



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUK
VE ERGENLERDE SFİNGOMYELİN YIKIM ÜRÜNLERİNİN SİLİK
NÖROLOJİK BELİRTİLERLE İLİŞKİSİ**

Dr. Ahmet GÜLEÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Danışman
Prof. Dr. Serhat TÜRKOĞLU**

KONYA-2023

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUK
VE ERGENLERDE SFİNGOMYELİN YIKIM ÜRÜNLERİNİN SİLİK
NÖROLOJİK BELİRTİLERLE İLİŞKİSİ**

Dr. Ahmet GÜLEÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Serhat TÜRKOĞLU

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 22122030 proje numarası ile desteklenmiştir.

Konya-2023

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin ve tezimin her aşamasında hem desteği hem de danışmanlığı ile yanımda olan, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın hocam Prof. Dr. Serhat Türkoğlu'na;

Asistanlığım sürecinde sorduğum her soruya ve her yardım talebime içtenlikle karşılık veren, kliniğimizin kıymetli hocaları sayın Doç. Dr. Fatih Hilmi Çetin'e, sayın Doç. Dr. Halit Necmi Uçar'a ve sayın Dr. Öğr. Ü Hasan Ali Güler'e; birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma ve bölümümüz personellerine;

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı rotasyonum sırasında bilgi ve tecrübeleriyle eğitim sürecime büyük katkıları olan hocalarım Prof. Dr. Yavuz Selvi, Prof. Dr. Özkan Güler, Prof. Dr. Kürşat Altınbaş, Doç. Dr. Memduha Aydın ve Doç. Dr. Ali Kandeğer'e;

Çocuk Nöroloji rotasyonum sırasında bilgi ve deneyimlerini esirgemediği paylaştığı Doç. Dr. Mesut Güngör'e;

Tezimde emeği bulunan Biyokimya Öğretim Üyesi Doç. Dr. Ramazan Kocabaş'a;

Yaşamımın her alanında desteklerini esirgemeyen aileme, hayatımın son 6 yılında yaşadığım her güzellikte en az benim kadar emeği olan sevgili eşim Emine Güleç'e ve dünyalar tatlısı oğlum Yusuf Emir Güleç'e;

Tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR.....	i
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR	v
1.GİRİŞ	1
1.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Genel Bilgiler.....	3
1.1.1 Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Tanımı	3
1.1.2. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Tarihçesi.....	3
1.1.3 Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanı Ölçütleri	5
1.1.4. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Prevalansı	7
1.1.5 Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Etiyolojisi.....	7
1.1.6. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Klinik Özellikleri	12
1.1.7. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Ayırıcı Tanısı	14
1.2. Silik Nörolojik Belirtiler.....	15
1.2.1 Silik Nörolojik Belirtiler Tanımı.....	15
1.2.2. Silik Nörolojik Belirtilerin Patofizyolojisi ve Beyin Bölgeleri.....	15
1.2.3. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nun Silik Nörolojik Belirtiler ile İlişkisi.....	17
1.3. Sfingolipidler	19
1.3.1 Sfingolipidler Tanımı	19
1.3.2 Sfingolipidlerin Biyosentezi ve Yıkımı	19
1.3.3 Sfingolipidlerin Santral Sinir Sistemindeki Görevleri ve Psikiyatrik Hastalıklarla İlişkisi	22
1.3.4 Sfingolipid ile DEHB ilişkisi	24
2. GEREÇ ve YÖNTEM.....	27
2.1. Araştırmanın Amacı ve tipi.....	27
2.2. Çalışma Örnekleme, Evreni ve Süresi.....	27
2.3. Ölçek Özellikleri.....	28

2.3.1. Sosyodemografik Veri Formu.....	28
2.3.2. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T)	28
2.3.3. Turgay Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği - Ebeveyn Formu (TDSM-IV-Ö):.....	29
2.3.4. Silik Belirtilerin Nörolojik Muayene Formu (NESS/PANESS):	30
2.4. Verilerin Toplanması ve İşlenmesi	31
2.5. İstatistiksel Analiz.....	31
3. BULGULAR	32
4. TARTIŞMA	38
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	44

