



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**PEDİATRİ POLİKLİNİĞİNDE ÇİNKO EKSİKLİĞİ
SAPTANAN HASTALARDA DİKKAT EKSİKLİĞİ
BULGULARININ CONNERS ÖLÇEĞİNE GÖRE
TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ezel YILMAZ

Antalya, 2022



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**PEDİATRİ POLİKLİNİĞİNDE ÇİNKO EKSİKLİĞİ
SAPTANAN HASTALARDA DİKKAT EKSİKLİĞİ
BULGULARININ CONNERS ÖLÇEĞİNE GÖRE
TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ezel YILMAZ

TEZ DANIŞMANI:

Prof. Dr. Ercan MIHÇI

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2022

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması sırasında çalışmalarına ışık tutan, disiplini ve çalışma azmi ile desteğini hep omzumda hissettiğim, tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Ercan Mıhçı' ya,

Uzmanlık eğitimim sürecinde tüm bilgilerini, deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarıma ve bir ekibin parçası olmaktan gurur duyduğum araştırma görevlisi, uzman doktor, hemşire ve paramedik arkadaşlarıma,

Eğitim sürecimde beni her daim gönülden destekleyen, kendilerinden akademiye ve hayata dair pek çok şey öğrendiğim sevgili hocalarım Doç. Dr. Hakan Ongun ve Doç. Dr. Özlem Tolu Kendir' e,

Hayatımın her alanında desteğini her zaman hissettiğim, beni asla yalnız bırakmayan, bugünlere gelmemde büyük katkısı olan annem Seher Bektaş, babam Bektaş Bektaş' a,

Uzmanlık eğitimimin ilk gününden son gününe kadar her anımda yanımda olan, pozitif enerjileri ile beni her zaman ileri taşıyan, bundan sonraki yaşamımda hayatıma renk katmaya devam edecek olan arkadaşlarım Küsem Esra Çelik, Melisa Hürrem Omaç, Mevlüt Özkan Tokay, Tuğba Limon, Yusuf Kerem Limon' a,

Desteğini ve sevgisini hep yanımda hissettiğim, hayatımı anlamlandıran yol arkadaşım, sevgili eşim Koray' a teşekkür ederim.

Dr. Ezel YILMAZ

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Çinkonun Tarihçesi.....	2
2.2. Çinko Kaynakları.....	3
2.3. Çinko Emilimi ve Metabolizması	4
2.4. Çinko Fonksiyonları	6
2.5. Çinko Eksikliği	7
2.5.1. Çinko Eksikliği Prevelansı	7
2.5.2. Çinko Eksikliği Etiyolojisi.....	8
2.5.3. Çinko Eksikliğinde Klinik Bulgular	10
2.5.4. Çinko Eksikliği Tanı Yöntemleri	13
2.5.5. Çinko Eksikliği Tedavisi	14
2.5.6 Çinko Eksikliği Santral Sinir Sistemi İlişkisi.....	15
2.5.7. Çinko Eksikliği ve Dikkat Eksikliği İlişkisi	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Çalışma Grubu	29
3.2. Conners Ebeveyn Değerlendirme Ölçeği.....	30
3.3. Tedavi	31
3.4. Laboratuvar Değerlendirmesi	31
3.5. İstatiksel Analiz	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇ	51
7. ÖZET	53
8. ABSTRACT	54
9. KAYNAKLAR.....	55
10. EKLER.....	65
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı	65
Ek-2. Conners Ebeveyn Değerlendirme Ölçeği-Yenilenmiş Uzun Form	66

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AMPA : α -Amino-3-Hidroksi-5-Metil-4-İzoksazolpropiyonik Asit

BOS : Beyin Omurilik Sıvısı

CEDÖ : Conners Ebeveyn Değerlendirme Ölçeği

CP-AMPA: Kalsiyum Geçirgen AMPA Reseptörleri

DAT : Dopamin Taşıyıcısı

DEHB : Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

Fezf : FEZ Family Finger

GABA : Gama Aminobütirik Asit

HPA : Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal

IAEA : Uluslararası Atom Enerjisi Ajansı

IL-2 : İnterlökin 2

IZINCG : Uluslararası Çinko Beslenme Değerlendirme Grubu

LTCC : L Tipi Kalsiyum Kanalları

MCU : Mitokondriyal Katyon Uniporter

NK : Natural Killer

NMDA : N-Metil-D-Aspartat

SLC	: Solute Carrier
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TRP	: Geçici Reseptör Potansiyel
UNICEF	: Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
Zac	: Zinc Activated Channel
ZBTB	: Zinc Finger and BTB domain containing
ZIP	: Çinko Taşıyıcı Ligand
ZnF	: Çinko Parmak Proteinleri
ZnT	: Çinko Taşıyıcı Protein

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 2. 1 Çinko eksikliğinde hipokampal fonksiyonlardaki değişiklikler, anormal davranış ve patofizyoloji.....	17
Şekil 2. 2 Nöronlarda çinko taşınması	20
Şekil 2. 3 Dopamin taşıyıcısının (DAT) şematik tasviri- Dopaminin taşınması...	24



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo

Sayfa

Tablo 2. 1 Çinko Eksikliği Etiyolojik Sınıflama.....	9
Tablo 2. 2 Çinko Eksikliği Klinik Bulguları.....	12
Tablo 2. 3 DEHB Etiyolojik faktörler.....	22



1. GİRİŞ

Hafif ila orta dereceli çinko eksikliği dünya çapında yaygındır. Uluslararası Çinko Beslenme Değerlendirme Grubu (IZINCG)'nun yaptığı araştırmada toplumların gelişmişlik durumlarına göre yetersiz çinko alımının %9.3- %33.1 arasında değiştiği belirtilmiştir (1).

Son yıllarda, eser elementlerin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) etiyojisindeki rolünü aydınlatmak üzerine yapılan çalışmalar arasında en önemlileri, çinko ve DEHB arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalardır (2). Yapılan çalışmalar, sağlıklı kontrollere kıyasla DEHB teşhisi konulan çocuklarda daha düşük çinko seviyeleri göstermiştir (3-5). Genel meta-analiz, düşük çinko seviyeleri ile DEHB tanısı arasında önemli bir ilişki olduğunu öne sürmektedir (6). Bu bulgular DEHB tedavisinde çinko kullanılabileceğini düşündürmektedir (3).

Çinkonun sinir sisteminde bulunan birçok metal-enzim kompleksi için gerekli olduğu, beynin yapısına ve işlevine katkıda bulunduğu bilinmektedir (4, 7). Çinko piridoksinin aktif formuna dönüştürülmesi, piridoksin ise triptofanın serotonine dönüşümü için gereklidir. Serotonin ile DEHB arasında yakın ilişki olduğu bilinmektedir (2). Ayrıca çinko, DEHB ve tedavisinde önemli bir faktör olan dopamin fonksiyonunu düzenlemeye yardımcı melatonin modülasyonu için de temeldir (8). Bu nedenle, çinko takviyesinin melatonin ve serotonin sentezindeki azalmayı ortadan kaldırarak DEHB semptomlarını iyileştirebileceği öne sürülmektedir (2).

Bu çalışma çinko eksikliği saptanan hastalarda dikkat eksikliği semptomlarını Conners Ebeveyn Değerlendirme Ölçeği (CEDÖ) ile değerlendirmeyi ve çinko tedavisi sonrası ölçek puanlarındaki değişimi analiz etmeyi amaçlamaktadır. Araştırmadan elde edilecek verilerin, Çinko ile dikkat eksikliği semptomları arasındaki ilişki ile ilgili literatüre katkıda bulunması, hastaların uzun dönem izlemelerine ve medikal tedavilerinin planlanmasına yardımcı olması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

Mineraller, tipik insan diyetinin yalnızca %5'ini oluşturur, ancak normal sağlık ve işlev için gereklidir. İhtiyaç duyulma miktarına bağlı olarak makro mineraller, eser elementler ve ultra eser elementler olarak sınıflandırılırlar (9).

- Makro mineraller; yetişkinler tarafından >100 mg/gün miktarlarında ihtiyaç duyulan mineraller olarak tanımlanır. Örnekler arasında sodyum, potasyum, klorür, kalsiyum, magnezyum ve fosfor bulunur.
- Eser elementler; genellikle yetişkinler tarafından günde 1 ila 100 mg arasında gerekli olan mineraller olarak tanımlanır. Bunlar arasında; bakır, florür, iyot, manganez ve çinko içerir.
- Ultra eser elementler; genellikle yetişkinler tarafından <1 mg/gün miktarlarda gerekli olan mineraller olarak tanımlanır. Örnekler arasında krom, selenyum, arsenik, bor ve molibden sayılabilir.

2.1. Çinkonun Tarihçesi

Çinko, bitki ve hayvan dokularında olduğu gibi, insan beslenmesinde de esansiyel kabul edilen bir eser elementtir. Çinko elementi ilk kez 1509'da Eberer tarafından tanımlanmıştır. 1869'da Pasteur'ün öğrencisi Raulin, *Aspergillus niger*'in büyümesi için çinkonun vazgeçilmez olduğunu keşfetmiştir. Bu bulgu, 1911'de Bertrand ve Javillier tarafından doğrulanmış ve *Aspergillus niger*'in fenilalanin, triptofan ve tirozin ile çeşitli enzimleri sentezlemek için çinkoya ihtiyaç duyduğu gösterilmiştir (10).

Birckner 1919 yılında yumurta sarısı, insan sütü ve inek sütünün çinko içerdiğini bildirmiş ve çinkonun besleyici değeri olduğunu öne sürmüştür. Kısa bir süre sonra, Sommer ve Lipman çinkonun bitki yaşamı için gerekli olduğunu göstermişlerdir (10).

Todd ve diğerleri tarafından yayınlanan 1934 raporunda çinkonun hayvanlarda yaşam için gerekli olması, muhtemelen insan için de gerekli bir besin

maddesi olduğunu düşündürmüştür. 1940'ta Keilin ve Mann karbonik anhidrazın %0,3 çinko içeren bir çinko metalloenzimi olduğunu göstererek çinkonun ilk spesifik biyolojik fonksiyonunu tanımlamışlardır (10).

Prasad 1961 yılında cücelik, hipogonadizm, hepatosplenomegali, kuru cilt, jeofaji ve demir eksikliği anemisi ile gelen 21 yaşında İran'lı bir hastada çinko eksikliğini tanımlamıştır (11).

Amerika'daki Ulusal Bilimsel Akademisi Gıda ve Beslenme Konseyi ise 1974'te çinkoyu insanlar için esansiyel olarak kabul etmiş ve sonrasında çinkonun total parenteral nutrisyon sıvılarına katılması zorunlu kılınmıştır (12).

Günümüzde ise 300'den fazla katalitik olarak aktif çinko metalloproteini ve çeşitli proteinlerin gen ekspresyonunda yer alan 2000'den fazla çinko bağımlı transkripsiyon faktörü tanımlanmıştır (12).

2.2. Çinko Kaynakları

Çinko için fonksiyonel bir rezerv veya vücut deposu yoktur, bu nedenle düzenli olarak yeterli bir diyet çinko kaynağı gereklidir. Bununla birlikte, birçok düşük gelirli ülkede, diyet temeli ağırlıklı olarak bitkisel kaynaklara dayanmaktadır. Kırmızı et, kümes hayvanları ve balık gibi hayvansal proteinler zengin çinko kaynakları olmasına rağmen ekonomik, kültürel veya dini kısıtlamalar nedeniyle diyetle daha az yer tutmaktadır. Bu tür diyetlerden alınan çinko miktarının ve/veya biyoyararlanımının düşük olması sıklıkla çinko eksikliğinin başlıca nedenidir (13).

İçinde yüksek oranda çinko bulunan besin kaynakları; hayvansal kökenli gıdalar, özellikle istiridye, et (sığır eti, domuz eti, dana eti, kuzu eti) ve bazı deniz ürünleri, kabuklu yemişler, tohumlar, kuru baklagiller, tahıllardır. Beyaz etlerin çinko içerikleri kırmızı etten daha düşüktür. Sucuk salam gibi et ürünlerinin çinko içeriklerinin düşük olmasının nedeni ise bu besinlerin yağ içeriğinin yüksek olmasıdır. Süt ürünleri ve yumurta da çinko açısından zengin besinlerdir. Sebzeler

içinde çinko yönünden en iyi olanlar yeşil yapraklı sebzelerdir. Rafine edilmemiş tahıllar ve baklagillerin yüksek çinko içeriğine sahip olmasına rağmen çinko emilimini engelleyen fitatları içermesi çinko biyoyaralanımını düşürmektedir (13, 14).

2.3. Çinko Emilimi ve Metabolizması

Sıçanlardan, kedilerden ve insanlardan alınan dokuların kapsamlı ve titiz analizlerinden sonra Lutz, insan vücudunun toplam 2.2 g çinko içerdiğini hesaplamıştır, bu da insan vücudundaki demirin yaklaşık yarısı kadardır (15).

Çinko en yüksek oranda kemik ve iskelet kasında (~86%), ardından deride (%4,2) ve karaciğerde (%3,4) lokalizedir (16). Gastrointestinal sistemdeki çinko emilimi ve atılımı, çinko homeostazını sürdürmek için birincil mekanizmalardır. Çinko emilimi, jejunumda meydana gelen en yüksek emilim oranıyla ince bağırsakta gerçekleşir, ancak duodenum, yemekten sonra daha yüksek çinko konsantrasyonuna maruz kalması nedeniyle çinko emilimine maksimum katkıda bulunur (17).

Çinko metabolizmasının homeostatik düzenlenmesi, eksiklik sırasında artan absorpsiyon ve aşırı endojen çinko durumunda artan dışkı yoluyla atılım ile düzenlenir. Çinko eksikliği veya sınırlı diyet çinko alımları sırasında, dışkı çinko atılımı, bağırsak absorpsiyonundaki artışla birlikte düşer, böylece dokulardaki ve plazmadaki çinko konsantrasyonu korunur. Öte yandan çinko fazlalığı sırasında absorpsiyon etkilenmezken fekal çinko atılımı artar (17).

Çinkonun hücre zarlarından taşınmasını sağlayan, ZnT (SLC30) ve ZIP (SLC39) olarak adlandırılan iki çinko taşıyıcı protein ailesi vardır. ZIP ailesinin 10 ve ZnT ailesinin 14 üyesi mevcuttur. ZnT ailesi çinkonun hücre dışına, organellere veya sekretuar vezikül ve granüllere taşınması ile ilgili iken; ZIP ailesi çoğunlukla hücre zarında yerleşimlidir ve çinkonun hücre dışı boşluktan ve hücre içi organellerden sitoplazmaya taşınmasını sağlamakla görevlidir (18). Bağırsakta

birden fazla ZIP ailesi proteini tanımlanmış olmasına rağmen ZIP4, enterositlerde baskın çinko taşıyıcısıdır. Çinko eksikliği sırasında ZIP4 ekspresyonunun artışı, ZIP4 ekspresyonunun hücresel çinko seviyelerine duyarlı olduğunu gösterir. ZIP5 bağırsakta, pankreasta, böbrekte ve embriyonik yolk kesesinde eksprese edilir, ancak ağırlıklı olarak polarize hücrelerin bazolateral yüzeyinde lokalizedir ve bu nedenle dolaşımdan çinko alımında işlev gördüğü öne sürülmektedir. Bu nedenle, ZIP4 ve ZIP5'in düzenlenmesi, mukozal hücreler boyunca çinko akışını kontrol eder, böylece çinko durumunun dinamiklerine uyum sağlamasına yardımcı olur. Enterositler tarafından emilen çinko ya metallothionein olarak depolanır ya da bazolateral membran boyunca ZnT1 yoluyla taşınır (17, 19).

Bitkilerin doğal bir bileşeni olan fitatların, vücut çinko homeostazını ciddi şekilde etkilediği düşünülmektedir. Fitatlar inositol fosfat'ın farklı fosfat formlarının karışımıdır. Fosfat grupları içinde hekzofosfatlar majör formdur ve çinko gibi katyonlarla çok kuvvetli, emilemeyen bir bileşik meydana getirir. Bu nedenle bağırsaktan çinko emiliminin ana besinsel inhibitörü olarak kabul edilir (16, 20). Bu nedenle, diyetin toplam fitat içeriği, bir öğünün genel çinko biyoyararlanımını etkiler. Çinko emilimi, hayvansal kaynaklı protein varlığında bitki kaynaklı proteine göre önemli ölçüde daha yüksektir ve bitkisel gıdalara hayvansal proteinin eklenmesi, çinko biyoyararlanımını in vivo önemli ölçüde iyileştirmiştir (16, 21).

Demir emilimindeki yararlı rolünün aksine, askorbik asidin bağırsak çinko biyoyararlanımı üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Çinko demirden farklı olarak bağırsak alımı için oksidasyon durumunu değiştirmeye ihtiyaç duymaz (16). Sitrat ise çinko emilimini olumlu yönde etkiler. Sitrat, süt ve süt ürünlerinden çinko biyoyararlanımını etkileyen, sütte çinko bağlayan düşük moleküler ağırlıklı liganddır. Çinko-sitrat komplekslerinin konsantrasyonları inek sütüne kıyasla anne sütünde daha yüksektir, bu durumun çinko emiliminin anne sütünde daha yüksek olmasını açıklayabileceği düşünülmektedir (16, 22).

2.4. Çinko Fonksiyonları

Çinko yapısal, düzenleyici ve katalitik işlevlere sahiptir. Hem hücre bölünmesinde hem de apoptozda önemli rol alması nedeniyle; büyüme, doku onarımı ve yara iyileşmesinde rol oynar. Aynı zamanda lipid ve glukoz metabolizmasında, bağışıklıkta ve enfeksiyona yanıtta yer alır (23).

Çinkonun biyolojik rolü enzimler, transkripsiyon faktörleri, hormonal reseptör bölgeleri ve biyolojik membranlar dahil olmak üzere proteinlerin yapısında ve işlevinde tanınmaktadır. Nükleik asit metabolizmasında ve hücresel proliferasyon, farklılaşma ve büyümede yer alan çinko metalloenzimleri ve çinko bağımlı enzimler tanımlanmıştır (24, 25).

