

Karşı Olma Karşı Gelme Bozukluğunda Plazma Çinko ve Bakır Düzeyleri

Dr. Özgür YORBIK¹, Dr. Abdullah OLGUN², Pınar KIRMIZIGÜL³, Dr. Şerif AKMAN⁴

ÖZET

Amaç: Karşı olma karşı gelme bozukluğu (KO-KGB), en az altı ay süreyle, işlevselliğin üç alanından birinde (akademik, mesleki, ya da sosyal) bozukluk oluşturan olumsuz, düşmanca tutumlar ve karşı gelme davranışı ile belirlenen bir psikiyatrik bozukluktur. İnsan ve hayvan çalışmalarında çinko ve bakırın düzeylerindeki değişikliklerin davranış sorunlarına neden olabildiği gösterilmiştir. Bu araştırmanın amacı karşı olma karşı gelme bozukluğu (KO-KGB) olan ve sağlıklı çocuklarda plazma çinko ve bakır düzeylerini karşılaştırmaktır.

Yöntem: Yaş ortalaması 8.6±2.0 yıl olan 21 KO-KGB olan erkek çocukta ve yaş ortalaması 8.3±2.1 yıl olan 24 sağlıklı erkek çocukta plazma çinko ve bakır düzeyleri atomik absorpsiyon spektrofotometrisi yöntemi ile ölçüldü. KO-KGB tanısı Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı'na (DSM-IV) göre yapıldı. KO-KGB olan çocukların % 61'inde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ek tanısı vardı.

Bulgular: KO-KGB olan çocukların plazma çinko düzeyleri, kontrollerde anlamlı düzeyde düşük olarak bulundu ($p<.05$). Plazma bakır düzeyleri bakımından iki grup arasında önemli bir farklılığın olmadığı saptandı ($p>.05$).

Sonuç: Bu çalışmanın bulguları KO-KGB'de plazma bakır düzeylerinin normallerden farklı olmadığını göstermektedir. KO-KGB'de çinko düzeyi kontrol grubundan düşük olmasına karşın, çinko düzeyleri ortalaması popülasyondaki normal sınırlar içindedir. KO-KGB'de, çinko ve bakır metabolizmasını araştırın ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Karşı olma karşı gelme bozukluğu, çinko, bakır, eser elementler

SUMMARY: Plasma Zinc and Copper Levels in Boys with Oppositional Defiant Disorder

Objective: Oppositional defiant disorder consists of negativistic, hostile, or defiant behavior, created in one of three domains of functioning (academic, occupational, or social), and lasting at least six months. Alterations in zinc and copper levels of plasma in animals and humans are associated with behavioral and cognitive abnormalities. The aim of this study is to compare plasma zinc and copper levels between children with oppositional defiant disorder (ODD) and controls.

Method: Plasma zinc and copper levels were measured in 21 boys with ODD having a mean age of 8.6 ± 2.0 years and in 24 healthy boys having a mean age of 8.3 ± 2.1 years by atomic absorption spectrophotometry. An ODD diagnosis was made according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). About 61% of the children with ODD had comorbid attention deficit hyperactivity disorder.

Results: Plasma zinc was significantly lower in ODD children compared to the controls ($p<.05$). No significant difference in plasma copper measurements was found between the two groups ($p>.05$).

Conclusion: The results of the present study suggested that the plasma copper level in boys with ODD did not differ from that in normal subjects. Although ODD children had a lower plasma zinc level than normal subjects, the mean plasma zinc level was within the normal range for the population. Further studies investigating the Zn and Cu metabolism in ODD are needed.

Key Words: Oppositional defiant disorder, zinc, copper, trace elements

¹Uzm., Çocuk Psikiyatrisi AD, ²Yrd. Doç., ⁴Prof., Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, ³Hemşire, Gülhane Sağlık Astsubay Okulu, Ankara.

Giriş

Karşı olma karşı gelme bozukluğu (KO-KGB) en az 6 ay süreyle olumsuz, düşmanca tutumlar ve karşı gelme davranışı ile belirlenen bir psikiyatrik bozukluktur (American Psychiatric Association 1994). Okul çağı çocuklarında % 16-22 oranında görülür (Kaplan ve Sadock 1998). Etiyolojisi bilinmemektedir, ancak daha çok anne baba tutumlarının ve çocuğun mizaç özelliklerinin önemli olduğu düşünülmektedir. (Calzada ve ark. 2004, Satake ve ark. 2004, Webster-Stratton ve ark. 2004). KO-KGB’de iyi araştırılmamış alanlardan biri çinko, bakır gibi eser elementlerin düzeyleridir.

