	Psikiyatrik Tedavi Durumu	Önemli Bulgular
<b>Konofal ve ark. (2004)</b>	53	4-14	27	5-15	-	Komorbid olgular çalışmaya alınmamış.	Son 2 ay tedavi almayan olgular çalışmaya alınmış.	DEHB olgularında ortalama SF değeri kontrol olgularından daha düşük bulunmuş. CEDÖ dikkat ve toplam skorları SF ile korele bulunmuş.
<b>Millichap ve ark. 2006</b>	68	5-16	-	-	-	Komorbidite durumu belirtilmemiş.	Olguların tedavi durumu belirtilmemiş.	DEHB olgularının SF değerleri ulusal toplum değerleri ile karşılaştırılmış ve fark bulunmamış. SF>20 ve SF<20 olan DEHB'li olgular arasında klinik bulgular açısından herhangi bir farklılık bulunmamış.
<b>Konofal ve ark. 2007</b>	22	5-9	10	5-9	-	HBS dışında komorbid olgular çalışmaya alınmamış.	Değerlendirme esnasında tedavi almayan olgular çalışmaya alınmış.	DEHB olguları ve kontrol grubu arasında ortalama SF değerleri bakımından

								anlamli farklılık bulunmuş. DEHB şiddeti ile ortalama SF değeri arasında korelasyon saptanmış.
<b>Oner ve ark. 2008</b>	52	7-13	-	-	47 DEHB-Bil 4 DEHB-DE 1 DEHB-HI	9 KOB 1 DB 6 AB 1 MDB 2 EN	Daha önce psikotrop tedavi almamış olgular çalışmaya dahil edilmiş.	CEDÖ hiperaktivite skoru SF ile korele bulunmuş
<b>Oner&amp;Oner 2008</b>	151	5-16	-	-	-	ÖG, AB, TB, DAB, DB, MDB (n=47)	Daha önce psikotrop tedavi almamış olgular çalışmaya dahil edilmiş.	Tüm DEHB olgularında, CEDÖ ve CÖDÖ total skoru SF ile ters yönde korele bulunmuş. Komorbidite olmayan "pur" DEHB olgularında ölçek puanları ile SF arasında herhangi bir anlamli ilişki saptanmamış. Komorbiditesi olan DEHB olgularında ise, CÖDÖ total skoru SF ile ters yönde korele bulunmuş.
<b>Cortese ve ark. 2009</b>	68	6-14	-	-	40 DEHB-Bil 20 DEHB-DE 9 DEHB-HI	KOB, DB, AAB, YAB, FB, OKB, MDB, TS, TB, Distimik Bzk (n=43)	DEHB için tedavi kullanmayan olgular çalışmaya dahil edilmiş.	CEDÖ DEHB indeks skoru SF ile negatif korele bulunmuş
<b>Calarge ve ark. 2010</b>	52	6-14	-	-	38 DEHB-Bil 14 DEHB-DE	34 KOB 10 ÖG 9 UB 5 KB 4 DAB	22 olgu daha önce DEHB nedeniyle stimulan, a2-agonist ve/veya atomoksetin	%83 olgunun SF değeri <30 ng/ml ve %23 olgunun SF değeri ise <7

							kullanmış.	ng/ml bulunmuş. SF ile DEHB semptom şiddeti negatif korele bulunmuş
<b>Menagassi ve ark. 2010</b>	41	6-15	21	6-15	27 DEHB-Bil 10 DEHB-DE 4 DEHB-HI	21 KOB 2 DB	DEHB olguları ikiye bölünmüş. İlk grup hala stimulan tedavisi alan olgular (n=19), ikinci grup stimulan kullanmamış olgular (n=22)	DEHB grupları ve kontrol grubu arasında ortalama SF değeri bakımından anlamlı farklılık bulunamamış. DEHB şiddeti ile ortalama SF değeri arasında korelasyon saptanamamış.
<b>Oner ve ark. 2010</b>	118	7-14	-	-	118 DEHB-Bil	50 KOB 32 AB veya MDB	Daha önce psikotrop tedavi almamış olgular çalışmaya dahil edilmiş.	CEDÖ hiperaktivite skoru SF ile korele bulunmuş.
<b>Kiddie ve ark. 2010</b>	44	6-12	-	-	-	Komorbidite durumu belirtilmemiş	n=18 stimulan, n=9 atomoksetin, n=17 DEHB için tedavi kullanmayan olgular.	DEHB olgularının SF değerleri ulusal toplum değerleri ile karşılaştırılmış ve fark bulunamamış.
<b>Juneja ve ark. 2010</b>	25	6-14	25	6-14	23 DEHB-Bil 2 DEHB-HI	11 KOB 2 DB	Olguların tedavi durumu belirtilmemiş.	DEHB grupları ve kontrol grubu arasında ortalama SF değeri bakımından anlamlı farklılık saptanmış. %92 DEHB tanılı olgunun SF değeri <12