Çinko biyolojik rolünü, özellikle histidin ve sistein gibi belirli aminoasitlerle sıkı bağlar oluşturma yeteneğine borçludur. Çinko, dört amino asidi bağladığında (tetradentat konfigürasyon), protein yapısını (beta kıvrımlı tabaka gibi) koruyan yapısal bir rol oynar ve nükleer stabiliteyi ve histon yapısını korur (26). Bu formda çinko, DNA ile etkileşime giren çinko parmak proteinlerine katkıda bulunur. Çinko üç amino asidi bağladığında, dördüncü bölge geçici olarak bir su molekülü tarafından alınır; bu formda çinko, birçok proteinin metabolik aktivitesinde rol oynayabilir. Yüzlerce çinko parmak motifi tespit edilmiş ve tespit edilmeye devam etmektedir. Tanımlanmış tüm insan genlerinin %3'ünden fazlası çinko parmak alanları içerir. Böylece çinko, gen ekspresyonunda geniş bir rol oynar (27).

Çinko, apoptozda yol açan önemli yolları baskılayan, ayrıca hücre içi çinkodaki azalma tarafından tetiklenen apoptotik düzenleyicileri doğrudan etkileyen sitoprotektif fonksiyonlarla apoptozda düzenleyici bir rol oynar (28).

Çinko serbest radikal oluşumunu önler, oksidatif strese korur ve immün fonksiyonları düzenler. T-hücre olgunlaşması ve farklılaşması için gereken 'timülin' olarak isimlendirilen çinko bağımlı hormon timik fonksiyonlar için önemlidir (29).

Çinko, hücresel sinyal tanımayı, ikinci haberci metabolizmasını ve protein kinaz ve protein fosfataz aktivitelerini modüle edebilir. Metalloproteinlerin bir bileşeni olarak bilinen rolüne ek olarak beyinde çinko, çinko içeren nöronlar olarak adlandırılan özel bir nöron tipinin presinaptik veziküllerinde tutulur, sinaptik aralığa salınır ve daha sonra presinaptik aralığa geri alınır. Çinko, beynin uyarılabilirliğinin düzenlenmesinde rol oynar. Hipokampus gibi veziküler açıdan zengin bölgeler, diyetteki çinko eksikliğine duyarlıdır (30).

Yaklaşık 250 protein çinko içerir. Bunlar, anjiyotensin dönüştürücü enzim, alkalin fosfataz, karbonik anhidraz, DNA ve RNA polimerazlar, bakır-çinko süperoksit dismutaz ve metalloprotein gibi enzimlerin yanı sıra gen transkripsiyonunda yer alan geniş bir çinko proteinleri ailesini içerir (31, 32).

2.5. Çinko Eksikliği

2.5.1. Çinko Eksikliği Prevalansı

Dünya nüfusunun yaklaşık %50'si yetersiz çinko alımı riski altındadır. Epidemiyolojik çalışmalar, ergenlerin genellikle gereksinimlerini karşılamayan diyet çinko alımlarına sahip olduklarını ve küresel olarak %60-80'inin mikro besin eksikliklerinden etkilenmiş olduğunu göstermiştir (33).

Özellikle az gelişmiş ülkelerde bireylerin %20'sinden fazlasının çinko eksikliği olduğu tahmin edilmektedir. Buna karşılık, Amerika Birleşik Devletleri'nde tahmini prevalans %1-3 tür(34). Hafif çinko eksikliğinin gerçek prevalansı, semptomların spesifik olmayan doğası ve kesin olmayan tanı yöntemleri nedeniyle bilinmemektedir (33).

Uluslararası Çinko Beslenme Değerlendirme Grubu (IZINCG)'nin yaptığı çalışmada ülkelerin gelişmişlik düzeylerine göre çinko eksikliğinin prevalansı %9,3-%33,1 olarak bildirilmektedir (35). Türkiye'de çinko eksikliğinin yaygın

görüldüğü tahmin edilmesine rağmen yetersiz çalışma nedeni ile çinko eksikliğinin ülkemizdeki prevalansı kesin olarak olarak söylenememektedir.

2017’de Ankara ili Altındağ ilçesindeki okullarda gerçekleştirilen yaşları 5 ila 16 arasında değişen 585 kız ve 478 erkek olmak üzere toplam 1063 sağlıklı çocuğun dahil edildiği çalışmada, çalışmaya katılan çocuklarda subklinik çinko eksikliği prevalansı %27.8 olarak tespit edilmiştir (36).

1992 yılında 7-17 yaş arası 960 okul çağındaki Türk çocukta yapılan prevalans çalışmasında %15.7 hastada çinko eksikliği saptanmıştır (37). Yapılan başka bir çalışmada ise Bursa ilinde 1-16 yaş arası çocuklarda çinko eksikliği prevalansı %57 olarak bulunmuştur (38). Sivas’ta 7-11 yaş arası çocuklarda yapılan bir çalışmada ise çinko eksikliği prevalansı %43.1 olarak bulunmuştur (39).

2.5.2. Çinko Eksikliği Etyolojisi

İnsanlarda çinko eksikliği, yetersiz alım, kaybın artması, emilimin azalması, kullanımının bozulması, gereksinimin artması sonucu ortaya çıkmaktadır. Çinko eksikliği primer ve sekonder olmak üzere iki grupta sınıflandırılabilir. Yetersiz alım ile oluşan çinko eksiklikleri primer, diğerleri ise sekonder eksiklikler olarak sınıflandırılır.

Pediyatrik çinko eksikliğinin en yaygın nedeni; anne sütündeki çinko içeriğindeki fizyolojik düşüşe bağlı geçici yenidoğan eksikliğidir. Anne sütü, yaşamın ilk 4-6 ayı için günde 2 mg miktarında yeterli çinko sağlar. Bununla birlikte, anne sütündeki çinko konsantrasyonu, hem term hem de erken gebeliklerde anne çinko alımından bağımsız olarak zamanla azalır. Bebekler için artan çinko gereksinimleriyle bağlantılı olarak, yaşamın ilk 6 ayından sonra tek başına anne sütü yetersiz bir çinko kaynağı sağlar (33). Semptomatik çinko eksikliği, sadece anne sütüyle beslenen ve altı aylıktan sonra tamamlayıcı gıdaların geç başlandığı bebeklerde ortaya çıkabilir. Diyet çinko eksikliğinin yaygın olduğu

popülasyonlarda (tipik olarak, kaynakları kısıtlı veya minimum et alımı olanlarda) ve sadece takviye edilmemiş anne sütü alan prematüre bebeklerde risk artar (41).

Tablo 2. 1 Çinko Eksikliği Etiyolojik Sınıflama (40)

Çinko Eksikliği Kategorisi	Örnekler
Tip I: Yetersiz alım	Çinko takviyesi olmadan total parenteral beslenme Emziren annelerde düşük maternal serum çinko seviyeleri Düşük anne sütü seviyeleri Yetersiz veya düşük kalorili diyet Anoreksiya nervroza, Bulimia nervoza
Tip II: Aşırı kayıp	Sıvı kayıpları, Bağırsak fistülü, İnatçı ishal Artmış idrar eliminasyonu, Karaciğer sirozu, Enfeksiyon, Böbrek hastalığı, Diyabetes mellitus, Diüretikler, Alkol Paraziter enfeksiyon, Yanıklar, Aşırı terleme, Hemodiyaliz, Hemolizden kaynaklanan kan kaybı
Tip III: Malabsorbsiyon	Akrodermatitis enteropatika Yüksek bakır/demir alımı Çölyak hastalığı Crohn hastalığı Ülseratif kolit Kistik fibroz Karaciğer disfonksiyonu Pankreatik disfonksiyon Kısa barsak sendromu İrritabl barsak hastalığı Fitatların yüksek alımı Penisillamin, Diüretikler, Valproat
Tip IV: Artan talep	Hamilelik Emziren anneler Prematüre bebekler
Tip V: Diğer	Down sendromu Konjenital timus defekti

Doğal tahıllar gibi bebeklere ve küçük çocuklara sunulan birçok tamamlayıcı gıdanın çinko seviyesi düşüktür. Tamamlayıcı gıdalar giderek güçlendirilmektedir, ancak bu uygulama özellikle sınırlı kaynaklara sahip ülkelerde yaygın değildir. Yaşamın ilk iki yılında et ve karaciğer kullanımı, sınırlı kaynaklara sahip ülkelerdeki bebekler için çinko ve demir durumunu iyileştirmek için pratik bir çözüm sağlayabilir (27).

Tahıl ve baklagillerde bulunan diyet fitatları çinko emilimini engeller ve çinko eksikliğine katkıda bulunabilir. Bu mekanizma, Afrika, Orta Doğu ve Güneydoğu Asya gibi tahıldan zengin ve etten fakir diyetlere sahip popülasyonlarda görülür (42).

Erken doğmuş bebekler (gebelik yaşının <37 haftasında doğum olarak tanımlanır); zayıf emilim, dışkıda çinko kaybının artması, hızlı büyüme, metabolizmanın artan gereksinimleri ve çinko birikiminin üçüncü trimesterde en fazla olmasına bağlı yetersiz çinko depoları nedeniyle yüksek risk altındadır (40).

Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve kısa bağırsak sendromu dahil gastrointestinal cerrahi ve sindirim bozuklukları olan bebekler ve çocuklar, gastrointestinal sistemden çinko emiliminde azalma ve endojen çinko kayıplarında artış yaşayabilir. Risk altındaki diğer hastalıklar arasında kronik karaciğer hastalığı (siroz), kronik böbrek hastalığı, orak hücre hastalığı, diyabet, kronik diüretik kullanımı ve kronik ishal bulunur (33).

Vejetaryenler, et kaynaklarının eksikliği ve fitat bakımından zengin baklagiller ve tahılların daha fazla tüketilmesi nedeniyle ikincil risk altındadır. Çalışmalar, tüketilen gıdaların sınırlı emilimi ve biyoyararlanımı nedeniyle bu popülasyon için %50'ye kadar daha fazla diyet çinkosu gerekebileceğini önermektedir (43).

2.5.3. Çinko Eksikliğinde Klinik Bulgular

Çinko eksikliği; iştahsızlık, büyüme geriliği, kilo kaybı gibi nonspesifik bulguların yanı sıra klinik bulguların şiddeti bakımından üç gruba ayrılır. Orta veya ağır derecede çinko eksikliği olan çocuklarda ciddi klinik tablolar görülebilirken, hafif çinko eksikliğinde bulgular genellikle belirgin değildir (44).

Şiddetli Çinko Eksikliği

Akrodermatitis enteropatika hastalarında, çinkosuz total parenteral beslenmede, aşırı alkol kullanımında ve penisilamin tedavisini sonrasında ciddi bir çinko eksikliği meydana geldiği bildirilmiştir (45).

İnsanlarda şiddetli çinko eksikliğinin belirtileri arasında büllöz püstüler dermatit, alopesi, ishal, duygusal bozukluk, kilo kaybı, hücre aracılı bağışıklık işlev bozukluklarına bağlı birbirini izleyen enfeksiyonlar, erkeklerde hipogonadizm gibi durumlar yer alır. Bu durum fark edilmez ve tedavi edilmezse ölümcül hale gelir (44).

Orta Çinko Eksikliği

Kronik böbrek yetmezliği, orak hücreli anemi, talasemi, malabsorbsiyon gibi hastalıklara bağlı olarak orta derece çinko eksikliği görülebilir. Orta düzeyde çinko eksikliğinin belirtileri; ergenlerde büyüme geriliği ve erkek hipogonadizmi, pürüzlü cilt, iştahsızlık, zihinsel uyuşukluk, gecikmiş yara iyileşmesi, hücre aracılı immün fonksiyon bozukluğu ve anormal nörosensoryel değişiklikleri içerir (44).

Hafif Çinko Eksikliği

İnsanlarda şiddetli ve orta düzeyde çinko eksikliğinin klinik, biyokimyasal ve tanısal yönleri oldukça iyi tanımlanmış olsa da, hafif düzeyde çinko eksikliğinin tanınması zor olmuştur (44).

İnsanlarda hafif düzeyde çinko eksikliğinin klinik belirtileri; serum testosteron düzeyinde azalma, erkeklerde oligospermi, yağsız vücut kütlelerinde azalma, hiperamonyemi, nörosensoryel değişiklikler, anerji, serum timulin aktivitesinde azalma, NK hücre aktivitesinin azalması, IL-2 aktivitesinde azalma, tat almada azalma, karanlık adaptasyonunda azalmayı içerir (44).

Tablo 2. 2 Çinko Eksikliği Klinik Bulguları (40)

Organ Sistemi	Klinik
Deri Sistemi	Gecikmiş yara iyileşmesi Skalp dermatiti Alopesi Kuru cilt Zayıf tırnak gelişimi Büllöz püstüler dermatit Stomatit Paronişi Blefarit Keilitis
İmmun Sistem	Artan alerjik duyarlılık Artan inflamatuvar aktivite Hücre aracılı immün disfonksiyonun bir sonucu olarak tekrarlayan enfeksiyonlar Olası artan pnömoni riski
Gastrointestinal Sistem	İshal Anoreksiya Hipoguzi Karın ağrısı Glossit
Endokrin Sistem	Büyüme geriliği Hipogonadizm
Merkezi Sinir Sistemi	Nöro-duyusal değişiklikler Psikolojik bozukluk Tremor Bozulmuş konsantrasyon Nistagmus Depresyon Gece körlüğü Anosmi Demans Dizartri
Genitoüriner Sistem	Hipogonadizm
Kas-İskelet Sistemi	Azalmış yağsız vücut kütlesi Kemik kırıkları
Gebelik	Düşük doğum ağırlığı Erken doğum Azalmış fetal motor fonksiyon Spontan düşük

2.5.4. Çinko Eksikliği Tanı Yöntemleri

Toplumlarda çinko eksikliğinin yaygınlığını ve şiddetini değerlendirmek, çinko müdahale programlarına olan ihtiyacı ve uygun hedeflemeyi belirlemek, bunların yüksek riskli toplulukların sağlık ve esenliğini iyileştirmeye yönelik etkinliklerini değerlendirmek için kritik öneme sahiptir. Bu nedenlerle, Dünya Sağlık Örgütü (WHO), UNICEF, Uluslararası Atom Enerjisi Ajansı (IAEA) ve Uluslararası Çinko Beslenme Danışma Grubu (IZINCG), nüfustaki çinko durumunun uygun göstergeleri üzerinde fikir birliği geliştirmek için bir toplantı düzenlemiştir (46). Bu toplantıya üç ana soruya odaklanmıştır:

- 1) Bireylerin veya popülasyonların serum çinko konsantrasyonu, son veya daha uzun vadeli çinko alımlarını yansıtıyor mu?
- 2) Bireylerin veya popülasyonların serum çinko konsantrasyonu, çinko alımını artırmak için tasarlanmış müdahalelere tutarlı bir şekilde yanıt veriyor mu?
- 3) Bireylerin veya popülasyonların serum çinko konsantrasyonu çinko müdahale programlarına verilen fonksiyonel tepkileri tahmin etmek için kullanılabilir mi?

Çinko durumunu veya yetersiz çinko alımı riskini değerlendirmek için önerilen bir dizi teknik tanımlanmıştır. Saha uygulaması için en umut verici görünen değerlendirme teknikleri, ilgili popülasyonun temsili bir örneğinde diyet çinko alımının ve/veya serum çinko konsantrasyonunun ölçülmesini içerir. Çinko konsantrasyonu, farklı kan hücresi tipleri, saç ve tırnaklar gibi bir dizi başka dokuda da ölçülmüştür ve metalloprotein ve diğer çinko metalloenzimleri gibi çeşitli çinko bağlayıcı proteinler, olası indikatörler olarak araştırılmıştır. Bununla birlikte, bu yaklaşımlar, serum çinko konsantrasyonu kullanmaktan daha büyük bir duyarlılık veya analitik kolaylık sağlamıyor gibi görünmektedir. Daha yakın zamanlarda, birkaç araştırmacı grubu, bu metabolik bölümler arasındaki farklı iç çinko havuzlarının kütlelerini ve çinko akışını incelemek için kinetik modelleme uygulamıştır. Bununla birlikte, bu metodolojilerin emek yoğunluğu, masraflı ve karmaşıklığı, çinko durumunu değerlendirmek için rutin bir araç olarak kullanışlı

olmasını engellemektedir. Bu nedenle, serum çinko konsantrasyonunun çeşitli sınırlamalarına rağmen, bu gösterge, popülasyon çinko durumunu değerlendirmek için en uygun biyokimyasal belirteç olmaya devam etmektedir (46, 47).

Plazma, idrar ve saçtaki çinko tahlili, vücut çinko durumunun potansiyel göstergeleri olarak önerilmiştir. Şu anda plazma çinko, insan çinko durumunun değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan parametre gibi görünmektedir ve şiddetli ve orta düzeyde çinko eksikliği durumlarında azaldığı bilinmektedir. Ancak çeşitli fizyolojik ve patolojik durumların plazma ve idrardaki çinko düzeylerini etkileyebileceği de bilinmektedir; dolayısıyla azalmış bir plazma veya idrar vücut çinko seviyesi, mutlaka düşük vücut çinko durumunun bir göstergesi olarak alınamaz. Ayrıca, insanlarda hafif çinko eksikliği durumlarında, plazma çinko seviyeleri normal kalabilir ve klinik olarak çinko eksikliğinin açık bir kanıtı olmayabilir, bu nedenle zor bir teşhis problemi yaratır (44).

Plazma çinko konsantrasyonunun ölçümü, sınırlı duyarlılık ve özgüllüğe rağmen çinko eksikliği için en yararlı klinik testtir. Düşük plazma çinkosu <60 mikrogram/dL (<9.2 mikromol/L) olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte, sonraki analizler sabah numunelerinden 65 veya 70 mikrogram/dL (9.9 veya 10.7 mikromol/L) gibi daha yüksek bir eşik önermiştir (47).

Biyokimyasal göstergeler çinko eksikliğinin ciddiyetini ve yaygınlığını gösterebilir, ancak eksikliğin spesifik nedeni ile ilgili ek bilgilere ihtiyaç duyulacaktır (46).

2.5.5. Çinko Eksikliği Tedavisi

Güçlendirilmiş, işlenmiş tamamlayıcı gıdalar ve diyet değişikliği gibi alternatiflerle karşılaştırıldığında, çinko takviyesi çinko eksikliğinin tedavisinde kanıtlanmış, etkili müdahale stratejisi olmaya devam etmektedir. En yaygın takviye ürünleri arasında çinko oksit, çinko asetat, çinko sülfat ve çinko glukonat bulunur ve bunlar sırasıyla %80, %30, %23 ve %14.3 oranında elementer çinko içerir (33).