Çinko, canlılarda biyolojik sistemlerin normal işlevinde ve gelişiminde önemli bir eser elementtir (Vallee 1988). Çinkonun; proteinlerin, karbohidratların ve lipidlerin metabolizmasında rolü vardır. Birçok metaloenzimin yapısına girer, olasılıkla merkezi sinir sisteminde (MSS) nörotransmitter ya da nöro-regülatör olarak görev yapar (Frederickson 1989, Vallee ve Falchuk 1993). MSS’de presinaptik uçlardaki veziküllerde bulunur (Frederickson ve ark. 1983) Ca^{+2} bağımlı membran depolarizasyonu ile glutamat ile birlikte salınır (Assaf ve Chung 1984), glutamat ve gama aminobutirikasit (GABA) reseptörlerinin aktivitesini modüle eder (Vallee ve Falchuk 1993). Veziküler çinkonun epileptik nöbet, iske mi ve travmatik beyin yaralanmasına, nöronların ölümüne (eksitotoksik yaralanma) katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (Frederickson 1989, Koh ve ark. 1996, Suh ve ark. 2000). Çinko, nörotransmitter içeriğini ve reseptör aktivitesini etkileyerek beyin işlevlerini etkileyebilir (Li ve ark. 1993, Palma ve ark. 1998, Westbrook ve ark. 1987).

Bakır; tirozinaz, katalaz, ürikaz, sitokrom C oksidaz, delta amino levülinik asit dehidraz, bağ dokusunda amino oksidaz, askorbik oksidaz, süperoksit dismutaz (SOD), dopamin beta hidroksilaz ve mono amin oksidaz (MAO) gibi çeşitli enzimlerin yapısına girer. Ayrıca bakırın endokrin işlevler üzerinde önemli etkileri vardır (Yorbik 1999, Bremner 1979).

Çinko ve bakır, nörotransmitterleri sentezleyen ya da ortadan kaldıran çeşitli enzimlerin işlevi için gerekli olduğundan (Johnson 2001), daha önce dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, (DEHB) şizofreni ve otizm gibi çeşitli nöropsiki-

yatrik bozukluklarda araştırılmıştır (Aysev ve ark. 1998, Bilici ve ark. 2004, Jackson ve Garrod 1978, Shearer ve ark. 1982, Yanık ve ark. 2004, Yorbik ve ark. 2004). DEHB olan çocuklarda plazma çinko düzeylerinin normallere göre düşük olduğu, sınırlı sayıda araştırmada bildirilmiştir (Bekaroğlu ve ark. 1996, Bilici ve ark. 2004, Starobrat-Hermelin 1998, Toren ve ark. 1996). DEHB olan çocuklarda normallere göre 24 saatlik idrar ve saç çinko düzeylerinde de düşüklük bildirilmiştir (Colquhoun ve Bunday 1981). DEHB olan çocuklarda yapılan bir çalışmada plazma bakır düzeyleri düşük olarak bulunmuştur (Starobrat-Hermelin 1998). Şizofrenisi olan kişilerin, beyinlerinin hippokampus bölgesinde (Goldsmith ve Joyce 1995) ve serumlarında (Stanley ve Wakwe 2002) çinko düzeyi düşük olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte şizofren hastaların plazma (Yanık ve ark. 2004), serum (Gilllin ve ark. 1982) ve hippokampus bölgesinin (Adams ve ark. 1995, Kornhuber ve ark. 1994) çinko düzeylerinin kontrollerden farklı olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Şizofren hastalarda plazma bakır düzeyi bazı çalışmalarda yüksek olarak bulunmuştur (Bowman ve Lewis 1982, Herrán ve ark. 2000, Yanık ve ark. 2004). Bununla birlikte çeşitli çalışmalarda plazma ve idrar (Gilllin ve ark. 1982), beyin omurilik sıvısı (BOS) (Shore ve ark. 1983) ve beyin (Greiner ve ark. 1975, Kornhuber ve ark. 1994) bakır düzeylerinin kontrollerden farklı olmadığını bildirilmiştir. Otizmde çinko ve bakır düzeyleri ile ilgili daha önce yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Shearer ve arkadaşları (1982) saç, Jackson ve Garrod (1978), kan örneklerinde yaptıkları çalışmalarda otistik grupla sağlıklı kontrol grubu arasında bakır düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir. Wecker ve arkadaşları (1985) ise otistiklerde saç bakır düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğunu ileri sürmüştür. Başka bir çalışmada otistik çocukların saçlarında bakır (cu) ve çinko (Zn) düzeylerinin düşük olduğu, cıva (Hg) ve kurşun (Pb) düzeylerinde ise farklılığın olmadığı bulunmuştur (Sutton ve ark. 1980). Yorbik ve arkadaşları (2004) otistik çocukların plazma, eritrosit ve çinko düzeylerinin sağlıklı çocuklardan daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Atasoy (1986) otistik bozukluğu olan çocukların saçlarında Cu, Pb, Mg ve Zn’yu otistik olmayan kardeşlerine göre düşük; Cu ve Zn’yu ise sağlıklı normal ço-