								ng/ml bulunmuş.
								DEHB olgularında, CEDÖ ve CÖDÖ karşıt olma skoru SF ile ters yönde korele bulunmuş.
<b>Lahat ve ark. 2011</b>	113	5-15	-	-	-	Komorbidite durumu belirtilmemiş.	Stimulan tedavisi kullanmayan olgular çalışmaya alınmış.	%59 olgunun SF değeri <20 ng/ml olarak bulunmuş. DEHB şiddeti ile ortalama SF değeri arasında korelasyon saptanmamış.
<b>Mahmoud ve ark. 2011</b>	58	5-13	25	5-15	16 DEHB-Bil 32 DEHB-DE 10 DEHB-HI	Komorbidite durumu belirtilmemiş.	Son 1 ay tedavi almayan olgular çalışmaya alınmış.	DEHB olguları ve kontrol grubu arasında ortalama SF değeri bakımından anlamlı farklılık bulunmuş. DEHB alt tipleri arasında SF düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmamış.
<b>Karakurt ve ark. 2011</b>	58	7-13	-	-	18 DEHB-Bil 17 DEHB-DE 23 DEHB-HI	21 KOB 4 DB	Olguların tedavi durumu belirtilmemiş.	DEHB alt tipleri arasında SF düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmamış. DEHB şiddeti ile ortalama



								SF değeri arasında korelasyon bulunamamış.
<b>Kwon ve ark. 2011</b>	48	6-8	48	6-8	-	Komorbid olgular çalışmaya alınmamış.	Daha önce tedavi almamış olgular çalışmaya dahil edilmiş.	DEHB olguları ve kontrol grubu arasında ortalama SF değeri bakımından anlamlı farklılık bulunmamış.
<b>Cortese ve ark. 2012b</b>	18	8-14	18	8-14	13 DEHB-Bil 4 DEHB-DE 1 DEHB-HI	2 KOB	DEHB grubundaki 3 olgu dışında diğerleri stimulan kullanmamış olgular.	DEHB olguları ve kontrol grubu arasında ortalama SF değeri bakımından anlamlı farklılık bulunmuş.
<b>Oner ve ark. 2012</b>	713	7-15	-	-	466 DEHB-Bil 115 DEHB-DE 129 DEHB-HI	Olguların %79.4'ünde bir veya daha fazla psikiyatrik komorbid bozukluklar varmış (en sık KOB, ÖG, AB).	En az son 15 gündür ilaç tedavisi kullanan olgular çalışmaya alınmış.	CEDÖ hiperaktivite skoru SF ile korele bulunmuş.
<b>Oğrağ ve ark.</b>	50	Yaş aralığı belirtilmemiş	50	Yaş aralığı belirtilmemiş	50 DEHB-Bil	Komorbidite durumu belirtilmemiş.	Tedavi durumu belirtilmemiş	DEHB olguları ve kontrol grubu arasında ortalama SF değeri bakımından anlamlı farklılık bulunmuş. DEHB şiddeti ile ortalama SF değeri arasında korelasyon bulunamamış.