Enteral veya parenteral çinko takviyesi çeşitli şekillerde mevcuttur; enteral takviye için çinko sülfat ve parenteral takviye için çinko klorür önerilir . Genetik olarak belirlenmiş Akrodermatitis enteropatisi olan hastalar, yaşam boyu çinko takviyesine ihtiyaç duyar ve günlük 3 mg/kg elementer çinko (220 mg çinko sülfat başına 50 g elementer çinko) almalıdır. Edinilmiş çinko eksikliği olan çocuklarda elementer çinko dozu 0,5 ila 1,0 mg/kg/gün ve yetişkinlerde 15 ila 30 mg/gün olmalıdır. Gastrointestinal absorpsiyonun azalmasından kaynaklanan eksikliği olan hastalarda daha yüksek dozlarda takviye gerekebilir(42). Yüksek kalorili parenteral tedavi ile ilişkili çinko eksikliği durumlarında, parenteral beslenme formüllerine eser element preparatları eklenebilir (48).

Genellikle çinko replasman tedavisi 3-4 ay devam eder. Tedaviye çinko eksikliğinin başlangıcından sonraki 6 ay içinde başlanırsa, bu tedaviye yanıt oranı %70 veya daha fazladır. Tedaviye yanıt veren vakalarda çinko replasman tedavisine bazen yaklaşık 6 ay devam edilmesi gerekebilir (48).

2.5.6 Çinko Eksikliği Santral Sinir Sistemi İlişkisi

Temel bir eser element olan çinko, yaşam boyu insan sağlığının korunmasında kilit rol oynar. Santral sinir sisteminde (SSS), biyofaktör çinko, demirden sonra ikinci sıradadır ve yaygınlığı, yaygın işlevlerinin bir yansımasıdır. Çinko bazlı tedavilerin geliştirilmesi, normal ve patolojik koşullar altında çinkonun beyindeki rolünün anlaşılmasına bağlı olacaktır (49).

Çinko nörotransmitterler, prostaglandinler ve melatonin ile ilgili metabolizma için önemli bir kofaktördür ve dolaylı olarak dopamin metabolizmasını etkiler. Birçoğu merkezi sinir sisteminde olmak üzere 100 farklı metalloenzim ve metal-enzim kompleksi için gereklidir (4).

Çinko, beyin büyümesi ve işlevi için gereklidir. Yetişkin beyindeki çinko konsantrasyonu yaklaşık 200 uM'ye ulaşır. Yetişkin beyindeki hücre dışı çinko konsantrasyonunun 1 uM'den çok daha az olduğu tahmin edilmektedir. Beyin omurilik sıvısındaki (BOS) çinko konsantrasyonu yaklaşık 0.15 µM'dir, plazmada

ise yaklaşık 15 μ M'dir. Plazmadan beyin hücre dışı sıvısına ve beyin omurilik sıvısına çinko taşınması beyin bariyer sistemi, yani kan-beyin ve kan-BOS bariyeri tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir . Beyin bariyeri sistemi, beyinde çinko homeostazisine hizmet eder. Beyindeki çinko homeostazı nörolojik hastalıklarla yakından ilişkilidir ve nörolojik hastalıklar sürecinde değişir (50).

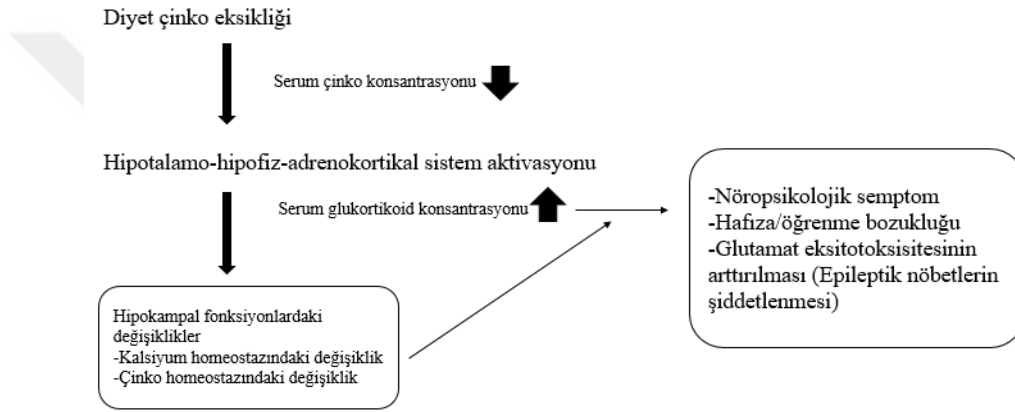
Toplam beyin çinkosunun yaklaşık %80'i çinko metalloproteinleri olarak bulunur ve geri kalanı Timm'in sülfür-gümüş boyama yöntemiyle ortaya konduğu üzere histokimyasal olarak reaktiftir (51). Çinko, hipokampus ve amigdalada nispeten konsantredir (52). Her iki bölge de histokimyasal olarak reaktif çinko ile zenginleştirilmiştir ve histokimyasal olarak reaktif çinko baskın olarak presinaptik veziküllerde bulunur. Veziküler çinko, glutamat ile kalsiyuma ve dürtüye bağlı bir şekilde salınır (30).

Beyindeki çinko homeostazı, diyet çinko eksikliği ile kolayca bozulmaz. Bununla birlikte, kronik çinko eksikliği hipokampustaki çinko konsantrasyonunu azaltabilir, bu da hipokampusun beyindeki çinko eksikliğine duyarlı olduğunu düşündürür (53). Hipokampus, öğrenmede, hafızada ve yeniliğin tanınmasında önemli bir rol oynar (54).

Beyindeki çinko konsantrasyonu, aşırı çinkoya maruz kalmaktan etkilenmez. Buna karşılık, diyet çinko eksikliği, beyin çinko konsantrasyonunu korumak için beyindeki ZnT-1 ve ZIP6 (SLC39A6) gibi çinko taşıyıcıların ekspresyonundaki değişiklikler yoluyla çinko alımını kolaylaştırır (55).

Beyin bariyer sisteminin sıkı düzenlenmesine rağmen, hipokampal çinko, kronik çinko eksikliğine karşı hassastır (53). İn vivo deneyler, hipokampustaki hücre dışı çinkonun, 2 haftalık çinko yoksunluğundan sonra genç sıçanlarda önemli ölçüde değişmediğini göstermektedir (56). 4 haftalık çinko yoksunluğundan sonra genç sıçanlarda hipokampustaki hücre dışı çinko azalır (57). Histokimyasal olarak reaktif çinko da 4 haftalık çinko yoksunluğundan sonra azalır. Bu veriler, hipokampustaki hücre dışı çinkonun çinko eksikliğine duyarlı olduğunu ve hücre dışı çinkodaki azalmanın histokimyasal olarak reaktif çinkoda azalmaya yol açabileceğini göstermektedir (50).

Çinko eksikliği, canlı vücut homeostazında ve stres tepkisinde yer alan HPA (hipotalamus-hipofiz-adrenal) sistemini aktive eder (58). Serum kortikosteron konsantrasyonu, 2 hafta boyunca çinko eksikliği olan bir diyetle beslenen genç farelerde ve sıçanlarda önemli ölçüde artmıştır (59, 60). Serum çinkosundaki azalmanın anormal kortikosteron salgılanmasına yol açması mümkündür. Çinko eksikliği ile glukokortikoid sekresyonundaki değişiklik, beyin hücre dışı çinkodaki azalmadan önce meydana gelir. Anormal glukokortikoid salgılanması, çinko eksikliğinde hipokampal fonksiyonlarda değişikliklere ve anormal davranışlara yol açar (50).



Şekil 2. 1 Çinko eksikliğinde hipokampal fonksiyonlardaki değişiklikler, anormal davranış ve patofizyoloji (50).

Çinko eksikliği, anormal glukokortikoid salgılanması yoluyla hipokampal fonksiyonlarda değişikliklere, anormal davranışlara neden olur ve epilepsi gibi nörolojik hastalıklarda glutamat eksitotoksitesini şiddetlendirebilir(50).

Anormal kortikosteron salgılanmasının, hipokampal fonksiyondaki değişiklikler yoluyla çinko eksikliğinde depresyon dahil olmak üzere nöropsikolojik semptomlarla ilişkili olması muhtemeldir (59).

Çinko, nöroenez , nöronal göç ve sinaptogenezde yer alır (60). Bu nedenle çinko eksikliği, erken gelişim sırasında çinkoya bağlı sistemlerin bozulması yoluyla nöronal olgunlaşmaya müdahale edebilir, bu da geri dönüşü olmayan öğrenme ve hafıza bozukluğu gibi ciddi beyin işlev bozukluklarına neden olabilir (61).

Son zamanlarda, beyindeki yetişkin nörojenezinin çinkoya bağlı olduğu keşfedilmiştir; bu bulgu, öğrenme, hafıza, duygu ve ruh halinin kontrolü dahil olmak üzere hipokampal işlev için yaygın etkileri olan bir bulgudur (49).

Çinko, çinko parmak (ZnF) proteinleri olarak bilinen molekülleri oluşturarak birçok transkripsiyon faktörünün DNA bağlama yeteneğinden sorumludur. Her yerde eksprese edilen çinko parmak transkripsiyon faktörleri, SSS'deki gen ekspresyonunun çoğunu düzenler. Çinko parmak proteinlerinin yapısı, spesifik DNA dizi alanları ile sıkıca bağlanabilen parmak benzeri bir yapı oluşturma potansiyeli sağlar (62).

Son araştırmalar beyin gelişiminde ZnF proteinlerinin önemli bir rolünü tanımlamıştır. Bu proteinler sadece beyin gelişimi sırasında embriyonik kök hücre gelişimi ve nörogenezi yönlendirmekle kalmaz, aynı zamanda seçilmiş çinko parmak proteinleri bölgeye özgü gelişim ile bağlantılıdır. Örneğin, çinko parmak proteinleri Fezf1 ve Fezf2, beyin koku alma bölgesinin gelişiminde rol oynamıştır, Zac1 beyincikteki nöronal alt kümelerin gelişiminde rol oynar ve Zbtb20 hipokampusun CA1 bölgesinin gelişiminde rol oynar (49).

Çinko taşıyıcılar ve bağlayıcı proteinler, nöronlarda çinko homeostazının birincil düzenleyicileridir. Çinko taşıyıcıların iki ana ailesi, ZnT ve Zip protein aileleri, hücre içi çinko seviyelerini düzenleme işlevi görür. ZnT ve Zip proteinlerinin karşılıklı etkileri vardır. ZnT proteinleri, akışı artırarak veya çinkonun veziküler alımı yoluyla hücre içi çinkonun azaltılmasından sorumludur, oysa Zip proteinleri hücre dışı ve veziküler çinkoyu nöronlara ve glial hücrelere yönlendirerek sitoplazmik çinkoyu artırır. ZnT ailesinin bir üyesi olan ZnT3, nöronal çinko düzenlemesinde özellikle önemli bir rol oynar. ZnT3, hipokampus ve kortekste bulunan glutamat içeren veziküllerde serbest çinko birikiminden sorumludur (63).

ZnT ve Zip proteinlerine ek olarak, ilk olarak 1950'lerde keşfedilen bir protein ailesi olan metallothioneinler, çinko için yüksek bir bağlanma afinitesine sahiptir ve sadece çinkonun homeostatik düzenlenmesinde değil, aynı zamanda oksidatif strese karşı hücrel korumada da rol oynar. Metallothioneinler üzerindeki çinkoya özgü

bağlanma bölgeleri, redoks aktivitesine oldukça duyarlıdır. Reaktif oksijen türlerinin üretimi durumunda, metallothioneinin çinko iyonlarını serbest bırakarak serbest çinkoyu arttırdığı gösterilmiştir. Tersine indirgeyici koşullar altında metallothioneinin, artan bir bağlanma afinitesi yoluyla serbest çinkoyu bağlar (64).

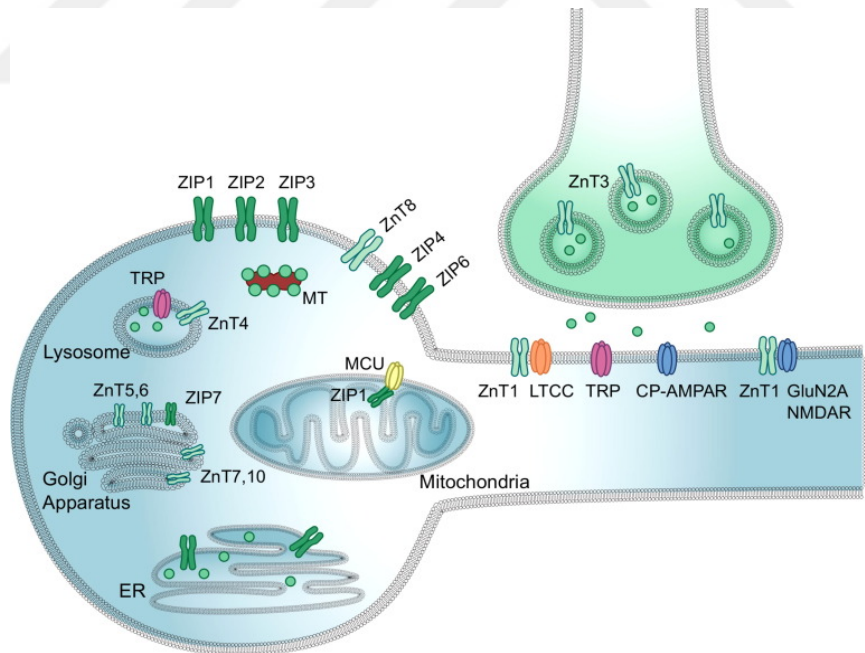
Çinko, santral sinir sisteminin normal gelişimi için gereklidir ve nörogelişim sırasında kök hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını yönlendiren çeşitli proteinlerin, enzimlerin, hormonların ve büyüme faktörlerinin oluşumu ve işlevi için gereklidir. DNA sentezinde kritik bir enzim olan DNA polimeraz gibi gelişmekte olan beyindeki anahtar enzimler için çinkonun gerekli olduğu bilinmektedir (65).

Kök hücreler ve nöronal progenitör hücreler, gebelik sırasında oluşan ilk beyin yapısı olan nöral tüpü ve nihayetinde asimetric proliferasyon ve migrasyon yoluyla nöral krest meydana getirerek gelişen beyinde önemli roller oynarlar. Bu nöronal kök hücreler daha sonra olgun nöronlara farklılaşarak gelişen beyin boyunca sinaptik bağlantılar oluşturur. Çinko dengesi sadece nöral tüp oluşumu için önemli değildir, aynı zamanda gelişim sırasında SSS'de kök hücre proliferasyonu ve nörojenez sürecini de yönetir. Nöronal kök hücre belirteci nestin, gelişmekte olan fare beyinlerinde doğum öncesi ve doğum sonrası erken anne çinko eksikliği ile önemli ölçüde azalmıştır. Erken beyin gelişimi sırasında nörojenezdeki bu bozukluğun çinko eksikliği ile ilişkili nörolojik anormalliklere yol açtığı düşünülmektedir (66).

Santral sinir sistemindeki çinkonun çoğu çinkoya bağımlı enzimler, transkripsiyon faktörleri ve metallothioneinler gibi diğer proteinlere sıkı bir şekilde bağlıdır. Bununla birlikte, beyindeki çinkonun ~%10'u ligandla ilişkili değildir ve bu nedenle "serbest" veya "şelatlanabilir" çinko olarak karakterize edilir. Normal nöronlarda, serbest çinko, büyük ölçüde glutamaterjik nöronların presinaptik veziküllerinde lokalizedir (67). Veziküler serbest çinko bakımından zengin bölgeler arasında hipokampusun yosunlu lifleri, amigdala ve olfaktor bulbus bulunur (68).

Proteine bağlı ve serbest çinkonun homeostazı normal beyin fonksiyonu için kritik öneme sahiptir. Çinko, çeşitli transkripsiyon faktörleri için yapısal stabilite sağlar ve bunu yaparken gen ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol

Sinaptik veziküllerdeki serbest çinkonun birincil işlevi, çeşitli postsinaptik reseptörlerin modülasyonu gibi görünmektedir. Nöronal uyarım üzerine çinko, bu reseptörler üzerindeki çinkoya özgü allosterik bölgelere bağlandığı sinaptik yarığa salınır. Örneğin çinko, GABA-A reseptörlerini inhibe ederek onların inhibitör etkisini azaltır. Ancak çinkonun uyarıcı glutamat reseptörleri üzerindeki etkisi daha karmaşıktır. İlk olarak çinko, glutamat salınımının inhibitör bir nöromodülatörü olarak görev yapar. Başlangıçta, NMDA glutamat reseptörlerinin aktivitesini inhibe ettiği düşünülmüştür. Bununla birlikte, şimdi hem NMDA hem de AMPA/kainat glutamat reseptörlerinin çinko düzenlemesinin bifazik ve hücreye özgü olması muhtemel görünmektedir. Ayrıca çinko, glisin aracılı akımları güçlendirir ve voltaj kapılı kalsiyum kanallarını, sodyum, potasyum ve klorür kanallarını düzenler (49).



20

Çinkonun nöronlardaki zarlar boyunca hareketine aracılık eden çoklu taşıyıcıların ve iyon kanallarının çizimi. ZnT3 çinkoyu sinaptik yarığa bıraktığı presinaptik veziküllere yükler. Plazma zarında, L tipi kalsiyum kanalları (LTCC), geçici reseptör potansiyel kanalları (TRP), NMDA reseptörleri ve kalsiyum geçirgen AMPA reseptörleri (CP-AMPA) çinkoyu hücreye iletir. ZIP1-4,6 ve ZnT1,4,8 plazma zarında lokalizedir ve çinkoyu sırasıyla hücre içine ve dışına iletir. Lizozomlar kısmen ZnT4 ile alım yoluyla çinko sekestre eder ve iyonu TRPML1 yoluyla sitoplazmaya bırakabilir. Golgi aygıtının zarında ZnT5-7,10 ve ZIP7 bulunur. Mitokondriyal katyon uniporter (MCU), çinkoyu mitokondriyal matrise taşımak için ZIP1 ile birleşir. ZIP7 ve 8, çinkonun endoplazmik retikulumdan (ER) sitoplazmaya akışına aracılık eder (69).

2.5.7. Çinko Eksikliği ve Dikkat Eksikliği İlişkisi

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu; akademik öğrenmeyi bozan, sosyal ve akran ilişkilerini bozan, evde ve okulda işleyişi büyük ölçüde bozabilen ciddi, yüksek insidanslı bir bozukluktur (2). Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, DSM kriterlerine göre hiperaktivite / dürtüsellik ve dikkatsizlik olmak üzere iki belirti alanından oluşan, çocukluk çağının en yaygın nöropsikiyatrik bozukluklarından biridir (70).