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

1. Şekil 1. Sfingolipit metabolizması (Lay, Bal Topcu, and ÖZtas 2018)..... 20
2. Tablo 1. İki Grubun Yaş, Ağırlık ve Boy Ortalamasına İlişkin Veriler..... 32
3. Tablo 2. İki grup arasında cinsiyet, sosyoekonomik düzey, aile durumu ve anne eğitim düzeyine ilişkin veriler 33
4. Tablo 3. DEHB ve Kontrol grubunun Turgay ölçek puanları ve t skorları..... 34
5. Tablo 4. İki Gruba Ait PANESS Alt Ölçek Puanları ve t skorları 34
6. Tablo 5. DEHB ve Kontrol Grubunun Sfingomyelin, Seramid ve Galaktozilseramidaz Karşılaştırılması 35
7. Tablo 6: ANCOVA'ya göre, DEHB tanısı konmuş hastalar ile sağlıklı kontroller arasında plazma seramid ve sfingomyelin düzeylerinin karşılaştırılması.....35
8. Tablo 7. Turgay alt ölçeği ve PANESS alt ölçekleri ile Seramid, Sfingomyelin ve Galaktozilseramidaz serum düzeylerinin korelasyon analiz.....36
9. Tablo 8. Lojistik Regresyon Modeline Göre Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu....37

SİMGELER ve KISALTMALAR

DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması Elkitabı)

DSM-III-R: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması Elkitabı) 3. Baskı Yenilenmiş

OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu

SNB: Silik Nörolojik Belirtiler

ÖÖG: Özel Öğrenme Güçlüğü

DTI: Difüzyon Tensör Görüntüleme

ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems- Hastalıkların ve İlişkili Sağlık Sorunlarının Uluslararası Sınıflandırılması

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DA: Dopamin

DRD4: Dopamin D4 reseptör geni

DRD5: Dopamin D5 reseptör geni

DAT1: Dopamin transporter 1 geni

DBH: Dopamin Beta Hidroksilaz Geni

GABA: γ -aminobutirik asit

GLU: Glutamat

GFOD1: Glukoz-Fruktoz Oksidoredüktaz Alanı İçeren 1

CHD13: Kaderin 13

ADGRL3: Adezyon-G protein-bağlı-reseptör-L3

HTR1B: Serotonerjik Reseptör Geni 1B

SNAP-25: Snaptozin ilişkili Protein Geni

NE: Norepinefrin

MZ: Monozigotik

DZ: Dizigotik

qEEG: Kantitatif EEG

BKİ: Beden Kitle İndeksi

ACC: Anteriyor Singulat Korteks

PFC: Prefrontal korteks

MRS: Manyetik Rezonans Spektroskopisi

TBR: Teta/Beta Oranı

FDG: Florodeoksiglukoz

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

TDSM-IV-Ö: Turgay Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği - Ebeveyn Form

DHA: Omega-3 yağ asidi

EEG: Elektroansefalogram

TS: Tourette sendromu

GALC: Galaktozilseramidaz

1.GİRİŞ

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), tipik olarak erken çocuklukta başlayan, belirtileri yaşına uygun olmayan dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik olan, çoğunlukla yaşam boyu devam eden nörogelişimsel bir bozukluktur. Dünya genelinde okul çağı çocuklardaki yaygınlığı %5,3 olarak bilinmekte ve erkek çocuklarda kız çocuklardan 2-4 kat daha fazla görülmektedir (Drechsler et al. 2020). DEHB'nin beyin ağlarındaki bilişsel, duyuşsal ve motor davranışları etkileyen yapısal bozukluklardan kaynaklandığı öne sürülmektedir. Çocukluk çağının en sık tanı konulan psikiyatrik bozukluklardan biri olan DEHB, ciddi düzeyde akademik ve sosyal alanlarda işlev kaybına yol açmaktadır (Detrick et al. 2021).

DEHB'de son zamanlarda araştırılan etyolojik faktörlerden biri hastalardaki miyelinizasyonda bozulmalardır. Yapılan araştırmalar miyelinizasyondaki bozulmalar ile DEHB semptom şiddeti arasında ilişki olabileceğini öne sürmektedir. Sfingolipidlerin miyelin oluşumu ve korunmasındaki temel rolü göz önüne alındığında, sfingolipid yolağında oluşabilecek kusurlara bağlı olarak semptomlar ortaya çıkabilmektedir (Henriquez-Henriquez, Acosta, Martinez, Vélez, Lopera, Pineda, Palacio, Quiroga, Worgall, and Deckelbaum 2020).