TABLO 1. KO-KGB Olan Çocuklar ve Sağlıklı Çocuklarda Plazma Çinko ve Bakır Düzeyleri*.

	KO-KGB Grubu (Ortalama±SD)	Kontrol Grubu (Ortalama±SD)	t	p
P-Zn (µg/dL)	79.2±10	107.8±9	-9.816	.00
P-Cu (µg/dL)	119.4±20	122.9±11	-.754	AD

*P-Zn: Plazma çinko düzeyi; P-Cu: Plazma bakır düzeyi; AD: istatistiksel olarak anlamlı değil (p>.05).

cuklara göre yüksek olarak bulmuşlardır. Ancak bilgilerimize göre KO-KGB da plazma bakır ve çinko düzeyleri araştırılmamıştır.

Bu çalışmanın amacı, KO-KGB olan çocukların plazma Zn ve Cu düzeylerinin araştırılmasıdır. Çalışmanın varsayımı: KO-KGB olan erkek çocukların, sağlıklı kontrollere göre plazma çinko ve bakır düzeyleri düşüktür.

YÖNTEM

Denekler ve veri toplama araçları

Bu çalışmaya GATA Çocuk Psikiyatrisi AD'na aileleri tarafından getirilen ve DSM-IV ölçütlerine göre, bir çocuk psikiyatristi tarafından yapılan bir psikiyatrik görüşme sonucunda, KO-KGB tanısı almış, yaşları 6-12 yıl arasında olan 21 erkek çocuk alındı. Tanıda Yıkıcı Davranım Bozukluklarının DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (YDB-TDÖ) kullanıldı. Bu ölçek DSM-IV ölçütlerine göre bozuklukları sorgulamaktadır. Ölçeğin değerlendirilmesinde tanı ölçütlerini karşılayan DSM-IV ölçüt sayısı ve ölçek puanları kullanıldı. YDB-TDÖ'nün KO-KGB alt bölümü 8 maddeden oluşmaktadır ve bu maddeler DSM-IV maddeleridir. Ölçeğin bir kesme noktası bildirilmemiştir. Ölçekte karşı olma karşı gelme belirtileri 0 (yok), 1 (biraz), 2 (fazla) ve 3 (çok fazla) olarak puanlanmıştır. Ölçek puanlarının değerlendirilmesinde "0 (yok)" ve "1 (biraz)" işaretlemelerinde sorunun olmadığı kabul edildi. YDB-TDÖ ölçütlerinde 2 puan ve üzerinde olan belirtiler deneklerde sorunun olduğu kabul edildi. DSM-IV'e uygun bir şekilde, YDB-TDÖ'de 8 ölçütten en az 4 ölçüt, 2 ve 2'nin üzerinde puan almış ise denek çalışmaya alındı. Bu ölçeğin geçerlilik ve güvenilirliği Ercan ve arkadaşları (2001) tarafından yapılmıştır. YDB-TDÖ'nün KO-KGB alt ölçeğinin güvenilirlik katsayısı .89 olarak bulunmuştur. KO-KGB alt ölçeğinin sekiz maddesinin madde-toplam puan korelasyonu (iç geçerlilik) değerleri ise .68 ile .76 arasında değişmektedir. Ölçeğin % 93 oranın-