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu etiyolojisi multifaktöriyeldir. Dopamin eksikliğine bağlı genetik faktörler en sık nedendir (%80), ancak viral enfeksiyon, hamilelik sırasında annenin sigara içmesi, prematürite, serebral hipoksik iskemi, alkole maruz kalma, beslenme ve endokrin bozukluklar gibi çeşitli çevresel faktörler ikincil nedenler olarak katkıda bulunabilir. Etiyoloji muhtemelen çoğu durumda genetik ve edinsel faktörlerin bir kombinasyonudur. Gen-çevre etkileşimi, giderek artan bir şekilde önemli bir mekanizma olarak kabul edilmektedir. Çevresel nedenlerin erken tanınması, önlenmesi ve tedavisi daha etkili yönetim sağlayabilir (71).

Tablo 2. 3 DEHB Etiyolojik faktörler (71)

Grup	Zaman	Etiyolojik Faktörler
Genetik		Dopamin eksikliği, idiyopatik
Edinilmiş	Prenatal	Gelişimsel serebral anormallik, kromozom anomalisi, viral ekzantem, alkol, nikotin, kurşun, kokain, anemi, hipotiroidizm, iyot eksikliği
	Perinatal	Prematürite, düşük doğum ağırlığı, anoksik-iskemik ensefalopati, menenjit, ensefalitviral menenjit, ensefalit
	Postnatal	Viral menenjit, ensefalit, beyin travması, demir eksikliği*, yağ asidi eksikliği*, tiroid fonksiyon bozukluğu, orta kulak iltihabı*
		*Önemi tartışmalı

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunun etiyolojisi ve patofizyolojisi ile ilgili pek çok çalışma yapılmış olmasına rağmen, hastalığın kesin nedeni henüz belirlenememiştir. Son yıllarda, eser elementlerin DEHB etiyolojisindeki rolünü aydınlatmak üzerine bazı araştırmalar yapılmıştır. Çalışmalar arasında en önemlileri, özellikle çinko ve DEHB arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalardır (2).

DEHB için geleneksel tedavi, davranışsal ve psikoterapi ile farmakoterapi kombinasyonuna dayanmaktadır (72). En yaygın kullanılan ilaçlar psikostimülanlar metilfenidat ve amfetamindir (73). Farmakoterapiler şu anda DEHB için kanıta dayalı tedavinin temel taşı olarak kabul edilmektedir, DEHB olan çocukların %70'inden fazlası psikostimülan ilaçlara yanıt verir (74). Atomoksetin, alfa-2 agonistleri, bupropion ve trisiklik antidepresanlar gibi diğer ilaçlar da DEHB tedavisinde etkinlik göstermiştir (75-77).

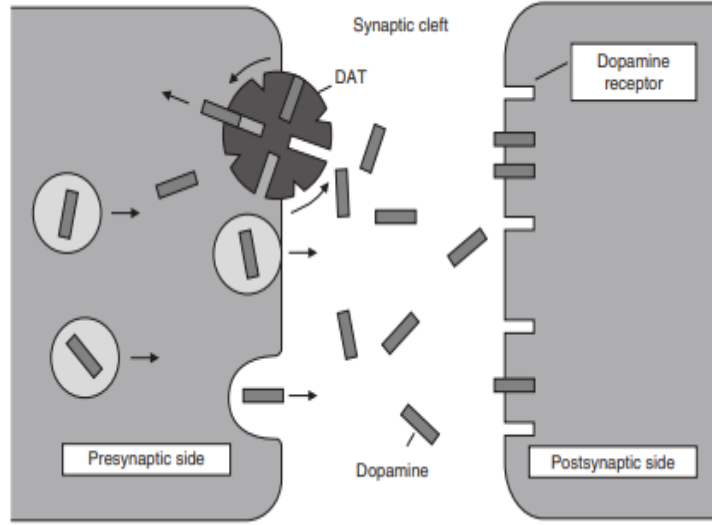
Bununla birlikte, uyarıcı olmayan alternatif tedavilere büyük ilgi vardır, çünkü bazı hastalar uyarıcılara yetersiz yanıt verir veya bunları tolere edemez; bu durum sıklıkla iştah ve kilo kaybı, büyüme inhibisyonu, karın ağrısı, baş ağrısı, uyku problemleri gibi istenmeyen yan etkilerle ilişkilidir (2, 72). Ek olarak, bazı doktorlar madde bağımlılığı riski yüksek olan bir popülasyonda kötüye kullanımla ilgili endişeler nedeniyle uyarıcıları kullanma konusunda isteksizdir (78). Bununla birlikte, birçok aile de DEHB'yi tedavi etmek için geleneksel farmakoterapileri kullanmamayı seçmektedir. Bu karar genellikle olası kısa vadeli yan etkilerle ilgili

endişelerle veya bu ilaçların geliştirilmesindeki uzun vadeli etkililik veya etkilerle ilgili şüphelerle ilgilidir (79, 80). Bunun yerine, doğal takviyeler gibi alternatif ve tamamlayıcı tedaviler genellikle aileler tarafından DEHB'yi tedavi etmek için kullanılır (81). Geleneksel DEHB tedavilerine kıyasla mütevazı bir kanıt tabanına rağmen, tamamlayıcı ve alternatif tedaviler DEHB olan çocuklar tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle DEHB tedavisi için yeni araştırmalar başlatılmıştır (74).

Hem hayvan hem de insan çalışmaları, çinko eksikliğinin hiperaktivitede önemli bir rol oynadığını göstermektedir (82). Dünyanın çeşitli bölgelerinde (İsrail, Türkiye ve Polonya) yapılan vaka kontrol denemeleri, sağlıklı kontrollere kıyasla DEHB teşhisi konan çocuklarda daha düşük çinko seviyeleri göstermiştir ve çinko eksikliğinin DEHB etyopatogenezinde rol oynayabileceği sonucuna varmışlardır (3-5) Genel meta-analiz, düşük çinko seviyeleri ile DEHB tanısı arasında önemli bir ilişki olduğunu öne sürmektedir (6). Bu bulgular, DEHB tedavisinde çinko kullanılabileceğini düşündürmektedir (3, 83).

Çok sayıda araştırma, hem dopaminerjik hem de noradrenerjik (katekolaminerjik) sistemlerde dengesizliklerle birlikte frontostriatal ve kortikoserebellar devrelerdeki anormalliklerin DEHB etiyolojisinde rol oynadığını göstermektedir (84).

Dopamin taşıyıcısı (DAT), spesifik olarak dopaminerjik nöronlar tarafından eksprese edilen, striatumda yüksek prevalansa sahip bir presinaptik plazma membran proteinidir. Bu protein, sinaptik yarıktaki normal dopamin homeostazının sürdürülmesi için gereklidir ve DEHB tedavisinde kullanılan terapötik ajanlar için moleküler hedeftir (85). Serbest kalan dopamini presinaptik nöronal terminallere geri taşıyarak hücre dışı dopamin seviyesini düzenler (85).



Şekil 2. 3 Dopamin taşıyıcısının (DAT) şematik tasviri - Dopaminin taşınması (85).

DEHB tedavisinde en sık kullanılan ve birinci basamak ilaç olan metilfenidat, etkilerini dopamin taşıyıcısını bloke ederek, sinaptik dopamin konsantrasyonunu artırarak gösterir (86). Aslında, terapötik etkisi muhtemelen, özellikle striatum gibi yüksek düzeyde dopamin taşıyıcısı olan beyin bölgelerinde, hücre dışı dopamin seviyelerindeki artışla ilişkilidir. Bununla birlikte, dopamindeki artışların DEHB'deki semptomatolojiyi iyileştirdiği mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır. Pozitron emisyon tomografisi kullanılarak insan beyninde metilfenidatın dopaminerjik etkilerine ilişkin çalışmalar metilfenidatın DAT'ı bloke ettiğini ve hücre dışı dopaminin, blokaj seviyesi ve dopamin salınımı ile orantılı olarak arttığını göstermiştir Metilfenidat gibi, amfetamin de dopamin taşıyıcısını inhibe ederek hücre dışı dopamin seviyelerini yükseltir (87).

Metilfenidatın dopamin taşıyıcısı üzerindeki etkisi ve DEHB hastalarında striatal dopamin taşıyıcı yoğunluklarının arttığını ve metilfenidat tedavisi sonrası dopamin taşıyıcı yoğunluğunun azaldığını gösteren nörogörüntüleme bulguları dopamin taşıyıcısının DEHB'de önemli bir rol oynadığını göstermektedir (88, 89).

Dopamin taşıyıcısı, ekstraselüler yüzünde (His193, His375 ve Glu396) üç koordine edici alan ile endojen yüksek afiniteli çinko bağlanma bölgesi içerir (90, 91). Çinko DAT'ın üç ekstraselüler bölgesine bağlanır ve bir DAT inhibitörü olarak hizmet eder (89).

Çinkonun dopamin taşıyıcısına bağlanması, taşıyıcı aracılı dışarı dopamin akışının arttırılması ve dopamin geri alımının inhibisyonu ile etki eder. Çinko spesifik olarak substrat translokasyonunun nonkompetitif güçlü bir engelleyicisi olarak işlev görürken, dopamin çinko dolu taşıyıcısına eskisi gibi afinite ile bağlanabilir. Bu, çinkonun dopamin taşıyıcısı üzerinde, dopaminin içe ve dışa taşınması için kritik olan hareketleri engelleyen konformasyonel bir kısıtlama getirdiği varsayımına yol açar (84).

Gözden geçirilen veriler ışığında, çinko eksikliği olan DEHB hastalarında dopamin taşıyıcısının hücre dışı yüzündeki mevcut çinko bağlama bölgelerinin yetersiz şekilde işgal edildiğini ve bunun da dopamin taşıyıcı aktivitesinin artmasına (inhibisyonun azalması) yol açtığını düşünülmektedir. Fizyolojik çinko seviyeleri kullanılarak in vitro elde edilen nörokimya verileri, çinkonun insan dopamin taşıyıcısı üzerindeki etkilerinin, insan dopamin taşıyıcısının in vivo modülatörü rolüyle tutarlı olduğuna dair kanıtlar sağlar. Dopamin taşıyıcı işlevini modüle etmek için gerekli seviyelerde sinaptik yarıktaki serbest çinko bulunması oldukça mantıklıdır (84, 90).

Çinko eksikliği olan DEHB hastalarında çinko takviyesinin, dopamin taşıyıcısı üzerindeki yetersiz işgal edilmiş (doymamış) çinko bağlanma bölgelerinin bağlanma durumunu iyileştirdiği, bunun sonucunda dopamin taşıyıcı aktivitesinin azaldığı ve böylece sinaptik aralıkta daha yüksek bir dopamin mevcudiyeti olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (84).

Yapılan in vitro deneyler, tamamen doymuş dopamin taşıyıcı çinko bağlanma bölgelerinin (yaklaşık 100 μ M çinko) dopamin geri alımının %60-70 inhibisyonuna neden olduğunu göstermiştir(90). Aynı şekilde, çinko eksikliği olan DEHB

hastalarında çinko desteğinin, dışa aktarımı kolaylaştırarak dopaminin içeriye taşınmasını engellediği ve bunun da hücre dışı dopamin seviyesinin artmasına neden olduğu varsayılabilir (84).

Ayrıca çinko eksikliği olan DEHB hastalarında psikostimulanlara ek olarak çinko verilmesinin, bu ilaçların dopamin taşıyıcısına bağlanmasını iyileştireceği düşünülmektedir. Bu etkinin özellikle çinko düzeyleri çok düşük olan hastalarda, yani plazma/serum çinko düzeyleri <60 µg/dL (normalde yaklaşık 65-120 µg/dL) olan hastalarda belirgin olduğunu varsayılmıştır (84).

Çinko, yaygın olarak DEHB ve tedavisinde önemli bir faktör olduğuna inanılan dopamin fonksiyonunun düzenlenmesine yardımcı olan pineal hormon melatoninin üretimi ve modülasyonu için de gereklidir (84).

Çinkonun melatonin biyosentezinin önemli bir düzenleyicisi olduğu dikkate değerdir (92). Beyindeki en yüksek çinko konsantrasyonları epifiz bezinde bulunur (93). İnsanda çinko konsantrasyonları mevsimsel olarak yazın ortasından sonuna kadar en yüksek seviyede iken kışın en düşük seviyededir ve bu değişim melatonin sekresyonundaki mevsimsel değişimlerle paralellik gösterir. Bu bulgular çinko eksikliğinin melatonin sekresyonunda bir azalma ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (94).

Melatonin, serotonin sentezini stimüle ettiğinden ve serotonin eksikliği saldırgan davranışla ilişkilendirildiğinden, DEHB'de davranış bozukluğu ve saldırgan davranış prevalansının yüksek olmasının olası ve bu durumun çinko eksikliği ile ilişkili azalmış melatonin ve 5-HT ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (94).

Ek olarak çinko, diyetteki piridoksinin aktif formuna, piridoksal fosfata dönüştürülmesi için gereklidir ve piridoksin, triptofanın serotonine dönüştürülmesi için gereklidir. Serotonin ile DEHB arasında yakın bir ilişki olduğu bilinmektedir.

Kontrolsüz bir çalışmada, serotonin geri alım inhibitörlerinin DEHB üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir; diğer çalışmalar, DEHB'de kan serotonin düzeyinin düşük olduğunu göstermektedir. Bu bulgular çinkonun serotonerjik işlevleri artırarak dürtüsellik gibi bazı DEHB semptomlarını etkileyebileceğini düşündürmektedir (2).

DEHB genellikle 3 yaşında ortaya çıkar, ancak genellikle çocuk okul çağına gelene kadar tanı konulmaz. Bu dönemin, yaşamın ilk aylarında gece melatonin sekresyonunun düşük olduğu, ancak 1-3 yaşlarında hızla doruk değerlere yükseldiği ve daha sonra erken yetişkinliğe kadar giderek azaldığı melatonindeki dramatik değişikliklerle ilişkili olması dikkat çekicidir (95). Erken çocukluk döneminde melatonin üretimindeki çarpıcı artış, melatonin biyosentezi için gerekli olan çinko talebini de artırabilir. Bu nedenle, besinsel çinko alımının azalması epifiz bezinin melatonin sentezleme kapasitesini sınırlayabilir (94). Arnold ve arkadaşları (96) DEHB olan bir hasta alt grubunda çinko takviyesinin amfetaminlerin terapötik etkinliğini artırabileceğini öne sürmüşlerdir. Benzer şekilde, amfetaminlerin DEHB üzerindeki etkilerine kısmen pineal melatoninin aracılık ediyor olabileceği düşünülmektedir. Aslında melatoninin kendisi dopaminerjik, noradrenerjik ve serotonerjik fonksiyonlar üzerinde doğrudan biyokimyasal etkilere sahiptir, DEHB patofizyolojisi ile ilgili olabilir. Amfetaminlerin DEHB'deki etkilerine pineal bez aracılık ediyorsa, o zaman azalmış melatonin sekresyonu ile ilişkili çinko eksikliği amfetaminlerin terapötik etkinliğini azaltabilir (94).

Çeşitli raporlar, otizm, Down sendromu ve ayrıca DEHB dahil olmak üzere birçok pediatrik hastalığın patogenezinde oksidatif stresin katılımını vurgulamıştır. Artan serbest radikal üretimi ve oksidatif stres, bazı eser elementlerin homeostazını etkileyebilir. Bakır, çinko ve selenyum gibi eser elementler organizmadaki oksidan ve antioksidan mekanizmalarda önemli bir rol oynar. Bu nedenle, bu elementlerin değişen seviyeleri ve dengesizlikleri, önemli hücresel bileşenlerin oksidatif hasarına duyarlılığın artmasına neden olabilir ve bu durum DEHB patogenezinde katkıda bulunabilir. Çinko vücuttaki, özellikle beyindeki serbest radikal saldırılarına karşı proteinlerin ve enzimlerin sülfhidril

gruplarını koruyarak bir antioksidan görevi görür. Bu nedenle, oksidatif stres sırasında çinko metabolizmasındaki değişiklikler nörolojik işlev bozukluklarının gelişiminde önemli olabilir (97, 98).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

“Pediatri Polikliniğinde Çinko Eksikliği Saptanan Hastalarda Dikkat Eksikliği Bulgularının Connors Ölçeğine Göre Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerlendirmesi” adlı çalışmamız Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Çocuk Polikliniğinde gerçekleştirilmiştir. Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 09.06.2021 tarih ve 410 no’ lu karar ile onay alınmıştır (Ek-1). Araştırmamız Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Fonu tarafından desteklenmiştir (Proje No:5860).

3.1. Çalışma Grubu

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi pediatri polikliniklerinde hasta takibi yapılan tüm dönemlerde, çalışma için gönüllü, çinko düzeyi düşük saptanan, dahil edilme kriterlerini karşılayan olgular kabul edilmiştir. Olguların takipleri standart poliklinik uygulaması dahilinde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi pediatri polikliniğinde çinko düzeyi rastlantısal olarak düşük saptanan hastalar
- Kendisi ve ailesi tarafından çalışmaya katılmayı kabul eden ve bunu yazılı olarak beyan eden hastalar
- Medikal tedaviye uyumu olan ve düzenli doktor kontrolünde olan hastalar
- Bilinen kronik hastalığı, DEHAB tanısı, nörolojik hastalığı, psikiyatrik hastalığı olmayan hastalar
- 5-17 yaş aralığında 50 çocuk hasta dahil edilmiştir.

3.2. Conners Ebeveyn Değerlendirme Ölçeği

Conners Ebeveyn Değerlendirme Ölçeği 1970’lerden beri yenilenerek pek çok çalışmada kullanılmıştır. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunun yaygınlığını ve komorbid bozukluklarını belirlemede, DEHB olan ve olmayan bireyleri ayırt etmede güçlü olması sebebiyle sıklıkla kullanılmaktadır (99).

Araştırmaya dahil edilen hastalar poliklinik muayenesi sırasında çinko tedavisi öncesi ve 3 aylık çinko tedavisi sonrası Conners Ebeveyn Değerlendirme Ölçeği ile değerlendirilmiştir.

Çocukların aile içi davranışlarının derecelendirilmesi amacıyla Conners tarafından geliştirilen ve tarafımızca kullanılan Conners Ebeveyn Değerlendirme Ölçeğinin, Yenilenmiş/Uzun Formu toplam 14 alt ölçek ve 80 maddeden oluşan dört basamaklı likert tipindedir.