Silik Nörolojik Belirtiler (SNB), beyinde belirli bir bölgeyle ilişkilendirilemeyen veya bilinen bir nörolojik sendromun bir parçası olarak kabul edilmeyen nörolojik anormallikleri ifade eder. Çocuklarda SNB, psikoz, obsesif-kompulsif bozukluk (OKB), otizm spektrum bozukluğu (OSB), özel öğrenme güçlüğü (ÖÖG) ve DEHB gibi nöropsikiyatrik ve davranışsal bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Bunun yanı sıra SNB'nin etiyolojisiyle ilgili olarak yapılan çalışmalarda nörobiyolojik temellere sahip olduğu konusunda artan bir fikir birliği vardır (D'Agati et al. 2018). SNB'in anatomik lokalizasyonuna bakıldığında SNB alt gruplarına göre; duyuşsal bütünleştirme (pariyetal lob ile ilişkili), motor koordinasyon (frontal lob ve serebellum ile ilişkili), karmaşık motor davranışların sıralanması (prefrontal korteks ile ilişkili) ve ilkel refleksler (frontal lob ile ilişkili) olduğu görülmektedir. Sakarlık, sağ-sol karıştırma, algısal-motor koordinasyon bozukluğu, tekrarlayan motor testlerde yavaşlık ve disgrafi gibi lokalize olmayan nörolojik silik bulgular DEHB olan çocuklarda oldukça yaygın saptanmaktadır (Pasini and D'Agati 2009).

DEHB patogeneğinde serebellumun rolüne artan bir ilgi vardır. Serebellum DEHB'li çocuklarda araştırılan ve tutarlı olarak anormal bulunan en yaygın bölgelerden biridir. DEHB'de

serebellum veya serebellar vermiste anormallikler bildiren birçok nörogörüntüleme çalışması mevcuttur. Bu çalışmaların birçoğu serebellar vermisin posterior inferiyor lobülünde hacmin azaldığını bildirmiştir. Difüzyon tensör görüntüleme (DTI) kullanan diğer çalışmalar, DEHB'li katılımcılarda motor hareketlerden sorumlu olan serebellar beyaz cevherde fraksiyonel anizotropinin azaldığını bildirdi (Yap, Abdul Manan, and Sharip 2021).

Eylem kontrolü ve planlamasında; bazal gangliyonlar, serebellum, serebral korteks ve aralarındaki bağlantılar görev almaktadır. DEHB tanılı erkek çocuklarda yapılan bir çalışmada anormal frontal-striatal-serebellar ağlar hipotezi ile tutarlı olarak frontal-striatal-serebellar devrelerde bölgesel homojenliğin azaldığı gösterilmiştir. Bu alanlarla ilgili yapılan araştırmalarda alışılmış motor yanıt ve motor yanıt inhibisyonunun altında yatan nöral mekanizmalarda kortikal, bazal gangliyonlar ve serebellar inhibitör kontrolün rolünün olduğu belirtilmektedir (Cortese et al. 2013).

DEHB ve sfingolipid yolağıyla ilgili önceki çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Henríquez ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, DEHB hastalarında seramid, sfingomyelin, deoksi-seramid'in kontrol gruplarına göre serum düzeylerinin daha düşük olduğu belirtilmiştir (Henríquez-Henríquez et al. 2015a). Başka bir çalışmada, DEHB hastalarında sfingosin-1-fosfat ve seramid plazma konsantrasyonlarının arttığı bildirilmiştir (Brunkhorst-Kanaan et al. 2021a). DEHB ve sfingomyelin yolağının değerlendirilmesi için yapılan genetik bir çalışmada; GALC, CERS6, SMPD1, SMPDL3B, CERS2, FADS3, ELOVL5 ve CERK gibi sekiz gen ile DEHB semptom şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Özellikle serebellar bölgede artmış GALC gen ekspresyonu ile DEHB semptom şiddeti arasında yüksek bir ilişki olabileceği belirtilmiştir. Bu bulgular, DEHB patogenezindeki moleküler mekanizmaların anlaşılması için değerli katkı sağlamaktadır (Henriquez-Henriquez, Acosta, Martinez, Vélez, Lopera, Pineda, Palacio, Quiroga, Worgall, Deckelbaum, et al. 2020).

Bizim çalışmamızda, DEHB ve sfingomyelin yıkım ürün düzeylerinin silik nörolojik belirtiler bağlamında değerlendirilerek açığa çıkacak verilerin kontrol grubu ile karşılaştırılması hedeflenmiştir.

1.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Genel Bilgiler

1.1.1 Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Tanımı

DEHB, kalıtsal geçiş gösteren, kronik bir nörodavranışsal bozukluk olarak kabul edilir. Bu bozukluk, hiperaktivite, dikkatsizlik ve dürtüsellik gibi belirtilerle karakterizedir (Childress and Berry 2012). DEHB, genellikle diğer psikiyatrik bozukluklarla birlikte görülen ve birey, aile ve toplum için önemli bir yük oluşturan yaygın bir durumdur (Gallo and Posner 2016). DEHB'den etkilenen kişilerde; sosyal ve akademik işleyişlerde bozulmalar bildirilmektedir (Cabral, Liu, and Soares 2020).

