

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan Erkek Çocuklarda Plazma Çinko ve Bakır Düzeyleri

Özgür Yorbık¹, Abdullah Olgun², Pinar Kırmızıgül³, Şerif Akman²

¹ Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı, ² Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü, ³ Gülhane Sağlık Astsubay Okulu, Ankara

ÖZET

Amaç: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), aşırı hareketlilik, dikkat eksikliği ve dürtüsellikle karakterize, sık görülen bir psikiyatrik bozukluktur. Çinko ve bakır beyin gelişimi ve işlevinde önemli rolü olan eser elementlerdir. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda çok az çalışmada çinko ve bakır düzeyleri araştırılmıştır. Bu araştırmanın amacı DEHB olan sağlıklı çocuklarda plazma çinko ve bakır düzeylerini karşılaştırmaktır. **Yöntem:** DEHB tanısı konulmasında, Yıkıcı Davranım Bozukluklarının DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (YDB-TDÖ) kullanıldı. Yaş ortalaması 9.3 ± 1.9 yıl olan 26 DEHB 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. DEHB olan çocukların yaklaşık %54'ünde karşı olma karşı gelme bozukluğu ek tanısı vardı. **Bulgular:** DEHB olan çocukların plazma çinko düzeyleri sağlıklı çocuklardan anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p < .05$). Plazma bakır düzeyleri DEHB grubunda düşük bulundu ($p < .05$). **Sonuç:** Bu çalışma, DEHB'de bir alt grubun azalmış bakır düzeyleri ile birlikte olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu sonucun patofizyolojik önemi açık değildir. DEHB'de çinko düzeyinin düşük olduğu bir alt grup olabilir. Sonuçlarının teyit edilmesi ve çinko eksikliğinin nedenleri ve çinko tedavisinin sonuçlarının aydınlatılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Eğer DEHB'de çinkonun önemi gösterilirse, bu eser elementin tedaviye ilavesi mümkün olacaktır.

Anahtar Sözcükler: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, çinko, bakır, eser elementler.

(*Klinik Psikiyatri 2004;7:80-84*)

SUMMARY

Plasma Zinc and Copper Levels in Boys with Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Objective: Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is the common psychiatric disorder of inattention, hyperactivity, and impulsivity. Zinc and copper are essential trace elements having an important role in brain development and function. Limited studies have investigated these trace elements in ADHD. The aim of this study is to compare plasma zinc and copper levels between children with ADHD and normals. **Method:** ADHD diagnosis was made by using DSM-IV Based Disruptive Behavior Disorders Screening and Rating Scale (DBD-STS). Plasma zinc and copper levels have been measured in 26 boys with ADHD having a mean age of 9.3 ± 1.9 years and in 24 healthy boys having a mean age of 8.3 ± 2.1 years, with atomic absorption spectrophotometry method. About %54 of children with ADHD had comorbid oppositional defiant disorder. **Results:** Plasma zinc level in the ADHD children was found to be significantly lower than normals ($p < .05$). Decreased plasma copper level was found in the children with ADHD compared to controls ($p < .05$). **Conclusion:** These results in present study suggested that a subgroup of ADHD children is associated with decreased plasma copper levels. However, pathophysiological importance of this result remains unclear. There could be a sub-group with lower plasma zinc level in ADHD. Further studies is needed to confirm these results, and to illustrate reasons of zinc deficiency and the effects of zinc treatment in this sub-group of ADHD. If the importance of zinc in the ADHD has been shown, supplementation of this trace element in the treatment of ADHD could be available.

Key Words: Attention deficit hyperactivity disorder, zinc, copper, trace elements.

GİRİŞ

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) gelişimsel olarak dikkati sürdürmekte güçlük, davranışsal ve bilişsel dürtüsellik ve aşırı hareketlilik ile karakterizedir (APA 1994). Okul çağı çocuklarında %3-5 oranında görülür (McCracken 2000). Etiyolojisi bilinmemektedir, ancak biyolojik ve çok etkenli olduğu düşünülmektedir. Katekolaminerjik nörotransmisyonundaki işlev bozuklukların DEHB'nin patofizyolojisiyle ilgili olabileceği ileri sürülmüştür. DEHB'de iyi araştırılmamış alanlardan birisi çinko, bakır gibi eser elementlerin düzeyleridir.

