



T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RUH SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI

AD.

**ERİŞKİN DEHB OLAN BİREYLERDE PERİFERİK İNFLAMATUAR
BİYOBELİRTEÇLER, SERUM B12, FOLAT VE FERRİTİN
DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Canan Bengisu AYGÜN

PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

VAN-2024



T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**RUH SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
AD.**

**ERİŞKİN DEHB OLAN BİREYLERDE PERİFERİK İNFLAMATUAR
BİYOBELİRTEÇLER, SERUM B12, FOLAT VE FERRİTİN
DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Canan Bengisu AYGÜN

PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Faruk Kurhan

VAN-2024

İçindekiler

Tablolar Dizini	iii
Kısaltmalar Dizini	iv
Teşekkür	vii
Özet	viii
Abstract	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	1
2.1. DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU	1
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	1
2.1.2. Tanı ve Tanı Kriterleri	3
2.1.3. Epidemiyoloji	6
2.1.4. Etiyoloji	7
2.1.4.1. Genetik Etkenler	8
2.1.4.2. Nörobiyolojik faktörler	9
2.1.4.3. Çevresel Faktörler	10
2.1.4.4. Stres	11
2.1.5. Nörogörüntüleme Çalışmaları	11
2.1.6.Erişkinlerde Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu	13
2.1.7. Eştanı ve Ayırıcı Tanı	14
2.1.8. DEHB Tedavisi	16
2.1.8.1. Psikostimülanlar	16
2.1.8.2.Atomoksetin	17
2.1.8.3.Alfa 2 agonistler: Klonidin ve Guanfasin	17
2.1.8.4. Bupropion	18
2.1.8.5. DEHB Tedavisinde Psikososyal Yaklaşımlar ve Psikoterapi	18
2.2. DEHB ve İnflamasyon	18
2.2.1. İnflamatuvar Biyobelirteçler Olarak Hematolojik Parametreler	21
2.2.1.1.Nötrofil/ Lenfosit Oranı	21
2.2.1.2. Platelet/ Lenfosit Oranı	22
2.2.1.3. Monosit/ Lenfosit Oranı	22
2.2.1.4. Ortalama Platelet Hacmi (MPV) ve Platelet Dağılım Genişliği (PDW)	22
2.2.1.5. Sistemik İmmün inflamasyon İndeksi (SII)	23

2.2.2. Serum B12 vitamini, Folat ve Ferritin	23
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Örneklem	25
3.1.1.Hasta Seçimi	25
3.1.1.1.Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri.....	25
3.1.2. Laboratuar analizi	26
3.2. Kullanılan Ölçekler.....	27
3.2.1. Sosyodemografik Veri Formu.....	27
3.2.2. Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği (ASRSv1.1).....	27
3.2.3. DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin Klinisyen Versiyonu (SCID-5-CV)	28
3.3. Veri Analizi.....	28
3. BULGULAR.....	29
4.1. Sosyodemografik Özellikler	29
4.2. Laboratuar Bulguları	31
4. TARTIŞMA	33
5. ARAŞTIRMANIN SONUÇLARI.....	42
7. ARAŞTIRMANIN GÜÇLÜ YANLARI.....	44
8. ARAŞTIRMANIN KISITLILIKLARI	45
Kaynaklar	47

Tablolar Dizini

Tablo 1. Sosyodemografik ve Klinik Veriler	29
Tablo 2. E- DEHB Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Tam Kan Sayımı Parametreleri Açısından Karşılaştırılması	31
Tablo 3. E- DEHB grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunun NLO, PLO, MLO, BLO, ELO, SII Ölçümleri Açısından Karşılaştırılması	32
Tablo 4. E- DEHB grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Serum B12, Folat ve Ferritin Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması	33



Kısaltmalar Dizini

ACC: Anterior SingulatKorteks

ADHD: Attention Deficit Hyperactivity Disorder

AMKB: Alkol- Madde Kullanım Bozuklukları

ASRS: Adult ADHD Self Report Scale /Erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği

BB: Bipolar Bozukluk

BDT: Bilişsel Davranışçı Terapi

BKB: Borderline Kişilik Bozukluğu

BLO: Bazofil/ Lenfosit Oranı

CYP: Sitokrom P450

DA: Dopamin

DAT: Dopamin taşıyıcısı

DEB: Dikkat Eksikliği Bozukluğu

DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

DLPFC: Dorsolateral Prefrontal Korteks

DNA: Deoksiriboz nükleik asit

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DTI: Difüzyon Tensör Görüntüleme

E-DEHB: Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

ELO: Eozinofil/ Lenfosit Oranı

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

fMRI: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

GLS: Genetik bağlantı (linkage) çalışmaları

GWAS: Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları

HPA: Hipotalamus-Pituiter-Adrenal Eksen

ICD: International Classification of Diseases

IFC: İnförior Frontal Korteks

IgE: İmmünoglobulin tip E

IL: Interlökin

KOKGB: Karşıt Olma-Karşı Gelme Bozukluğu

MD: Majör Depresyon

MLO: Monosit/ Lenfosit Oranı

MPV: Mean Platelet Volüme (Ortalama Trombosit Hacmi)

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

NA: Noradrenalin

NET: Norepinefrin Taşıyıcısı

NK: Natural Killer (doğal öldürücü) hücreler

NLO: Nötrofil/ Lenfosit Oranı

OF: OrbitofrontalKorteks

PCC: Posterior SingulatKorteks

PDW: Platelet Distribution Width (Trombosit Dağılım Genişliği)

PLO: Platelet (Trombosit) / Lenfosit Oranı

SCID-5: DSM-5' e Göre Yapılandırılmış Klinik Görüşme

SDVF: Sosyodemografik Veri Formu

SII: Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi

SMA: Supleментар Motor Alan

SPSS: Statistical Package for The Social Sciences

Th1: Tip 1 T- yardımcı hücre

Th2: Tip 2 T- yardımcı hücre

TKS: Tam Kan Sayımı

WBC: Lökosit



Teşekkür

Bu çalışmanın tamamlanmasında bana yol gösteren, ayrıca uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle rehberlik eden değerli danışmanım **Doç Dr. Faruk KURHAN'** a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürecim boyunca, hem mesleki hem de kişisel gelişimime katkı sağlayan değerli hocalarım **Prof. Dr. Pınar GÜZEL ÖZDEMİR'** e, **Doç. Dr. Mesut IŞIK'** a, **Dr. Öğr. Üyesi Tuba ÜLKEVAN'** a ve **Dr. Öğr. Üyesi Şüheda TAPAN ÇELİKKALELİ'** ye, uzakta da olsa desteklerini esirgemeyen **Doç. Dr. Umut KIRLI'** ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmanın ortaya çıkmasında emeği geçen ve uzmanlık eğitimin boyunca yanımda olan, destekleriyle benim için bu süreci kolaylaştıran sevgili asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

Son olarak bugünlere gelmemde en büyük emeği olan, sevgilerini ve inançlarını her daim hissettiğim güzel aileme, canım eşime ve kıymetli dostlarıma en derin şükranlarımı sunarım.

Dr Canan Bengisu AYGÜN

Özet

Giriş ve Amaç: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), çocukluk döneminde başlayan, dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik belirtileriyle kendini gösteren nörogelişimsel bir bozukluktur Etiyolojisi tam olarak netleşmemiş olsa da, genetik, çevresel ve nörobiyolojik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, inflamasyonun DEHB ile ilişkili olabileceğini öne sürmektedir. Bu çalışma, erişkin DEHB (E-DEHB) olan bireylerde periferik inflamatuvar biyobelirteçler (Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO), Monosit/Lenfosit Oranı (MLO), Trombosit/Lenfosit Oranı (PLO), Ortalama Trombosit Hacmi (MPV), Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII)) ile serum B12, folat ve ferritin düzeylerinin değerlendirilmesi ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmasını amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: 1 Haziran 2023 ile 31 Ocak 2024 tarihlerinde Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Psikiyatri Ana Bilim Dalı'nda yapılan bu çalışmaya, DSM-5 kriterlerine göre DEHB tanısı almış 35 erişkin DEHB tanılı birey ve 30 sağlıklı erişkin kontrol grubu dahil edilmiştir. Katılımcıların demografik verileri kaydedilmiş, kan örnekleri alınarak tam kan sayımından elde edilen inflamatuvar belirteçler, serum B12, folat ve ferritin düzeyleri incelenmiştir. Gruplar arasındaki farklar istatistiksel analiz ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Erişkin DEHB grubunda WBC, platelet sayısı, nötrofil sayısı ve MCV değerleri açısından sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p<.05$). E-DEHB grubunda WBC, platelet ve nötrofil sayısı daha yüksek, MCV değeri ise daha düşük tespit edilmiştir. Ancak hemoglobin, bazofil, eozinofil, monosit, lenfosit, MPV ve PDW değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>.05$).

Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII) E-DEHB grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<.05$); ancak NLO, PLO, MLO, BLO ve ELO değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>.05$). Serum folat düzeyi, DEHB grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<.05$). Ancak B12 ve ferritin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>.05$).

Sonuç: Bu bulgular, erişkin DEHB hastalarında inflamatuvar biyobelirtelerde ve hematolojik parametrelerde değişiklikler olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle artmış WBC, nötrofil ve trombosit sayıları ile düşük folat düzeyleri, inflamasyon ve beslenme yetersizliklerinin DEHB semptomları ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Hematolojik ve besinsel parametrelerdeki farklılıkların, bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımları ve potansiyel anti-inflamatuvar müdahaleler ile DEHB semptomlarının ynetiminde önemli olabileceği dşnlmektedir.

Anahtar Kelimeler: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, İNFLAMASYON, Biyobelirteçler, Serum B12, Folat, Ferritin.



Abstract

Introduction and Objective: Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder characterized by symptoms of inattention, hyperactivity, and impulsivity that begin in childhood. Although its etiology is not yet fully understood, genetic, environmental, and neurobiological factors are thought to play a role. Recent studies suggest that inflammation may be associated with ADHD. This study aimed to evaluate peripheral inflammatory biomarkers, including Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR), Monocyte/Lymphocyte Ratio (MLR), Platelet/Lymphocyte Ratio (PLR), Mean Platelet Volume (MPV), and Systemic Immune-Inflammation Index (SII), as well as serum B12, folate, and ferritin levels in adults with ADHD (A-ADHD) and compare them with a healthy control group.

Materials and Methods: This study was conducted between June 1, 2023, and January 31, 2024, at Van Yüzüncü Yıl University Dursun Odabaş Medical Center, Department of Psychiatry. It included 35 adults diagnosed with ADHD according to DSM-5 criteria and 30 healthy adult controls. Demographic data were recorded, and blood samples were collected to analyze inflammatory biomarkers obtained from complete blood count (CBC) and serum B12, folate, and ferritin levels. Group differences were statistically analyzed.

Results: In the adult ADHD group, significant differences were observed in WBC, platelet count, neutrophil count, and MCV values compared to the healthy control group ($p < .05$). WBC, platelet, and neutrophil counts were higher, while MCV levels were lower in the ADHD group. However, no significant differences were found in hemoglobin, basophil, eosinophil, monocyte, lymphocyte, MPV, and PDW values between the groups ($p > .05$). The Systemic Immune-Inflammation Index (SII) was significantly higher in the ADHD group ($p < .05$), while no significant differences were observed in NLR, PLR, MLR, BLO, and ELO values ($p > .05$). Serum folate levels were significantly lower in the ADHD group compared to the healthy control group ($p < .05$). However, no significant differences were detected between the groups in terms of serum B12 and ferritin levels ($p > .05$).

Conclusion: These findings suggest alterations in inflammatory biomarkers and hematological parameters in adults with ADHD. Increased WBC, neutrophil, and platelet counts, along with lower folate levels, may indicate a relationship between inflammation, nutritional deficiencies, and ADHD symptomatology. Considering these variations in hematological and nutritional parameters, individualized treatment approaches and potential anti-inflammatory interventions may be important in managing ADHD symptoms.

Keywords: Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Inflammation, Biomarkers, Serum B12, Folate, Ferritin.



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), on iki yaşından önce ortaya çıkan, sosyal veya akademik işlevselliği engelleyen, yaşa uygun olmayan dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik semptomlarıyla tanımlanan nörogelişimsel bir bozukluktur[1].

DEHB çocukluk ve ergenlik döneminin en sık görülen nöropsikiyatrik bozuklukları arasında yer almaktadır[2]. Önceleri sadece çocukluk çağıyla sınırlı bir bozukluk olarak görülen DEHB, günümüzde yetişkinlikte de devam eden kalıcı bir nörogelişimsel bozukluk olarak kabul edilmektedir[3]. Boylamsal takip çalışmaları, DEHB tanısı alan çocukların yaklaşık 2/3' ünün yetişkinliklerinde işlevselliklerini bozan DEHB semptomları yaşadıklarını göstermiştir[4][5].

DEHB etiyolojisi henüz tam aydınlatılamamış birçok faktörün rol oynadığı multifaktöriyel psikiyatrik bir bozukluktur. Etiyolojisini belirlemeye yönelik araştırmalar genetik, nörokimyasal, beyin görüntüleme çalışmaları ve çevresel faktörlere odaklanmıştır[6].

Son yıllarda psikiyatrik hastalıkların patogenezinde sistemik inflamasyon ve immün düzensizliğin rolüne ilişkin kanıtlar artmaktadır[7]. Sistemik incelemeler ve meta-analizler, inflamatuvar süreçlerdeki değişiklikler ile şizofreni, duygudurum bozuklukları, travma sonrası stres bozukluğu gibi nöropsikiyatrik bozukluklar arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir[8].

Yakın zamanda yapılan çalışmalar inflamatuvar mekanizmalar ile DEHB arasında da bir ilişki olduğunu ileri sürmüştür[9]. İnflamatuvar ve bağışıklık sistemi hastalıkları olan annelerin çocuklarında DEHB riskinin arttığı bildirilmektedir[10]. Tirotoksikoz, tip 1 diyabet, otoimmün hepatit, sedef hastalığı ve ankilozan spondilit gibi bağışıklık sistemi ile ilişkili çeşitli bozukluklar DEHB ile ilişkilendirilmiştir[11] .

DEHB ile inflamasyon arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda, DEHB hastalarında bazı sitokinlerin düzeylerinin yükseldiği gösterilmiş ve yüksek sitokin düzeyleri ile DEHB semptomları arasında bir korelasyon bulmuşlardır[12], [13]. Ayrıca sitokinlerin bazal ganglionları düzenleyebilmeleri ve beyinde dopamin sentezinde kritik rol oynayabilmeleri DEHB ile sitokinler arasındaki ilişkiyi desteklemektedir[12], [13], [14].

Periferik sitokin düzeylerini ölçme işleminde kullanılan immünoanalizler gibi yöntemler karmaşık, pahalı ve ulaşılabilirliği zor yöntemlerdir. Buna dayanarak, biyobelirteçlerle ilgili son çalışmalar, kan hücresi sayımı ve kan hücresi oranları gibi temel serumdan elde edilen parametrelere odaklanmıştır[15]. Lökositler, lökosit alt gruplarındaki değişiklikler, inflamatuvar durum sırasında bağışıklık sisteminin tepkisini yansıttığından, inflamasyonda kritik bir rol oynar. Nötrofil/lenfosit oranı (NLO), monosit/lenfosit oranı (MLO), trombosit/lenfosit oranı (PLO) kronik, düşük dereceli inflamasyonun uygun maliyetli ve kolayca elde edilebilen dolaşımdaki klinik belirteçleri olarak araştırılmıştır[16]. Erişkin yaş grubunda yapılan çalışmalarda şizofreni, bipolar ve depresif bozukluklar gibi psikiyatrik bozukluklarda NLO değerinde artış olduğu bildirilmiştir[17]. Trombositler, dolaşımdaki diğer bağışıklık sistemi hücreleri ve vasküler endotel hücreleri ile etkileşime girebilen hücrelerdir. Trombositlerin aktivasyonu ve salgılanan proinflamatuvar sitokinler (trombosit kaynaklı IL-1) psikiyatrik bozukluklarda önemli rol oynamaktadır[18]. Ortalama trombosit hacmi (MPV), dolaşımdaki trombositlerin ortalama boyutunun makine tarafından hesaplanan bir parametresidir. MPV'nin çeşitli hastalıklarda protrombotik ve proinflamatuvar süreçlerin değerlendirilmesinde trombosit aktivasyonunun bir göstergesi olduğu bulunmuştur[19]. Trombosit dağılım genişliği (PDW) neredeyse tüm laboratuvarlarda bulunan başka bir parametredir. Trombosit fonksiyonları ve boyutundaki değişikliklerin sistemik inflamasyonla ilişkili olduğu bildirilmiştir[20]. Trombosit ve nötrofil sayılarının çarpımının lenfosit sayısına oranı alınarak hesaplanan sistemik immün-inflamasyon indeksi (Sİİ),

NLO ve PLO ile kıyaslandığında inflamasyon ve immün yanıtı göstermede çok daha önemli bir biyobelirteç olarak kabul görmektedir[21].

Son yıllarda, merkezi sinir sisteminin (MSS) gelişimi ve işlevinde etkili olan ve psikopatolojinin gelişiminde de rol oynayan B12 vitamini, folat ve ferritin üzerine yapılan araştırmalara ilgi artmıştır[22], [23]. B12 vitamini ve folat, DNA ve protein sentezi için gerekli olan metil gruplarından sorumlu olan metiyonin-homosistein yolunda yer alır. Eksik metilasyon reaksiyonları, beyin gelişiminin önemli bir bileşeni olan miyelin proteininin metilasyonunu bozabilir. Sinir sisteminin miyelinleşmesi, nörogelişim ve sonraki bilişsel işlevlerle ilgili çoklu beyin sistemleri için gereklidir[24]. B12 vitamini ve demir ayrıca monoaminerjik nörotransmitterlerin metabolizması için gerekli enzimlerin kofaktörleri olarak görev yapar ve periferik demir durumu serum ferritin seviyeleri ile tahmin edilebilir. MSS metabolizmasındaki önemlerini yansıtan önceki çalışmalar B12, folat ve ferritin eksikliklerinin DEHB dahil olmak üzere çeşitli psikopatolojilerle ilişkili olabileceğini bildirmiştir[25].

DEHB' in artan sistemik inflamasyonla ilişkili olduğu, B12, folat ve ferritin nörotransmitter sentezi ve nöronal fonksiyondaki rollerinden dolayı artan DEHB semptomatolojisi ve alevlenmesine katkıda bulunabileceği hipotezinden yola çıkarak DEHB tanısı alan erişkinler ve sağlıklı kontroller arasında NLO, PLO, MLO, MPV, SII gibi periferik inflamatuvar göstergeleri ve B12, folat ve ferritin düzeylerini karşılaştırmayı, bu parametrelerin DEHB tanısında potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını belirlemeyi amaçladık. Şimdiye kadar bu değerler çocuklar ve ergenlerde ayrı çalışmalarda karşılaştırılmış ve çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Çalışmamız erişkin DEHB (E-DEHB) ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki periferik inflamatuvar belirteçleri ile B12, folat ve ferritin düzeylerini araştıran ilk çalışmadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), çocukları, ergenleri ve erişkin bireyleri etkileyen sürekli bir dikkatte azalma ve/veya aşırı hareketlilik- dürtüsellik ile karakterize, akademik, sosyal ve mesleki alanlarda işlevsellikte bozulmaya yol açan nöropsikiyatrik, nörogelişimsel bir bozukluktur[26], [27].

Zihinsel huzursuzluk ve dikkat sorunlarının okul başarısını olumsuz etkilediği DEHB benzeri bir tablo ilk kez 1789 yılında İskoç hekim Crichton tarafından tanımlanmıştır[28]. İngiliz çocuk doktoru George Still ise 1902’de Lancet’te yayınladığı vaka serisinde zeka sorunu olmadığı halde davranışlarının sonuçlarını öngöremeyen, kendini kontrol etmede ve dikkatini sürdürmede sorun yaşayan, saldırgan ve aşırı derecede duygusal 20 çocuğu sunmuş ve bu durumu "Ahlaki Kontrolde Kusur" olarak tanımlamıştır[29], [30]. Still’ e benzer görüşleri paylaşan Alfred Tredgold da beyinde ahlak merkezinin bulunduğu alandaki bir anormallik nedeni ile bu sorunların ortaya çıktığını öne sürmüştür[30], [31]. Tredgold, doğum kusuru veya perinatal anoksiden kaynaklanan erken beyin hasarı ile sonraki davranış sorunları veya öğrenme güçlükleri arasında bir bağlantı olduğunu açıklamıştır. Tredgold bazı yazarlar tarafından ‘minimal beyin hasarı’ nı ilk açıklayan kişi olarak tanımlanmıştır[30], [32], [33].

Çocuklarda görülen aşırı hareketlilik ve davranış sorunları ile beyin hasarı arasındaki bağlantı, 1917-18 yıllarında Avrupa ve ABD’ de yayılan ensefalit (ensefalitis laterjika) salgınıyla güçlenmiştir. Klinisyenler ensefalit geçirmiş çocuklarda daha sonra davranış sorunları, hiperaktivite, bilişsel eksiklikler, öğrenme güçlükleri, kişilikte yıkıcı değişiklikler olduğunu gözlemlemişler ve bu tabloya "Postensefalitik Davranış Bozukluğu" adını vermişlerdir[30].