- “Karşı Gelme” alt ölçeği 10 madde,
- “Bilişsel Problemler/Dikkatsizlik” alt ölçeği 12 madde,
- “Hiperaktivite” alt ölçeği 9 madde,
- “Kaygı-Utangaçlık” alt ölçeği 8 madde,
- “Mükemmeliyetçilik” alt ölçeği 7 madde,
- “Sosyal Problemler” alt ölçeği 5 madde,
- “Psikosomatik” alt ölçeği 6 madde,
- “DEHB İndeksi” alt ölçeği 12 madde,
- “Conners Global İndeks-Huzursuzluk İmpulsivite” alt ölçeği 7 madde,
- “Conners Global İndeks-Duygusal Değişkenlik” alt ölçeği 3 madde,
- “Conners Global İndeks-Toplam” alt ölçeği 10 madde,

-“DSM-IV Semptomları Alt Ölçeği: Dikkatsizlik” alt ölçeği 9 madde,

-“DSM-IV Semptomları Alt Ölçeği: Hiperaktivite-Dürtüsellik” alt ölçeği 9 madde,

-“DSM-IV Semptomları Alt Ölçeği: Toplam” alt ölçeği 18 maddeden oluşmaktadır (100).

Her madde için 0:hiç doğru değil (hiçbir zaman, nadiren), 1:biraz doğru (bazen), 2:oldukça doğru (çoğu kez, sık sık), 3:çok doğru (pek çok kez, çok sık sık) seçenekleri bulunmaktadır.

Tarafımızca kullanılan Conners Ebeveyn Değerlendirme Ölçeğinin, Yenilenmiş/Uzun Formu’nun Türkçe’ye uyarlaması, geçerlik ve güvenilirlik çalışması Kaner ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (100).

3.3. Tedavi

Çalışmaya dahil edilen çinko düzeyi düşük hastalara 1mg/kg/gün çinko tedavisi 3 ay süreyle uygulanmıştır.

3.4. Laboratuvar Değerlendirmesi

3 aylık çinko tedavisi alan hastalardan 3 ayın sonunda günün herhangi bir saatinde eser element tüpüne alınan 3 ml periferik venöz kan örneği santrifüj edilerek elde edilen serum fraksiyonunda atomik absorpsiyon spektrometresi yöntemi ile Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez laboratuvarında çinko düzeyi ölçümü yapılmıştır.

3.5. İstatiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama, standart sapma ($Ort \pm SS$), medyan, 25 ve 75. persentil [Medyan(IQR)] değerleriyle sunulmuştur. Parametrik test varsayımları sağlanmadığı için bağımsız iki grup ortalama karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, bağımlı iki grup ortalama karşılaştırmalarında Wilcoxon Signed Rank test kullanılmıştır. Ayrıca sürekli değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile incelenmiştir. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan 50 hastanın 23'ü (%46) erkek, 27'si (%54) kızdır. Yaş ortalamaları $7,43 \pm 4,42$ yıl olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Demografik özellikler

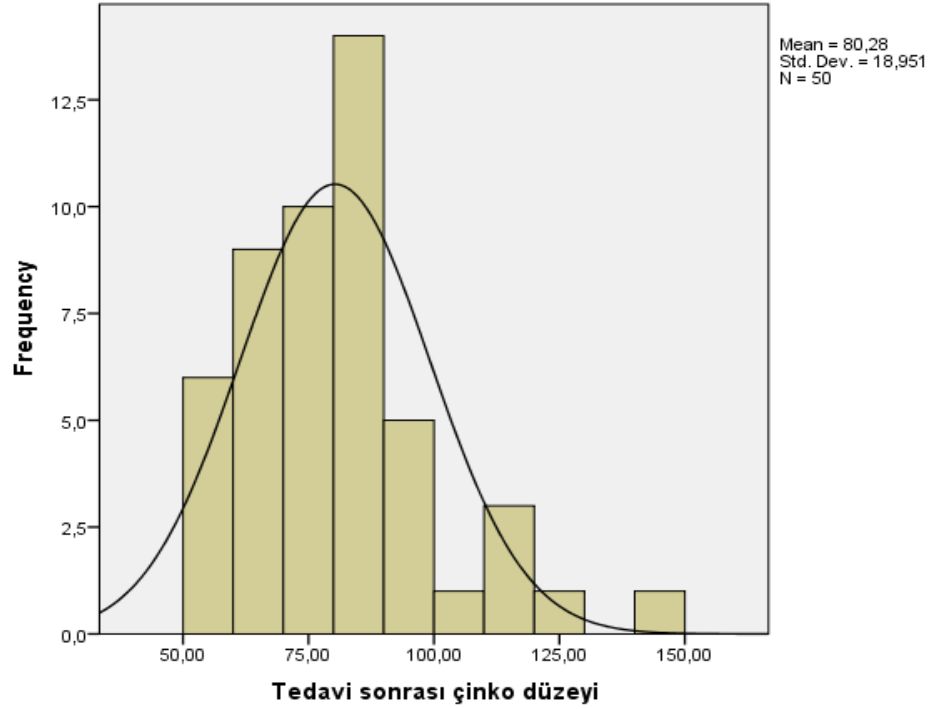
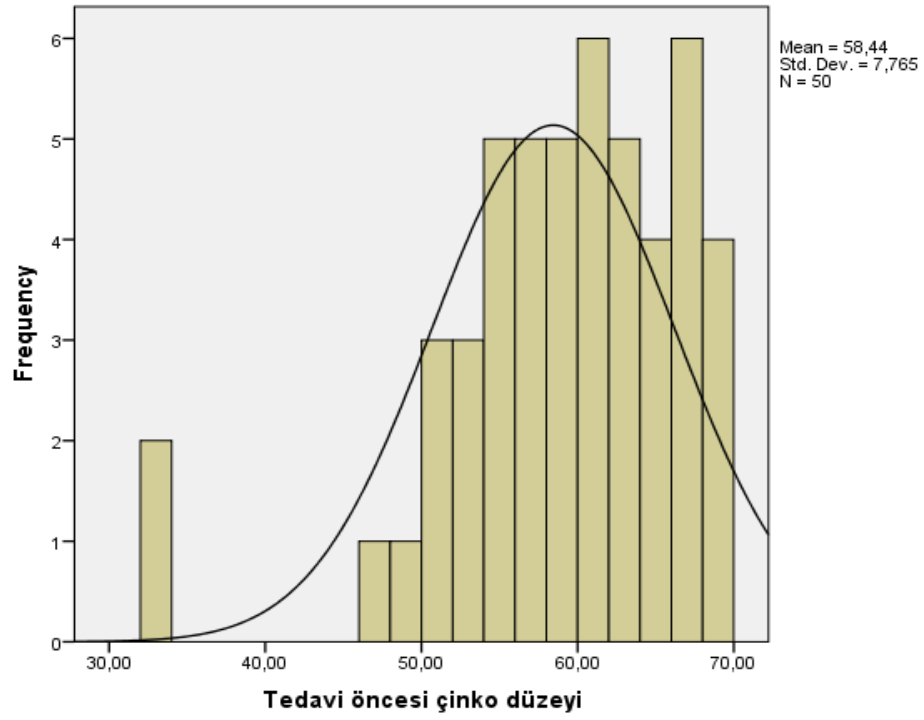
Değişken (n=50)	
Cinsiyet, <i>n</i> (%)	
Erkek	23(46)
Kız	27(54)
Yaş (yıl), <i>Ort</i> $\pm$ <i>SS</i>	$7,43 \pm 4,42$

Hastaların tedavi öncesi çinko düzeyleri $58,44 \pm 7,76$, tedavi sonrası çinko düzeyleri $80,28 \pm 18,95$ olarak hesaplanmıştır. Tedavi öncesi en düşük çinko değeri 33, en yüksek çinko değeri 69 iken, tedavi sonrası en düşük çinko değeri 50, en yüksek çinko değeri 148'dir (Tablo 4.2, Grafik 4.1).

Tablo 4.2. Tedavi öncesi ve sonrası çinko düzeyleri

Çinko düzeyi (n=50)	Ort$\pm$SS	Medyan(IQR)	Minimum	Maksimum
Tedavi öncesi	$58,44 \pm 7,76$	59(54-65)	33	69
Tedavi sonrası	$80,28 \pm 18,95$	80(68-88)	50	148

Grafik 4.1. Tedavi öncesi ve sonrası çinko düzeyleri histogramları



Conners ebeveyn değerlendirme ölçeğinden tedavi öncesi alınan puanların analizi tablo 4.3 ile sunulmuştur. Yapılan analizlere göre Conners ebeveyn değerlendirme ölçeği alt boyutlarından “karşı gelme” skoru ortalama $11,58 \pm 6,99$, “bilişsel problemler” skoru ortalama $11,24 \pm 9,25$, “hiperaktivite” skoru ortalama $7,94 \pm 5,84$, “kaygı utangaçlık” skoru ortalama $8,52 \pm 5,6$, “mükemmeliyetçilik” skoru ortalama $7,28 \pm 3,61$, “sosyal problemler” skoru ortalama $3,54 \pm 3,38$, “psikosomatik” skoru ortalama $4,62 \pm 3,56$, “DEHB indeksi” ortalama $12,88 \pm 8,87$, “Conners huzursuzluk impulsivite” skoru ortalama $6,72 \pm 4,92$, “Conners duygusal değişkenlik” skoru ortalama $6,72 \pm 4,92$ ve Conners toplam puan ortalama $9,62 \pm 6,76$ olarak hesaplanmıştır. Ayrıca “DSM4 Dikkatsizlik” skoru ortalama $8,64 \pm 7,15$, “DSM4 Hiperaktivite” skoru ortalama $8,8 \pm 6,52$, “DSM4 Toplam” skoru ortalama $17,44 \pm 11,99$ ’dur.

Tablo 4.3. Conners ebeveyn değerlendirme ölçeği-Tedavi öncesi skorlar

Conners ebeveyn değerlendirme ölçeği (n=50)	Ort±SS	Medyan(IQR)
Tedavi öncesi skorlar		
Karşı gelme	$11,58 \pm 6,99$	10,5(6-15)
Bilişsel problemler	$11,24 \pm 9,25$	8,5(5-18)
Hiperaktivite	$7,94 \pm 5,84$	6,5(3-12)
Kaygı utangaçlık	$8,52 \pm 5,6$	7,5(4-12)
Mükemmeliyetçilik	$7,28 \pm 3,61$	7(4-9)
Sosyal problemler	$3,54 \pm 3,38$	3(1-5)
Psikosomatik	$4,62 \pm 3,56$	4(2-7)
DEHB indeksi	$12,88 \pm 8,87$	12(4-19)
Conners huzursuzluk impulsivite	$6,72 \pm 4,92$	5(3-9)
Conners duygusal değişkenlik	$2,92 \pm 2,58$	2(1-5)
Conners toplam	$9,62 \pm 6,76$	8(5-12)
DSM4 Dikkatsizlik	$8,64 \pm 7,15$	7(2-13)
DSM4 Hiperaktivite	$8,8 \pm 6,52$	7(5-13)
DSM4 Toplam	$17,44 \pm 11,99$	15,5(8-26)

Tablo 4.4’ te ise Conners ebeveyn değerlendirme ölçeğinden tedavi sonrası alınan puanların analizi sunulmuştur. Yapılan analizlere göre Conners ebeveyn değerlendirme ölçeği alt boyutlarından “karşı gelme” skoru ortalama $9,34 \pm 5,67$, “bilişsel problemler” skoru ortalama $9,4 \pm 8,73$, “hiperaktivite” skoru ortalama $5,96 \pm 5,19$, “kaygı utangaçlık” skoru ortalama $6,48 \pm 5,07$, “mükemmeliyetçilik” skoru ortalama $6,2 \pm 3,65$, “sosyal problemler” skoru ortalama $2,12 \pm 2,19$, “psikosomatik” skoru ortalama $3,72 \pm 3,25$, “DEHB indeksi” ortalama $10,78 \pm 8,09$, “Conners huzursuzluk impulsivite” skoru ortalama $5,52 \pm 4,08$, “Conners duygusal değişkenlik” skoru ortalama $2,66 \pm 2,37$ ve Conners toplam puan ortalama $8,18 \pm 5,74$ olarak hesaplanmıştır. Ayrıca “DSM4 Dikkatsizlik” skoru ortalama $7,3 \pm 6,26$, “DSM4 Hiperaktivite” skoru ortalama $7,2 \pm 5,78$, “DSM4 Toplam” skoru ortalama $14,5 \pm 10,38$ ’ dir.

Tablo 4.4. Conners ebeveyn değerlendirme ölçeği-Tedavi sonrası skorlar

Conners ebeveyn değerlendirme ölçeği (n=50)	Ort±SS	Medyan(IQR)
Tedavi sonrası skorlar		
Karşı gelme	$9,34 \pm 5,67$	8(5-13)
Bilişsel problemler	$9,4 \pm 8,73$	7(3-13)
Hiperaktivite	$5,96 \pm 5,19$	6(2-7)
Kaygı utangaçlık	$6,48 \pm 5,07$	5(2-11)
Mükemmeliyetçilik	$6,2 \pm 3,65$	5,5(4-9)
Sosyal problemler	$2,12 \pm 2,19$	2(0-3)
Psikosomatik	$3,72 \pm 3,25$	3(2-5)
DEHB indeksi	$10,78 \pm 8,09$	10(4-15)
Conners huzursuzluk impulsivite	$5,52 \pm 4,08$	5(3-8)
Conners duygusal değişkenlik	$2,66 \pm 2,37$	2(1-4)
Conners toplam	$8,18 \pm 5,74$	7(5-10)
DSM4 Dikkatsizlik	$7,3 \pm 6,26$	5(2-11)
DSM4 Hiperaktivite	$7,2 \pm 5,78$	5(3-10)
DSM4 Toplam	$14,5 \pm 10,38$	12(7-22)

Tedavi sonrasında hastaların çinko düzeyleri incelendiğinde 43 kişinin çinko düzeyinde artış olurken 6 kişinin çinko düzeylerinin azaldığı ve 1 kişinin ise çinko düzeyinin değişmediği tespit edilmiştir.

Çinko düzeyi artan 43 hasta ile çinko düzeyi azalan veya değişmeyen 7 hasta ölçeklerden aldıkları skorlar açısından karşılaştırmalı analiz edilmiştir. İki grubun tedavi öncesi skorlarının analizi tablo 4.5 ile gösterilmiştir.

Çinko düzeyi artan hastaların çinko düzeyi azalan veya değişmeyen hastalara göre “karşı gelme” (10 ve 11, $p=0,999$), “bilişsel problemler” (6 ve 9, $p=0,681$), “kayıt utangaçlık” (7 ve 8, $p=0,891$), “sosyal problemler” (2 ve 3, $p=0,935$), “DEHB indeksi” (9 ve 14, $p=0,546$), “DSM4 Dikkatsizlik” (3 ve 7, $p=0,476$), “DSM4 Hiperaktivite” (5 ve 8, $p=0,546$), “DSM4 Toplam” (8 ve 16, $p=0,335$) puanları daha yüksek bulunmuştur ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Çinko düzeyi artan hastaların çinko düzeyi azalan veya değişmeyen hastalara göre “hiperaktivite” (7 ve 6, $p=0,935$), “mükemmeliyetçilik” (10 ve 6, $p=0,100$), “psikosomatik” (7 ve 4, $p=0,308$), “Conners huzursuzluk impulsivite” (6 ve 5, $p=0,956$), “Conners duygusal değişkenlik” (3 ve 2, $p=0,364$) puanları ise daha düşük bulunmuştur ancak bu farklar da istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo 4.5. Çinko düzeyi değişimine göre Conners ebeveyn değerlendirme ölçeği-Tedavi öncesi skorlar

Conners ebeveyn değerlendirme ölçeği- Tedavi öncesi skorlar	Tedavi sonrası çinko düzeyi, <i>Medyan(IQR)</i>		
	Azalmış/değişmemiş (n=7)	Artmış (n=43)	p
Karşı gelme	10(5-24)	11(6-15)	0,999
Bilişsel problemler	6(4-22)	9(5-18)	0,681
Hiperaktivite	7(0-20)	6(3-12)	0,935
Kaygı utangaçlık	7(5-12)	8(4-13)	0,891
Mükemmeliyetçilik	10(5-10)	6(4-9)	0,100
Sosyal problemler	2(1-8)	3(1-5)	0,935
Psikosomatik	7(2-10)	4(2-6)	0,308
DEHB indeksi	9(2-19)	14(5-19)	0,546
Conners huzursuzluk impulsivite	6(2-17)	5(3-9)	0,956
Conners duygusal değişkenlik	3(1-5)	2(1-4)	0,364
Conners toplam	8(4-22)	8(5-12)	0,722
DSM4 Dikkatsizlik	3(1-13)	7(2-15)	0,476
DSM4 Hiperaktivite	5(0-20)	8(5-13)	0,546
DSM4 Toplam	8(3-33)	16(9-26)	0,335

Mann Whitney U test

İki grubun tedavi sonrası skorlarının analizi ise tablo 4.6 ile gösterilmiştir. Çinko düzeyi artan hastaların çinko düzeyi azalan veya değişmeyen hastalara göre “Conners huzursuzluk impulsivite” (4 ve 5, $p=0,510$) ve “DSM4 Toplam” (10 ve 12, $p=0,642$) puanları daha yüksek bulunmuştur ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Çinko düzeyi artan hastaların çinko düzeyi azalan veya değişmeyen hastalara göre “karşı gelme” (12 ve 8, $p=0,149$), “bilişsel problemler” (10 ve 7, $p=0,322$), “kaygı utangaçlık” (8 ve 4, $p=0,335$), “mükemmeliyetçilik” (8 ve 5, $p=0,088$), “sosyal problemler” (4 ve 1, $p=0,094$), “DEHB indeksi” (11 ve 10, $p=0,510$), “DSM4 Dikkatsizlik” (6 ve 5, $p=0,410$) puanları ise daha düşük bulunmuştur ancak bu farklar da istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tedavi öncesi “hiperaktivite” (6 ve 6, $p=0,661$) ve “Conners toplam” (7 ve 7, $p=0,270$) puanları her iki grupta da eşit olarak hesaplanmıştır. “Psikosomatik”

puanı ise çinko düzeyi artan hastalarda çinko düzeyi azalan veya değişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Tedavi sonrası çinko düzeyi azalan veya değişmeyen hastaların “psikosomatik” alt boyut skoru ortanca değeri 6 (IQR 25-75= 4-10) iken tedavi sonrası çinko düzeyi artan hastaların skoru ortanca değeri 2 (IQR 25-75= 1-5) olarak hesaplanmıştır (p=0,005).