<b>Donfrancesco ve ark. 2013</b>	101	6-14	93	6-14	46 DEHB-Bil 28 DEHB-DE 27 DEHB-HI	42 KOB 16 YAB 4 MDB	Stimulan tedavisi kullanmayan olgular çalışmaya alınmış.	DEHB grupları ve kontrol grubu arasında ortalama SF değeri bakımından anlamlı farklılık bulunamamış. DEHB alt tipleri arasında SF düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmamış. DEHB şiddeti ile ortalama SF değeri arasında korelasyon saptanmamış.
----------------------------------	-----	------	----	------	---	---------------------------	--	--

AAB: Ayrımlık Anksiyetesi Bozukluğu; AB: Anksiyete Bozukluğu; CEDÖ: Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği; CÖDÖ: Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği; DAB: Dışa Atım Bozuklukları; DB: Davranım Bozukluğu, DEHB: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu, DEHB-Bil: Bileşik Alt Tip, DEHB-DE: Dikkat Eksikliği Baskın Alt Tip, DEHB-HI: Hiperaktif İmpulsif Alt Tip, EN: Enüresis Nokturna, FB: Fobik Bozukluk, HBS: Huzursuz Bacak Sendromu, KB: Konusma Bozukluğu, KOB: Karşı Olma Karşı Gelme Bozukluğu, MDB: Major Depresif Bozukluk, OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk, ÖG: Öğrenme Güçlüğü, SF: Serum Ferritin, TB: Tik Bozukluğu, TS: Tourette Sendromu, UB: Uyum Bozukluğu, YAB: Yaygın Anksiyete Bozukluğu.

## Demir Eksikliği ve DEHB İlişkisi ile İlgili Çalışmalar

Demir eksikliği ve DEHB arasındaki ilişkiyi saptamak için yapılan çalışmalar halen devam etmektedir. Mevcut çalışmalar, konuyla ilgili çelişkili bilgiler vermektedir. Çalışmaların genel özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Yapılan çalışmalarda demir eksikliğini belirleyebilmek amacıyla çoğunlukla vücut demir depolarının güvenli bir göstergesi olarak kabul edilen serum ferritin düzeyleri (Worwood 1990) kullanılmıştır (Cortese ve ark. 2012a). Çalışmaların bir kısmında DEHB ile düşük serum ferritin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmışken (Konofal ve ark. 2004, Konofal ve ark. 2007, Juneja ve ark. 2010, Calarge ve ark. 2010, Lahat ve ark. 2011, Mahmoud ve ark. 2011, Cortese ve ark. 2012b, Oğrağ ve ark. 2012) bir kısım çalışmada anlamlı ilişki bulunmamıştır (Millichap ve ark. 2006, Menegassi ve ark. 2010, Kiddie ve ark. 2010, Kwon ve ark. 2011, Donfrancesco ve ark. 2013). Bu konuda literatürdeki en güncel ve sayıca en fazla DEHB/Kontrol grubuna sahip olan çalışmada; araştırmacılar, 101 DEHB ve 93 kontrol olgusu arasında serum ferritin düzeyleri açısından anlamlı bir ilişki saptamadığını belirtmişlerdir (Donfrancesco ve ark. 2013).

Serum ferritin düzeyleri ve DEHB belirtilerinin şiddeti arasındaki ilişki de son yıllarda ilgi çekmektedir. Ancak bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları da henüz tutarlılık içinde değildir. Görebildiğimiz kadarıyla literatürdeki sekiz çalışmada, serum ferri-

tin düzeyi ve DEHB belirti şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunurken (Konofal ve ark. 2004, Oner ve Oner 2008, Oner ve ark. 2008, Cortese ve ark. 2009, Oner ve ark. 2010, Konofal ve ark. 2007, Calarge ve ark. 2010, Oner ve ark. 2012) yedi çalışmada böyle bir ilişki gösterilememiştir (Millichap ve ark. 2006, Juneja ve ark. 2010, Menegassi ve ark. 2010, Lahat ve ark. 2011, Karakurt ve ark. 2011, Oğrağ ve ark. 2012, Donfrancesco ve ark. 2013).

