

**T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**DİKKAT EKSİKLİĞİ/HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TANILI 6-12 YAŞ ARASI
ÇOCUKLARDA PERİFERİK DOLAŞIMDA KLAUDİN-5, OKLUDİN, ZONULİN
VE TRİSELLÜLİN DÜZEYLERİ**

DR. HURŞİT FERAH KAYA

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2021



**T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**DİKKAT EKSİKLİĞİ/HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TANILI 6-12 YAŞ ARASI
ÇOCUKLARDA PERİFERİK DOLAŞIMDA KLAUDİN-5, OKLUDİN, ZONULİN
VE TRİSELLÜLİN DÜZEYLERİ**

DR. HURŞİT FERAH KAYA

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. ÖMER FARUK AKÇA

KONYA, 2021

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanmasında, yürütülmesinde ilgi ve desteğini hiç bir zaman esirgemeyen, uzmanlık eğitimim süresince desteğini her zaman yakından hissettiğim, bilgi birikimi ve çalışkanlığını her zaman örnek aldığım kıymetli hocam, tez danışmanım danışmanım Prof. Dr. Ömer Faruk Akça'ya;

Uzmanlık eğitimim boyunca iyi birer hekim olarak yetişmemizin yanı sıra bilimsel görüşü ile bizlerin ufkunu her zaman genişleten, iyi birer bilim insanı olarak yetişmemizi sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Ayhan Bilgiç'e;

Asistanlığım süresince akademik ve klinik pratik eğitimime katkılarını esirgemeyen değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Semih Erden'e;

Asistanlığa başladığım ilk günden itibaren desteğini her zaman hissettiğim, zorlandığım her alanda hiç tereddüt etmeden her zaman yardımcı olan, bilimsel bakışımı geliştirmemde büyük katkıları olan kıymetli abim ve hocam Dr. Öğr. Üyesi Necati Uzun'a;

Erişkin Psikiyatri rotasyonum sürecinde başta birlikte çalıştığım, psikiyatri alanındaki eğitimimin temelinde büyük emeği olan değerli hocam Prof. Dr. Nazmiye Kaya'ya ve eğitimime ayrı ayrı büyük katkılar sağlayan hocalarım Prof.Dr.Rahim Kucur'a, Prof.Dr.Faruk Uğuz'a, Prof. Dr. Mehmet Ak'a ve Prof.Dr. Adem Aydın'a;

Çocuk Nöroloji rotasyonum sürecinde engin bilgi ve tecrübeleri ile bana destek olan, değerli hocalarım Prof.Dr.Hüseyin Çakşen'e ve Prof. Dr. Ahmet Sami Güven'e;

Tez çalışmamın ve bugüne kadar yürüttüğümüz çalışmaların biyokimya aşamalarında yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Kılınç'a, çalışmamıza destek olan Prof. Dr. Tamer Baysal'a;

Asistanlık sürecim boyunca desteklerini her zaman hissettiğim kıymetli arkadaşlarım Uzm. Dr. Fatma Coşkun'a, Uzm. Dr. Çağla Çelikkol Sadiç'a, Dr. Dilek Özgül Katırcıoğlu'na, Dr. Hülya Karagöz'e ve Dr. Mehmet Berat Taş'a;

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, psikologlarımıza, sekreterlerimize ve personelimize;

Tez çalışmama katılan bütün çocuklara ve ailelerine;

Eğitim hayatımın başından bugüne kadar maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen bugünlere gelmemi sağlayan, zor anlarımda destek, sevgi ve şefkatlerini her zaman hissettiğim babam Mehmet Ferahkaya ve annem Rabia Ferahkaya'ya, birbirimize güç kattığımız kıymetli kardeşlerim Tuğba ve Hakan'a

Desteğini ve sevgisini her zaman en yakınımında hissettiğim, bu süreçte tüm sabrı ve samimiyeti ile hep yanımda olan sevgili eşim Eda'ya ve sayesinde kazandığım ikinci aileme;

Bu süreçte öğrendiğimiz, varlığı ile bizi çok mutlu eden ve heyecanlandıran, kavuşmayı dört gözle beklediğimiz ailemizin yeni üyesine;

Tüm kalbimle ve içtenliğimle teşekkür ederim.

Aralık 2021

Dr. Hurşit Ferahkaya

ÖZET

DİKKAT EKSİKLİĞİ/HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TANILI 6-12 YAŞ ARASI ÇOCUKLARDA PERİFERİK DOLAŞIMDA KLAUDİN-5, OKLUDİN, ZONULİN VE TRİSELLÜLİN DÜZEYLERİ

HURŞİT FERAH KAYA, UZMANLIK TEZİ, KONYA 2021

Amaç: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkan, etiyojisi tam olarak bilinmeyen nörogelişimsel bir bozukluktur. Sıkı bağlantılar ve burada görev yapan moleküllerin işlevlerindeki değişikliklerin bağırsak ve kan beyin bariyerinin yapısını bozarak merkezi sinir sistemini etkileyebileceği ve bunun da bazı nörogelişimsel bozuklukların patofizyolojisine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada DEHB tanısı alan çocuk ve ergenler ile sağlıklı kontrollerin serum kladin-5, okladin, zonulin ve trisellülin düzeyleri açısından karşılaştırılması ve DEHB belirti şiddeti ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Hasta grubunu oluşturmak üzere Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran DSM-5 tanı ölçütlerine göre DEHB tanısını alan, komorbid psikiyatrik bozukluğu ve ilaç kullanımı olmayan 6-12 yaş aralığında olan 57 çocuk ve ergen çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubu oluşturmak için ise Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran herhangi bir psikiyatrik bozukluk, tıbbi hastalık tanısı ve ilaç kullanımı olmayan 60 sağlıklı çocuk ve ergen çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta grubundaki katılımcılara araştırmacı tarafından Okul Çağı Çocuklar İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu - Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T) uygulanmıştır. Hasta grubundaki katılımcıların ebeveynleri DEHB belirti şiddetini ve alt tipini belirlemek için Conner's Anne Baba Derecelendirme Ölçeği-Kısa Formu'nu ve çocuklardaki otistik özelliklerin taranması amacı ile Otizm Spektrum Tarama Anketi Türkçe Versiyonu'nu doldurdular. Kontrol grubundaki katılımcıların ebeveynleri psikiyatrik semptom taraması için Çocuk Davranış Kontrol Listesi 4-18 yaş (ÇDKL 4-18) formunu doldurdular. Hasta grubundaki tüm katılımcılara alanında uzman psikologlar tarafından Conner's Continuous Performance

Test 3. veya 2. Sürümü uygulandı. Hasta ve kontrol grubundaki tüm çocuklardan serum kladin-5, zonulin, okludin ve trisellülin düzeylerinin araştırılması amacı ile 8 saat açlık sonrası sabah 08:30-10:00 saatleri arasında 5 ml venöz kan örnekleri alınıp santrifüj edilerek serum örneği elde edildi. Serum örneklerinde biyokimyasal parametrelerin düzeyleri Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi ile belirlendi.

Bulgular: Çalışmamızda DEHB grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla serum kladin-5 ve trisellülin düzeyleri anlamlı düzeyde düşük saptandı. Serum zonulin ve okludin düzeyleri açısından ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Yaş, cinsiyet ve otistik özellikler gibi karıştırıcı faktörler kontrol edildikten sonra da serum kladin-5 ve trisellülin düzeyleri ile DEHB arasındaki ilişkinin devam ettiği görüldü. Zonulin ile Conner's toplam puanı ve Conner's alt ölçeklerinden bilişsel problem/dikkatsizlik, hiperaktivite ve DEHB indeksi puanları arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Zonulin ile CPT-omissions skoru arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir.

Sonuç: Saptadığımız düşük serum kladin-5 düzeyleri DEHB'de kan beyin bariyerindeki bozulmanın bir belirteci olabilir ve bozukluğun oluşum mekanizmaları arasında rol alıyor olabilir. Düşük serum trisellülin düzeyleri ise bağırsak geçirgenliğinin bir biyobelirteci olabilir ve artan bağırsak geçirgenliği bağırska-beyin aksını etkileyerek DEHB etyopatogenezinde yer alıyor olabilir. Kladin-5, trisellülin, zonulin ve okludin gibi sıkı kavşak proteinleri ile DEHB arasındaki ilişkiyi anlamamız için daha fazla çalışma gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bağırsak-beyin aksı, DEHB, kan-beyin bariyeri, kladin-5, mikrobiyata, okludin, trisellülin, zonulin

ABSTRACT

PERIPHERAL CIRCULATION LEVELS OF CLAUDIN-5, OCCLUDIN, ZONULIN AND TRICELLULIN IN CHILDREN 6-12 YEARS OLD WITH ATTENTION DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER

HURŞİT FERAH KAYA, DISSERTATION, KONYA 2021

Objective: Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder which does not have a clearly known etiology. Previous studies indicate that etiology of ADHD is possibly connected to an interaction between environmental and genetic factors. It is thought that changes in the functions of tight junctions and the molecules that work here may effect the central nervous system by disrupting the structure of the intestinal and blood-brain barrier, and this may contribute to the pathophysiology of some neurodevelopmental disorders. In this study, we aimed to compare children and adolescents diagnosed with ADHD with healthy controls in terms of serum claudin-5, occludin, zonulin and tricellulin levels, and to evaluate the relationship between ADHD symptom severity and these biochemical parameters.

Method: The patient group composed of 57 6 to 12 years old children and adolescents aged who were admitted to the outpatient clinic at the Department of Child and Adolescent Psychiatry, Meram Faculty of Medicine, Necmettin Erbakan University with a diagnosis of ADHD according to DSM-5 diagnostic criteria, without comorbid psychiatric disorders and drug use. In order to compose the control group, 60 healthy children and adolescents who were admitted to Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine, Pediatric Cardiology Outpatient Clinic without any psychiatric disorder, medical disease diagnosis or drug use were included in the study. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children, Present and Lifetime Version (K-SADS-PL) was applied by the researcher to the participants in the patient group. The parents of the participants in the patient group filled out the Conner's Parent Rating Scale-Short Form to determine the ADHD symptom severity and subtype, and the Turkish Version of the Autism Spectrum Screening Questionnaire to screen for autistic characteristics in children. Parents of the participants in the control group filled the Child Behavior Checklist 4-18 years for psychiatric symptom screening. Conner's Continuous Performance Test Version 3

or 2 was administered to all participants in the patient group by psychologists who are experts in their fields. In order to investigate serum claudin-5, zonulin, occludin and tricellulin levels, 5 ml of venous blood samples were collected from all children in the patient and control groups, between 08:30 and 10:00 in the morning after 8 hours of fasting, and serum samples were obtained by centrifugation. The levels of biochemical parameters in serum samples were determined by Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) method.

Results: In our study, serum claudin-5 and tricellulin levels were found to be significantly lower in the ADHD group compared to healthy controls. There was no significant difference between the groups in terms of serum zonulin and occludin levels. It was observed that the relationship between serum claudin-5 and tricellulin levels and ADHD continued even after controlling for confounding factors such as age, gender and autistic characteristics. A negative correlation was detected between Zonulin and Conner's total score and cognitive problem/inattention, hyperactivity and ADHD index scores from Conner's subscales. A positive correlation was detected between Zonulin and CPT-omissions score.

Conclusion: The low serum claudin-5 levels we detected may be a marker of the deterioration in the blood-brain barrier in ADHD and may be involved in the formation mechanisms of the disorder. Low serum tricellulin levels may be a biomarker of intestinal permeability, and increased intestinal permeability may be involved in the etiopathogenesis of ADHD by affecting the gut-brain axis. Further studies are needed to understand the relationship between tight junction proteins such as claudin-5, tricellulin, zonulin and occludin and ADHD.

Keywords: Gut-brain axis, ADHD, blood-brain barrier, claudin-5, microbiota, occludin, tricellulin, zonulin

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	İV
ÖZET	V
ABSTRACT	Vİİ
İÇİNDEKİLER.....	İX
TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ	Xİ
KISALTMA VE SİMGELER DİZİNİ	Xİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU.....	4
2.1.1. Tanım, Tarihçe ve Tanı Kriterleri.....	4
2.1.2. Epidemiyoloji	10
2.1.3. Etiyoloji	11
2.1.3.1. Genetik Faktörler	12
2.1.3.2. Çevresel Faktörler ve Psikososyal Faktörler	15
2.1.3.3. Nöroanatomik Faktörler	16
2.1.3.4. Nörofizyolojik Faktörler.....	18
2.1.3.5. Nöropsikolojik Faktörler	19
2.1.3.6. Nörokimyasal Faktörler	19
2.1.4. Klinik Görünüm ve Değerlendirme	22
2.1.5. Eşlik Eden Organik ve Psikiyatrik Bozukluklar.....	24
2.2. MİKROBİYATA, BAĞIRSAK BARIYERİ VE BAĞIRSAK BEYİN AKSI	25
2.2.1. Mikrobiyata	25
2.2.2. Bağırsak Bariyeri ve Geçirgenliği	27
2.2.3. Bağırsak-Beyin Aksı	28
2.2.3.1. Nöral Yolak	29
2.2.3.2. Nöroendokrin Yolak	31
2.2.3.3. İmmün Yolak.....	31
2.3. DEHB VE SIKI BAĞLANTI PROTEİNLERİ.....	32
2.3.1. Zonulin	35
2.3.2. Klaudin-5	32

2.3.3. Okludin	37
2.3.4. Trisellülin	33
3. YÖNTEM VE ARAÇLAR.....	39
3.1. ÖRNEKLEM.....	39
3.2. YÖNTEM	40
3.3. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI	41
3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu	41
3.3.2. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe Uyarlaması (CDŞG-ŞY-T)	41
3.3.3. Yenilenmiş Conner's Ebeveyn ve Öğretmen Derecelendirme Ölçeği – Kısa Versiyon	42
3.3.4. Otizm Spektrum Tarama Ölçeği.....	42
3.3.5. Conner's Sürekli Performans Testi – 2 ve 3 (CPT – 2, CPT – 3)	43
3.3.6. Çocuk Davranış Kontrol Listesi – 4-18 Yaş (ÇDKL 4-18).....	44
3.4. UYGULAMA.....	44
3.5. BİYOKİMYASAL ANALİZLER	44
3.6. ETİK	46
3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	46
4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇ	62
7. KAYNAKLAR.....	64

TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo 1. DEHB ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

Tablo 2. DEHB ve Kontrol Grubunun Serum Klaudin-5, Okludin, Zonulin ve Trisellülin Düzeyleri

Tablo 3. DEHB Tanılı Olguların Serum Klaudin-5, Okludin, Zonulin ve Trisellülin Düzeylerinin Conner's Ebeveyn Ölçeği Toplam Puan ve Alt Ölçekleriyle İlişkisi

Tablo 4. Serum zonulin düzeyini yordayan Conner's toplam ve alt ölçek puanlarının hiyerarşik regresyon analizi

Tablo 5. Serum zonulin düzeyini yordayan CPT puanlarının hiyerarşik regresyon analizi

Tablo 6. Serum okludin düzeyini yordayan CPT puanlarının hiyerarşik regresyon analizi



KISALTMA VE SİMGELER DİZİNİ

DEHB	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
ESS	Enterik Sinir Sistemi
BDNF	Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
TJ	Sıkı Bağlantı/Tight Junction
OSB	Otizm Spektrum Bozukluğu
DSM	Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı
ICD	Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması
KOKGB	Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu
DB	Davranım Bozukluğu
miRNA	Mikro RNA
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
BT	Bilgisayarlı Tomografi
DTG	Difüzyon Tensor Görüntüleme
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
fMRG	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
FA	Fraksiyonel Anizotropi
EEG	Elektroensefalografi
DA	Dopamin
PFK	Prefrontal Korteks
DAT	Dopamin Taşıyıcısı
NE	Norepinefrin
5-HT	Serotonin
SERT	Serotonin Taşıyıcısı Kodlayıcı Gen
GABA	Gama-Aminobütirik Asit
CPT	Conner's Devamlı Performans Testi
ÖÖB	Özgül Öğrenme Bozukluğu
MDB	Major Depresif Bozukluk
GİS	Gastrointestinal Sistem
IG	İmmünglobülin
AJ	Tutucu Bileşke/Adherens Junction
ZO	Zonula Okludens

BBA	Bağırsak-Beyin Aksı
MBBA	Mikrobiyata-Bağırsak-Beyin Aksı
TLR	Toll-Like Reseptör
HPA	Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal
TNF-α	Tümör Nekroz Faktörü Alfa
IL	İnterlökin
NPY	Nöropeptid-Y
GLP-1	Glukagon Benzeri Peptid-1
OKB	Obsesif Kompulsif Bozukluk
bTJ	İki Hücreli Sıkı Bağlantı
tTJ	Üç Hücreli Sıkı Bağlantı
TAMP	Sıkı Bağlantı İlişkili MARVEL Protein
ZOT	Zonula Okludens Toksin
CDŞG-ŞY-T	Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe Uyarlaması
ÇDKL	Çocuk Davranış Kontrol Listesi
OSTÖ	Otizm Spektrum Tarama Ölçeği
AS	Asperger Sendromu
HRT	Vuruş Tepki Süresi
PKA	Fosfokinaz-A

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB), çocukluk çağında görülen en yaygın nörogelişimsel bozukluktur (Perou ve ark., 2013) ve işlevsel bozulmaya yol açan kronik dikkatsizlik, dürtüsellik ve/veya hiperaktivite semptomları ile karakterizedir (American Psychiatric Association, 2013). Yapılan sistematik gözden geçirme ve meta analiz çalışmaları DEHB prevalansının dünya çapında %2 ile %7 arasında değiştiğini ve ortalama %5 civarında olduğunu göstermektedir (Polanczyk ve ark., 2015a; Sayal ve ark., 2018) ve dünyada DEHB tanısı konulan bireylerin insidansı giderek artmaktadır (Bruckner ve ark., 2012).

DEHB tanısı, ebeveynlerden alınan öyküye, okul kayıtlarının gözden geçirilmesine ve çocuğun değerlendirilmesine dayanan klinik bir tanıdır (A. K. C. Leung ve Hon, 2016). Kesin tanı koyabilmek için bazı psikometrik testlerden faydalanılsa da kullanılan herhangi bir laboratuvar tetkiki veya bir test bulunmamaktadır (Lara ve ark., 2009).

DEHB' nin etiyolojisi net olarak belirlenememekle birlikte, patogeneze hem genetik hem de çevresel faktörler katkı sağlamaktadır (Bruckner ve ark., 2012; Thapar ve Cooper, 2016). Farklı ülkelerden DEHB ile ilgili yapılan birçok ikiz çalışması, tutarlı bir şekilde, yaklaşık %76 gibi çok yüksek kalıtım oranları ortaya koymuştur (Thapar ve ark., 2013). En yüksek kalıtlılabilirlik gösteren psikiyatrik bozukluklardan olan DEHB'nin etiyolojisinde bir dizi prenatal ve perinatal faktörler, toksinler, diyet faktörleri ve psikososyal faktörler gibi çevresel faktörler de rol oynamaktadır (Faraone ve ark., 2005; Thapar ve ark., 2013). Yani DEHB etiyolojisi çok faktörlüdür ve duyarlı genler ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık etkileşimi içerir (Leung, 2011). DEHB etiyolojisine yönelik nörobiyolojik çalışmalar dopaminerjik ve noradrenerjik sistemler, nörotrofik faktörler ve bazı hormonlar üzerine odaklanmıştır (Bilgic ve ark., 2017; Kamradt ve ark., 2018; Scassellati ve ark., 2012). DEHB'nin en yaygın nörogelişimsel bozukluklardan biri olduğu dikkate alındığında etyolojik faktörler araştırılırken nörogelişimsel süreçler önem arz etmektedir.

Nörogelişimsel bozukluğu olan çocuklarda, bozukluğun oluşumunda etkili faktörler arasında inflamasyon da dahil olmak üzere gastrointestinal sistem işlevindeki anormalliklerin ve değişikliklerin rolü olabileceği bildirilmiştir (Presentations, 2009; Sandin ve ark., 2020). Son yıllarda, ortaya çıkan kanıtlar bağırsak mikrobiyotasının beyin fonksiyonu ve dolayısı ile davranışların düzenlenmesinde rol oynadığını ve intestinal sistemin dengesinde meydana gelen bozuklukların farklı davranışsal özelliklerle bağlantılı

olduğunu göstermiştir. Hayvan modellerinde bağırsak mikrobiyotasının nörotransmisyon ve nöronal plastisiteyi etkilediği gösterilmiştir (Dinan ve Cryan, 2015). Bağırsak mikrobiyotası, erişkin benzeri bir yapının olduğu 2-3 yaşına kadar dinamik ve rastgele olmayan bir olgunlaşma sürecine girer. Yaşamın sonraki dönemlerinde halen değişiklikler görülse de konakçı ve mikrobiyata arasındaki bağın esas olarak yaşamın erken döneminde kurulduğu düşünülmektedir ve bu bağ nörogelişimsel sürece paralel bir şekilde ilerler. Farklı kanıtlar yaşamın erken döneminde mikrobiyata gelişimindeki bozuklukların mental sorunlara yol açabileceğini göstermiştir (Borre ve ark., 2014). Bağırsak florası da dahil olmak üzere bazı bakteriler, nörotransmitterler gibi farklı nöroaktif bileşikler üretebilir. Örneğin; Escherichia, Bacillus ve Saccharomyces türleri noradrenalin üretebilir; Candida, Streptococcus, Escherichia ve Enterococcus türleri serotonin üretebilir ve Bacillus türü dopamin üretebilir (Dinan ve ark., 2013). Bağırsak lümenindeki bakterilerden salgılanan nörotransmitterlerin, enterik sinir sistemi (ESS) içinde nöral sinyalleri modüle etme ve daha sonra beyin fonksiyonunu ve davranışını kontrol etme yeteneğine sahip olan hormon ve sitokin gibi molekülleri serbest bırakmak için epitel hücrelerini uyarabileceği ileri sürülmüştür. Bu kanıtlar bağırsak mikrobiyotasının, DEHB gibi nörotransmitter değişikliklerinin aracılık ettiği bozukluklar için terapötik bir hedef olabileceğini düşündürmektedir (Luczynski ve ark., 2016).

Mikrobiyotanın ayrıca beyin gelişimi ve plastisite ile ilgili bir dizi nörotrofin ve proteini modüle ettiği gösterilmiştir. Özellikle beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), nörogenez ve nöronal hayatta kalmayı teşvik etme üzerindeki önemli etkileri ile bilinen bir nörotrofindir (Premysl Bercik ve ark., 2011). Son çalışmalar BDNF'nin DEHB patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Corominas-Roso ve ark., 2013). Bazı bulgular, bağırsak mikrobiyotasının BDNF seviyelerini etkileyebileceğini açıkça göstermektedir ve bu mikrobiyatayı, nöroplastisite ile dolayısı ile de santral sinir sistemi ve bozuklukları ile ilişkilendirmektedir (Premysl Bercik ve ark., 2011; Maqsood ve Stone, 2016).

Gastrointestinal sistem mukozasının ve kan beyin bariyerinin artan geçirgenliği, bağırsak mikrobiyotasının merkezi sinir sistemini (MSS) etkileyebileceği mekanizmalardan biri olabileceği düşünülmektedir (Cenit ve ark., 2017a). Otizm spektrum bozukluğu (OSB) ve şizofreni gruplarında yapılan bazı çalışmalarda artmış bağırsak geçirgenliği gösterilmiştir (Bravo ve ark., 2014). Bağırsak bariyerinin bileşenlerinden biri de sıkı bağlantılardır (tight junctions/TJ) ve bunlar fiziksel bariyerin ana belirleyicisidir (Suzuki, 2020). TJ'ler epitelyal hücrelerin apikal kısmına yakın yerleşimli çok sayıda

proteinin birleşmesi ile oluşur. TJ'lerin yapısı okludin (Furuse ve ark., 1993), claudin (Furuse ve ark., 1998), trisellülin (Ikenouchi ve ark., 2005a), zonulin (Banks ve Erickson, 2010) ve bazı diğer proteinlerden oluşmaktadır.

Klaudin ailesi okludin ile birlikte sıkı bağlantıların temel protein iskeletini oluşturur (Pardridge, 1988). Otizmlı hastaların kortekslerinde klaudin-5 seviyesinin arttığı yapılan bir çalışma ile gösterilmiştir (Fiorentino ve ark., 2016a). Şizofreni hastalarının prefrontal korteksinde klaudin-5 mRNA ekspresyonu belirgin olarak artmaktadır ve buna klaudin-5 proteininde bir azalma eşlik etmektedir (Nishiura ve ark., 2017). Klaudin-5 geni 22q11.21 kromozomunda bulunmaktadır ve 22q11 delesyo sendromu olan bireylerde, yaşam boyu şizofreni ve diğer nöropsikiyatrik bozuklukların gelişme riski 30 kat artmıştır (Greene ve ark., 2019). Literatürde DEHB patofizyolojine yönelik serum klaudin-5 düzeylerini araştıran yalnızca bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada DEHB tanılı çocuklarda kontrol grubuna kıyasla artmış klaudin-5 düzeyleri saptanmıştır (Aydoğan Avşar ve ark., 2021).

Adından da anlaşılacağı gibi, trisellülin esas olarak üç hücreli TJ'lerde lokalizedir, ancak iki hücreli TJ'lerde daha az olmak üzere bulunmaktadır (Susanne M Krug ve ark., 2009). Trisellülinin iki hücreli TJ'ler ve üç hücreli TJ'lerdeki etkilerinin farklı olduğu gösterilmiştir. İki hücreli TJ'lerde iyonların ve orta-büyük maddelerin geçirgenliğini azaltırken üç hücreli TJ'lerde iyon geçirgenliğini etkilememektedir ve 4-10 kDa ağırlığında moleküllerin geçirgenliğini azalmaktadır (Susanne M Krug ve ark., 2009). 2016 yılında yapılan bir çalışmada otizmlı bireylerin korteksinde trisellülin düzeyi artmış olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada otizmlı bireylerin bağırsaklarında azalmış trisellülin ekspresyonu olduğu gösterilmiştir (Fiorentino ve ark., 2016a). Bildiğimiz kadarı ile bugüne kadar DEHB olan bireylerde serum trisellülin düzeyini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

Bağırsak bariyeri, bağırsak mukozasında yer alan hücreler arası TJ'ler tarafından oluşturulur. TJ'ler dinamik yapılardır ve gelişimsel süreçte fizyolojik ve patolojik durumlara uyum gösterdiklerine dair kanıtlar vardır (Alessio Fasano, 2011). Zonulin bu uyum sürecinin ana düzenleyicisidir ve TJ'lerin protein-protein etkileşimini değiştirerek bağırsak geçirgenliğini düzenlemekte görev alır (Alessio Fasano, 2012a). Dahası, zonulin, bazı hastalıklarda bağırsak geçirgenliğinin periferik bir belirteci olarak çalışılmıştır (Sturgeon ve Fasano, 2016). Otizmlı hastalarda yapılan bir çalışmada serum zonulin düzeyinin arttığı gösterilmiştir (Esnafoğlu ve ark., 2017a). Şizofreni hastalarında da serum zonulin düzeylerinin arttığını gösteren bir çalışma mevcuttur (Barber ve ark., 2019).

Yapılan iki çalışmada DEHB hastalarında serum zonulin düzeyleri artmış olarak bulunmuştur (Demet ve ark., 2018; Özyurt ve ark., 2018). 2021 yılında yapılan güncel bir çalışmada ise DEHB grubu ve kontrol grubu arasında zonulin düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır (Aydoğan Avşar ve ark., 2021).

Okludin moleküllerinin interendotelial boşluğu yok ettiği öne sürüldüğü için, KBB'nin çoğu patolojisinde okludin tercih edilen bir belirteç olarak kullanılmaktadır (Willis ve ark., 2004; Yang ve ark., 2007). OSB'li hastalarda bağırsak bariyerindeki değişiklikler farklı çalışmalarda bildirilmiştir (Magistris ve ark., 2010). Yakın tarihli bir çalışmada OSB'li hastaların % 75'inin bağırsakta bariyer oluşturan TJ bileşenleri arasında bulunan okludin ekspresyonunun azaldığı bulunmuştur (Fiorentino ve ark., 2016a). 2019 yılında yapılan bir çalışmada ise şizofreni hastalarında yüksek okludin düzeyleri bulunmuştur (Maes, 2019). Literatürde DEHB patofizyolojine yönelik serum okludin düzeylerini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmaya karşıt olma karşıt gelme bozukluğu, davranım bozukluğu gibi psikiyatrik komorbid bozukluklar dışlanmış yalnızca DEHB tanısı olan 6-12 yaş arası 60 çocuk ve kontrol grubuna dahil edilmek üzere herhangi bir psikiyatrik bozukluğu olmayan 60 sağlıklı çocuk olmak üzere iki grup alınmıştır ve grupların arasında klauudin-5, trisellülin, zonulin ve okludin düzeylerinin farklılık gösterip göstermediğinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca serum klauudin-5, trisellülin, zonulin ve okludin düzeyleri ile DEHB şiddeti arasındaki ilişkinin incelenmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU

2.1.1. Tanım, Tarihçe ve Tanı Kriterleri

DEHB, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı – 5'te (DSM-V), bireyin akademik, sosyal ve günlük hayatındaki işlevselliğini bozacak düzeyde olan, bireyin yaşı ve gelişimsel düzeyi ile uyumlu olmayan dikkat süresi, hiperaktivite-dürtüsellik ile karakterize, yaşam boyu sürebilen nörogelişimsel bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır (American Psychiatric Association, 2013).

DEHB için bugüne kadar farklı tanımlamalar ve isimler kullanılmıştır. Dikkat alanındaki bozukluklardan ilk kez 1775 yılında Melchior Weikard'ın yazdığı "Der Philosophische Arzt" isimli kitapta bahsedilmiştir (Barkley ve Peters, 2012). 1798 yılında bir psikiyatrist olan Alexander Crichton tarafından aşırı hareketlilik hariç DEHB benzeri semptomlar tariflenen bir klinik durum tariflenmiştir (Palmer ve Finger, 2001). Ardından 1846 yılında Alman bir psikiyatr olan Heinrich Hoffmann akşam yemeklerinde hareketsiz bir şekilde oturamayan, yanlılıkla tüm yiyecekleri yere düşüren ve bu nedenlerle ebeveynlerinde büyük hoşnutsuzluklara neden olan bir çocuğa atfen yazdığı şiirde DEHB'yi betimlemiştir (Thorley, 1984). Günümüzde kullanılan DEHB tanımına en yakın olarak yapılan 1902 yılında Still tarafından yapılmıştır. Still dikkati dağınık, öğrenme güçlüğü yaşayan, aşırı hareketliliği olan ve davranış bozuklukları olan 43 çocuk üzerinde yaptığı araştırmada bu çocukların "ahlaki kontrol alanında yetersizlik" olduğunu ve bu duruma çevresel etkenler ile birlikte organik durumların da neden olabileceğini belirtmiştir (Still, 2006). Still'in yaptığı bu tanımlama bazı yazarlar tarafından DEHB için bilimsel tanımlamanın başlangıç noktası olarak kabul edilmektedir (Rothenberger A, 2005).

Birinci Dünya Savaşı'nın ardından 1917-1928 yılları arasında görülen ve 20 milyon kişiyi etkilediği belirtilen ve viral ensefalit salgınına neden olan influenza pandemisi sonrasında aşırı hareketlilik, dikkat eksiklikleri, agresyon, dürtüsellik, öğrenme bozukluklarının görüldüğü olan vakalar tespit edilmiş ve günümüzde DEHB tanılı bireyler görülen bu belirtiler "post-ensefalitik davranışsal sendrom" olarak adlandırılmıştır. Bu tanımlamada ilk başlarda etyolojik faktörler arasında organik beyin hasarları ön planda düşünülmüş olup mevcut klinik tablo "Minimal Beyin Hasarı Sendromu" ismi ile tanımlanmıştır. Ardından hastalarda benzer semptomların herhangi bir organik beyin hasarına rastlanmadan görüldüğünün farkedilmesi üzerinde "Minimal Beyin Disfonksiyonu" olarak adlandırılmıştır (Weis, 2002).

Bozukluğun bilimsel olarak sınıflandırılması 1965 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından "Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması Dokuzuncu Versiyonu" (ICD-9) aracılığı ile yapılmıştır. Ardından Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından 1968 yılında yayınlanan "DSM-II" aracılığı ile bozukluğun sınıflandırma çalışmaları devam etmiştir (American Psychiatric Association., 1968). Bu yıllarda bozukluk "Çocukluk Çağının Hiperkinetik Sendromu" olarak adlandırılmıştır. Adından da anlaşılacağı gibi bu tanımlamada aşırı aktivite semptomları ön planda görünmektedir.

Devam eden yıllarda dikkat eksikliği ve dürtüsellik alanları da ele alınmıştır. Dahası aşırı hareketliliğin bu bulgulara ikincil ortaya çıktığı düşünülmüş ve 1980 yılında

yayınlanan DSM-III'te "Dikkat Eksikliği Bozukluğu" ismi ile tanımlanmaya başlanmıştır. Bozukluk ilk kez DSM-III sınıflama sisteminde "Hiperaktivitenin Eşlik Ettiği Dikkat Eksikliği" ve "Hiperaktivitenin Eşlik Etmediği Dikkat Eksikliği" olmaz üzere iki alt gruba ayrılmıştır (American Psychiatric Association., 1980).