1.1.2. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Tarihçesi

Çok hareketli ve isyankar çocuklarla ilgili tarihsel raporlar bulunmasına rağmen, aşırı düzeyde dikkat dağınıklığı ve hiperaktivite sergileyen bireylerle ilgili ilk tıbbi raporlar 18. yüzyılın son çeyreğine kadar uzanan Melchior Adam Weikard'a aittir. Weikard, ders kitabında DEHB benzeri davranışların genel disiplin eksikliğinden veya serebral liflerin düzensizliğinden kaynaklandığını belirtti. Ayrıca, bu davranışların aşırı veya yetersiz uyarımdan kaynaklanabileceğine de dikkat çekti (Martinez-Badía and Martinez-Raga 2015). 19.yüzyıl boyunca psikiyatri literatüründe, günümüzde hiperaktif çocuklar olarak tanımlanabilecek, çoğunlukla vaka raporları şeklinde olan çeşitli açıklamalar bulunabilir. 19. yüzyılın ortalarında, çocuklarda dikkatsizlik ve hiperaktivite sorunları, Heinrich Hoffman tarafından çocuk kitabı Slovenya Peter'da tasvir edildi. 20. yüzyılın başlarında, Still hastalığı, viral ensefalitin davranış sekelleri olarak kabul edildi. Özellikle hiperaktivite ve dürtüsellik, zaman içinde "minimal beyin disfonksiyonu" na dönüşen "minimal beyin hasarı" olarak kabul edildi. Çünkü 1970'li yılların teknolojisi ile uzmanların çoğu durumda gerçek beyin hasarına dair kanıt bulmaları mümkün değildi. 20. yüzyılın ikinci yarısında kullanılan diğer tanımlayıcı terimler arasında hiperkinezi, hiperkinetik sendrom, hiperaktivite, hiperaktif dürtü bozukluğu, psikonörolojik entegrasyon eksikliği ve psödonevroz vardı. DEHB belirtileri olan çocukları tanımlama ilk olarak 1957'de Laufer ve arkadaşlarının getirdiği Hiperkinetik Dürtü Bozukluğu'nun teşhisi ile gerçekleşmiştir (Laufer, Denhoff, and Solomons 1957). 1970 yılında DSM'nin ikinci baskısı sendromu, o zamanlar hakim olan psikodinamik felsefeye dayanarak, ruhsal bozuklukların her zaman bazı stres faktörlerine karşı tepki olarak ortaya çıkan "hiperkinetik reaksiyon" olarak

tanımlamıştır. “Hiperkinetik bozukluk” terimi halen mevcut uluslararası hastalık kodunda kullanılmaktadır. Çoğu zihinsel bozukluğun nedeninin strese tepki olmaktan daha karmaşık olduğunu kabul eden DSM-III, 1980 yılında nedensel ima olmadan tanımlayıcı fenomenolojik terimlere dönüştü. DSM-III-R, bozukluğun adına "dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu" terimini ekleyerek aşırı aktiflik özelliğini dahil etmiştir. Bu isim DSM-IV tarafından korunmuş ancak semptom listesi bir miktar değişerek 14'ten 18'e kadar semptomlar genişletilmiş ve her biri 9'luk iki listeye bölünmüştür. Semptom başlangıcı için yaş gereksinimi DSM-5'te (DSM-IV'te 7 yaşından ziyade) 12 yaş olarak değiştirildi, ancak hastalığın adı DSM-III-R'deki gibi korundu (Martin, Volkmar, and Bloch 2017). Son olarak, DSM-IV DEHB'nin “alt türlerini” (birleşik, dikkatsiz veya hiperaktif / dürtüsel) sınıflandırırken, DSM-5 bunun yerine mevcut baskın semptomatolojinin değişebileceğini yansıtmak için bunları “sunumlar” olarak ayırmaktadır. 2013 yılında yayınlanan DSM-5'te DEHB nörogelişimsel hastalıklar sınıflaması altında yer almıştır (Association 2013).

Yakın zamana kadar, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) arasında çocukluk hiperaktivitesi tanımında farklılıklar vardı. Bu farklılıklar semptomların vurgulanış şekli, semptomların yaygınlığına verilen önem ve komorbid hastalıkların tedavisindeki yaklaşımlar gibi üç temel açıdan ortaya çıkıyordu. Bununla birlikte Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması-10 (ICD) hiperkinetik bozukluk ile DSM-IV dikkat eksikliği / hiperaktivite bozukluğu arasındaki benzerliğin artması rastlantısal değildir. ICD-10'da ise DEHB, “Hiperkinetik Bozukluklar” başlığı altında yer almıştır. DEHB bu sınıflama sisteminde; “Hareket ve Dikkat Bozukluğu”, “Hiperkinetik Davranım Bozukluğu”, “Diğer alt tipler” şeklinde alt tiplere bölünmüştür (Organization 1993).