Literatürdeki DEHB ve demir eksikliği ile ilgili çalışmaların sadece dokuzunda kontrol grubu bulunmaktadır (Konofal ve ark. 2004, Konofal ve ark. 2007, Juneja ve ark. 2010, Menegassi ve ark. 2010, Kwon ve ark. 2011, Mahmoud ve ark. 2011, Cortese ve ark. 2012b, Oğrağ ve ark. 2012, Donfrancesco ve ark. 2013). Donfrancesco ve arkadaşlarının (2013) çalışması (n=93) dışında diğer çalışmalarda kontrol olgularının sayısı 50 ve 50'nin altında tutulmuştur. Bu çalışmalardan Konofal ve arkadaşları (2004, 2007), Juneja ve arkadaşları (2010), Mahmoud ve arkadaşları (2011) ve Cortese ve arkadaşları (2012b), Oğrağ ve arkadaşları (2012), DEHB olgularında kontrol vakalarına göre anlamlı olarak düşük serum ferritin düzeyleri bulmuşken, Menagassi ve arkadaşları (2010), Kwon ve arkadaşları (2011) ve Donfrancesco ve arkadaşları (2013) böyle bir ilişki saptamamışlardır.

Büğüne kadar yapılan çalışmaların sadece üçünde, DEHB alt tipleri ile serum ferritin düzeyi arasındaki ilişkiye bakılmış (Mahmoud ve ark. 2011, Karakurt ve ark. 2011, Donfrancesco ve ark. 2013) ve bu üç çalışmada da DEHB alt tipleri ve serum ferritin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda giderek artan şekilde DEHB alt tiplerinin fenomolojik, etiyolojik ve tedaviye yanıt açısından karşılaştırması yapılmaktadır (Nigg ve ark. 2010, Willcutt ve ark. 2012). Bu özellikler açısından, serum ferritin düzeylerinin DEHB alt tipleri ile karşılaştırılmasının yapılması önem arz etmektedir.

Literatür incelendiğinde, çalışmalarda olguların psikiyatrik tedavi durumu ile ilgili bir heterojenite göze çarpmaktadır. Görebildiğimiz kadarıyla sadece yedi çalışma stimulan naive olguları içermektedir (Oner ve Oner 2008, Oner ve ark. 2008, Cortese ve ark. 2009, Oner ve ark. 2010, Menegassi ve ark. 2010, Kwon ve ark. 2011, Donfrancesco ve ark. 2013). Stimulan tedavisinin en sık görülen yan etkilerinden birisi iştah kaybıdır (Wolraich ve ark. 2007, Faraone ve ark. 2008). Oluşabilecek iştah kaybı neticesinde demir alımının azalması, serum ferritin düzeylerinde de azalmaya neden olabilmektedir (D'Amato 2005). Bu nedenle stimulan naive olgularla yapılacak çalışmalar, oluşabilecek biasın ortadan kaldırılması açısından son derece önemlidir (Donfrancesco ve ark. 2013).

## Sonuç ve Öneriler

Demir eksikliğinin DEHB patofizyolojisi için bir risk faktörü olabileceği belirtilmekte ve bu konudaki çalışmalar devam etmektedir (Konofal ve ark. 2004, Cortese ve ark. 2008, Cortese ve ark. 2012a). Yapılan çalışmalarda şu ana kadar çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (Cortese ve ark. 2012a). Araştırmacılar, demir eksikliği ve DEHB arasındaki ilişkinin netleşmesi için yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir (Cortese ve ark. 2012a, Donfrancesco ve ark. 2013).

Çalışmalardan derlenen sonuçlara göre, konu ile ilgili gelecekte yapılması düşünülen çalışmalar için öneriler şunlardır:

- Yeni çalışmalarda, sayıca mümkün olduğu kadar fazla DEHB olgusunun alınması,
- Mutlaka DEHB grubuna benzer özellikte ve yeterli sayıda sağlıklı kontrol olgusunun çalışmaya dahil edilmesi,
- Aile aylık gelir düzeyinin beslenme durumuna ve dolayısıyla da vücut demir düzeylerine etkisinden dolayı vaka ve kontrol grubunun sosyoekonomik düzey bakımından mümkün olduğunca eşitlenmesi,
- Başta psikostimulanlar olmak üzere çoğu psikotrop ilacın iştahı etkilemek yoluyla demir düzeylerini etkileyebileceğinden dolayı herhangi bir psikotrop ya da iştah üzerine etkisi olabilecek başka bir medikasyon ya da nutrisyonel destek kullanmayan olguların çalışmaya alınması,
- Vücut demir düzeyleri üzerine etkisinden dolayı tıbbi ko-morbid bozuklukların da dışlanması
- DEHB alt tiplerinin ayrılması ve sayıca birbirine uygun alt tipin çalışmaya dahil edilmesi
- Serum demir düzeyleri ve DEHB belirtilerinin şiddeti arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Oldukça sık görülen bir bozukluk olmasına rağmen DEHB etiyojisi hala net olarak bilinmemektedir ve bu durum küratif tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinde oldukça önemli bir engeldir. DEHB tüm toplumun sağlığını ve ülke ekonomisini ciddi şekilde etkileyebilen önemli bir ruh sağlığı problemidir. Tedavi olmayan DEHB'li bireylerde, sonradan ortaya çıkan bozukluklar göz önüne alındığında, bozukluğun küratif tedavisinin yapılmasının önemi daha çok ortaya çıkmaktadır. Ülkemizde çok sık görülen demir eksikliği başta olmak üzere, DEHB ile ilişkili etmenlerin net olarak aydınlatılması, bozukluğun, etkin ve küratif tedavisi açısından çok önemlidir..