1987'de DSM-III gözden geçirilmiş versiyonunda (DSM-III-R) alt gruplar kaldırılarak günümüzde de kullanılmakta olan "Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu" ismi ile tanımlanmıştır. DSM-III-R tanı kriterlerine göre bireyde, dikkat eksikliği alanında 5, aşırı hareketlilik alanında 4 ve dürtüsellik alanındaki 5 olmak üzere toplamda belirtilen 14 belirtiden 8'inin bulunması tanı alması için yeterli bulunmuştur. Bu kriterlerin yanı sıra belirtilerin 7 yaşından önce başlaması, mevcut belirtilerin 6 aydan fazla sürmesi gibi şartlar getirilmiştir (American Psychiatric Association., 1987).

1994 yılında yayınlanan DSM-IV ve 2000 yılında yayınlanan DSM-IV-TR'de günümüzde kullanılan "Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu" adlandırılmasına devam edilmiş olup tanı kriterlerinde bazı değişiklikler yapılmıştır. Bu değişiklikler arasında daha öncesinde belirtilen 5 dikkat eksikliği ve 5 hiperaktivite belirtilerinin 9'ar maddeye çıkarılması ve bu 9 kriterden 6'sının bulunması, belirtilerin bireyin işlevselliğini bozması ve en az iki farklı ortamda görülmesi bulunmaktadır. Bu sınıflama sistemlerinde bozukluk, karşıt olma karşı gelme bozukluğu (KOKGB) ve davranım bozukluğunun (DB) yer aldığı "Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları" başlığına dahil edilmiş ve daha önce kaldırılan alt grup ayrımı "hiperaktivite/dürtüsellik baskın tip", "dikkat eksikliği baskın tip" ve "bileşik tip" olmak üzere tekrar üç alt tipe ayrılmıştır (American Psychiatric Association., 1994, 2000).

DSM-IV-TR kriterlerinde bazı değişiklikler yapılarak 2013 yılında yayınlanan DSM-V'te "Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları" başlığından vazgeçilerek "Nörogelişimsel Bozukluklar" başlığı altında "Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu" ismi ile tanımlanmaya devam edilmiştir. Tanı kriterlerinde belirtilen dokuz dikkat eksikliği ve dokuz hiperaktivite/impulsivite belirtileri korunmuştur. Çocuk ve ergenler için bu alanlardaki belirtilerden 6 tane olması gerekirken erişkinler için 5 tane belirti bulunması o alan için yeterli olarak belirtilmiştir. Bunun dışında daha önce belirtilerin başlama gerekliliği 7 yaş ve öncesi iken DSM-V ile birlikte bu şart, olası tanıli hastaların atlanmaması amacı ile 12 yaş olarak değiştirilmiştir. Daha önce DEHB'nin klinik görünümüleri tanımlamak için kullanılan "alt tip" terimi terkedilerek "görünüm" terimi kullanılmaya başlanmıştır. Son olarak daha önce otizm spektrum bozukluğu (OSB) olan bireylere DEHB tanısı konulamaz iken DSM-V'te bu durum değiştirilerek OSB

tanısına ek olarak DEHB tanısı konulabilmesine imkan verilmiştir (American Psychiatric Association, 2013).

DSM-V Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Tanı Kriterleri

A. Aşağıdakilerden 1 ve/veya 2 ile belirli, işlevselliği ya da gelişimi bozan, süregiden bir dikkatsizlik ve/veya aşırı hareketlilik-dürtüsellik örüntüsü:

1.Dikkatsizlik: Gelişimsel düzeye göre uygun olmayan ve toplumsal ve okul/işle ilgili etkinlikleri doğrudan olumsuz etkileyen aşağıdaki altı (ya da daha çok) belirtien az altı aydır sürmektedir:

Not: Belirtiler, yalnızca karşıt olmanın, karşı gelmenin, düşmancıl tutumun ya da yönergeleri anlayamamanın bir dışavurumu değildir. Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde (17 yaşında ve dah büyük olanlarda) en az beş belirti gerekir.

a. Çoğu kez, ayrıntılara özen göstermez ya da okul çalışmalarında (derslerde), işte ya

da etkinlikler sırasında dikkatsizce yanlışlar yapar (örn. ayrıntıları gözden geçirir ya da atlar, yaptığı iş yanlışır).

b. Çoğu kez, iş yaparken ya da oyun oynarken dikkatini sürdürmekte güçlük çeker (örn. ders dinlerken, konuşmalar ya da uzun bir okuma sırasında odaklanmakta güçlük çeker).

c. Çoğu kez, doğrudan kendisine doğru konuşulurken, dinlemiyor gibi görünür (örn. dikkatini dağıtacak açık bir dış uyaran olmasa bile, aklı başka yerde gibi görünür).

d. Çoğu kez, verilen yönergeleri izlemez ve okulda verilen görevleri, sıradan günlük

işleri ya da işyeri sorumluluklarını tamamlayamaz (örn. işe başlar ancak hızlı bir şekilde odağını yitirir ve dikkati dağılır).

e. Çoğu kez, işleri ve etkinlikleri düzenlemekte güçlük çeker (örn. ardışık işleri yönetmekte güçlük çeker; kullandığı gereçleri ve kişisel eşyalarını düzenli tutmakta güçlük çeker; dağınık ve düzensiz çalışır; zaman yönetimi kötüdür; zaman sınırlamalarına uymaz).

f. Çoğu kez, sürekli zihinsel çaba gerektiren işlerden kaçınır, bu tür işleri sevmez ya da bu tür işlere girmek istemez (örn. okulda verilen görevler ya da ödevler; yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, rapor hazırlamak, form doldurmak, uzun yazıları gözden geçirmek).

g. Çoğu kez, işi ya da etkinlikleri için gerekli nesneleri kaybeder (örn. oyuncaklar, okul ödevleri, kalemler, kitaplar ya da araç gereçler).

h. Çoğu kez, dış uyaranlarla dikkati kolaylıkla dağılır (yaşı ileri gençlerde ve yetişkinlerde, ilgisiz düşünceleri kapsayabilir).

i. Çoğu kez, günlük etkinliklerinde unuttandır (örn. sıradan günlük işleri yaparken, getir götür işlerini yaparken; yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, telefonla aramalara geri dönmede, faturaları ödemedede, randevularına uymakta).

2. Aşırı hareketlilik ve dürtüsellik: Gelişimsel düzeye göre uygun olmayan ve toplumsal ve okul/işle ilgili etkinlikleri doğrudan olumsuz etkileyen, aşağıdaki altı (ya da daha çok) belirti en az altı aydır sürmektedir:

Not: Belirtiler, yalnızca karşıt olmanın, karşı gelmenin, düşmancıl tutumun ya da yönergeleri anlayamamanın bir dışavurumu değildir. Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde (17 yaşında ve daha büyük olanlarda) en az beş belirti gerekir.

a. Çoğu kez, kıpırdanır ya da ellerini ya da ayaklarını vurur ya da oturduğu yerde kıvrılır.

b. Çoğu kez, oturmasının beklendiği durumlarda oturduğu yerden kalkar (örn. sınıfta, ofiste ya da iş yerinde ya da yerinde durması gereken diğer durumlarda yerinden kalkar).

c. Çoğu kez, uygunsuz ortamlarda, ortalıkta koşturur durur ya da bir yelere tırmanır (yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, kendini huzursuz hissetmekle sınırlı olabilir).

d. Çoğu kez, boş zaman etkinliklerine sessiz bir biçimde katılamaz ya da sessiz bir biçimde oyun oynayamaz.

e. Çoğu kez, “her an hareket halindedir”, “bir motor takılmış” gibi davranır (örn. restoranlar, toplantılar gibi yerlerde uzun bir süre sessiz-sakin duramaz ya da böyle durmaktan rahatsız olur; başkalarının, yerinde duramayan ya da izlemekte güçlük çekilen kişiler olarak görülürler).

f. Çoğu kez, aşırı konuşur.

g. Çoğu kez, sorulan soru tamamlanmadan yanıtını yapıştırır (örn. insanların cümlelerini tamamlar; konuşma sırasında sırasını bekleyemez).

h. Çoğu kez, sırasını bekleyemez (örn. kuyrukta beklerken).

i. Çoğu kez, başkalarının sözünü keser ya da araya girer (örn. konuşmaların, oyunların ya da etkinliklerin arasına girer; sormadan ya da izin almadan başka insanların

eşyalarını kullanmaya başlayabilir; yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, başkalarının yaptığıının arasına girer ya da başkalarının yaptığıını birden kendi yapmaya başlar).

B. On iki yaşından önce birkaç dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellik belirtisi olmuştur.

C. Birkaç dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellik belirtisi iki ya da daha çok ortamda vardır (örn. ev, okul ya da iş yeri; arkadaşları ya da akrabalarıyla; diğer etkinlikler sırasında)

D. Bu belirtilerin, toplumsal, okulla ya da işle ilgili işlevselliği bozduğuna ya da işlevselliğin niteliğini düşürdüğüne ilişkin açık kanıtlar vardır.

E. Bu belirtiler, yalnızca, şizofreni ya da psikozla giden başka bir bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz (örn. duygudurum bozukluğu, kaygı bozukluğu, çözülme bozukluğu, kişilik bozukluğu, madde eksikliği ya da yoksunluğu).

Olup olmadığını belirtiniz:

Bileşik görünüm: Son altı ay içinde hem A1 hem de A2 tanı kriterleri karşılanmıştır.

Dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm: Son altı ay içinde, A1 tanı kriteri karşılanmış, ancak A2 tanı kriteri karşılanmamıştır.

Aşırı hareketliliğin/dürtüsellik baskın olduğu görünüm: Son altı ay içinde A2 tanı kriteri karşılanmış, ancak A1 tanı kriteri karşılanmamıştır.

Varsa belirtiniz:

Tam olmayan yatışma gösteren: Daha önceden bütün tanı kriterleri karşılanmış olmakla birlikte, son altı ay içinde bütün tanı kriterlerinden daha azı karşılanmıştır ve belirtiler bugün için de toplumsal, okulla ya da işle ilgili işlevsellikte bozulmaya neden olmaktadır.

O sıradaki ağırlığını belirtiniz:

Ağır olmayan: Tanı koymak için gerekli belirtilerden, varsa bile, biraz daha çoğu vardır ve belirtiler toplumsal ya da işle ilgili işlevselliği çok az bozmaktan öteye gitmemiştir.

Orta derecede: Belirtiler ya da işlevsellikte bozulma “ağır olmayan” ile “ağır” arasında orta bir yerdedir.

Ağır: Tanı koymak için gerekli belirtilerden çok daha çoğu ya da birkaç, özellikle ağır belirti vardır ya da belirtiler toplumsal ya da işle ilgili işlevselliği ileri derecede bozmuştur.

2.1.2. Epidemiyoloji

DEHB'nin çocukluk çağında sık görülen psikiyatrik bozukluklardan olması nedeni ile bu alanda bir çok çalışma yapılmıştır. Literatürde DEHB sıklığı ile ilgili yapılan çalışmaların metodolojik farklılıkları nedeni ile bu konuda farklı veriler olduğu görülmektedir. Geniş bir örneklemede DSM-IV tanı kriterleri baz alınarak yapılan bir meta analiz çalışmasında DEHB sıklığının %5.9-7.1 arasında olduğu tespit edilmiştir (Willcutt, 2012). 2007 yılında yapılan bir diğer sistematik gözden geçirme ve metaanaliz çalışmasında DEHB prevalansı %5.29 olarak saptanmıştır (Polanczyk ve ark., 2007). 2015 yılında yapılan başka bir metaanaliz çalışması ise DEHB prevalansını %7.2 olarak bildirmiştir (Thomas ve ark., 2015). Polanczyk ve arkadaşları tarafından yapılan, tüm psikiyatrik bozuklukların yaygınlığını ele alan bir diğer metaanaliz çalışmasında DEHB yaygınlığı dünya genelinde %3,4 olarak bulunmuştur (Polanczyk ve ark., 2015b). Polanczyk ve arkadaşlarının daha önce yaptıkları araştırmaların güncel incelemesini yaptıkları 154 çalışmanın dahil edildiği, DSM ve ICD sınıflama sistemlerini baz aldıkları bir çalışmada 18 yaş ve altındaki bireylerde dünya çapında DEHB prevalansının %5 civarında olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada benzer metodolojiler benimsendiğinde DEHB prevalansının coğrafi konumlar arasında anlamlı farklılık görülmediği belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmada son yıllarda DEHB yaygınlığının artıp artmadığı sorusu, son otuz yılda artış göstermediği yönünde cevap bulmuştur (Polanczyk ve ark., 2014).

Ülkemizde de DEHB sıklığını araştıran çalışmalar yapılmaktadır. 1998 yılında yapılan bir çalışmada klinik görüşmesi, boyutsal yaklaşım ve öğretmenlerden alınan veriler neticesinde sırası ile %5, %6,2 ve %10,6 olarak saptanmıştır (Mukaddes NM, Zoroğlu S, Kora M, 1998). DEHB yaygınlığı Sivas ilinde 1425 katılımcı ile yapılan bir çalışmada %8,1, Trabzon ilinde 1226 katılımcı ile yapılan bir diğer çalışmada %8,6 olarak saptanmıştır (Erşan ve ark., 2004; Gul ve ark., 2010). Yaklaşık 1500 çocuğun tarandığı ve 4 yıl boyunca takip edildiği bir çalışmada ilk yıl %13,4, ikinci yıl 12,5, üçüncü yıl %12,2

ve dördüncü yıldaki yaygınlığı ise %12,4 olmak üzere ortalama %12,7 olarak saptanmıştır (Ercan ve ark., 2013). Ercan ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı başka bir çalışmada DEHB yaygınlığı bir önceki çalışmaya benzer şekilde %12,7 olarak tespit edilmiştir (Ercan ve ark., 2015). 2019 yılında yapılan bir çalışmada ülkemizde DEHB sıklığı %12,4 olarak bulunmuştur (Ercan ve ark., 2019). Bu veriler göz önünde bulundurulduğunda ülkemizde DEHB sıklığının dünya genelinden daha fazla olduğu görülmektedir.

DEHB'nin erkeklerde kızlara göre değişen oranlarda daha sık görüldüğü bilinmektedir. Prevalans çalışmaları kızlarda DEHB'nin erkeklere göre daha az tanınıyor olabileceğini vurgulamaktadır (Erskine ve ark., 2013; Willcutt, 2012). Bu konu ile ilgili yapılan bir çalışmada erkeklerin DEHB tanısı alma olasılığının kızlara göre beş kat daha fazla olduğu saptanmıştır (O'Leary ve ark., 2014). Buna ek olarak erkeklerde yıkıcı davranışlar belirgin iken kızlarda içe atım semptomlarının daha belirgin olması da bozukluğun erkeklerde daha sık farkedilmesine katkıda bulunmaktadır (Martin ve Bloch, 2018). Yapılan bir çalışmada DEHB yaygınlığı erkeklerde kızlara göre 2,4 kat daha sık görüldüğü saptanmıştır (Polanczyk ve ark., 2007). Aynı yılda yapılan bir başka çalışmada bu oran toplum örnekleminde 3/1 olarak bildirilirken klinik örnekleimde 9/1 olarak bildirilmiştir (Polanczyk ve Rohde, 2007). DEHB alt tiplerinin dağılımının araştırıldığı çalışmalarda klinik ve klinik dışı örneklemelerde farklı sonuçlar elde edilmiştir.

DEHB'nin klinik görünümü ile ilgili yapılan çalışmalarda dikkat eksikliğinin baskın olduğu görünümün daha sık görüldüğü ardından bileşik görünümün geldiği ve son olarak da aşırı hareketliliğin/dürtüsellüğün baskın olduğu görünümün görüldüğü bildirilmiştir (Skounti ve ark., 2006). Bu bilgi çalışmanın yapıldığı örnekleme göre değişkenlik gösterebilmektedir. Klinik örnekleimde yapılan çalışmalar kombine görünümün en sık rastlanan görünüm olduğunu gösterirken (Lahey ve ark., 1994), toplum tabanlı çalışmalar ise dikkat eksikliği baskın görünümün en sık olduğunu göstermiştir (M. L. Wolraich ve ark., 1996). Çalışma örnekleminde bağımsız olmak üzere her üç klinik görünümün erkeklerde kızlara göre sık görüldüğü saptanmıştır (Skounti ve ark., 2006).

2.1.3. Etiyoloji

DEHB çocuk ve ergen psikiyatrisi alanında en çok araştırılan konulardan olmasına rağmen etiyojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bunun nedeni bozukluğun nöronal, genetik ve çevresel faktörlere bağlı gelişmesi yani heterojen bir etiyojisinin olması ve

klirik olarak farklı görünümlere sahip olan bozukluğun tek bir çatı olarak DEHB tanısı altında toplanıyor olmasıdır. DEHB de tüm karmaşıık bozukluklarda olduğu gibi oluşum mekanizması itibari ile tek bir risk faktörü ile açıklanamaz. Birçok genetik ve çevresel faktör riske katkıda bulunur yani sonuç olarak DEHB etiyolojisi multifaktöriyeldir (Thapar ve Cooper, 2016).

2.1.3.1. Genetik Faktörler

DEHB'nin ailesel ve yüksek oranda kalıtsal olduğu uzun süredir bilinmektedir ve kalıtım derecesinin %60-90 aralığında olduğu tahmin edilmektedir (Q. Chen ve ark., 2017). DEHB etyolojisini genetik açıdan ele alırken yapılan çalışmaları davranışsal ve moleküler genetik çalışmalar olmak üzere ikiye ayırmak genetik etiyolojinin anlaşılmasını kolaylaştıracaktır.

Davranışsal Genetik  alışmalar

Davranışsal genetik çalışmalar, üç farklı alanda yapılmakta ve ‘‘aile çalışmaları’’, ‘‘ikiz çalışmaları’’ ve ‘‘evlat edinme çalışmaları’’ olarak sınıflandırılmaktadır. Aile  alışmaları incelendiğinde birinci derece akrabalarında DEHB tanısı olması durumunda DEHB görülme riskinin %60’a kadar çıkabildiği görülmektedir (Akutagava-Martins ve ark., 2013). Çocukluk  ağında DEHB tanısı olan bireyler ileri dönemlerde  ocuk sahibi olduklarında çocuklarının %57 oranında DEHB tanısı aldıkları saptanmıştır (Biederman ve ark., 1995). Yapılan çalışmalarda ebeveynlerin birinde DEHB var ise  ocukta DEHB görülme oranı %20-54 olarak belirtilmişken iki ebeveynde de DEHB tanısının olması bu oranı %57 civarına çıkarmaktadır (Castellanos ve Tannock, 2002; Faraone ve ark., 2000). 894 DEHB tanılı birey ve onların kardeşleri ile yapılan bir çalışmada kardeşlerde kontrol grubuna göre dokuz kat artmış DEHB riski saptanmıştır (W. Chen ve ark., 2008). Ailesel  alışmalar DEHB’nin genetik geçişini güçlü bir şekilde desteklese de çevresel faktörlerin bu geçişe etkisini belirlemek için ikiz çalışmaları ve evlat edinme çalışmaları oldukça önemli yer tutmaktadır.

Evlat edinme çalışmalarında DEHB tanısı olan çocukları evlat edinen anne babaların, biyolojik anne babalara göre daha az oranda DEHB tanısı aldığı gözlenmiştir (Sprich ve ark., 2000). İsveç’te 16.366 ikiz kardeşin dahil edildiği bir çalışmada DSM-

IV'e dayalı DEHB semptomlarının şiddeti ile ilişkili güçlü bir genetik bağlantı bulunmuştur (Larsson ve ark., 2012). İkizleri değerlendirilen bir çalışmada DEHB belirtileri açısından tek yumurta ikizlerinde konkordans %59-92 oranında saptanırken, çift yumurta ikizlerinde %29- 42 olarak saptanmıştır (Hectmann, 2005). Tek ve çift yumurta ikizleri, ikiz olmayan kardeşler ve sadece bir ortak ebeveyni bulunan kardeşler üzerinde yapılan bir çalışmada yaklaşık %80'lik benzer bir kalıtsallık tahmini görülmüştür (Q. Chen ve ark., 2017). Literatürdeki bu bilgiler göz önünde bulundurulduğunda DEHB'nin en yüksek kalıtlılabilirlik gösteren psikiyatrik bozukluklardan biri olduğu belirtilebilir (6).

Moleküler Genetik Çalışmalar

Moleküler genetik alanında yapılan çalışmalar genom çapı çalışmaları öncesinde yapılan "adaya gen çalışmaları" ve "genom çapı çalışmaları (genom çapı ilişkilendirme çalışmaları ve bağlantı çalışmaları)" olmak üzere iki kısımda ele alınmaktadır.

DEHB tedavisinde kullanılan tedaviler çoğunlukla noradrenerjik ve dopaminerjik sistemi hedeflediği için bu alandaki çalışmaların çoğu bu yollardaki adaya genleri incelemiştir (Faraone ve Larsson, 2019). Bu genler arasında DRD4 ve DAT1 en çok araştırılan ve DEHB ile en ilişkili bulunan genlerdir (Li ve ark., 2014a). Bunların dışında DRD-2,3,4,5, tirozin hidroksilaz ve MAO-A,B genleri dopaminerjik yolda; ADRA2A, NET1/SLC6A2, ADRA2C adrenerjik yolda; CHNRA4 kolinerjik yolda DEHB ile ilişkili bulunmuştur (Li ve ark., 2014b).

Genom çapı ilişkilendirme çalışmaları, çok düşük etiyolojik etkilere sahip ortak DNA varyantlarını saptamak için tüm genomu tarar. Bu tarama için tek nükleotid polimorfizmleri araştırılır ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki var diyebilmek için p değerinin 0.00000005'ten küçük olması gerekir. Bu katı p değeri çok büyük örneklemeler ile yapılan çalışmalara ihtiyaç duyar (Faraone ve Larsson, 2019). Neale ve arkadaşlarının 2008 ve 2010 yıllarında yaptıkları çalışmalarda genom çapında anlamlılık elde eden herhangi bir DNA varyantı saptayamamıştır (Neale ve ark., 2008, 2010). DEHB tanısı bulunan 20.183 katılımcı ve 25.191 kontrolün dahil edildiği bir metaanalizde etkilenen farklı genler olsa da aralarında daha önce yetişkin DEHB ile ilişkili bulunması nedeniyle FOXP2 öne çıkmaktadır (Demontis ve ark., 2019). Bağlantı çalışmaları DEHB etiyolojisinin multifaktöriyel olması nedeni ile yeterince kesin bilgiler veremez ancak yapılan bir çalışmada 11q22, 4q13.2, 4q13.1, 7p13, 16p13, 17p11, 15q15, 5p13, 6q12, 5q33.3, 8q11.23 gibi gen bölgeleri DEHB ile ilişkili bulunmuştur (Li ve ark., 2014b). Bu

gen bölgeleri arasında 17p11 bölgesi yapılan çalışmalardaki ortak gen bölgesi olarak bildirilmiştir (Faraone ve ark., 2005). Bu çalışmalar ışığında fenotipik açıdan heterojenite gösteren bir bozukluk olan DEHB aynı özelliği genetik açıdan da göstermekte olup bir çok genin etkileşimi ve bu genlerin çevresel faktörler ile etkileşimi sonucu meydana geldiği söylenebilir (Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, 2005).

Çevresel faktörlerin epigenetik mekanizmalar aracılığı ile etki edebileceği belirtilmektedir. Bu mekanizmalar, histon modifikasyonu, DNA metilasyonu ve mikroRNA'lar (miRNA) gibi non-koding RNA'lar aracılığı ile post transkripsiyonal regülasyonu içermektedir (Issler ve Chen, 2015). Önemli sayıda miRNA düzensizliğinin nöropsikiyatrik bozukluklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Cao ve ark., 2019; Geaghan ve Cairns, 2015). miRNA'ların DEHB etiyolojisindeki etkisi son yıllarda ilgi konusu olmuştur. DEHB ve miRNA çalışmalarının yakın zamandaki gözden geçirmesinde, hem insan hem de hayvan çalışmalarında DEHB'de miRNA düzeylerinde anlamlı bir farklılık olduğu ve miRNA'ların DEHB etyopatogenezindeki rolü olabileceği bildirilmektedir (Srivastav ve ark., 2018). Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, Sanchez Mora ve arkadaşları tek ve çoklu işaretleyici analizleri, miR-96 ve DEHB'nin 30 bölgesi içindeki iki tek nükleotid polimorfizmi arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (Sánchez-Mora ve ark., 2013). Sery ve ark. DEHB ile ilişkili olarak en çok çalışılan aday genler arasında olan DAT1 / SLC6A3 geni ile potansiyel miRNA bağlanma alanlarını tanımlayan bölge arasında bir ilişki olabileceğini bildirmiştir (Šerý ve ark., 2015). 2014 yılında ülkemizde DEHB miRNA ilişkisini araştıran ilk çalışmada DEHB olan bireylerde serum miR18a-5p, miR22-3p, miR24-3p, miR106b-5p ve miR107 düzeylerinde anlamlı düşüklük görülmüştür. Aynı çalışmada miR155a-5p düzeyinde ise artış görülmüştür (Kandemir ve ark., 2014). DEHB'li bireylerde miR-let-7d düzeyinde artış bildirilmiş olup (Wu ve ark., 2015) ülkemizde yapılan bir çalışmada ise miR-let-7d düzeyi düşük olarak saptanmıştır (Aydin ve ark., 2019). Cao ve arkadaşları , miR-140-3p, let-7g-5p, miR-30e-5p, miR-223-3p, miR-142-5p, miR-486-5p, miR-151a-3p, miR-151a-5p ,miR-126-5p miR-let-7d düzeylerinde artış olduğunu bildirmişlerdir (Cao ve ark., 2019).

2.1.3.2. Çevresel Faktörler ve Psikososyal Faktörler

DEHB etiyolojisinde genetik faktörler büyük rol oynasa da çevresel faktörlerin de önemli rol oynadığı bilinmektedir. Çevresel faktörlerin değiştirilebilir ve önlenabilir olması nedeni ile bu faktörleri bilmek DEHB koruyucu hekimliğinde önemli roller oynayabilir (Rutter, 2012). Çevresel faktörler arasında en kuvvetli kanıtlar prenatal sigara ve alkol kullanımı, postnatal kurşun maruziyetinin DEHB etiyolojisinde rol oynadığına işaret etmektedir. Bu etkenler dışında düşük doğum ağırlığı, travmatik beyin hasarı da etyoloji de rol oynayabilmektedir (Froehlich ve ark., 2011). Yakın tarihli bir metaanaliz çalışmasında prematürite ve düşük doğum ağırlığının DEHB riskini 3 kat artırdığını bildirmiştir (Franz ve ark., 2018). 2020 yılında yapılan oldukça kapsamlı bir şemsiye gözden geçirme çalışmasında (umbrella review), gebelik öncesi obezite (Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ≥ 30 kg/m²), çocukluk çağı egzaması, gebelik süresindeki hipertansif bozukluklar (gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, kronik hipertansiyon), gebelik sırasında asetaminofen maruziyeti ikna edici kanıt düzeyini tanımlayan sınıf-1 kapsamındaki risk faktörleri olarak tespit edilmiştir. Gebelik sırasında annenin sigara içmesi, çocukluk çağı astımı, gebelik öncesi aşırı kilolu olma (VKİ 25,0 – 29,9 kg/m²) ise son derece düşündürücü kanıt düzeyini tanımlayan sınıf-2 kapsamında yer alan risk faktörleri olarak belirtmişlerdir. Yüksek düzeyde kanıt olarak derecelendirilen sınıf-1 ve sınıf-2 kapsamındaki tek biyobelirteç ise düşük serum D vitamini düzeyleri olarak bildirilmiştir. Kandaki yüksek kurşun ve düşük magnezyum düzeyleri ise düşündürücü kanıt düzeyini tanımlayan sınıf-3 kapsamında yer alan risk faktörleri olarak belirtmişlerdir (Kim ve ark., 2020).

Annenin eğitim düzeyinin düşük olması, annenin kaygı ve stres düzeyinin yüksek olması DEHB ile ilişkili bulunan psikososyal faktörlerden öne çıkanlardır (Gurevitz ve ark., 2014). Düşük gelir düzeyi, problemlili aile yaşantıları ve sert veya düşmanca ebeveynlik gibi psikososyal risk faktörleri DEHB ile güçlü bir nedensellik ilişkisi içerisinde olmasına rağmen, DEHB'nin kanıtlanmış nedenlerinden ziyade DEHB ile ilişkili faktörler olarak değerlendirilmelidir (Thapar ve Cooper, 2016).

Bu ilişkiler direkt bir nedensellik sunuyor ise, risk faktörlerinin manipülasyonunun bozukluk oluşup oluşmayacağına dair sonucu değiştirebileceği anlamına gelir. Ancak direkt bir nedensellikten söz etmek zordur çünkü risklere maruz kalma ölçülemeyen karıştırıcı faktörlerden ve bireyin çevresel maruziyeti etkilediği ters nedensellikten etkilenebilir. Çevresel nedensellik kanıtları bu durumlar akılda tutularak yorumlanmalıdır (Thapar ve Cooper, 2016).

Son olarak çevresel ve psikososyal faktörler ve genetik faktörler birbirinden bağımsız değildir. DEHB için potansiyel çevresel riskler ve bu risklerin sonuçları genetik yatkınlığın sonucu olarak ortaya çıkabilir (Harold ve ark., 2013). Yapılan çalışmalarında riskli genin varyantına bağlı olarak çevrenin davranışı değiştirilebileceği kanıtlanmıştır (State M, 2015). Çevresel risk faktörlerine maruziyetlerin beyin işlevi, yapısında değişikliklere yol açtığı ve DNA metilasyonu aracılığı ile epigenetik olarak etkileyebileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır (Rutter, 2012).

2.1.3.3. Nöroanatomik Faktörler

DEHB'nin patofizyolojisini araştıran genetik, çevresel ve nörokimyasal çalışmalara ek olarak, DEHB'nin beyinde neden olduğu potansiyel yapısal veya fonksiyonel değişiklikleri aydınlatmak için son otuz yılda çok sayıda nörogörüntüleme çalışması yayınlanmıştır (Samea ve ark., 2019). Bu alanda yapılan çalışmalar birbirinden farklı sonuçlar vermekte hatta bazen çelişkili sonuçlar dahi elde edebilmektedir. Ancak bu konudaki literatür DEHB tanısı olan hem yetişkinlerin hem çocukların beyin yapılarının sağlıklı kontrollerden farklı olduğu noktasında birleşmektedir (Mukaddes ve Ercan, 2018). Beyin görüntüleme çalışmaları bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve difüzyon tensör görüntülemeye (DTG) oluşan yapısal görüntüleme yöntemlerinden ve tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT), pozitron emisyon tomografisi (PET) ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntülemeye (fMRG) oluşan fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinden oluşmaktadır.

Yapısal görüntüleme yöntemleri beyni morfolojik açıdan inceler ve anatomik değişiklikler açısından önemli bilgiler verir (Klein ve ark., 2017). Yapısal görüntüleme yöntemleri aracılığı ile yapılan çalışmalar DEHB'de yapısal beyin değişikliklerinin saptanması ve saptanan değişikliklerin tutarlı olması bozukluğun nöroanatomik temeli ile ilgili önemli fikirler verecektir. DEHB tanısı olan çocuk ve erişkinlerin toplam beyin hacminin ve toplam gri cevher hacminin sağlıklı kontrollere göre %3-5 oranında azaldığı belirtilmektedir (Greven ve ark., 2015). Prefrontal ve diğer frontal alanların yanı sıra oksipital ve parietal loblarda toplam kortikal hacim açısından anormal gri madde hacimleri gözlenmiştir (Silk ve ark., 2016). Görülen bu hacimsel azalmanın sadece korteks ile sınırlı olmadığını serebellum, korpus kallozum ve striatal yapılarda da görülebileceği bildirilmiştir (Almeida Montes ve ark., 2011; Frodl ve Skokauskas, 2012; Onnink ve ark.,

2014). Yapılan bir metaanalizde DEHB tanısı olan çocuklarda azalmış sağ globus pallidus ve putamen hacimlerinin yanı sıra azalmış kaudat hacimleri saptanmıştır. Azalan bu hacimlerin tedavi edilen katılımcılarda daha düşük seviyelerde olduğu tespit edilmiştir (Frodl ve Skokauskas, 2012). 2017 yılında yapılan bir mega analizde DEHB tanısı olan 1713 katılımcı ve 23 farklı bölgeden dahil edilen 1529 kontrol içeren bir çalışmada DEHB'li katılımcılarda kontrol grubuna kıyasla nukleus akumbens, amigdala, kaudat nukleus, hipokampus, putamen ve intrakraniyal hacmin daha küçük olduğu saptanmıştır (Hoogman ve ark., 2017). Bazı çalışmalar DEHB tanısı olan çocuk ve ergenlerde beyaz cevher hacminde azalma veya artma saptarken bazı çalışmalarda anlamlı bir fark bulunamamıştır (Greven ve ark., 2015; Narr ve ark., 2009; Valera ve ark., 2007). Bu yüzden DEHB'de beyaz cevher hacmi ile ilgili kesin bir veri yoktur. Son yıllarda yapılan metaanalizlerin sonuçları neticesinde DEHB'de en tutarlı bulgular, prefrontal korteks, sağ globus pallidus, bilateral kaudat nukleus ve sağ putamende gri cevher hacminin azaldığı yönündedir (Mukaddes ve Ercan, 2018). Beynin total ve bölgesel hacim değişikliklerinin yanı sıra yapılan çalışmalar DEHB tanısı olan bireylerde bazı beyin bölgelerindeki hacim değişikliklerinin asimetrik olduğunu saptamışlardır. 2018 yılında yapılan bir çalışmada singulat girus, parietal korteks, hipokampus ve kaudat nukleusta gri cevher hacminin gruplar arasında hemisferik asimetri gösterdiğini bildirmiştir (Douglas ve ark., 2018).