1930' ların başında Kramer ve Pollow aşırı huzursuzluk, dikkat dağınıklığı, konuşma bozukluğu ve epileptik nöbetler ile seyreden "Hyperkinetische Erkrankung" (hiperkinetik hastalık) adını verdikleri bir sendrom tanımlamışlar ve bir tür çocukluk psikozu olarak sınıflandırmışlardır[30].

1934 yılında Kahn ve Cohen çocuklarda gelişen aşırı hareketliliğin ve davranış bozukluğunun beyin sapı organizasyonundaki bir anormallikten kaynaklı "organik güdülenme ya da içsel dürtü fazlalığının" bir sonucu olduğunu ileri sürmüşlerdir[34], [35]. Aynı yıllarda frontal lobu alınan primatların davranışlarının aşırı hareketli çocukların davranışlarına benzediği fark edilmiş ve aşırı hareketliliğin ön beyin yapılarındaki bozukluğa bağlı olduğu da öne sürülmüştür[30], [31].

1937 yılında Bradley hiperaktif ve davranış sorunlarını olan çocuklardaki belirtilerin benzedirin (DL-amfetamin sülfat) verildiğinde düzeldiğini fark ederek uyarıcı ilaçların yararlı olabileceğini rastlantı sonucu anlamıştır[36].

Önceleri bozukluğun temel belirtisinin aşırı hareketlilik olduğu düşünülürken 70'lerin başında bilişsel sorunlar gündeme gelmeye başlamıştır. Dikkati sürdürmemesi, dikkatin kolay çelinişi, dürtüsel yanıtları kontrol etme güçlüğü gibi özelliklerin aşırı hareketliliğe eşlik eden belirtiler değil, bozukluğun tanımlayıcı belirtileri arasında yer aldığı ve uyarıcı ilaçlarla daha başarılı şekilde tedavi edildiği bildirilmiştir[37].

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı'nın 2. baskısında (DSM-II) "Çocukluğun Hiperkinetik Reaksiyonu" olarak ilk kez yer almış ve temel belirti aşırı hareketlilik, eşlik eden belirtiler ise odaklanamama ve huzursuzluk hissi olarak tanımlanmıştır. DSM' nin 3. Baskısında hastalık Dikkat Eksikliği Bozukluğu (DEB) (hiperaktivite ile birlikte olan veya olmayan) şeklinde yeniden adlandırmıştır. Belirtilerin yetişkinlikte de sürdüğü olgular için 'Rezidüel Tip' tanımlanmıştır. 1987' de gözden geçirilen baskısında (DSM-III-R) bozukluğun adı değiştirilerek günümüzde hala

kullanılmakta olan "Dikkat Eksikliği-Hiperaktivite Bozukluğu" adı verilmiştir[32].

DEHB günümüzde nörogelişimsel bir bozukluk olarak değerlendirilmekte ve DSM-5' te de bu başlık altında sınıflandırılmaktadır. Nörogelişimsel bozukluklar içerisinde DEHB ile birlikte Anlıksal (Entellektüel) Yeti Yitimleri, İletişim Bozuklukları, Otizm Açılımı Kapsamında Bozukluklar, Özgül Öğrenme Bozukluğu, Devinsel (Motor) Bozukluklar, İstençdisi Devinim (Tık) Bozuklukları da bulunmaktadır. DEHB' nin erişkinler için ilk tanı ölçütleri DSM-5' te yer almıştır [1].

2.1.2. Tanı ve Tanı Kriterleri

DEHB mevcut ve önceki belirtilerin, işlevsel bozulmanın ayrıntılı değerlendirilmesi gereken klinik bir tanıdır. Öykü alma sadece tanı koydurucu öğeleri sormaya odaklanmamalıdır. Aile, gebelik ve gelişim öyküsü ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalıdır. Eştanıların DEHB için neredeyse bir kural olması nedeniyle DEHB' ye benzeyen birçok bozukluk gözden geçirilmelidir[37], [38].

Yetişkinlerde DSM-5 tanısı, dikkatsizlik ve aşırı hareketlilik-dürtüsellik alanlarında bulunan belirtilerden en az beşinin varlığına dayanır. Bu belirtilerin bazılarında da erişkinlerde ne şekilde ortaya çıkabileceği belirtilmiştir. Örneğin çocuklarda dış uyaranlar ile kolaylıkla dikkat dağınıklığı ile birlikte erişkinlerde ilişkisiz düşünceler, uygun olmayan durumlarda koşma ve tırmanma yerine kendini huzursuz hissetme gibi maddeler DSM-5'e eklenmiştir. Erişkinlere DEHB tanısı konulabilmesi için DSM- IV'te 7 yaş öncesinde olan semptom başlangıcı DSM-5'te 12 yaşından önce olarak değiştirilmiştir[1].

ICD, tanı formülasyonunu DSM-5 ile uyumlu hale getirmek için güncellemiş ve DEHB' yi yıkıcı bozukluk alanından nörogelişimsel bozukluk alanına taşımıştır. ICD-10' da "hiperkinetik bozukluk" başlığını ICD-11' de DEHB ile değiştirmiş ve semptomların dikkatsiz ve hiperaktif-dürtüsel sunumlarını dahil etmiştir. DSM-5 ve ICD-10' dan farklı olarak ICD-11, kesin

bir başlangıç yaşı, süresi veya semptom sayısı vermeden bozukluğun temel özelliklerini tanımlamaktadır[1], [39].

DSM-5 Tanı Kriterleri

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

Not: Belirtiler, yalnızca, karşıt olmanın, karşı gelmenin, düşmancıl tutumun ya da verilen görevleri ya da yönergeleri anlayamamanın bir dışavurumu değildir.

1. Dikkatsizlik: Belirtilerden altısı (ya da daha çok) gelişimsel düzeyle uyumsuz ve toplumsal ve okulla/işle ilgili etkinlikleri doğrudan olumsuz etkileyen, aşağıdaki altı (ya da daha çok) belirtinin en az altı aydır sürmektedir. 17 yaşında ve daha büyük olanlarda en az beş belirti olması gerekir.

a. Çoğu kez, ayrıntılara özen göstermez ya da okul çalışmalarında, işte ya da etkinlikler sırasında dikkatsizce hatalar yapar.

b. Çoğu kez, iş yaparken ya da oyun oynarken dikkatini sürdürmekte güçlük çeker.

c. Çoğu kez, doğrudan kendisine konuşulurken, dinlemiyor gibi görünür.

d. Çoğu kez, verilen yönergeleri izlemez ve okulda verilen görevleri, sıradan günlük işleri ya da işyeri sorumluluklarını tamamlayamaz.

e. Çoğu kez, işleri ve etkinlikleri düzenlemekte ve planlamakta güçlük çeker.

f. Çoğu kez, sürekli bir zihinsel çaba gerektiren işlerden kaçınır, bu tür işleri sevmez ya da bu tür işlere girmek istemez.

g. Çoğu kez, işi ya da etkinlikleri için gerekli nesneleri kaybeder.

h. Çoğu kez, dış uyaranlarla dikkati kolaylıkla dağılır (17 yaşında ve daha büyük olanlarda ilgisiz düşünceleri kapsayabilir).

i. Çoğu kez, günlük etkinliklerinde unutkanır.

2. Aşırı hareketlilik ve dürtüsellik: Belirtilerden altısı (ya da daha çok) gelişimsel düzeyle uyumsuz ve toplumsal ve okulla/işle ilgili etkinlikleri doğrudan olumsuz etkileyen, aşağıdaki altı (ya da daha çok) belirtinin en az altı aydır sürmektedir. 17 yaşında ve daha büyük olanlarda en az beş belirti olması gerekir.

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

b. Çoğu kez, oturmasının beklendiği durumlarda oturduğu yerden kalkar.

c. Çoğu kez, uygunsuz ortamlarda, ortalıkta koşturur durur ya da bir yerlere tırmanır. (Not: 17 yaşında ve daha büyük olanlarda 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 halinde” dir, “kıçına bir motor takılmış” gibi davranır.

f. Çoğu kez aşırı konuşur.

g. Çoğu kez sorulan soru tamamlanmadan yanıtını yapıştırır.

h. Çoğu kez sırasını bekleyemez.

i. Çoğu kez, başkalarının sözünü keser ya da araya girer (17 yaşında ve daha büyük olanlarda, başkalarının yaptığına arasına girer ya da başkalarının yaptığını 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 işyeri; arkadaşları ya da akrabalarıyla; diğer etkinlikler sırasında).

D. Bu belirtilerin, toplumsal, okulla ya da işle ilgili işlevselliğini 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 intoksikasyonuya da yoksunluğu). E-DEHB tanısı için de yukarıdaki DSM-5 tanı ölçütlerinden yararlanılmaktadır.

Alt Tipleri

Bileşik tip: Son altı ay içinde hem dikkatsizlik hem de aşırı hareketlilik-dürtüsellik tanı ölçütleri karşılanmıştır.

Dikkatsizliği baskın olduğu tip: Son altı ay dikkatsizlik tanı ölçütleri karşılanmış, ancak aşırı hareketlilik- dürtüsellik tanı ölçütleri karşılanmamıştır.

Aşırı hareketlilik-dürtüsellüğün baskın olduğu tip: Son altı ay içinde aşırı hareketlilik- dürtüsellik tanı ölçütleri karşılanmış, ancak dikkatsizlik tanı ölçütleri karşılanmamıştır[1].

2.1.3. Epidemiyoloji

DEHB en yaygın çocukluk ve ergenlik nöropsikiyatrik bozuklukları arasındadır[2]. Çok sayıda epidemiyolojik çalışma yapılmış olmasına karşın, çalışmalarda yöntem farklılıkları nedeniyle DEHB görülme sıklığına ilişkin oldukça farklı sonuçlar elde edilmiştir [4].

Avrupa, Amerika, Kolombiya, Meksika ve Orta Doğu'da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılan araştırmalarda erişkinlerde DEHB yaygınlık oranı %1,2- 7.3 aralığında bulunmuştur[40].

Willcutt ve arkadaşlarının DSM-IV'e göre DEHB prevalansını araştırdıkları kapsamlı metaanalizde çocuk ve ergenlerde yapılan 86 çalışma ve erişkinler üzerinde uygulanan 11 çalışma gözden geçirilmiştir. Çocuk ve ergenlerde DEHB prevalansı %5-7,1, erişkinlerde ise %2,5 olarak bulunmuştur[41].

DEHB' nin erkeklerde görülme sıklığı kızlardan daha fazladır. Çocukluk döneminde klinik örnekleme erkek/kız oranı 10/1' e kadar çıkarken, toplum örneklemelerinde bu oran 3/1' e kadar düşmektedir[42], [43]. Bu farklılığın kızlarda dikkat eksikliği alt tipinin daha sık görülmesi nedeniyle daha az davranışsal sorunlara yol açması ve daha geç yaşlarda tanı konması ile ilişkili olduğu; bununla beraber erkeklerde hiperaktivite ve davranışsal problemlerin daha fazla görülmesi ve bu nedenle tedaviye başvuru sıklığının daha fazla olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir [38].

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda ise DEHB' si olan erkek ve kadınlar arasındaki oran yaşla azalmaktadır (E/K=1,6:1)[41]. Üniversite ve cezaevlerindeki gruplarda yapılan araştırmalarda erkeklerde daha fazla DEHB saptanırken, genel psikiyatri polikliniklerinde kadınlarda daha fazla saptanmaktadır[44].

Okul öncesi çocuklarda en sık görülen hiperaktif-dürtüsel alt tipken, çocuk, ergen ve erişkinlerde yapılan çalışmaların meta analizinde dikkat eksikliği tipi en sık görülen alt tiptir[41].

2.1.4. Etiyoloji

DEHB etiyolojisi henüz tam aydınlatılamamış birçok faktörün rol oynadığı multifaktöriyel psikiyatrik bir bozukluktur. Etiyolojisini belirlemeye yönelik araştırmalar genetik, nörokimyasal, beyin görüntüleme ve çevresel faktörlere odaklanmıştır. Ancak hangi faktörlerin nedensel bir rol oynadığını ve bunların nasıl etkileşime girdiğini belirlemek karmaşıktır[6].

2.1.4.1. Genetik Etkenler

DEHB kalıtımı en yüksek psikiyatrik bozukluklar arasındadır. Yapılan ikiz çalışmaları da dahil olmak üzere çalışmalarda DEHB için % 71-90 arasında değişen yüksek bir kalıtım oranı gösterilmiştir[42]. DEHB'li bireylerin birinci derece yakınlarında, DEHB tanısı almamış bireylerin birinci derece yakınlarına göre DEHB görülme sıklığı 2 ile 8 kat daha fazladır[45]. Erişkinlerde DEHB kalıtım oranları yaklaşık %30-50 gibi daha düşük oranlarda bildirilmiş ve bu düşük oranın erişkinlikte genellikle kişinin kendi ifadesine başvurulmasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir[46], [47]. Başka bir çalışmada ise klinik olarak tanı konulan yetişkinlerde DEHB'nin kalıtsallığı %72 olarak bulunmuştur[48].

Genetik bağlantı (linkage) çalışmalarında (GLS)20'den fazla gen bölgesinin DEHB ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu bölgeler arasında en çok dikkat çeken 16p13 ve 17p11 bölgeleridir[49], [50]. GLS çalışmalarında en sık bildirilen bölge-aday gen çakışması ise SLC6A3, CDH13 ve GRIN2A genleri ile ilgilidir[51].

DEHB ile ilgili genetik çalışmaların büyük çoğunluğunu oluşturan aday genler ile olan asosiasyon çalışmaları dopamin sistemi, noradrenajik sistem, serotonerjik sistem, glutamaterjik sistem ve sinaps ilişkili protein ile ilişkili genlere odaklanmıştır[6], [39]. Dopamin taşıyıcısı geni (DAT1), dopamin D4 reseptör geni (DRD4), D5 dopamin reseptör geni (DRD5), serotonin taşıyıcısı geni (5-HTT), serotonin1B reseptör geni (HTR1B), kolinerjik reseptör nikotinik alfa 4 geni (CHRNA4) ve sinaptozomal ilişkili protein 25 geni (SNAP-25) DEHB etiolojisinde rol oynadığı düşünülen genler arasında yer almaktadırlar[6], [52].

Genom boyu ilişkilendirme çalışmalarında (GWAS) DEHB kalıtlabilirliğinin %40' ının ortak genetik varyantlarla açıklanabildiği gösterilmiş, ancak istatistiksel olarak GWAS seviyesinde yüksek anlamlılığa ulaşan tek bir genetik risk etkeni tanımlanamamıştır[53]. Birçok genetik risk değişkeninin her birinin küçük etkilerinin arasındaki etkileşimler sonucu DEHB gelişmektedir[54].

2.1.4.2. Nörobiyolojik faktörler

Düzensiz dopaminerjik ve noradrenerjik nörotransmisyon, DEHB'nin patofizyolojisinde yaygın olarak yer almaktadır. Dopamin (DA), dopamin beta hidroksilaz tarafından noradrenaline (NA) hidroksillenir. Fronto-striato-serebellar devrelerin nöromodülasyonu yoluyla, her iki katekolamin de DEHB hastalarında sıklıkla yetersiz olduğu bildirilen prefrontal korteks bağımlı yürütme işlevlerinde kritik bir rol oynar. Ayrıca, DEHB' de farmakoterapi için önemli bir hedefi temsil eder[55].

DEHB, beyinde özellikle mezokortikal, mezolimbik ve nigrostriatal yolaklardaki dopaminerjik işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir[55], [56]. Mezokortikal dopamin yolundaki işlev bozukluğu, bilişsel eksikliklerle ilişkilendirilirken, mezolimbik dopaminerjik yoldaki hipoaktivitenin, DEHB hastalarında görülen motivasyonel eksikliklerde rol oynadığı düşünülmektedir. Mezolimbik yol, DEHB' de bozulan "ödül" devresinin de önemli bir parçasıdır. Dopaminerjik nigrostriatal yol, substantianigra'danstriatuma kadar bağlantılara sahiptir ve bilişsel işlevsellikte ve istemli hareketlerin kontrolünde yer alan dopamin sinyallemede önemli bir rol oynamaktadır[57]. DEHB' nin etiyopatolojisinde dopaminin rol oynadığına ilişkin mevcut hipotezler, DEHB' li hastalarda görülen azalmış dikkat, huzursuzluk ve bozulmuş öğrenmenin, artan dopamin geri alımına bağlı olarak ekstraselüler dopamin düzeylerinin azalmasından kaynaklandığını göstermektedir. Bu hipotezin doğruluğu, bir dopamin geri alım inhibitörü olan metilfenidatın DEHB tedavisinde etkili olduğunun gösterilmesi ile bulunmuştur[58], [59].

NA projeksiyonları öncelikle locuscoeruleus'taki nöronlardan kaynaklanır ve DEHB' de üst düzey bilişsel işlevlerde kritik bir rol oynayan prefrontal korteksler de dahil olmak üzere birçok bölgeye projeksiyonlar gönderir. Artan hücre dışı NA seviyelerinin DEHB semptomlarını iyileştirdiğini gösteren kanıtlar vardır[60]. DEHB tedavisinde kullanılan atomoksetin etkilerini NA mekanizması üzerinden göstermektedir[61].

Serotonin, DEHB'de temel bir bozukluk olan davranışsal inhibisyonunun önemli bir düzenleyicisi olduğu öne sürülmüştür[62]. Serotoninin optimal salınımının bozulduğu durumlarda dürtü kontrolünde ve emosyonel kontrolü sağlamada güçlüklerle karşılaşılabilirdiği gösterilmiştir [62], [63].

2.1.4.3. Çevresel Faktörler

DEHB' in yüksek kalıtlılabirlik oranı ile birlikte çok çeşitli çevresel etkenler ve gen x çevre etkileşimleri de etiolojide etken olarak gösterilmektedir[45].

Yolton ve arkadaşları çevresel ajanlara maruz kalmanın DEHB gelişmesi nedeni olup olmadığına karar vermeyi amaçlayarak yaptıkları gözden geçirmede, prenatal ve postnatal sigara, prenatal alkol, kokain ve eroin, çocuklukta kurşuna maruz kalma ve organofosfat pestisitlere prenatal maruz kalma değerlendirilmiştir. En kuvvetli kanıt prenatal sigara ve alkole maruz kalma ve postnatal kurşuna maruz kalma ile DEHB semptomatolojisi arasında bulunmuştur[64].

Prematüre ve düşük doğum ağırlığı artmış DEHB riski ile ilişkilendirilmiştir[65], [66]. 2018 yılında yapılan bir metaanaliz çalışmasında prematür bebekler ve düşük doğum ağırlığına sahip bebekler sağlıklı gruplarla karşılaştırıldığında DEHB riskinin bu gruplarda 3 kat fazla olduğu bildirilmiştir[67].

Gebelik döneminde yaşanan akut veya kronik inflamatuvar olayların maternal immün aktivasyon yolu ile nörogelişimsel bozuklukların patogeneğinde rol oynayan bir mekanizma olduğu öne sürülmüştür[68]. Yapılan bir çalışma annede immün hastalıkların bulunması ile çocuklarda DEHB riskini artmış olarak bulmuştur[69].

Çeşitli beslenme şekillerinin, mineral ve vitamin eksikliklerinin, gıda katkıları ya da boyaların DEHB gelişmesinde etkili olduğu ileri sürülmüştür[45]. Kesitsel vaka-kontrol çalışmalarında DEHB'li ve sağlıklı çocuklar beslenme yetersizlikleri açısından incelenmiş, yağ asitleri, çinko ve demir eksikliğinin DEHB'li çocuklarda daha sık olduğu belirlenmiştir[70].

Buna ek olarak, beslenmeye bağılı yetersizlikler ve DEHB bulguları arasında pozitif ilişki olduğunu ortaya koyan çalışmalarda mevcuttur [70], [71]. Ancak halen bu eksikliklerin DEHB nin etiyolojisinde rol oynayıp oynamadığı netleşmemiştir[45].

Aile için sorunlar, düşük gelir düzeyi, kötü muamele ve duygusal travma maruziyeti DEHB dahil olmak üzere birçok psikiyatrik hastalıkla ilişkili bulunmuştur [45].

2.1.4.4. Stres

Perinatal stres, vücudun strese tepkisini düzenleyen hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenin işleyişini etkileyebilir[72]. Önemli bir stres hormonu olan kortizol bağışıklık tepkisinin düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynar. Kortizol, Th1 ve Th2 yanıtları arasındaki dengeyi etkiler. Yüksek kortizol seviyeleri, proinflamatuvar tip 1 T-yardımcı hücre (Th1) yanıtlarıyla ilişkili proinflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılarken, tip 2 T-yardımcı hücre (Th2) aktivitesini artırma eğilimindedir[73]. DEHB' li bireylerde nispeten yetersiz kortizol üretimi olabilir[74]. Bu eksiklik, Th1 hücrelerinden türetilen pro-inflamatuvar sitokinlerin seviyelerinin yükselmesine ve azalmış anti-inflamatuvar sitokin seviyelerine yol açarak potansiyel olarak nöroinflamasyona katkıda bulunabilir[75]. Düzenleyici T hücreleri (Treg hücreleri), immün regülasyonda çok önemli bir rol oynar[76]. DEHB'li bireylerde düşük kortizol düzeylerine bağılı hatalı Treg hücre oluşumu, immün modülasyonun bozulmasına ve Th1 kaynaklı inflamasyonun artmasına neden olabilir[74], [75], [76].