Çinko karbonhidratların, yağ asitlerinin, proteinlerin ve nükleik asitlerin meabolizmasında önemli olan bir eser elementtir (Toren ve ark. 1996). Çinko nörotransmitter içeriğini ve reseptör aktivitesini etkileyerek beyin işlevlerini etkileyebilir (Li ve ark. 1993, Palma ve ark. 1998, Westbrook ve Mayer 1987). Maymunlarda hafif derecede çinko eksikliğiyle, büyüme hızı etkilenmeksizin ve çinko eksikliğinin herhangi bir belirtisi olmaksızın, görsel dikkat ve kısa süreli bellek işlevleri olumsuz etkilenmektedir (Golub ve ark. 1994). Ratlarda çinko eksikliği hiperaktivite sendromuna yol açmaktadır (Halas ve Sandstead 1975). İlginç olarak erkeklerde, kızlara göre, çinko düzeyleri düşüktür ve DEHB de, erkeklerde daha sık görülen bir bozukluktur. Çinko melatoninin üretiminde ve düzenlenmesinde önemlidir. Melatonin, dopaminin düzenlenmesinde rolü olduğu düşünülen bir hormondur. DEHB patofizyolojisi dopamin ile ilgili olduğundan, çinkonun bu şekilde de patofizyolojide önemi olabilir (Bekaroğlu ve ark. 1996, Toren ve ark. 1996). DEHB olan çocuklarda yapılan çinko araştırmalarının sayısı sınırlıdır ve çoğu bu çocuklarda çinko eksikliğini destekler niteliktedir (Bekaroğlu ve ark. 1996, Bilici ve ark. 2004, Starobrat-Hermelin 1998, Toren ve ark. 1996).

Bakır tirozinaz, katalaz, ürikaz, sitokrom C oksidaz, delta amino levülünik asit dehidraz, bağ dokusunda amino oksidaz, askorbik oksidaz, süperoksit dismutaz (SOD), dopamin beta hidroksilaz gibi çeşitli enzimlerin yapısına girer (Yorbık 1999, Bremner 1979). Dopamin beta hidroksilaz, dopamini noradrenaline dönüştüren bir enzim olduğundan, DEHB patofizyolojisinde önemli olabilecek bir enzimdir. Çünkü DEHB'de dopamin metabolizmasının artmış, noradrenalin metabolizmasının ise azalmış

olduğu ileri sürülmüştür (Oades 2002). Bakır, dopamin beta hidroksilaz enziminin yapısına girdiğinden, eksikliğinde dopamin ve noradrenalin düzeylerinin etkilenmesi beklenir. Bu nedenle düşük bakır düzeyleri DEHB belirtileriyle ilgili olabilir. Diğer taraftan, bakırın yüksek miktarları nörotoksiktir, bilişsel ve davranışsal değişikliklerle birlikte (Medalia ve ark. 1992). Wilson hastalığının etiolojisinde 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 kıyım düşünceleri, akademik ve iş performansında düşmedir. Depresyon, psikoz ve anksiyete bozukluğu tanıları konulabilir. Bilgilerimize göre bakır, DEHB'de sadece bir araştırmada çalışılmıştır (Starobrat-Hermelin 1998).

Bu çalışmada DEHB olan çocukların plazma çinko ve bakır düzeylerinin sağlıklı çocuklar ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Araştırmanın varsayımları: 1) DEHB olan çocuklarda, kontrollere göre plazma çinko düzeyleri düşüktür. 2) DEHB olan çocuklarda, kontrollere göre, plazma bakır düzeyleri düşüktür.

GEREÇ VE YÖNTEM

Denekler: Bu çalışmaya GATA Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı'na aileleri tarafından getirilen ve DSM-IV ölçütlerine göre, bir çocuk psikiyatristi tarafından çocuk ve aile ile yapılan bir psikiyatrik görüşme sonucunda, DEHB (bileşik tip) tanısı almış, yaşları 6-12 yıl arasında olan 26 erkek çocuk alındı. Kontrol grubu olarak yaş, cinsiyet ve sosyoekonomik düzey bakımından hasta gurubuyla uyumlu, GATA Çocuk Kliniği'ne, aşı amacıyla gelen 24 sağlıklı çocuktan oluşturuldu. Kontrol grubundaki çocuklardaki fiziksel ve psikiyatrik hastalıklar öykü, fizik muayene ve psikiyatrik görüşme ile dışlandı. Şizofrenisi, mental retardasyonu, bipolar bozukluğu, major depresyonu, davranım bozukluğu, kronik ishali, beslenme bozukluğu, epilepsisi, sistemik, endokrinolojik ya da önemli bir tıbbi hastalığı olan çocuklar çalışmaya alınmadılar. Ailelerinden alınan bilgiye göre, kontrol grubu ve DEHB grubu çocuklarına herhangi bir özel diyet uygulanmıyordu ve düzenli besleniyorlardı.