Beyindeki yapısal bağlantılar, aksonlar veya miyelin gibi mikroyapısal bileşenler yani beyin beyaz cevheri DTG kullanılarak araştırılabilir (Aoki ve ark., 2018). Nöronal membranların sınırladığı alanlardaki su moleküllerinin yönelimlerini hesaplayarak beyin içindeki beyaz cevher ağlarının haritalanmasını sağlar. Fraksiyonel anizotropi (FA) terimi beyin beyaz maddesinin mikroyapısını anlamak ve olası patolojilerini saptamak için bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir (Taylor ve ark., 2004). DEHB'de beyin beyaz maddesindeki bozuklukları ifade eden atipik FA değerleri beyin belirli bir alanından ziyade frontoparietal, frontostriatal ve frontoserebellar ağlar başta olmak üzere tüm beyin beyaz maddesinde saptanmıştır (Aoki ve ark., 2018). Yapılan bir metaanalizde DEHB tanısı olan bireylerde sol tapetum, sağ cingulum ve korpus kallozumda azalmış FA saptanmıştır (L. Chen ve ark., 2016). Sonuç olarak mevcut literatürdeki DTG çalışmaları DEHB'de hemisferler arası atipik bağlantılara işaret etmektedir (Aoki ve ark., 2018).

fMRG beyindeki nöronların istirahat halinde iken veya bir görev esnasındaki aktivasyon düzeyini ölçmektedir (Glover, 2011). Elli beş çalışmanın dahil edildiği (39'u çocuk ve 16'sı yetişkin) bir metaanalizde çocuklarda yürütücü işlev (frontoparietal ağ) ve dikkat ile ilgili sistemlerde (ventral dikkat ağı) hipoaktivasyon saptanmıştır (Cortese ve

ark., 2012). Benzer ekip dört yıl sonra yaptığı metaanalizde sol putamen, sol inferior frontal girus (pars opercularis), sol temporal bölgede ve sağ kaudatta DEHB ile ilişkili hipoaktivasyon saptamıştır (Cortese ve ark., 2016). Görev sırasında aktivasyonu azalan ve istirahat sırasında artan varsayılan mod ağında (DMN) artmış aktivite gözlenmiştir (Cortese ve ark., 2012). Çalışma belleğiyle ilgili olarak, meta-analizler, DEHB grubunda bilateral frontal ve frontoparietal alanlarda ve insulada aktivitenin azaldığına dair kanıtlar göstermiştir (McCarthy ve ark., 2014). Göreve dayalı fonksiyonel MRI çalışmalarının yakın zamanda yayınlanan meta-analizleri, DEHB'de alana özgü beyin işlev bozukluklarını kanıtlamıştır. Motor yanıt, engelleme inhibisyonu (Stroop ve Simon görevleri) ve görev geçişleri sırasında kontrollere kıyasla DEHB grubunda frontal bazal ganglion ağ başta olmak üzere oksipital, parietal ve temporal alanlarda ağırlıklı olarak bilateral azalmış aktivite saptanmıştır. DEHB'de sıklıkla suçlanan yapılar, inferior ve superior frontal girusları, motor alanları ve bazal ganglionları içerir (Cortese ve ark., 2012; Hart ve ark., 2013; Lei ve ark., 2015; McCarthy ve ark., 2014).

DEHB'de görülen semptomların, yalnızca bölgesel anormalliklerden ziyade beyin bölgeleri/ağları arasındaki iletişim ve entegrasyondaki bozulmadan kaynaklanabileceği fikri giderek yaygınlaşmaktadır (Samea ve ark., 2019). Dopamin açısından zengin ventral putamen, medial orbitofrontal korteks ve IFG'den lifler alır ve bu bölge anormalliklerinin, DEHB'nin hiperaktivite, dürtüsellik, disinhibisyon ve dikkatsizlik semptomları ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Itami ve Uno, 2002; Max ve ark., 2002). Özellikle, bu tür dağıtılmış ağ patolojisi, hem yapısal hem de fonksiyonel görüntüleme bulgularında yakınsama eksikliğini ve ayrıca hastalar arasında çekirdek semptomlar ve ilişkili semptomların heterojenitesini açıklayacaktır (Samea ve ark., 2019). Yapısal ve fonksiyonel asimetrilere ek olarak varsayılan mod ve dikkat ağları gibi çeşitli ağlar arasında da tipik bağlantı modellerinde hemisferik asimetri gözlemlenmiştir (Sudre ve ark., 2017).

2.1.3.4. Nörofizyolojik Faktörler

Beyin sadece dinamik bir sistem değildir, aynı zamanda karmaşık bir ağıdır (Bullmore ve Sporns, 2009). DEHB beynin bir ağ bozukluğu olarak da tanımlanmıştır (Lin ve ark., 2014). Çünkü DEHB'nin sadece belirli bölgelerin yapısal bozukluğu ile değil, aynı zamanda yapısal bağlantılar ile de bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Samea ve ark., 2019). Furlong ve arkadaşları beynin artan ağ etkinliğinin, yüksek DEHB semptom şiddeti ile

ilişkili olduğunu bulmuştur (Furlong ve ark., 2020). Başka bir çalışmada DEHB'de yetersiz statik bağlantı durumu ve ön hemisferler içinde ve arasında uyaran kaynaklı bir aşırı bağlantı durumu olduğu belirtilmiştir (Murias ve ark., 2007). DEHB’de beyindeki bu elektriksel ağ ile ilgili değişiklikler enlektroensefalografi (EEG) çalışmalarına olan ilgiyi giderek artırmıştır. 2017 yılında yapılan bir çalışmada DEHB tanılı bireylerde kontrol grubuna göre delta ve beta aktivitelerinin önemli ölçüde arttığı ve teta/beta oranının da arttığı tespit edilmiştir (Markovska-Simoska ve Pop-Jordanova, 2017). Benzer şekilde Clarke ve arkadaşları 2019 yılında yaptıkları çalışmada teta dalgasında bir artış saptarken alfa dalgasında ise azalma olduğunu saptamıştır (Clarke ve ark., 2019). Her iki çalışma da EEG'nin çocukluktan yetişkinliğe normal olgunlaşma geçirdiğini ve gruplar arasındaki farklılıkların çocuklukta yetişkinlikten daha büyük olduğunu göstermiştir. 2020 yılında yapılan güncel bir gözden geçirme çalışmasında DEHB tanılı çocukların özellikle de erkek çocukların ortak EEG bulgusu olarak teta dalgasının arttığı, alfa dalgasının azaldığı ve teta/beta oranının arttığı gösterilmiştir (Clarke ve ark., 2020). DEHB tanılı bireylerde epilepsi görülmeksizin EEG dalgalarının bozulduğu bildirilmiştir (Orgun ve ark., 2018).

2.1.3.5. Nöropsikolojik Faktörler

DEHB’nin yürütücü işlevler başta olmak üzere birçok nöropsikolojik eksikliklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Vallejo-Valdivielso ve ark., 2019). DEHB ve nöropsikoloji alanında yapılan çalışmalar, DEHB tanısı olan bireylerin ketleme (Barkley, 1997), çalışma belleği (Coghill ve ark., 2007), dikkati yönlendirme ve planlama (Rhodes ve ark., 2005), reaksiyon süresi değişiklikleri (Tamm ve ark., 2012) ve emosyon regülasyonu eksikliklerine işaret etmektedir (Shaw ve ark., 2014). Ancak, DEHB'si olan tüm çocukların yürütücü işlev eksikliği yoktur ve bazı hastalarda tek bir alanda eksiklik görülürken, diğerleri birden fazla alanda eksiklikten muzdariptir (Vallejo-Valdivielso ve ark., 2019).

2.1.3.6. Nörokimyasal Faktörler

DEHB’nin nörogelişimsel sürecinde genetik ve çevresel faktörlerin etkilediği ve/veya etkileşim içerisinde bulunduğu biyolojik mekanizmalar henüz tam olarak

anlaşılamamıştır ve tanısal bir nörobiyolojik belirteç henüz bulunmamaktadır (Sontag ve ark., 2010).

Bugüne kadar, DEHB patofizyolojisine yönelik yapılan, uyarıcı ilaçların nörofarmakolojisi, beyin görüntüleme ve genetik çalışmalardan elde edilen sonuçlar, ve hayvan DEHB modelleri üzerinde yapılan çalışmalar ve erişkin DEHB çalışmalarından elde edilen kanıtlar neticesinde, dopamin (DA) DEHB patofizyolojisinde merkezi rol oynadığı bilinmektedir (Leo ve ark., 2003). MSS’de DA motor hareketler, biliş, duygulanım ve nöroendokrin sekresyonların kontrolünde rol oynamaktadır (Jaber ve ark., 1996). Özellikler prefrontal kortekste (PFK) baskın olarak bulunan D1 reseptör ailesi aracılığı ile PFK’in işlevleri üzerinde güçlü bir etkiye sahiptir (A. F. T. Arnsten ve Li, 2005). D1 reseptör stimülasyonunun azalması PFK fonksiyonlarını bozarken D1 reseptör stimülasyonunun çok artması da aynı şekilde PFK fonksiyonlarını bozmaktadır. D2, D3 ve D4 reseptörlerinin içinde bulunduğu D2 reseptör ailesinin rolü daha az açık olmakla birlikte D4 reseptörünün uyarılması stres kaynaklı PFK disfonksiyonuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (A. Arnsten, 2000). Yapılan çalışmalarda DEHB tanısı olan bireylerin çeşitli beyin bölgelerindeki DA reseptör yoğunluğunun normalden düşük olduğunu bildirmiştir. DA taşıyıcıları (DAT) ve DA’nın hücre dışı veya sinaptik alandan nöronlara alınmasını sağlar. DEHB patofizyolojisinde DAT’ın rolünü anlamaya büyük ilgi vardır. Dopaminerjik sistemle ilgili olarak, hiçbir hayvan modeli DEHB’nin klinik durumuna mükemmel şekilde benzemese de DAT nakavt farelerin fenotipleri, DEHB için yüksek derecede geçerlilik göstermiştir (van der Kooij ve Glennon, 2007). Önemli sayıda kanıt, DEHB’li hastalarda belirgin bir hipodopaminerjik durumun altta yatan bir nedeninin DAT fazlalığı olabileceğini öne sürse de, diğer veriler DAT yoğunluğunda hiçbir fark bulamamıştır veya bir düşüş saptamıştır (Prince, 2008).

DEHB patofizyolojisinde dopaminerjik sistemin yanısıra adrenerjik sistemlerin rol oynadığını iyi bilinmektedir. Norepinefrin (NE), dikkat, işleyen bellek, davranışsal inhibisyon, planlama, uyarılma ve uyanıklık ile ilgili bir nörotransmitterdir (Madras ve ark., 2005). DA’ya benzer şekilde, NE konsantrasyonlarının düşükten orta seviyelere yükseltilmesi PFK fonksiyonunu iyileştirmede faydalı olabilir, ancak aşırı yüksek konsantrasyonlara ulaştığında da PFK fonksiyonunu bozabilir (Arnsten ve Li, 2005). NA DEHB’de önemli rol oynayan dorsolateral PFK’de bulunan postsinaptik alfa 2-adrenerjik reseptörlerin uyarılması lokomotor aktivite üzerine inhibitör etki yaparak PFK fonksiyonlarını iyileştirir (Arnsten ve Li, 2005). Bu nedenle bu reseptörlerin DEHB ile

ilişkili hem hiperaktivite hem de dikkat eksikliğinde rolü olduğu belirtilmektedir (Prince, 2008).

Deneysel çalışmalardan elde edilen sonuçlar, DA ve NE'nin PFK'in fonksiyonları üzerindeki etkilerinin, konsantrasyonlarına veya reseptörlere erişimlerine göre değişebileceği ve muhtemelen optimum fizyolojik işlevi destekleyen bir nörotransmitter aralığının olduğudur. İdeal etki için, nörotransmitter konsantrasyonları bu optimum aralıkta olmalıdır (Madras ve ark., 2005). Sonuç olarak MSS dopaminerjik ve noradrenerjik sistemlerindeki bozukluklar hipokatekolaminerjik bir duruma yol açıyor gibi görünmekte ve bu durum da DEHB'ye yol açmaktadır. DEHB tedavisinde kullanılan ajanların MSS katekolaminerjik sinir iletimini artırarak görev yapması da bu bilgiyi desteklemektedir (Levy, 2008).

DEHB tedavisinde DA ve NE'yi hedefleyen birinci basamak tedavilere yanıt vermeyen vakaların olması, yapılan bazı çalışmalarda fluoksetin tedavisinin ratlarda davranış bozukluklarını düzeltmesi DEHB patofizyolojisinde serotoninin (5-HT) rol oynama ihtimalini gündeme getirmiştir (Banerjee ve Nandagopal, 2015). 5-HT, erken dönem MSS gelişiminde önemli rol oynamaktadır (Homborg ve ark., 2013). 5-HT'nin DEHB patofizyolojisindeki rolü net olarak bilinmemektedir ve literatürde çelişkili çalışmalar bulunmaktadır. 5-HT DEHB oluşumdaki rolünün diğer nörotransmitterler ile olan etkileşimi olduğu düşünülmektedir (Vanicek ve ark., 2017). 5-HT, orta beyindeki dopaminerjik nöronlara projeksiyonlar yaparak dopaminerjik nörotransmisyonu düzenlediği ve bu nörotransmitterler arasındaki nöronal etkileşimlerin dürtüsel davranışı modüle ettiği bulunmuştur (Oades, 2008). Yapılan bazı çalışmalar DEHB tanısı olan çocuklarda kan 5-HT düzeylerinde düşüş bildirmiştir (Coleman, 1971; Spivak ve ark., 1999). Bir çalışmada serotonin taşıyıcı bağlama potansiyeli ve bu potansiyelin beyin bölgeleri ile ilişkisi incelenmiştir. DEHB tanısı olan bireylerde kontrol grubuna kıyasla hipokampus ve prekuneus arası bağlantılarda bu potansiyelin daha fazla bozulma gösterdiği saptanmıştır (Vanicek ve ark., 2017). Genetik çalışmaları, serotonin taşıyıcısını kodlayan gen (SERT; SLC6A4) ve ayrıca belirli bazı serotonerjik reseptörleri kodlayan genler, DEHB ve diğer nöropsikiyatrik bozukluklarda incelenen ve DEHB'ye duyarlılığı etkilediği bulunan çeşitli tek nükleotid polimorfizmlerini içerdiğini göstermiştir (van der Meer ve ark., 2014). Bu nedenle, SERT geninin DEHB patogenezinde rol oynadığı iddia edilmektedir (Oades, 2008).

İnhibitör etkiye sahip olan gama-aminobütirik asitin (GABA) DEHB'de rolü halen tam olarak bilinmemektedir. 2012 yılında yapılan bir çalışmada DEHB tanılı bireylerde

düşük GABA düzeyleri saptarken 2015 yılında yapılan bir çalışmada ise GABA konsantrasyonlarının arttığı saptanmıştır ancak bu artışın erişkinlerde görülürken çocuk ve ergen yaş grubunda görülmediği bildirilmiştir (Bollmann ve ark., 2015; Edden ve ark., 2012). 2016 yılında bir başka çalışmada da GABA düzeyi ile dürtüsellik ve saldırganlık puanları arasında negatif ilişki olduğu bildirilmiştir (Ende ve ark., 2016). Yapılan iki çalışmada da dorsolateral prefrontal kortekste GABA seviyelerinin dürtüsellik ile negatif ilişkisi olduğu gösterilmiştir (Boy ve ark., 2011; Silveri ve ark., 2013). MSS temel uyarıcı nörotransmitter olarak görev yapan glutamatin DEHB tanılı bireylerin anterior singulat korteksinde artış gösterdiği ve bu artışın hiperaktivite ve dürtüsellik ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Bauer ve ark., 2018).

2.1.4. Klinik Görünüm ve Değerlendirme

DEHB çocuklarda sık görülen bir psikiyatrik bozukluk olduğu için bu dönemde çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları polikliniklerine başvuran çocuklarda olası DEHB tanısı her zaman akılda tutulmalıdır (Thapar ve Cooper, 2016). DEHB klinik bir tanıdır ve çocuk ve aile yapılan görüşmeler sonucunda tanı konulur ve kesin tanı için rutin bir görüntüleme yada laboratuvar tetkiki yoktur (Mukaddes ve Ercan, 2018). Yapılan görüşmeler, çocukların yaş grubuna bağlı olarak değişkenlik gösterse de, çocuğun gelişimsel öyküsü, varsa eşlik eden organik bozukların öyküsü, gerekirse öğretmenden bilgi alınması gibi süreçleri içerir (Pekcanlar ve Ercan, 2016). Görüşmenin ardından ölçekler ve gerekli ise Conner's Sürekli Performans Testi (CPT) gibi psikometrik testlerden yararlanılabilir. Başvuru şikayetleri yaş gruplarına göre değişkenlik gösterebilir.

DEHB tanısı çoğunlukla okul döneminde konulsa da belirtilerin başlaması okul öncesi dönemde olabilmektedir. Amerikan Pediatri Birliği, DEHB tanı koyma yaşını 4 yaşa kadar indirmiştir (American Academy of Pediatrics, 2011). Çocukların bu yaşlarda çoğunlukla hareketli olması ve gelişimsel süreler nedeniyle doğal olarak dikkatlerinin kısa olması DEHB tanısının konulmasını güçleştirmektedir. Okul öncesi dönemde hiperaktivite, dürtüsel davranışlar ve öfke daha ön plandadır. Kreşe veya anaokuluna giden çocuklar ortama uyum sağlayamayabilirler, arkadaşlarını rahatsız edebilirler. Yüksek enerji düzeyleri nedeni ile aktivitelere sakince katılmakta güçlük yaşayabilirler (Halperin ve Marks, 2019). Bu yaş döneminde belirgin DEHB semptomları olan çocukların ileriki yıllarda okul döneminde daha fazla davranış sorunları gösterdikleri, bilişsel alanda daha

çok zorluk çektikleri saptanmıştır (Gleason ve ark., 2007). Bu yüzden okul öncesi dönemde tanı koyarken daha hassas olmakla birlikte gerektiği durumda tanı ve tedavinin düzenlenmesi oldukça önemlidir.

Okul dönemi akademik yükün arttığı, sosyal ilişkilerin daha ön planda olduğu bir dönemdir. Bu nedenle DEHB tanısı olan çocuklar okul döneminde zorlanırlar ve çoğunlukla aileleri ya da öğretmenleri tarafından bu dönemde farkedilirler. DEHB tanısı daha çok okul döneminde konulmaktadır çünkü DEHB’de bozulan dikkatini bir konu üzerinde sürdürme, uygun akran iletişimleri kurabilme, yerinde oturabilme gibi beceriler bu dönemde daha önemli hale gelmektedir (Barkley ve ark., 2006). Bu dönemde DEHB tanısı olan çocuklar derslerine odaklanamadıkları için öğrenme süreçleri etkilenir. Derslerinde akademik beklentilerin altında kalabilirler. Evde ise okulda verilen ödevleri tamamlamakta, başına oturmakta ve planlamakta çoğunlukla zorluk çekerler. Okulda söz almadan konuşmaya başlama, sınıfta gezinme, arkadaşları ile kavga etme gibi şikayetleri olabilir (Thapar ve Cooper, 2016).

Ergenlik dönemi fiziksel ve duygusal değişimlerin başladığı bir dönemdir ve bu değişimler tüm ergenlerde ebeveyn-çocuk çatışmalarına neden olabilir. Ergenlik problemlerine ek olarak DEHB varlığı gençlerin bu zorluklarla başetme kapasitesini düşürür (Kita ve Inoue, 2017). Çocukluk yıllarında DEHB tanısı alan bireylerin en az %65 oranında ergenlik döneminde de bu tanıyı almaya devam ettiği bilinmektedir (M. Wolraich ve ark., 2011). DEHB’nin getirdiği dezavantajlar nedeni ile ergenler çevrelerinden yaşıtlarına göre daha fazla tepki çekmekte ve bu durum da ergenin benlik saygısını olumsuz yönde etkilemektedir (Kita ve Inoue, 2017). Bu dönemde KOKGB, DB, depresyon, anksiyete bozuklukları ve özgül öğrenme bozukluğu (ÖÖB) en sık komorbid durumlardır ve hasta polikliniğe bu bozukların semptomları ile başvurabilir (Miller ve ark., 2010).

Bireyin yaşından bağımsız olarak DEHB’nin farklı klinik görünümüleri vardır. IRuhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı’nda (DSM-5) dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm, hiperaktivite/dürtüsellüğün baskın olduğu görünüm veya bileşik görünüm olarak sınıflandırılmıştır (Ünal ve ark., 2013). DEHB klinik görünümünün araştırıldığı çalışmalarda klinik ve toplum örneklemelerinde farklı sonuçlar elde edilmiştir. Klinik örneklem ile yapılan çalışmalar bileşik görünümün en sık rastlanan görünüm olarak gösterirken (Lahey ve ark., 1994), toplum tabanlı çalışmalarda dikkatsizliğin baskın olduğu görünümün daha sık saptandığı bildirilmiştir (M. L. Wolraich ve ark., 1996).

2.1.5. Eşlik Eden Organik ve Psikiyatrik Bozukluklar

DEHB tanılı bireylerin ek psikiyatrik bozukluk tanısı alma olasılığının sağlıklı yaşlılarına göre daha fazla olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Eşlik eden bu psikiyatrik bozuklukların DEHB'nin şiddetini, klinik görünümünü, seyrini tedavi yanıtını, bireyin yaşam kalitesini ve işlevselliğini etkilediği görülmüştür (Spencer ve ark., 2007). Yapılan bir çalışmada, çocuklarda DEHB'ye %73,7 oranında en az bir ve %55,6 oranında iki veya daha fazla psikiyatrik bozukluk eşlik ettiği saptanmıştır. Bu çalışmada yıkıcı davranış bozuklukları %43,6 ile en sık eşlik eden tanı olurken bu tanıyı sırası ile anksiyet bozuklukları (%41,4), enürezis (%21,1) ve özgül fobi (%17,3) takip etmiştir (Herguner, S., & Herguner, 2012). Bu bilgiler ışığında DEHB tanısı alan bireyler mutlaka eşlik eden olası tanılar açısından değerlendirilmelidir.

Yapılan çalışmalarda DEHB tanısı olan çocuklarda KOKGB oranı yaklaşık %50 iken bu oran ergenlerde %33 olarak saptanmıştır. DB'nin DEHB'ye eşlik etmesi ise çocuklarda %25 oranında saptanırken ergenlerde bu oran %42'ye çıkabilmektedir (Huh ve ark., 2011). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da DEHB tanılı olgularda KOKGB oranı %50 olarak bildirilirken DB oranı ise ortalama %20 olarak bildirmiştir (Gul ve ark., 2010).

Nörogelişimsel bir bozukluk olan DEHB aynı çatı altındaki bozukluklarla sık birliktelik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda DEHB ve özgül dil bozukluğu birlikteliği %8-90 oranları arasında olduğu gösterilmiştir (Baker ve Cantwell, 1992). ÖÖB DEHB'ye en sık eşlik eden nörogelişimsel bozukluklardandır. DEHB tanılı çocuklarda %20-35 oranında ÖÖB görüldüğü bildirilmiştir (Rommelse ve ark., 2009). DEHB tanısı olan çocukların yaklaşık yarısının gelişimsel koordinasyon bozukluğu tanı kriterlerini karşıladığı bildirilmiştir (Fliers ve ark., 2010). DEHB tanısı olan çocukların %7'sinde yüksek şiddette OSB belirtileri gösterdiği ve %59'unun da orta şiddette otistik davranışları olduğu bildirilmiştir (Sürücü, 2016). Yapılan çalışmaların sonuçları çalışmada OSB tanılı bireylerin %28-83 oranlarında DEHB tanısı aldıklarını göstermektedir (Mukaddes, 2017). Tik bozukluklarının DEHB'de görülme sıklığı yapılan bir çalışmada %20 olarak bildirilmiştir. Nörogelişimsel bozukluklar dışında major depresif bozukluk (MDB), bipolar bozukluk obsesif kompulsif bozukluk sıklıkları da DEHB tanısı olan bireylerde sağlıklı yaşlılarına göre daha sık saptanmaktadır (Jensen ve Steinhausen, 2015).

Psikiyatrik bozuklukların dışında DEHB tanısı olan bireylerde daha fazla organik bozukluk görülmektedir. Bu noktada en sık karşılaşılan bozukluklardan biri epilepsidir. DEHB'de epilepsi görülmeksizin tek başına EEG bulguları eşlik edebileceği gibi, üçte bir

oranında epilepsi de görülebilmektedir (Orgun ve ark., 2018). Diabetes mellitus, obezite, migren ve alerjik bozukluklarla da DEHB ilişkisi bildirilmiştir (Akmatov ve ark., 2021).

2.2. MİKROBİYATA, BAĞIRSAK BARIYERİ VE BAĞIRSAK BEYİN AKSI

2.2.1. Mikrobiyata

Günümüzde DEHB dahil bir çok psikiyatrik bozukluk gelişiminde tek bir etiyolojik faktörün olmadığı, gen ve çevre etkileşiminin sonucunda bozukluklara neden olan yolların karmaşık birden fazla olduğunu belirten heterojenite modeli en çok kabul gören varsayımdır (McClellan ve ark., 2008). Bozuklukların etyolojisinde rol alan genlerin ekspresyonu genomda yani nükleotid diziliminde değişiklik meydana gelmeden de değişebilmektedir. Genom değişmeden ekspresyondaki bu değişiklikler epigenetik düzenleme olarak bilinmektedir (Bagot ve Meaney, 2010). Çevresel etkenlerin intrauterin dönemden itibaren epigenetik mekanizmalar aracılığı ile genlerin ekspresyonunu değiştirebildiği ve birçok bozukluğun oluşumunda rol alabileceği belirtilmiştir (Feinberg, 2007). En sık nörogelişimsel bozukluklardan biri olan DEHB'nin etyolojisinde rol alan çevresel faktörleri araştıran çalışmalar giderek artmaktadır. Gebelik döneminde bazı ilaçların kullanımı, sigara ve alkol kullanımı, prematürite gibi bir çok dış çevresel faktörün yanı sıra doğumdan itibaren bağırsaklarımızda oluşmaya başlayan ve büyük ve bir o kadar çeşitli ekolojik topluluk olan mikrobiyata da bir çok bozukluğun oluşumu için önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Mikrobiyatanın gastrointestinal sistem (GİS), sinir sistemi ve immün sistem üzerine etkileri ve hastalıkların oluşumundaki rolü 20. Yüzyıl başlarında araştırılmaya başlanmıştır ancak 1930 yılından sonra bu konuya olan ilgi azalmıştır ve 21. yüzyılın başlarında tekrar ilgi görmeye başlamıştır (Çak ve Çengel Kültür, 2014).

Bakteriler, arkeler, mantarlar, virüsler ve protozoalar dahil olmak üzere insan vücudunda milyarlarca mikroorganizma (mikrobiyota) yaşamaktadır. Mikrobiyotalar ve genleri (mikrobiyom) farklı biyolojik işlevlerde yer alır, bazıları hayatın devamlılığı için gereklidir (Nicholson ve ark., 2012). Gastrointestinal sistemde yaşayan mikrobiyotalar, 300-3000 farklı türden 10^{14} 'den fazla mikroorganizmadan oluşmaktadır (Sandoval-Motta ve ark., 2017). Bağırsak bakterileri esas olarak Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinomycetes, Verrucomicrobia ve Fusobacteria'nın altı ana filumunu içerir ve baskın olanlar Bacteroidetes ve Firmicutes'tir (Eckburg ve ark., 2005). Bu zengin ve çeşitli

bağırsak mikrobiyomu, çeşitli gastrointestinal ve gastrointestinal olmayan işlevlerde geniş kapsamlı etkileri olduğu için son derece önemlidir. Karbonhidratlar ve proteinler, safra asidi, vitaminler ve diğer biyoaktif bileşikler dahil olmak üzere besinlerin metabolizma ve emilim süreçlerine katılırlar (Rajilić-Stojanović, 2013). Gastrointestinal olmayan işlevlerle ilgili olarak, bağırsak mikrobiyomunun beyin gelişiminin (Parashar ve Udayabanu, 2016), immün sistemin (Gensollen ve ark., 2016) ve nöroendokrin sistemlerin (Sudo, 2014) olgunlaşmasını etkilediği bildirilmiştir. Nitekim, bu etki sadece büyüme ve gelişmede kritik bir dönemde gerçekleşir ve daha sonra tersine çevrilemez (Knoop ve ark., 2017). Embriyonik gelişim annenin bağırsak mikrobiyomundan da etkilendiğinden, bağırsak mikrobiyomunun neden olduğu etkiler doğumdan önce başlamaktadır (Manco, 2012). Bağırsak lümeninde yaşayan mikroorganizmalar, yani bağırsak mikrobiyotası, konağın hem fizyolojik hem de patolojik süreçlerini etkileyebilir (Yano ve ark., 2015).

Mikrobiyotası olmayan deney hayvanlarında monoaminlerin yıkımının artması, monoaminlerin sentezinde önemli rolü olan pisdoksal fosfatın bağırsaklarda mikrobiyata tarafından sentezlenmesi ve aktifleştirilmesi gibi nedenlerden dolayı DEHB mikrobiyata ilişkisinin önemli olduğu görüşü önem kazanmıştır (Ming ve ark., 2018). Yapılan bir hayvan çalışmasında DEHB modeli uygulanan farelerin sağlıklı kontrol farelerine göre bazı mikrobiyata taksonlarında önemli farklılıklar bulmuştur. Aynı zamanda bu çalışmada DEHB modeli uygulanan farelerin beyaz ve gri cevherlerinde de değişiklikler saptanmıştır (Tengeler ve ark., 2020).

Mikrobiyata ve DEHB ilişkisini araştıran ilk çalışmada ailelerinde allerjik hastalık olan 75 anne adayına randomize olarak gebeliklerinin son 4 haftasında; postnatal dönemde emzirmiyorsa bebeğe emziriyorsa anneye *Lactobasillus rhamnosus* içeren probiyotik desteği veya plasebo verilmiş. Yapılan 13 yıllık izlem sonunda probiyotik verilen grupta herhangi bir nörogelişimsel bozukluk saptanmazken, plasebo verilen 35 çocuktan 6'sı DEHB ya da Asperger bozukluğu tanısı almıştır. Bu sonuçlara ek olarak 3,6,18 ve 24 aylıkken yapılan kontrollerde farklı tür mikrobiyotaların, psikiyatrik bozukluk tanısı alan çocuklarda tanı almayanlar göre düşüklük gösterdiği fakat 13 yaşında yapılan mikrobiyom analizinde herhangi bir farklılık olmadığı saptanmıştır (Pärtty ve ark., 2015). Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar mikrobiyatanın DEHB'de erken yaşamın erken dönemlerinde etkilendiğini ancak ilerleyen yıllarda bu etkilenmenin kaybolduğunu göstermektedir. Bu durum nörogelişimsel bozuklukların kökeninin yaşamın çok erken dönemlerinde oluşmaya başladığı hipotezi ile uyumaktadır. 2021 yılında yapılan güncel bir gözden geçirme çalışmasında toplam 49 bakteri taksonunun DEHB ve sağlıklı

kontroller arasında önemli ölçüde farklı olduğu saptanmıştır. Fakat hangi taksonun ortak olarak değişiklik gösterdiği noktasında ise incelenen çalışmalar arasında fikir birliği minimal olarak bildirilmiştir (Sukmajaya ve ark., 2021).

Sonuç olarak bu DEHB-mikrobiyota ilişkisini araştıran çalışmaların kısıtlı olmasına rağmen deneysel çalışmalar bağırsak mikrobiyotasının MSS'ni etkileyebileceği ve birçok psikiyatrik bozuklukla ilişkili olduğu hipotezini desteklemektedir. Son çalışmalar, disbiyoz olarak bilinen bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizliğin, bağırsakların bariyer fonksiyonunun kaybına ve intestinal geçirgenliğin artmasına yol açabileceğini ve böylelikle bağırsak mikrobiyotasının MSS'ni etkileyebileceğini belirtmektedir (Rogers ve ark., 2016). Bu nedenle bağırsak bariyerinin devamlılığı oldukça önemlidir.

2.2.2. Bağırsak Bariyeri ve Geçirgenliği

GİS, vücudun dış dünya ile en büyük arayüzünü oluşturmaktadır. GİS'in iki ana işlevi vardır, gerekli besin maddelerinin lümen, bağırsak hücreleri yoluyla, bağırsak ortamına ve dolaşıma geçişine seçici geçirgenlik prensibi ile çalışarak izin vermek ve bariyer fonksiyonu görerek zararlı moleküllerin geçişini önlemektir (König ve ark., 2016). Yapısal bir perspektiften bakıldığında, bu işlevler, mukus tabakası ve sıkı bağlantılar ile birbirine bağlanan epitel hücrelerinin oluşturduğu mekanik bariyer tabakası, bağırsak florasının oluşturduğu kolonizasyon direnci ve bağırsak lenfleri, salgısal immünglobulin-A (IgA) üretiminde görevli plazma hücreleri, dendritik hücreler ve makrofajların oluşturduğu immün bariyer tabakası tarafından sağlanır (Madara, 1998).