2.1.5. Nörogörüntüleme Çalışmaları

Frontal lob hasarı sonucunda dürtüsellik ve dikkat bozukluğu ortaya çıkan olgu örnekleri ve dopamin reseptörlerinin o bölgedeki fazlalığı nedeni ile nörogörüntüleme çalışmaları özellikle prefrontal kortekse odaklanmıştır[77]. Bununla birlikte beynin dikkat, yönetici işlevler, motor inhibisyon, bellek ağlarını içeren birçok alanında DEHB ile ilişkili nöroanatomik bozukluklar olduğu bulunmuştur[78], [79].

Çocuklarda yapılan yapısal beyin görüntüleme çalışmalarının meta analizinde bazal ganglionlarda gri madde ya da kortikal kalınlık değişiklikleri, serebellum, dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC), orbitofrontal korteks (OFC), inferior frontal korteks (IFC), medial prefrontal korteks ve premotor alan gibi frontal korteks bölgelerinde, anterior singulat korteks (ACC) ve korpus kallosumda, parietotemporal ve somatosensorial alanlarda bozukluklar bildirilmiştir[80]. İnsula, amigdala, talamus gibisubkortikal ve limbik yapılarda da küçülme bildirilen yeni çalışmalar vardır[81], [82]. Erişkinlerde sorunlu gösterilen alanlar ise prefrontal korteks (OFC ve IFC), ACC ve posterior singulat korteks (PCC), temporal-parietal ve serebellar alanlardır[83]. Kaudat nükleus, putamen ve glabuspallidustagri maddede azalma olduğu saptanmıştır[84]. Erişkinlerde çocuklardan farklı olarak bazal ganglionlarda bozulmasaptanmamıştır[85]. Maturasyon gecikmesi sonucu ortaya çıkabileceği düşünülen DEHB'in yapısal görüntüleme çalışmalarında frontal ve parieto-temporal bölgelerde kortikal kalınlık farklılıkları bildirilmiştir[86], [87]. Bu bölgelerde korteks kalınlığı ve yüzey alanının normal bireylere göre 2-5 yıl daha geç tepe noktaya ulaşması bu düşüncüyü destekleyen bulgulardır[88].

DEHB'li çocuklarda yapılan difüzyon tensör görüntüleme (DTI) çalışmalarında özellikle fronto-striato-serebellar yolak fasiküllerinde azalmış bağlantı olduğu gösterilmiştir[89]. Bir çalışmada DEHB' i olan çocuklarda kaudat nükleusta beyaz madde matürasyonunda gerilik olduğu, yaşlılarını 18 yaş civarında yakaladıkları, başka bir çalışmada ise beyaz madde bağlantısının neredeyse beynin tüm ağlarında azaldığı gösterilmiştir[90], [91]. Daha az DTI çalışması bulunan erişkinlerde de çocuklarınkine benzer bulgular elde edilmiştir[80].

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) çalışmaları çeşitli bilişsel ve davranışsal görevler sırasında beyin fonksiyonları ile ilgili bilgi vermektedir[85]. Bilişsel ve motor kontrol süreçlerinin değerlendirildiği çalışmaları kapsayan bir meta analizde sağ inferior frontal korteks, suplementer motor alan (SMA), ACC, sol striatum, sağ talamus gibi motor kontrol üzerine etkili bölgelerde bozukluklar bildirilmiştir[92]. Dikkati

değerlendiren görevlerle ilişkili çalışmalar daha çok DLPFC'yi de içine alan sağ hemisferik dorsal dikkat ağında ve talamus, ACC gibi sağ frontotemporoparietal ağlarda hipoaktivasyon bildirmiştir[93].

2.1.6.Erişkinlerde Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

Önceleri sadece çocukluk çağıyla sınırlı bir bozukluk olarak görülen DEHB, günümüzde yetişkinlikte de devam eden kalıcı bir nörogelişimsel bozukluk olarak kabul edilmektedir[94]. Boylamsal takip çalışmaları, DEHB tanısı alan çocukların yaklaşık 2/3'ünün yetişkinliklerinde işlevselliklerini bozan DEHB semptomları yaşadıklarını göstermiştir[4].

Erişkinlerde DEHB, çocuk ve ergenlerden farklı bir klinik görünümüne sahiptir. Dikkat sorunları, odaklanma güçlüğü, dağınıklık, güdülenme yetersizliği, planlama ve zaman yönetiminde bozukluk E-DEHB' de daha ön planda olan belirtilerdir[95]. Hastalar iç huzursuzluk, konuşkanlık, aşırı kıpırdanmadan şikayetçi edebilirler. Bu hiperaktivitenin bir ifadesi olabilir. Dürtüsellik kendini sabırsızlık, 'düşünmeden hareket etme', bir işte tutunamama veya kişisel ilişkileri sürdürmemeye ya da her türlü dikkat çekme davranışı olarak gösterebilir. Sıkılma hissi, karar verememe, erteleme, dağınıklık ve dikkat dağınıklığı gibi diğer şikayetler dikkatsizliğin bir ifadesi olabilir[96].

DEHB' i olan yetişkinlerde yürütücü işlevlerin yetersizliğine bağlı bilgiyi kodlama, organizasyon, zaman yönetimi gibi sorunlar önem taşır. Bu kişiler entelektüel kapasitelerine göre daha düşük bir akademik başarıya, sık iş değiştirme ve iş yerinde daha sık sorun yaşama, daha düşük sosyoekonomik düzeye sahip olma gibi problemlere sahip olma eğilimindedirler[97], [98].

Hastalar sürekli olarak ruh hali değişimleri, stresli durumlarla başa çıkmada zorluklar, sık sinirlilik ve hayal kırıklığı, duygusal uyarılabilirlik, küçük şeylere sinirlenme, özgüven düşüklüğünden şikayet edebilirler[99]. Duygusal uyarılabilirlik ve tepkisellik, ebeveynler, partnerler, arkadaşlar, iş arkadaşları ve meslektaşlarla ilişkilerde zorluklara neden olabilir. Bu nedenle, kişiler arası sorunlar psikiyatrik bakım sistemine başvurmanın önemli bir

nedenidir. İlişkiler genellikle kısa sürmekte veya bozulmaktadır; bazı çalışmalar boşanma oranlarının daha yüksek olduğunu göstermektedir[99], [100], [101].

Riskli davranışlar da bozulmuş psikososyal işlevselliğin ayrılmaz bir parçasıdır. DEHB' li bireyler daha tehlikeli araba sürmekte, trafik kazalarına veya kendi kendini yaralayan kazalar gibi diğer kaza türlerinde daha fazla karışmaktadır[102]. DEHB ile ilişkili bir diğer olgu da suçluluktur. Çalışmalar, erkek cezaevi mahkumları arasında DEHB yaygınlığının yaklaşık %40 olduğunu tahmin etmektedir. Yine de başka çalışmalar, eşlik eden davranım bozukluğu olmadığında, DEHB hastalarının daha sonra suç işleme riskinin diğer çocukluk çağı psikiyatrik bozuklukları olan yetişkinlerden daha yüksek olmadığını bulmuştur[103], [104].

Erişkinlerde DEHB' in eşik altı belirtileri bile işlevselliği etkileyebilir. DEHB erişkin psikiyatrisinde halen yeterince tanınmamakta, DEHB' ye bağlı belirtilerin tedavisi için psikiyatriye başvuran olgular başka tanımlarla tedavi edilmeye çalışmakta, DEHB tanısı gözden kaçmaktadır. DEHB' i olan erişkinlerin yaklaşık %90'ının tedavisiz kaldığı tahmin edilmektedir[105], [106], [107].

2.1.7. Eştanı ve Ayırıcı Tanı

DEHB çocukluk çağında da erişkinlik döneminde de birçok psikiyatrik bozuklukla birlikte görülmektedir. Erişkin DEHB olgularının yaklaşık % 80' inde eşlik eden en az bir psikiyatrik bozukluk olduğu bildirilmiştir. Diğer yandan psikiyatrik bozukluğu olan bireylerin önemli bir kısmında tanı konulmamış komorbid DEHB olduğu düşünülmektedir. En sık rastlanan eştanılar; duygudurum bozuklukları, alkol- madde kullanım bozuklukları (AMKB), kişilik bozuklukları, dürtü kontrol bozuklukları, anksiyete bozuklukları ve yeme bozukluklarıdır[94], [108].

Depresif duygudurum DEHB' e en sık eşlik eden belirtiler arasındadır. Erişkin dönemde DEHB' nin erken başlangıçlı depresyonla ilişkili olduğu ve her iki bozukluk arasında güçlü bir genetik birlikteliğin olduğunu ortaya koyan çalışmalar vardır[105], [109]. İlmli depresif belirtileri olan kişilerde

DEHB belirtileri %5.7 iken; MD tanı ölçütlerini karşılayanlarda bu oran %22.1 olarak saptanmıştır[110]. Bir başka çalışmada, erişkin DEHB olan bireylerin %25,3 'ünde MD eştanısının olduğu saptanmıştır[111]. DEHB ve MD komorbiditesi hastanın daha şiddetli bir klinikle başvurmasına neden olurken, uygun tanı konulmasını, tedavi planlanmasını ve tedaviye uyumu zorlaştırmaktadır[112].

DEHB ve bipolar bozukluk (BB) birlikteliği erişkin popülasyonda daha az çalışılmakla birlikte BB tanısı olanlarda DEHB ek tanısı alma riskinin 4 kat arttığı, DEHB ve BB tanısına sahip olguların ailelerinde ise BB tanısı alma riskinin 5 kat arttığı bildirilmiştir [40], [98]. BB tanılı erişkinlerde DEHB yaygınlığının yaklaşık %20 olduğu bildirilmiştir[113]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise DEHB ve BB eş tanısının % 23.3 olduğu saptanmıştır[114].Bipolar bozukluğun manikevresinin DEHB ile örtüşen özellikleri arasında huzursuzluk, öfke patlamaları, aşırı hareketlilik, aşırı konuşkanlık, dikkat dağınıklığı ve dikkatte çelinebilirlik gibi belirtiler yer alır.Belirtilerin ani başlaması, döngüsellik göstermesi, uyku ihtiyacında azalma, grandiyözite, amaca yönelik aktivitede artış gibi mani belirtilerini destekleyen diğer bulgular ayırıcı tanıda önemlidir[115].

Alkol-madde kullanım bozuklukları (AMKB) ve DEHB eş tanısı birlikte görülebilen en sorunlu bozukluklar arasındadır[116]. DEHB, sigara kullanımı ve AMKB için bir risk etkenidir. Özellikle erişkin döneme kadar devam eden DEHB'de AMKB riski daha da artmaktadır[116]. Çok merkezli bir çalışmada yatarak AMKB tedavisi görenler ergenlerin yaklaşık yarısında, erişkinlerin ise üçte birinde DEHB tanısı saptanmıştır[117]. DEHB ile sigara kullanımı arasında özellikle güçlü bir ilişki vardır; bu popülasyonlar, DEHB olmayan bireylerle karşılaştırıldığında nikotine daha güçlü fiziksel bağımlılık göstermektedir[118]. DEHB ile AMKB arasındaki ilişki çift yönlüdür ve nörobiyolojik faktörler, eşlik eden diğer psikiyatrik bozukluklar, yenilik arayışı veya dürtüsellik gibi davranışsal özellikler ve DEHB semptomlarını kendi kendine tedavi etme girişimleri dahil olmak üzere çeşitli nedenlerden kaynaklanır[119]. Ayrıca, her iki bozukluğun belirtileri birbirini taklit

edebilir. AMKB olan bireylerdeki dikkati sürdürme güçlüğü, bellek sorunları ve öfke patlamaları DEHB belirtileri ile karışabilir[120].

DEHB'li bireylerde, borderline kişilik bozukluğu (BKB) ve antisosyal kişilik bozukluğu başta olmak üzere kişilik bozuklukları eş tanısının toplum geneline göre 5,8 kat arttığı ortaya konulmuştur[121], [122]. BKB eştanısı konusunda yapılan bir çalışmada, BKB tanılı olguların çocukluk döneminde %41,5 oranında DEHB tanısını karşıladıkları ve erişkin dönemde %16,1 oranında DEHB eş tanısını ortaya koymuştur[123]. Boylamsal çalışmalar kişilik bozukluğu gelişimi için davranım bozukluğu, karşıt olma-karşıt gelme bozukluğu (KOKGB) ve yıkıcı davranışöyküsünün önemine dikkat çekmektedir[124].

DEHB varlığında yeme bozukluğu tanısının genel topluma oranla artmış olduğu bildirilmiştir[108]. DEHB olgularının önemli bir kısmında uygun olmayan yeme tutumlarının, dürtüsel yeme örüntülerinin sık olduğu ve erişkin DEHB'lilerde en sık tıknırcasına yeme bozukluğu olmak üzere yaklaşık %10 oranında eşlik eden yeme bozukluğu saptanmıştır[125], [126].

2.1.8. DEHB Tedavisi

DEHB için önerilen tedaviler farmakolojik ve farmakolojik olmayan girişimleri içermektedir. Tedavi planlamasında ilk seçenek farmakoterapidir[127].

2.1.8.1. Psikostimülanlar

Psikostimülanlar (metilfenidat ve amfetamin) DEHB tedavisinde en etkili ilaçlardır. Dopamin ve norepinefrin taşıyıcılarını (DAT-1 ve NET) inhibe ederler[128]. Başta striatum ve prefrontal kortekste olmak üzere sinaptik aralıkta dopamin ve norepinefrin seviyelerini arttırarak etki gösterirler[129].

Başlangıç tedavisinde ilk tercih metilfenidattır. Kısa ve kontrollü salınımlı formları vardır. Oral yoldan alımında hızlı ve tama yakın emilir. Karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğrar. En sık görülen yan etkileri iştahsızlık, uykusuzluk, taşikardi ve baş ağrısıdır. Sistolik ve diyastolik kan

basıncında ortalama 3-5 mmHg yükselmeye neden olabilirler. İlaça tolerans gelişmesini önlemekte ilaç tatilleri fayda sağlamaktadır[130], [131]. Reçete edilirken ergen ve erişkinlerin ilaç kötüye kullanım olasılığı göz önünde bulundurularak psiko eğitim verilmelidir[132].

Amfetaminler DA ve NA geri alımını engellemelerinin yanı sıra presinaptik bölgede bu nörotransmitterlerin salınımını artırırlar. Lisdeksamfetamin, dektroamfetaminin ön ilacıdır. 2008 yılında FDA tarafından çocuk, ergen ve erişkin DEHB tedavisi için onay almıştır[118].

2.1.8.2.Atomoksetin

Atomoksetin, seçici norepinefrin geri alım inhibisyonu etkisi ile DEHB tedavisinde onaylanan ilk uyarıcı olmayan ilaçtır. Prefrontal kortekste, norepinefrin taşıyıcıları aynı zamanda dopamin geri alımının düzenlenmesinden de sorumludur, Atomoksetin prefrontal korteks içindeki sinapslarda hem noradrenalin hem de dopamini artırır[133]. CYP 2D6 enzim sistemi ile metabolize edilir[134]. Oral yoldan alımında hızlı bir biçimde emilir, en üst plazma konsantrasyonuna 1-2 saat içinde ulaşır. Yarı ömrü ortalama 3,12 ve 3,28 saattir[135]. 4 hafta içinde etkisinin başlaması beklenir[136].

Erişkin DEHB tedavisinde uyarıcılara yanıtı, madde kullanımı, anksiyete ve duygudurum bozuklukları eşanlı olanlarda alternatif olarak kullanılabilir. En sık görülen yan etkiler kabızlık, uykusuzluk, iştah ve libido azalmasıdır. Diğer yan etkileri arasında başlıca dermatit, baş dönmesi, erektil disfonksiyon, hazımsızlık, idrar yapmada zorlanma ve terleme bulunmaktadır. Kontrolsüz hipertansiyon, yapısal kalp anomalileri, kardiyomiyopati, kalp ritim bozukluklarında reçete edilmemelidir[137].

2.1.8.3.Alfa 2 agonistler: Klonidin ve Guanfasin

Klonidin ve guanfasin farmakolojik olarak çok benzerdir. Ana etki mekanizmaları beyinde alfa-2 adrenerjik reseptörlerde agonistik etkidir. Prefrontal kortekste, postsinaptik alfa-2 reseptörlerin uyarılması noradrenerjik nörotransmisyonun artmasına yol açar. Bu da dikkat, düşünce ve çalışma

belleğinin yukarıdan aşağıya yönlendirilmesinden sorumlu olan prefrontal korteksin düzenleyici rolünü güçlendirir[133].

Klonidin ve guanfasintek başına veya eşlik eden saldırganlık, tik veya uykusuzluğa karşı koymak için uyarıcılarla birlikte kullanılabilir. Atomoksetin gibiterapötik fayda için 4-6 hafta beklemek gerekir. Bu ilaçlar hipertansif kriz riski nedeniyle aniden kesilmemelidir[138]. Her iki ilaç içinde, karaciğer ve/veya böbrek fonksiyonlarında sorun olan hastalarda kullanılıyorsa doz azaltımı ve izleme önerilmektedir[129].

2.1.8.4. Bupropion

Norepinefrin ve dopamin geri alımını engelleyen bir antidepresan olan bupropion, DEHB tedavisinde ikinci sıra tedaviler arasındadır[139]. DEHB' li çocuklarda ve erişikinlerde yapılan çok merkezli çalışmalarda bupropionun etkili olduğu, ancak etki büyüklüğünün sitümülanlardan daha düşük olduğu bildirilmiştir[136], [140]. Nöbet eşiğini düşürme riski nedeni ile epilepsi, yeme bozukluğu tanısı alan hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır[136].

2.1.8.5. DEHB Tedavisinde Psikososyal Yaklaşımlar ve Psikoterapi

DEHB tedavisiyle ilgili olarak yayınlanmış klinik kılavuzlar farmakoterapi ile psikososyal müdahalelerin bütünleştirilmesi gerektiğini ifade etmiştir[141]. Psikoeğitim hem hasta hem de yakınları için tanı ve tedavi hakkında bilgi edinme, baş etme ve sorun çözme becerilerini geliştirme, emosyonel destek ve güçlendirme hedeflerini içeren bir tedavi seçeneğidir[142]. İlaç tedavisine rağmen kalıntı belirtilerin sürdüğü, ilaç yan etkilerinden dolayı ilaçların kullanılamadığı veya ilaca yanıt alınamadığı durumlarda psikoterapi gündeme gelir. DEHB' nin tedavisinde biyolojik tedaviye ek olarak gündeme gelen psikoterapiler bilişsel davranışçı terapi (BDT), destekleyici psikoterapi, aile terapisi gelir[143].

2.2. DEHB ve İnflamasyon

İnflamasyon, doğal bağışıklık sisteminin enfeksiyon ya da fiziksel hasar gibi doku yaralanmalarına karşı oluşturduğu koruyucu, kompleks bir

süreçtir. Oluşan hasarın iyileşmesini sağlayarak vücudun denge durumuna gelmesini sağlar[144]. Doğal ve edinsel olmak üzere iki tip immün yanıt bulunmaktadır. Her iki durumda kendi içerisinde hücrel ve humoral bağışıklık olarak iki ayrı gruba ayrılır. Doğal immün yanıtın hücrel komponentini natural killer (NK) hücreler, granülosit, monosit/makrofaj oluştururken, humoral komponentini ise akut faz reaktanları ve kompleman sistemi meydana getirir. Edinsel immün yanıtın hücrel komponentinde T ve B lenfositler, humoral komponentinde özgün antikorlar görülmektedir[145].

İnflamasyon ve nöropsikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkiler son zamanlarda artan bir ilgi görmektedir. Giderek artan sayıda kanıt, depresyon, bipolar bozukluk, şizofreni ve otizm dahil olmak üzere pek çok psikiyatrik bozukluğun inflamatuvar mekanizmalarla ilişkili olduğunu göstermektedir[146]. MSS'nin inflamasyonu olan nöroinflamasyon ilk başta koruyucu bir yanıt olarak başlar. Kronikleştikçe glial aktivasyon, nöronal hasar ve dejenerasyon, artan oksidatif stres, azalan nörotrofik destek, değişen nörotransmitter metabolizması ve kan-beyin bariyerinin bozulması gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla bu bozuklukların patofizyolojisine katkıda bulunduğu varsayılmaktadır[8], [62].