## Kaynaklar

- Ağaoğlu L (2010) Demir eksikliği anemisi. In *Anemiler*, Cilt 2 (Eds O Neyzi, TY Ertuğrul):1051-1054. İstanbul, Nobel Yayıncılık.
- APA (American Psychiatric Association) (2000) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed., Text revision (DSM-IV-TR). Washington, DC, American Psychiatric Association.
- Andrews NC (1999) Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med*, 341:1986-1995.
- Atamna H, Walter PB, Ames BN (2002) The role of heme and iron-sulfur clusters in mitochondrial biogenesis, maintenance, and decay with age. *Arch Biochem Biophys*, 397:345-353.
- Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K (2004) Young adult follow-up of hyperactive children: antisocial activities and drug use. *J Child Psychol Psychiatry*, 45:195-211.
- Beard JL, Connor JR, Jones BC (1993) Iron in the brain. *Nutr Rev*, 51:157-170.
- Beard J (2003) Iron deficiency alters brain development and functioning. *J Nutr*, 133(Suppl 1):S1468-S1472.
- Beard JL, Connor JR (2003) Iron status and neural functioning. *Annu Rev Nutr*, 23:41-58.
- Behrman R (2004) Diseases of the blood. In *Nelson Textbook of Pediatrics*, 14th ed. (eds R Kliegman, W Nelson, V Vaughan):1614-1616. Philadelphia, W.B.Saunders Com.
- Berrak SG, Türkan E, Canbolat C, Kahveci S (2010) Çocuklarda demir eksikliğinin tedavisi düşük gelişim test skorlarına etkisi. *İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası*, 65:1-7.
- Biederman J, Faraone SV (2005) Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, 366: 237-248.
- Black MM (2003) Micronutrient deficiencies and cognitive functioning. *J Nutr*, 133(Suppl 2):S3927-S3931.
- Brittenham GM (2000) Disorders of iron metabolism: Iron deficiency and overload. In *Hematology: Basic Principles and Practice*, 3rd ed. (Eds R Hoffman, EJ Benz, SJ Shattil, B Furie, HJ Cohen, LE Silberstein et al):397-428. New York, Churchill Livingstone.
- Bülbül SH (2004) Çocuk beslenmesinde demirin yeri ve önemi. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 13:446-450.
- Calarge C, Farmer C, DiSilvestro R, Arnold LE (2010) Serum ferritin and amphetamine response in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 20:495-502.