Bağırsakta mekanik bariyer oluşturmada görevli epitel tabakası, 5 farklı hücre (göblet hücreleri, endokrin hücreler, paneth hücreleri, M hücreleri ve enterositler), transmembran proteinler, hücreler arası kavşaklar ve hücre iskeletinde görevli yapısal proteinlerden oluşmaktadır (Van Itallie ve Anderson, 2014). Bağırsak epitel hücreleri arasında yer alan kavşaklar, bazal yerleşimli ‘adherens junctions’ (AJ) veya ‘yapışkan/tutucu bağlantılar’ olarak adlandırılan bağlantılar ve lümenal/apikal yerleşimli ‘tight junction’ (TJ) veya ‘sıkı bağlantılar’ olarak adlandırılan bağlantılar tarafından oluşturulmaktadır (de Kort ve ark., 2011). TJ’ların, 1986 yılında tam olarak tanımlanan ve lokalize edilen ilk proteini zonula okludens protein-1 (ZO-1)’dir (Stevenson ve ark., 1986). Bu keşfi ZO-2 ve ZO-3 olarak adlandırılan ZO-1 ilişkili proteinler ve ZO-1 ilişkisiz olan cingulin proteinin keşfi izlemiştir (Citi ve ark., 1988; Haskins ve ark., 1998; Jesaitis ve Goodenough, 1994).

Devam eden süreçte bu dört proteinin de periferel membran proteini olduğu ve hücreler arası bariyer yapısına katılmadıkları anlaşılmıştır. Bariyer yapısına katılan proteinlerden ilk tespit edilen okludindir (Furuse ve ark., 1993). İleriki yıllarda ise klaudin ailesi keşfedilmiştir (Furuse ve ark., 1998). Klaudinler ve okludinler, hücrelerin hayati fonksiyonlarını kontrol eden en önemli TJ proteinleridir (Guillemot ve ark., 2008).

Bağırsak bariyerinin yapısı ilk trimester sonunda oluşur (Montgomery ve ark., 1999). Mikrovilluslar, goblet ve enteroendokrin hücreler içeren epitel hücreleri gebeliğin sekizinci haftasında ortaya çıkar ve on haftadan itibaren sıkı bağlantılar oluşmaya başlar (Louis ve Lin, 2009). Bağırsak bariyerinin fonksiyonel gelişimi doğum sonrası dönemde de devam eder ve hem beslenme alışkanlıklarından hem de diyetten etkilenir (Cummins, 2002; Verhasselt, 2010). Bağırsakların bariyer özelliğini kaybetmesi sonucu bağırsak mikrobiyotasının ruhsal bozuklukların patogeneğinde rol alabileceği, nöropsikiyatrik bozuklukların temel semptomlarını etkileyebileceği ve yeni tedavi seçenekleri için izlenebilir bir hedef olabileceği giderek daha fazla kabul edilmektedir düşünülmektedir (Kelly ve ark., 2015).

2.2.3. Bağırsak-Beyin Aksı

“Bağırsak-beyin aksı” (BBA) terimi, beyin ve bağırsaklar arasındaki çift yönlü bir iletişimi tanımlamak için kullanılmaktadır. BBA GİS ve MSS’ni birbirine bağlar ve bağırsak florası ile beyin arasında çift yönlü bir düzenleyici ilişki içerisindedir. Bu aks aynı zamanda bağırsak mikrobiyotasının bu etkileşime katılımını vurgulamak için "mikrobiyota-bağırsak-beyin aksı" (MBBA) olarak da adlandırılır (Liang ve ark., 2018). Bağırsak mikrobiyomu ve konakçı arasındaki ilişkinin çift yönlü olması nedeni ile diyet, sağlık ve yaşam tarzı ile ilgili faktörler yoluyla sindirim sistemini kolonize eden mikroorganizmaların içeriği ve sayısı değişiklikler gösterebilir. Günümüz yaşam koşulları, alışkanlıkları ve bunların bağırsak mikrobiyomu üzerine etkisi ile günümüzde giderek artan sıklıkta astım ve allerjiler gibi otoimmün hastalıklar, hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıklar, diyabet gibi metabolik hastalıklar, depresyon ve anksiyete gibi ruhsal bozukluklar ve multiple skleroz, Alzheimer, Parkinson, OSB ve DEHB gibi çeşitli nörolojik ve nörogelişimsel bozukluklar görülmektedir. Bu ruhsal ve organik bozuklukların tümü bağırsak mikrobiyata bileşimindeki bir dengesizlikle ilişkilendirilmiştir (Hay ve ark., 2017; Rook ve Lowry, 2008). Modernleşme ve buna bağlı olarak insan beslenmesindeki beslenme düzenleri, alışkanlıkları ve gıda işleme dahil olmak üzere değişiklikler, bağırsak

mikrobiyomunu ve dolayısı ile BBA aksının işleyişini büyük ölçüde etkilemiştir (Magnusson ve ark., 2015). 2019 yılında yapılan bir çalışmada DEHB’de BBA işleyişinde değişiklikler görüldüğü bildirilmiştir (Dam ve ark., 2019). Bu aksın ruh sağlığını etkilediği, hem duygudurumu hem de davranışları etkilediği belirtilmektedir (Liu ve Zhu, 2018). Üç ana yol bu aksı yapılandırır: nöral yolak, nöroendokrin yolak ve immün yolak.

2.2.3.1. Nöral Yolak

Bağırsaklar, vagus sinirinin hepatik ve çölyak dalları tarafından innerve edilmektedir. Vagal afferentler çeşitli mekanik (gerilme) ve kimyasal uyarıları (bakteriyel yan ürünler, bağırsak hormonları, nörotransmitterler) tespit eder (Berthoud ve ark., 2004). Ayrıca vagus siniri duygudurumun düzenlenmesinde önemli bir rol oynar, buna kanıt olarak, depresyonda katekolamin salınımını düzenleyerek etki gösteren vagal sinir stimülasyonunun terapötik kullanımı sunulabilir (Breit ve ark., 2018). Yakın zamanda fareler üzerinde yapılan bir çalışmada gastrointestinal vagal afferentlerin aktivasyonunun ödül davranışını etkilediği bildirilmiştir (Han ve ark., 2018). Yine fareler üzerinde yapılan bir çalışmada vagal stimülasyon ile DEHB’nin oluşum mekanizmalarından biri olan prefrontal kortekste dopaminerjik aktivitenin azaldığı saptanmıştır (Mulak ve Bonaz, 2004). Bağırsak mikrobiyomu, vagal afferentler üzerinde hareket ederek konağın duygusal ve davranışsal tepkilerini modüle etme yetisine sahiptir. Hayvan modellerinde, *Campylobacter jejuni* ve *Citrobacter amalonaticus* gibi patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlar anksiyete benzeri davranışlara neden olurken (Lyte ve ark., 2006), *Lactobacillus rhamnosus* ve *Bifidobacterium longum* gibi probiyotiklerle takviye edildiğinde bu anksiyete/depresyon benzeri davranışlarının hafiflediği saptanmıştır (P. Bercik ve ark., 2011; Bravo ve ark., 2011).

Mikrobiyota ile konakçı arasında uzanan bir diğer önemli nöron ağı, myenterik ve submukozal pleksustan oluşan ESS tarafından yapılandırılır. ESS’nin olgunlaşması ve işlevlerinin, bağırsak mikrobiyomundan etkilendiği düşünülmektedir (Checa-Ros ve ark., 2021). Mikrobiyotası bulunmayan farelerde mikrobiyata kolonizasyondan sonra kaybolan, doğum sonrası erken dönemde meydana gelen ESS yapısında ve nörokimyasında önemli anormallikler gözlenmiştir (Collins ve ark., 2014). Bağırsak mikrobiyatasının ESS’de rol oynadığı yollar henüz açıklığa kavuşturulmamakla birlikte Toll-Like reseptörler (TLR’ler) de dahil olmak üzere, patern tanıma reseptörlerinin ve serotonin ekspresyonu

reseptörlerinin aktivasyonu aracılı olduğu düşünülmektedir (De Vadder ve ark., 2018; Hyland ve Cryan, 2016).

Bağırsak mikrobiyatası, nörotransmitterler ile ilgili metabolizma yollarını etkileyerek veya nörotransmitterleri “de novo” sentezleyerek nörotransmitterlerin üretimini etkileyebilir. *Clostridium perfringens* türleri , sentezinde hız sınırlayıcı enzim olan triptofan hidroksilaz-1'in ekspresyonu yoluyla 5-HT sentezini modüle eder (Yano ve ark., 2015). 5-HT taşıyıcısı olmayan farelerde *Enterococcus* miktarının önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir ve DEHB başlangıcında görülebilen 5-HT düzey düşüklüğünün bu durumla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (Singhal ve ark., 2019; Wang ve ark., 2018). Bağırsak mikrobiyatası aynı zamanda, yürütücü işlevlerde yer alan iki beyin bölgesi olan frontal korteks ve striatumdaki DA seviyelerini de etkiler (Premysl Bercik ve ark., 2011). Dopaminerjik ve serotonerjik sistemlerdeki bozulmaların, duygudurumla ilgili bozukluklar ve bilişsel işlevlerin bozulması ile ilişkili olduğu yaygın olarak bildirilmiştir (H. Clarke ve ark., 2006; Grace, 2016). Bu nedenle, bu nörotransmitterler ve bağırsak mikrobiyomu arasında kurulan bağlantılar, bu mikroorganizmaların anksiyete, depresyon, bipolar bozukluk gibi çeşitli nöropsikiyatrik bozuklukların ve OSB ve DEHB gibi nörogelişimsel bozuklukların patofizyolojisindeki rolüne dair kanıt sağlayabilir (Mathee ve ark., 2020). 2020 yılında yapılan bir çalışmada DEHB tanılı bireylerin bağırsaklarında *Enterococcus* oranının önemli ölçüde arttığını tespit etmiştir. Enterokoklardaki anormal artış, mide-bağırsak yolunda tirozin ve fenilalanin dekarboksilasyonunu artıran tirozin dekarboksilazın aşırı aktivasyonuna da neden olabilir, bu da MSS'deki dopamin seviyesinin azalmasına yol açar ve yapılan çalışmalar DEHB ve azalmış MSS dopamini ilişkisini ortaya koymuştur (Wan ve ark., 2020). Bir çalışmada *Dialister* cinsi mikrobiyatanın, DEHB patogeneğinde rol oynayabilen GABA nörotransmitterini modüle etme potansiyeli ile bilinmektedir ve ilaç kullanan DEHB hastalarında biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Ancak bu düşünceyi pratik uygulamaya dökülmek için bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır (Liu ve Huang, 2019). DEHB'de artmış olarak saptanan *Bifidobacterium*, *Peptostreptococcaceae* ve *Bacteroides* spp. türlerindeki mikrobiyata taksonlarının iyi birer GABA üreticisi olduğu bilinmektedir. GABA'nın DEHB etyopatogeneindeki olası rolü göz önünde bulundurulduğunda GABA aracılı mikrobiyata DEHB ilişkisi de önem kazanmaktadır (Sukmajaya ve ark., 2021). DEHB olan çocuklarda bağırsak florası, karmaşık nöroendokrin yollar yoluyla nörotransmitterlerin seviyesini düzenleyebilir (Richarte ve ark., 2018).

2.2.3.2. Nöroendokrin Yolak

Bağırsak mikrobiyatası nöroendokrin iletimin ve stres yanıt sisteminin düzenleyicisi olan hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin gelişiminde ve işlevselliğinde önemli rol oynamaktadır (Sudo, 2014). Bağırsak mikrobiyatası, glukokortikoidlerin ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve interlökin-1 beta ve 6 (IL-1 β ve IL-6) gibi sitokinlerin üretimini doğrudan etkiler ve bu da HPA eksenini etkiler (Dinan ve ark., 2006). Bağırsak mikrobiyatası ayrıca insülin, leptin, ghrelin, nöropeptid Y ailesi (NPY) ve glukagon benzeri peptit 1 (GLP-1) gibi enerji homeostazıyla ilgili metabolik fonksiyonlara aracılık eden gastrointestinal peptitlerin salgılanmasını modüle eder (Lupien-Meilleur ve ark., 2020).

2.2.3.3. İmmün Yolak

Bağırsak bariyerinin ve KBB'nin gelişimi ve bütünlüğü bağırsak mikrobiyatasına bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Bağırsak mikrobiyomundaki değişiklikler, sıkı bağlantıların ekspresyonunu negatif yönde etkileyerek her iki yapıyı da biyomakromoleküllere ve mikroorganizmalara maruz bırakır ve nöroinflamasyon sürecini tetikler (Braniste ve ark., 2014; Kelly ve ark., 2015). Yapılan bir çalışmada anti-inflamatuar özellik gösteren interlökin-10 (IL-10) konsantrasyonları ile Clostridium türünün artışı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Bharwani ve ark., 2016). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada da DEHB tanılı bireylerin kanında kontrol grubuna göre azalmış IL-10 seviyeleri saptanmıştır (İleri Akbaş ve ark., 2019). Yapılan iki diğer çalışmada DEHB tanılı bireylerde bir mikrobiyata türü olan Faecalibacterium taksonunun azalmış olduğunu saptamıştır ve bu takson anti-inflamatuar etkisi ile bilinmektedir. Bu türün azalması pro-inflamatuar sitokinlerin artmış üretimine neden olabilir bu da DEHB patogeneze katkıda bulunan sistemik inflamasyona neden olabilir (Jiang ve ark., 2018; Wan ve ark., 2020). İntestinal geçirgenliğin bozulması nedeni ile meydana gelen mikrobiyal translokasyon sistemik bir inflamasyona yol açabilir ve IL-6, interferon gama gibi proinflamatuar sitokinlerin seviyelerinin artmasına neden olabilir. Bu inflamasyon da DEHB ile ilgili beyin bölgelerindeki nöron hücrelerini etkileyebilir ve oksidatif stres yaratarak nörotransmitterleri etkileyebilir (Cenit ve ark., 2017b). Oades ve arkadaşları, DEHB'li çocuklarda sırasıyla hiperaktivite-dürtüsellik semptomları ve dikkatsizlik ile

ilişkili olabilecek inflamatuvar interlökinler IL-16 ve IL-13'ün yüksek seviyelerini bildirmişlerdir (Oades ve ark., 2010).

2.3. DEHB VE SIKI BAĞLANTI PROTEİNLERİ

TJ'ler , bağırsaklarda yer alan endotel epitel hücrelerinin birbirine bakan yüzlerinin en üst hücre-hücre temas bölgelerini temsil eder (Staehein, 1973) ve bağırsak bariyerinin temel bileşeni olan mekanik bariyerin ana belirleyicisidir (Suzuki, 2020). Sıkı bağlantılar kladin, okludin, zonulin ve trisellülin gibi transmembran proteinlerinin de içinde bulunduğu karmaşık protein yapılarıdır (Dörfel ve Huber, 2012). Bu transmembran proteinler, komşu epitel hücrelerinin plazma membranına bağlanır, böylece epitel hücreleri arasında mekanik bir bağlantı oluşturur ve sıvı ve çözünen moleküllerin hücre dışı difüzyonuna karşı bir bariyer oluşturur (Dörfel ve Huber, 2012).

2.3.1. Klaudin-5

Klaudinler TJ'lerde bulunan 22 kDa ağırlığında olan adezyon molekülleridir. Klaudinler 1998 yılında Furuse ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir (Furuse ve ark., 1998). "Kapatmak" anlamına gelen "Claudere" kelimesinden köken almaktadır (Y.-H. Chen ve ark., 2013). Klaudin ailesi içerisinde günümüze kadar görevlerine göre geçirgenliği kapatan ve seçici geçirgenliği sağlayan olmak üzere iki sınıfta 27 üye tanımlanmıştır (Bhat ve ark., 2019). Klaudin 1, 3, 5, 11, 14 ve 19 geçirgenliği kapatan gruba aittir ve hücrenin su geçirmezliğinin stabilitesinden sorumludur. Klaudin 10b ve 15 katyonların geçişine izin verir; klaudin 10a ve 17 anyonlara izin verirken; klaudin 2 hem anyonlara hem de suya geçirgendir (Günzel ve Fromm, 2012). Klaudinlerin önemi, TJ'lerin oluşmasında esas rolü üstlenmelerine dayanmaktadır (Cording ve ark., 2013).

KBB ve bağırsak bariyerlerinin her iki de TJ'ler ve AJ'ler tarafından düzenlendiği için aralarında önemli ölçüde fonksiyonel örtüşme vardır. Okludin ile birlikte klaudinler ve KBB ve bağırsal bariyerlerindeki TJ'lerinin ana iskeletini oluştururlar (Vojdani ve Vojdani, 2019). Klaudin ailesinin KBB'nin temel bileşenleri olduğu ve ekspresyon ve/veya fonksiyonlarındaki değişikliklerin, çeşitli beyin hastalıkları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. KBB, hassas ve karmaşık bir nöron ağını zararlı ya da çevresindeki uyaranlara karşı korur.

Klaudin ailesinden 1,3,5,11,12,19 bu sinirsel bariyerlerin meydana gelmesinde anahtar proteinler olarak tanımlanmıştır (Reinhold ve Rittner, 2016).

Klaudin-5 ekspresyonu insan beyinde erken intrauterin yaşamdan itibaren mevcut olmasına rağmen, çoğunlukla endotelial sitoplazmada lokalizedir ve gelişim sırasında TJ'leri oluşturmak için endotel sınırına doğru kayma gösterir (Anstrom ve ark., 2007). Klaudin-5 üretimi doğum sonrasında da artarak devam eder. Klaudin-5 KBB bariyerinde yer alan endotel hücrelerinde bulunan diğer klaudinlere göre ortalama 600 kat daha yüksek olarak görülmektedir (Ohtsuki ve ark., 2007).

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada klaudin-5'in beyin endotel hücreleri tarafından ekspresyonu, mikrobiyotası olmayan yetişkin farelerde düşük iken bağırsak mikrobiyotasına maruz kaldıktan sonra yükseldiği gösterilmiştir. Fareler üzerinde yapılan başka bir çalışmada sepsis durumunda bağırsak geçirgenliğinin arttığı ve bunda klaudin-5 düzeyinin azalmasının önemli rolü olduğu bildirilmiştir (Yoseph ve ark., 2016). Yapılan bir çalışmada inflamatuvar bağırsak hastalıklarında artış gösteren IL-21'in klaudin-5 düzeylerini azalttığı bu durumda bağırsak bariyerin bozduğu ve anti-IL-21 tedavi ile klaudin-5 seviyelerinin artış gösterdiği tespit edilmiştir (Wang ve ark., 2020). 2020 yılında yapılan güncel bir çalışmada depresyon ve şizofreni tanılı bireylerin hipokampus gri cevherinde klaudin 5 düzeylerinin önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır (Greene ve ark., 2020). Şizofreni tanılı hastalarda yapılan başka bir çalışmada, DEHB'de önemli bir anatomik bölge olan prefrontal kortkste, azalmış klaudin-5 düzeyleri saptanmıştır (Nishiura ve ark., 2017). Obsesif kompulsif bozukluk tanılı (OKB) hastalarda yapılan bir çalışmada serum klaudin-5 seviyeleri hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Işık ve ark., 2020). Yakın tarihli bir çalışmada bipolar bozukluğu olan hastaların serum klaudin-5 düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir (Kılıç ve ark., 2020). 2020 yılında yapılan güncel bir çalışmada DEHB tanılı çocuklarda kontrol grubuna kıyasla artmış serum klaudin-5 düzeyleri saptanmıştır (Aydoğan Avşar ve ark., 2021). Psikiyatrik bozukluk dışında klaudinlerin yanlış işleyişi inflamatuvar bağırsak hastalıkları kolorektal, meme, pankreas ve prostat kanserleri ile de ilişkili bulunmuştur (Bhat ve ark., 2019).

2.3.2. Trisellülin

Aksi belirtilmediği sürece “sıkı bağlantı” (TJ) teriminden iki hücrenin temas halinde olduğu “iki hücreli sıkı bağlantılar” (bTJ) anlaşılır. Bunların dışında bir de “üç

hücreli sıkı bağlantılar'' (tTJ) bulunmaktadır (Ikenouchi ve ark., 2005a). Her üç hücre temas noktasında bulunan trisellülinin parasellüler geçirgenliğin potansiyel düzenleyicisi olduğu gösterilmiştir (Ikenouchi ve ark., 2005a). Trisellülin tanımlanan ilk tTJ proteindir ve Ikenouchi ve arkadaşları tarafından 2005 yılında keşfedilmiştir (Ikenouchi ve ark., 2005b). Trisellülin aynı zamanda marvelD2 olarak da bilinir ve okludin ve marvelD3 ile birlikte TJ ilişkili MARVEL protein (TAMP) ailesi altında sınıflandırılmaktadır. Trisellülin, tTJ'lerde yüksek oranda bulunmasına rağmen, bazı koşullar altında bTJ'lerde de bulunabilir (Ikenouchi ve ark., 2005b). TJ'ların gelişimi sırasında trisellülin bTJ'larda kenarlarında yerleşim gösterir. Herhangi bir sebeple bTJ'lerde okludin baskılandığında trisellülin çoğunlukla bTJ'lerde yerleşim gösterir. Bu bilgiler okludinin varlığının trisellülini bTJ'lerden dışlayabileceğini ve/veya tTJ'lere transferini artırabileceğini düşündürmektedir (Ikenouchi ve ark., 2008). Okludin ve trisellülin TJ'lerde ZO-1'e bağlandığı C-terminal alanları yüksek derecede homoloji göstermektedir fakat trisellülin kludin bazlı TJ ağlarına dahil olabilmesi için ZO-1 proteinine bağlanması vazgeçilmezdir (Riazaiddin ve ark., 2006). Trisellülinin aşırı eksprese edilmesi, TJ iplikçiklerinin çapraz bağlanmasını artırır, bu da TJ iplikçiklerini düzenleyebileceğini düşündürür (Ikenouchi ve ark., 2008). tTJ'lerde trisellülinin sadece makromoleküllere karşı bir bariyer oluşturduğu gösterilirken , bTJ'lerde tüm çözünen moleküllere karşı bir bariyer görevi görmektedir (Susanne M. Krug ve ark., 2009). Trisellülin ekspresyonun durdurulması ise bariyer işlevinin bozulmasına, küçük moleküllerin geçişinin artışına neden olur (Ikenouchi ve ark., 2005b). Yapılan bir çalışmada tTJ'ler intestinal bariyerin en zayıf noktası olarak bildirilmiştir (Krug, 2017). Bağırsak geçirgenliğinin bozulduğu kanıtlanan ülseratif kolitte trisellülin düzeylerinin azaldığı ve buna artmış IL-13 düzeylerinin aracılık ettiği saptanmıştır (Krug ve ark., 2018). 2019 yılında yapılan bir çalışmada annede gebelik sırasında saptanan yüksek IL-13 düzeylerinin çocukta ilerleyen yıllarda dikkat eksikliği ve hiperaktivite başta olmak üzere davranışsal zorluklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Thürmann ve ark., 2019). Bir başka çalışmada ise Chron hastalığında trisellülin lokalizasyonunun düzenleyicilerinden olan angulin-1'in azaldığı ve bunun sonucunda bağırsak geçirgenliğinin bozulduğu gösterilmiştir (Hu ve ark., 2020). 2021 yılında yapılan güncel bir çalışmada ülseratif kolit hastalarında düşük trisellülin düzeyleri saptanmış olup tam remisyona sağlandığında tekrar normal aralığa geldiği saptanmıştır (Hu ve ark., 2021). Bu bulgular, şimdiye kadar tam olarak bilinmeyen ve önemli olan tTJ'lerin onarımı sırasında, bağırsak bariyerinin tam bir fonksiyonel restorasyondan geçtiğini göstermektedir ve bozulmuş tTJ'ler mukozaya istenmeyen makromoleküllerin ve antijenlerin alımı için

ana bir bölge olabileceği düşünülmektedir. Bir *Vibrio Cholera* toksini olan ZOT'un zonulinin analogu olduğundan ve her ikisinin de TJ'lerde geçici olarak geçirgenliği artırdığından daha önce bahsedilmişti. Bu bilgiler ışığında yapılan bir başka çalışmada jejunumuna cholera toksini enjekte edilen sıçanların bağırsak incelemelerinde trisellülin düzeylerinin azaldığı saptanmıştır (Markov ve ark., 2019). GİS hastalıkları dışında insanlarda trisellülin mutasyonları rapor edilmiştir ve bu mutasyonlar otozomal resesif sağırlıkla ilişkili olarak bildirmiştir (Riazuddin ve ark., 2006). Psikiyatrik bozukluklar ve trisellülin ilişkisini inceleyen bir çalışmada OSB tanılı bireylerin postmortem incelemesinde trisellülin düzeylerinin OSB tanılı bireylerin korteksinde azalmış trisellülin düzeyleri saptarken, bağırsaklarında ise artmış trisellülin düzeyleri saptanmıştır (Fiorentino ve ark., 2016a).

2.3.3. Zonulin

Zonulin ilk olarak, *Vibrio cholera* tarafından üretilen bakteriyel enterotoksin olan zonula oklüdens toksininin (ZOT) endojen bir insan analogu olarak keşfedilmiştir (Fasano ve ark., 1991; Wang ve ark., 2000). ZOT, proteinaz aktive reseptör 2 aracılığı ile epidermal büyüme faktörü reseptörünü aktive etmektedir (Tripathi ve ark., 2009). ZOT'un bu reseptörler ile etkileşiminin ardından protein kinaz-C aracılı aktin polimerizasyonu başlar, hücre içi kaskadlar aktive olur ve TJ'ler arası geçici olarak açılır ve nihayetinde bağırsak geçirgenliği artar (Fasano ve ark., 1995). Bu mekanizmalar ve ZOT ile zonulinin analog olduğu göz önünde bulundurulduğunda zonulinin bağırsak geçirgenliğini düzenlediği fikri kabul görmüştür ve hücreler arası sıkı bağlantıların bilinen tek fizyolojik modülatörü olarak bildirilmiştir (Vanuytsel ve ark., 2013).

Zonulin haptoglobin-2'nin öncüsü (prehaptoglobin-2) olarak da bilinmektedir ve haptoglobin protein ailesine aittir. Haptoglobinler, hemoglobinin dokularda yapacağı oksidatif hasarı önlemek için hemoglobin ile bir kompleks oluşturmada görevli birer akut faz reaktan proteinleridir (Langlois ve Delanghe, 1996). Bir başka deyişle zonulin aynı zamanda potansiyel bir inflamatuvar belirteçtir ve bazı ruhsal bozukluklarda inflamasyonla çakışan intestinal geçirgenlik artışındaki rolü tanımlanmıştır (Asbjornsdottir ve ark., 2020). İnsan haptoglobin ekspresyonundaki üç genetik polimorfizm, Hp1-1, Hp2-1 ve Hp2-2, kromozom 16q22 tarafından barındırılan HP1 ve HP2 genleri tarafından belirlenmektedir (Langlois ve Delanghe, 1996). Zonulin, prehaptoglobin-2 olduğu için, heterozigot Hp2-1 veya homozigot Hp2-2 polimorfizmini taşıyan bireyler zonulin üretebilirken, homozigot

Hp1-1 polimorfizmine sahip olan bireyler zonulin üretemezler (Ajamian ve ark., 2019). Bu durum bağırsak geçirgenliğine bağlı organik ya da ruhsal bozuklukların oluşum mekanizmasını açıklamaya yardımcı olabilir.

Zonulinin dahil olduğu mekanizmalardaki düzensizlikler ve sonucunda oluşan ‘sızdıran/geçirgen bağırsak sendromu’ çölyak hastalığı, irritabl bağırsak sendromu ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi gastrointestinal bozuklukların patogenezi ile ilişkilendirilmiştir (Alessio Fasano, 2012b; Hollon ve ark., 2015). Ayrıca zonulin ilişkili bağırsak geçirgenliği otoimmün, inflamatuvar ve neoplastik hastalıklar da suçlanmıştır (Alessio Fasano, 2012c). Zonulinin aynı zamanda bağırsak geçirgenliğinin klinik bir göstergesi olarak kullanılması da önerilmiştir (Alessio Fasano, 2011). Bağırsak üzerindeki etkisine ek olarak, zonulin ayrıca KBB geçirgenliğini de düzenlemektedir (Barber ve ark., 2019).

Yapılan farklı çalışmalarda organik bozuklukların yanı sıra bazı ruhsal bozukluklarla da ilişkisi gösterilmiştir. Bipolar bozukluk ve şizofrenide kontrol grubuna kıyasla daha yüksek serum zonulin düzeyleri saptanmıştır (Kılıç ve ark., 2020; Usta ve ark., 2021). OSB tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada serum zonulin düzeyinin arttığı gösterilmiştir (Esnafoğlu ve ark., 2017a). Esnafoğlu ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yapılan bir çalışmada OSB tanılı bireylerin serum zonulin düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır. Ayrıca serum zonulin düzeyi ile Otizm Derecelendirme Ölçeği skorları arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (Esnafoğlu ve ark., 2017b). Yine OSB tanılı çocuklarda yapılan güncel bir çalışmada kontrol grubuna kıyasla daha yüksek serum zonulin düzeyleri saptanmıştır (Karagözlü ve ark., 2021). Özyurt ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada hiperaktivite impulsivite baskın alt tip DEHB tanılı çocuklarda diğer alt tiplere göre anlamlı düzeyde yüksek zonulin düzeyleri olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada zonulin düzeyi, regresyon analizinde hiperaktivite belirtileri ve Sosyal Duyarlılık Ölçeği puanları ile bağımsız olarak yordanmıştır ve serum zonulinin, DEHB'deki hiperaktivite semptomları ve sosyal zorluklar için bir biyobelirteç olabileceği sonucuna varılmıştır (Özyurt ve ark., 2018). Buna karşın 2021 yılında yapılan güncel bir çalışmada DEHB tanılı çocuklarda kontrol grubu arasında serum zonulin düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (Aydoğan Avşar ve ark., 2021).

2.3.4. Okludin

Okludin, ilk kez 1993 yılında Furuse ve arkadaşları tarafından bulunan, TJ birleşme noktalarında bulunan bir integral plazma membran proteinidir. İnsanlarda okludin, kromozom 5q13.1 üzerinde 522 amino asitlik bir protein olarak kodlanmaktadır (Saitou ve ark., 1997). Klaudin ailesi ile birlikte, sıkı bağlantıların ana iskeletini oluştururlar (Furuse ve ark., 1993). Kapiller ve venüler endotel hücreleri (kan-beyin bariyeri) ve koroid pleksusun (kan-beyin omurilik sıvısı bariyeri) epitel hücreleri klaudin-5 ile birlikte okludini sentezler. Bu iki protein sıkı bağlantıların temel bileşenleridir (Pardridge, 1988). Klaudin 5, KBB daha belirgin rol almakta iken okludin hem KBB’de hem de bağırsak bariyerinde aktif rol oynamaktadır (Maes ve ark., 2019). Okludinin glukoz transferinde, nöroepitel gelişiminde ve KBB’nin işlev görmesinde ve onarımında aktif rol aldığı düşünülmektedir (Romanitan ve ark., 2007). Okludin fosforilasyonunun, TJ’lerin yapısal olarak düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Bu nedenle, okludinin fosforilasyonu ve defosforilasyonunun dengeli bir şekilde gerçekleşmesi gerekir (Dörfel ve Huber, 2012).

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada okludin düzeyleri, hem intrauterin dönem hem de yetişkinlik döneminde mikrobiyotası olmayan farelerde düşük olarak saptanmıştır ve bu durum KBB’nin artan geçirgenliği ile ilişkilendirilmiştir. Normal floranın uygulanması veya bakteri metaboliti sodyum bütiratın oral tedavi amacı ile verilmesiyle mikrobiyotası olmayan farelerde okludin ekspresyonunda bir artışa neden olmuştur. Bu veriler, beyin endotel hücreleri tarafından okludin ekspresyonunun, bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklere duyarlı olduğunu kanıtlar niteliktedir (Braniste ve ark., 2014). Ülseratif kolit modeli uygulanan fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, ülseratif kolit oluşumunda rolü olan mikro-RNA-452-5p’nin ekspresyonun azalması ile inflamatuvar sitokinlerin (IL-6, IL-8 ve TNF-alfa) azaldığı ve okludinin de aralarında bulunduğu bazı TJ proteinlerinin arttığı ve sonuç olarak hastalığın semptomlarının azaldığı saptanmıştır (Deng ve ark., 2021).