MSS içindeki bağışıklık hücrelerinden özellikle glial hücreler (mikroglialar ve astrositler) ve mast hücreleri esas olarak nöroinflamasyona katılır[147]. Mikroglia ve astrositler, proinflamatuvar aracılara salmanın yanı sıra, bağışıklık kökenli diğer nöron dışı hücrelerden salınan proinflamatuvar sinyallere de yanıt verir. Mikroglialar, sinaptik budama, nöronal fagositoz ve gelişim sırasında ağ bağlantısını iyileştirmek de dahil olmak üzere beyin içinde bir dizi ek işlevi yerine getirir[62]. Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin efektör hücreleri olan mast hücreleri hematopoetik kök hücrelerden ve çok işlevli antijen sunan hücrelerden türemiştir. İmmünoglobulin tip E (IgE) ile ilişkili alerjik ve inflamasyonla ilişkili hastalıklarda önemli bir role sahiptir[147].

Konsantrasyonları artan inflamatuvar yanıtla değişen ve inflamatuvar anti-inflamatuvar mekanizmalar arasındaki dengeyi bozan periferik pro-

inflamatuvar sitokinler, humoral ve sinirsel yollardan beyne erişebilir ve nöroimmün mekanizmalar yoluyla inflamatuvar yanıtları sürdürebilir. Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerdeki değişikliklerin, DEHB' de görülenlere benzer şekilde beyindeki triptofan metabolizmasında ve dopaminerjik yollarda nörotransmisyon değişikliklerine neden olduğu gösterilmiştir[148].

DEHB' de de etiyolojik mekanizmalar arasında bağışıklık sistemine olan ilgi giderek artmaktadır. İnflamatuvar ve otoimmün bozukluklarla komorbidite, biyokimyasal belirteçler ve genetik çalışmalar DEHB' de inflamatuvar mekanizmaların rolünü desteklemektedir[8].

23,000'den fazla hastayla gerçekleştirilen prospektif bir kohort çalışması, kişisel ve maternal otoimmün hastalık öyküsünün de artmış DEHB riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Otoimmün hastalıklar arasında tirotoksikoz, tip 1 diyabet, otoimmün hepatit, psöriazis ve ankilozan spondilit yer almaktadır[69].

Miyazaki ve arkadaşları gerçekleştirdikleri sistematik bir inceleme ve meta-analizde DEHB hastalarında astım, alerjik rinit, atopik dermatit ve alerjik konjonktivit görülme olasılığının toplumdaki DEHB olmayan bireylere kıyasla daha yüksek olduğunu bulmuşlardır[149]. Schans ve arkadaşları tarafından da atopi ve DEHB birlikteliğini ortaya koyan sistematik bir inceleme ve meta-analiz çalışmasında DEHB'lilerde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında astım, egzema ve rinit varlığı daha yüksek bulunmuştur[150].

Alerjik hastalıklar ile DEHB arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizma ile ilgili hipotezlerde iki hastalık için ortak genetik ve/veya çevresel risk faktörlerinin yanı sıra, alerjik bir inflamasyonun neden olduğu sitokin salınımındaki artışın, DEHB patolojisinde rol oynadığı bilinen prefrontal korteks gibi spesifik beyin bölgelerini etkileyebileceği düşünülmüştür[151]. FMRG kullanılarak aktif atopik dermatiti olan hastalar ile sağlıklı kontroller karşılaştırılmış, atopik dermatitli hastalarda anterior singulat korteks, posterior singulat korteks ve dorsolateral prefrontal

kortekste bilateral aktivasyon saptanmıştır[152]. Bir başka çalışmada, astımlı hastalarda alerjik atak sırasında anterior singulat korteks ve insula aktivasyonunu bildirilmiştir[153].

DEHB etiyojisinde periferik inflamasyonun rolüne ilişkin dolaylı kanıtlar ise diyet müdahalelerinden gelmektedir. Takviye edilen antiinflamatuvar özellikteki omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerine yanıt olarak DEHB belirtilerinde kısmi iyileşme olduğu gösterilmiştir[154]. DEHB ile değişen periferik inflamatuvar profil arasında bir ilişki olduğunu öne süren bu ön bulgular, nöroinflamatuvar ortamın modülasyonunun DEHB'nin patofizyolojisinde rol oynadığı hipotezini desteklemektedir[62].

2.2.1. İnflamatuvar Biyobelirteçler Olarak Hematolojik Parametreler

Periferik sitokin düzeylerini ölçme işleminde kullanılan immünoanalizler gibi yöntemler karmaşık, pahalı ve ulaşılabilirliği zor yöntemlerdir. Buna dayanarak, biyobelirteçlerle ilgili son çalışmalar, kan hücreleri sayımı ve kan hücreleri oranları gibi temel serumdan elde edilen parametrelere odaklanmıştır[15]. Tam kan sayımı (TKS) genellikle hemoglobin, lökositler (WBC' ler) ile diferansiyelleri (yani nötrofiller, lenfositler, monositler, eozinofiller ve bazofiller), trombositler ile trombosit dağılım genişliği (PDW) ve ortalama trombosit hacmi (MPV) gibi trombosit indekslerini içerir. TKS' den belirlenen inflamasyonla ilgili belirteçler arasında WBC' ler, nötrofiller, monositler, lenfositler, MPV, PDW ve nötrofil-lenfosit oranı (NLO), trombosit-lenfosit oranı (PLO), monosit-lenfosit oranı (MLO) dahil olmak üzere çeşitli oranlar bulunur.

2.2.1.1.Nötrofil/ Lenfosit Oranı

Mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilen nötrofil/lenfosit oranı (NLO) sistemik inflamatuvar yanıtın yeni, basit ve ucuz bir belirteçidir[155]. Nötrofiller doğal bağışıklık sisteminin önemli bir elemanıdır ve genellikle dokudaki iltihaba ilk müdahale edendir. Buna karşılık, doğal öldürücü hücreler, T hücrelerini ve B hücrelerini içeren lenfositler edinsel bağışıklık sisteminin çekirdeğini oluşturur. Mutlak hücre sayıları normal sınırlar içinde olsa bile NLO yükselir[156]. NLO

dinamiktir ve inflamatuvar sitokinlerden, hipotalamus-hipofiz aksından etkilenir. Genellikle hem akut hem de kronik inflamasyon, göreceli nötrofili ve lenfopeni yoluyla NLO'nun yükselmesine neden olur[156], [157]. Erişkinlerde şizofreni, bipolar ve depresif bozukluklar gibi psikiyatrik bozukluklarda NLO değerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir [17].

2.2.1.2. Platelet/ Lenfosit Oranı

Platelet sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilen bir değer olan platelet/lenfosit oranı (PLO), periferik inflamasyonun uygun maliyetli ve kolay elde edilebilen klinik belirteçidir[158]. Plateletler immün yanıtta rol oynayan hücrelerden biridir. Sepsis, malignite, romatolojik hastalıklar, travma gibi inflamatuvar yanıtın tetikleyicisi olan durumlarda platelet proliferasyonu proinflamatuvar sitokinler tarafından indüklenir[159].PLO, kardiyovasküler hastalıklar, maligniteler, kronik hastalıklar ve enfeksiyonlarla ilgili yaygın olarak kullanılan bir belirteçtir [157].

2.2.1.3. Monosit/ Lenfosit Oranı

MLO monosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanır. MLO, inflamasyon ve endotel disfonksiyonu için bir biyobelirteç olarak önerilmiştir. MLO, mikrogliya aktivasyonun periferik işareti olarak kabul edilmektedir[160].

2.2.1.4. Ortalama Platelet Hacmi (MPV) ve Platelet Dağılım Genişliği (PDW)

Ortalama trombosit hacmi (MPV), megakaryosit sayısına göre belirlenmektedir. MPV, trombosit fonksiyonun ve aktivasyonunu göstermektedir. MPV'nin inflamatuvar hastalıklarda, inflamasyon belirteci olarak da kullanılabileceği bildirilmiştir. MPV' nin inflamatuvar aktivasyon ile pozitif ya da negatif ilişki gösterdiğini bildiren farklı çalışmalar mevcuttur. Şizofreni, unipolar depresyon, bipolar bozukluk gibi psikiyatrik bozukluklar anormal platelet sayısı ve MPV ile ilişkili bulunmuştur.[157], [161].

Trombosit dağılım genişliği (PDW) neredeyse tüm laboratuvarlarda bulunan başka bir parametredir. Trombosit fonksiyonları ve boyutundaki değişikliklerin sistemik inflamasyonla ilişkili olduğu bildirilmiş olup, bu da PDW'nin bazı hastalık sonuçlarını öngörmeye değerli bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir[162].

2.2.1.5. Sistemik İmmün inflamasyon İndeksi (SII)

İnflamasyon ve immün durum dengesine dayalı geliştirilen sistemik inflamasyon indeksi (SII ((trombosit sayısı x nötrofil sayısı) / lenfosit sayısı)) NLO, PLO ve MLO' dan daha üstün bir inflamasyon göstergesi olarak kabul edilmektedir. Prognostik tahminde bir inflamasyon parametresi olarak sistemik immün inflamasyon indeksinin önemi, koroner arter hastalığı olan hastalarda, akut pulmoner emboli hastalarında ve katı tümörleri veya çoklu kanserleri olan hastalarda meta-analizlerle gösterilmiştir[163], [164].

NLO, PLO ve MLO değerleri, yetişkin hastalarda duygudurum bozuklukları, şizofreni ve Alzheimer hastalığı gibi nöropsikiyatrik bozukluklarda araştırılmış ve aynı zamanda hastalıkların seyrini tahmin etmede de kullanılmıştır. NLO ayrıca ergenlerde depresif bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk, şizofreni ve bipolar bozuklukta da araştırılmıştır[165], [166]. Özyurt ve Binici kendi hasta grubunda depresyonun şiddeti ile NLO ve PLO arasında pozitif bir korelasyon tespit edildiğini belirtmişlerdir[167]. Başka bir çalışmada Özyurt ve ark. obsesif kompulsif bozukluk ve anksiyete bozukluğu birlikteliği olan ergenlerde NLO düzeylerinin hem obsesif kompulsif bozukluk grubuna hem de anksiyete sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bildirmiştir[168].

2.2.2. Serum B12 vitamini, Folat ve Ferritin

DEHB etiyolojisinde çevresel faktörler arasında vitaminler son zamanlarda artan bir ilgi görmektedir[169]. B12 vitamini ve folat, DNA ve protein sentezi için gerekli olan metil gruplarından sorumlu olan metiyonin-homosistein yolunda yer alır. Eksik metilasyon reaksiyonları, beyin gelişiminin önemli bir bileşeni olan miyelin temel proteininin metilasyonunu bozabilir[170]. Sinir sisteminin miyelinleşmesi, nörogelişim ve sonraki

bilişsel işlevlerle ilgili çoklu beyin sistemleri için gereklidir[171]. B12 vitamini ve demir de monoaminerjik nörotransmitterlerin metabolizması için gerekli enzimlerin kofaktörleri olarak görev yapar ve periferik demir durumu serum ferritin seviyeleri ile tahmin edilebilir. MSS metabolizmasındaki önemlerini yansıtan önceki çalışmalar B12, folat ve ferritin eksikliklerinin psikopatolojilerle ilişkili olabileceğini bildirmiştir[25], [170], [171].

DEHB' de demir durumuna ilişkin çalışmalar serum ferritin ölçümlerine odaklanmış, karışık bulgularla serum ferritin düzeyleri ile DEHB arasında hem anlamlı hem de anlamlı olmayan ilişkiler rapor edilmiştir[70], [172]. Demir antioksidan aktivite, genetik onarım, hemoglobin yapısı ve MSS fonksiyonu dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik süreçlerde önemli rol oynar. Düşük demir seviyeleri, monoamin sentezinin bozulmasıyla ilişkilendirilmiştir[173]. Düşük demir depolarının DEHB semptomlarının başlangıcı ve ciddiyeti ile ilişkili olabileceğini düşündüren çalışmalar vardır. Serum ferritin düzeyleri DEHB' nin teşhisinde ve semptom şiddetinin değerlendirilmesinde potansiyel bir biyobelirteç olarak önerilmiştir[174]. Ancak insanlar üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular tutarsızdır. Olağan dışı derecede düşük serum ferritin düzeylerinin başlangıç semptomları ve tedavi yanıtıyla ilişkili olduğuna yönelik bulgular bu tutarsızlığa katkıda bulunabilir. Ayrıca, inflamatuvar duruma bağlı olarak serum ferritin düzeylerini etkileyen beslenme faktörleri de karmaşıklığa katkıda bulunur. Serum ferritini aracılığıyla ölçülen demir durumu ile DEHB arasında potansiyel bir bağlantı olduğunu öne süren kanıtlar olsada, bu ilişkinin doğasını ve klinik sonuçlarını açıklığa kavuşturmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

B12 eksikliği homosistein düzeylerini artırarak inflamatuvar bir duruma yol açar[175]. Ferritin de sentezi sitokinler tarafından kontrol edilen bir akut faz reaktanıdır ve inflamatuvar belirteçler için bir panele dahil edilmelerinin önemini vurgular[25].

2. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örneklem

Çalışma 1 Haziran 2023 ile 31 Ocak 2024 tarihlerinde Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Psikiyatri Ana Bilim Dalı'nda yapılmıştır. Çalışma protokolü Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no: 2022/10-15)

Sosyodemografik veri formu (SDVF) ve Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği (ASRS) online olarak düzenlenmiş, üniversite öğrencileri ve psikiyatri polikliniğine DEHB belirtileri ile başvuran kişilere uygulanmıştır. Çalışmaya 294 kişi katıldı. 21 kişi SDVF' de belirttikleri inflamatuvar süreçleri etkileyen tıbbi hastalık öyküsü, ilaç kullanımları nedeni ile çalışmadan dışlandı. 273 kişi arasından 101 kişi ASRS puanı 37 üzeri puan, 76 kişi ise 16 altında puan aldı. Bu kişilere sosyodemografik veri formunda belirtilen iletişim numaralarından ulaşılarak görüşmeye çağırıldı. 37 ve üzeri puan alan 101 kişi içinden 1 kişi bipolar bozukluk, 5 kişi anksiyete bozukluğu, 3 kişi depresif bozukluk, 2 kişi uyku bozukluğu ve 5 kişi DEHB tanıları ile aktif olarak takip edilen 16 kişi, hastalık belirtileri devam ettiğinden çalışmaya dahil edilmediler. Kalan 85 kişi içinden 56 kişi DSM 5'e göre yapılandırılmış SCID-5 ile değerlendirilerek DEHB tanısı aldı. Aralarında çalışmaya katılmaya gönüllü olan ve DEHB' ye yönelik tedavi başlanmasını isteyen 35 kişi çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya gönüllü olarak katılan ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 30 erişkinbirey sağlıklı kontrol grubuna dahiledildi.

3.1.1.Hasta Seçimi

3.1.1.1.Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

E-DEHB grubu için dahil edilme kriterleri:

18-65 yaş aralığında olma,

DSM-5'e göre E-DEHB tanısı almış olma,

Çalışmaya katılmaya gönüllü olunmasıdır.

Sağlıklı kontrol grubu için dahil edilme kriterleri:

18-65 yaş aralığında olma,

Çalışmaya katılmaya gönüllü olunmasıdır.

Her iki grup için çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

18 yaşından küçük, 65 yaşından büyük olma,

Zihinsel gelişim geriliğinin olması,

Kronik ve işlevselliğini bozacak fiziksel, nörolojikve psikiyatrik hastalığının olması,

Gebe olunması,

Aktif enfeksiyon bulgularının olması,

VKI> 30 kg/ m ²'nin üzerinde olması,

Günde 20'den fazla sigara tüketimi olması,

Kan tetkikinden 2 hafta önce non-steroidanti-inflamatuvar kullanılmış olması,

İmmünsüpresif ilaçlar kullanılması,

Alkol-madde kullanım bozukluğu olması,

Anormal hemogram ve serum B12, folat ve ferritin sonuçlarının olmasıdır.

3.1.2. Laboratuvar analizi

35 DEHB tanılı hasta ve 30 sağlıklı kontrolden rutin değerlendirme esnasında alınan kanlar çalışıldı. EDTA' lı tüplere alınan tam kan örneklerinde hemoglobin, lökosit ve differansiyelleri, platelet, MPV, RDW ölçümleri Sysmex XN 1000 cihazı (SysmexCorp., Kobe, Japan) ile ölçüldü. Serum ferritin, folat ve B12 düzeyleri hormon otoanalizatöründe (Abbott Architect i14000SR, U.S.A.) kemilüminesan immünoassay yöntem kullanılarak ölçüldü.

3.2. Kullanılan Ölçekler

3.2.1. Sosyodemografik Veri Formu

Tarafımızca düzenlenen bu formda yaş, cinsiyet, öğrenim durumu, sigara kullanıp kullanılmadığı, tıbbi hastalık öyküsü, geçmiş psikiyatrik hastalık öyküsü, antidepresan kullanımı ve ailede DEHB varlığı gibi veriler kaydedilmiştir.

3.2.2. Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği (ASRSv1.1)

Erişkinde DEHB tanısı koymada yardımcı olabilecek Erişkin DEHB Kendi Bildirim Ölçeği (ASRS)'nin Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması Doğan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır[176]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ruhsal bozuklukların taranması amacıyla geliştirilen ölçeklerden biridir[177]. DSÖ, ASRS'yi DSM-IV'e dayalı 18 belirtiyi değerlendiren sorular içermesi açısından daha yararlı görmektedir. Ölçeğin 'dikkat eksikliği' ve 'hiperaktivite/dürtüsellik' olmak üzere iki alt ölçeği vardır. Sorular her belirtinin son altı ay içinde hangi sıklıkta ortaya çıktığını belirlemeye yöneliktir. Asla yanıtı için 0, nadiren yanıtı için 1, bazen yanıtı için 2, sık yanıtı için 3, çok sık yanıtı için 4 olmak üzere, yanıtlar 0-4 arasında puanlanmaktadır. Ölçek A bölümünde altı, B bölümünde on iki soru olacak şekilde iki gruba ayrılarak düzenlenmiştir. A bölümündeki altısı DEHB tanısını daha iyi kestirebilmektedir. İki alt ölçeğin herhangi birinden 24 puan ve üzerinde alanların "yüksek olasılıkla DEHB", 17-23 puan alanların "olasılıkla DEHB" olduğu, 0-16 puan alanların DEHB olmadıkları bildirilmiştir. Ölçeğin net olarak kesme puanı belli olmamakla beraber alınan örneklem üzerinden istatistiksel sapma ile kesme puanı hesaplanmaktadır. Ölçekten alınabilecek puanlar toplamda 0-72 aralığında değişmektedir ve puanın yükselmesi belirtilerin sıklığının fazla olduğu anlamına gelmektedir. Tanı koymaya yardımcı olmak için kesme puanı 37 olarak belirlenmiştir[176], [177].

3.2.3. DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin Klinisyen Versiyonu (SCID-5-CV)

DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin Klinisyen Versiyonu First ve arkadaşları tarafından 2015 yılında geliştirilmiştir[178]. 32 tanısal kategoride ayrıntılı tanı ölçütleri, 17 tanısal kategoride ise yalnızca araştırmacı sorular yer almaktadır. 10 modülden oluşmaktadır. Bu modüller anksiyete bozuklukları, duygudurum bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk ve ilişkili bozukluklar psikotik belirtiler, psikotik bozukluklar, madde kullanım bozuklukları ile travma sonrası stres bozukluğu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, diğer bozukluklar için araştırmacı sorular ve uyum bozukluğunu içermektedir. Görüşmeciler arası güvenilirliğinde kappa katsayıları 0.65 ile 1.00 arasında saptanmıştır ve tümü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. SCID-5 ağır bilişsel kusuru, ağır psikotik belirtileri, ajitasyonu olmayan, 18 yaş üstü bireylerde uygulanabilir. Bilgi kaynakları hastanın kendisi, hastanın ailesi ve yakınları, sağlık ekibi, tıbbi kaynaklar ve gözlemlerdir. Gerekli görülürse ek bilgiler ışığında düzeltme yapılabilir ve birden fazla oturumda tamamlanabilir. Ortalama uygulama süresi 40-60 dakikadır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Aydemir ve arkadaşları tarafından 2018 yılında yapılmıştır[179].

3.3. Veri Analizi

Veri analizinde SPSS 28 program kullanılmıştır. Hasta ve kontrol grubundakilerin demografik değişkenlere göre karşılaştırılmasında ki-kare analiz yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntem parametrik olmayan bir yöntem olup demografik iki değişken arasındaki ilişkiyi gösterir. Anlamlı çıkan ki-kare analizi için farkın hangi gruplar arasında olduğu ise Bonferroni düzeltmesi ile karşılaştırılmıştır. Sürekli olan ölçümler için normallikte veri sayısı $N > 50$ olduğunda çarpıklık ve basıklık değerleri kullanılması önerilmiş ve bu değerler ± 2 arasındaysa normaldir. Tam kan ölçümü ile ASRS ölçümlerinin gruplara göre karşılaştırılmasında bağımsız gruplar t testi yöntemi kullanılmıştır. Ayrıca ölçümler arasındaki ilişki de Pearson

korelasyon yöntemi kullanılmıştır. İstatiksel analizler için $p<.05$ anlamlılık düzeyi karşılaştırılmıştır.

3. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Özellikler

Çalışmaya E-DEHB grubu için 35 kişi, sağlıklı kontrol grubu için 30 kişi olmak üzere toplam 65 kişi dahil edilmiştir. Tablo 1’de çalışmamızdaki gruplarının sosyodemografik özellikleri ve klinik verilerine ilişkin analiz sonuçları verilmiştir.

E-DEHB grubunun yaş ortalaması 26,49, sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması 28,1 yıldır. E-DEHB grubundakilerin %51.4’ü erkek, %48.6’sı kadın iken sağlıklı kontrol grubundakilerin %53.3’ü erkek ve %46.7’si kadındır. E-DEHB ve sağlıklı kontrol grubundaki katılımcıların yaş ve cinsiyete göre oranları arasında anlamlı farklılık yoktur. ($p>.05$).

E-DEHB ve sağlıklı kontrol grubundakilerin %60’sı sigara içmezken, %40’ı sigara içmekteydi. Gruplar arasında katılımcıların sigara içme oranları arasında anlamlı farklılık yoktur. ($p>.05$). E-DEHB grubundakilerin %91.4’ü antidepresan kullanmamakta iken %8.6’sı ise antidepresan kullanmaktaydı. Sağlıklı kontrol grubunda ise antidepresan kullanımı yoktur. E-DEHB ve sağlıklı kontrol grubundaki katılımcıların antidepresan kullanma durumuna göre oranları arasında anlamlı farklılık yoktur ($p>.05$).

E-DEHB grubundakilerin %65.7’sinde geçmiş psikiyatrik hastalık öyküsü yok iken %34.3’ünde ise geçmiş psikiyatrik hastalık öyküsü saptanmış olup sağlıklı kontrol grubundakilerde ise geçmiş psikiyatrik hastalık öyküsü yoktur. E-DEHB grubunda geçmiş psikiyatrik hastalık öyküsü kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti ($p<.05$). E-DEHB grubundakilerin %82.9’u ailesinde DEHB olmadığını, %17.1’i olduğunu belirtmiş olup sağlıklı kontrol grubundakilerin %96.7’si ailesinde DEHB olmadığını %3.3’ü olduğunu bildirdi. Her iki gruptaki katılımcıların ailesinde DEHB olma durumuna göre oranları arasında anlamlı farklılık yoktur ($p>.05$).

Tablo 1. Sosyodemografik ve Klinik Veriler

Grup	E-DEHB Sağlıklı Kontrol		p
	n=35	n=30	
Yaş	26,49±6,36	28,1±4,77	0,258
Cinsiyet	Erkek	18(51,4)	0,878
	Kadın	16(48,6)	
Sigara kullanımı	Var	14(40)	1
	Yok	12(40)	
Antidepresan kullanımı	Var	21(60)	0,101
	Yok	18(60)	
Geçmiş psikiyatrik hastalık öyküsü	Var	3(8,6)	0,000*
	Yok	0(0)	
Ailede DEHB öyküsü	Var	12(34,3)a	0,073
	Yok	0(0)b	
Ailede DEHB öyküsü	Var	23(65,7)a	0,073
	Yok	30(100)b	
Ailede DEHB öyküsü	Var	6(17,1)	0,073
	Yok	1 (3,3)	
Ailede DEHB öyküsü	Var	29(82,9)	0,073
	Yok	29(96,7)	

p<.05; **Ki-kare analizi; *Bağımsız gruplar t testi; a,b: Ki-kare analizi sonucunda farkın hangi gruplarda hangi sütunlar arasında olduğunu gösteren Bonferroni düzeltmesi sonucunu gösterir ve farklı harfler sütunlar arasında farkın olduğunu gösterir. Yüzde değerleri sütuna göre verilmiştir.*

4.2. Laboratuvar Bulguları

E-DEHB grubu ve sağlıklı kontrol grubundakilerin tam kan sayımından elde edilen bulgulara WBC, platelet sayısı, nötrofil sayısı, MCV değeri arasında anlamlı farklılık elde edilmiştir ($p<.05$). E-DEHB grubundaki katılımcıların WBC, platelet, nötrofil sayısı ortalamaları sağlıklı kontrol grubundaki katılımcılardan daha yüksek olup MCV değeri ortalaması sağlıklı kontrol grubundakilerden daha düşüktür. Ancak her iki grup arasında hemoglobin, bazofil, eozinofil, monosit, lenfosit, MPV, PDW değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>.05$). E- DEHB grubu ve sağlıklı kontrol grubunun tam kan sayımı parametreleri Tablo 2’ de gösterilmiştir.

Tablo 2. E- DEHB Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Tam Kan Sayımı Parametreleri Açısından Karşılaştırılması

Ölçümler	E-DEHB (n=35)	Sağlıklı Kontrol (n=30)	p
	Ort $\pm$ ss	Ort $\pm$ ss	
HGB	14,91 $\pm$ 1,8	15,03 $\pm$ 1,36	0,763
WBC	8,54$\pm$2,02	7,54$\pm$1,52	0,03*
PLT	293,66$\pm$51,79	266,83$\pm$40,86	0,025*
MCV	84,43$\pm$5,47	87,45$\pm$4,03	0,015*
MPV	10,1 $\pm$ 0,84	10,03 $\pm$ 0,62	0,684
PDW	11,64 $\pm$ 1,78	11,34 $\pm$ 1,28	0,442
NEUT	5$\pm$1,65	4,18$\pm$1,11	0,025*
BAZO	0,03 $\pm$ 0,02	0,03 $\pm$ 0,02	0,822
MONOSİT	0,61 $\pm$ 0,18	0,61 $\pm$ 0,2	0,894
EOZİ	0,18 $\pm$ 0,12	0,17 $\pm$ 0,14	0,733

LENFO	2,71±0,65	2,54±0,63	0,29
-------	-----------	-----------	------

*p<.05

WBC: White bloodcell, PLT: Platelet, MCV: Mean corpuscular volüme, MPV: Mean platelet volüme, PDW: Platelet distrubutionwidt, NEUT: Nötrofil, BAZO: Bazofil, EOZİ: Eozinofil, LENFO: Lenfosit, NLO: Nötrofil/ Lenfosit oranı, PLO: Platelet/Lenfosit oranı, MLO: Monosit/Lenfosit oranı, BLO: Bazofil/Lenfosit oranı, ELO: Eozinofil/Lenfosit oranı, SII: Sistemik immün inflamasyon indeksi

E-DEHB grubu ve sağlıklı kontrol grubundakilerin tam kan sayımından elde edilen bulgulara SII ölçümü arasında anlamlı farklılık elde edilmiştir (p<.05). E-DEHB grubundakileri SII ölçüm ortalamaları sağlıklı kontrol grubundaki katılımcılardan daha yüksektir. Ancak her iki grubun NLO, PLO, MLO, BLO, ve ELO parametreleri arasında anlamlı farklılık yoktur (p>.05).E- DEHB grubu ve sağlıklı kontrol grubunun tam kan sayımından elde edilen parametreler Tablo 3’ de gösterilmiştir.

Tablo 3. E- DEHB grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunun NLO, PLO, MLO, BLO, ELO, SII Ölçümleri Açısından Karşılaştırılması

	E-DEHB (n=35)	Sağlıklı Kontrol (n=30)	
	Ort ± ss	Ort ± ss	
NLO	1,94±0,82	1,72±0,58	0,224
E			
PLO	113,2±30,3	110,81±30,82	0,754
MLO	0,23±0,08	0,25±0,09	0,449
D			
BLO	0,01±0,01	0,01±0,01	0,716
H			
ELO	0,07±0,05	0,07±0,05	0,953
B			
SII (N*P) /L	570,24±272,94	457,58±176,14	0,042*
g			

rubu ve sağlıklı kontrol grubundakilerin folat değerleri arasında anlamlı

farklılık elde edilmiştir ($p<.05$). E-DEHB grubundakilerin folat ölçüm ortalamaları sağlıklı kontrol grubundaki hastalardan daha düşüktür. E-DEHB ve sağlıklı kontrol grubundakilerin B12 ve ferritin ölçümleri arasında anlamlı farklılık elde edilmemiştir ($p>.05$). E-DEHB grubu ve sağlıklı kontrol grubunun Serum B12, folat ve ferritin düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 4' de gösterilmiştir.

Tablo 4. E- DEHB grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Serum B12, Folat ve Ferritin Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması

Ölçümler	E-DEHB (n=35)	Sağlıklı Kontrol (n=30)	p
	Ort $\pm$ ss	Ort $\pm$ ss	
Serum B12	280,11 $\pm$ 77,2	285,5 $\pm$ 96,26	0,803
FOLAT	5,24$\pm$1,29	6,25$\pm$2,26	0,027*
FERRİTİN	59,61 $\pm$ 68,67	90,97 $\pm$ 96,29	0,132

* $p<.05$

4. TARTIŞMA

Erişkin DEHB' de periferik inflamatuvar biyobelirteçleri, serum B12, folat ve ferritin düzeylerini inceleyen bu çalışmaya 35 DEHB' li erişkin, 30 sağlıklı erişkin alınmıştır.

Her iki gruptaki katılımcıların arasında yaş ortalaması ve cinsiyet açısından da anlamlı farklılık yoktu. Yaş ve cinsiyet farklılıkları inflamatuvar biyobelirteçleri, B12, folat ve ferritin düzeylerini etkileyebilir. Gruplararası yaş ortalamaları ve cinsiyet açısından anlamlı fark olmaması, bu değişkenlerin kafa karıştırıcı etkisini ortadan kaldırarak çalışmanın güvenilirliğini arttırması açısından önemlidir

Her iki gruptaki katılımcıların sigara içme oranları arasında anlamlı farklılık yoktur. DEHB' de sigara kullanımı sıktırve genel nüfusa göre 2 kat fazla olduğu bildirilmiştir[118]. Sigaranın inflamasyonu arttırabileceği,

hematolojik parametreleri etkileyeceği, sigara kullanmayanlara göre B12, folat ve ferritin düzeylerinde farklılıklara yol açabileceği bilinmektedir [180]. Çalışmamızda her iki gruba günlük sigara tüketimi 20 adet ve altında olan bireyler alınarak ve E-DEHB grubunun sigara kullanım durumu ile tüketilen sigara miktarı sağlıklı kontrollerle eşlenerek bu etki saf dışı bırakılmaya çalışılmıştır.

E-DEHB grubundakilerin %34,3'ünde geçmiş psikiyatrik hastalık öyküsü olduğu saptanmış olup kontrol grubundakilerin tümünde ise geçmiş psikiyatrik hastalık yoktu. Hasta ve kontrol grubundaki katılımcıların geçmiş psikiyatrik hastalık öyküsü olma durumuna göre oranları arasında anlamlı farklılık saptandı. E-DEHB grubundaki bireylerin %34,3 ü geçmişte anksiyete bozukluğu, depresyon tanılarıyla takip edilmiştir. Bireyler remisyonda olduklarından çalışmaya dahil edilmiştir. E-DEHB olgularında eş tanıya oldukça sık rastlanmaktadır. Eş tanılarda duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları, alkol-madde ile ilgili sorunlar öne çıkmaktadır[181], [182]. Çalışmamızda E-DEHB grubunda psikiyatrik hastalık öyküsünün yüksek çıkması literatürle uyumludur. Bu durum iki grup arasında farklılık yaratsa da E-DEHB grubunun halihazırda aktif psikopatolojisi olmayanlardan seçilmesinin bu farkı minimize ettiğini düşünmekteyiz.

İnflamatuvar mekanizmaların nöropsikiyatrik bozuklukların patofizyolojisi ile çeşitli yollarla ilişkili olduğu varsayılmıştır. Bu mekanizmalar arasında glial aktivasyon, nöronal hasar ve dejenerasyon, artan oksidatif stres, azalmış nörotrofik destek, değişen nörotransmitter metabolizması ve kan-beyin bariyerinin bozulması yer almaktadır[8].

DEHB' de de etiyolojik mekanizmalar arasında bağışıklık sisteminin rolü ile ilgili araştırmalar son yıllarda giderek artmıştır. İnflamatuvar ve otoimmün bozukluklarla komorbidite, biyokimyasal belirteçler ve genetik çalışmalar DEHB' de inflamatuvar mekanizmaların rolünü desteklemektedir[8]. Atopik egzama, astım, romatoid artrit, tip 1 diyabet veya hipotiroidizm gibi inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar DEHB ile önemli ölçüde daha sık birlikte görülür[149].

Bugüne kadar DEHB ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda DEHB hastalarında bazı sitokin düzeylerinin yükseldiği gösterilmiş ve yüksek sitokin düzeyleri ile DEHB semptomları arasında bir korelasyon bulunmuştur[12], [13]. Çocuklarda atopik egzama ve DEHB birlikteliğini ele alan bir derlemede, inflamasyon gelişiminin prefrontal korteks (PFC), anterior singulat korteks (ACC), korpus kallozum gibi beyin bölgelerinin ve nörotransmitter sistemlerinin gelişimine müdahale ettiği bildirilmiştir. Bu beyin bölgeleri ve nörotransmitter sistemlerinin dikkat, motivasyon, planlı davranış ve karar verme gibi yürütücü işlevlerde önemli roller oynadığı bilinmektedir[151]. Sitokinler nörotransmitter metabolizmasını, nöroendokrin işlevleri ve sinaptik plastisiteyi etkilemektedir[183]. Bazal gangliyonları etkileyebilmeleri ve beyinde dopamin sentezinde kritik rol oynayabilmeleri nedeniyle yine DEHB ve sitokinler arasındaki ilişki desteklenmektedir[14]. Ayrıca genetik çalışmalardan elde edilen çok sayıda kanıt DEHB ile inflamatuvar yollarla ilişkili genlerdeki bağlantıları göstermiştir[8].

Nötrofiller, lenfositler, trombositler ve monositler gibi kan hücreleri, inflamatuvar süreçlerde önemli rol oynamaktadırlar[184]. İnflamasyonun yeni klinik biyobelirteçleri olarak kabul edilen NLO, PLO, MLO, MPV gibi parametreler çeşitli hastalıklarla birlikte DEHB’ de araştırılmıştır. Çocuk ve ergen popülasyonunda yapılan araştırmaların sayıları sınırlı ve sonuçları çelişkilidir[185].

Kwon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DEHB tanılı çocuk hastalar ile kontrol grubu hemoglobin düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamış, MCV değeri ise kontrol grubunda anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır[186]. Benzer şekilde Üskül ve arkadaşları da DEHB tanılı çocuklar ve sağlıklı kontrol grubu arasında hemoglobin düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamış, MCV değerini çocuk DEHB grubunda daha düşük saptamışlardır[187]. Bir başka çalışmada da hemoglobin düzeyi, MCV değeri açısından DEHB tanılı hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır[188]. DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde yapılan iki ayrı

çalışmada ise hemoglobin düzeyikontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur[25], [189]. Çalışmamızda gruplar arasında hemoglobin düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu durum literatürdeki diğer çalışmalarla benzerdir. MCV değeri ise çalışmamızda E-DEHB grubunda anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Diğer çalışmaların sonuçları MCV değeri için uyumsuzdur. MCV, eritrositlerin ortalama boyutu hakkında bilgi verir. Hemoglobin seviyeleri ise kandaki oksijen taşıyan protein miktarını yansıtır ve eritrosit fonksiyonunun önemli bir göstegesidir. E-DEHB grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki benzer hemoglobin seviyeleri, eritrosit boyutlarındaki potansiyel farklılıklara rağmen her iki grubunda karşılaştırılabilir oksijen taşıma kapasitesine sahip olduğunu göstermektedir. Hemoglobin düzeylerindeki benzerlikler literatürdeki diğer bulgularla uyumlu olabilirken, MCV değerindeki çeşitlilik daha fazla araştırma gerektirmektedir.

İnflamatuar belirteçler olarak yorumlanan parametreler arasında trombosit özelliklerindeki değişiklikler de yer alır. MPV, ortalama trombosit hacmini; PDW ise trombosit dağılım aralığını göstermektedir[185]. Çalışmalar trombositlerin psikiyatrik bozukluklarda önemli rol oynadığını göstermiştir[190]. DEHB'li çocuk ve ergenlerde kontrol grubuna göre platelet sayısının anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bildiren çalışmalar vardır[25], [163], [189]. Akıncı ve arkadaşları DEHB'li çocuklarda sağlıklı kontrol grubuna kıyasladaha yüksek MPV ve PDW değerleri bulmuşlar, platelet sayısı açısından anlamlı bir farklılık saptamamışlardır[185]. Çocuk ve ergen örnekleminde yapılan başka çalışmalarda da DEHB olan hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek MPV değeri saptanmıştır[191]. Ceyhun ve Gürbüz' in erişkin DEHB' liler ve sağlıklı kontrol örnekleminde yaptıkları çalışmada ise platelet sayısı, PDW, MPVdeğerleri her iki grup arasında benzer bulunmuştur[164]. Çalışmamızda platelet sayısı E-DEHB grubunda daha yüksek bulunmuş, MPV ve PDW değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu bulgular, DEHB'nin hematolojik profili üzerindeki karmaşıklığı vurgulamaktadır. Yetişkin DEHB bağlamında, DEHB grubunda gözlenen yüksek platelet sayısı altta yatan

inflamatuvar süreçleri veya fizyolojik farklılıkları yansıtır olabilir. Bununla birlikte, MPV ve PDW gibi trombosit özellikleri ile ilgili bulgular tutarsızdır. Dolayısıyla, DEHB' nin trombosit profili üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu araştırmalar, DEHB'nin hematolojik profili üzerine etkili olan mekanizmaları aydınlatarak, potansansiyel tedavi hedeflerini belirletmeye yardımcı olabilir.

Avcil ve arkadaşlarının tedavi almayan 82 DEHB' li çocukla 70 sağlıklı kontrolü karşılaştırdığı çalışmada, DEHB' li çocuklarda nötrofil sayıları sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur[157]. Önder ve arkadaşları da DEHB' li çocuk ve ergenlerde nötrofil sayılarını sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derece daha yüksek, eozinofil sayısını ise gruplar arasında benzer bulunmuştur[189]. Topal ve arkadaşlarının çocuk ve ergenlerde yaptığı çalışmada DEHB grubunda WBC ve nötrofil sayılarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu, lenfosit ve monosit sayılarının anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmış, eozinofil ve bazofil sayılarının ise gruplar arasında benzer bulunmuştur[25]. Akıncı ve arkadaşları DEHB' li çocuk ve ergenlerde WBC ve nötrofil sayılarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu bulmuşlardır[185]. Öz ve arkadaşlarının DEHB' si olan çocuklarda tedavi öncesi ve sonrası rutin kan analizlerinin değerlendirdiği ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırdığı çalışmada DEHB' li çocuklarda nötrofil sayısının sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu, lenfosit sayılarının ise anlamlı derecede düşük olduğunu gösterilmiştir[163]. Çalışmamızda WBC ve nötrofil sayılarında E-DEHB grubunda anlamlı yükseklik saptanmış olup, lenfosit, bazofil, monosit ve eozinofil sayıları açısından her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Lökositoz olarak bilinen yüksek WBC sayısı, sistemik inflamasyonun, enfeksiyonun veya bağışıklıkla ilgili diğer durumların göstergesi olabilir. Akut enfeksiyon tablosu olan bireylerin dışlandığı çalışmamızda WBC ve nötrofil sayısının E-DEHB grubunda anlamlı düzeyde yüksek olması DEHB'nin inflamatuvar süreçlerle ilişkilendirilebileceğini düşündürmektedir. Ancak, diğer çalışmalardaki bulgularla karşılaştırıldığında, lenfosit, bazofil, monosit ve eozinofil sayılarında anlamlı

farklılıkların olmaması dikkat çekicidir. E- DEHB grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında lenfosit, bazofil, monosit ve eozinofil sayılarında farklılık olmaması, WBC ve nötrofil sayılarında gözlenen farklılıkların bağışıklık sisteminin belirli bileşenlerine özgü olduğunu düşündürerek, DEHB’ de immün düzensizliğe katkıda bulunan potansiyel altta yatan mekanizmaların daraltılmasına yardımcı olabilir.