- Castellanos FX (1997) Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Pediatr (Phila)*, 36:381-393.
- Connor JR, Menzies SL (1996) Relationship of iron to oligodendrocytes and myelination. *Glia*, 17:83-93.
- Cortese S, Lecendreux M, Bernardina BD, Mouren MC, Sbarbati A, Konofal E (2008) Attention-deficit/hyperactivity disorder, Tourette's syndrome, and restless legs syndrome: The iron hypothesis. *Medical Hypotheses*, 70:1128-1132.
- Cortese S, Konofal E, Bernardina BD, Mouren MC, Lecendreux M (2009) Sleep disturbances and serum ferritin levels in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 18:393-399.
- Cortese S, Angriman M, Lecendreux M, Konofal E (2012)a Iron and attention deficit/hyperactivity disorder: What is the empirical evidence so far? A systematic review of the literature. *Expert Rev Neurother*, 12:1227-1240.
- Cortese S, Azoulay R, Castellanos FX, Chalard F, Lecendreux M, Chechin D et al (2012)b Brain iron levels in attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot MRI study. *World J Biol Psychiatry*, 13:223-231.
- D'Amato TJ (2005) Is iron deficiency causative of attention-deficit/hyperactivity disorder? *Arch Pediatr Adolesc Med*, 159:788.
- Donfrancesco R, Parisi P, Vanacore N, Martines F, Sargentini V, Cortese S (2013) Iron and ADHD: time to move beyond serum ferritin levels. *J Atten Disord*, 17:347-357.
- Ekici Ö (2012) Demir eksikliği ve demir eksikliği anemisinin tiroid hormonları üzerine etkisi (Uzmanlık tezi). Kırkkale, Kırkkale Üniversitesi.
- Ercan ES (2010) Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda epidemiyolojik veriler. *Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler Dergisi*, 6(2):1-5.
- Erikson KM, Jones BC, Hess EJ, Zhang Q, Beard JL (2001) Iron deficiency decreases dopamine D1 and D2 receptors in rat brain. *Pharmacol Biochem Behav*, 69:409-418.
- Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J (2003) The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry*, 2:104-113.
- Faraone SV, Biederman J, Mick E (2006) The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med*, 36:159-165.
- Faraone SV, Biederman J, Morley CP, Spencer TJ (2008) Effect of stimulants on height and weight: a review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 47:994-1009.
- Georgieff MK (2011) Long-term brain and behavioral consequences of early iron deficiency. *Nutr Rev*, 69(Suppl 1):S43-S48.
- Grindulis H, Scott PH, Belton NR, Wharton BA (1986) Combined deficiency of iron and vitamin D in Asian toddlers. *Arch Dis Child*, 61:843-848.
- Harpin VA (2005) The effect of ADHD on the life of an individual, their family, and community from preschool to adult life. *Arch Dis Child*, 90(Suppl 1):S2-S7.
- Hill JM, Switzer RC 3rd (1984) The regional distribution and cellular localization of iron in the rat brain. *Neuroscience*, 11:595-603.
- Juneja M, Jain R, Singh V, Mallika V (2010) Iron deficiency in Indian children with attention deficit hyperactivity disorder. *Indian Pediatr*, 47:955-958.
- Karakurt MN, Karabekiroğlu MK, Akbaş S, Bilgici B, Kılıç M, Şenses A et al (2011) Association between symptom profiles and iron and ferritin serum levels in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 48:125-128.
- Kayıran SM, Gürakan B (2010) Çocuklarda demir eksikliğinin motor gelişim ve bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisi. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 9:529-534.
- Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O et al (2006) The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*, 163:716-723.
- Kırmızıtaş A, Kılınc Y (2005) Demir eksikliği anemisi olan çocuklarda çözünebilir transferrin reseptörü, eritrosit çinko düzeyi ve serum çinko düzeyinin tanıdaki yeri (Uzmanlık tezi). Adana, Çukurova Üniversitesi.
- Kiddie JY, Weiss MD, Kitts DD, Levy-Milne R, Wasdell MB (2010) Nutritional status of children with attention deficit hyperactivity disorder: a pilot study. *Int J Pediatr*, 2010:767318.
- Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren MC (2004) Iron deficiency in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 158:1113-1115.
- Konofal E, Cortese S, Marchand M, Mouren MC, Arnulf I, Lecendreux M (2007) Impact of restless legs syndrome and iron deficiency on attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Sleep Med*, 8:711-715.
- Kwon HJ, Lim MH, Ha M, Kim EJ, Yoo SJ, Kim JW et al (2011). Transferrin in Korean children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Investig*, 8:366-371.
- Lahat E, Heyman E, Livne A, Goldman M, Berkovitch M, Zachor D (2011) Iron deficiency in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Isr Med Assoc J*, 13:530-533.
- Le HH, Hodgkins P, Postma MJ, Kahle J, Sikirica V, Setyawan J et al (2014) Economic impact of childhood/adolescent ADHD in a European setting: the Netherlands as a reference case. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 23:587-598.