Yapılan bir çalışmada yüksek yağlı diyetlerin ardından bağırsak bakterilerinin kolonizasyonunu etkilediğini ve bunun da okludin kodlayan genlerin ekspresyonunu azaltarak, bağırsak geçirgenliğini güçlü bir şekilde arttırdığı gösterilmiştir (Cani ve ark., 2008). Alzheimer hastalığında kontrol grubuna kıyasla beyindeki okludin ekspresyonunda görevli nöronların sayısında belirgin artış saptanmıştır (Romanitan ve ark., 2007). Otizm tanılı hastaların bağırsak bariyerindeki değişiklikler farklı çalışmalarda ortaya konulmuştur

(Magistris ve ark., 2010). 2016 yılında yapılan bir çalışmada otizm tanılı hastaların % 75'inde bağırsak bariyerini oluşturan TJ'lerde değişiklik gösteren proteinlerden birinin okludin olduğu ve ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (Fiorentino ve ark., 2016b). Bir başka çalışmada şizofreni tanısı olan bireylerde kontrol grubuna kıyasla okludine karşı oluşmuş daha yüksek IgA düzeyleri bulunmuştur (Maes ve ark., 2019). Şizofreni tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada okludine karşı IgM düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde ilişkili olarak saptanmıştır (Maes, 2019). Literatürde kadar DEHB grubunda okludin düzeylerini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Günümüze kadar DEHB örnekleminde zonulin düzeylerini araştıran yalnızca iki çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların ilkinde DEHB grubunda artmış zonulin seviyeleri tespit edilmiştir. Bu çalışmada hasta grubundaki katılımcılarda KOKGB tanısı dışlama kriteri olarak yer almamıştır (Özyurt ve ark., 2018). İkinci çalışmada ise zonulin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmada da hasta grubunda yer alan katılımcılarda komorbid psikiyatrik tanımlar dışlama kriteri olarak yer almamıştır (Aydoğan Avşar ve ark., 2021). Klaudin-5 ise şizofreni, OKB ve bipolar bozukluk gibi farklı psikiyatrik bozukluklarda araştırılmıştır ancak literatürde DEHB ile ilişkisini inceleyen yalnızca bir çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmada DEHB tanılı bireylerde kontrol grubuna kıyasla artmış klaudin-5 düzeyleri saptanmıştır (Aydoğan Avşar ve ark., 2021). Literatürde okludin ve trisellülin ile DEHB ilişkisini araştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Literatürde yer alan bu çalışmalar, KBB ve bağırsak bariyerinde görevli moleküllerin olası rolleri ve DEHB'de bağırsak geçirgenliği hakkında çok az verinin mevcut olduğunu göstermiştir. Bu nedenle DEHB tanılı çocuklarda dolaşımdaki klaudin-5, trisellülin, zonulin ve okludin düzeylerinin araştırılması ve DEHB şiddeti ile ilişkisinin önceki çalışmalardaki kısıtlılıklar ele alınarak yeniden incelenmesi bu alana daha fazla veri sağlayacaktır. Bahsedilen moleküllerin serum düzeylerinin DEHB tanılı çocuklarda sağlıklı kontrollere göre farklılık göstereceği ve düzeylerinin DEHB semptom şiddeti ile ilişkili olacağı hipotezini kurduk.

3. YÖNTEM VE ARAÇLAR

3.1. ÖRNEKLEM

Hasta grubu, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran DSM-5'e göre DEHB tanısı alan, Çocuklar İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe Versiyonu (ÇDŞG-ŞY-T) uygulanarak psikiyatrik komorbiditesi olmadığı saptanan 6-12 yaş arası 57 çocuk ile oluşturulmuştur.

Kontrol grubu olarak, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Kardiyoloji polikliniğine başvuran 6-12 yaş arası, DEHB dahil herhangi bir psikiyatrik bozukluğu ve fiziksel hastalığı bulunmayan 60 çocuk ile oluşturulmuştur.

Hasta Grubu Dahil Edilme Kriterleri

1. Katılımcının 6-12 yaş aralığında olması
2. Katılımcının Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM-5) tanı kriterlerine göre DEHB tanısı almış olması
3. Katılımcının annesi ve/veya babası ile görüşmeye gelmiş olması
4. Ebeveyninden ve katılımcıdan çalışmaya katılım için sözlü ve yazılı onam alınmış olması,
5. Katılımcının anne ya da babasının okur-yazar olması ve ölçekleri doldurabilecek entellüktüel seviyede olması

Hasta Grubu Dışlama Kriterleri

1. Katılımcının kronik bir bedensel, metabolik, genetik, respiratuar, nörolojik veya akut/kronik gastrointestinal sistem hastalığının olması (Ör: Diabetes Mellitus, Hipertansiyon, Epilepsi, Serebral Palsi, Çölyak vb.)
2. Katılımcının DSM-5 tanı kriterlerine göre davranım bozukluğu, karşıt olma karşı gelme bozukluğu, otizm spektrum bozukluğu, özgül öğrenme bozukluğu gibi psikiyatrik bozukluk tanısının olması
3. Katılımcının daha önce herhangi bir dönemde DEHB tedavisi kullanmış olması

4. Katılımcının geçmişte şiddetli kafa travması ya da organik beyin hasarı öyküsünün olması
5. Katılımcının daha önce herhangi bir dönemde herhangi bir psikiyatrik ilaç tedavisi almış olması

Kontrol Grubu Dahil Edilme Kriterleri

1. Katılımcının 6-12 yaş aralığında olması
2. Katılımcının DSM-5'e göre DEHB başta olmak üzere herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı almaması
3. Katılımcının anne ya da babası ile birlikte görüşmeye gelmiş olması
4. Ebeveynden ve katılımcıdan çalışmaya katılım için sözlü ve yazılı onam alınmış olması
5. Katılımcının anne ve/veya babasının okur-yazar olması ve ölçekleri doldurabilecek entellüktüel seviyede olması

Kontrol Grubu Dışlama Kriterleri

1. Katılımcının kronik bir bedensel, metabolik, genetik, respiratuar, nörolojik veya akut/kronik gastrointestinal sistem hastalığının olması (Ör: Diabetes Mellitus, Hipertansiyon, Epilepsi, Serebral Palsi, Çölyak vb.)
2. Katılımcının geçmişte şiddetli kafa travması ya da organik beyin hasarı öyküsünün olması
3. Katılımcının herhangi bir dönemde DSM-5'e göre DEHB başta olmak üzere herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı almış olması

3.2. YÖNTEM

NEÜ Meram Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D. Polikliniği'ne başvuran DSM-5 tanı kriterlerine göre DEHB tanısı alan, 6-12 yaş arası 57 çocuk ile hasta grubu oluşturulmuştur. NEÜ Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Kardiyoloji polikliniğine başvuran, herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı olmayan, 6-12 yaş arası çocuklar yaş ve cinsiyet olarak hasta grubu ile eşleştirildikten sonra sağlıklı kontrol grubunu oluşturmak üzere çalışmaya dahil

edilmiştir. Hem hasta hem kontrol grubundaki katılımcılara ve ebeveynlerine çalışmanın amacı, süreci, doldurulacak ölçekler ve yapılacak testler ile ilgili bilgi verilmiştir. Ardından çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan katılımcılardan ve ebeveynlerinden sözel ve yazılı onam formu alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmişlerdir.

Çocukların muayeneleri sırasında klinisyen tarafından Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe Versiyonu (CDŞG-ŞY-T) uygulanmıştır. Muayeneyi takiben klinisyen tarafından tüm katılımcılar için sosyodemografik veri formunu doldurulmuştur. Hasta grubunda yer alan katılımcıların anne, babaları Conners Anne Baba Derecelendirme Ölçeği-Kısa Formu'nu DEHB belirti şiddetini ve alt tipini belirlemek için doldurmuşlardır. Hasta grubundaki katılımcıların anne veya babaları çocuklardaki otistik özelliklerin taranması amacı ile Otizm Spektrum Tarama Anketi Türkçe Versiyonu'nu doldurmuşlardır. Kontrol grubundaki katılımcıların anne veya babaları genel psikiyatrik semptom taraması için Çocuk Davranış Kontrol Listesi 4-18 yaş (ÇDKL 4-18) formunu doldurmuşlardır. Hasta grubundaki tüm çocuklara alanında uzman psikologlar tarafından Conner's Continuous Performance Test 3. veya 2. Sürümü uygulanmıştır. Hasta ve kontrol grubundaki tüm çocuklardan serum klaudin-5, zonulin, okludin ve trisellülin düzeylerinin çalışması amacı ile 5 ml venöz kan örnekleri alınmıştır.

3.3. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu

Araştırmacılar tarafından geliştirilen form aracılığı ile çocuğun yaşı, cinsiyeti, kardeş sayısı, aile yapısı, ekonomik durum gibi sosyodemografik özellikler ve ailede psikiyatrik hastalık gibi klinik özellikler belirlenmiştir.

3.3.2. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe Uyarlaması (CDŞG-ŞY-T)

CDŞG-ŞY-T çocuk ve ergenlerin geçmişte ve şu anda bulunan psikopatolojilerini tespit etmek amacıyla Kaufman ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş, yarı yapılandırılmış

bir görüşme formudur (Kaufman ve ark., 1997). CDŞG-ŞY-T çocuk ve ebeveynler ile görüşme yapılarak uygulanır ve bunların neticesinde tüm kaynaklardan (çocuk, anne/baba ve okul) elde edilen bilgiler doğrultusunda değerlendirme yapılır. Farklı kaynaklardan elde edilen bilgiler arasında uyumsuzluk varsa klinisyen kendi klinik görüşünü kullanır. CDŞG-ŞY-T görüşme çizelgesinin Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ünal ve ark. tarafından yapılmıştır (Ünal ve ark., 2019).

3.3.3. Yenilenmiş Conner's Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği – Kısa Versiyon

Ölçek anne ve babaların çocuklarında tanımlayabilecekleri dikkat eksikliği/edilginlik, hiperaktivite ve davranım sorunlarını değerlendirmektedir. 27 maddelik, 5 alt ölçekten oluşan, ebeveyn tarafından derecelendirilen dörtlü likert tipi ölçekdir. Davranım sorunu, ataklık/hiperaktivite, öğrenme sorunu, kaygı ve psikosomatik alt ölçeklerden oluşmaktadır. Çalışma sonuçlarına göre, Conner's Derecelendirme ölçeklerinin ve alt ölçeklerinin Türk toplumunda özgün veya uyarlanmış şekliyle kullanılabileceği belirtilmiştir (Kaner ve ark., 2013).

3.3.4. Otizm Spektrum Tarama Ölçeği

Otizm Spektrum Tarama Ölçeği (OSTÖ) İsveç'te geliştirilmiş 27 maddelik bir ölçekdir. Öncelikle okul çağı çocuklarında Asperger Sendromu'nu (AS) taramak amacıyla geliştirilmiştir (Ehlers ve Gillberg, 1993). Daha sonra AS'ye ek olarak 6-17 yaş arası normal zeka ya da hafif zihinsel özre (total IQ $\geq$ 50) sahip YGB grubunda da kullanılmış (Ehlers ve ark., 1999) ve ölçek 'Autism Spectrum Screening Questionnaire' olarak yeniden isimlendirilmiştir. OSTÖ maddeleri, sosyal etkileşim ve iletişim problemleri, kısıtlı ve tekrarlayıcı davranışlar ve aynı zamanda motor hantallık ve motor ve/veya sesli tikler gibi ilişkili problemleri değerlendirmek için tasarlanmıştır. Klinik ortamında da geçerli ve güvenilir olup, işlevselliği yüksek olan olguların taranmasında da duyarlılık ve özgüllüğünün iyi olduğu bildirilmiştir (Ehlers ve ark., 1999). Köse ve arkadaşları tarafından Türkçe uyarlaması yapılmıştır (Köse ve ark., 2017).

3.3.5. Conner's Sürekli Performans Testi – 2 ve 3 (CPT – 2, CPT – 3)

CPT-3, 8 yaş ve üzeri bireylerde dikkat ilişkili sorunları görev yönelimli ve bilgisayar aracılı değerlendiren ortalama 14 dakika süren bir testtir. Çocukların bilgisayar ekranında bir harf gördüklerinde (X harfi hariç) boşluk çubuğuna mümkün olduğunca hızlı basmaları gerekir. X harfini gördüklerinde hiçbir şey yapmaları gerekmez. Conners CPT-3, katılımcının dikkatsizlik, dürtüsellik, sürekli dikkat ve uyanıklık alanlarındaki performansını endeksleyerek, DEHB ve dikkatle ilgili diğer nörolojik durumların teşhis edilmesi sürecinde yardımcı olarak kullanılır. İhmaller olarak da adlandırılan ‘‘Omission’’ terimi kaçırılan hedefleri tanımlamaktadır. Yüksek omission hata oranları, katılımcının belirli bir neden dolayı (örn; odaklanma güçlüğü) hedef uyarılara yanıt vermediğini gösterir. Omission hataları genellikle dikkatsizliğin bir göstergesidir. ‘‘Commission’’ terimi ise hedeflere yönelik olmayan yanlış yanıtları tanımlamaktadır. Katılımcının ‘‘Hit Reaction Time’’ (HRT) skoruna bağlı olarak yüksek commission hata oranları dikkatsizliği veya dürtüsellliği gösterebilir. Yüksek commission hata oranları yavaş HRT ile birlikte görülürse katılımcı sunulan uyarılara büyük olasılıkla dikkatsiz bir şekilde yanıt vermiştir ve katılımcının verdiği bu yanıtlar yüksek oranda hedef olmayan uyarılara yöneliktir. Yüksek commission hata oranları hızlı HRT ile birlikte görülürse katılımcı olasılıkla yanıt vermek için acele etmekte ve hedef olamayan uyarılara yanıt verme dürtülerini kontrol etmekte zorluk çekmektedir. Bu durumda görülen yüksek commission hata oranları dikkatsizlikten ziyade dürtüsellliği yansıtacaktır. HRT tüm uygulama boyunca yapılan tüm tekrarlayıcı olmayan yanıtlar için milisaniye cinsinden ölçülen ortalama yanıt hızıdır. Yavaş HRT özellikle hata oranları yüksek olduğunda dikkatsizliği gösterebilir. Çok hızlı bir HRT ise yüksek commission hata oranları ile birleştiğinde dürtüsellliği gösterebilir.

CPT-3 hem normatif hem de klinik örneklem için yüksek iç tutarlılığa sahiptir. Ortanca bölünmüş yarı güvenilirlik tahmini (The median split-half reliability estimate), normatif örneklem için 0.92 ve klinik örneklem için 0.94’tür. Aynı zamanda iyi bir test-tekrar test güvenilirliğine sahiptir (0.67). Duyarlılığı %89.5 ve özgüllüğü %87’dir (Conners, 2015). Aynı testin okul öncesi dönem için geliştirilmiş olan versiyonu da bulunmaktadır (CPT-2). Çalışmada 6-8 yaş arasındaki çocuklara CPT-2, 8 yaş üstündeki katılımcılara ise CPT-3 uygulanmıştır.

3.3.6. Çocuk Davranış Kontrol Listesi – 4-18 Yaş (ÇDKL 4-18)

Çocukların davranışları ve duygusal problemleri, ebeveynlerin verdikleri puanlar ile değerlendirilmektedir (Achenbach ve Rescorla, 2003). Bu ölçek, üç yanıt seçeneğine sahip 103 soru içermektedir. Ölçekte çocukların davranışları, duygusal tepkisellik, anksiyöz/depresif, saldırgan davranış, dikkat sorunları, somatik şikayetler, yoksunluk semptomları ve uyku sorunları dahil olmak üzere 7 kategoriye ayrılabilir. Bir başka kategorik yaklaşım da davranışları içselleştirme ve dışsallaştırma problemleri olmak üzere iki geniş problem grubuna bölmektir. Ölçekte daha yüksek bir puan daha yüksek şiddeti ifade eder. ÇDKL'nin Türk toplumu için güvenilirlik ve geçerlilik çalışması yapılmıştır (Yurduşen, 2004).

3.4. UYGULAMA

NEÜ Meram Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran ve araştırmaya dahil edilme ve dışlama kriterlerine göre dahil edilen katılımcılardan ve ebeveynlerinden sözel ve yazılı onam alınmıştır. Her iki gruptaki katılımcılar için klinisyen tarafından sosyodemografik veri formu doldurulmuştur. Hasta grubundaki katılımcıların ebeveynleri Conner's Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği – Kısa Versiyon'u ve Otizm Spektrum Tarama Ölçeğini doldurmuştur. Hasta grubundaki katılımcılara yaş grubuna göre CPT-2 veya CPT-3 randevuları verilmiştir. CPT randevusu günü tok karnına, ideal bir gün akışında gelen katılımcılara alanında uzman psikologlar tarafından CPT-2 veya CPT-3 uygulanmıştır Kontrol grubundaki katılımcıların ebeveynleri ÇDKL 4-18 formunu doldurmuşlardır. Çalışmaya katılan tüm bireylerden 8 saat açlık sonrası sabah 08:30-10:00 saatleri arasında 5 ml venöz kan örnekleri sarı kapaklı jelli biyokimya tüplerine alınıp santrifüj edilerek serum örneği elde edilmiştir.

3.5. BİYOKİMYASAL ANALİZLER

Kan Örneklerinin Toplanması

Alınan kan örnekleri Nüve NF400 R marka soğutmalı santrifüj cihazında 4 °C'de, dakikada 4000 devir hızda, 5 dakika süre ile santrifüj edilerek serum örneği elde edilmiştir. Elde edilen serum örnekleri eppendorf tüplere pipet kullanılarak transfer edilmiştir.

Klaudin-5, okludin, zonulin ve trisellülin düzeylerinin çalışılacağı güne kadar serum örnekleri eppendorf tüplerde -80 °C’de Nüve NF290 marka buzdolabında muhafaza edilmiştir.

Laboratuvar analizleri

Katılımcıların serum örneklerinde claudin-5, tricellulin, zonulin ve occludin düzeyleri Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya araştırma laboratuvarında Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemi ile ölçüldü.

Serum Tricellulin Düzeyinin Ölçümü

Serum tricellulin düzeyinin ölçümü için MyBioSource Human Tricellulin ELISA (MyBioSource Inc., San Diego, California, USA) kiti kullanıldı. İnsan tricellulin düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, USA) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, California, USA) sistemi kullanılarak absorbans-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre tricellulin sonuçları “ng/ml” olarak hesaplandı.

Serum Claudin-5 Düzeyinin Ölçümü

Serum claudin-5 düzeyinin ölçümü için Elabscience Human Claudin-5 ELISA (Elabscience Biotechnology Co., Wuhan, China) kiti kullanıldı. İnsan claudin-5 düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, USA) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, California, USA) sistemi kullanılarak absorbans-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre claudin-5 sonuçları “ng/ml” olarak hesaplandı.

Serum Occludin Düzeyinin Ölçümü

Serum occludin düzeyinin ölçümü için Elabscience Human Occludin ELISA (Elabscience Biotechnology Co., Wuhan, China) kiti kullanıldı. İnsan occludin düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, USA) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, California, USA) sistemi kullanılarak absorbans-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre occludin sonuçları “ng/ml” olarak hesaplandı.

Serum Zonulin Düzeyinin Ölçümü

Serum zonulin düzeyinin ölçümü için Elabscience Human Zonulin ELISA (Elabscience Biotechnology Co., Wuhan, China) kiti kullanıldı. İnsan zonulin düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, USA) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, California, USA) sistemi kullanılarak absorbans-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre zonulin sonuçları “ng/ml” olarak hesaplandı.

3.6. ETİK

Araştırma uygulanmasına başlanmadan önce Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 19.06.2020 tarih ve 2020-2598 sayılı karar ile onay alınmıştır. Araştırmaya dahil edilen katılımcılara ve ebeveynlerine araştırma ile ilgili ayrıntılı bilgilendirme yapılmış ve yazılı onam formları alınmıştır. Çalışmada kullanılan klaudin-5, trisellülin, zonuline ve okludin ELISA kitleri için maddi destek Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 201518024 numaralı proje kapsamında sağlanmıştır.

3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences 25. Versiyonu (SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Tüm değişkenlerin normallik dağılımı Kolmogorov-Smirnov normallik testi kullanılarak kontrol edildi. Hasta ve

kontrollerin yaşları, biyokimyasal parametreleri ve öz bildirim ölçekleri dağılım özelliklerine göre Mann-Whitney U veya Student t testleri kullanılarak karşılaştırıldı. Ek olarak, çoklu test etkisiyle ilgili tip II hata riskine erişmek ve olası karıştırıcı faktörleri kontrol etmek için çok değişkenli bir kovaryans analizi (MANCOVA) yapılmıştır. Araştırılan biyokimyasal parametrelerin düzeylerini etkileyebileceği düşünülen potansiyel karıştırıcı faktörlerin (örneğin yaş, cinsiyet ve otistik özellikler) etkisi kontrol ederek klauudin-5, trisellülin, zonulin ve okludinin ana etkisini test ettik. MANCOVA testinin hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark oluşturduğunu belirledikten sonra, sonuç değişkenleri üzerinde ayrı ayrı tek yönlü kovaryans analizi (ANCOVA) yapılmıştır. MANCOVA ve ANCOVA testlerinden önce normal olmayan dağılımlar gösteren değişkenler logaritmik olarak dönüştürülmüştür. Karşılaştırma analizlerinden sonra, klauudin-5, okludin, zonulin ve trisellülin ve klinik değişkenler arasındaki ilişkileri test etmek için bir dizi korelasyon gerçekleştirdik. Korelasyonlar için Pearson, Spearman veya kısmi korelasyon analizleri kullanıldı. Tüm analizler için $p < 0.05$ (iki uçlu) anlamlı kabul edildi. Bu analizlerin ardından DEHB tanılı olgularda araştırılan biyokimyasal parametreleri yordayan Conner's ölçek puanları ve CPT puanlarını belirlemek için lineer regresyon analizi yapılmıştır. Her bir biyokimyasal parametre için Conner's total ve alt ölçek puanları, CPT skorları, biyokimyasal parametrelerin düzeyini etkileyebileceği düşünülen yaş, cinsiyet ve OSB tarama ölçeği toplam puanı hiyerarşik regresyon modeli kullanılarak kontrol edilmiştir. Hiyerarşik regresyon modelinde ilk basamakta yaş ve cinsiyet, ikinci basamakta OSB tarama ölçeği toplam puanı, üçüncü basamakta da Conner's toplam puanı, alt ölçek puanları ve CPT skorları test edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya hasta grubunu oluşturmak üzere 57 DEHB tanısı olan olgu (41 erkek, 16 kız) ve kontrol grubunu oluşturmak üzere 60 sağlıklı katılımcı (43 erkek, 17 kız) dahil edilmiştir. DEHB grubu ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırası ile $p = 0,734$ $t = 0,341$; $x^2 = 0,001$, $p = 0,975$). DEHB grubunda yer alan katılımcıların ortalama yaşı ay cinsinden 110 ± 21 iken kontrol grubunda yer alan katılımcıların ortalama yaşı 109 ± 21 olarak saptanmıştır. Tablo-1 de katılımcıların demografik özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 1. DEHB ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

Değişkenler	DEHB (n=57)		Kontrol (n=60)		İstatistiksel Analiz	
	n	%	n	%	χ^2	p
Cinsiyet	41/16	72/28	43/17	71,7/28,3	0,001	0,975
Erkek/Kız						
	Ort	SS	Ort	SS	t	p
Yaş (Ay/Yıl)	110,89/9,24	21,97/1,83	109,52/9,12	21,70/1,80	0,341	0,734

n = Olgu Sayısı, % = Olgu Yüzdesi, Ort: Ortalama, SS = Standart Sapma

Kontrol edilen biyokimyasal parametlerden normal dağılım göstermeyen serum klaudin-5, okludin ve zonulin düzeyleri Mann Whitney-U testi ile karşılaştırılmıştır. Yapılan analizlerde DEHB grubunda kontrol grubuna göre serum klaudin-5 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük ($z = -3,702$, $p < 0,001$) saptanırken, serum okludin ve zonulin düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $z = -0,136$, $p = 0,892$; $z = -0,076$, $p = 0,939$). Serum düzeyi normal dağılım gösteren trisellülin Student-t testi ile karşılaştırıldığında DEHB grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($F = 6,227$, $t = -2,552$, $p = 0,012$).

Çoklu test etkisiyle ilgili tip II hata riskini tespit etmek ve olası karıştırıcı faktörleri kontrol etmek için çok değişkenli bir kovaryans analizi (MANCOVA) yapılmıştır. MANCOVA ve ANCOVA analizinden önce normal dağılım göstermeyen değişkenler (ör., serum klaudin-5, okludin ve zonulin düzeyleri) logaritmik olarak dönüştürülmüştür. Çoklu analize uygunluğu değerlendirmek için yapılan MANCOVA analizinde $F = 4,059$, $p = 0,004$ ve $\eta_p^2 = 0,129$ olarak saptandı, bu sonuçlar ile çoklu analiz için uygun olarak değerlendirildi ve sonuç değişkenleri üzerinde ayrı ayrı tek yönlü kovaryans analizi (ANCOVA) yapıldı. DEHB grubunda trisellülin ($F = 6,650$, $p = 0,011$, $\eta_p^2 = 0,56$) ve klaudin-5 ($F = 10,196$, $p = 0,002$, $\eta_p^2 = 0,083$) düzeyinde saptadığımız anlamlı düşüklük ANCOVA analizi ile yaş ve cinsiyet kontrol edildikten sonra da devam etti. Yaş ve cinsiyet kontrol edildikten sonra da okludin ve zonulin için istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($F = 0,264$, $p = 0,608$, $\eta_p^2 = 0,002$; $F = 0,008$, $p = 0,930$, $\eta_p^2 < 0,001$). DEHB grubu ve kontrol grubunda yer alan katılımcıların serum klaudin-5, okludin, zonulin ve trisellülin düzeyleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. DEHB ve Kontrol Grubunun Serum Klaudin-5, Okludin, Zonulin ve Trisellülin Düzeyleri

	DEHB (n=57)	Kontrol (n=60)	İstatistiksel Analiz				
	Ort ± SS	Ort ± SS	z/t	p	F	p	η_p^2
Klaudin-5 *(ng/mL)	2,14 ± 0,71	2,47 ± 0,71	-3,702	P< 0,001 ^a	10,196	0,002	0,083
Okludin *(ng/mL)	3,75 ± 7,17	2,99 ± 2,75	-0,136	p= 0,892 ^a	0,264	0,608	0,002
Zonulin *(ng/mL)	4,82 ± 5,89	5,06 ± 5,53	-0,076	p= 0,939 ^a	0,008	0,930	< 0,001
Trisellülin (ng/mL)	3,04 ± 0,56	3,34 ± 0,71	-2,552	p= 0,012 ^b	6,650	0,011	0,56

n= olgu sayısı, Ort= Ortalama, SS= Standart Sapma, a= Mann Whitney-U testi, b= Student-t testi
c= ANCOVA analizinde kovaryant olarak yaş ve cinsiyet kullanılmıştır

*Serum klaudin-5, okludin ve zonulin düzeyleri ANCOVA analizi öncesi log-tranforme edilmiştir

Hasta grubunun klaudin-5, okludin, zonulin ve trisellülin düzeylerinin Conner's ebeveyn toplam puan ve alt ölçek puanları ve Conner's Sürekli Performans Testi toplam puan ve alt ölçek puanları arasında korelasyon olup olmadığını değerlendirmek için dağılım özelliklerine göre Spearman veya Pearson korelasyon analizi uygulanmıştır. Spearman korelasyon analizinde zonulin ile Conner's toplam puanı (p= 0,11, r= -0,336) ve Conner's alt ölçeklerinden bilişsel problem/dikkatsizlik (p= 0,22, r= -0,33), hiperaktivite (p= 0,37, r= -0,278) ve DEHB indeksi (p= 0,021, r= -0,306) puanları arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Zonulin ile CPT-omissions (p= 0,005, r= 0,389) arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Kontrol edilen diğer değişkenler arasında ise istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon tespit edilmemiştir. Korelasyon sonuçları Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. DEHB Tanılı Olguların Serum Klaudin-5, Okludin, Zonulin ve Trisellülin Düzeylerinin Conner's Ebeveyn Ölçeği Toplam Puan ve Alt Ölçekleriyle İlişkisi

Değişkenler	Klaudin-5		Okludin		Zonulin		Trisellülin	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Conner's Ebeveyn								
Karşı Gelme	0,10	0,940	-0,095	0,480	-0,099	0,462	0,009	0,946
Bilişsel Problem/Dikkatsizlik	-0,103	0,446	-0,79	0,558	-0,303*	0,022	0,062	0,645
Hiperaktivite	-0,95	0,482	0,036	0,791	-0,278*	0,037	0,005	0,973
DEHB İndeksi	-0,078	0,564	-0,033	0,807	-0,306*	0,021	0,137	0,309
Toplam Puan	-0,57	0,676	-0,053	0,696	-0,336*	0,011	0,069	0,611
CPT								
CPT-Dikkatsizlik	-0,066	0,644	-0,060	0,677	0,185	0,194	0,089	0,533
CPT-Dürtüsellik	-0,181	0,203	-0,094	0,511	-0,263	0,063	-0,045	0,756
CPT-Sürekli Dikkat	0,006	0,968	0,140	0,328	0,168	0,238	0,258	0,067
CPT-Uyanıklık	0,081	0,572	0,121	0,399	-0,021	0,883	0,066	0,644
CPT-Omissions	-0,068	0,634	0,124	0,386	0,389**	0,005	0,248	0,079
CPT-Commissions	-0,043	0,765	-0,156	0,275	0,007	0,962	-0,237	0,094
CPT-HRT	0,066	0,645	0,053	0,712	-0,091	0,526	0,149	0,298

CPT: Conner's Sürekli Performans Testi, HRT: Vuruş Tepki Süresi, *p<0,05, ** p<0,01

Hasta grubunda biyokimyasal parametreleri yordayan Conner's ölçeği total ve alt ölçek puanları ve CPT alt ölçek puanlarını belirlemek için lineer regresyon analizi yapılmıştır. Her bir biyokimyasal parametre için Conner's total ve alt ölçek puanları, biyokimyasal parametrelerin düzeyini etkileyebileceği düşünülen yaş, cinsiyet ve OSB tarama ölçeği toplam puanı hiyerarşik regresyon modeli kullanılarak kontrol edilmiştir. Hiyerarşik regresyon modelinde ilk basamakta yaş ve cinsiyet, ikinci basamakta OSB tarama ölçeği toplam puanı, üçüncü basamakta da Conner's toplam puanı ve alt ölçek puanları test edilmiştir.

Yapılan analizler sonucunda serum zonulin düzeyini Conner's toplam puanın (p=0,032 , t=-2,210), DEHB indeksi (p=0,006 , t=-2,859) ve bilişsel problem/dikkatsizlik (p=0,003 , t=-3,124) alt ölçek puanlarının negatif olarak yordadığı saptanmıştır. CPT alt ölçeklerinden ise omissions puanının (p=0,019 t=2,428) serum zonulin düzeyini pozitif olarak yordadığı diğer alt ölçeklerin ise serum zonulin düzeyini yordamadığı görülmüştür. Serum okludin düzeyini ise CPT HRT (p=0,097 , t=-1,694) ve uyanıklık (p=0,055 , t=1,971) alt ölçeklerinin anlamlılığa yakın düzeyde yordadığı tespit edilmiştir. Diğer biyokimyasal parametrelerin kontrol edilen değişkenler tarafından yordanmadığı tespit

edilmiştir. Serum zonulin düzeyini yordayan Conner's ölçek puanlarının hiyerarşik regresyon analizi Tablo 4'te verilmiştir. Serum zonulin düzeyini yordayan CPT puanlarının hiyerarşik regresyon analizi Tablo 5'te, serum okludin düzeyini yordayan CPT puanlarının hiyerarşik regresyon analizi Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 4. Serum zonulin düzeyini yordayan Conner's toplam ve alt ölçek puanlarının hiyerarşik regresyon analizi

Model		B	SS	Beta	t	p
1	Constant	-0,572	4,348		-0,132	0,896
	Cinsiyet	-0,214	1,744	-0,016	-0,123	0,903
	Yaş	0,050	0,036	0,187	1,391	0,170
2	Constant	1,350	4,585		0,294	0,770
	Cinsiyet	-0,421	1,742	-0,032	-0,242	0,810
	Yaş	0,045	0,036	0,169	1,258	0,214
	OSB Tarama Ölçeği	-0,100	0,079	-0,169	-1,263	0,212
	Toplam Puan					
3	Constant	6,012	4,502		1,335	0,188
	Cinsiyet	0,364	1,633	0,028	0,223	0,825
	Yaş	0,052	0,033	0,196	1,571	0,122
	OSB Tarama Ölçeği	-0,041	0,076	-0,069	-0,539	0,592
	Toplam Puan					
	<u>Conner's Bilişsel Problem Dikkatsizlik</u>	-0,566	0,181	-0,401	-3,124	0,003
3	Constant	5,284	4,517		1,170	0,247
	Cinsiyet	0,071	1,644	0,005	0,043	0,966
	Yaş	0,068	0,035	0,253	1,958	0,056
	OSB Tarama Ölçeği	-0,011	0,080	-0,018	-0,134	0,894
	Toplam Puan					
	<u>Conner's DEHB İndeksi</u>	-0,347	0,121	-0,393	-2,859	0,006
3	Constant	4,335	4,627		0,937	0,353
	Cinsiyet	0,394	1,722	0,030	0,229	0,820
	Yaş	0,060	0,035	0,222	1,686	0,098
	OSB Tarama Ölçeği	-0,001	0,088	-0,002	-0,015	0,988
	Toplam Puan					
	<u>Conner's Toplam Puan</u>	-0,135	0,061	-0,333	-2,210	0,032

SS: Standart Sapma

Tablo 5. Serum zonulin düzeyini yordayan CPT puanlarının hiyerarşik regresyon analizi

Model		B	SS	Beta	t	p
1	Constant	-2,382	4,745		-0,502	0,618
	Cinsiyet	0,331	1,890	0,025	0,175	0,862
	Yaş	0,066	0,040	0,235	1,662	0,103
2	Constant	-0,170	5,058		-0,034	0,973
	Cinsiyet	0,229	1,883	0,017	0,122	0,904
	Yaş	0,058	0,040	0,207	1,455	0,152
	OSB Tarama Ölçeği	-0,105	0,086	-0,173	-1,219	0,229
	Toplam Puan					
3	Constant	-8,557	5,925		-1,444	0,155
	Cinsiyet	-0,064	1,796	-0,005	-0,036	0,972
	Yaş	0,060	0,038	0,214	1,578	0,121
	OSB Tarama Ölçeği	-0,076	0,083	-0,125	-0,916	0,365
	Toplam Puan					
	<u>CPT Omissions</u>	0,126	0,052	0,327	2,428	0,019

CPT: Conner's Sürekli Performans Testi

Tablo 6. Serum okludin düzeyini yordayan CPT puanlarının hiyerarşik regresyon analizi

Model		B	SS	Beta	t	p
1	Constant	2,292	5,957		0,385	0,702
	Cinsiyet	2,146	2,373	0,130	0,904	0,370
	Yaş	0,000	0,050	0,001	-0,006	0,995
2	Constant	4,686	6,375		0,735	0,466
	Cinsiyet	2,035	2,373	0,124	0,858	0,395
	Yaş	-0,009	0,050	-0,025	-0,173	0,863
	OSB Tarama Ölçeği	-0,114	0,109	-0,152	-1,047	0,301
	Toplam Puan					
3	Constant	5,387	6,198		0,869	0,389
	Cinsiyet	3,310	2,392	0,201	1,384	0,173
	Yaş	-0,030	0,050	-0,088	-0,604	0,549
	OSB Tarama Ölçeği	-0,170	0,109	-0,226	-1,552	0,128
	Toplam Puan					
	<u>CPT Uyanıklık</u>	4,070	2,064	0,300	1,971	0,055
3	Constant	17,821	9,962		1,789	0,080
	Cinsiyet	2,260	2,331	0,137	0,970	0,337
	Yaş	-0,013	0,049	-0,036	-0,254	0,801
	OSB Tarama Ölçeği	-0,084	0,108	-0,112	-0,778	0,441
	Toplam Puan					
	<u>CPT HRT</u>	-0,232	0,137	-0,242	-1,694	0,097

CPT: Conner's Sürekli Performans Testi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada 6-12 yaş arası 57 DEHB tanılı çocuğun ve herhangi bir psikiyatrik tanısı olmayan 60 sağlıklı çocuğun serum klaudin-5, trisellülin, zonulin ve okludin düzeyleri açısından karşılaştırılarak aralarında farklılık olup olmadığının araştırılması ve DEHB tanısı olan çocuklarda araştırılan biyokimyasal parametrelerin DEHB belirti şiddeti ile korelasyon gösterip göstermediğinin araştırılması amaçlanmıştır. DEHB tanısı olan çocuk ve ergenlerde kontrol grubu ile kıyaslandığında serum klaudin-5 ve trisellülin düzeyleri DEHB grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanırken serum zonulin ve okludin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark

saptanmamıştır. Bilgimiz dahilinde araştırmamız DEHB tanılı bireylerde trisellülin ve okludin düzeylerinin araştırıldığı ilk çalışmadır.