Tablo 1. DEHB olan çocuklar ve sağlıklı çocuklarda plazma çinko ve bakır düzeyleri*

	DEHB grubu (Ortalama±SD)	Kontrol grubu (Ortalama±SD)	z	p
P-Zn (µg/dL)	75.5±11	107.8±9	-6.025	.00
P-Cu (µg/dL)	115.5±17	122.9±11	-2.423	.02

*P-Zn: Plazma çinko düzeyi; P-Cu: Plazma bakır düzeyi.

DEHB olan çocukların 14'ünde (yaklaşık olarak %54'ünde) karşı olma karşı gelme bozukluğu ek tanısı vardı. Çalışma hakkında çocukların anne ve babalarına bilgi verildi ve çalışmaya katılım onayları alındı.

Veri toplama araçları: DEHB olan çocukların tanısının konulmasında yıkıcı davranım bozukluklarının DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (YDB-TDÖ) kullanıldı. Ölçeğin değerlendirilmesinde tanı ölçütlerini karşılayan DSM-IV ölçüt sayısı ve ölçek puanları kullanıldı. Ölçekte dikkat, hiperaktivite/dürtüsellik sorunları 0 (yok), 1 (biraz), 2 (fazla) ve 3 (çok fazla) olarak puanlanmıştır. Ölçek puanlarının değerlendirilmesinde "yok" ve "biraz" işaretlemelerinde sorunun olmadığı kabul edildi. Bu ölçeğin geçerlilik ve güvenilirliği Ercan ve arkadaşları (2001) tarafından yapılmıştır.

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, Mann Whitney U testi kullanıldı. Testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi .05 olarak alındı.

BULGULAR

Plazma çinko ve bakır düzeyleri araştırılan DEHB çocukların yaş ortalamaları (9.3±1.9 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 (z=-1.768; p=.08).

Deneklerin çinko ve bakır düzeylerinin analizi Tablo 1'de özetlenmiştir. DEHB olan çocukların ortalama plazma çinko düzeylerinin (75.5±12 µg/dL) sağlıklı çocukların ortalama plazma çinko düzeylerinden (107.8±9 µg/dL) düşük olduğu tespit edildi (z=-6.025; p=.00). DEHB olan çocukların plazma bakır düzeylerinin (115.5±17 µg/dL), sağlıklı çocukların plazma bakır düzeylerinden (122.9±11 µg/dL) düşük olduğu gözlemlendi (Tablo 1; z=-2.423; p=.02).

TARTIŞMA

Bu çalışma DEHB olan çocuklarda plazma çinko düzeylerinin normallere göre düşük olduğu, bakır düzeylerinin ise farklı olmadığını göstermiştir. Bu çalışmanın sonuçları diğer çalışmalarla uyumludur (Bekaroğlu ve ark. 1996, Bilici 2004, Starobrat-Hermelin 1998, Toren ve ark. 1996). DEHB olan çocuklarda normallere göre 24 saatlik idrar ve saç çinko düzeylerinde de düşük düzeyler bildirilmiştir (Colquhoun ve Bunday 1981). Arnold ve arkadaşları (1990, 2000) DEHB olan çocuklarda yüksek çinko düzeyleri olan çocuklarda daha iyi stimulant yanıtı olduğunu ve çinko düzeylerinin stimulantlara yanıtı tahmin ettirici olduğunu göstermişlerdir. Stimulantlara yanıt vermeyen grupta çinko ilavesinin yararlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ancak McGee ve arkadaşları (1990) çinko düzeylerinin DEHB olan çocukların dikkatsizlik, hiperaktivite ve antisosyal davranışları ile korelasyon göstermediğini bildirmişlerdir. McGee ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile diğerleri arasındaki farklılıklar bozukluğun heterojenitesine, çalışma desenindeki ve örneklemedeki farklılıklara, çalışmanın yapıldığı coğrafi alanlara bağlı olabilir. Bu konuda henüz yeterli verilerin olmamasına karşın DEHB'de çinko düzeyleri yönünden iki ya da üç alt grup olabilir. Çinko eksikliği, diyetdeki çinko azlığına, emilimdeki azalmaya, atımdaki artmaya ya da çinko metabolizmasındaki bir soruna bağlı olarak oluşabilir.