Kan hücresi oranları gibi temel serumdan elde edilen parametrelere ilişkin literatüre baktığımızda Avcil ve arkadaşları DEHB grubunun NLO, PLO, MLO değerlerinin sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir[157]. Çocuk ve ergen DEHB’lilerde yapılan üç ayrı çalışmada NLO ve PLO değerleri DEHB grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derece daha yüksek bulunmuştur[25], [185], [189]. Akıncı ve arkadaşları DEHB’ li çocuk ve ergenlerde MLO, ELO ve BLO değerleri açısından sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir[185] Öz ve arkadaşlarının DEHB’ si olan çocuklarda tedavi öncesi ve sonrası rutin kan analizlerinin değerlendirdiği ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırdığı çalışmada DEHB’li çocuklarda NLO ve PLO, SII değerlerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır[163]. Binici ve arkadaşları DEHB’li 65 çocukta NLO ve PLO sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklılık olmadığını bildirmişlerdir[192]. Ceyhun ve Gürbüzer’ in erişkin DEHB’ liler ve sağlıklı kontrol örneklerinde yaptıkları çalışmada NLO, MLO, BLO değerleri grup arasında benzer bulunmuştur[164]. Gedek ve arkadaşlarının NLO, PLO ve MLO değerleri ile DEHB arasındaki anlamlı ilişkiye dair verilerin sistematik bir gözden geçirmesi ve metaanalizinde DEHB hastalarında NLO ve PLO değerlerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu ortaya koyulmuş, MLO değerinde her iki grup arasında anlamlı bir farklılık gösterilememiştir[193]. Çalışmamızda her iki grup arasında NLO, PLO, MLO, BLO ve ELO değerleri arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. MLO, BLO VE ELO değerleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark olmaması literatürle uyumludur. Literatür çoğunlukla DEHB’li çocuk ve ergenlerde NLO ve PLO değerlerinin yüksek olduğunu

vurgulamaktadır. Bizim çalışmamızda ise bu parametreler arasında anlamlı fark bulunmaması DEHB hastalarında kan hücresi oranlarına ilişkin literatürdeki tutarsızlıkları vurgulamaktadır. Literatürde genellikle DEHB'li çocuk ve ergenlerde NLO ve PLO değerlerinin yüksek olduğu bildirilsede, erişkin örnekleminde yaptığımız çalışmamızda bu bulguları destekleyecek bir farklılık tespit edilememiştir. Bununla birlikte, DEHB'nin yetişkin popülasyonunda yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Örneklem sayısının sınırlı olması, sonuçların genelleştirilmesini zorlaştırsada, gelecek araştırmaların daha geniş örneklem gruplarını içermesi ve bu konuda daha fazla bilgi sağlamak için daha derinlemesine çalışmalar yapılması gerekmektedir. Bu tutarsızlıkların altında yatan nedenlerin belirlenmesi, DEHB'nin patofizyolojisi ve tedavisi hakkında daha net bir anlayışa ulaşmamıza yardımcı olabilir.

Öz ve arkadaşları çocuk ve ergen DEHB' lilerde SII değeri sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır[163]. Erişkin DEHB' liler ve sağlıklı kontrol örnekleminde ise SII değeri yalnızca bir çalışmada araştırılmış ve sonuç iki grup arasında benzer bulunmuştur[164]. Bizim çalışmamızda ise SII değeri E-DEHB grubunda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur. SII, inflamasyon ve immün durum dengesine dayalı geliştirilmiş olup, sistemik inflamasyonun derecesinin değerlendirilmesinde bir gösterge olarak kullanılmaktadır[21], [163].NLO, PLO veya MLO gibi farklı hücre sayılarının inflamasyona dayalı indekslerinden daha üstün olarak değerlendirilir[21]. SII, kronik inflamatuvar hastalıklarda ve depresyonda yüksek bulunmuştur[194], [195], [196]. Yüksek SII ölçümüne sahip bireylerde bağışıklık sistemi sürekli bir aktivasyon halindedir[196]. SII değeri ilk kez bizim çalışmamızda E-DEHB grubunda sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur. SII' nin diğer inflamasyonla ilişkili parametrelerden üstün olarak değerlendirilmesi DEHB' nin artmış inflamasyonla ilgili olabileceğini düşündürmektedir. DEHB ve inflamasyon arasındaki nedensel ilişkiye yönelik daha kapsamlı araştırmaların yapılması, DEHB' in etiyopatogenezine ışık tutabileceği gibi farklı tedavi yöntemleri için de yol gösterici olabilir.

Son yıllarda, merkezi sinir sisteminin (MSS) gelişimi ve işlevinde etkili olan ve psikopatolojinin gelişiminde de rol oynayabilen B12 vitamini, folat ve ferritin ile ilgili araştırmalar artmıştır[25]. B12 vitamini ve folat, DNA ve protein sentezi için gerekli olan metil gruplarından sorumlu olan metiyonin-homosistein yolunda yer alır. Eksik metilasyon reaksiyonları, beyin gelişiminin önemli bir bileşeni olan miyelin temel proteininin metilasyonunu bozabilir[170], [197]. Sinir sisteminin miyelinleşmesi, nörogelişim ve sonraki bilişsel işlevlerle ilgili çoklu beyin sistemleri için gereklidir[171]. B12 vitamini, folat ve demir ayrıca monoaminerjik nörotransmitterlerin (serotonin, melatonin, dopamin, noradrenalin, adrenalin) metabolizması için gerekli enzimlerin kofaktörleri olarak görev yapar. Periferik demir durumu serum ferritin seviyeleri ile tahmin edilebilir[25]. B12 vitamini, folat ve ferritin eksiklikleri ile bilişsel bozukluklar, nörodejeneratif hastalıklar, otizm spektrum bozukluğu, şizofreni, depresyon gibi çeşitli psikiyatrik hastalıklar arasında ilişki olduğunu gösterilmiştir[25], [198], [199], [200].

Topal ve arkadaşlarının çocuk ve ergen popülasyonunda yaptığı bir çalışmada B12 vitamini, folat ve ferritin düzeyleri arasında gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır[25]. Altun ve arkadaşları sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında DEHB olan çocuk ve ergenlerde B12 vitamini ve folat düzeylerinin daha düşük olduğunu bildirmişlerdir[198]. Ayrıca DEHB'li çocuklarda düşük B12 ve folat düzeylerinin öğrenme sorunları, psikosomatik belirtiler ve kaygı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [201], [202]. Yektaş ve arkadaşları OSB' li çocuklar, DEHB' li çocuklar ve sağlıklı kontrolleri B12, folat ve homosistein düzeyleri açısından karşılaştırmışlar ve DEHB grubunda B12 düzeyi ile hiperaktivite ve dürtüsellik belirtileri arasında negatif korelasyon olduğu sonucuna varmışlardır[200]. Karababa ve arkadaşları erişkin DEHB grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre homosistein düzeyini düşük, folat düzeyini ise yüksek bulmuşlar, serum B12 düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptamamışlardır[203]. Bir meta-analiz, DEHB'li erişkin ve çocuk popülasyonlarında diğer takviyelerle birlikte günlük 50 ila 900 mikrogram arasında değişen folat

takviyesi dozajının etkisini araştıran üç RKÇ' yi incelemiştir. Sonuçlar DEHB semptomlarında iyileşme olduğunu göstermiştir[204]. Çalışmamızda erişkin DEHB' liler ve sağlıklı kontrol grubu arasında B12 ve ferritin düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Erişkin DEHB' lilerin folat düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Bu bulgular, DEHB hastalarında B12 vitamini, folat ve ferritin düzeylerinin karmaşık bir şekilde etkileşebileceğini öne sürmektedir. Bazı çalışmalar, DEHB olan çocuk ve ergenlerde düşük B12 vitamini ve folat düzeylerinin öğrenme sorunları, psikosomatik belirtiler ve kaygı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Öte yandan, erişkin DEHB hastalarında B12 ve ferritin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamışken, folat düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede daha düşük bulunması dikkat çekicidir. Bu durum, DEHB'nin farklı yaş grupları arasında farklı vitamin profillerine sahip olabileceğini ve tedavi stratejilerinin bu faktörleri dikkate alması gerektiğini düşündürmektedir. Ayrıca, folat takviyesinin DEHB semptomlarını iyileştirebileceğini gösteren meta-analiz bulguları, folatın DEHB tedavisindeki potansiyel etkisini vurgulamaktadır. Ancak, daha fazla araştırma yapılarak bu besin maddelerinin DEHB'nin patofizyolojisi ve semptomları üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılması gerekmektedir. Bu tür çalışmalar, DEHB hastalarının beslenme profilini iyileştirmenin ve belirli besin maddeleri takviyelerinin DEHB tedavisindeki rolünü belirlemeye yardımcı olabilir.

5. ARAŞTIRMANIN SONUÇLARI

1. E-DEHB grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında MCV değerlerinde gözlenen farklılıklar, DEHB' nin altında yatan patofizyolojinin anlaşılmasında önemli ipuçları verebilir. Kesin mekanizmalar belirsiz olsada, kırmızı kan hücresi morfolojisindeki değişiklikler potansiyel olarak demir metabolizmasındaki düzensizliği, kronik inflamasyonu veya DEHB' de yer alan diğer biyolojik süreçleri yansıtabilir.
2. E- DEHB grubunda sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha yüksek trombosit sayısının gözlenmesi, MPW ve PDW değerlerinin benzer olması, trombosit boyutu değişkenliğinde anlamlı bir değişiklik olmaksızın trombosit sayısında potansiyel farklılıklar olabileceğini düşündürmektedir.
3. E-DEHB grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında lenfosit, bazofil, monosit ve eozinofil sayılarında farklılık olmaması, WBC ve nötrofil sayılarında gözlenen farklılıkların bağışıklık sisteminin belirli bileşenlerine özgü olduğunu düşündürmektedir. Bu bulgu, DEHB' de immün düzensizliğe katkıda bulunan potansiyel altta yatan mekanizmaların daraltılmasına yardımcı olmaktadır.
4. Her iki grup arasında NLO, PLO, MLO, BLO, ve ELO değerleri arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır.
5. SII ölçüm ortalaması E-DEHB grubunda daha yüksek bulunmuştur. Bu durum patofizyolojide artmış inflamatuvar süreçlerin rol oynadığına işaret edebilir.
6. E-DEHB ve sağlıklı kontrol grupları arasında B12 ve ferritin düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık elde edilmezken, E-DEHB grubunun folat düzeyi daha düşük bulunmuştur. E- DEHB grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında folat düzeylerinde gözlenen farklılıklar, DEHB'nin altında yatan mekanizmaların anlaşılmasında önemli ipuçları verebilir.

7. Bulgular, DEHB'nin hematolojik, immünolojik ve besinsel profillerindeki değişikliklerin karmaşıklığını vurgulamaktadır.
8. Tedavi planlarının bu farklılıkları göz önünde bulundurarak bireyselleştirmesi gerekebilir.
9. DEHB hastalarında hematolojik ve besinsel parametrelerin farklılıkları, anti-inflamatuar tedavilerin DEHB semptomlarının yönetiminde rol oynayabileceği düşündürmektedir.



7. ARAŞTIRMANIN GÜÇLÜ YANLARI

1. Çalışmamız erişkin DEHB' de periferik inflamatuvar biyobelirteçlerin yanı sıra serum B12, folat ve ferritin düzeylerini bir arada inceleyen kapsamlı ilk çalışmadır.
2. Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılarak yapılması ve grupların sosyodemografik özelliklerinin önemli ölçüde benzer olması karıştırıcı faktörleri en aza indirme ve bulguların genellenebilirliği açısından önemlidir.
3. E-DEHB grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek WBC, nötrofil, platelet sayıları tespit edilmiştir. Ayrıca, SII değerinin diğer parametreler arasında ön plana çıkan bir inflamatuvar biyobelirteç olarak E-DEHB grubunda yüksek bulunması DEHB' de inflamasyonun rolüne dair kanıtları güçlendirmektedir.
4. E-DEHB grubunda folat seviyelerinin daha düşük bulunması DEHB' in henüz netlik kazanmamış etiyolojisinde önemli bir ipucu olabilir.
5. Erişkin DEHB'de periferik inflamatuvar belirteçlerin ve beslenme faktörlerinin araştırılmasının doğrudan klinik önemi vardır. DEHB ile ilişkili biyobelirteçlerin belirlenmesi, tanısal doğruluğun artmasına, kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına ve altta yatan biyolojik mekanizmaları hedef alan yeni terapötik müdahalelerin geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

8. ARAŞTIRMANIN KISITLILIKLARI

- 1- Çalışma, sınırlı bir klinik ve demografik örneklemin üzerinde yürütülmüştür. Bu durum istatistiksel analizlerin güvenilirliğini etkileyebilir. Bulguların farklı yaş aralıkları, kültürel geçmişleri ve klinik tabloları olan diğer DEHB popülasyonlarında genellenebilirliği sınırlı olabilir. Genellenebilir sonuçlar elde etmek için daha geniş örneklemeler üzerinde yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.
- 2- Bu çalışma kesitsel bir tasarıma sahiptir, bu nedenle DEHB ile inflamatuvar süreçler arasındaki nedensel ilişkilerin net bir şekilde belirlenmesine olanak tanımamaktadır.
- 3- Katılımcıların vücut kitle indeksleri, beslenme şekilleri, uyku düzenleri gibi parametrelerinin, yaşam alışkanlıklarının değerlendirilmemiş olmasından dolayı çalışmanın sonuçlarını etkileyecek potansiyel faktörleri göz ardı edilmiştir.
- 4- Bağışıklık sistemi göstergeleri olarak lenfositlerin alt tipleri, sitokinler gibi diğer bağışıklık sistemi göstergelerinin araştırılmaması, DEHB ile bağışıklık sistemi arasındaki ilişkinin tam anlamıyla değerlendirilmesini engellemektedir.
- 5- DEHB' nin klinik görünümleri ve şiddet düzeyleri incelenmemiştir. DEHB' nin farklı alt tipleri arasında inflamatuvar ve besinsel farklılıkların incelenmesi önemlidir.
- 6- DEHB ile düşük folat düzeyi arasındaki nedensel ilişkinin araştırılması için yeterli kanıt sunulmamıştır. Bundan dolayı, folat düzeyleri ile DEHB semptomları arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamak için daha kapsamlı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.
- 7- Çalışmada DEHB hastalarının tedavi geçmişi ve kullandıkları ilaçlar dikkate alınmaması sonuçların yorumlanmasını etkileyebilir.
- 8- E-DEHB grubundaki bireylerin bir alt kümesinde (3 kişi) antidepresan tedavisi almak, inflamatuvar belirteçlerde ve besin düzeylerinde değişkenliğe neden olabilir, potansiyel olarak çalışma sonuçlarını karıştırabilir ve bulguların yorumlanmasını karmaşıktırabilir.

- 9-** Çalışmanın yapıldığı bölgedeki çevresel faktörlerin ve yaşam tarzı alışkanlıklarının dikkate alınmamış olması sonuçların genelleştirilmesini zorlaştırabilir.
- 10-** Bu çalışmanın bulguları belirli bir coğrafi bölgeye veya etnik gruba özgü olabilir; bu nedenle sonuçların diğer popülasyonlara uygulanabilirliği sınırlı olabilir.



Kaynaklar

- [1] D. A. P. Association, "Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5," 2013.
- [2] K. R. Merikangas, J. P. He, D. Brody, P. W. Fisher, K. Bourdon, and D. S. Koretz, "Prevalence and treatment of mental disorders among US children in the 2001–2004 NHANES," *Pediatrics*, vol. 115, no. 1, pp. 75–81, 2010.
- [3] L. Núñez-Jaramillo, A. Herrera-Solís, and W. V. Herrera-Morales, "ADHD: Reviewing the causes and evaluating solutions," *J Pers Med*, vol. 11, no. 3, p. 166, 2021.
- [4] G. Zalsman and T. Shilton, "Adult ADHD: A new disease?," *Int J Psychiatry Clin Pract*, vol. 20, no. 2, pp. 70–76, 2016.
- [5] R. Ahmed, J. M. Borst, C. W. Yong, and P. Aslani, "Do parents of children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) receive adequate information about the disorder and its treatments? A qualitative investigation," *Patient Prefer Adherence*, pp. 661–670, 2014.
- [6] E. Güney, M. F. Ceylan, and E. İşeri, "Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda aday gen çalışmaları," *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, vol. 3, no. 4, pp. 664–682, 2011.
- [7] R. H. Mitchell and B. I. Goldstein, "Inflammation in children and adolescents with neuropsychiatric disorders: A systematic review," *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, vol. 53, no. 3, pp. 274–296, 2014.
- [8] D. T. Leffa, I. L. Torres, and L. A. Rohde, "A review on the role of inflammation in attention-deficit/hyperactivity disorder," *Neuroimmunomodulation*, vol. 25, no. 5–6, pp. 328–333, 2019.
- [9] R. Donfrancesco *et al.*, "Anti-Yo antibodies in children with ADHD: First results about serum cytokines," *J Atten Disord*, vol. 24, no. 11, pp. 1497–1502, 2020.
- [10] J. Instanes, A. Halmøy, A. Engeland, J. Haavik, ... K. F.-B., and undefined 2017, "Attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring of mothers with inflammatory and immune system diseases," *Elsevier*.
- [11] P. Nielsen, M. Benros, ... S. D. the A. A. of C., and undefined 2017, "Associations between autoimmune diseases and attention-deficit/hyperactivity disorder: a nationwide study," *Elsevier*.
- [12] R. D. Oades, M. R. Dauvermann, B. G. Schimmelmann, M. J. Schwarz, and A. M. Myint, "Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: S100B,

cytokines and kynurenine metabolism-effects of medication," *Behavioral and Brain Functions*, vol. 6, pp. 1–14, 2010.

- [13] R. D. Oades, A. M. Myint, M. R. Dauvermann, B. G. Schimmelmann, and M. J. Schwarz, "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*, vol. 6, pp. 1–19, 2010.
- [14] J. C. Felger and A. H. Miller, "Cytokine effects on the basal ganglia and dopamine function: The subcortical source of inflammatory malaise," *Front Neuroendocrinol*, vol. 33, no. 3, pp. 315–327, 2012.
- [15] M. G. Mazza, A. G. M. Tringali, A. Rossetti, R. E. Botti, and M. Clerici, "Cross-sectional study of neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte and monocyte-lymphocyte ratios in mood disorders," *Gen Hosp Psychiatry*, vol. 58, pp. 7–12, 2019.
- [16] S. Özdin, G. Sarisoy, and Ö. Böke, "A comparison of the neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte and monocyte-lymphocyte ratios in schizophrenia and bipolar disorder patients—a retrospective file review," *Nord J Psychiatry*, vol. 71, no. 7, pp. 509–512, Oct. 2017, doi: 10.1080/08039488.2017.1340517.
- [17] X. Zhu *et al.*, "Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios in schizophrenia," *Australasian Psychiatry*, vol. 30, no. 1, pp. 95–99, 2022.
- [18] S. Balta, S. Demirkol, ... U. K.-S. on H., and undefined 2013, "The platelet lymphocyte ratio may be useful inflammatory indicator in clinical practice," *pubmed.ncbi.nlm.nih.gov*.
- [19] M. Öztürk, Y. Ozkan, Ş. Yalın Sapmaz, and H. Kandemir, "Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet distribution width: A potential new peripheral biomarker in adolescent depression," *Turkish Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 25, no. 3, pp. 244–251, 2022.
- [20] A. Dietrich-Muszalska and B. Wachowicz, "Platelet haemostatic function in psychiatric disorders: Effects of antidepressants and antipsychotic drugs," *World Journal of Biological Psychiatry*, vol. 18, no. 8, pp. 564–574, Nov. 2017, doi: 10.3109/15622975.2016.1155748.
- [21] R. Yang, Q. Chang, X. Meng, N. Gao, and W. Wang, "Prognostic value of systemic immune-inflammation index in cancer: A meta-analysis," *J Cancer*, vol. 9, no. 18, p. 3295, 2018.
- [22] N. W. Hodgson *et al.*, "Low folate and vitamin B12 nourishment is common in Omani children with newly diagnosed autism," *Elsevier*, 2012, doi: 10.1016/j.nut.2012.09.014.

- [23] S. Sidrak, T. Yoong, and S. Woolfenden, "Iron deficiency in children with global developmental delay and autism spectrum disorder," *J Paediatr Child Health*, vol. 50, no. 5, pp. 356–361, 2014, doi: 10.1111/JPC.12483.
- [24] D. G. Weir and J. M. Scott, "Brain function in the elderly: Role of vitamin B12 and folate," *Br Med Bull*, vol. 55, no. 3, pp. 669–682, 1999.
- [25] Z. Topal *et al.*, "Evaluation of peripheral inflammatory markers, serum B12, folate, ferritin levels and clinical correlations in children with autism spectrum disorder (ASD) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)," *Nord J Psychiatry*, vol. 76, no. 2, pp. 150–157, 2022.
- [26] D. A. P. Association, "Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5," 2013.
- [27] *Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock Psikiyatri Güneş Tıp kitabevleri; 2016.*
- [28] E. D. Palmer and S. Finger, "An Early Description of ADHD (Inattentive Subtype): Dr Alexander Crichton and 'Mental Restlessness' (1798)," *Child Adolesc Ment Health*, vol. 6, no. 2, pp. 66–73, May 2001, doi: 10.1111/1475-3588.00324.
- [29] R. Barkley, K. Murphy, and M. Fischer, "ADHD in adults: What the science says," pp. 9–25, 2010.
- [30] S. Sandberg and J. Barton, "Historical Development," in *Hyperactivity and Attention Disorders of Childhood*, Cambridge University Press, 2002, pp. 1–29.
- [31] R. Mayes and A. Rafalovich, "Suffer the restless children: The evolution of ADHD and paediatric stimulant use, 1900-80," *Hist Psychiatry*, vol. 18, no. 4, pp. 435–457, Dec. 2007, doi: 10.1177/0957154X06075782.
- [32] K. W. Lange, S. Reichl, K. M. Lange, L. Tucha, and O. Tucha, "The history of attention deficit hyperactivity disorder," *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, vol. 2, no. 4, pp. 241–255, Dec. 2010, doi: 10.1007/S12402-010-0045-8.
- [33] A. Rafalovich, "Framing ADHD children: a critical examination of the history, discourse, and everyday experience of attention deficit/hyperactivity disorder," 2004.
- [34] E. Kahn and L. H. Cohen, "Organic drivenness: A brain-stem syndrome and an experience," *New England Journal of Medicine*, vol. 210, no. 14, pp. 748–756, 1934.
- [35] C. Tuğlu and Ö. Öztürk Şahin, "Erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu: Nörobiyoloji, tanı sorunları ve klinik özellikler," *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, vol. 2, no. 1, pp. 75–116, 2010.
- [36] M. P. Strohl, "Bradley's Benzedrine studies on children with behavioral disorders," *Yale J Biol Med*, vol. 84, no. 1, p. 27, 2011.