Çalışmamızda DEHB grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük serum klaudin-5 düzeyleri saptanmıştır. Yaş, cinsiyet ve OSB skoru gibi karıştırıcı faktörler kontrol edildiğinde de gruplar arası bu anlamlı farklılık devam etmiştir. Literatürde klaudin ailesinin inflamatuvar bağırsak hastalıkları kolorektal, meme, pankreas ve prostat kanserleri ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Bhat ve ark., 2019). Klaudin ailesinin önemli bir üyesi olan klaudin-5 erken intrauterin dönemde endotelial sitoplazmada lokalizedir ve gelişimsel süreçte TJ'lerin oluşumunda görev almak için endotel sınırına doğru göç eder (Anstrom ve ark., 2007). Klaudin-5, KBB'deki endotelial TJ'lerin en önemli bileşenidir ve patojenik moleküllerin beyne geçişini engeller ve klaudin-5 disfonksiyonunda beyin zararlı çevresel faktörlere daha sık maruz kalır (Omidinia ve ark., 2014). Endotelial klaudin-5 kaybının travmatik beyin hasarı, amiotrofik lateral skleroz ve nöbetler ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Doherty ve ark., 2016; Zhong ve ark., 2008). Literatürde klaudin-5 düzeyi ile psikiyatrik bozuklukların ilişkisini araştıran çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Hayvan modelleri ile yapılan bir çalışmada kronik strese maruz bırakılan ratların nukleus akkumbenslerinde azalmış klaudin-5 ekspresyonu saptanmış ve vasküler yapılarda yer alan sıkı bağlantılarda işlev kaybı tespit edilmiştir. Bu işlev kaybının KBB'de geçirgenlik artışına neden olduğu ve bunun sonucunda da ratlarda depresyon benzeri davranışlar geliştiği saptanmıştır (Menard ve ark., 2017). Ratlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise depresyon modeli oluşturulan ratlara elektrokonvulzif şok tedavisi uygulanmış ve tedavinin ardından depresif belirtilerin iyileştiği ve klaudin-5 düzeylerinin yükseldiği belirtilmiştir (Azis ve ark., 2019).

İnsan çalışmalarına baktığımızda yakın zamanda yapılan bir çalışmada depresyon ve şizofreni tanılı hastaların hipokampus gri cevherlerinde azalmış klaudin-5 düzeyleri saptanmıştır (Greene ve ark., 2020). 2020 yılında yapılan bir çalışmada Usta ve ark. şizofreni tanısı olan bireylerde kontrol grubuna kıyasla daha düşük serum klaudin-5 düzeyi saptanmıştır. Bu düşüklüğün klaudin-5 genindeki bozukluğa sekonder gelişebileceği ve beyinde yer alan klaudin-5 düzeyinin kan düzeyi ile korelasyon gösterebileceği bildirilmiştir (Usta ve ark., 2021). Şizofreni tanılı hastalarda yapılan başka bir çalışmada, DEHB'de önemli bir anatomik bölge olan prefrontal kortekste, azalmış klaudin-5 düzeyi, artmış klaudin-5 mRNA düzeyi ve artmış fosfokinaz-A (PKA) aktivitesi saptanmıştır. Bu çalışmada şizofreni tanılı hastaların prefrontal kortekslerinde görülen anormal cAMP ve PKA sinyal aktivitelerinin azalan klaudin-5 düzeyi sonucu artmış KBB geçirgenliği ile

ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Nishiura, Ichikawa-Tomikawa, ve ark., 2017). 2019 yılında yapılan bir çalışmada eksiklik sendromu olan şizofreni hastalarında eksiklik sendromu olmayan şizofreni hastaları ve kontrol grubuna kıyasla klaudin-5 ve e-cadherine karşı artmış IgA yanıtı saptamışlardır. Yazarlar bağırsak bariyerine daha özgü olan e-cadherine ve KBB'ne daha özgü olan klaudin-5'e karşı oluşan artmış IgA yanıtının KBB ve bağırsak bariyerinde yer alan TJ'lerde bozulmaya neden olduğunu bunun da şizofreni oluşumunda etkili olabileceğini belirtmişlerdir (Maes ve ark., 2019).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada bipolar bozukluk tanılı hastalarda kontrol grubuna kıyasla artmış serum klaudin-5 düzeyleri saptanmıştır (Kılıç ve ark., 2020). Işık ve ark. 2020 yılında yayınladığı bir çalışma klaudin-5 düzeylerinin obsesif kompulsif bozukluğu olanlarda kontrol grubuna kıyasla artmış olduğunu saptamışlardır (Işık ve ark., 2020). Literatürü taradığımızda klaudin-5 ve DEHB ilişkisini araştıran yalnızca bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada DEHB tanısı olan bireylerde kontrol grubuna kıyasla artmış serum klaudin-5 düzeyleri saptanmıştır. Yazarlar DEHB grubunda görülen bu artışın KBB'de klaudin kaynaklı bozulmalara karşı oluşan kompensatuar bir mekanizma sonucunda olabileceğini bildirmişlerdir (Aydoğan Avşar ve ark., 2021). Bu çalışmada komorbid durumlar kontrol edilmiş ancak KOKGB, DB, OKB, anksiyete bozuklukları ve MDB gibi zonulin düzeyini etkileyebilecek tanılar hasta grubu oluşturulurken dışlama kriterleri arasında yer almamıştır. Eşlik eden bu tanılar klaudin-5 düzeylerini etkileyerek DEHB ve klaudin-5 arasındaki olası direkt ilişkiyi incelerken güçlük yaratabilir.

Yapılan bu çalışmalarda klaudin-5'in KBB başta olmak üzere bağırsak bariyerinde de devamlılığın sağlanması için önemli rol aldığı ve klaudin-5 düzeyinin azalması ile bu bariyerlerde geçirgenliğin arttığı böylelikle beynin çevresel faktörlere daha duyarlı bir hale geldiği tespit edilmiştir. Bu duyarlılık artışı sonucunda da psikiyatrik bozukluklara yatkınlığın arttığı düşünülmüştür. Günümüze kadar elde edilen bilgiler ışığında, klaudin-5 değişikliklerinin, KBB vasküler geçirgenliğindeki değişiklikleri belirlemede çok önemli olduğu bilinmektedir. KBB'deki vasküler geçirgenlikteki değişikliklerle birlikte, enflamatuar materyaller mikrogial hücre aktivasyonunu tetikleyecek ve oligodendrositlere ve miyelin kılıfına lokalize zararı teşvik edecek, sonuçta miyelinasyon ve nöral devre bütünlüğünü tehlikeye atacaktır (Patel ve Frey, 2015). Bizim çalışmamızda da DEHB grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük serum klaudin-5 düzeyleri saptanmıştır. Bu düşüklüğün KBB'ni yapısını bozarak geçirgenliğin artmış olabileceğini ve bu artışın da DEHB etyopatogenezinde rol alan mekanizmalardan biri olabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızda önceki çalışmadan farklı olarak hasta grubu oluşturulurken katılımcılara

CDŞG-ŞY-T uygulanmıştır ve KOKGB, DB, MDB ve anksiyete bozuklukları gibi komorbid tanıları olan katılımcılar dahil edilmemiştir. Böylelikle klaudin-5'in DEHB ile ilişkisi direkt kontrol edilmiştir. İleride yapılacak çalışmalar da bizim çalışmamızda olduğu gibi yalnızca serum klaudin-5 düzeyi değil klaudin-5'e karşı oluşan antikor yanıtının da tespit edilmesi klaudin düzeylerindeki düşüklüğü ve bozukluğun etyopatogenezindekini rolünü daha geniş bir çerçevede açıklayacaktır.

Trisellülin TAMP ailesinde yer alan marvelD2 olarak da bilinen bir tTJ proteindir (Ikenouchi ve ark., 2005b). Trisellülin sadece tTJ'lerde değil bTJ'lerde de önemli rol oynamaktadır. Trisellülin, tTJ'lerde makromoleküllere karşı bir bariyer oluştururken, bTJ'lerde çözünebilen tüm moleküllere karşı bariyer oluşumunda önemli rol almaktadır. Yapılan bir çalışmada tTJ'lerin intestinal bariyerin oldukça zayıf bir noktası olduğu bildirilmiştir (Susanne M. Krug, 2017). Literatürü taradığımızda trisellülinin ülseratif kolit, chron ve pankreas kanserleri gibi GİS hastalıkları ve otozomal resesif sağırılık ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Riazuddin ve ark., 2006). Yapılan bir çalışmada Chron hastalığında trisellülini düzenleyen angulin-1'in azaldığı ve buna bağlı olarak trisellülin düzeylerinin azaldığı ve sonuç olarak da bağırsak bariyerinin bozulduğu bildirilmiştir (Hu ve ark., 2020). Yakın zamanlı bir başka çalışmada ülseratif koliti olan bireylerde kontrol grubuna kıyasla daha düşük trisellülin düzeyleri saptanmış ve tedavi ile tam remisyon sağlandıktan sonra trisellülin düzeyleri tekrar normal aralığa gelmiştir (Hu ve ark., 2021). Yapılan diğer bir çalışmada da ülseratif koliti olan hastalarda azalmış trisellülin düzeyleri saptanmıştır. Bu çalışmada ülseratif kolitte düzeyinin arttığı bilinen IL-13'ün trisellülin düzeyini baskıldığını ve bu baskılanmanın da tTJ'lerde lokalize edilen parasellüler moleküllerin geçişinin artmasına neden olduğu bildirilmiştir (Krug ve ark., 2018). 2019 yılında yapılan bir çalışmada annelerin 34. gebelik haftasındaki sitokin düzeyleri ve çocukların 8 yıllık takip sürecinde dikkat eksikliği, hareketlilik ve davranış sorunları değerlendirilmiştir. Bu çalışmada daha yüksek gestasyonel IL-13 düzeyleri gösteren annelerin çocuklarında daha sık ve yüksek düzeyde dikkatsizlik, hiperaktivite ve davranış sorunları görüldüğü bildirilmiştir. Bu durumun da yüksek IL-13 seviyelerinin nöroinflamasyonu artırmasına bağlı olduğu bildirilmiştir (Thürmann ve ark., 2019). Bu iki çalışmadan elde edilen, DEHB riskini artıran IL-13'ün ülseratif kolitte de arttığı ve bu artışın da trisellülin düzeylerini baskıladığı bilgilerinden yola çıkarak trisellülin düzeylerinin DEHB'de değişkenlik gösterebileceğini düşündük.

Literatürde trisellülin ve psikiyatrik bozukluklar ile ilişkisini inceleyen yalnızca bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada OSB tanılı bireylerin postmortem incelemesinde trisellülin düzeylerinin OSB tanılı bireylerin korteksinde kontrol grubuna kıyasla artmış trisellülin düzeyleri saptanmıştır. OSB tanılı bireylerin kortekslerindeki trisellülin düzeylerinin artışı bozulmuş KBB'ni kompanse edici bir mekanizma olarak düşünülmüştür. Aynı çalışmada OSB tanılı bireylerden alınan bağırsak biyopsileri sonucunda OSB grubunda bağırsak trisellülin düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Trisellülinde saptanan bu düşüklüğün de mikrobiyaya, bağırsak bariyeri ve geçirgenliği değişikliklerinin görüldüğü düşünülen OSB etyopatagenezinde önemli rol oynayabileceği düşünülmüştür (Fiorentino ve ark., 2016a). Literatürde DEHB ve trisellülin ilişkisini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu ilişkiyi araştıran ilk çalışma ilk olup DEHB grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük serum trisellülin düzeyleri saptanmıştır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalardan elde edile bilgiler doğrultusunda trisellülin bağırsak bariyerinde önemli bir rol oynamaktadır ve yer aldığı tTJ'ler bağırsak bariyerinin zayıf bir noktası olarak görülmektedir. Trisellülin düzeyinin düşmesi sonucu bağırsak bariyerinin yapısını bozacaktır ve geçirgenliği artıracaktır. Çalışmalar artmış intestinal geçirgenliğin ve nöroinflamasyonun beyin işlevini etkileyebileceğini ve daha yüksek psikiyatrik semptomlarla ilişkili olduğunu göstermiştir (Barber ve ark., 2019). Bağırsak mikrobiyatasındaki değişikliklerin nörogelişimsel bozukluklar olan OSB ve DEHB etiyojisine katkıda bulunduğu daha önce yapılan çalışmalarda öne sürülmüştür (Cryan ve Dinan, 2012; Nigg ve ark., 2012). Kan beyin bariyerinin yanı sıra GİS mukozasının artan geçirgenliği, bağırsak mikrobiyotasının MSS'ni etkileyebileceği mekanizmalardan biri olabileceği düşünülmektedir (Cenit ve ark., 2017a). Biz de DEHB tanısı olan hastalarımızda saptadığımız azalmış trisellülin düzeylerinin bağırsak bariyerinin bozulmasına neden olabileceğini ve bunun bağırsak geçirgenliğini artıracığını bu mekanizmaların da DEHB oluşumuna katkıda bulunabileceğini düşünüyoruz.

Zonulin haptoglobin-2 öncülü (prehaptoglobin-2) olarak da bilinen hücreler arası sıkı bağlantıların tek fizyolojik modülatörü olan bir proteindir (Vanuytsel ve ark., 2013). Ayrıca ait olduğu haptoglobin ailesi birer akut faz reaktanı görevi görür ve bazı ruhsal bozukluklarda inflamasyona eşlik eden intestinal geçirgenlik artışında da görev aldıkları bilinmektedir (Asbjornsdottir ve ark., 2020). Zonulin düzensizliklerinin sızdıran bağırsak sendromu, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, çölyak hastalığı ve irritabl bağırsak sendromu

gibi bozukluklarının patofizyolojinde rol oynamaktadır (Alessio Fasano, 2012b; Hollon ve ark., 2015). Bu çalışmalar ışığında zonulinin bağırsak geçirgenliğinin bir biyobelirteci olarak kullanılabileceği düşünülmüştür (Alessio Fasano, 2011).

Literatürde 1960'tan itibaren nörogelişimsel bozukluklar dahil olmak üzere ruhsal bozuklukların GİS geçirgenliğinin artışı ile ilişkisini araştıran çalışmalar yapılmıştır. 1961 yılında Graff ve ark. tarafından çölyak hastalığı ve şizofreni ilişkisi araştırılmıştır (Graff ve Handford, 1961). OSB ile bağırsak geçirgenliği ilişkisinden ilk kez 1971 yılında yayınlanan bir çalışmada bahsedilmiştir (Goodwin ve ark., 1971). Ardından literatürdeki ruhsal bozukluklar ve bağırsak geçirgenliği ilişkisini araştıran çalışmalar artarak devam etmiştir. Ülkemizde 2020 ve 2021 yıllarında yapılan iki çalışmada şizofreni ve bipolar bozukluk tanılı bireylerde kontrol grubuna kıyasla daha yüksek serum zonulin düzeyleri saptanmıştır. Bu çalışmalarda zonulin artışının bağırsak bariyerinin geçirgenliğini artırmasının yanı sıra KBB geçirgenliğini de artırabildiği ve bu durumda bağırsak lümen içeriğinin enterik gangliyonları etkileyerek mukoza tabakasından geçmesi ve ardından sistemik dolaşıma girerek MSS'ni etkileyebileceği ayrıca bağırsak kaynaklı nörotransmitterlerin, inflamatuvar sitokinlerin de geçirgenlik artışı nedeni ile MSS'ni etkileyebileceği belirtilmiştir (Kılıç ve ark., 2020; Usta ve ark., 2021). OSB ve serum zonulin düzeyi ilişkisini araştıran bir çalışmada OSB tanılı bireylerin serum zonulin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada serum zonulin düzeyi ile Otizm Derecelendirme Ölçeği skorları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (Esnafoğlu ve ark., 2017b). 2021 yılında Karagözlü ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada OSB tanılı çocuklarda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek serum zonulin düzeyleri saptanmıştır. Bu çalışmada GİS semptomu ile serum zonulin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (Karagözlü ve ark., 2021). Özyurt ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada hiperaktivite impulsivite baskın alt tip DEHB tanılı çocuklarda diğer alt tiplere göre anlamlı düzeyde yüksek zonulin düzeyleri olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada zonulin düzeyi, regresyon analizinde hiperaktivite belirtileri ve Sosyal Duyarlılık Ölçeği puanları ile bağımsız olarak yordanmıştır ve serum zonulinin, DEHB'deki hiperaktivite semptomları ve sosyal zorluklar için bir biyobelirteç olabileceği sonucuna varılmıştır (Özyurt ve ark., 2018). OSB ve DEHB gibi nörogelişimsel bozuklukların dışında depresyon ve anksiyete bozukluklarında da bağırsak geçirgenliğinin arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur (Stevens ve ark., 2018). Tüm bu çalışmalardan elde edilen bilgiler doğrultusunda zonulinin, proteinazla aktive olan reseptör-2 aracılığıyla epidermal büyüme faktörünün reseptörünü aktive ettiği, bunun da TJ'lerin parçalanmasına

ve geçirgenliğinin artmasına neden olduğu kanaatine varılmıştır (Alessio Fasano, 2011). Sonuç olarak da zonulinin, bağırsak geçirgenliği için invazif olmayan bir biyobelirteç olarak kabul edilebileceği belirtilmiştir (Moreno-Navarrete ve ark., 2012).

Diğer taraftan 2019 yılında yapılan bir çalışmada MDB tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada suisid girişimi olan MDB hastalarında, suisid girişimi olmayan ve sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük serum zonulin seviyeleri saptanmıştır. Suisid girişimi olan hastalarda saptanan düşük zonulin düzeylerini açıklayan net bir mekanizmanın henüz bilinmediği ancak bağırsak epitel hücre kaybının ve disfonksiyonunun zonulin ekspresyonunu negatif olarak etkileyebileceği ve daha düşük zonulin düzeylerinin artmış bağırsak geçirgenliğinin bir göstergesi olabileceği hipotezi öne sürülmüştür (Ohlsson ve ark., 2019). 2021 yılında ülkemizde yapılan DEHB zonulin ilişkisini araştıran güncel bir çalışmada DEHB grubu ve kontrol grubu arasında zonulin düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmada yazarlar gruplar arasında zonulin açısından farklılık olmamasını hasta kontrol gruplarının vücut kitle indekslerinin aynı olmasına ve zonulin artışının DEHB nedeni ile değil artmış vücut kitle indeksi ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada serum zonulin düzeyleri ile proaktif agresyon ölçeği ve kız olgularda Atilla Turgay DEHB Ölçeği öğretmen formu DB alt ölçeği arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (Aydoğan Avşar ve ark., 2021). Bizim çalışmamızda da bir önceki çalışma ile tutarlı olarak gruplar arasında serum zonulin düzeyleri açısından anlamlı bir saptanmadı. Serum zonulin düzeyleri ile Conner's ölçeği ve CPT arasındaki korelasyonlar incelendi ve DEHB grubunda serum zonulin düzeyi ile bilişsel problem/dikkatsizlik, hiperaktivite ve DEHB indeksi alt ölçekleri arasında negatif korelasyon saptanırken CPT'de kaçırılan hedefleri tanımlayan omissions puanı ile serum zonulin düzeyi arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Yapılan analizler sonucunda serum zonulin düzeyini Conner's toplam puanının, DEHB indeksi ve bilişsel problem/dikkatsizlik alt ölçek puanlarının negatif olarak yordadığı saptanmıştır. Daha önce depresyon grubunda yapılan çalışmada belirtildiği gibi daha fazla epitel yıkımının bağırsak geçirgenliğini daha fazla artıracak ve zonulin ekspresyonunu azaltacak olası mekanizma gibi, bizim DEHB grubumuzda da zonulin ve Conner's bilişsel problem/dikkatsizlik, hiperaktivite ve DEHB indeksi alt ölçekleri arasında görülen negatif korelasyon böyle bir mekanizma ile meydana gelmiş olabilir. Çalışmamızda CPT alt ölçeklerinden ise omissions puanının serum zonulin düzeyini pozitif olarak yordadığı diğer alt ölçeklerin ise serum zonulin düzeyini yordamadığı görülmüştür. 2020 yılında yapılan güncel bir çalışmada CPT-3 sonuçlarının klinik olarak faydalı olabileceği ancak düşük duyarlılık

nedeni ile tanı için izole olarak kullanılmaması gerektiği, tanımlanmış CPT-3 puanlarının, performans geçerliliği örneklemesine yönelik çok değişkenli, çok noktalı sürekli bir yaklaşımda bir bileşen olarak faydalı olabileceği belirtilmiştir (Ord ve ark., 2020). Yakın zamanlı bir başka çalışmada Connors'ın tanısız süreçte CPT-2 uygulanmasının, DEHB teşhisine artan bir değer katmadığı, ebeveyn ve öğretmen değerlendirmelerinin tutarsız olduğu durumlarda, Connors CPT-2'nin klinikteki belirsizliği azaltmaya yardımcı bilgiler sağladığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da diğer korelasyonlara ters yönde saptadığımız pozitif CPT-omissions korelasyonunun CPT'nin düşük duyarlılığına bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

Literatürde zonulin düzeyi ve ruhsal bozukluklar arasındaki tutarsız ilişkiye metodolojik açıdan bakıldığında 2018 ve 2019 yıllarında yapılan iki çalışmada piyasada aktif olarak kullanılan zonulin kitlerinin gerçek prehaptoglobin-2 değerlerini saptamadığı bu değerlere ek olarak bazı proteinleri de ölçerek total prehaptoglobin-2 değerine dahil ettiğini dolayısı ile ELISA yöntemi ile zonulin düzeylerinin tam olarak saptanamayacağını bildirmişlerdir. Zonulin düzeyi ölçümündeki bu teknik sorun aşıncaya kadar, serum zonulin düzeyinin intestinal geçirgenliğin bir belirteci olduğu bilgisine dikkatle yaklaşılması gerektiğini belirtmişlerdir (Ajamian ve ark., 2019; Scheffler ve ark., 2018). Zonulin düzeylerini teknik açıdan inceleyen diğer bir çalışmada ise bağırsak bariyer bütünlüğünün değerlendirilmesi için anlık zonulin seviyesinin ölçümü önerilmemiştir. Neden olarak da zonulin seviyelerinin gün içerisinde dalgalanmalar gösterebilmesi öne sürülmüştür ve zonulin IgA ve IgG düzeylerinin çok daha stabil seyrettiği bu yüzden bağırsak bütünlüğüne dair daha doğru bilgi verdiği belirtilmiştir (Vojdani ve ark., 2017). Bizim çalışmamızda da serum zonulin düzeyi ELISA yöntemi kullanılarak araştırılmıştır ve zonulin düzeylerinin gün içerisindeki dalgalanmalardan ve ölçüm yöntemi ile ilgili teknik sorunlardan etkilenmiş olabileceğini düşünüyoruz. Bu nedenle bu alanda ileride yapılacak çalışmalarda ELISA yöntemi ile ölçülen serum zonulin değerlerine ek olarak zonuline karşı oluşan antikor miktarının da kontrol edilmesinin elde edilen değerlerin doğruluğunu artıracakını düşünüyoruz.

Okludin, kludin-5 ile birlikte TJ'lerin temel yapıtaşdır. Kludin-5 KBB'de daha aktif rol alırken okludin hem KBB hem de bağırsak bariyerinde aktif rol almaktadır (Maes ve ark., 2019). Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda bağırsak geçirgenliğinin düzenlenmesinde rol aldığı gösterilmiştir ve azalan düzeyi artan bağırsak geçirgenliği ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Braniste ve ark., 2014). Yakın zamanda yapılan bir

çalışmalarda depresyon modeli oluşturulan farelere krosin-1 verilmesi ile depresif semptomların azaldığı ve okludin düzeylerinin arttığı böylelikle bozulan bağırsak bariyerinin onarıldığı bildirilmiştir (Xiao ve ark., 2020). 2020 yılında yapılan bir başka çalışmada erken yaşam stresi ve kronik stres modeli uygulanan farelerin bağırsaklarında Bacteroidetes ve Proteobacteria ve daha spesifik olarak Clostridium türlerinin arttığı, anksiyete benzeri davranış gösterdikleri ve rifaximin tedavisi sonrasında Clostridium türünün ve bağırsak geçirgenliğinin azaldığı, okludin ekspresyonunun ise arttığı gösterilmiştir (Kuti ve ark., 2020). Valproik asit verilerek otizm modeli oluşturulan ratlara n-3/n-6 poliansatüre yağ asitleri desteği verildikten sonra okludin düzeyinin arttığı ve ratlardaki otsitik davranışların azaldığı saptanmıştır (Wang ve ark., 2020). Yine fareler üzerinde yapılan bir çalışmada yağ açısından zengin gıdaların bağırsak bakteri kolonizasyonunu etkileyerek okludin kodlayan genleri azalttığı ve bağırsak geçirgenliğini artırdığı bildirilmiştir (Cani ve ark., 2008). Literatürde psikiyatrik bozuluklar ile okludin ilişkisini inceleyen çok az insan çalışması bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada eksiklik sendromu olan şizofreni hastalarında hem eksiklik sendromu olmayan hem de sağlıklı kontrollere kıyasla okludine karşı artmış IgM yanıtı tespit edilmiştir. (Maes, 2019). Aynı ekibin yaptığı bir başka çalışmada şizofreni tanısı olan bireylerde kontrol grubuna kıyasla okludine karşı oluşmuş daha yüksek IgA düzeyleri bulunmuştur (Maes ve ark., 2019). Artan bu Ig yanıtları neticesinde okludinlerin zarar gördüğü ve TJ'lerin yapısının bozulduğu böylelikle parasellüler bağırsak geçirgenliğinin arttığı belirtilmiştir. Fiorentino ve ark. yaptığı bir çalışmada OSB tanılı bireylerin korteksinde okludin düzeyleri açısından kontrol grubu ile arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Aynı çalışmada OSB tanılı bireylerin bağırsaklarında okludin ekspresyonunun azaldığı bildirilmiştir. Yazarlar bu bulguları OSB'da bağırsak-beyin aksı hipotezini destekler nitelikte yorumlamışlardır (Fiorentino ve ark., 2016b).

Günümüze kadar DEHB tanılı hastalarda okludin düzeylerini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu yönüyle ilk olma özelliğine sahiptir. Çalışmamızda DEHB grubu ile kontrol grubu arasında serum okludin düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Okludinin psikiyatrik bozukluklar ile olan ilişkisi henüz tam olarak bilinmemektedir. OSB ile okludin ilişkisini inceleyen bir çalışmada okludinin bağırsak bariyeri oluşumunda önemli bir rol aldığı ve düzeyinin azalmasının bağırsak geçirgenliğini artırdığı bunun da OSB oluşumuna katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür. Ancak çalışmamızda bağırsak beyin aksındaki bozuklukların etiyolojisinde rol oynayabileceği düşünülen DEHB'de okludin düzeylerinde bir değişiklik saptanmamıştır. Yapılan bir

çalışmada belirtildiği gibi bağırsak bariyerinin bütünlüğü kaybının değerlendirilmesi için zonulin, okludin ve diğer sıkı bağlantı proteinlerine karşı IgG ve IgA antikorlarının ölçümü önerilmektedir ve sıkı bağlantılarda görev alan proteinlerin direk ölçümü doğru sonucu yansıtmayabilir (Vojdani ve ark., 2017). Bizim çalışmamızda okludin düzeylerinin DEHB ve kontrol grubu arasında farklılık göstermemesi böyle teknik bir durumdan kaynaklanıyor olabileceğini düşünüyoruz. Bu alanda sıkı bağlantı proteinlere karşı oluşan IgG ve IgA düzeylerini ölçerek değerlendiren çalışmalar DEHB'nin bağırsak bariyeri ve sıkı bağlantı proteinleri ile olan ilişkisine ışık tutacaktır.

57 DEHB tanısı olan hasta ve 60 sağlıklı kontrol ile örneklemimizi oluşturduğumuz bu çalışmanın klauudin-5, trisellülin, zonulin ve okludin düzeylerinin DEHB etyopatogeneze ve bozukluğun oluşum mekanizmasını anlamaya katkı sağlamakla birlikte bazı kısıtlılıkları vardır. Öncelikle nispeten orta büyüklükte popülasyonla yaptığımız çalışmamızın, daha büyük örneklemle yapılması bu alana daha fazla katkı sağlayacaktır. Araştırdığımız kan parametrelerinin hastaların yalnızca serum örneklerinde incelenmiş olması hastaların alt gruplara ayrılmamış olması, kesitsel olarak planlanan bir çalışma olması, kan parametrelerini etkileme olasılığı olan vücut kitle indeksinin değerlendirilmemiş olması çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları olmakla birlikte çalışmamızı güçlü kılan yönler de bulunmaktadır. İlk olarak Literatürde DEHB tanılı hastalarda okludin ve trisellülin düzeylerinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Buna ek olarak çalışmamızda serum klauudin-5, trisellülin, zonulin ve okludin düzeyleri ile birlikte klinik belirtilerin yanı sıra bu parametrelerin kan serum düzeyini etkileyeceğini düşündüğümüz otizm semptomları da değerlendirilmiştir. Ayrıca kontrol edilen kan parametrelerinin düzeylerini etkileyebilecek yaş ve cinsiyet gibi klinik değişkenlerde kontrol edilmiştir. Hasta grubumuza KOKGB ve DB gibi komorbid durumları olan DEHB olguları dışlanarak pür DEHB tanısı olan olgular dahil edilmiştir. Böylelikle kontrol ettiğimiz biyokimyasal parametrelerin direkt DEHB ile ilişkisini incelememiz çalışmamızı güçlü kılan bir diğer yönüdür.

6. SONUÇ

Çalışmamızda DEHB tanısı olan olgular ve sağlıklı kontroller serum klaudin-5, trisellülin, zonulin ve okludin düzeyleri açısından karşılaştırılmış ve serum klaudin-5 ve trisellülin düzeyleri DEHB grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Serum zonulin ve okludin düzeyleri ise gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi. Yaş ve cinsiyet kontrol edildikten sonra da düşük serum klaudin ve trisellülin düzeyleri ile DEHB arasındaki ilişkinin devam ettiği görüldü.