da doğru sınıflama yaptığı bildirilmiştir. Kontrol grubu, yaş, cinsiyet ve sosyoekonomik düzey bakımından hasta grubuyla uyumlu, GATA Çocuk Kliniği'ne aşı amacıyla gelen 24 sağlıklı çocuktan oluşturuldu. Ailelerinden alınan bilgiye göre, kontrol grubu ve KO-KGB grubu çocuklarına herhangi bir özel diyet uygulanmıyor ve düzenli besleniyorlardı. Her iki grubun da boy ve kiloları beslenmelerinin dolaylı bir göstergesi olarak kaydedildi. KO-KGB olan 21 çocuğun 13'ü (% 61), DSM-IV'e göre DEHB tanı ölçütlerini de karşılıyordu. Çalışma hakkında çocukların anne ve babalarına bilgi verildi ve çalışmaya katılım onayları alındı. Çalışmaya dahil edilme ölçütleri, deneklerin anne babalarından yazılı onay alınması; epilepsi nöbeti, ciddi kafa travması, organik beyin hasarı, beslenme bozukluğu, kronik ishal ya da diğer akut ya da kronik fiziksel ya da şizofreni, mental retardasyon gibi psikiyatrik hastalık öyküsünün olmamasıdır. Çalışmanın değerlendirilmesinde cinsiyetin olası karıştırıcı rolünü ortadan kaldırmak için sadece erkek çocuklar çalışmaya dahil edilmiştir.

Kan örnekleri

Deneklerden bir gecelik açlık döneminin ardından sabah 9 ile 10 saatleri arasında tripotassium etilendiamintetraastik acid (EDTA) içeren cam tüplere 10 ml. kan alındı. Örnekler 4 santigrad derecede 4000 rpm'de 15 dakika süre ile santrifüj edildi. Plazma ve eritrosit suspansiyonları ayrıştırılarak -70 C°'de saklandı. Plazma çinko ve bakır düzeyleri alevli atomik absorpsiyon spektrofotometresi (Varian, 30/40, Australia) ile ölçüldü.

İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde Student t-test kullanıldı. Çinko ve bakır düzeyleri ile YDB-TDÖ'nün KO-KGB ölçek puanları arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile araştırıldı. Testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi .05 olarak alındı.

BULGULAR

Plazma çinko ve bakır düzeyleri araştırılan KO-KGB olan çocukların yaş ortalamaları (8.6 ± 2.0 yıl, yaş aralığı: 6-12 yıl) ile sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması (8.3 ± 2.1 yıl; yaş aralığı: 6-12 yıl) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($t=.611$; $p>.05$). KO-KGB olan çocukların vücut kitle indeksi (body mass index, BMI) ortalaması (17.4 ± 1.9 kg/m²) ile kontrol grubunun BMI ortalaması (16.7 ± 1.7 kg/m²) arasında istatistiksel olarak farklılık yoktur ($t=1.433$; $p>.05$). KO-KGB olan çocukların ortalama eğitim süreleri (2.6 ± 2.0 yıl) ile, sağlıklı kontrol grubunun eğitim süreleri arasında (2.3 ± 2.1 yıl) istatistiksel olarak önemli bir farklılık yoktur ($t=.611$; $p>.05$).

Deneklerin çinko ve bakır düzeylerinin analizi Tablo 1'de özetlenmiştir. KO-KGB olan çocukların 6'sında (% 28.6) plazma çinko düzeyleri $70 \mu\text{g/dL}$ 'nin altında idi. Kontrol grubunda olan çocukların hiçbirinde $70 \mu\text{g/dL}$ 'nin altında çinko düzeyi saptanmadı. KO-KGB olan çocukların ortalama plazma çinko düzeylerinin ($79.2 \pm 10 \mu\text{g/dL}$) sağlıklı çocukların ortalama plazma çinko düzeylerinden ($107.9 \pm 9 \mu\text{g/dL}$) düşük olduğu tespit edildi ($t=-9.716$; $p<.05$). KO-KGB ile birlikte DEHB ek tanısı olan 13 çocuğun ortalama plazma çinko düzeyleri $78.2 \pm 10 \mu\text{g/dL}$, plazma bakır düzeyleri ise $125.6 \pm 20 \mu\text{g/dL}$ olarak bulundu. Tüm grupta, plazma bakır düzeyleri açısından, KO-KGB olan çocuklar ile sağlıklı çocuklar arasında önemli bir farklılık yoktu (Tablo 1; $t=-.754$; $p>.05$). KO-KGB olan çocukların YDB-TDÖ'nün KO-KGB ölçek puanlarının ortalaması 14.5 ± 5.2 olarak tespit edildi. Plazma bakır ve çinko düzeyleri ile YDB-TDÖ'nün KO-KGB ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktu ($p>.05$; sırasıyla $r=.42$; $r=.44$).