Tablo 4.6. Çinko düzeyi değişimine göre Conners ebeveyn değerlendirme ölçeği-Tedavi sonrası skorlar

Conners ebeveyn değerlendirme ölçeği-Tedavi sonrası skorlar	Tedavi sonrası çinko düzeyi, <i>Medyan(IQR)</i>		p
	Azalmış/değişmemiş (n=7)	Artmış (n=43)	
Karşı gelme	12(7-16)	8(5-13)	0,149
Bilişsel problemler	10(3-20)	7(3-13)	0,322
Hiperaktivite	6(2-18)	6(2-7)	0,661
Kaygı utangaçlık	8(4-13)	4(2-11)	0,335
Mükemmelliyetçilik	8(4-13)	5(3-9)	0,088
Sosyal problemler	4(1-6)	1(0-3)	0,094
Psikosomatik	6(4-10)	2(1-5)	0,005
DEHB indeksi	11(4-21)	10(3-15)	0,510
Conners huzursuzluk impulsivite	4(3-15)	5(3-7)	0,510
Conners duygusal değişkenlik	3(2-7)	2(0-4)	0,112
Conners toplam	7(6-22)	7(4-10)	0,270
DSM4 Dikkatsizlik	6(4-16)	5(1-11)	0,410
DSM4 Hiperaktivite	6(1-16)	5(3-9)	0,848
DSM4 Toplam	10(10-32)	12(6-22)	0,642

Mann Whitney U test

Tüm hastaların Conners ebeveyn değerlendirme ölçeğinden tedavi öncesi ve sonrası aldıkları puanlar karşılaştırmalı analiz edilmiş ve analiz sonuçları tablo 4.7 ile sunulmuştur.

“Conners duygusal değişkenlik” skoru dışındaki tüm skorlar istatistiksel olarak farklı bulunmuştur. “Conners duygusal değişkenlik” skoru dışındaki tüm

skorlar tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

“Conners huzursuzluk impulsivite” ortanca puanı tedavi öncesi ve sonrası aynı olmakla birlikte genel dağılım olarak tedavi sonrası anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Tedavi öncesi “Conners huzursuzluk impulsivite” ortalama puanı $6,72\pm4,92$ iken tedavi sonrası $5,52\pm4,08$ ’dir.

Tablo 4.7. Tüm hastaların tedavi öncesi ve sonrası ölçekten aldıkları puanların karşılaştırılması

Conners ebeveyn değerlendirme ölçeği (n=50)	Zaman, Medyan(IQR)		p
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
Karşı gelme	10,5(6-15)	8(5-13)	0,006
Bilişsel problemler	8,5(5-18)	7(3-13)	0,021
Hiperaktivite	6,5(3-12)	6(2-7)	<0,001
Kaygı utangaçlık	7,5(4-12)	5(2-11)	<0,001
Mükemmelliyeçilik	7(4-9)	5,5(4-9)	0,005
Sosyal problemler	3(1-5)	2(0-3)	<0,001
Psikosomatik	4(2-7)	3(2-5)	0,040
DEHB indeksi	12(4-19)	10(4-15)	0,006
Conners huzursuzluk impulsivite	5(3-9)	5(3-8)	0,003
Conners duygusal değişkenlik	2(1-5)	2(1-4)	0,438
Conners toplam	8(5-12)	7(5-10)	0,008
DSM4 Dikkatsizlik	7(2-13)	5(2-11)	0,030
DSM4 Hiperaktivite	7(5-13)	5(3-10)	0,001
DSM4 Toplam	15,5(8-26)	12(7-22)	0,004

Wilcoxon Signed Rank Test

Tablo 4.8’de ise yalnızca tedavi sonrası çinko düzeyi artan 43 hastanın Conners ebeveyn değerlendirme ölçeğinden tedavi öncesi ve sonrası aldıkları puanların analizi gösterilmiştir.

Benzer şekilde “Conners duygusal değişkenlik” skoru dışındaki tüm skorlar istatistiksel olarak farklı bulunmuştur. “Conners duygusal değişkenlik” skoru dışındaki tüm skorlar tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

“Hiperaktivite” ve “Conners huzursuzluk impulsivite” ortanca puanı tedavi öncesi ve sonrası aynı olmakla birlikte genel dağılım olarak tedavi sonrası anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Tedavi öncesi “Hiperaktivite” ortalama puanı $7,79\pm5,30$ iken tedavi sonrası $5,53\pm4,42$ ’dir. Tedavi öncesi “Conners huzursuzluk impulsivite” ortalama puanı ise $6,53\pm4,61$ iken tedavi sonrası $5,16\pm3,63$ ’tür.

Tablo 4.8. Çinko düzeyi artan hastaların tedavi öncesi ve sonrası ölçekten aldıkları puanların karşılaştırılması

Conners ebeveyn değerlendirme ölçeği (n=43)	Zaman, Medyan(IQR)		p
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
Karşı gelme	11(6-15)	8(5-13)	0,001
Bilişsel problemler	9(5-18)	7(3-13)	0,002
Hiperaktivite	6(3-12)	6(2-7)	<0,001
Kaygı utangaçlık	8(4-13)	4(2-11)	<0,001
Mükemmelliyetçilik	6(4-9)	5(3-9)	0,004
Sosyal problemler	3(1-5)	1(0-3)	<0,001
Psikosomatik	4(2-6)	2(1-5)	0,005
DEHB indeksi	14(5-19)	10(3-15)	0,001
Conners huzursuzluk impulsivite	5(3-9)	5(3-7)	0,001
Conners duygusal değişkenlik	2(1-4)	2(0-4)	0,281
Conners toplam	8(5-12)	7(4-10)	0,002
DSM4 Dikkatsizlik	7(2-15)	5(1-11)	0,003
DSM4 Hiperaktivite	8(5-13)	5(3-9)	<0,001
DSM4 Toplam	16(9-26)	12(6-22)	<0,001

Wilcoxon Signed Rank Test

Hastaların tedavi öncesi çinko düzeyleri ile tedavi öncesi ölçekten aldıkları puanların korelasyonu incelendiğinde tedavi öncesi çinko düzeyi ile tedavi öncesi “karşı gelme” skoru ($r=0,357$, $p=0,011$) arasında, tedavi öncesi “sosyal problemler” skoru ($r=0,314$, $p=0,027$) arasında ve tedavi öncesi “psikosomatik” skoru ($r=0,423$, $p=0,002$) arasında aynı yönde orta düzeyde anlamlı ilişkiler olduğu anlaşılmıştır (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Tedavi öncesi çinko düzeyleri ve ölçekten alınan puanlar arasındaki korelasyon analizi

Tedavi öncesi Conners ebeveyn değerlendirme ölçeği (n=50)	Tedavi öncesi çinko düzeyi	
	r	p
Karşı gelme	0,357	0,011
Bilişsel problemler	0,260	0,068
Hiperaktivite	0,233	0,103
Kaygı utangaçlık	0,116	0,423
Mükemmelliyetçilik	0,011	0,939
Sosyal problemler	0,314	0,027
Psikosomatik	0,423	0,002
DEHB indeksi	0,232	0,104
Conners huzursuzluk impulsivite	0,254	0,075
Conners duygusal değişkenlik	0,208	0,146
Conners toplam	0,260	0,068
DSM4 Dikkatsizlik	0,251	0,078
DSM4 Hiperaktivite	0,245	0,086
DSM4 Toplam	0,278	0,051

Spearman korelasyon testi

Hastaların tedavi sonrası çinko düzeyleri ile tedavi sonrası ölçekten aldıkları puanların korelasyonu incelendiğinde ise ölçekten alınan puanlar ile çinko düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı anlaşılmıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Tedavi sonrası çinko düzeyleri ve ölçekten alınan puanlar arasındaki korelasyon analizi

Tedavi sonrası Conners ebeveyn değerlendirme ölçeği (n=50)	Tedavi sonrası çinko düzeyi	
	r	p
Karşı gelme	0,194	0,177
Bilişsel problemler	0,024	0,871
Hiperaktivite	0,250	0,080
Kaygı utangaçlık	0,216	0,131
Mükemmelliyeçilik	-0,120	0,406
Sosyal problemler	0,103	0,477
Psikosomatik	-0,082	0,570
DEHB indeksi	0,134	0,354
Conners huzursuzluk impulsivite	0,105	0,469
Conners duygusal değişkenlik	0,078	0,589
Conners toplam	0,121	0,404
DSM4 Dikkatsizlik	0,075	0,607
DSM4 Hiperaktivite	0,256	0,072
DSM4 Toplam	0,187	0,193

Spearman korelasyon testi

Tablo 4.11’de tedavi sonrası çinko düzeyi düşen 6 hasta ve değişmeyen 1 hastanın özellikleri gösterilmiştir. Bu hastaların yaşları, cinsiyetleri, tedavi öncesi ve sonrası çinko düzeyleri, ölçeklerden aldıkları puanlar ve tedavi sonrası ve öncesi farkları her bir hasta için ayrı ayrı olmak üzere tabloda belirtilmiştir.

Tablo 4.11. Çinko düzeyi düşen ve değişmeyen hastaların özellikleri

No	Yaş (yıl)	Cinsiyet	Çinko düzeyi	Karşı gelme	Bilişsel problemler	Hiperaktivite	Kaygı utangaçlık	Mükemmeliye tutçılık	Sosyal problemler	Psikosomatik	DEHB indeksi	C.Huzursuzluk impulsivite	C.Duyusal değişkenlik	C.Toplam	DSM4 Dikkatsizlik	DSM4 Hiperaktivite	DSM4 Toplam
Tedavi öncesi																	
1	7,17	K	67	24	31	20	13	10	10	12	36	18	9	27	26	26	52
2	7,48	E	57	4	4	4	12	10	1	3	2	3	1	4	0	5	5
3	5,96	K	62	10	0	7	5	5	1	7	4	6	2	8	1	7	8
4	10,42	E	54	5	9	0	7	5	0	1	2	2	1	3	2	0	2
5	14,96	K	61	12	6	9	5	9	5	8	12	7	3	10	7	5	12
6	7,41	K	58	24	22	22	11	15	8	10	19	17	5	22	13	20	33
7	18,56	K	56	8	5	0	4	10	2	2	9	2	5	7	3	0	3
Tedavi sonrası																	
1	7,17	K	61	16	20	18	8	8	8	6	21	15	7	22	16	16	32
2	7,48	E	52	8	6	5	13	13	2	4	4	4	3	7	4	6	10
3	5,96	K	57	13	3	6	5	4	0	4	9	9	1	10	4	10	14
4	10,42	E	50	12	17	0	13	6	6	9	12	4	2	6	10	0	10
5	14,96	K	58	6	10	6	4	4	4	10	11	3	3	6	6	4	10
6	7,41	K	57	28	31	23	12	14	5	17	30	17	9	26	19	24	43
7	18,56	K	56	7	3	2	0	12	1	3	4	2	4	6	4	1	5
Tedavi sonrası – Tedavi öncesi fark																	
1	7,17	K	-6	-8	-11	-2	-5	-2	-2	-6	-15	-3	-2	-5	-10	-10	-20
2	7,48	E	-5	4	2	1	1	3	1	1	2	1	2	3	4	1	5
3	5,96	K	-5	3	3	-1	0	-1	-1	-3	5	3	-1	2	3	3	6
4	10,42	E	-4	7	8	0	6	1	6	8	10	2	1	3	8	0	8
5	14,96	K	-3	-6	4	-3	-1	-5	-1	2	-1	-4	0	-4	-1	-1	-2
6	7,41	K	-1	4	9	1	1	-1	-3	7	11	0	4	4	6	4	10
7	18,56	K	0	-1	-2	2	-4	2	-1	1	-5	0	-1	-1	1	1	2

5. TARTIŞMA

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunun çocukluk çağında görülen en yaygın nörolojik bozukluk olması sebebiyle önlenmesine ve tedavisine ilişkin çalışmalar güncel araştırma konusu olmaktadır. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu patogeneğinde dopamin taşıyıcı işlev bozukluğu olduğunun gösterilmesi çinko eksikliği ile DEHB arasında ilişki olabileceğini göstermiştir (6).

Scassellati ve ark. tarafından biyokimyasal belirteçlerin DEHB olan hastaları DEHB olmayan bireylerden ayırt edip edemeyeceğini belirlemek amacıyla yapılan metaanalizde 210 makale seçilmiştir ve bunlardan 29 çalışma eser elementleri üzerine seçilmiştir. Çalışmalarda çinko seviyeleri serum, plazma, idrar ve saçta değerlendirilmiştir. Çalışmaların tümünde, DEHB'de kontrollere göre daha düşük çinko seviyeleri bulunmuştur (101).

Ghoreishy ve arkadaşları tarafından yapılan 22 çalışmayı ve toplam 2428 kişiyi içeren meta-analiz, DEHB'li hastalar ve kontrolleri arasında serum/plazma ve saç çinko seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir, ancak dahil edilen çalışmalar arasında önemli ölçüde heterojenlik saptanmış ve heterojenitenin kaynağı tespit edilememiştir (102). Bir çalışmayı hariç tutmanın sonucu değiştirdiği gösterilmiştir. Abd El Naby ve arkadaşlarının yaptığı çalışma hariç tutulduktan sonra (103), dolaşımdaki çinko seviyeleri, DEHB'li deneklerde sağlıklı kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur (102).

Çalışmamız bu verilerden yola çıkılarak çinko eksikliği ile dikkat eksikliği bulguları arasındaki ilişkiyi karşılaştırmayı amaçlamıştır. Çalışmamızda pediatri polikliniğine herhangi bir nedenle başvuran, dahil edilme kriterlerini karşılayan, çinko düzeyi rastlantısal düşük saptanmış hastalarda DEHB tanısında ve tedavi yanıtında kullanılan Conners Ebeveyn Değerlendirme ölçeği kullanılarak hastaların çinko tedavisi öncesi ve sonrası ölçek skorları karşılaştırılmıştır. Çalışmamız DEHB tanılı hastalar ile değil bilinen bir DEHB tanısı olmayan hastalarla yapıldığı için bu veriler kıyaslanamamakla birlikte, literatürle uyumlu olarak hastaların

tedavi öncesi çinko düzeyleri ile tedavi öncesi ölçekten aldıkları puanların korelasyonu incelendiğinde tedavi öncesi çinko düzeyi ile tedavi öncesi “karşı gelme” skoru ($p=0,011$), “sosyal problemler” skoru ($p=0,027$) ve “psikosomatik” skoru ($p=0,002$) arasında aynı yönde orta düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır. Çinko düzeyi daha düşük olan hastaların bu alt ölçeklerdeki skorları daha yüksek saptanmıştır. Bu veriler bilinen DEHB tanısı olmayan, çinko eksikliği olan hastalarda çinko düzeyi normal olan hastalara göre DEHB alt ölçek semptomlarının daha yüksek oranda olabileceğini düşündürmüştür. Ancak bu konuda daha geniş hasta grubu ile ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Literatürü taradığımızda bu konuda sadece sağlıklı hasta grubu ile yapılmış az sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Bu alanda yapılacak ileri çalışmalarla bulguların desteklenmesi halinde DEHB tanısı olmayan ancak DEHB tanısında kullanılan alt ölçeklerde anlamlı semptomları olan hastaların izlemelerine ve medikal tedavilerinin planlanmasına yardımcı olacağı kanısındayız.

Arnold ve ark. tarafından Amerika’da DEHB tanısı olan 48 hasta ile yapılan çalışmada Conners Ebeveyn ve Öğretmen Değerlendirme Ölçeği kullanılmış, ebeveyn ve öğretmen skorlarının ortalaması alınmıştır. Çalışmada düşük çinko seviyeleri dikkatsizlik alt ölçeği ile ilişkilendirilirken hiperaktivite ve dürtüsellik alt ölçeklerinde anlamlı sonuç saptanmamıştır (104). Bizim çalışmamızda da benzer olarak dikkatsizlik alt ölçeğinde anlamlı sonuç saptanmıştır ($p=0,030$). Ancak çalışmamızda farklı olarak hiperaktivite alt ölçeğinde ($p<0,001$) ve dürtüsellik alt ölçeğinde de ($p=0,003$) anlamlı fark saptanmıştır.

Akhondzadeh ve ark. tarafından 44 hasta ile yapılan 6 haftalık, çift kör ve plasebo kontrollü denemede hastalar metilfenidat ile plasebo ve metilfenidat ile çinko sülfat alacak şekilde iki gruba ayrılmıştır. Bu çalışmada çinko sülfat ile birlikte metilfenidatın tek başına metilfenidata göre Ebeveyn ve Öğretmen Derecelendirme Ölçeği puanlarında istatistiksel olarak anlamlı daha iyi bir iyileşme sağladığı gösterilmiştir (110).

Benzer bir çalışma Noorazar ve ark. tarafından 60 hasta ile yapılmıştır. Çalışmada hastalar metilfenidat ile plasebo ve metilfenidat ile çinko sülfat alacak şekilde iki gruba ayrılmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası Conners Ebeveyn Değerlendirme Ölçeği ile değerlendirilmiştir. Hastalarda metilfenidat tedavisi altında çinko takviyesi toplam puan, hiperaktivite ve dürtüsellik alt ölçeklerinde önemli ölçüde bir iyileşme sağlamamıştır, ancak dikkatsizlik alt ölçeğinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir (111). Çalışmamız DEHB tanılı hastalarla yapılmadığı ve hastalarımız çinko tedavisi dışında başka tedavi almadığı için çalışmamızda böyle bir analiz yapılamamıştır ancak DEHB'li çocuklarda çinko sülfat ile kombine edilen tedavinin daha iyi bir iyileşme sağlamanın, çinko eksikliğinin DEHB etyopatogenezindeki rolü ve tedavideki yeri hipotezimizi desteklediği sonucuna varılmıştır.