Bu sonuçlar klaudin-5 ve trisellülinin DEHB’de bir biyobelirteç olabileceğini, bağırsak bariyerinde ve geçirgenliğindeki bozulmalara işaret edebileceği ve DEHB oluşum mekanizmaları arasında yer alabileceğini düşündürmektedir. Literatüre trisellülin ve okludin açısından veri sağlayan ilk çalışma olup bu alanda yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.



7. KAYNAKLAR

- Achenbach TM, Rescorla LA. *"Manual for the ASEBA Preschool Forms & Profiles"*. English. Burlington, VT: University of Vermont; 2003.
- Ajamian M, Steer D, Rosella G, Gibson PR. "Serum zonulin as a marker of intestinal mucosal barrier function: May not be what it seems". PLOS ONE, 2019;14(1):e0210728.
- Akmatov MK, Ermakova T, Bätzing J. "Psychiatric and Nonpsychiatric Comorbidities Among Children With ADHD: An Exploratory Analysis of Nationwide Claims Data in Germany". Journal of Attention Disorders, 2021;25(6):874–884.
- Akutagava-Martins GC, Salatino-Oliveira A, Kieling CC, Rohde LA, Hutz MH. "Genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: current findings and future directions". Expert Review of Neurotherapeutics, 2013;13(4):435–445.
- Almeida Montes LG, Ricardo-Garcell J, De la Torre LB, Prado Alcántara H, Martínez García RB, Ávila Acosta D, et al. "Cerebellar Gray Matter Density in Females With ADHD Combined Type: A Cross-Sectional Voxel-Based Morphometry Study". Journal of Attention Disorders, 2011;15(5):368–381.
- American Academy of Pediatrics. "ADHD: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents". Pediatrics, 2011;128(5):1007–1022.
- American Psychiatric Association. "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, (2nd ed). Washington DC: APA Press."; 1968.
- American Psychiatric Association. "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, (DSM-III). Washington DC: APA Press." ;1980.
- American Psychiatric Association. "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Revised (DSM-III-R). Washington DC: APA Press."; 1987.

- American Psychiatric Association. "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (DSM-IV). Washington, DC."; 1994.
- American Psychiatric Association. "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision (DSM-IV-TR). Washington, D.C."; 2000.
- American Psychiatric Association. "*American Psychiatric Association, Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*". *American Journal of Psychiatry*; 2013.
- Anstrom JA, Thore CR, Moody DM, Brown WR. "Immunolocalization of tight junction proteins in blood vessels in human germinal matrix and cortex". *Histochemistry and Cell Biology*, 2007;127(2):205–213.
- Aoki Y, Cortese S, Castellanos FX. "Research Review: Diffusion tensor imaging studies of attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analyses and reflections on head motion". *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2018;59(3):193–202.
- Arnsten A. "The Selective Dopamine D4 Receptor Antagonist, PNU-101387G, Prevents Stress-Induced Cognitive Deficits in Monkeys". *Neuropsychopharmacology*, 2000;23(4):405–410.
- Arnsten A, Li BM. "Neurobiology of Executive Functions: Catecholamine Influences on Prefrontal Cortical Functions". *Biological Psychiatry*, 2005;57(11):1377–1384.
- Asbjornsdottir B, Snorraddottir H, Andresdottir E, Fasano A, Lauth B, Gudmundsson LS, et al. "Zonulin-Dependent Intestinal Permeability in Children Diagnosed with Mental Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis". *Nutrients*, 2020;12(7):1982.
- Aydin SU, Kabukcu Basay B, Cetin GO, Gungor Aydin A, Tepeli E. "Altered microRNA 5692b and microRNA let-7d expression levels in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder". *Journal of Psychiatric Research*, 2019;115:158–164.

- Aydoğan Avşar P, Işık Ü, Aktepe E, Kılıç F, Doğuç DK, Büyükbayram Hİ. "Serum zonulin and claudin-5 levels in children with attention-deficit/hyperactivity disorder". *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 2021;25(1):49–55.
- Azis IA, Hashioka S, Tsuchie K, Miyaoka T, Abdullah RA, Limoa E, et al. "Electroconvulsive shock restores the decreased coverage of brain blood vessels by astrocytic endfeet and ameliorates depressive-like behavior.". *Journal of affective disorders*, 2019;257:331–339.
- Bagot RC, Meaney MJ. "Epigenetics and the Biological Basis of Gene × Environment Interactions". *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2010;49(8):752–771.
- Baker L, Cantwell DP. "Attention deficit disorder and speech/language disorders.". *Comprehensive mental health care.*, 1992;2:3–16.
- Banerjee E, Nandagopal K. "Does serotonin deficit mediate susceptibility to ADHD?". *Neurochemistry International*, 2015;82:52–68.
- Banks WA, Erickson MA. "The blood – brain barrier and immune function and dysfunction". *Neurobiology of Disease*, 2010;37(1):26–32.
- Barber GS, Sturgeon C, Fasano A, Cascella NG, Eaton WW, McMahon RP, et al. "Elevated zonulin, a measure of tight-junction permeability, may be implicated in schizophrenia", 2019;211:111–112.
- Barkley RA. "Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD.". *Psychological Bulletin*, 1997;121(1):65–94.
- Barkley RA, Cunningham CE, Gordon M, Faraone SV, Lewandowski L, Murphy KR. "ADHD Symptoms vs. Impairment: Revisited". *The ADHD Report*, 2006;14(2):1–9.
- Barkley RA, Peters H. "The Earliest Reference to ADHD in the Medical Literature?"

- Melchior Adam Weikard's Description in 1775 of "Attention Deficit" (Mangel der Aufmerksamkeit, *Attentio Volubilis*). *Journal of Attention Disorders*, 2012;16(8):623–630.
- Bauer J, Werner A, Kohl W, Kugel H, Shushakova A, Pedersen A, et al. "Hyperactivity and impulsivity in adult attention-deficit/hyperactivity disorder is related to glutamatergic dysfunction in the anterior cingulate cortex". *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2018;19(7):538–546.
- Bercik P, Park AJ, Sinclair D, Khoshdel A, Lu J, Huang X, et al. "The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication". *Neurogastroenterology & Motility*, 2011;23(12):1132–1139.
- Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Jury J, et al. "The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice". *Gastroenterology*, 2011;141(2):599–609.
- Berthoud HR, Blackshaw LA, Brookes SJH, Grundy D. "Neuroanatomy of extrinsic afferents supplying the gastrointestinal tract". *Neurogastroenterology and Motility*, 2004;16(1):28–33.
- Bharwani A, Mian MF, Foster JA, Surette MG, Bienenstock J, Forsythe P. "Structural & functional consequences of chronic psychosocial stress on the microbiome & host". *Psychoneuroendocrinology*, 2016;63:217–227.
- Bhat AA, Uppada S, Achkar IW, Hashem S, Yadav SK, Shanmugakonar M, et al. "Tight Junction Proteins and Signaling Pathways in Cancer and Inflammation: A Functional Crosstalk". *Frontiers in Physiology*, 2019;9.
- Biederman J, Faraone SV, Mick E, Spencer T, Wilens T, Kiely K, et al. "High risk for attention deficit hyperactivity disorder among children of parents with childhood onset of the disorder: A pilot study". *American Journal of Psychiatry*,

1995;152(3):431–435.

Bilgic A, Toker A, Isik U, Kilinc I. "Serum brain-derived neurotrophic factor, glial-derived neurotrophic factor, nerve growth factor, and neurotrophin-3 levels in children with attention-deficit/hyperactivity disorder.". *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2017;26(3):355–363.

Bollmann S, Ghisleni C, Poil SS, Martin E, Ball J, Eich-Höchli D, et al. "Developmental changes in gamma-aminobutyric acid levels in attention-deficit/hyperactivity disorder". *Translational Psychiatry*, 2015;5(6):589–589.

Borre YE, O’Keeffe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. "Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders". *Trends in molecular medicine*, 2014;20(9):509–518.

Boy F, Evans CJ, Edden RAE, Lawrence AD, Singh KD, Husain M, et al. "Dorsolateral Prefrontal γ -Aminobutyric Acid in Men Predicts Individual Differences in Rash Impulsivity". *Biological Psychiatry*, 2011;70(9):866–872.

Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Toth M, et al. "The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice". *Science Translational Medicine*, 2014;6(263):158-263.

Bravo JA, Aliaga E, Gotteland M. 2014. "Alimentary Pharmacology and Therapeutics Review article : intestinal barrier dysfunction and central nervous system disorders – a controversial association", 1187–1201.

Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, et al. "Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve". *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011;108(38):16050–16055.

Breit S, Kupferberg A, Rogler G, Hasler G. "Vagus Nerve as Modulator of the Brain–Gut

- Axis in Psychiatric and Inflammatory Disorders". *Frontiers in Psychiatry*, 2018;9.
- Bruckner TA, Hodgson A, Mahoney CB, Fulton BD, Levine P, Scheffler RM "Health care supply and county-level variation in attention-deficit hyperactivity disorder prescription medications". *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2012;21(4):442–449.
- Bullmore E, Sporns O. "Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems". *Nature Reviews Neuroscience*, 2009;10(3):186–198.
- Çak HT, Çengel Kültür E. "Probiyotikler". İçinde A. Kara & T. Coşkun (Ed.), *Teoriden Kliniğe Probiyotikler 2014*;(369–379). İstanbul: Akademi Uluslararası Yayıncılık.
- Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. "Changes in Gut Microbiota Control Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in High-Fat Diet-Induced Obesity and Diabetes in Mice". *Diabetes*, 2008;57(6):1470–1481.
- Cao P, Wang L, Cheng Q, Sun X, Kang Q, Dai L, et al. "Changes in serum miRNA-let-7 level in children with attention deficit hyperactivity disorder treated by repetitive transcranial magnetic stimulation or atomoxetine: An exploratory trial". *Psychiatry Research*, 2019;274:189–194.
- Castellanos FX, Tannock R. "Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes". *Nature Reviews Neuroscience*, 2002;3(8):617–628.
- Cenit MC, Nuevo IC, Codoñer-Franch P, Dinan TG, Sanz Y. "Gut microbiota and attention deficit hyperactivity disorder: new perspectives for a challenging condition". *European Child and Adolescent Psychiatry*, 2017a.;26(9):1081–1092.
- Cenit MC, Nuevo IC, Codoñer-Franch P, Dinan TG, Sanz Y. "Gut microbiota and attention deficit hyperactivity disorder: new perspectives for a challenging condition". *European Child & Adolescent Psychiatry*, 2017b.;26(9):1081–1092.
- Checa-Ros A, Jeréz-Calero A, Molina-Carballo A, Campoy C, Muñoz-Hoyos A. "Current

- evidence on the role of the gut microbiome in ADHD pathophysiology and therapeutic implications". *Nutrients*. MDPI AG. 2021;13(1):249.
- Chen L, Hu X, Ouyang L, He N, Liao Y, Liu Q, et al. "A systematic review and meta-analysis of tract-based spatial statistics studies regarding attention-deficit/hyperactivity disorder". *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2016;68:838–847.
- Chen Q, Brikell I, Lichtenstein P, Serlachius E, Kuja-Halkola R, Sandin S, Larsson H. "Familial aggregation of attention-deficit/hyperactivity disorder". *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2017;58(3):231–239.
- Chen W, Zhou K, Sham P, Franke B, Kuntsi J, Campbell D, et al. "DSM-IV combined type ADHD shows familial association with sibling trait scores: A sampling strategy for QTL linkage". *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 2008;147B(8):1450–1460.
- Chen YH, Ding L, Lu Z, Lu Q. "The claudin family of proteins in human malignancy: a clinical perspective". *Cancer Management and Research*, 2013;367.
- Citi S, Sabanay H, Jakes R, Geiger B, Kendrick-Jones J. "Cingulin, a new peripheral component of tight junctions". *Nature*, 1988;333(6170):272–276.
- Clarke AR, Barry RJ, Johnstone S. "Resting state EEG power research in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A review update". *Clinical Neurophysiology*, 2020;131(7):1463–1479.
- Clarke AR, Barry RJ, Johnstone SJ, McCarthy R, Selikowitz M. "EEG development in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: From child to adult". *Clinical Neurophysiology*, 2019;130(8):1256–1262.
- Clarke H, Walker S, Dalley J, Robbins T, Roberts A. "Cognitive Inflexibility after Prefrontal Serotonin Depletion Is Behaviorally and Neurochemically Specific".

- Cerebral Cortex, 2006;17(1):18–27.
- Coghill DR, Rhodes SM, Matthews K. "The Neuropsychological Effects of Chronic Methylphenidate on Drug-Naive Boys with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder". *Biological Psychiatry*, 2007;62(9):954–962.
- Coleman M. 1971. "Serotonin concentrations in whole blood of hyperactive children". *The Journal of Pediatrics*, 78(6), 985–990.
- Collins J, Borojevic R, Verdu EF, Huizinga JD, Ratcliffe EM. "Intestinal microbiota influence the early postnatal development of the enteric nervous system". *Neurogastroenterology & Motility*, 2014;26(1):98–107.
- Conners CK. "Conners Continuous Performance Test 3rd edition™ (Conners CPT 3™), Conners Continuous Auditory Test of Attention (Conners CATA™) manual. Canada: Multi-Health Systems Incorporated". 2015.
- Cording J, Berg J, Käding N, Bellmann C, Tscheik C, Westphal JK, et al. "Tight junctions: Claudins regulate the interactions between occludin, tricellulin and marvelD3, which, inversely, modulate claudin oligomerization". *Journal of Cell Science*. 2013;126(2):554-564.
- Corominas-Roso M, Ramos-Quiroga JA, Ribases M, Sanchez-Mora C, Palomar G, Valero S, et al. "Decreased serum levels of brain-derived neurotrophic factor in adults with attention-deficit hyperactivity disorder". *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2013;16(6):1267–1275.
- Cortese S, Castellanos FX, Eickhoff CR, D’Acunto G, Masi G, Fox PT, et al. "Functional Decoding and Meta-analytic Connectivity Modeling in Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder". *Biological Psychiatry*, 2016;80(12):896–904.
- Cortese S, Kelly C, Chabernaud C, Proal E, Di Martino A, Milham MP, Castellanos FX. "Toward Systems Neuroscience of ADHD: A Meta-Analysis of 55 fMRI Studies".

- American Journal of Psychiatry, 2012;169(10):1038–1055.
- Cryan JF, Dinan TG. "Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour". *Nature Reviews Neuroscience*, 2012;13(10):701–712.
- Cummins AG. "Effect of breast milk and weaning on epithelial growth of the small intestine in humans". *Gut*, 2002;51(5):748–754.
- Dam SA, Mostert JC, Szopinska-Tokov JW, Bloemendaal M, Amato M, Arias-Vasquez A. "The Role of the Gut-Brain Axis in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder". *Gastroenterology Clinics of North America*, 2019;48(3):407–431.
- De Kort S, Keszthelyi D, Masclee AAM. "Leaky gut and diabetes mellitus: what is the link?". *Obesity Reviews*, 2011;12(6):449–458.
- De Vadder F, Grasset E, Mannerås Holm L, Karsenty G, Macpherson AJ, Olofsson LE, et al. "Gut microbiota regulates maturation of the adult enteric nervous system via enteric serotonin networks". *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2018;115(25):6458–6463.
- Demet F, Tufan AE, Pekcanlar AA, Demet F, Tufan AE, Pekcanlar AA. "Increased zonulin is associated with hyperactivity and social dysfunctions in children with attention deficit hyperactivity disorder.". *Comprehensive psychiatry*, 2018;87:138–142.
- Demontis D, Walters RK, Martin J, Mattheisen M, Als TD, Agerbo E, et al. "Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder". *Nature Genetics*, 2019;51(1):63–75.
- Deng M, Hu J, Tong R, Guo H, Liu Y. "miR-452-5p regulates the responsiveness of intestinal epithelial cells in inflammatory bowel disease through Mcl-1". *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2021;22(2):813.
- Dinan TG, Cryan JF. "The impact of gut microbiota on brain and behaviour: Implications

- for psychiatry". *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 2015;18(6):552–558.
- Dinan TG, Quigley EMM, Ahmed SMM, Scully P, O'Brien S, O'Mahony L, et al. "Hypothalamic-Pituitary-Gut Axis Dysregulation in Irritable Bowel Syndrome: Plasma Cytokines as a Potential Biomarker?". *Gastroenterology*, 2006;130(2):304–311.
- Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. "Psychobiotics: A novel class of psychotropic". *Biological Psychiatry*, 2013;74(10):720–726.
- Doherty CP, O'Keefe E, Wallace E, Loftus T, Keaney J, Kealy J, et al., M. "Blood-Brain Barrier Dysfunction as a Hallmark Pathology in Chronic Traumatic Encephalopathy". *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 2016;75(7):656–662.
- Dörfel MJ, Huber O. "Modulation of Tight Junction Structure and Function by Kinases and Phosphatases Targeting Occludin". *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2012:1–14.
- Douglas PK, Gutman B, Anderson A, Larios C, Lawrence KE, Narr K, et al. "Hemispheric brain asymmetry differences in youths with attention-deficit/hyperactivity disorder". *NeuroImage: Clinical*, 2018;18:744–752.
- Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. "Microbiology: Diversity of the human intestinal microbial flora". *Science*, 2005;308(5728):1635–1638.
- Edden RAE, Crocetti D, Zhu H, Gilbert DL, Mostofsky SH. "Reduced GABA Concentration in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder". *Archives of General Psychiatry*, 2012;69(7).
- Ehlers S, Gillberg C. "The epidemiology of Asperger syndrome: A total population study.". *Journal of child psychology and psychiatry*, 1993;34(8):1327–1350.

- Ehlers S, Gillberg C, Wing L. "A screening questionnaire for Asperger syndrome and other high-functioning autism spectrum disorders in school age children.". *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 1999;22(9):129–141.
- Ende G, Cackowski S, Van Eijk J, Sack M, Demirakca T, Kleindienst N, et al. "Impulsivity and Aggression in Female BPD and ADHD Patients: Association with ACC Glutamate and GABA Concentrations". *Neuropsychopharmacology*, 2016;41(2):410–418.
- Ercan ES, Kandulu R, Uslu E, Ardic U, Yazici K, Basay B, et al. "Prevalence and diagnostic stability of ADHD and ODD in Turkish children: a 4-year longitudinal study". *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, 2013;7(1):30.
- Ercan ES, Bilaç Ö, Uysal Özaslan T, Rohde LA. "Is the prevalence of ADHD in Turkish elementary school children really high?". *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 2015;50(7):1145–1152.
- Ercan ES, Polanczyk G, Akyol Ardic U, Yuce D, Karacetin G, Tufan AE, et al. "The prevalence of childhood psychopathology in Turkey: a cross-sectional multicenter nationwide study (EPICPAT-T)". *Nordic Journal of Psychiatry*, 2019;73(2):132–140.
- Erşan EE, Doğan O, Doğan S, Sümer H. "The distribution of symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder in school age children in Turkey.". *European child & adolescent psychiatry*, 2004;13(6):354–361.
- Erskine HE, Ferrari AJ, Nelson P, Polanczyk GV, Flaxman AD, Vos T, et al. "Research Review: Epidemiological modelling of attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder for the Global Burden of Disease Study 2010". *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2013;54(12):1263–1274.
- Esnafoğlu E, Cırrik S, Ayyıldız SN, Erdil A, Ertürk EY, Dağlı A, et al. "Increased Serum Zonulin Levels as an Intestinal Permeability". *The Journal of Pediatrics*,

- 2017a;188:240–244.
- Esnafoğlu E, Cırık S, Ayyıldız SN, Erdil A, Ertürk EY, Dağlı A, et al. "Increased Serum Zonulin Levels as an Intestinal Permeability". *The Journal of Pediatrics*, 2017b;188:240–244.
- Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, S. P. "Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. 2005;57(11):1313-23.". *Biol Psychiatry*, 57(11), 1313–1323.
- Faraone, S. V., Biederman, J., Monuteaux, M. C. "Toward guidelines for pedigree selection in genetic studies of attention deficit hyperactivity disorder". *Genetic Epidemiology*, 2000;18(1):1–16.
- Faraone, S. V., Larsson, H. "Genetics of attention deficit hyperactivity disorder". *Molecular Psychiatry*, 2019;24(4):562–575.
- Faraone, S. V., Perlis, R. H., Doyle, A. E., Smoller, J. W., Goralnick, J. J., Holmgren, M. A., Sklar, P. "Molecular Genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder". *Biological Psychiatry*, 2005;57(11):1313–1323.
- Fasano, A., Baudry, B., Pumplin, D. W., Wasserman, S. S., Tall, B. D., Ketley, J. M., Kaper, J. B. "Vibrio cholerae produces a second enterotoxin, which affects intestinal tight junctions.". *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1991;88(12):5242–5246.
- Fasano, A, Fiorentini, C., Donelli, G., Uzzau, S., Kaper, J. B., Margaretten, K., ... Goldblum, S. E. "Zonula occludens toxin modulates tight junctions through protein kinase C-dependent actin reorganization, in vitro.". *Journal of Clinical Investigation*, 1995;96(2):710–720.
- Fasano, Alessio. "Zonulin and Its Regulation of Intestinal Barrier Function: The Biological Door to Inflammation, Autoimmunity, and Cancer", 2011;151–175.

- Fasano, Alessio. "Intestinal Permeability and Its Regulation by Zonulin : Diagnostic and". *YJCGH*, 2012a;10(10):1096–1100.
- Fasano, Alessio. "Leaky Gut and Autoimmune Diseases". *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2012b;42(1):71–78.
- Fasano, Alessio. "Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases". *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2012c;1258(1):25–33.
- Feinberg, A. P. "Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease". *Nature*, 2007;447(7143):433–440.
- Fiorentino, M., Sapone, A., Senger, S., Camhi, S. S., Kadzielski, S. M., Buie, T. M., ... Fasano, A. "Blood – brain barrier and intestinal epithelial barrier alterations in autism spectrum disorders". *Molecular Autism*, 2016a;1–17.
- Fiorentino, M., Sapone, A., Senger, S., Camhi, S. S., Kadzielski, S. M., Buie, T. M., ... Fasano, A. "Blood – brain barrier and intestinal epithelial barrier alterations in autism spectrum disorders". *Molecular Autism*, 2016b;1–17.
- Fliers, E. A., de Hoog, M. L. A., Franke, B., Faraone, S. V., Rommelse, N. N. J., Buitelaar, J. K., et al., "Actual Motor Performance and Self-Perceived Motor Competence in Children With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Compared With Healthy Siblings and Peers". *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 2010;31(1):35–40.
- Franz, A. P., Bolat, G. U., Bolat, H., Matijasevich, A., Santos, I. S., Silveira, R. C et al., "Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Very Preterm/Very Low Birth Weight: A Meta-analysis". *Pediatrics*, 2018;141(1):e20171645.
- Frodl T, Skokauskas N. "Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects". *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2012;125(2):114–126.

- Froehlich TE, Anixt JS, Loe IM, Chirdkiatgumchai V, Kuan L, Gilman RC. "Update on Environmental Risk Factors for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder". *Current Psychiatry Reports*, 2011;13(5):333–344.
- Furlong S, Cohen JR, Hopfinger J, Snyder J, Robertson MM, Sheridan MA. "Resting-state EEG Connectivity in Young Children with ADHD". *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 2020;1–17.
- Furuse M, Fujita K, Hiiragi T, Fujimoto K, Tsukita S. "Claudin-1 and-2: novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occludin.". *The Journal of cell biology*, 1998;141(7):1539–1550.
- Furuse M, Hirase T, Itoh M, Nagafuchi A, Furuse M, Hirase T, et al. "Occludin : A Novel Integral Membrane Protein Localising at Tight Junctions", 1993;123(6):1777–1788.
- Geaghan M, Cairns MJ. 2015. "MicroRNA and Posttranscriptional Dysregulation in Psychiatry". *Biological Psychiatry*, 2015;78(4):231–239.
- Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. "How colonization by microbiota in early life shapes the immune system". *Science*. American Association for the Advancement of Science. 2016.
- Gleason MM, Egger HL, Emslie GJ, Greenhill LL, Kowatch RA, Lieberman AF, et al. "Psychopharmacological Treatment for Very Young Children: Contexts and Guidelines". *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2007;46(12):1532–1572.
- Glover GH. "Overview of Functional Magnetic Resonance Imaging". *Neurosurgery Clinics of North America*, 2011;22(2):133–139.
- Goodwin MS, Goodwin TC, Cowen MA. "Malabsorption and cerebral dysfunction: A multivariate and comparative study of autistic children". *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*, 1971;1(1):48–62.

- Grace AA. "Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression". *Nature Reviews Neuroscience*, 2016;17(8):524–532.
- Graff H, Handford A. "Celiac syndrome in the case histories of five schizophrenics". *The Psychiatric Quarterly*, 1961;35(2):306–313.
- Greene C, Hanley N, Campbell M. "Claudin - 5 : gatekeeper of neurological function". *Fluids and Barriers of the CNS*, 2019;1–15.
- Greene C, Hanley N, Campbell M. "Blood-brain barrier associated tight junction disruption is a hallmark feature of major psychiatric disorders". *Translational Psychiatry*, 2020;10(1):373.
- Greven CU, Bralten J, Mennes M, O'Dwyer L, van Hulzen KJE, et al. "Developmentally Stable Whole-Brain Volume Reductions and Developmentally Sensitive Caudate and Putamen Volume Alterations in Those With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Their Unaffected Siblings". *JAMA Psychiatry*, 2015;72(5):490.
- Guillemot L, Paschoud S, Pulimeno P, Foglia A, Citi S. "The cytoplasmic plaque of tight junctions: A scaffolding and signalling center". *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 2008;1778(3):601–613.
- Gul N, Tiryaki A, Kultur SEC, Topbas M, Ak I. "Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder and comorbid disruptive behavior disorders among school age children in Trabzon.". *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 2010;20(1):50–56.
- Günzel D, Fromm M. "Claudins and Other Tight Junction Proteins". İçinde *Comprehensive Physiology* 2012;1819–1852
- Gurevitz M, Geva R, Varon M, Leitner Y. "Early Markers in Infants and Toddlers for Development of ADHD". *Journal of Attention Disorders*, 2014;18(1):14–22.
- Halperin J M, Marks DJ. "Practitioner Review: Assessment and treatment of preschool

- children with attention-deficit/hyperactivity disorder". *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2019;60(9):930–943.
- Han W, Tellez LA, Perkins MH, Perez IO, Qu T, Ferreira J, et al. "A Neural Circuit for Gut-Induced Reward". *Cell*, 2018;175(3):665-678.e23.
- Harold GT, Leve LD, Barrett D, Elam K, Neiderhiser JM, Natsuaki MN, et al. "Biological and rearing mother influences on child ADHD symptoms: revisiting the developmental interface between nature and nurture". *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2013;54(10):1038–1046.
- Hart H, Radua J, Nakao T, Mataix-Cols D, Rubia K. "Meta-analysis of Functional Magnetic Resonance Imaging Studies of Inhibition and Attention in Attention-deficit/Hyperactivity Disorder". *JAMA Psychiatry*, 2013;70(2):185.
- Haskins J, Gu L, Wittchen ES, Hibbard J, Stevenson BR. "ZO-3, a Novel Member of the MAGUK Protein Family Found at the Tight Junction, Interacts with ZO-1 and Occludin". *Journal of Cell Biology*, 1998;141(1):199–208.
- Hay SI, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, et al. "Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016". *The Lancet*, 2017;390(10100):1260–1344.
- Hectmann L. "Attention deficit hyperactivity disorder. In: *Comprehensive Textbook of Psychiatry. USA: Lippincott Williams & Wilkins*, 2679-2692.". (S. V. (eds). Saddock Bj, Ed.).2005.
- Herguner S, Herguner A. "Psychiatric comorbidity in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder/Dikkat eksikligi hiperaktivite bozuklugu olan cocuk ve ergenlerde eslik eden psikiyatrik bozukluklar.". *Archives of*

- Neuropsychiatry, 2012;49(2):114-119.
- Hollon J, Puppa E, Greenwald B, Goldberg E, Guerrerio A, Fasano A. "Effect of Gliadin on Permeability of Intestinal Biopsy Explants from Celiac Disease Patients and Patients with Non-Celiac Gluten Sensitivity". *Nutrients*, 2015;7(3):1565–1576.
- Homberg JR, Kolk SM, Schubert D. "Editorial perspective of the Research Topic “Deciphering serotonin’s role in neurodevelopment”". *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2013;7.
- Hoogman M, Bralten J, Hibar DP, Mennes M, Zwiers MP, Schweren LSJ. et al. "Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis". *The Lancet Psychiatry*, 2017;4(4):310–319.
- Hu JC, Bojarski C, Branchi F, Fromm M, Krug S. "Leptin Downregulates Angulin-1 in Active Crohn’s Disease via STAT3". *International Journal of Molecular Sciences*, 2020;21(21):7824.
- Hu JC, Weiß F, Bojarski C, Branchi F, Schulzke JD, Fromm M, Krug SM. "Expression of tricellular tight junction proteins and the paracellular macromolecule barrier are recovered in remission of ulcerative colitis". *BMC Gastroenterology*, 2021;21(1):141.
- Huh Y, Choi I, Song M, Kim S, Hong SD, Joung Y. "A Comparison of Comorbidity and Psychological Outcomes in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder". *Psychiatry Investigation*, 2011;8(2):95.
- Hyland NP, Cryan JF. "Microbe-host interactions: Influence of the gut microbiota on the enteric nervous system". *Developmental Biology*, 2016;417(2):182–187.
- Ikenouchi J, Furuse M, Furuse K, Sasaki H, Tsukita S, Tsukita S. "Tricellulin constitutes a novel barrier at tricellular contacts of epithelial cells", 2005a;171(6):939–945.
- Ikenouchi J, Furuse M, Furuse K, Sasaki H, Tsukita S, Tsukita S. "Tricellulin constitutes a

- novel barrier at tricellular contacts of epithelial cells". *Journal of Cell Biology*, 2005b;171(6):939–945.
- Ikenouchi J, Sasaki H, Tsukita S, Furuse M, Tsukita S. 2008. "Loss of Occludin Affects Tricellular Localization of Tricellulin". *Molecular Biology of the Cell*, 2008;19(11):4687–4693.
- İleri Akbaş B, Bilgic A, İbrahim Kılınç. "*Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanılı Çocuk Ve Ergenlerde Periferik Sitokin Düzeyleri*". Necmettin Erbakan University.2019
- Işık Ü, Aydoğan Avşar P, Aktepe E, Doğuç DK, Kılıç F, Büyükbayram Hİ. "Serum zonulin and claudin-5 levels in children with obsessive–compulsive disorder". *Nordic Journal of Psychiatry*, 2020;74(5):346–351.
- Issler O, Chen A. "Determining the role of microRNAs in psychiatric disorders". *Nature Reviews Neuroscience*, 2015;16(4):201–212.
- Itami S, Uno H. "Orbitofrontal cortex dysfunction in attention-deficit hyperactivity disorder revealed by reversal and extinction tasks". *NeuroReport*, 2002;13(18):2453–2457.
- Jaber M, Robinson SW, Missale C, Caron MG. "Dopamine receptors and brain function". *Neuropharmacology*, 1996;35(11):1503–1519.
- Jensen CM, Steinhausen HC. "Comorbid mental disorders in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder in a large nationwide study". *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 2015;7(1):27–38.
- Jesaitis L, Goodenough D. "Molecular characterization and tissue distribution of ZO-2, a tight junction protein homologous to ZO-1 and the *Drosophila* discs-large tumor suppressor protein". *Journal of Cell Biology*, 1994;124(6):949–961.
- Jiang H, Zhou Y, Zhou G, Li Y, Yuan J, Li X, et al. "Gut microbiota profiles in treatment-

- naïve children with attention deficit hyperactivity disorder". *Behavioural Brain Research*, 2018;347:408–413.
- Kamradt JM, Momany AM, Nikolas MA. "A meta-analytic review of the association between cortisol reactivity in response to a stressor and attention-deficit hyperactivity disorder". *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 2018;10(2):99–111.
- Kandemir H, Erdal ME, Selek S, Ay Öİ, Karababa İF, Kandemir SB, et al. "Evaluation of several micro RNA (miRNA) levels in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder". *Neuroscience Letters*, 2014;580:158–162.
- Kaner S, Büyüköztürk Ş, Iseri E. "Conners Anababa Dereceleme Ölçeği-Yenilenmiş Kısa : Türkiye Standardizasyon Çalışması Conners Parent Rating Scale-Revised Short : Turkish Standardization Study", 2012;100–110.
- Karagözlü S, Dalgıç B, İşeri E. "The Relationship of Severity of Autism with Gastrointestinal Symptoms and Serum Zonulin Levels in Autistic Children". *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2021;1-7
- Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao UMA, Flynn C, Williamson D. "Schedule for Mffective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): Initial Reliability and Validity Data". *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 1997;36(7):980–988.
- Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G, Hyland NP. "Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders". *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2015;9.
- Kim JH, Kim JY, Lee J, Jeong GH, Lee E, Lee S, et al. "Environmental risk factors, protective factors, and peripheral biomarkers for ADHD: an umbrella review". *The Lancet Psychiatry*, 2020;7(11):955–970.
- Kita Y, Inoue Y. "The direct/indirect association of ADHD/ODD symptoms with self-

- esteem, self-perception, and depression in early adolescents". *Frontiers in Psychiatry*, 2017.
- Kılıç F, Işık Ü, Demirdaş A, Doğuç DK, Bozkurt M. "Serum zonulin and claudin-5 levels in patients with bipolar disorder". *Journal of Affective Disorders*, 2020;266:37–42.
- Klein M, Onnink M, van Donkelaar M, Wolfers T, Harich B, Shi Y, et al.. "Brain imaging genetics in ADHD and beyond – Mapping pathways from gene to disorder at different levels of complexity". *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2017;80:115–155.
- Knoop KA, Gustafsson JK, McDonald KG, Kulkarni DH, Coughlin PE, McCrate S, et al. "Microbial antigen encounter during a preweaning interval is critical for tolerance to gut bacteria". *Science Immunology*, 2017;2(18).
- König J, Wells J, Cani PD, García-Ródenas CL, MacDonald T, Mercenier A, et al "Human Intestinal Barrier Function in Health and Disease". *Clinical and Translational Gastroenterology*, 2016;7(10):196.
- Köse S, Özbaran B, Yazgan Y, Baytunca MB, Bildik T, Erermiş S, et al. "6-18 yaş aralığındaki çocuklarda Otizm Spektrum Tarama Ölçeği'nin Türkçe uyarlamasının psikometrik özellikleri.". *Turk Psikiyatri Dergisi*, 2017;28(4):1–9.
- Krug SM, Bojarski C, Fromm A, Lee IM, Dames P, Richter JF, et al. "Tricellulin is regulated via interleukin-13-receptor $\alpha 2$, affects macromolecule uptake, and is decreased in ulcerative colitis". *Mucosal Immunology*, 2018;11(2):345–356.
- Krug Susanne M. "Contribution of the tricellular tight junction to paracellular permeability in leaky and tight epithelia". *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2017;1397(1):219–230.
- Krug Susanne M, Amasheh S, Richter JF, Milatz S, Günzel D, Westphal JK, et al."Tricellulin Forms a Barrier to Macromolecules in Tricellular Tight Junctions without Affecting Ion Permeability". *Molecular Biology of the Cell*,

2009;20(16):3713–3724.