TARTIŞMA

Bir çok yazar, KO-KGB'nin genlerin, mizacın ve diğer yapısal etkenlerin sosyal etkenlerle etkileşimi sonucunda meydana geldiğini düşünmektedir. KO-KGB olan çocukların ailelerinde yıkıcı davranım bozuklukları, DEHB, madde kullanım bozukluğu ve mizaç bozuklukları daha sık görülmektedir. Bu bozukluklarda da benzer şekilde genlerin, sosyal, çevresel ve biyolojik etkenlerin rol oynadığı ileri sürülmüştür. KO-KGB

ile ilgili yapılmış biyolojik araştırmalar yazında çok azdır. van Goozen ve arkadaşları (1998) KO-KGB'de düşük kortizol düzeyleri bildirmişlerdir. Testesteron yüksekliğinin de erken yaşta başlayan agresyonla birlikte olduğu bildirilmiştir (Burke ve ark. 2002). Ergenlerde kalp atım sayısının düşüklüğü antisosyal davranışlarla birliktedir ve daha sonraki suç işleme oranını tahmin ettirdiği bildirilmiştir (Burke ve ark. 2002). KO-KGB olan erkek çocuklarda kontrollere göre kalp atımı sayısının az olduğu gösterilmiştir, üstelik deneysel olarak oluşturulan hayal kırıklığında KO-KGB olan çocuklarda kontrollere göre kalp atım sayısının daha fazla olduğu bildirilmiştir (van Goozen ve ark. 1998).

Bu çalışma KO-KGB olan çocuklarda plazma çinko düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu, bakır düzeylerinin ise farklı olmadığını göstermiştir. KO-KGB olan çocukların % 28.6'sında plazma çinko düzeyleri $70 \mu\text{g/dL}$ 'nin altındadır. Plazma çinko düzeyleri ile YDB-TDÖ'nün KO-KGB alt bölümü ölçek puanları arasında ilişki bulunmamıştır. Çinko eksikliği, diyetteki çinko azlığına, emilimdeki azalmaya, atımdaki artmaya ya da çinko metabolizmasındaki bir soruna bağlı olarak oluşabilir (Çavdar ve ark. 1983). Ancak bu çalışmada KO-KGB olan çocuklardaki sağlıklı kontrol grubuna göre plazma çinko düzeyinin düşüklüğünün nedeni bilinmemektedir. Olası nedenlerden biri beslenmedeki sorunlardır. Klinik gözlemlerimize göre KO-KGB olan çocuklar, anne ve babalarına olan tepkilerini yemek yemeyerek verebilmektedirler. Ancak bu çalışmada KO-KGB olan çocuklar ile kontrol grubunun vücut kitle indeksi arasında önemli bir farklılık bulunmamıştır. Bununla birlikte öğün atlama ya da tek tip beslenme, çeşitli eser elementlerin eksikliğine neden olabilir. Bilgilerimize göre yazında KO-KGB'de çinko düzeylerini araştıran bir çalışma yoktur.

KO-KGB % 25-60 oranlarında dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB)'na eşlik eder. Bu çalışmada da KO-KGB'nin % 61'inde DEHB ek tanısı vardı. DEHB'de sınırlı sayıda çalışmaya karşın, çinko eksikliği bildirilmiştir (Bekaroğlu ve ark. 1996, Bilici ve ark. 2004, Starobrat-Hermalin 1998, Toren ve ark. 1996, Colquhoun ve Bunday 1981). Bu sonuçlar DEHB ek tanısının bir sonucu olabilir.