- Lozoff B, Brittenham GM, Viteri FE, Wolf AW, Urrutia JJ (1982) The effects of short-term oral iron therapy on developmental deficits in iron-deficient anemic infants. *J Pediatr*, 100:351-357.
- Lozoff B, Brittenham GM, Wolf AW, McClish DK, Kuhnert PM, Jimenez E et al (1987) Iron deficiency anemia and iron therapy effects on infant developmental test performance. *Pediatrics*, 79:981-995.
- Lozoff B (1988) Behavioral alterations in iron deficiency. *Adv Pediatr*, 35:331-359.
- Lozoff B, Jimenez E, Smith JB (2006a) Double burden of iron deficiency in infancy and low socioeconomic status: a longitudinal analysis of cognitive test scores to age 19 years. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 160:1108-1113.
- Lozoff B, Beard J, Connor J, Barbara F, Georgieff M, Schallert T (2006b) Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. *Nutr Rev*, 64(Suppl 2):S34-S43.
- Mahmoud MM, El-Mazary AA, Maher RM, Saber MM (2011) Zinc, ferritin, magnesium and copper in a group of Egyptian children with attention deficit hyperactivity disorder. *Ital J Pediatr*, 37:60.
- Mannuzza S, Klein, RG (1999). Adolescent and adult outcomes in attention deficit/hyperactivity disorder. In: *Handbook of Disruptive Behavior Disorder*, (Eds HC Quay, AE. Hogan):279–294. New York, Kluwer Academic/Plenum Publishers.
- Menegassi M, Mello ED, Guimaraes LR, Matte BC, Driemeier F, Pedrosa GL et al (2010) Food intake and serum levels of iron in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Rev Bras Psiquiatr*, 32:132-138.
- Millichap JG, Yee MM, Davidson SI (2006) Serum ferritin in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol*, 34:200–203.
- Murray-Kolb LE (2013) Iron and brain functions. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 16:703-707.
- Nigg JT, Tannock R, Rohde LA (2010) 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-V. *J Clin Child Adolesc Psychol*, 39:723-725.
- Oğrağ H, Bağ Ö, Kutlu A, Öztürk A (2012) Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarda demir eksikliğinin rolü. *Izmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi*, 2:127-130.
- Oner P, Oner O (2008) Relationship of ferritin to symptom ratings children with attention deficit hyperactivity disorder: effect of comorbidity. *Child Psychiatry Hum Dev*, 39:323-330.
- Oner O, Alkar OY, Oner P (2008) Relation of ferritin levels with symptom ratings and cognitive performance in children with attention deficit-hyperactivity disorder. *Pediatr Int*, 50: 40-44.
- Oner O, Oner P, Bozkurt OH, Odabas E, Keser N, Karadag H (2010) Effects of zinc and ferritin levels on parent and teacher reported symptom scores in attention deficit hyperactivity disorder. *Child Psychiatry Hum Dev*, 41:441-447.
- Oner P, Oner O, Azik FM, Cop E, Munir KM (2012) Ferritin and hyperactivity ratings in attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Int*, 54:688-692.
- Ortiz E, Pasquini JM, Thompson K, Felt B, Butkus G, Beard J et al (2004) Effect of manipulation of iron storage, transport, or availability on myelin composition and brain iron content in three different animal models. *J Neurosci Res*, 77:681-689.
- Oski FA, Honig AS (1978) The effects of therapy on the developmental scores of iron-deficient infants. *J Pediatr*, 92:21-25.
- Oski FA (1993) Iron deficiency in infancy and childhood. *N Engl J Med*, 329:190-193.
- Pelham WE, Foster EM, Robb JA (2007) The economic impact of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *J Pediatr Psychol*, 32:711-727.
- Polanczyk G, Jensen P (2008) Epidemiologic considerations in attention deficit hyperactivity disorder: a review and update. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 17:245-260.
- Roncagliolo M, Garrido M, Walter T, Peirano P, Lozoff B (1998) Evidence of altered central nervous system development in infants with iron deficiency anemia at 6 mo: delayed maturation of auditory brainstem responses. *Am J Clin Nutr*, 68:683-690.
- Swanson JM, Kinsbourne M, Nigg J, Lanphear B, Stefanatos GA, Volkow N et al (2007) Etiologic subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: brain imaging, molecular genetic and environmental factors and the dopamine hypothesis. *Neuropsychol Rev*, 17:39-59.
- Tamir H, Klein A, Rappoport MM (1976) Serotonin binding protein:enhancement of binding by Fe<sup>2+</sup> and inhibition of binding by drugs. *J Neurochem*, 26:871-878.
- Thapar A, Cooper M, Jefferies R, Stergiakouli E (2012) What causes attention deficit hyperactivity disorder? *Arch Dis Child*, 97:260-265.
- Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K (2013) What have we learnt about the causes of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry*, 54:3-16.
- Tunç B (2008) Çocuklarda demir eksikliği anemisi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 2:43-57.
- Uyan Z, Peker AGC, Tekiner AS, Ulukol B (2014) Ergenlerde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu sıklığının araştırılması. *Konuralp Tıp Dergisi*, 6(3):21-26.
- Ünal S, Yetkin S (2004) Demir eksikliği anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi*, 16:327-345.
- Walter T, Kovalskys J, Stekel A (1983) Effect of mild iron deficiency on infant mental development scores. *J Pediatr*, 102:519-522.