Talebi ve arkadaşları tarafından yapılan metaanalizde 6 klinik araştırmanın havuzlanmış sonuçları, çinko takviyesinin DEHB olan çocuklarda plaseboya kıyasla DEHB toplam puanlarını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Bununla birlikte, çalışmalar arasındaki heterojenlik anlamlı saptanmıştır. Bu nedenle DEHB değerlendirme ölçeğine dayalı alt grup analizi ile heterojenlik azaltılmıştır. Alt grup analizinden elde edilen bulgular, Conners dışı ölçeği kullanan çalışmalarda çinko desteğinin DEHB toplam puanları üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu göstermiştir. Ayrıca metilfenidat ile çinko desteği verildiğinde DEHB toplam puanlarında daha büyük bir azalma gözlemlenmiştir (105). Çalışmamızda ise Conners ölçeği kullanılarak duygusal değişkenlik alt ölçeği dışındaki tüm alt ölçeklerde skorlar tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Üçkardeş ve ark. tarafından 226 hasta ile yapılan Conner'ın Öğretmenler ve Ebeveynler için Değerlendirme Ölçekleri kullanılan çift kör randomize kontrollü çalışmada her iki grupta da takviyeden sonra serum çinko seviyeleri artmıştır, bu durum ailelerin çocuklarının beslenmesine artan ilgi ve özeni ile açıklanmıştır. Conner'ın Ebeveynler için Değerlendirme Ölçeğinde; dikkat eksikliği, hiperaktivite, karşıt davranış ve davranış bozukluğu puanları, takviyeden sonra

Çalışma ve plasebo gruplarında önemli ölçüde azalmıştır (106). Çalışmamızda da uyumlu şekilde dikkat eksikliği lğinde ($p=0,030$), hiperaktivite lğinde ($p<0,001$) ve karşı gelme lğinde ($p=0,006$) tedavi sonrası skorlarda anlamlı düşüş saptanmıştır.

Bilici ve ark. tarafından 400 hasta ile yapılan plasebo kontrollü çift kör çalışmada kendileri tarafından geliştirilen geçerliliği ve güvenirliği sağlanmış DEHB li kullanılmıştır. 46 sorudan oluşan ölçek dikkat eksikliği, hiperaktivite, dürtüsellik ve bozulmuş sosyalleşme alt ölçekleri içermektedir. Çalışmada DEHB’de çinko sülfat ile tedavi edilen grupta hiperaktivite, dürtüsellik, ve bozulmuş sosyalleşme puanlarındaki iyileşmenin plasebo grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak dikkat eksikliği puanı üzerinde olumlu bir etkisi olmamıştır. Yine aynı çalışmada Conners ğretmen Anketinin Türkçe Uyarlaması da kullanılmış ve bu ölçekte çinko ile tedavi edilen hastalarda hiperaktivite ve davranış bozukluğu alt ölçeklerinde anlamlı iyileşme saptanmıştır (2). Çalışmamızda bu çalışmayla benzer olarak hiperaktivite alt li ($p<0,001$), dürtüsellik alt li ($p=0,003$) ve sosyal problemler alt linde ($p<0,001$) anlamlı iyileşme saptanmıştır. Ancak bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda dikkat eksikliği alt linde de ($p=0,030$) anlamlı iyileşme saptanmıştır. Ancak alışmamızda bu çalışmadan farklı olarak plasebo veya kontrol grubu olmayıp bu durum çalışmanın kısıtlılığı olarak değerlendirilebilir.

ner ve ark. tarafından DEHB’li 118 hasta ile yapılan çalışmada Conners Ebeveyn Değerlendirme li kullanılmıştır. Conners Toplam puanı, serum çinko düzeyi ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuş; çinko düzeyi daha düşük olan vakaların puanları daha yüksek saptanmıştır (107). Bizim alışmamızda ise hastaların tedavi öncesi çinko düzeyleri ile tedavi öncesi ölçekten aldıkları puanların korelasyonu incelendiğinde tedavi öncesi çinko düzeyi ile tedavi öncesi karşı gelme ($p=0,011$), sosyal problemler ($p=0,027$) ve psikosomatik ($p=0,002$) alt ölçekleri arasında aynı yönde orta düzeyde anlamlı ilişkiler olduğu saptanmıştır. Ancak farklı olarak tedavi öncesi çinko düzeyi ile tedavi ncesi CPRS toplam puanı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,068$). Çalışmamızda hastaların tedavi sonrası çinko düzeyleri

ile tedavi sonrası ölçekten aldıkları puanların korelasyonu incelendiğinde ise ölçekten alınan puanlar ile çinko düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

Öner ve ark. tarafından yapılan aynı çalışmada çinkonun DEHB'nin hiperaktivite/dürtüsellik bileşeni ile dikkatsizlik bileşeninden daha yakından ilişkili olduğunu sonucuna varılmıştır (107). Çalışmamızda da benzer şekilde tedavi sonrası yanıtların değerlendirilmesinde hiperaktivite, dürtüsellik ve dikkatsizlik alt ölçeklerinin hepsinde anlamlı sonuç elde edilmekle birlikte; hiperaktivite ($p<0,001$) ve dürtüsellik alt ölçeğinde ($p=0,003$) dikkatsizlik alt ölçeğine kıyasla ($p=0,030$) daha düşük p değerleri saptanmıştır.

ElBaz ve ark. tarafından DSM-V ölçütlerine göre DEHB tanısı almış 50 hasta üzerinde yapılan çalışmada hastalar Grup I (sadece çinko eksikliği), Grup II (çinko ve demir eksikliği), grup III (yalnızca Atomoksetin verilen çinko ve demir eksikliği olmayan grup) olarak üçe ayrılmıştır. Tüm gruplarda 6 aylık tedavi öncesi ve sonrası DEHB belirtilerinin şiddeti Conners Ebeveyn Değerlendirme Ölçeği ile değerlendirilmiştir. Sadece çinko eksikliği olan grupta tedavi sonrası karşıt olma, bilişsel problemler, dikkatsizlik, hiperaktivite, duygusal değişkenlik ve dürtüsellik alt ölçeğinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme olduğu gösterilmiştir (108). Bizim çalışmamızda da uyumlu şekilde karşıt olma, bilişsel problemler, dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik alt ölçeğinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanmıştır. Ancak farklı olarak duygusal değişkenlik alt ölçeğinde anlamlı iyileşme saptanmamıştır ($p=0,438$).

Salehi ve ark. tarafından DEHB tanısı almış 150 hasta üzerinde yapılan çalışmada hastalar; Grup C (metilfenidat ve plasebo), Grup O (metilfenidat ve omega-3), Grup Z (metilfenidat ve çinko sülfat) olacak şekilde rastgele 3 eşit gruptan birine atanmıştır. Hastalar 2 aylık tedavi öncesi ve sonrası Conners Ebeveyn ve Öğretmen Değerlendirme Ölçekleri ile değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi gruplar arasında ölçek skorları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Tedavi sonrası tüm grupların skorlarında anlamlı bir azalma olurken C ve Z grubu

karşılaştırıldığında ana ilaçla birlikte çinko alan hastaların tedavi süresi boyunca Conners skor ortalamalarında C grubuna göre daha anlamlı farklılık saptanmıştır ve bu fark dikkat eksikliği alt tipinde daha belirgin görülmüştür. O grubunda ise C grubuna göre anlamlı fark saptanmamıştır (109). Bu bulgular çinkonun dikkat eksikliğindeki rolünü ve çalışmamızın sonuçlarını desteklemekle birlikte bizim çalışmamızda en belirgin fark hiperaktivite, kaygı utangaçlık ve sosyal problemler alt ölçeklerinde saptanmıştır.

Çalışmamızın verilerine göre tüm hastaların Conners ebeveyn değerlendirme ölçeğinden tedavi öncesi ve sonrası aldıkları puanlar karşılaştırmalı analiz edildiğinde “Conners duygusal değişkenlik” skoru dışındaki tüm skorlar tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Çalışmamızda tedavi sonrasında hastaların çinko düzeyleri incelendiğinde 43 kişinin çinko düzeyinde artış olurken 6 kişinin çinko düzeylerinin azaldığı ve 1 kişinin ise çinko düzeyinin değişmediği tespit edilmiştir. Bu nedenle daha güvenilir sonuç için, yalnızca tedavi sonrası çinko düzeyi artan 43 hastanın Conners ebeveyn değerlendirme ölçeğinden tedavi öncesi ve sonrası aldıkları puanların analizi yapıldığında da benzer şekilde “Conners duygusal değişkenlik” skoru dışındaki tüm skorlar tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Çalışmamızın sonuçları literatürle uyumlu şekilde çinko eksikliğinin dikkat eksikliği etiyolojisinde rol oynadığı ve çinko tedavisinin dikkat eksikliği semptomları üzerine iyileştirici etkisi olduğunu desteklemiştir. Çalışmamızda en belirgin fark hiperaktivite, kaygı utangaçlık ve sosyal problemler alt ölçeklerinde saptanmıştır.

6. SONUÇ

- ◆ Çalışmaya 50 hasta dahil edilmiştir.
- ◆ Hastaların 23'ü (%46) erkek, 27'si (%54) kızdır.
- ◆ Yaş ortalamaları $7,43 \pm 4,42$ yıl olarak hesaplanmıştır
- ◆ Hastaların tedavi öncesi çinko düzeyleri $58,44 \pm 7,76$, tedavi sonrası çinko düzeyleri $80,28 \pm 18,95$ olarak hesaplanmıştır.
- ◆ Tedavi öncesi en düşük çinko değeri 33, en yüksek çinko değeri 69 iken, tedavi sonrası en düşük çinko değeri 50, en yüksek çinko değeri 148'dir.
- ◆ Tedavi sonrasında hastaların çinko düzeyleri incelendiğinde 43 kişinin çinko düzeyinde artış olurken 6 kişinin çinko düzeylerinin azaldığı ve 1 kişinin ise çinko düzeyinin değişmediği tespit edilmiştir.
- ◆ Çinko düzeyi artan 43 hasta ile çinko düzeyi azalan veya değişmeyen 7 hasta ölçeklerden aldıkları skorlar açısından karşılaştırmalı analiz edildiğinde çinko düzeyi artan hastaların çinko düzeyi azalan veya değişmeyen hastalara göre “karşı gelme”, “bilişsel problemler”, “kaygı utangaçlık”, “sosyal problemler”, “DEHB indeksi”, “DSM4 Dikkatsizlik”, “DSM4 Hiperaktivite”, “DSM4 Toplam” puanları daha yüksek bulunmuştur ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir.
- ◆ Çinko düzeyi artan hastaların çinko düzeyi azalan veya değişmeyen hastalara göre “hiperaktivite”, “mükemmeliyetçilik”, “psikosomatik”, “Conners huzursuzluk impulsivite”, “Conners duygusal değişkenlik” puanları ise daha düşük bulunmuştur ancak bu farklar da istatistiksel olarak anlamlı değildir.
- ◆ Çinko düzeyi artan hastaların çinko düzeyi azalan veya değişmeyen hastalara göre “Conners huzursuzluk impulsivite” ve “DSM4 Toplam” puanları daha yüksek bulunmuştur ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir.
- ◆ Çinko düzeyi artan hastaların çinko düzeyi azalan veya değişmeyen hastalara göre “karşı gelme”, “bilişsel problemler”, “kaygı utangaçlık”, “mükemmeliyetçilik”, “sosyal problemler”, “DEHB indeksi”, “DSM4 Dikkatsizlik” puanları ise daha düşük bulunmuştur ancak bu farklar da istatistiksel olarak anlamlı değildir.

- ◆ “Psikosomatik” puanı çinko düzeyi artan hastalarda çinko düzeyi azalan veya değişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p=0,005$).
- ◆ Tüm hastaların Conners ebeveyn değerlendirme ölçeğinden tedavi öncesi ve sonrası aldıkları puanlar karşılaştırmalı analiz edildiğinde “Conners duygusal değişkenlik” skoru dışındaki tüm skorlar tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$).
- ◆ Yalnızca tedavi sonrası çinko düzeyi artan 43 hastanın Conners ebeveyn değerlendirme ölçeğinden tedavi öncesi ve sonrası aldıkları puanları analiz edildiğinde benzer şekilde “Conners duygusal değişkenlik” skoru dışındaki tüm skorlar tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$).
- ◆ Hastaların tedavi öncesi çinko düzeyleri ile tedavi öncesi ölçekten aldıkları puanların korelasyonu incelendiğinde tedavi öncesi çinko düzeyi ile tedavi öncesi “karşı gelme” skoru ($p=0,011$), “sosyal problemler” skoru ($p=0,027$) ve “psikosomatik” skoru ($p=0,002$) arasında aynı yönde orta düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır.
- ◆ Hastaların tedavi sonrası çinko düzeyleri ile tedavi sonrası ölçekten aldıkları puanların korelasyonu incelendiğinde ise ölçekten alınan puanlar ile çinko düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı anlaşılmıştır ($p>0,05$).

7. ÖZET

Giriş ve Amaç: Dünya nüfusunun yaklaşık %50'si yetersiz çinko alımı riski altındadır. Türkiye’de çinko eksikliğinin yaygın görüldüğü tahmin edilmesine rağmen yetersiz çalışma nedeni ile çinko eksikliğinin ülkemizdeki prevalansı kesin olarak olarak söylenememektedir. Bu çalışma çocuk polikliniğinde çinko düzeyi rastlantısal olarak düşük saptanan hastalarda dikkat eksikliği semptomlarını Conners Ebeveyn Değerlendirme Ölçeği ile değerlendirmeyi ve çinko tedavisi sonrası ölçek puanlarındaki değişimi analiz etmeyi amaçlamaktadır. Araştırmadan elde edilecek verilerin, çinko ile dikkat eksikliği semptomları arasındaki ilişki ile ilgili literatüre katkıda bulunması, hastaların uzun dönem izlemlerine ve medikal tedavilerinin planlanmasına yardımcı olması amaçlanmaktadır.

Hastalar ve Yöntemler: Araştırmaya pediatri polikliniğinde çinko düzeyi rastlantısal olarak düşük saptanan, bilinen DEHB tanısı, nörolojik hastalığı, psikiyatrik hastalığı olmayan 5-17 yaş aralığında 50 çocuk hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalara 1 mg/kg/g çinko tedavisi 3 ay süreyle uygulanmış, tedavi sonrası kontrol çinko değerleri görülmüştür. Hastalar çinko tedavisi öncesi ve 3 aylık çinko tedavisi sonrası Conners Ebeveyn Değerlendirme Ölçeği ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 23’ü (%46) erkek, 27’si (%54) kız 50 hasta dahil edildi. Hasta grubunun yaş ortalamaları $7,43 \pm 4,42$ yıl olarak hesaplandı. Hastaların tedavi öncesi çinko düzeyleri $58,44 \pm 7,76$, tedavi sonrası çinko düzeyleri $80,28 \pm 18,95$ saptandı. Hastaların Conners ebeveyn değerlendirme ölçeğinden tedavi öncesi ve sonrası aldıkları puanlar karşılaştırmalı analiz edildi ve “Conners duygusal değişkenlik” skoru dışındaki tüm skorlar tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı derecede daha düşük bulundu ($p < 0,05$). Hastaların tedavi öncesi çinko düzeyleri ile tedavi öncesi ölçekten aldıkları puanların korelasyonu incelendiğinde tedavi öncesi çinko düzeyi ile tedavi öncesi “karşı gelme” skoru ($r=0,357$, $p=0,011$), “sosyal problemler” skoru ($r=0,314$, $p=0,027$) ve “psikosomatik” skoru ($r=0,423$, $p=0,002$) arasında aynı yönde orta düzeyde anlamlı ilişki saptandı.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları literatürle uyumlu şekilde çinko eksikliğinin dikkat eksikliği etiyolojisinde rol oynadığı ve çinko tedavisinin dikkat eksikliği semptomları üzerine iyileştirici etkisi olduğunu desteklemiştir. Çalışmamızda en belirgin fark hiperaktivite, kaygı utangaçlık ve sosyal problemler alt ölçeklerinde saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Pediatri, Çinko, DEHB, Conners

8. ABSTRACT

Objectives: Approximately 50% of the world's population is at risk of insufficient zinc intake. Although it is estimated that zinc deficiency is common in Turkey, the prevalence of zinc deficiency in our country cannot be stated precisely due to insufficient studies. This study aims to evaluate the attention deficit symptoms with the Conners Parent Rating Scale and to analyze the changes in the scale scores after zinc treatment in patients whose zinc level was found to be coincidentally low in the pediatric outpatient clinic. It is aimed that the data to be obtained from the study will contribute to the literature on the relationship between zinc and attention deficit symptoms, and help the long-term follow-up of the patients and the planning of their medical treatment.

Design and Methods: Fifty pediatric patients aged 5-17 years, who were found to have low zinc levels incidentally in the pediatric outpatient clinic, without known ADHD diagnosis, neurological disease, or psychiatric disease were included in the study. 1 mg/kg/g zinc treatment was applied to the patients included in the study for 3 months, and control zinc values were observed after the treatment. Patients were evaluated with the Conners Parental Rating Scale before and after 3 months of zinc treatment.

Results: Fifty patients, 23 (46%) male and 27 (54%) female, were included in the study. The mean age of the patient group was calculated as 7.43 ± 4.42 years. Pre-treatment zinc levels were 58.44 ± 7.76 , and post-treatment zinc levels were 80.28 ± 18.95 . The scores of the patients before and after the treatment from the "Conners parent rating scale" were analyzed comparatively and all scores were found to be significantly lower after the treatment than before the treatment, except for the "Conners emotional lability" score ($p < 0.05$). When the correlation between the pre-treatment zinc levels and the scores they got from the pre-treatment scale was examined, a moderately significant correlation was found in the same direction between the pre-treatment zinc level and the pre-treatment "oppositional" score ($r = 0.357$, $p = 0.011$), "social problems" score ($r = 0.314$, $p = 0.027$) and "psychosomatic" score ($r = 0.423$, $p = 0.002$).

Conclusions: The results of our study supported that zinc deficiency plays a role in the etiology of attention deficit and that zinc treatment has a curative effect on attention deficit symptoms in accordance with the literature. In our study, the most significant difference was found in the subscales of hyperactivity, anxiety, shyness and social problems.

Keywords: Pediatric, Zinc, ADHD, Conners

9. KAYNAKLAR

1. Maret W, Sandstead HH. Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. *Journal of trace elements in medicine and biology*. 2006;20(1):3-18.
2. Bilici M, Yıldırım F, Kandil S, Bekaroğlu M, Yıldırım S, Değer O, et al. Double-blind, placebo-controlled study of zinc sulfate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*. 2004;28(1):181-90.
3. Bekaroğlu M, Asian Y, Gedik Y, Değer O, Mocan H, Erduran E, et al. Relationships between serum free fatty acids and zinc, and attention deficit hyperactivity disorder: a research note. *Journal of child psychology and psychiatry*. 1996;37(2):225-7.
4. Toren P, Eldar S, Sela B-A, Wolmer L, Weitz R, Inbar D, et al. Zinc deficiency in attention-deficit hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*. 1996.
5. Koziół T, Kaszczyk-Kaczmarek K, Kotkowiak L, Późniak J, Noceń I. The level of calcium, magnesium, zinc and copper in blood serum in children and young people between 5 and 18 years of age. *Przegląd lekarski*. 1994;51(9):401-5.
6. Arnold LE, DiSilvestro RA. Zinc in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*. 2005;15(4):619-27.
7. Black MM. Zinc deficiency and child development. *The American journal of clinical nutrition*. 1998;68(2):464S-9S.
8. Chen M-D, Lin P-Y, Sheu WH-H. Zinc coadministration attenuates melatonin's effect on nitric oxide production in mice. *Biological trace element research*. 1999;69(3):261-8.
9. Godswill AG, Somtochukwu IV, Ikechukwu AO, Kate EC. Health benefits of micronutrients (vitamins and minerals) and their associated deficiency diseases: A systematic review. *International Journal of Food Sciences*. 2020;3(1):1-32.
10. Halsted JA, Smith Jr JC, Irwin MI. A conspectus of research on zinc requirements of man. *The Journal of nutrition*. 1974;104(3):345-78.