Diğer taraftan Türkiye'de 2067 kişi ile yapılan

bir çalışmada plazma çinko düzeyleri $13.92 \pm 2.60 \mu\text{mol/L}$ ($91.05 \pm 17 \mu\text{g/dL}$) olarak bildirilmiştir (Yüregir ve ark. 1998). Bu durum KO-KGB olan çocuklarda plazma çinko düzeylerinin, normal populasyonun çinko değerlerinin alt sınırına yakın olduğunu göstermektedir. Çinko eksikliğine bağlı klinik bulgular arasında büyüme geriliği, iktiyoz, pika, tat ve koku duyarlılığında azalma, anoreksi, huy değişikliği, letarji, libido kaybı, hipogonadizm, konsantrasyon bozukluğu, parakeratoz, yara iyileşmesinin gecikmesi, hücresel bağışıklığın bozulması, karanlığa uyumun bozulması, fetal anomaliler, sinirlilik, ataksi, anemi, alopesi, tırnak distrofisi, fotofobi, diyare, kilo kaybı, kaşeksi ve ölüm sayılabilir (Sayal 1986). Ancak bu çalışmada çinko eksikliğinin klinik bulguları sistematik olarak sorgulanmamıştır. KO-KGB olan bu çocuklardaki kontrol grubuna göre göreceli düşük çinko düzeylerinin metabolik ve klinik önemi bilinmemektedir.

Çinko eksikliği, melatonin sekresyonundaki azalma ile birlikte olabilir. Melatonin serotonin sentezini uyarmaktadır (Aldegunde ve ark. 1985). Merkezi serotonin eksikliği, agresif davranışlar ve dürtüsellik (impulsivite) ile birlikte (Lucas ve Hen 1995, Snoek ve ark. 2002). KO-KGB/davranım bozukluğu (DB) olan çocuklarda plazma 5-HIAA düzeylerinin düşük olduğu bildirilmiştir ve 5-HIAA düzeyleri bu çocuklardaki agresyonla negatif korelasyon göstermektedir (van Goozen ve ark. 1999). Bu nedenle, KO-KGB'de gözlenen davranış bozuklukları çinko eksikliği ile birlikte olan melatonin ve serotonin düzeylerindeki düşüklükten kaynaklanabilir. Ancak, bilgilerimize göre KO-KGB'de melatonin

metabolizması araştırılmamıştır.

Bakırın yüksek miktarları nörotoksiktir, bilişsel ve davranışsal değişikliklerle birlikte (Medalia ve ark. 1992). Wilson hastalığının etiyolojisinde vücutta bakır düzeylerin artmasının rol oynadığı düşünülmektedir. Bu bozukluk tanısını almadan önce hastaların 2/3'ünde psikiyatrik belirtiler görülür ve yaklaşık 1/3'ü de psikiyatrik tedavi alır (Akil ve Brewer 1995, McDonald ve Lake 1995). En sık görülen belirtiler irritabilite, kolayca öfkelenme, anksiyete, öz kırım düşünceleri, akademik performans ve iş performansında düşümedir. Depresyon, psikoz ve anksiyete bozukluğu tanıları konabilir. Yüksek bakır düzeyleri davranışsal değişikliklerle birlikte olduğundan KO-KGB'de araştırılması uygundur. Bilgilerimize göre KO-KGB'de bakır düzeyleri araştırılmamıştır. Bu çalışmada KO-KGB olan çocuklar ve normal çocuklar arasında plazma bakır düzeyleri bakımından farklılık bulunmamıştır. Ayrıca plazma bakır düzeyleri ile YDB-TDÖ'nün KO-KGB alt bölümü ölçek puanları arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Bu çalışmada denek sayısının sınırlı olması, ölçünlü bir tanı görüşme aracının kullanılmaması, çinko ve bakırın eksikliği veya fazlalığında görülebilecek klinik belirtilerin ve ek tanıların araştırılmaması, yalnızca ebeveynlerden bilgi alınmış olması, mental retardasyon tanısının ölçünlü testlerle dışlanmaması, çinko ve bakırın sadece plazma düzeylerinin araştırılması başlıca sınırlılıkları oluşturmaktadır. Bu nedenle KO-KGB'de çinko ve bakır metabolizmasına yönelik ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Adams CE, DeMasters BK, Freedman R (1995) Regional zinc staining in postmortem hippocampus from schizophrenic patients. *Schizophr Res*, 18(1):71-77.
- Aldegunde M, Miguez I, Veira J (1985) Effects of pinealectomy on regional brain serotonin metabolism. *Int J Neurosci*, 26(1-2): 9-13.
- Akil M, Brewer GJ (1995) Psychiatric and behavioral abnormalities in Wilson's disease. *Adv Neurol*, 65:171-178.
- American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). Washington, DC.
- Assaf SY, Chung SH (1984) Release of endogenous Zn²⁺ from brain tissue during activity. *Nature*, 308: 734-736.
- Atasoy A (1986) Erken Çocukluk Otizmi ve Saçta Eser Elementler. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara.