Kuti D, Winkler Z, Horváth K, Juhász B, Paholcsek M, Stágel A, et al. "Gastrointestinal (non-systemic) antibiotic rifaximin differentially affects chronic stress-induced changes in colon microbiome and gut permeability without effect on behavior". *Brain, Behavior, and Immunity*, 2020;84:218–228.

Lahey BB, Applegate B, McBurnett K, Biederman J, Greenhill L, Hynd GW, et al. "DSM-IV field trials for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents". *American Journal of Psychiatry*, 1994;151(11):1673–1685.

Langlois MR, Delanghe JR. "Biological and clinical significance of haptoglobin polymorphism in humans.". *Clinical chemistry*, 1996;42(10):1589–1600.

Lara C, Fayyad J, de Graaf R, Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Angermeyer M, et al. "Childhood Predictors of Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Results from the World Health Organization World Mental Health Survey Initiative". *Biological Psychiatry*, 2009;65(1):46–54.

Larsson H, Anckarsater H, Råstam M, Chang Z, Lichtenstein P. "Childhood attention-deficit hyperactivity disorder as an extreme of a continuous trait: a quantitative genetic study of 8,500 twin pairs". *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2012;53(1):73–80.

Lei D, Du M, Wu M, Chen T, Huang X, Du X, et al. "Functional MRI reveals different response inhibition between adults and children with ADHD.". *Neuropsychology*, 2015;29(6):874–881.

Leo D, Sorrentino E, Volpicelli F, Eyman M, Greco D, Viggiano D, et al. "Altered midbrain dopaminergic neurotransmission during development in an animal model of ADHD". *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2003;27(7):661–669.

Leung A. "Attention-deficit hyperactivity disorder. In: ,". İçinde E. Leung AK (Ed.),

- Common problems in ambulatory pediatrics: specific clinical problems* 2011;2:55–56). New York: Nova Science Publishers,.
- Leung AKC, Hon KL. "Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder". *Advances in Pediatrics*, 2016;63(1):255–280.
- Levy F. "Pharmacological and therapeutic directions in ADHD: Specificity in the PFC". *Behavioral and Brain Functions*, 2008;4(1):12.
- Li Z, Chang S, Zhang L, Gao L, Wang J. "Molecular genetic studies of ADHD and its candidate genes: A review". *Psychiatry Research*, 2014a;219(1):10–24.
- Li Z, Chang S, Zhang L, Gao L, Wang J. "Molecular genetic studies of ADHD and its candidate genes: A review". *Psychiatry Research*, 2014b;219(1):10–24.
- Liang S, Wu X, Hu X, Wang T, Jin F. "Recognizing Depression from the Microbiota–Gut–Brain Axis". *International Journal of Molecular Sciences*, 2018;19(6):1592.
- Lin P, Sun J, Yu G, Wu Y, Yang Y, et al. "Global and local brain network reorganization in attention-deficit/hyperactivity disorder". *Brain Imaging and Behavior*, 2014;8(4):558–569.
- Liu T, Huang Z. "In International Conference on Health Information Science". *Evidence-based analysis of neurotransmitter modulation by gut microbiota* (238–249). Springer, Cham. 2019.
- Liu L, Zhu G. "Gut–Brain Axis and Mood Disorder". *Frontiers in Psychiatry*, 9.
- Louis, N. A., Lin, P. W. 2009. "The Intestinal Immune Barrier". *NeoReviews*, 10(4), e180–e190. 2018.
- Luczynski P, Neufeld K, Oriach CS, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. "Growing up in a bubble: Using germ-free animals to assess the influence of the gut microbiota on brain and behavior". *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2016;19(8):1–17.
- Lupien-Meilleur J, Andrich DE, Quinn S, Micaelli-Baret C, St-Amand R, Roy D, et al.

- "Interplay Between Gut Microbiota and Gastrointestinal Peptides: Potential Outcomes on the Regulation of Glucose Control". *Canadian Journal of Diabetes*, 2020;44(4):359–367.
- Lyte M, Li W, Opitz N, Gaykema R, Goehler L. "Induction of anxiety-like behavior in mice during the initial stages of infection with the agent of murine colonic hyperplasia *Citrobacter rodentium*". *Physiology & Behavior*, 2006;89(3):350–357.
- Michael R. "*Achievements and challenges in the biology of environmental effects*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109 (suppl 2): 17149–53."
- Madara JL. "Regulation of The Movement Of Solutes Across Tight Junctions". *Annual Review of Physiology*, 1998;60(1):143–159.
- Madras BK, Miller GM, Fischman AJ. "The Dopamine Transporter and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder". *Biological Psychiatry*, 2005;57(11):1397–1409.
- Maes M. "Upregulation of the Intestinal Paracellular Pathway with Breakdown of Tight and Adherens Junctions in Deficit Schizophrenia", 2019;56(10):7056-7073
- Maes M, Sirivichayakul S, Kanchanatawan B, Vodjani A. "Breakdown of the Paracellular Tight and Adherens Junctions in the Gut and Blood Brain Barrier and Damage to the Vascular Barrier in Patients with Deficit Schizophrenia". *Neurotoxicity Research*, 2019;36(2):306–322.
- Magistris L, Familiari AV, Pascotto A, Sapone AA, Froli A, Iardino P, et al. "Alterations of the Intestinal Barrier in Patients With Autism Spectrum Disorders and in Their First-degree Relatives", 2010;51(4):418–424.
- Magnusson KR, Hauck L, Jeffrey BM, Elias V, Humphrey A, Nath R, et al. "Relationships between diet-related changes in the gut microbiome and cognitive flexibility". *Neuroscience*, 2015;300:128–140.
- Manco M. "Gut microbiota and developmental programming of the brain: from evidence in

- behavioral endophenotypes to novel perspective in obesity.". *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 2012;2:109.
- Maqsood R, Stone TW. "The Gut-Brain Axis , BDNF , NMDA and CNS Disorders". *Neurochemical Research*. 2016;41(11):2819-2835.
- Markov AG, Vishnevskaya ON, Okorokova LS, Fedorova AA, Kruglova NM, Rybalchenko OV, et al. "Cholera toxin perturbs the paracellular barrier in the small intestinal epithelium of rats by affecting claudin-2 and tricellulin". *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 2019;471(9):1183–1189.
- Markovska-Simoska S, Pop-Jordanova N. "Quantitative EEG in Children and Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder". *Clinical EEG and Neuroscience*, 2017;48(1):20–32.
- Martin A, Bloch MH VF. "*Attention deficit hyperactivity disorder*. In: Lewis M, ed. *Child and Adolescent Psychiatry a Comprehensive Textbook*". (L. W. and Wilkins., Ed.) (5th editio). Philadelphia, Pa, USA, 2018
- Mathee K, Cickovski T, Deoraj A, Stollstorff M, Narasimhan G. "The gut microbiome and neuropsychiatric disorders: implications for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)". *Journal of Medical Microbiology*, 2020;69(1):14–24.
- Max JE, Fox PT, Lancaster JL, Kochunov P, Mathews K, Manes FF, et al. "Putamen Lesions and the Development of Attention-Deficit/Hyperactivity Symptomatology". *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2002;41(5):563–571.
- McCarthy H, Skokauskas N, Frodl T. "Identifying a consistent pattern of neural function in attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis". *Psychological Medicine*, 2014;44(4):869–880.
- McClellan JM, Susser E, King MC, Rietschel M, Riley B, Zammit S. "Forum: the interplay

- of genes and environment in psychiatric disorders". *Current Opinion in Psychiatry*, 2008;21(4):322–323.
- Menard C, Pfau ML, Hodes GE, Kana V, Wang VX, Bouchard S, et al. "Social stress induces neurovascular pathology promoting depression.". *Nature neuroscience*, 2017;20(12):1752–1760.
- Miller CJ, Newcorn JH, Halperin JM. "Fading Memories: Retrospective recall inaccuracies in ADHD". *Journal of Attention Disorders*, 2010;14(1):7–14.
- Ming X, Chen N, Ray C, Brewer G, Kornitzer J, Steer RA. "A Gut Feeling". *Child Neurology Open*, 2018;5:2329048X1878679.
- Montgomery RK, Mulberg AE, Grand RJ. "Development of the human gastrointestinal tract: Twenty years of progress". *Gastroenterology*, 1999;116(3):702–731.
- Moreno-Navarrete JM, Sabater M, Ortega F, Ricart W, Fernández-Real JM. "Circulating Zonulin, a Marker of Intestinal Permeability, Is Increased in Association with Obesity-Associated Insulin Resistance". *PLoS ONE*, 2012;7(5):e37160.
- Mukaddes NM. "*Otizm Spektrum Bozuklukları*" (2. baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri. 2017.
- Mukaddes NM, Ercan ES. "*Nörogelişimsel Bozukluklar*". İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri. 2018.
- Mukaddes NM, Zoroğlu S, Kora MAK. "Symptoms and factor analysis results of attention deficit/hyperactivity disorder in Turkish children determined by teacher ratings.". *Nöropsikiyatri Arşivi.*, 1998;35:171–176.
- Mulak A, Bonaz B. "Irritable bowel syndrome: a model of the brain-gut interactions.". *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 2004;10(4):55-62.
- Murias M, Swanson JM, Srinivasan R. "Functional Connectivity of Frontal Cortex in

- Healthy and ADHD Children Reflected in EEG Coherence". *Cerebral Cortex*, 2007;17(8):1788–1799.
- Narr KL, Woods RP, Lin J, Kim J, Phillips OR, Del’Homme M, et al. "Widespread Cortical Thinning Is a Robust Anatomical Marker for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder". *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2009;48(10):1014–1022.
- Neale BM, Lasky-Su J, Anney R, Franke B, Zhou K, Maller JB, et al. "Genome-wide association scan of attention deficit hyperactivity disorder". *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 2008;147B(8):1337–1344.
- Neale BM, Medland SE, Ripke S, Asherson P, Franke B, Lesch KP, et al. "Meta-Analysis of Genome-Wide Association Studies of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder". *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2010;49(9):884–897.
- Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, et al. "Host-gut microbiota metabolic interactions". *Science. American Association for the Advancement of Science*. 2012.
- Nigg JT, Lewis K, Edinger T, Falk M. "Meta-Analysis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder or Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms, Restriction Diet, and Synthetic Food Color Additives". *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2012;51(1):86-97.
- Nishiura K, Ichikawa-tomikawa N, Sugimoto K. "PKA activation and endothelial claudin-5 breakdown in the schizophrenic prefrontal cortex". *Oncotarget*, 2017;8(55):93382–93391.
- O’Leary C, Bourke A, Ansell D. "Comparing the influence of month of birth and gender in two academic years on attention deficit hyperactivity disorder diagnoses (ADHD)

- among children in the health improvement network (thin) UK data". *Value in Health*, 2014;17(3):A209.
- Oades RD. "Dopamine-serotonin interactions in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)". *Prog Brain Res.*, 2008;172:543–565.
- Oades RD, Myint AM, Dauvermann MR, Schimmelmann BG, Schwarz MJ. "Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: an exploration of associations of cytokines and kynurenine metabolites with symptoms and attention". *Behavioral and Brain Functions*, 2010;6(1):32.
- Ohlsson L, Gustafsson A, Lavant E, Suneson K, Brundin L, Westrin Å, et al. "Leaky gut biomarkers in depression and suicidal behavior". *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2019;139(2):185–193.
- Ohtsuki S, Yamaguchi H, Katsukura Y, Asashima T, Terasaki T. "mRNA expression levels of tight junction protein genes in mouse brain capillary endothelial cells highly purified by magnetic cell sorting". *Journal of Neurochemistry*, 2007;104(1):147-154.
- Omidinia E, Mashayekhi Mazar F, Shahamati P, Kianmehr A, Shahbaz Mohammadi H. "Polymorphism of the CLDN5 gene and Schizophrenia in an Iranian Population.". *Iranian journal of public health*, 2014;43(1):79–83. Tarihinde adresinden erişildi <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26060683>
- Onnink AMH, Zwiers MP, Hoogman M, Mostert JC, Kan CC, Buitelaar J, et al. "Brain alterations in adult ADHD: Effects of gender, treatment and comorbid depression". *European Neuropsychopharmacology*, 2014;24(3):397–409.
- Ord AS, Miskey HM, Lad S, Richter B, Nagy K, Shura RD. "Examining embedded validity indicators in Conners continuous performance test-3 (CPT-3)". *The Clinical Neuropsychologist*, 2020;1–16.
- Orgun LT, Arhan E, Aydın K, Rzaeva T, Hırfanoğlu T, Serdaroğlu A. "What has

- changed in the utility of pediatric EEG over the last decade?". Turkish journal of medical sciences, 2018;48(4):786–793.
- Özyurt G, Öztürk Y, Appak YÇ, Arslan FD, Baran M, Karakoyun İ, et al. "Increased zonulin is associated with hyperactivity and social dysfunctions in children with attention deficit hyperactivity disorder". Comprehensive Psychiatry, 2018;87:138–142.
- Palmer ED, Finger S. "An Early Description of ADHD (Inattentive Subtype): Dr Alexander Crichton and “Mental Restlessness” (1798)". Child and Adolescent Mental Health, 2001;6(2):66–73.
- Parashar A, Udayabanu M. "Gut microbiota regulates key modulators of social behavior". European Neuropsychopharmacology, 2016;26(1):78–91.
- Pardridge WM. "Recent advances in blood-brain barrier transport", 1988;25–39.
- Pärty A, Kalliomäki M, Wacklin P, Salminen S, Isolauri E. "A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: a randomized trial". Pediatric Research, 2015;77(6):823–828.
- Patel JP, Frey BN. "Disruption in the Blood-Brain Barrier: The Missing Link between Brain and Body Inflammation in Bipolar Disorder?". Neural Plasticity, 2015;1–12.
- Pekcanlar AA, Ercan ES. "*Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları*".2016.
- Perou R, Bitsko RH, Blumberg SJ, Pastor P, Ghandour RM, Gfroerer JC, et al Centers for Disease Control. "Mental health surveillance among children--United States, 2005-2011.". Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries (Washington, D.C. : 2002), 2013;62(2):1–35.
- Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. "The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Metaregression Analysis". American Journal of Psychiatry, 2007;164(6):942–948.

- Polanczyk G, Rohde LA. "Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan". *Current Opinion in Psychiatry*, 2007;20(4):386–392.
- Polanczyk G, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. "Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents". *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 2015a;56(3):345–365.
- Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. "Annual Research Review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents". *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2015b;56(3):345–365.
- Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA. "ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis". *International Journal of Epidemiology*, 2014;43(2):434–442.
- Presentations C. "Autistic enterocolitis : Fact or fiction ?", 2009;23(2):95–98.
- Prince J. "Catecholamine Dysfunction in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder". *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2008;28(3):39–S45.
- Rajilić-Stojanović M. "Function of the microbiota". *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*. Bailliere Tindall Ltd. 2013.
- Reinhold AK, Rittner HL. "Barrier function in the peripheral and central nervous system — a review". *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 2016.
- Rhodes SM, Coghill DR, Matthews K. "Neuropsychological functioning in stimulant-naïve boys with hyperkinetic disorder". *Psychological Medicine*, 2005;35(8):1109–1120.
- Riazuddin S, Ahmed ZM, Fanning AS, Lagziel A, Kitajiri S, Ramzan K, et al. "Tricellulin Is a Tight-Junction Protein Necessary for Hearing". *The American Journal of Human Genetics*, 2006;79(6):1040–1051.
- Richarte V, Rosales K, Corrales M, Bellina M, Fadeuilhe C, Calvo E, et al. "The gut-brain

- axis in attention deficit hyperactivity disorder: the role of the microbiota". *Revista de neurologia*, 2018;66(1):109–114. Tarihinde adresinden erişildi <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29516462>
- Rogers GB, Keating DJ, Young RL, Wong M, Licinio J, Wesselingh S. "From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways". *Molecular Psychiatry*, 2016;21(6):738–748.
- Romanitan MO, Popescu BO, Winblad B, Bajenaru OA, Bogdanovic N. "Occludin is overexpressed in Alzheimer's disease and vascular dementia". *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2007;11(3):569–579.
- Rommelse NNJ, Altink ME, Fliers EA, Martin NC, Buschgens CJM, Hartman CA, et al. "Comorbid Problems in ADHD: Degree of Association, Shared Endophenotypes, and Formation of Distinct Subtypes. Implications for a Future DSM". *Journal of Abnormal Child Psychology*, 2009;37(6):793–804.
- Rook GAW, Lowry CA. "The hygiene hypothesis and psychiatric disorders". *Trends in Immunology*, 2008;29(4):150–158.
- Rothenberger A. "Wissenschaftsgeschichte der ADHS. Kramer-Pollnow im Spiegel der Zeit, Steinkopff,". Darmstadt. 2005.
- Saitou M, Ando-Akatsuka Y, Itoh M, Furuse M, Inazawa j, Fujimoto K, Tsukita S. "Mammalian occludin in epithelial cells: its expression and subcellular distribution.". *European journal of cell biology*, 1997;73(3):222–231.
- Samea F, Soluki S, Nejati V, Zarei M, Cortese S, Eickhoff SB, et al "Brain alterations in children/adolescents with ADHD revisited: A neuroimaging meta-analysis of 96 structural and functional studies". *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2019;100:1–8.
- Sánchez-Mora C, Ramos-Quiroga JA, Garcia-Martínez I, Fernández-Castillo N, Bosch R,

- Richarte V, et al. "Evaluation of single nucleotide polymorphisms in the miR-183–96–182 cluster in adulthood attention-deficit and hyperactivity disorder (ADHD) and substance use disorders (SUDs)". *European Neuropsychopharmacology*, 2013;23(11):1463–1473.
- Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-halkola R, Larsson H, Hultman CM, Reichenberg A. "The Familial Risk of Autism", 2020;311(17):1770–1777.
- Sandoval-Motta S, Aldana M, Martínez-Romero E, Frank A. "The human microbiome and the missing heritability problem". *Frontiers in Genetics*, 8(JUN).2017.
- Sayal K, Prasad V, Daley D, Ford T, Coghill D. "ADHD in children and young people: prevalence, care pathways, and service provision". *The Lancet Psychiatry*, 2018;5(2):175–186.
- 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 and Adolescent Psychiatry*, 2012;51(10):1003-1019.
- Scheffler L, Crane A, Heyne H, Tönjes A, Schleinitz D, Ihling CH, et al. "Widely Used Commercial ELISA Does Not Detect Precursor of Haptoglobin2, but Recognizes Properdin as a Potential Second Member of the Zonulin Family". *Frontiers in Endocrinology*, 2018;9.
- Šerý O, Paclt I, Drtůlková I, Theiner P, Kopečková M, Zvolský P, et al "A 40-bp VNTR polymorphism in the 3'-untranslated region of DAT1/SLC6A3 is associated with ADHD but not with alcoholism". *Behavioral and Brain Functions*, 2015;11(1):21.
- Shaw P, Stringaris A, Nigg J, Leibenluft E. "Emotion Dysregulation in Attention Deficit Hyperactivity Disorder". *American Journal of Psychiatry*, 2014;171(3):276–293.
- Silk TJ, Beare R, Malpas C, Adamson C, Vilgis V, Vance A, Bellgrove MA. "Cortical morphometry in attention deficit/hyperactivity disorder: Contribution of thickness and

- surface area to volume". *Cortex*, 2016;82:1–10.
- Silveri MM, Sneider JT, Crowley DJ, Covell MJ, Acharya D, Rosso IM, Jensen JE. "Frontal Lobe γ -Aminobutyric Acid Levels During Adolescence: Associations with Impulsivity and Response Inhibition". *Biological Psychiatry*, 2013;74(4):296–304.
- Singhal M, Turturice BA, Manzella CR, Ranjan R, Metwally AA, Theorell J, et al. "Serotonin Transporter Deficiency is Associated with Dysbiosis and Changes in Metabolic Function of the Mouse Intestinal Microbiome". *Scientific Reports*, 2019;9(1):2138.
- Skounti M, Philalithis A, Galanakis E. "Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide". *European Journal of Pediatrics*, 2006;166(2):117–123.
- Sontag TA, Tucha O, Walitza S, Lange KW. "Animal models of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a critical review". *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 2010;2(1):1–20.
- Spencer TJ, Biederman J, Mick E. "Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Diagnosis, Lifespan, Comorbidities, and Neurobiology". *Ambulatory Pediatrics*, 2007;7(1):73–81.
- Spivak B, Vered Y, Yoran-Hegesh R, Averbuch E, Mester R, Graf E, Weizman A. "Circulatory levels of catecholamines, serotonin and lipids in attention deficit hyperactivity disorder". *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1999;99(4):300–304.
- Sprich S, Biederman J, Crawford MH, Mundy E, Faraone SV. "Adoptive and Biological Families of Children and Adolescents With ADHD". *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2000;39(11):1432–1437.
- Srivastav S, Walitza S, Grünblatt E. "Emerging role of miRNA in attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review". *ADHD Attention Deficit and*

- Hyperactivity Disorders, 2018;10(1):49–63.
- Staehelin LA. "Further observations on the fine structure of freeze-cleaved tight junctions.". *Journal of cell science*, 1973;13(3):763–786. Tarihinde adresinden erişildi <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4203962>
- State M. "*Genetics. In: Rutter's child and adolescent psychiatry*". (E. Thapar A, Pine DS, Leckman JF, et al, Ed.) (6th editio). Oxford: John Wiley and Sons Limited.2015.
- Stevens BR, Goel R, Seungbum K, Richards EM, Holbert RC, Pepine CJ, et al. "Increased human intestinal barrier permeability plasma biomarkers zonulin and FABP2 correlated with plasma LPS and altered gut microbiome in anxiety or depression". *Gut*, 2018;67(8):1555.2-1557.
- Stevenson BR, Siliciano JD, Mooseker MS, Goodenough DA. "Identification of ZO-1: a high molecular weight polypeptide associated with the tight junction (zonula occludens) in a variety of epithelia.". *The Journal of Cell Biology*, 1986;103(3):755–766.
- Still GF. "Some Abnormal Psychological Conditions in Children". *Journal of Attention Disorders*, 2006;10(2):126–136.
- Sturgeon C, Fasano A. "Zonulin , a regulator of epithelial and endothelial barrier functions , and its involvement in chronic inflammatory diseases". *Tissue Barriers*, 2016;4(4):1–19.
- Sudo N. "Microbiome, HPA axis and production of endocrine hormones in the gut". *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2014;817:177–194.
- Sudre G, Szekely E, Sharp W, Kasparek S, Shaw P. "Multimodal mapping of the brain's functional connectivity and the adult outcome of attention deficit hyperactivity disorder". *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2017;114(44):11787–11792.

- Sukmajaya AC, Lusida MI, Soetjipto Setiawati Y. "Systematic review of gut microbiota and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)". *Annals of General Psychiatry*, 2021;20(1):12.
- Sürücü Ö. "*Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) anne baba-Öğretmen elkitabı*". Ankara: Bilgi Yayınevi. 2016.
- Suzuki T. "Regulation of the intestinal barrier by nutrients : The role of tight junctions", 2020;91(1):e13357.
- Tamm L, Narad ME, Antonini TN, O'Brien KM, Hawk LW, Epstein JN. "Reaction Time Variability in ADHD: A Review". *Neurotherapeutics*, 2012;9(3):500–508.
- Taylor WD, Hsu E, Krishnan KRR, MacFall JR. "Diffusion tensor imaging: background, potential, and utility in psychiatric research". *Biological Psychiatry*, 2004;55(3):201–207.
- Tengeler AC, Dam SA, Wiesmann M, Naaijen J, van Bodegom M, Belzer C, et al. "Gut microbiota from persons with attention-deficit/hyperactivity disorder affects the brain in mice". *Microbiome*, 2020;8(1):44.
- Thapar A, Cooper M. "Attention deficit hyperactivity disorder". *The Lancet*, 2016;387(10024):1240–1250.
- Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K. "Practitioner review: What have we learnt about the causes of ADHD?". *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 2013;54(1):3–16.
- Thomas R, Sanders S, Doust J, Beller E, Glasziou P. "Prevalence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis". *Pediatrics*, 2015;135(4):994–1001.
- Thorley G. "Hyperkinetic Syndrome of Childhood: Clinical Characteristics". *British Journal of Psychiatry*, 1984;144(1):16–24.

- Thürmann L, Herberth G, Rolle-Kampczyk U, Röder S, Borte M, von Bergen M, et al. "Elevated Gestational IL-13 During Fetal Development Is Associated With Hyperactivity and Inattention in Eight-Year-Old Children". *Frontiers in Immunology*, 2019;10:1658
- Tripathi A, Lammers KM, Goldblum S, Shea-Donohue T, Netzel-Arnett S, Buzza MS, et al. "Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as preheptaglobin-2.". *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2009;106(39):16799–16804.
- Ünal F, Öktem F, Çetin Çuhadaroglu F, Çengel Kültür SE, Akdemir D, Foto Özdemir D, et al. "Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli DSM 5 Kasım 2016 Türkçe Uyarlamasının (ÇDŞG ŞY DSM 5 T) Geçerlik ve Güvenirliği.". *American Journal of Psychiatry*.2013.
- Ünal F, Öktem F, Çuhadaroglu FÇ, Kültür SE, Akdemir D, Özdemir DF, et al. "Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi – Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli – DSM – 5 Kasım 2016 – Türkçe Uyarlamasının (ÇDŞG – ŞY – DSM – 5 – T) Geçerlik ve Güvenirliği", 2019;30(1):42–50.
- Usta A, Kılıç F, Demirdaş A, Işık Ü, Doğuç DK, Bozkurt M. "Serum zonulin and claudin-5 levels in patients with schizophrenia". *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 2021;271(4):767–773.
- Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. "Meta-Analysis of Structural Imaging Findings in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder". *Biological Psychiatry*, 2007;61(12):1361–1369.
- Vallejo-Valdivielso M, de Castro-Manglano P, Díez-Suárez A, Marín-Méndez JJ, Soutullo CA. "Clinical and Neuropsychological Predictors of Methylphenidate Response in Children and Adolescents with ADHD: A Naturalistic Follow-up Study in a Spanish

- Sample". *Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health*, 2019;15(1):160–171.
- van der Kooij MA, Glennon JC. "Animal models concerning the role of dopamine in attention-deficit hyperactivity disorder". *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2007;31(4):597–618.
- van der Meer D, Hartman CA, Richards J, Bralten JB, Franke B, Oosterlaan J, et al. "The serotonin transporter gene polymorphism 5-HTTLPR moderates the effects of stress on attention-deficit/hyperactivity disorder". *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2014;55(12):1363–1371.
- Van Itallie CM, Anderson JM. "Architecture of tight junctions and principles of molecular composition". *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 2014;36:157–165.
- Vanicek T, Kutzelnigg A, Philippe C, Sigurdardottir HL, James GM, Hahn A, et al. "Altered interregional molecular associations of the serotonin transporter in attention deficit/hyperactivity disorder assessed with PET". *Human Brain Mapping*, 2017;38(2):792–802.
- Vanuytsel T, Vermeire S, Cleynen I. "The role of Haptoglobin and its related protein, Zonulin, in inflammatory bowel disease". *Tissue Barriers*, 2013;1(5):e27321.
- Verhasselt V. "Neonatal Tolerance under Breastfeeding Influence: The Presence of Allergen and Transforming Growth Factor- β in Breast Milk Protects the Progeny from Allergic Asthma". *The Journal of Pediatrics*, 2010;156(2):16–20.
- Vojdani A, Vojdani E. *"Food-associated autoimmunities: when food turns your immune system against you. Autoimmunity,"*.2019
- Vojdani A, Vojdani E, Kharrazian D. "Fluctuation of zonulin levels in blood vs stability of antibodies". *World Journal of Gastroenterology*, 2017;23(31):5669.
- Wan L, Ge WR, Zhang S, Sun YL, Wang B, Yang G. "Case-Control Study of the Effects of Gut Microbiota Composition on Neurotransmitter Metabolic Pathways in Children

- With Attention Deficit Hyperactivity Disorder". *Frontiers in Neuroscience*, 2020;14:127
- Wang J, Zheng B, Zhou D, Xing J, Li H, Li J, et al. "Supplementation of Diet With Different n-3/n-6 PUFA Ratios Ameliorates Autistic Behavior, Reduces Serotonin, and Improves Intestinal Barrier Impairments in a Valproic Acid Rat Model of Autism". *Frontiers in Psychiatry*, 2020;11.
- Wang J, Yu YH, Fu ML, Yeh WT, Hsu JL, Yang YH, et al. "Attention deficit–hyperactivity disorder is associated with allergic symptoms and low levels of hemoglobin and serotonin". *Scientific Reports*, 2018;8(1):10229.
- Wang M, Guo J, Zhao YQ, Wang JP. "IL-21 mediates microRNA-423-5p /claudin-5 signal pathway and intestinal barrier function in inflammatory bowel disease". *Aging*, 2020;12(16):16099–16110.
- Wang W, Uzzau S, Goldblum SE, Fasano A. "Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions.". *Journal of cell science*, 2020;113(24):4435–4440.
- Weis M, Weis G. *"Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook"*. (L. M, Ed.) (third ed.). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.2002
- Willcutt EG. "The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review". *Neurotherapeutics*, 2012;9(3):490–499.
- Willis CL, Nolan CC, Reith SN, Lister T, Prior MJW, Guerin CJ, et al. "Focal Astrocyte Loss Is Followed by Microvascular Damage , With Subsequent Repair of the Blood-Brain Barrier in the Apparent Absence of Direct Astrocytic Contact", 2004;337:325–337.
- Wolraich M, Brown L, Brown RT, DuPaul G, Earls M, Feldman HM, et al. "ADHD: Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-

- deficit/ hyperactivity disorder in children and adolescents". *Pediatrics*, 2011;128(5):1007–1022.
- Wolraich ML, Hannah JN, Pinnock TY, Baumgaertel A, Brown J. "Comparison of diagnostic criteria for attention-deficit hyperactivity disorder in a county-wide sample". *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 1996;35(3):319–324.
- Wu LH, Peng M, Yu M, Zhao QL, Li C, Jin YT, et al. "Circulating MicroRNA Let-7d in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder". *NeuroMolecular Medicine*, 2015;17(2):137–146.
- Xiao Q, Shu R, Wu C, Tong Y, Xiong Z, Zhou J, et al. "Crocini-I alleviates the depression-like behaviors probably via modulating “microbiota-gut-brain” axis in mice exposed to chronic restraint stress". *Journal of Affective Disorders*, 2020;276:476–486.
- Yang Y, Estrada EY, Thompson JF, Liu W, Rosenberg GA. "Matrix metalloproteinase-mediated disruption of tight junction proteins in cerebral vessels is reversed by synthetic matrix metalloproteinase inhibitor in focal ischemia in rat", 2007;697–709.
- Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, et al. "Indigenous Bacteria from the Gut Microbiota Regulate Host Serotonin Biosynthesis". *Cell*, 2015;161(2):264–276.
- Yoseph BP, Klingensmith NJ, Liang Z, Breed ER, Burd EM, Mittal R, et al. "Mechanisms of Intestinal Barrier Dysfunction in Sepsis". *Shock*, 2016;46(1):52–59.
- Yurduşen S. *"The Effects of mothers' parental attitudes on their preschool children's internalizing and externalizing behavior problems: the mediator role of mothers' psychological adjustment."*. Ankara: Middle East Technical University, 2004.
- Zhong Z, Deane R, Ali Z, Parisi M, Shapovalov Y, O'Banion MK, et al. "ALS-causing SOD1 mutants generate vascular changes prior to motor neuron degeneration."

Nature neuroscience, 2008;11(4):420–422.