DEHB patofizyolojisinde dopamin ve norepinefrinin önemli olabileceği ileri sürülmektedir (McCracken 2000). Çinkonun biyojenik aminlerin metabolizmasında rolü vardır (Churchich ve ark. 1989, Dakshinamurti ve ark. 1990, Hsu ve ark. 1988, Nakano ve McCormick 1991). Zn-ATP pridoksal-5-fosfatın (PLP) oluşumunda rol oynayan piridoksal kinaz işlevi için gereklidir. Diğer taraftan flavin adenin dinükleotid (FAD) prekürsörü olan flavin mono nükleotid (FMN) sentezinde rol oynayan flavokinazın işlevi için de Zn-ATP gereklidir. PLP ve FAD sırasıyla biyojenik aminlerin sentezinde ve monoamin oksidaz (MAO) metabolizmasında rol oynayan koenzimlerdir. Bu nedenle çinko düzeylerindeki değişikliklerin monoamin metabolizmasını da etkileyeceği düşünülür.

DEHB'de çeşitli yağ asitlerinin eksikliğinin bu bozukluğun belirtilerinin oluşumunda rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (Colquhoun ve Bunday 1981, Richardson ve Puri 2000). Esansiyel yağ asitleri (EYA) delta-6-desaturaz enziminin substratıdır ve siklooksijenaz aktivitesini düzenlerler (Eder ve Kirchgessner 1996, Sakuma ve ark. 1996). Çinko eksikliğinde delta-6-desaturaz enziminin aktivitesinde azalma bildirilmiştir (Horrobin ve Cunnane 1980). Bu şekilde çinko, hücre membranı işlevlerinde ve sinyal iletiminde rol oynadığı düşünülen bir çok lipid mediatörün oluşumunu, dolayısıyla hücre işlevini etkileyebilir. Diğer taraftan nöron membran lipidlerinin dopamin işlevlerinde önemli olduğu ileri sürülmüştür (Delion ve ark. 1994, Zimmer ve ark. 1998). Bilindiği gibi dopamin DEHB'de rol oynadığı düşünülen bir nörotransmitterdir.

Bu çalışmada, DEHB olan çocuklarda, kontrollere göre, plazma bakır düzeylerinin daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu çalışma Starobrat-Hermelin

(1998) yaptığı çalışmanın bulgularıyla uyumludur. Bakırın düşük miktarları oksidatif streste önemli olabilir. Çünkü bakır, süperoksit radikalini ortadan kaldıran süperoksit dismutaz enziminin yapısına girer ve bu enzimin işlevi için elzemdir. Azalmış bakır düzeyleri SOD enziminin işlevinde bozulmalara neden olabilir. Bunun sonucunda hücre zarının yapısı ve işlevi etkilenebilir (Yorbık 1999). Bilgilerimize göre DEHB'de membran lipitlerinde peroksidasyon sadece bir çalışmada araştırılmıştır (Ross ve ark. 2003). Bu çalışmada DEHB olan deneklerde, normallere göre, artmış n-3 yağ asidi oksidasyonu bildirilmiştir. Ancak çalışmamızda düşük bakır düzeylerinin oksidatif stres üzerine olan etkisi araştırılmamıştır. DEHB olan çocuklarda azalmış bakır düzeylerinin nedeni ve merkezi sistemine olan etkisi bilinmemektedir. DEHB'de bakır metabolizmasının daha iyi aydınlatılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın başlıca sınırlılıkları denek sayısının sınırlı olması, komorbid tanılarının araştırılmaması, çinko ve bakırın sadece plazma düzeylerinin araştırılmasıdır. Bununla birlikte bu çalışma DEHB'de çinko ve bakır eksikliği ile birlikte olan bir alt grubun var olabileceğini desteklemektedir. Otizm, şizofreni gibi diğer bazı psikiyatrik bozukluklarda da plazma çinko ve bakır düzeylerinde farklılıklar bildirilmiştir (Andrews 1992, Yorbık 1999, Yorbık ve ark. 2004). Bununla birlikte bu sorunların hemen hepsinde aşırı hareketlilik, dürtüsellik ve konsantrasyon güçlüğü bir belirti olarak bulunabilir.

Yazışma adresi: Dr. Özgür Yorbık, Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı, 06018, Etlik, Ankara, oyorbik@yahoo.com

KAYNAKLAR

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.

Andrews RC (1992) An update of the zinc deficiency theory of schizophrenia. Identification of the sex determining system as the site of action of reproductive zinc deficiency. *Med Hypotheses*, 38:284-291.

Arnold LE, Votolato NA, Kleykamp D ve ark. (1990) Does hair

zinc predict amphetamine improvement of ADD/hyperactivity? *Int J Neurosci*, 50:103-107.

Arnold LE, Pinkham SM, Votolato N (2000) Does zinc moderate essential fatty acid and amphetamine treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder? *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 10:111-117.