Aysev A, Kerimoğlu E, Dinçer N ve ark. (1998) Zinc status in children with ADHD. Second International Zinc Symposium, Ankara, Turkey.

Bekaroglu M, Aslan Y, Gedik Y ve ark. (1996) Relationships between serum free fatty acids and zinc, and attention deficit hyperactivity disorder: a research note. *J Child Psychol Psychiatry*, 37: 225-227.

Bilici M, Yildirim F, Kandil S ve ark. (2004) Double-blind, placebo-controlled study of zinc sulfate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 28: 181-190.

Bremner I (1979) The Toxicity of Cadmium, Zinc and Molybdenum and Their Effects on Copper Metabolism. *Pro Nutr Soc*, 38: 325.

Bowman MB, Lewis MS (1982) The copper hypothesis of schizophrenia: a review. *Neurosci Biobehav Rev*, 6:321-328.

- Burke JD, Loeber R, Birmaher B (2002) Oppositional defiant disorder and conduct disorder: a review of the past 10 years, part II. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41: 1275-1293.
- Calzada EJ, Eyberg SM, Rich B ve ark. (2004) Parenting disruptive preschoolers: experiences of mothers and fathers. *J Abnorm Child Psychol*, 32:203-213.
- Colquhoun I, Bunday S (1981) A lack of essential fatty acids as a possible cause of hyperactivity in children. *Med Hypotheses*, 7: 673-679.
- Çavdar AO, Arcasoy A, Cin S ve ark. (1983) Geophagia in Turkey: Iron and zinc deficiency, iron and zinc absorption studies and response to treatment with zinc in geophagia cases. Zinc deficiency in human subjects. AS Prasad, AO Çavdar, GJ Brever, PJ Aggett (ed.). New York, Alan R. Liss, s. 71-97.
- Ercan ES, Amado S, Somer O ve ark. (2001) Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve yıkıcı davranım bozuklukları için bir test bataryası geliştirme çalışması. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 8: 132-138.
- Frederickson CJ, Klitenick MA, Manton WI ve ark. (1983) Cytoarchitectonic distribution of zinc in the hippocampus of man and the rat. *Brain Res*, 273: 335-339.
- Frederickson CJ (1989) Neurobiology of zinc and zinc-containing neurons. *Int Rev Neurobiol*, 31: 145-238.
- Gillin JC, Carpenter WT, Hambidge KM ve ark. (1982) Zinc and copper in patients with schizophrenia. *Encephale*, 8: 435-444.
- Goldsmith SK, Joyce JN (1995) Alterations in hippocampal mossy fiber pathway in schizophrenia and Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*, 37:122-126.
- Greiner AC, Chan SC, Nicolson GA (1975) Human brain contents of calcium, copper, magnesium, and zinc in some neurological pathologies. *Clin Chim Acta*, 64:211-213.
- Herran A, Garcia-Unzueta MT, Fernandez-Gonzalez MD ve ark. (2000) Higher levels of serum copper in schizophrenic patients treated with depot neuroleptics. *Psychiatry Res*, 94:51-58.
- Jackson MJ, Garrod PJ (1978) Plasma zinc, copper, and amino acid levels in the blood of autistic children. *J Autism Child Schizophr*, 8: 203-208.
- Johnson S (2001) Micronutrient accumulation and depletion in schizophrenia, epilepsy, autism and Parkinson's disease? *Med Hypotheses*, 56:641-645.
- Kaplan HI, Sadock BJ (1998) Pervasive developmental disorders. *Synopsis of Psychiatry*, Baltimore, Williams & Wilkins, s: 1201-1209.
- Koh JY, Suh SW, Gwag BJ ve ark. (1996) The role of zinc in selective neuronal death following transient global cerebral ischemia. *Science*, 272: 1013-1016.
- Kornhuber J, Lange KW, Kruzik P ve ark. (1994) Iron, copper, zinc, magnesium, and calcium in postmortem brain tissue from schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, 36:31-34.
- Li C, Peoples RW, Li Z ve ark. (1993) Zn²⁺ potentiates excitatory action of ATP on mammalian neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 90: 8264-8267.
- Lucas JJ, Hen R (1995) New players in the 5-HT receptor field: genes and knockouts. *Trends Pharmacol Sci*, 16: 246-252.
- McDonald LV, Lake CR (1995) Psychosis in an adolescent patient with Wilson's disease: effects of chelation therapy. *Psychosom Med*, 57: 202-204.