- [37] V. I. Douglas, "Stop, look and listen: The problem of sustained attention and impulse control in hyperactive and normal children," *Canadian Journal of Behavioural Science/Revue canadienne des sciences du comportement*, vol. 4, no. 4, p. 259, 1972.
- [38] A. Thapar and M. Cooper, "Attention deficit hyperactivity disorder," *The Lancet*, vol. 387, no. 10024, pp. 1240–1250, 2016.
- [39] J. Posner, G. V. Polanczyk, and E. Sonuga-Barke, "Attention-deficit hyperactivity disorder," *The Lancet*, vol. 395, no. 10222, pp. 450–462, 2020.
- [40] J. Fayyad *et al.*, "Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder," *The British Journal of Psychiatry*, vol. 190, no. 5, pp. 402–409, 2007.
- [41] E. G. Willcutt, "The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analytic review," *Neurotherapeutics*, vol. 9, no. 3, pp. 490–499, 2012.
- [42] S. V. Faraone and J. Biederman, "What is the prevalence of adult ADHD? Results of a population screen of 966 adults," *J Atten Disord*, vol. 9, no. 2, pp. 384–391, 2005.
- [43] R. C. Kessler *et al.*, "The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: Results from the National Comorbidity Survey Replication," *American Journal of Psychiatry*, vol. 163, no. 4, pp. 716–723, 2006.
- [44] L. G. Almeida Montes, A. O. Hernández García, and J. Ricardo-Garcell, "ADHD prevalence in adult outpatients with nonpsychotic psychiatric illnesses," *J Atten Disord*, vol. 11, no. 2, pp. 150–156, 2007.
- [45] A. Thapar, M. Cooper, O. Eyre, and K. Langley, "Practitioner review: What have we learnt about the causes of ADHD?," *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, vol. 54, no. 1, pp. 3–16, 2013.
- [46] I. Brikell, R. Kuja-Halkola, and H. Larsson, "Heritability of attention-deficit hyperactivity disorder in adults," *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, vol. 168, no. 6, pp. 406–413, 2015.
- [47] C. Bonvicini, S. V. Faraone, and C. Scassellati, "Attention-deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and meta-analysis of genetic, pharmacogenetic and biochemical studies," *Mol Psychiatry*, vol. 21, no. 7, pp. 872–884, 2016.
- [48] H. Larsson, Z. Chang, B. M. D'Onofrio, and P. Lichtenstein, "The heritability of clinically diagnosed attention deficit hyperactivity disorder across the lifespan," *Psychol Med*, vol. 44, no. 10, pp. 2223–2229, 2014.

- [49] S. L. Smalley *et al.*, "Genetic linkage of attention-deficit/hyperactivity disorder on chromosome 16p13, in a region implicated in autism," *The American Journal of Human Genetics*, vol. 71, no. 4, pp. 959–963, 2002.
- [50] M. N. Ogdie *et al.*, "A genomewide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in an extended sample: Suggestive linkage on 17p11," *The American Journal of Human Genetics*, vol. 72, no. 5, pp. 1268–1279, 2003.
- [51] H. Gül and B. Ö. Çetinkaya, "Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun etyolojisinde çevresel etkenler," *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, vol. 10, no. 2, pp. 138–175, 2018.
- [52] S. I. Sharp, A. McQuillin, and H. M. Gurling, "Genetics of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)," *Neuropharmacology*, vol. 57, no. 7–8, pp. 590–600, 2009.
- [53] L. Yang *et al.*, "Polygenic transmission and complex neurodevelopmental network for attention deficit hyperactivity disorder: Genome-wide association study of both common and rare variants," *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, vol. 162, no. 5, pp. 419–430, 2013.
- [54] A. Thapar and M. Rutter, "Do prenatal risk factors cause psychiatric disorder? Be wary of causal claims," *The British Journal of Psychiatry*, vol. 195, no. 2, pp. 100–101, 2009.
- [55] N. Del Campo, S. R. Chamberlain, B. J. Sahakian, and T. W. Robbins, "The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder," *Biol Psychiatry*, vol. 69, no. 12, pp. e145–e157, 2011.
- [56] E. J. Sonuga-Barke, "Causal models of attention-deficit/hyperactivity disorder: From common simple deficits to multiple developmental pathways," *Biol Psychiatry*, vol. 57, no. 11, pp. 1231–1238, 2005.
- [57] T. R. Mehta, A. Monegro, Y. Nene, M. Fayyaz, and P. C. Bollu, "Neurobiology of ADHD: A review," *Curr Dev Disord Rep*, vol. 6, pp. 235–240, 2019.
- [58] M. S. Gold, K. Blum, M. Oscar-Berman, and E. R. Braverman, "Low dopamine function in attention deficit/hyperactivity disorder: Should genotyping signify early diagnosis in children?," *Postgrad Med*, vol. 126, no. 1, pp. 153–177, 2014.
- [59] N. D. Volkow *et al.*, "Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain," *The Journal of Neuroscience*, vol. 21, no. 2, p. RC121, 2001.
- [60] D. Jenson *et al.*, "Dopamine and norepinephrine receptors participate in methylphenidate enhancement of in vivo hippocampal synaptic plasticity," *Neuropharmacology*, vol. 90, pp. 23–32, 2015.

- [61] T. Pringsheim, L. Hirsch, D. Gardner, and D. A. Gorman, "The pharmacological management of oppositional behaviour, conduct problems, and aggression in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, and conduct disorder: A systematic review and meta-analysis. Part 1: Psychostimulants, alpha-2 agonists, and atomoxetine," *The Canadian Journal of Psychiatry*, vol. 60, no. 2, pp. 42–51, 2015.
- [62] G. A. Dunn, J. T. Nigg, and E. L. Sullivan, "Neuroinflammation as a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder," *Pharmacol Biochem Behav*, vol. 182, pp. 22–34, 2019.
- [63] S. M. Stahl, *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*, 5th Edition. Cambridge University Press, 2021.
- [64] K. Yolton, M. Cornelius, A. Ornoy, J. McGough, S. Makris, and S. Schantz, "Exposure to neurotoxicants and the development of attention deficit hyperactivity disorder and its related behaviors in childhood," *Neurotoxicol Teratol*, vol. 44, pp. 30–45, 2014.
- [65] E. Sciberras, M. Mulraney, D. Silva, and D. Coghill, "Prenatal risk factors and the etiology of ADHD—Review of existing evidence," *Curr Psychiatry Rep*, vol. 19, pp. 1–8, 2017.
- [66] S. Johnson, C. Hollis, P. Kochhar, E. Hennessy, D. Wolke, and N. Marlow, "Psychiatric disorders in extremely preterm children: Longitudinal finding at age 11 years in the EPICure study," *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, vol. 49, no. 5, pp. 453–463, 2010.
- [67] A. P. Franz *et al.*, "Attention-deficit/hyperactivity disorder and very preterm/very low birth weight: A meta-analysis," *Pediatrics*, vol. 141, no. 1, 2018.
- [68] V. X. Han *et al.*, "Maternal acute and chronic inflammation in pregnancy is associated with common neurodevelopmental disorders: A systematic review," *Transl Psychiatry*, vol. 11, no. 1, p. 71, 2021.
- [69] J. T. Instanes, A. Halmøy, A. Engeland, J. Haavik, K. Furu, and K. Klungsoyr, "Attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring of mothers with inflammatory and immune system diseases," *Biol Psychiatry*, vol. 81, no. 5, pp. 452–459, 2017.
- [70] S. Cortese, M. Angriman, M. Lecendreux, and E. Konofal, "Iron and attention deficit/hyperactivity disorder: What is the empirical evidence so far? A systematic review of the literature," *Expert Rev Neurother*, vol. 12, no. 10, pp. 1227–1240, 2012.
- [71] E. Konofal, M. Lecendreux, I. Arnulf, and M. C. Mouren, "Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder," *Arch Pediatr Adolesc Med*, vol. 158, no. 12, pp. 1113–1115, 2004.

- [72] A. Feder, E. J. Nestler, M. Westphal, and D. S. Charney, "Psychobiological mechanisms of resilience to stress," in *Handbook of Adult Resilience*, S. M. , L. B. T. , C. D. S. , & F. M. J. Southwick, Ed., New York, NY: The Guilford Press, 2010, pp. 35–54.
- [73] L. Xiang and J. G. D. Marshall, "Immunomodulatory effects of in vitro stress hormones on foxP3, Th1/Th2 cytokine and costimulatory molecule mRNA expression in human peripheral blood mononuclear cells," *Neuroimmunomodulation*, vol. 18, no. 1, pp. 1–10, 2010.
- [74] L. Ma, Y. H. Chen, H. Chen, Y. Y. Liu, and Y. X. Wang, "The function of hypothalamus–pituitary–adrenal axis in children with ADHD," *Brain Res*, vol. 1368, pp. 159–162, 2011.
- [75] M. Martino, G. Rocchi, A. Escelsior, and M. Fornaro, "Immunomodulation mechanism of antidepressants: Interactions between serotonin/norepinephrine balance and Th1/Th2 balance," *Curr Neuropharmacol*, vol. 10, no. 2, pp. 97–123, 2012.
- [76] A. A. Verlaet, D. B. Noriega, N. Hermans, and H. F. Savelkoul, "Nutrition, immunological mechanisms and dietary immunomodulation in ADHD," *Eur Child Adolesc Psychiatry*, vol. 23, pp. 519–529, 2014.
- [77] C. L. Carlson, M. Mann, and D. K. Alexander, "Effects of reward and response cost on the performance and motivation of children with ADHD," *Cognit Ther Res*, vol. 24, pp. 87–98, 2000.
- [78] K. Konrad and S. B. Eickhoff, "Is the ADHD brain wired differently? A review on structural and functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder," *Hum Brain Mapp*, vol. 31, no. 6, pp. 904–916, 2010.
- [79] M. F. Schneider *et al.*, "Impairment of fronto-striatal and parietal cerebral networks correlates with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) psychopathology in adults—a functional magnetic resonance imaging (fMRI) study," *Psychiatry Res Neuroimaging*, vol. 183, no. 1, pp. 75–84, 2010.
- [80] K. Rubia, A. Alegria, and H. Brinson, "Imaging the ADHD brain: Disorder-specificity, medication effects and clinical translation," *Expert Rev Neurother*, vol. 14, no. 5, pp. 519–538, 2014.
- [81] M. P. Lopez-Larson, J. B. King, J. Terry, E. C. McGlade, and D. Yurgelun-Todd, "Reduced insular volume in attention deficit hyperactivity disorder," *Psychiatry Res Neuroimaging*, vol. 204, no. 1, pp. 32–39, 2012.
- [82] I. Ivanov *et al.*, "Morphological abnormalities of the thalamus in youths with attention deficit hyperactivity disorder," *American Journal of Psychiatry*, vol. 167, no. 4, pp. 397–408, Apr. 2010, doi: 10.1176/APPI.AJP.2009.09030398.

- [83] S. Durston, "Imaging genetics in ADHD," *Neuroimage*, vol. 53, no. 3, pp. 832–838, 2010.
- [84] T. Nakao, J. Radua, K. Rubia, and D. Mataix-Cols, "Gray matter volume abnormalities in ADHD: Voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication," *American Journal of Psychiatry*, vol. 168, no. 11, pp. 1154–1163, 2011.
- [85] A. Cubillo, R. Halari, C. Ecker, V. Giampietro, E. Taylor, and K. Rubia, "Reduced activation and inter-regional functional connectivity of fronto-striatal networks in adults with childhood Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and persisting symptoms during tasks of motor inhibition and cognitive switching," *J Psychiatr Res*, vol. 44, no. 10, pp. 629–639, 2010.
- [86] L. G. Almeida Montes, H. Prado Alcántara, R. B. Martínez García, L. B. De La Torre, D. Avila Acosta, and M. G. Duarte, "Brain cortical thickness in ADHD: Age, sex, and clinical correlations," *J Atten Disord*, vol. 17, no. 8, pp. 641–654, 2013.
- [87] P. Shaw, M. Malek, B. Watson, W. Sharp, A. Evans, and D. Greenstein, "Development of cortical surface area and gyrification in attention-deficit/hyperactivity disorder," *Biol Psychiatry*, vol. 72, no. 3, pp. 191–197, 2012.
- [88] P. Shaw *et al.*, "Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 104, no. 49, pp. 19649–19654, 2007.
- [89] H. van Ewijk, D. J. Heslenfeld, M. P. Zwiers, J. K. Buitelaar, and J. Oosterlaan, "Diffusion tensor imaging in attention deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis," *Neurosci Biobehav Rev*, vol. 36, no. 4, pp. 1093–1106, 2012.
- [90] M. N. Pavuluri *et al.*, "Diffusion tensor imaging study of white matter fiber tracts in pediatric bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder," *Biol Psychiatry*, vol. 65, no. 7, pp. 586–593, 2009.
- [91] B. J. Nagel *et al.*, "Altered white matter microstructure in children with attention-deficit/hyperactivity disorder," *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, vol. 50, no. 3, pp. 283–292, 2011.
- [92] H. Hart, J. Radua, D. Mataix-Cols, K. R.-N. & Biobehavioral, and undefined 2012, "Meta-analysis of fMRI studies of timing in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)," *Elsevier*.
- [93] H. Hart, J. Radua, D. Mataix-Cols, and K. Rubia, "Meta-analysis of fMRI studies of timing in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)," *Neurosci Biobehav Rev*, vol. 36, no. 10, pp. 2248–2256, 2012.

- [94] R. A. Barkley and T. E. Brown, "Unrecognized attention-deficit/hyperactivity disorder in adults presenting with other psychiatric disorders," *CNS Spectr*, vol. 13, no. 11, pp. 977–984, 2008.
- [95] K. Murphy and R. A. Barkley, "Attention deficit hyperactivity disorder adults: Comorbidities and adaptive impairments," *Compr Psychiatry*, vol. 37, no. 6, pp. 393–401, 1996.
- [96] S. J. J. Kooij *et al.*, "European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD," *BMC Psychiatry*, vol. 10, Sep. 2010, doi: 10.1186/1471-244X-10-67.
- [97] N. D. Volkow and J. M. Swanson, "Adult Attention Deficit–Hyperactivity Disorder," *New England Journal of Medicine*, vol. 369, no. 20, pp. 1935–1944, Nov. 2013, doi: 10.1056/NEJMCP1212625.
- [98] T. E. Wilens, S. V. Faraone, and J. Biederman, "Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults," *JAMA*, vol. 292, no. 5, pp. 619–623, 2004.
- [99] A. A. Nierenberg *et al.*, "Clinical and diagnostic implications of lifetime attention-deficit/hyperactivity disorder comorbidity in adults with bipolar disorder: Data from the first 1000 STEP-BD participants," *Biol Psychiatry*, vol. 57, no. 11, pp. 1467–1473, 2005.
- [100] M. Brod, B. Pohlman, R. Lasser, and P. Hodgkins, "Comparison of the burden of illness for adults with ADHD across seven countries: a qualitative study," *Health Qual Life Outcomes*, vol. 10, May 2012, doi: 10.1186/1477-7525-10-47.
- [101] R. G. Klein *et al.*, "Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later," *Arch Gen Psychiatry*, vol. 69, no. 12, pp. 1295–1303, 2012.
- [102] M. Fischer, R. A. Barkley, L. Smallish, and K. Fletcher, "Hyperactive children as young adults: Driving abilities, safe driving behavior, and adverse driving outcomes," *Accid Anal Prev*, vol. 39, no. 1, pp. 94–105, 2007.
- [103] T. Rosenbloom and B. Wultz, "Thirty-day self-reported risky driving behaviors of ADHD and non-ADHD drivers," *Accid Anal Prev*, vol. 43, no. 1, pp. 128–133, 2011.
- [104] B. Gjervan, T. Torgersen, H. M. Nordahl, and K. Rasmussen, "Functional impairment and occupational outcome in adults with ADHD," *J Atten Disord*, vol. 16, no. 7, pp. 544–552, 2012.
- [105] J. J. McGough *et al.*, "Psychiatric comorbidity in adult attention deficit hyperactivity disorder: Findings from multiplex families," *American Journal of Psychiatry*, vol. 162, no. 9, pp. 1621–1627, 2005, doi: 10.1176/APPI.AJP.162.9.1621.

- [106] C. B. Kristiansen, J. W. D. Shanmuganathan, L. N. Gustafsson, K. P. Løkke, and P. Munk-Jørgensen, "Increasing incidence and diagnostic instability in adult attention-deficit hyperactivity disorder nationwide between 1995 and 2012," *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, vol. 7, no. 2, pp. 151–156, 2015.
- [107] T. Babcock and C. S. Ornstein, "Comorbidity and its impact in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder: A primary care perspective," *Postgrad Med*, vol. 121, no. 3, pp. 73–82, 2009.
- [108] E. Sobanski, "Psychiatric comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)," *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, vol. 256, no. Supplement 1, pp. i26–i31, 2006.
- [109] S. V. Faraone and J. Biederman, "Do attention deficit hyperactivity disorder and major depression share familial risk factors?," *J Nerv Ment Dis*, vol. 185, no. 9, pp. 533–541, 1997.
- [110] T. I. Bron, D. Bijlenga, J. Verduijn, B. W. Penninx, A. T. Beekman, and J. S. Kooij, "Prevalence of ADHD symptoms across clinical stages of major depressive disorder," *J Affect Disord*, vol. 197, pp. 29–35, 2016.
- [111] A. G. Fischer *et al.*, "The role of comorbid major depressive disorder in the clinical presentation of adult ADHD," *J Psychiatr Res*, vol. 41, no. 12, pp. 991–996, 2007.
- [112] D. Goodman, "Adult ADHD and comorbid depressive disorders: Diagnostic challenges and treatment options," *CNS Spectr*, vol. 14, no. 56, pp. 5–7, 2009.
- [113] D. McIntosh, S. Kutcher, C. Binder, A. Levitt, A. Fallu, and M. Rosenbluth, "Adult ADHD and comorbid depression: A consensus-derived diagnostic algorithm for ADHD," *Neuropsychiatr Dis Treat*, pp. 137–150, 2009.
- [114] E. Karaahmet *et al.*, "The comorbidity of adult attention-deficit/hyperactivity disorder in bipolar disorder patients," *Compr Psychiatry*, vol. 54, no. 5, pp. 549–555, 2013.
- [115] L. J. Klassen, M. A. Katzman, and P. Chokka, "Adult ADHD and its comorbidities, with a focus on bipolar disorder," *J Affect Disord*, vol. 124, no. 1–2, pp. 1–8, 2010.
- [116] T. E. Wilens *et al.*, "Does ADHD predict substance-use disorders? A 10-year follow-up study of young adults with ADHD," *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, vol. 50, no. 6, pp. 553–553, 2011.
- [117] Y. F. Chan, M. L. Dennis, and R. R. Funk, "Prevalence and comorbidity of major internalizing and externalizing problems among adolescents and adults presenting to substance abuse treatment," *J Subst Abuse Treat*, vol. 34, no. 1, pp. 14–24, 2008.