11. Prasad AS, Halsted JA, Nadimi M. Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia. *The American journal of medicine*. 1961;31(4):532-46.
12. Prasad AS. Zinc deficiency: Has been known of for 40 years but ignored by global health organisations. *British Medical Journal Publishing Group*; 2003. p. 409-10.
13. Gibson RS. A historical review of progress in the assessment of dietary zinc intake as an indicator of population zinc status. *Advances in nutrition*. 2012;3(6):772-82.
14. YAMAN M. Çocuk Beslenmesinde Çinkonun Önemi ve Yetersizliği. *Sosyal Politika Çalışmaları Dergisi*.7(28):61-8.
15. Lutz RE. The Normal Occurrence of Zinc in Biologic Materials: a Review of the Literature, and a Study of the Normal Distribution of Zinc in the Rat, Cat, and Man. *Journal of Industrial Hygiene*. 1926;8:177-207.
16. Maares M, Haase H. A guide to human zinc absorption: General overview and recent advances of in vitro intestinal models. *Nutrients*. 2020;12(3):762.
17. Kondaiah P, Yaduvanshi PS, Sharp PA, Pullakhandam R. Iron and Zinc Homeostasis and Interactions: Does Enteric Zinc Excretion Cross-Talk with Intestinal Iron Absorption? *Nutrients*. 2019;11(8):1885.
18. Schweigel-Röntgen M. The families of zinc (SLC30 and SLC39) and copper (SLC31) transporters. *Current topics in membranes*. 2014;73:321-55.
19. Dufner-Beattie J, Kuo Y-M, Gitschier J, Andrews GK. The adaptive response to dietary zinc in mice involves the differential cellular localization and zinc regulation of the zinc transporters ZIP4 and ZIP5. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(47):49082-90.
20. Krebs NF. Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract. *The Journal of nutrition*. 2000;130(5):1374S-7S.
21. Sandström B, Almgren A, Kivistö B, Cederblad Å. Effect of protein level and protein source on zinc absorption in humans. *The Journal of nutrition*. 1989;119(1):48-53.
22. Pabón ML, Lönnerdal B. Effect of citrate on zinc bioavailability from milk, milk fractions and infant formulas. *Nutrition research*. 1993;13(1):103-11.

23. Olechnowicz J, Tinkov A, Skalny A, Suliburska J. Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism. *The Journal of Physiological Sciences*. 2018;68(1):19-31.
24. MacDonald RS. The role of zinc in growth and cell proliferation. *The Journal of nutrition*. 2000;130(5):1500S-8S.
25. Chesters JK. Biochemical functions of zinc in animals. *Human and Animal Nutrition*. 1978;32:135-64.
26. Berg JM, Shi Y. The galvanization of biology: a growing appreciation for the roles of zinc. *Science*. 1996;271(5252):1081-5.
27. Hambidge KM, Krebs NF. Zinc Deficiency: A Special Challenge. *The Journal of Nutrition*. 2007;137(4):1101-5.
28. Truong-Tran AQ, Carter J, Ruffin RE, Zalewski PD. The role of zinc in caspase activation and apoptotic cell death. *Zinc Biochemistry, Physiology, and Homeostasis*. 2001:129-44.
29. Mocchegiani E, Muzzioli M, Giacconi R. Zinc and immunoresistance to infection in aging: new biological tools. *Trends in pharmacological sciences*. 2000;21(6):205-8.
30. Frederickson CJ, Bush AI. Synaptically released zinc: physiological functions and pathological effects. *Biometals*. 2001;14(3):353-66.
31. Zalewski P, Forbes I, Giannakis C. Physiological role for zinc in prevention of apoptosis (gene-directed death). *Biochemistry international*. 1991;24(6):1093-101.
32. Klug A, Schwabe JW. Zinc fingers. *The FASEB journal*. 1995;9(8):597-604.
33. Willoughby JL, Bowen CN. Zinc deficiency and toxicity in pediatric practice. *Current opinion in pediatrics*. 2014;26(5):579-84.
34. Wuehler SE, Peerson JM, Brown KH. Use of national food balance data to estimate the adequacy of zinc in national food supplies: methodology and regional estimates. *Public health nutrition*. 2005;8(7):812-9.
35. Wessells KR, Brown KH. Estimating the global prevalence of zinc deficiency: results based on zinc availability in national food supplies and the prevalence of stunting. *PloS one*. 2012;7(11):e50568.

36. Vuralli D, Tumer L, Hasanoglu A. Zinc deficiency in the pediatric age group is common but underevaluated. *World Journal of Pediatrics*. 2017;13(4):360-6.
37. Wetherilt H, Ackurt F, Brubacher G, Okan B, Aktas S, Turdu S. Blood vitamin and mineral levels in 7-17 years old Turkish children. *International journal for vitamin and nutrition research Internationale Zeitschrift fur Vitamin-und Ernährungsforschung Journal international de vitaminologie et de nutrition*. 1992;62(1):21-9.
38. Kılıçbay F. Bursa ilinde 1-16 yaş çocuklarda demir eksikliği, demir eksikliği anemisi ve çinko eksikliği prevalansı. 2006.
39. Tanzer, Yaylac_, Üstdal, Yöner. Serum zinc level and its effect on anthropometric measurements in 7–11 year-old children with different socioeconomic backgrounds. *International journal for vitamin and nutrition research*. 2004;74(1):52-6.
40. Corbo MD, Lam J. Zinc deficiency and its management in the pediatric population: A literature review and proposed etiologic classification. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;69(4):616-24. e1.
41. Watson L, Cartwright D, Jardine LA, Pincus D, Koorts P, Kury S, et al. Transient neonatal zinc deficiency in exclusively breastfed preterm infants. *Journal of paediatrics and child health*. 2018;54(3):319-22.
42. Jen M, Yan AC. Syndromes associated with nutritional deficiency and excess. *Clinics in dermatology*. 2010;28(6):669-85.
43. Foster M, Chu A, Petocz P, Samman S. Effect of vegetarian diets on zinc status: a systematic review and meta-analysis of studies in humans. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2013;93(10):2362-71.
44. Prasad AS. Zinc in growth and development and spectrum of human zinc deficiency. *Journal of the American College of Nutrition*. 1988;7(5):377-84.
45. Prasad AS. Clinical and biochemical spectrum of zinc deficiency in human subjects. 1982.
46. De Benoist B, Darnton-Hill I, Davidsson L, Fontaine O, Hotz C. Conclusions of the joint WHO/UNICEF/IAEA/IZiNCG interagency meeting on zinc status indicators. *Food and nutrition bulletin*. 2007;28(3_suppl3):S480-S4.

47. Hess SY, Pearson JM, King JC, Brown KH. Use of serum zinc concentration as an indicator of population zinc status. *Food and nutrition bulletin*. 2007;28(3_suppl3):S403-S29.
48. Yanagisawa H. Zinc deficiency and clinical practice. *Japan Medical Association Journal*. 2004;47(8):359-64.
49. Gower-Winter SD, Levenson CW. Zinc in the central nervous system: from molecules to behavior. *Biofactors*. 2012;38(3):186-93.
50. Takeda A, Tamano H. Insight into zinc signaling from dietary zinc deficiency. *Brain research reviews*. 2009;62(1):33-44.
51. Frederickson C, Danscher G. Zinc-containing neurons in hippocampus and related CNS structures. *Progress in brain research*. 1990;83:71-84.
52. Takeda A, Sawashita J, Okada S. Biological half-lives of zinc and manganese in rat brain. *Brain research*. 1995;695(1):53-8.
53. Takeda A, Minami A, Takefuta S, Tochigi M, Oku N. Zinc homeostasis in the brain of adult rats fed zinc-deficient diet. *Journal of neuroscience research*. 2001;63(5):447-52.
54. Bird CM, Burgess N. The hippocampus and memory: insights from spatial processing. *Nature Reviews Neuroscience*. 2008;9(3):182-94.
55. Chowanadisai W, Kelleher SL, Lonnerdal B. Zinc deficiency is associated with increased brain zinc import and LIV-1 expression and decreased ZnT-1 expression in neonatal rats. *The Journal of nutrition*. 2005;135(5):1002-7.
56. Takeda A, Itoh H, Tamano H, Oku N. Responsiveness to kainate in young rats after 2-week zinc deprivation. *Biomaterials*. 2006;19(5):565-72.
57. Takeda A, Hirate M, Tamano H, Oku N. Release of glutamate and GABA in the hippocampus under zinc deficiency. *Journal of Neuroscience Research*. 2003;72(4):537-42.
58. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders: overview of physical and behavioral homeostasis. *Jama*. 1992;267(9):1244-52.
59. Tamano H, Kan F, Kawamura M, Oku N, Takeda A. Behavior in the forced swim test and neurochemical changes in the hippocampus in young rats after 2-week zinc deprivation. *Neurochemistry International*. 2009;55(7):536-41.

60. Suh SW, Won SJ, Hamby AM, Yoo BH, Fan Y, Sheline CT, et al. Decreased brain zinc availability reduces hippocampal neurogenesis in mice and rats. *Journal of cerebral blood flow & metabolism*. 2009;29(9):1579-88.
61. Bhatnagar S, Taneja S. Zinc and cognitive development. *British journal of nutrition*. 2001;85(S2):S139-S45.
62. Brayer KJ, Segal DJ. Keep your fingers off my DNA: protein–protein interactions mediated by C2H2 zinc finger domains. *Cell biochemistry and biophysics*. 2008;50(3):111-31.
63. Lee J-Y, Kim JS, Byun H-R, Palmiter RD, Koh J-Y. Dependence of the histofluorescently reactive zinc pool on zinc transporter-3 in the normal brain. *Brain research*. 2011;1418:12-22.
64. Maret W, Vallee BL. Thiolate ligands in metallothionein confer redox activity on zinc clusters. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998;95(7):3478-82.
65. Duncan JR, Hurley LS. Thymidine kinase and DNA polymerase activity in normal and zinc deficient developing rat embryos. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1978;159(1):39-43.
66. WANG FD, Bian W, Kong LW, Zhao FJ, Guo JS, Jing NH. Maternal zinc deficiency impairs brain nestin expression in prenatal and postnatal mice. *Cell research*. 2001;11(2):135-41.
67. Franco-Pons N, Casanovas-Aguilar C, Arroyo S, Rumia J, Perez-Clausell J, Danscher G. Zinc-rich synaptic boutons in human temporal cortex biopsies. *Neuroscience*. 2000;98(3):429-35.
68. Frederickson CJ, Suh SW, Silva D, Frederickson CJ, Thompson RB. Importance of zinc in the central nervous system: the zinc-containing neuron. *The Journal of nutrition*. 2000;130(5):1471S-83S.
69. Krall RF, Tzounopoulos T, Aizenman E. The function and regulation of zinc in the brain. *Neuroscience*. 2021;457:235-58.
70. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders; revised (DSM-III-R). Washington DG. 1987.
71. Millichap JG. Etiologic classification of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2008;121(2):e358-e65.

72. Konikowska K, Regulska-Ilow B, Rozanska D. The influence of components of diet on the symptoms of ADHD in children. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*. 2012;63(2).
73. Popper CW. Pharmacological alternatives to psychostimulants for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*. 2000;9(3):605-46.
74. Mulqueen J. Nutritional supplements for the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2014;23:883-97.
75. Schachter HM, King J, Langford S, Moher D. How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *Cmaj*. 2001;165(11):1475-88.
76. Connor DF, Fletcher KE, Swanson JM. A meta-analysis of clonidine for symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1999;38(12):1551-9.
77. Cheng JY, Chen RY, Ko JS, Ng EM. Efficacy and safety of atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents—meta-analysis and meta-regression analysis. *Psychopharmacology*. 2007;194(2):197-209.
78. Wilens TE, Biederman J. The stimulants. *Psychiatric Clinics of North America*. 1992;15(1):191-222.
79. Coyle JT. Psychotropic drug use in very young children. *Jama*. 2000;283(8):1059-60.
80. Dunnick JK, Hailey JR. Experimental studies on the long-term effects of methylphenidate hydrochloride. *Toxicology*. 1995;103(2):77-84.
81. Chan E, Gardiner P, Kemper KJ. "At least it's natural...." Herbs and dietary supplements in ADHD. *Contemporary Pediatrics*. 2000;17(9):116-.
82. Golub MS, Takeuchi PT, Keen CL, Hendrickx AG, Gershwin ME. Activity and attention in zinc-deprived adolescent monkeys. *The American journal of clinical nutrition*. 1996;64(6):908-15.
83. Kozielc T, Starobrat-Hermelin B, Kotkowiak L. Deficiency of certain trace elements in children with hyperactivity. *Psychiatria Polska*. 1994;28(3):345-53.
84. Lepping P, Huber M. Role of zinc in the pathogenesis of attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS drugs*. 2010;24(9):721-8.

85. Torres GE. The dopamine transporter proteome. *Journal of neurochemistry*. 2006;97:3-10.
86. Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, Gatley SJ, Logan J, Ding Y-S, et al. Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. *American Journal of Psychiatry*. 1998;155(10):1325-31.
87. Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, Ding Y-S. Imaging the effects of methylphenidate on brain dopamine: new model on its therapeutic actions for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*. 2005;57(11):1410-5.
88. Madras BK, Miller GM, Fischman AJ. The dopamine transporter and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*. 2005;57(11):1397-409.
89. Krause J. SPECT and PET of the dopamine transporter in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert review of neurotherapeutics*. 2008;8(4):611-25.
90. Norregaard L, Frederiksen D, Nielsen EØ, Gether U. Delineation of an endogenous zinc-binding site in the human dopamine transporter. *The EMBO journal*. 1998;17(15):4266-73.
91. Scholze P, Nørregaard L, Singer EA, Freissmuth M, Gether U, Sitte HH. The role of zinc ions in reverse transport mediated by monoamine transporters. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277(24):21505-13.
92. Ebadi M. Regulation of the synthesis of melatonin and its significance to neuroendocrinology. *The pineal gland*. 1984:1-37.
93. Wong P, Fritze K. Determination by neutron activation of copper, manganese, and zinc in the pineal body and other areas of brain tissue. *Journal of Neurochemistry*. 1969;16(8):1231-4.
94. Sandyk R. Zinc deficiency in attention-deficit hyperactivity disorder. *International Journal of Neuroscience*. 1990;52(3-4):239-41.
95. Waldhauser F, Steger H. Changes in melatonin secretion with age and pubescence. *Journal of Neural Transmission Supplementum*. 1986;21:183-97.

96. Arnold LE, Votolato NA, Kleykamp D, Baker GB, Bornstein RA. Does hair zinc predict amphetamine improvement of ADD/hyperactivity? *International journal of neuroscience*. 1990;50(1-2):103-7.
97. Viktorinova A, Ursinyova M, Trebaticka J, Uhnakova I, Durackova Z, Masanova V. Changed plasma levels of zinc and copper to zinc ratio and their possible associations with parent-and teacher-rated symptoms in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Biological trace element research*. 2016;169(1):1-7.
98. Prasad AS, Bao B, Beck FW, Kucuk O, Sarkar FH. Antioxidant effect of zinc in humans. *Free Radical Biology and Medicine*. 2004;37(8):1182-90.
99. Kaner S, Buyukozturk S, Iseri E. Conners parent rating scale-revised short: Turkish standardization study/Conners anababa dereceleme olcegi-yenilenmis kısa: Turkiye stardardizasyon calismasi. *Archives of Neuropsychiatry*. 2013;50(2):100-10.
100. KANER S, BÜYÜKÖZTÜRK Ş, İŞERİ E, AK A, ÖZAYDIN L. CONNERS ANABABA DERECELEME ÖLÇEĞİ YENİLENMİŞ UZUN FORMU: FAKTÖR YAPISI, GEÇERLİK VE GÜVENİRLİK ÇALIŞMASI.
101. Scassellati C, Bonvicini C, Faraone SV, Gennarelli M. Biomarkers and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analyses. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2012;51(10):1003-19. e20.
102. Ghoreishy SM, Ebrahimi Mousavi S, Asoudeh F, Mohammadi H. Zinc status in attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Scientific Reports*. 2021;11(1):1-10.
103. Abd El Naby SA, Naguib YM. Sociodemographic, electrophysiological, and biochemical profiles in children with attention deficit hyperactivity disorder and/or epilepsy. *Behavioural Neurology*. 2018;2018.
104. Arnold LE, Bozzolo H, Hollway J, Cook A, DiSilvestro RA, Bozzolo DR, et al. Serum zinc correlates with parent-and teacher-rated inattention in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of child & adolescent psychopharmacology*. 2005;15(4):628-36.

105. Talebi S, Miraghajani M, Ghavami A, Mohammadi H. The effect of zinc supplementation in children with attention deficit hyperactivity disorder: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized clinical trials. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2021;1-10.
106. Üçkardeş Y, Özmert EN, Ünal F, Yurdakök K. Effects of zinc supplementation on parent and teacher behaviour rating scores in low socioeconomic level Turkish primary school children. *Acta Paediatrica*. 2009;98(4):731-6.
107. Oner O, Oner P, Bozkurt OH, Odabas E, Keser N, Karadag H, et al. Effects of zinc and ferritin levels on parent and teacher reported symptom scores in attention deficit hyperactivity disorder. *Child Psychiatry & Human Development*. 2010;41(4):441-7.
108. El-Baz FM, Youssef AM, Ramadan D, Youssef WY. Association between circulating zinc/ferritin levels and parent Conner's scores in children with attention deficit hyperactivity disorder. *European Psychiatry*. 2019;62:68-73.
109. Salehi B, Mohammadbeigi A, Sheykholeslam H, Moshiri E, Dorreh F. Omega-3 and Zinc supplementation as complementary therapies in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of research in pharmacy practice*. 2016;5(1):22.