- Medalia A, Galynker I, Scheinberg IH (1992) The interaction of motor, memory, and emotional dysfunction in Wilson's disease. *Biol Psychiatry*, 31: 823-826.
- Palma E, Maggi L, Milei R ve ark. (1998) Effects of Zn²⁺ on wild and mutant neuronal alpha 7 nicotinic receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95: 10246-10250.
- Satake H, Yamashita H, Yoshida K (2004) The family psychosocial characteristics of children with attention-deficit hyperactivity disorder with or without oppositional or conduct problems in Japan. *Child Psychiatry Hum Dev*, 34:219-235.
- Sayal A (1986) Değişik Kanser Türlerinde Plazma ve Eritrositlerde Glutasyon Peroksidaz ve Eser Elementlerin Düzeyleri. Yayınlanmamış Doktora Tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Ankara.
- Shearer TR, Larson K, Neuschwander J ve ark. (1982) Minerals in the hair and nutrient intake of autistic children. *J Autism Dev Disord*, 12: 25-34.
- Shore D, Potkin SG, Weinberger DR ve ark. (1983) CSF copper concentrations in chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 140: 754-757.
- Snoek H, van Goozen SH, Matthys W ve ark. (2002) Serotonergic functioning in children with oppositional defiant disorder: a sumatriptan challenge study. *Biol Psychiatry*, 51: 319-325.
- Stanley PC, Wakwe VC (2002) Toxic trace metals in the mentally ill patients. *Niger Postgrad Med J*, 9: 199-204.
- Starobrat-Hermelin B (1998) The effect of deficiency of selected bioelements on hyperactivity in children with certain specified mental disorders. *Ann Acad Med Stetin*, 44: 297-314.
- Suh SW, Chen JW, Motamedi M ve ark. (2000) Evidence that release of zinc kills neurons after mechanical trauma to the brain. *Brain Res*, 852: 268-273.
- Sutton AL, Brumm MC, Kelly DT ve ark. (1980) Effect of dietary salt, arsenic and copper additions and waste management systems on selected microbial organisms in swine wastes. *J Anim Sci*, 51:791-797.
- Toren P, Eldar S, Sela BA ve ark. (1996) Zinc deficiency in attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 40:1308-1310.
- Vallee BL, Falchuk KH (1993) The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev*, 73: 79-118.
- Vallee BL (1988) Zinc: biochemistry, physiology, toxicology and clinical pathology. *Biofactors*, 1: 31-36.
- van Goozen SH, Matthys W, Cohen-Kettenis PT ve ark. (1998) Salivary cortisol and cardiovascular activity during stress in oppositional-defiant disorder boys and normal controls. *Biol Psychiatry*, 43: 531-539.
- van Goozen SH, Matthys W, Cohen-Kettenis PT ve ark. (1999) Plasma monoamine metabolites and aggression: two studies of normal and oppositional defiant disorder children. *Eur Neuropsychopharmacol*, 9: 141-147.
- Webster-Stratton C, Reid MJ, Hammond M (2004) Treating children with early-onset conduct problems: intervention outcomes for parent, child, and teacher training. *J Clin Child Adolesc Psychol*, 33:105-124.
- Wecker L, Miller SB, Cochran SR ve ark. (1985) Trace element concentrations in hair from autistic children. *J Ment Defic Res*, 29(Pt 1):15-22.
- Westbrook GL, Mayer ML (1987) Micromolar concentration of Zn²⁺ antagonize NMDA and GABA responses of hippocampal neurons. *Nature*, 328: 640-643.
- Yanik M, Kocyigit A, Tutkun H ve ark. (2004) Plasma manganese, selenium, zinc, copper, and iron concentrations in patients with schizophrenia. *Biol Trace Elem Res*, 98: 109-118.
- Yorbik Ö (1999) Otistik bozukluğu olan çocuklarda antioksidan enzimlerin ve bunlarla ilgili eser elementlerin araştırılması. Uzmanlık Tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Ankara.
- Yorbik Ö, Akay C, Sayal A ve ark. (2004) Zinc status in autistic children. *J Trace Elements Exp Med*, 17: 101-107.
- Yüregir GT, Kayrın L, Tul A ve ark. (1998) Reference values for plasma Zn, copper Cu, magnesium Mg and erythrocyte Zn and Mg in Southern Turkey, Second International Zinc Symposium, Ankara.