- Walter T, De Andraca I, Chadud P, Perales CG (1989) Iron deficiency anemia: adverse effects on infant psychomotor development. *Pediatrics*, 84:7-17.
- Wigglesworth JM, Baum H (1988) Iron dependent enzymes in the brain. In *Brain Iron: Neurochemical and Behavioral Aspects* (Ed MB Youdim): 25-66. New York, Taylor and Francis.
- Willcutt EG, Nigg JT, Pennington BF, Solanto MV, Rohde LA, Tannock R et al (2012) Validity of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. *J Abnorm Psychol*, 121:991-1010.
- Wolraich M (1999) Attention deficit hyperactivity disorder: the most studied and yet most controversial diagnosis. *Ment Ret Dev Disab Rev*, 5:163-168.
- Wolraich ML, McGuinn L, Doffing M (2007) Treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: safety considerations. *Drug Saf*, 30:17-26.
- WHO (World Health Organization) (1992) *The Prevalence of Anemia in Women: A Tabulation of Available Information*, 2nd ed. Maternal Health and Safe Motherhood Programme. Geneva, Switzerland, World Health Organization.
- Worwood M (1990) Ferritin. *Blood Rev*, 4:259-269.
- Yehuda S (1990) Neurochemical basis of behavioral effects of brain iron deficiency in animals. In: *Brain, Behavior and Iron in the Infant Diet* (Ed J Dobbing):83-106. London, Springer-Verlag.
- Yip R (2002) Prevention and control of iron deficiency: policy and strategy issues. *J Nutr*, 132(Suppl 4):S 802-S805.
- Youdim MBH (1985) Brain iron metabolism: Biochemical and behavioural aspects in relation to dopaminergic neurotransmission. In *Handbook of Neurochemistry* (Ed A Lajath):731-755. New York, Plenum Press.
- Youdim MB, Ben-Shachar D, Yehuda S (1989) Putative biological mechanisms of the effect of iron deficiency on brain biochemistry and behavior. *Am J Clin Nutr*, 50(Suppl 3):S607-S615.
- Youdim MB (2000) Nutrient deprivation and brain function: iron. *Nutrition*, 16:504-508.
- Zimmermann M, Adou P, Torresani T, Zeder C, Hurrell R (2000) Iron supplementation in goitrous, iron-deficient children improves their response to oral iodized oil. *Eur J Endocrinol*, 142:217-223.

---

**İpek Perçinel**, Uzm.Dr., Osmaniye Devlet Hastanesi, Osmaniye; **Kemal Utku Yazıcı**, Uzm.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Kemal Utku Yazıcı, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ, Turkey. E-mail: dr.kemal.utku@outlook.com

Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir - No conflict of interest is declared related to this article

**Çevrimiçi adresi / Available online:** [www.cappsy.org/archives/vol7/no1/](http://www.cappsy.org/archives/vol7/no1/)

**Geliş tarihi/Submission date:** 12 Nisan /April 12 2014 - **Çevrimiçi yayım/Published online** 28 Mayıs/May 28, 2014

---