- [118] L. A. Adler *et al.*, "Functional outcomes in the treatment of adults with ADHD," *J Atten Disord*, vol. 11, no. 6, pp. 720–727, 2008.
- [119] M. A. Katzman, T. S. Bilkey, P. R. Chokka, A. Fallu, and L. J. Klassen, "Adult ADHD and comorbid disorders: Clinical implications of a dimensional approach," *BMC Psychiatry*, vol. 17, pp. 1–15, 2017.
- [120] C. A. Zulauf, S. E. Sprich, S. A. Safren, and T. E. Wilens, "The complicated relationship between attention deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders," *Curr Psychiatry Rep*, vol. 16, pp. 1–11, 2014.
- [121] K. Yoshimasu *et al.*, "Childhood ADHD is strongly associated with a broad range of psychiatric disorders during adolescence: A population-based birth cohort study," *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, vol. 53, no. 10, pp. 1036–1043, 2012.
- [122] C. J. Miller, J. D. Flory, S. R. Miller, S. C. Harty, J. H. Newcorn, and J. M. Halperin, "Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder and the emergence of personality disorders in adolescence: A prospective follow-up study," *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 69, no. 9, p. 1477, 2008.
- [123] A. Philipsen *et al.*, "Attention-deficit hyperactivity disorder as a potentially aggravating factor in borderline personality disorder," *The British Journal of Psychiatry*, vol. 192, no. 2, pp. 118–123, 2008.
- [124] J. Biederman, C. Petty, C. Dolan, ... S. H.-P., and undefined 2008, "The long-term longitudinal course of oppositional defiant disorder and conduct disorder in ADHD boys: findings from a controlled 10-year prospective longitudinal," *cambridge.org*
*Biederman, CR Petty, C Dolan, S Hughes, E Mick, MC Monuteaux, SV Faraone**Psychological medicine*, 2008•*cambridge.org*.
- [125] S. P. Reinblatt, "Are eating disorders related to attention deficit/hyperactivity disorder?," *Curr Treat Options Psychiatry*, vol. 2, pp. 402–412, 2015.
- [126] P. Mattos, E. Saboya, V. Ayrão, D. Segenreich, M. Duchesne, and G. Coutinho, "Comorbid eating disorders in a Brazilian attention-deficit/hyperactivity disorder adult clinical sample," *Brazilian Journal of Psychiatry*, vol. 26, pp. 248–250, 2004.
- [127] W. W. Dodson, "Pharmacotherapy of adult ADHD," *J Clin Psychol*, vol. 61, no. 5, pp. 589–606, May 2005, doi: 10.1002/jclp.20122.
- [128] C. W. Berridge *et al.*, "Methylphenidate Preferentially Increases Catecholamine Neurotransmission within the Prefrontal Cortex at Low Doses that Enhance Cognitive Function," *Biol Psychiatry*, vol. 60, no. 10, pp. 1111–1120, Nov. 2006, doi: 10.1016/j.biopsych.2006.04.022.

- [129] A. Sharma and J. Couture, "A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)," *Annals of Pharmacotherapy*, vol. 48, no. 2, pp. 209–225, 2014.
- [130] A. Caye, J. M. Swanson, D. Coghill, and L. A. Rohde, "Treatment strategies for ADHD: An evidence-based guide to select optimal treatment," *Mol Psychiatry*, vol. 24, no. 3, pp. 390–408, 2019.
- [131] B. Bolea-Alamañac *et al.*, "Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: Update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology," *Journal of Psychopharmacology*, vol. 28, no. 3, pp. 179–203, 2014.
- [132] H. P. Upadhyaya *et al.*, "Attention-deficit/hyperactivity disorder, medication treatment, and substance use patterns among adolescents and young adults," *J Child Adolesc Psychopharmacol*, vol. 15, no. 5, pp. 799–809, 2005.
- [133] K. Mechler, T. Banaschewski, S. Hohmann, and A. Häge, "Evidence-based pharmacological treatment options for ADHD in children and adolescents," *Pharmacol Ther*, vol. 230, p. 107940, 2022.
- [134] D. Michelson, H. A. Read, D. D. Ruff, J. Witcher, S. Zhang, and J. McCracken, "CYP2D6 and clinical response to atomoxetine in children and adolescents with ADHD," *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, vol. 46, no. 2, pp. 242–251, 2007.
- [135] J. F. Wernicke and C. J. Kratochvil, "Safety profile of atomoxetine in the treatment of children and adolescents with ADHD," *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 63, no. 12, pp. 50–55, 2002.
- [136] J. H. Newcorn, B. Krone, and R. W. Dittmann, "Nonstimulant treatments for ADHD," *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, vol. 31, no. 3, pp. 417–435, 2022.
- [137] V. Ravishankar, S. V. Chowdappa, V. Benegal, and K. Muralidharan, "The efficacy of atomoxetine in treating adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A meta-analysis of controlled trials," *Asian J Psychiatr*, vol. 24, pp. 53–58, 2016.
- [138] A. C. Shier, T. Reichenbacher, H. S. Ghuman, and J. K. Ghuman, "Pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Clinical strategies," *J Cent Nerv Syst Dis*, vol. 5, p. JCNSD-S6691, 2013.
- [139] P. H. Wender and F. W. Reimherr, "Bupropion treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in adults," *Am J Psychiatry*, vol. 147, no. 8, pp. 1018–1020, 1990.
- [140] T. Wilens, B. Haight, J. Horrigan, ... J. H.-B., and undefined 2005, "Bupropion XL in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study," *Elsevier*.

- [141] S. Chaplin, "Attention deficit hyperactivity disorder: Diagnosis and management," *Prog Neurol Psychiatry*, vol. 22, no. 3, pp. 27–29, 2018.
- [142] A. Montoya, F. Colom, and M. Ferrin, "Is psychoeducation for parents and teachers of children and adolescents with ADHD efficacious? A systematic literature review," *European psychiatry*, vol. 26, no. 3, pp. 166–176, 2011.
- [143] M. H. Sibley, A. B. Kuriyan, S. W. Evans, J. G. Waxmonsky, and B. H. Smith, "Pharmacological and psychosocial treatments for adolescents with ADHD: An updated systematic review of the literature," *Clin Psychol Rev*, vol. 34, no. 3, pp. 218–232, 2014.
- [144] U. Meyer, M. J. Schwarz, and N. Müller, "Inflammatory processes in schizophrenia: a promising neuroimmunological target for the treatment of negative/cognitive symptoms and beyond," *Pharmacol Ther*, vol. 132, no. 1, pp. 96–110, 2011.
- [145] S. Paust and U. H. Von Andrian, "Natural killer cell memory," *Nat Immunol*, vol. 12, no. 6, pp. 500–508, 2011.
- [146] G. Z. Réus *et al.*, "The role of inflammation and microglial activation in the pathophysiology of psychiatric disorders," *Neuroscience*, vol. 300, pp. 141–154, 2015.
- [147] Y. Song, M. Lu, H. Yuan, T. Chen, and X. Han, "Mast cell-mediated neuroinflammation may have a role in attention deficit hyperactivity disorder," *Exp Ther Med*, vol. 20, no. 2, pp. 714–726, 2020.
- [148] A. Kozłowska, P. Wojtacha, M. Równiak, M. Kolenkiewicz, and A. C. W. Huang, "ADHD pathogenesis in the immune, endocrine and nervous systems of juvenile and maturing SHR and WKY rats," *Psychopharmacology (Berl)*, vol. 236, pp. 2937–2958, 2019.
- [149] C. Miyazaki *et al.*, "Allergic diseases in children with attention deficit hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis," *BMC Psychiatry*, vol. 17, pp. 1–12, 2017.
- [150] J. van der Schans, R. Cicek, T. W. de Vries, E. Hak, and P. J. Hoekstra, "Association of atopic diseases and attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analyses," *Neurosci Biobehav Rev*, vol. 74, pp. 139–148, 2017.
- [151] A. Buske-Kirschbaum, J. Schmitt, F. Plessow, M. Romanos, S. Weidinger, and V. Roessner, "Psychoendocrine and psychoneuroimmunological mechanisms in the comorbidity of atopic eczema and attention deficit/hyperactivity disorder," *Psychoneuroendocrinology*, vol. 38, no. 1, pp. 12–23, 2013.
- [152] Y. Ishiuiji, R. C. Coghill, T. S. Patel, Y. Oshiro, R. A. Kraft, and G. Yosipovitch, "Distinct patterns of brain activity evoked by histamine-induced itch reveal an association

with itch intensity and disease severity in atopic dermatitis," *British Journal of Dermatology*, vol. 161, no. 5, pp. 1072–1080, 2009.

- [153] M. A. Rosenkranz *et al.*, "Neural circuitry underlying the interaction between emotion and asthma symptom exacerbation," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 102, no. 37, pp. 13319–13324, 2005.
- [154] E. Hawkey and J. T. Nigg, "Omega-3 fatty acid and ADHD: Blood level analysis and meta-analytic extension of supplementation trials," *Clin Psychol Rev*, vol. 34, no. 6, pp. 496–505, 2014.
- [155] R. Zahorec, "Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill," *Bratisl Lek Listy*, vol. 102, no. 1, pp. 5–14, 2001.
- [156] Z. Zulfic, C. S. Weickert, T. W. Weickert, D. Liu, N. Myles, and C. Galletly, "Neutrophil-lymphocyte ratio—a simple, accessible measure of inflammation, morbidity and prognosis in psychiatric disorders?," *Australasian Psychiatry*, vol. 28, no. 4, pp. 454–458, 2020.
- [157] S. Avcil, "Evaluation of the neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as inflammatory markers in children with attention-deficit hyperactivity disorder," *Psychiatry Clin Neurosci*, vol. 72, no. 7, pp. 522–530, 2018.
- [158] S. Balta and C. Ozturk, "The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events," *Platelets*, vol. 26, no. 7, pp. 680–681, 2015.
- [159] M. M. Islam, M. O. Satıcı, and S. E. Eroglu, "Unraveling the clinical significance and prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, systemic immune-inflammation index, systemic inflammation response index, and delta neutrophil index: An extensive literature review," *Turk J Emerg Med*, vol. 24, no. 1, pp. 8–19, 2024.
- [160] P. H. Gibson *et al.*, "Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting," *Am Heart J*, vol. 154, no. 5, pp. 995–1002, 2007.
- [161] A. Y. Gasparyan, L. Ayzazyan, D. P. Mikhailidis, and G. D. Kitas, "Mean platelet volume: A link between thrombosis and inflammation?," *Curr Pharm Des*, vol. 17, no. 1, pp. 47–58, 2011.
- [162] R. S. Ransing, B. Patil, and O. Grigo, "Mean platelet volume and platelet distribution width level in patients with panic disorder," *J Neurosci Rural Pract*, vol. 8, no. 2, p. 174, 2017.
- [163] E. Öz, M. E. Parlak, Y. Kapıcı, U. Balatacı, O. Küçükkelepçe, and F. Kurt, "Pre-and post-treatment evaluation of routine blood analysis in patients with attention deficit

- hyperactivity disorder and comparison with the healthy control group," *Sci Rep*, vol. 13, no. 1, p. 16233, 2023.
- [164] H. A. Ceyhun and N. Gürbüz, "New hematological parameters as inflammatory biomarkers: Systemic Immune inflammation index, platerethritis, and platelet distribution width in patients with adult attention deficit hyperactivity disorder," *Adv Neurodev Disord*, vol. 6, no. 2, pp. 211–223, 2022.
 - [165] Y. Bustan *et al.*, "Elevated neutrophil to lymphocyte ratio in non-affective psychotic adolescent inpatients: Evidence for early association between inflammation and psychosis," *Psychiatry Res*, vol. 262, pp. 149–153, 2018.
 - [166] S. Özdin, G. Sarisoy, and Ö. Böke, "A comparison of the neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte and monocyte-lymphocyte ratios in schizophrenia and bipolar disorder patients—a retrospective file review," *Nord J Psychiatry*, vol. 71, no. 7, pp. 509–512, 2017.
 - [167] G. Özyurt and N. C. Binici, "Increased neutrophil-lymphocyte ratios in depressive adolescents is correlated with the severity of depression," *Psychiatry Res*, vol. 268, pp. 426–431, 2018.
 - [168] G. Özyurt and N. C. Binici, "The neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in adolescent obsessive-compulsive disorder: Does comorbid anxiety disorder affect inflammatory response?," *Psychiatry Res*, vol. 272, pp. 311–315, 2019.
 - [169] M. B. Youdim, "Nutrient deprivation and brain function: iron," *Nutrition*, vol. 16, no. 7–8, pp. 504–508, 2000.
 - [170] D. G. Weir and J. M. Scott, "Brain function in the elderly: role of vitamin B12 and folate," *Br Med Bull*, vol. 55, no. 3, pp. 669–682, 1999.
 - [171] M. M. Black, "Effects of vitamin B12 and folate deficiency on brain development in children," *Food Nutr Bull*, vol. 29, no. 2_suppl1, pp. S126–S131, 2008.
 - [172] P. T. Tseng *et al.*, "Peripheral iron levels in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis," *Sci Rep*, vol. 8, no. 1, p. 788, 2018.
 - [173] S. McWilliams, I. Singh, W. Leung, S. Stockler, and O. S. Ipsiroglu, "Iron deficiency and common neurodevelopmental disorders—A scoping review," *PLoS One*, vol. 17, no. 9, p. e0273819, 2022.
 - [174] C. Scassellati, C. Bonvicini, S. V. Faraone, and M. Gennarelli, "Biomarkers and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analyses," *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, vol. 51, no. 10, pp. 1003–1019, 2012.

- [175] D. Oztas, S. Erdogan, A. Benzil, O. Nadar, and O. Erel, "Yeni Bir İnflamatuvar Belirteç: vitamin B12," *Journal of Immunology and Clinical Microbiology*, vol. 4, no. 1, pp. 1–12, 2019.
- [176] S. Dogan, B. Öncü, G. Varol-Saraçoğlu, and S. Küçüköncü, "Eriskin Dikkat Eksikligi Hiperaktivite Bozuklugu Kendi Bildirim Ölçegi (ASRS-v1. 1): Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliğı/Validity and reliability of the Turkish version of the Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS-v1.1)," *Anadolu Psikiyatri Derg*, vol. 10, no. 2, p. 77, 2009.
- [177] C. B. Yeh, S. S. F. Gau, R. C. Kessler, and Y. Y. Wu, "Psychometric properties of the Chinese version of the adult ADHD Self-report Scale," *Int J Methods Psychiatr Res*, vol. 17, no. 1, pp. 45–54, 2008.
- [178] M. B. First, "Structured clinical interview for the DSM (SCID)," *The Encyclopedia of Clinical Psychology*, pp. 1–6, 2014.
- [179] M. Elbir *et al.*, "DSM-5 bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin klinisyen versiyonunun Türkçeye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması," *Turk Psikiyatri Derg.*, vol. 30, no. 1, pp. 51–56, 2019.
- [180] M. Güden, S. Karaman, O. B.-T. I. Diseases, and undefined 2022, "Evaluation of the relationship between the level of addiction and exhaled carbon monoxide levels with neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte," *ncbi.nlm.nih.gov*.
- [181] E. Sobanski *et al.*, "Psychiatric comorbidity and functional impairment in a clinically referred sample of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)," *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, vol. 257, pp. 371–377, 2007.
- [182] T. W. Miller, J. T. Nigg, and S. V. Faraone, "Axis I and II comorbidity in adults with ADHD," *J Abnorm Psychol*, vol. 116, no. 3, pp. 519–528, Aug. 2007, doi: 10.1037/0021-843X.116.3.519.
- [183] G. SozeriVarma, "Neuroinflammatory Hypothesis in Major Depressive Disorder," *Psikiyatri Guncel Yaklasimlar - Current Approaches in Psychiatry*, vol. 6, no. 1, p. 1, 2014, doi: 10.5455/cap.20130507091423.
- [184] B. Targońska-Stępniać, R. Zwolak, M. Piotrowski, K. Grzechnik, and M. Majdan, "The Relationship between Hematological Markers of Systemic Inflammation (Neutrophil-To-Lymphocyte, Platelet-To-Lymphocyte, Lymphocyte-To-Monocyte Ratios) and Ultrasound Disease Activity Parameters in Patients with Rheumatoid Arthritis," *J Clin Med*, vol. 9, no. 9, p. 2760, Aug. 2020, doi: 10.3390/jcm9092760.
- [185] M. A. Akinci and N. Uzun, "Evaluation of hematological inflammatory markers in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder," *Bratislava Medical Journal*, vol. 122, no. 04, pp. 256–262, 2021, doi: 10.4149/BLL_2021_042.

- [186] H. J. Kwon *et al.*, "Transferrin In Korean Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder," *Psychiatry Investig*, vol. 8, no. 4, p. 366, 2011, doi: 10.4306/pi.2011.8.4.366.
- [187] H. Üskül, Ö. Kılıçaslan, Z. Y. YILDIRMAK, and H. ÖZSAN, "EVALUATION OF BLOOD PARAMETERS IN ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER," *Konuralp Tıp Dergisi*, pp. 31–36, Sep. 2017, doi: 10.18521/ktd.329860.
- [188] I. Percinel, K. U. Yazici, and B. Ustundag, "Iron Deficiency Parameters in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder," *Child Psychiatry Hum Dev*, vol. 47, no. 2, pp. 259–269, Apr. 2016, doi: 10.1007/s10578-015-0562-y.
- [189] A. Önder, Ö. Gizli Çoban, and A. Sürer Adanır, "Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder," *Int J Psychiatry Clin Pract*, vol. 25, no. 1, pp. 43–48, Mar. 2021, doi: 10.1080/13651501.2020.1804940.
- [190] A. Wysokiński and E. Szczepocka, "Platelet parameters (PLT, MPV, P-LCR) in patients with schizophrenia, unipolar depression and bipolar disorder," *Psychiatry Res*, vol. 237, pp. 238–245, Mar. 2016, doi: 10.1016/j.psychres.2016.01.034.
- [191] O. Yorbik, C. Mutlu, I. A. Tanju, D. Celik, and O. Ozcan, "Mean platelet volume in children with attention deficit hyperactivity disorder," *Med Hypotheses*, vol. 82, no. 3, pp. 341–345, Mar. 2014, doi: 10.1016/j.mehy.2014.01.001.
- [192] N. C. Binici and A. Kutlu, "Is ADHD an inflammation-related disorder?/DEHB inflamasyonla ilişkili bir bozukluk olabilir mi?," *Anadolu Psikiyatri Derg*, vol. 20, no. 3, pp. 313–321, 2019.
- [193] A. Gędek, S. Modrzejewski, M. Gędek, A. Z. Antosik, P. Mierzejewski, and M. Dominiak, "Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and monocyte to lymphocyte ratio in ADHD: a systematic review and meta-analysis," *Front Psychiatry*, vol. 14, Nov. 2023, doi: 10.3389/fpsyt.2023.1258868.
- [194] J. Wu, L. Yan, and K. Chai, "Systemic immune-inflammation index is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis," *J Clin Lab Anal*, vol. 35, no. 9, Sep. 2021, doi: 10.1002/jcla.23964.
- [195] X. ZHU *et al.*, "Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte, monocyte/lymphocyte ratios and systemic immune-inflammation index in patients with depression," *Bratislava Medical Journal*, vol. 124, no. 06, pp. 471–474, 2023, doi: 10.4149/BLL_2023_072.
- [196] B. Liu, J. Wang, Y. Li, K. Li, and Q. Zhang, "The association between systemic immune-inflammation index and rheumatoid arthritis: evidence from NHANES 1999–2018," *Arthritis Res Ther*, vol. 25, no. 1, p. 34, Mar. 2023, doi: 10.1186/s13075-023-03018-6.

- [197] J. Stiles and T. L. Jernigan, "The Basics of Brain Development," *Neuropsychol Rev*, vol. 20, no. 4, pp. 327–348, Dec. 2010, doi: 10.1007/s11065-010-9148-4.
- [198] H. Altun, N. Sahin, E. Belge Kurutas, and O. Gungor, "HOMOCYSTEINE, PYRIDOXINE, FOLATE AND VITAMIN B12 LEVELS IN CHILDREN WITH ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER," *Psychiatr Danub*, vol. 30, no. 3, pp. 310–316, Oct. 2108, doi: 10.24869/psyd.2018.310.
- [199] M. Juneja, R. Jain, V. Singh, and V. Mallika, "Iron deficiency in Indian children with attention deficit hyperactivity disorder," *Indian Pediatr*, vol. 47, no. 11, pp. 955–958, Nov. 2010, doi: 10.1007/s13312-010-0160-9.
- [200] Ç. Yektaş, M. Alpay, and A. E. Tufan, "Comparison of serum B12, folate and homocysteine concentrations in children with autism spectrum disorder or attention deficit hyperactivity disorder and healthy controls</p>," *Neuropsychiatr Dis Treat*, vol. Volume 15, pp. 2213–2219, Aug. 2019, doi: 10.2147/NDT.S212361.
- [201] Y. Öztürk, Z. Topal, N. Demir, and A. E. Tufan, "Relationships between Vitamin B12, Folate Levels and Clinical Features in Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Attention Deficit Hyperactivity Disorder-Not Otherwise Specified," *The Journal of Pediatric Research*, vol. 7, no. 3, pp. 257–263, Jun. 2020, doi: 10.4274/jpr.galenos.2019.45822.
- [202] D. Unal, F. Çelebi, H. N. Bildik, A. Koyuncu, and S. Karahan, "Vitamin B12 and haemoglobin levels may be related with ADHD symptoms: a study in Turkish children with ADHD," *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*, vol. 29, no. 4, pp. 515–519, Oct. 2019, doi: 10.1080/24750573.2018.1459005.
- [203] İ. F. Karababa *et al.*, "Homocysteine Levels and Oxidative Stress Parameters in Patients With Adult ADHD," *J Atten Disord*, vol. 21, no. 6, pp. 487–493, Apr. 2017, doi: 10.1177/1087054714538657.
- [204] J. M. Johnstone, A. Hughes, J. Z. Goldenberg, A. R. Romijn, and J. J. Rucklidge, "Multinutrients for the Treatment of Psychiatric Symptoms in Clinical Samples: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials," *Nutrients*, vol. 12, no. 11, p. 3394, Nov. 2020, doi: 10.3390/nu12113394.