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. *Proc Nutr Soc*, 38:325.
- Churchich J, Scholz G, Kwok F (1989) Activation of pyridoxal kinase by metallothionein. *Biochim Biophys Acta*, 996:181-186.
- Colquhoun I, Bunday S (1981) A lack of essential fatty acids as a possible cause of hyperactivity in children. *Med Hypotheses*, 7:673-679.
- Dakshinamurti K, Paulose C, Viswanathan M ve ark. (1990) Neurobiology of pyridoxine. *Ann NY Acad Sci*, 585:128-144.
- Delion S, Chalon S, Herault J ve ark. (1994) Chronic dietary γ -linolenic acid deficiency alter dopaminergic and serotonergic neurotransmission in rats. *J Nutr*, 124:2466-2476.
- Eder K, Kirchgessner M (1996) Zinc deficiency and the desaturation of linoleic acid in rats force-fed fat-free diets. *Biol Trace Elem Res*, 54:173-183.
- 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.
- Golub MS, Takeuchi PT, Keen CL ve ark. (1994) Modulation of behavioral performance of prepubertal monkeys by moderate dietary zinc deprivation. *Am J Clin Nutr*, 60:238-243.
- Halas ES, Sandstead HH (1975) Some effects of prenatal zinc deficiency on behavior of the adult rat. *Pediatr Res*, 9:94-97.
- Horrobin DF, Cunnane SC (1980) Interactions between zinc, essential fatty acids and prostaglandins: relevance to acrodermatitis enteropathica, total parenteral nutrition, the glucagonoma syndrome, diabetes, anorexia nervosa and sickle cell anaemia. *Med Hypotheses*, 6:277-296.
- Hsu YP, Weyler W, Chen S ve ark. (1988) Structural features of human monoamine oxidase A elucidated from cDNA and peptide sequences. *J Neurochem*, 51:1321-1324.
- Li C, Peoples RW, Li Z ve ark. (1993) Zn^{2+} potentiates excitatory action of ATP on mammalian neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 90:8264-8267.
- Medalia A, Galynker I, Scheinberg IH (1992) The interaction of motor, memory, and emotional dysfunction in Wilson's disease. *Biol Psychiatry*, 31: 823-826.
- McCracken J (2000) Attention-deficit disorders. Kaplan & Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 7. Baskı, Cilt 2, Sadock BJ, Sadock VA (Eds) Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, s.2679-2688.
- McDonald LV, Lake CR (1995) Psychosis in an adolescent patient with Wilson's disease: effects of chelation therapy. *Psychosom Med*, 57:202-204.
- McGee R, Williams S, Anderson J (1990) Hyperactivity and serum and hair zinc levels in 11-year-old children from the general population. *Biol Psychiatry*, 28:165-168.
- Nakano H, McCormick DB (1991) Stereospecificity of the metal-ATP complex in flavokinase from rat small intestine. *J Biol Chem*, 266:22125-22128.
- Oades RD (2002) Dopamine may be 'hyper' with respect to noradrenaline metabolism, but 'hypo' with respect to serotonin metabolism in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Res*, 130:97-102.
- Palma E, Maggi L, Miledi R ve ark. (1998) Effects of Zn^{2+} on wild and mutant neuronal alpha 7 nicotinic receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95:10246-10250.
- Richardson AJ, Puri BK (2000) The potential role of fatty acids in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 63:79-87.
- Ross BM, McKenzie I, Glen I ve ark. (2003) Increased levels of ethane, a non-invasive marker of n-3 fatty acid oxidation, in breath of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Nutr Neurosci*, 6:277-281.
- Sakuma S, Fujimoto Y, Miyata Y ve ark. (1996) Effects of $Fe(2+)$, $Zn(2+)$, $Cu(2+)$ and $Se(4+)$ on the synthesis and catabolism of prostaglandins in rabbit gastric antral mucosa. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 54:193-197.
- 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.
- Toren P, Eldar S, Sela BA ve ark. (1996) Zinc deficiency in attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 40:1308-1310.
- Westbrook GL, Mayer ML (1987) Micromolar concentration of Zn^{++} antagonize NMDA and GABA responses of hippocampal neurons. *Nature*, 328:640-643.
- Yorbık Ö (1999) Otistik bozukluğu olan çocuklarda antioksidan enzimlerin ve bunlarla ilgili eser elementlerin araştırılması. *Uzmanlık Tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Ankara.*
- Yorbık Ö, Akay C, Sayal A ve ark. (2004) Zinc status in autistic children. *J Trace Elements Exp Med*, 17:10-107.
- Zimmer L, Hembert S, Durand G ve ark. (1998) Chronic n-3 polyunsaturated fatty acid diet-deficiency acts on dopamine metabolism in the rat frontal cortex: a microdialysis study. *Neurosci Lett*, 240: 177-181.