Kuzey Amerika'da geliştirilen DSM sistemi, diğer ülkelerde bir tanı sistemi olarak giderek daha popüler hale gelmektedir. Bilimsel dergiler tarafından araştırma bulgularının yaygınlaştırılması için de tercih edilmektedir. ICD sistemi İngiltere ve Avrupa'da klinik olarak kullanılmaya devam etmektedir ve dünya çapında morbidite istatistiklerini kaydetmek için kullanılmaktadır (Tripp et al. 1999).

1.1.3 Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanı Ölçütleri

A. Aşağıdakilerden (1) ve/veya (2) ile belirlenen, işlevselliği ya da gelişimi bozan süreklilik dikkatsizlik ve/veya aşırı hareketlilik-dürtüsellik davranış örüntüsü:

1.Dikkatsizlik: Gelişimsel düzeye uygun olmayan ve toplumsal ve okulla/işle ilgili etkinlikleri doğrudan olumsuz etkileyen, aşağıdaki altı ya da daha çok belirti en az altı ay sürmektedir.

Not: Belirtiler, yalnızca, karşıt olmanın, karşıt gelmenin, düşmanca tutumun ya da verilen görevleri ya da yönergeleri anlayamamanın bir dışa vurumu değildir. Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde (17 yaşında ve daha büyük olanlarda) en az beş belirti olması gerekir.

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

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

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

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

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

f. Süreklilik anlıksal çaba gerektiren görevlerden çoğu zaman kaçınır, bunları sevmez ya da bu tür işlere girmek istemez.

g. Görevler ya da etkinlikler için gerekli olan şeyleri çoğu zaman kaybeder.

h. Dikkati dış uyaranlarla çoğu zaman kolaylıkla dağılır.

i. Günlük etkinliklerde çoğu zaman unutkanlıktır.

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

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

- a. Çoğu kez, kıpırdanır ya da ayaklarını vurur ya da oturduğu yerde kıvrılır.
- b. Çoğu kez, oturması beklendiği durumlarda oturduğu yerden kalkar.
- c. Çoğu kez, uygunsuz ortamlarda, ortalıkta koşturur durur ya da bir yerlere tırmanır. (Not: Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, kendini huzursuz hissetmekle sınırlı olabilir.)
- d. Çoğu kez, boş zaman etkinliklerine sessiz bir biçimde katılamaz ya da sessiz bir biçimde oynayamaz.
- e. Çoğu kez, “her an hareket halinde” dir, “motor takılmış” gibi davranır.
- f. Çoğu kez aşırı konuşur.
- g. Çoğu kez, sorulan soru tamamlanmadan yanıtını yapıştırır.
- h. Çoğu kez sırasını bekleyemez.
1. Çoğu kez, başkalarının sözünü keser ya da araya girer.

B. Aşırı dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellik belirtilerinin birçoğu 12 yaşından önce görülür.

C. Dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellik belirtilerinin birçoğu iki ya da daha fazla ortamda kendini gösterir.

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

E. Bu belirtiler yalnızca şizofreni ya da diğer bir psikotik bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz (Association 2013).

1.1.4. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Prevalansı

Polanczyk ve diğeri tarafından 2007'de yapılan bir çalışma, DEHB prevalansı ile ilgili yapılan 102 çalışmanın ilk kapsamlı incelemesini yayınladı. Bu çalışmalarda, DEHB tanısını belirlemek için DSM veya ICD'nin farklı versiyonlarına dayalı tanı kriterleri kullanıldı. Yapılan meta-analiz, önemli heterojenlikle ilişkili olarak DEHB yaygınlık oranının %5,29 olduğunu ortaya koydu (Polanczyk et al. 2007). 2012'de Willcutt, DEHB'nin yaygınlığına ilişkin literatürün ikinci bir kapsamlı incelemesini yayınladı ve yalnızca DSM-IV tanı kriterlerini kullanan çalışmalara odaklandı. Yarısından fazlası 2007 incelemesinden sonra yayınlanan 86 çalışma dâhil edildi. Meta-analitik sonuçlar, çocuk ve ergenlerde yaygınlığın % 5,9 ile % 7,1 arasında değiştiğini gösterdi (Willcutt 2012). Ülkemizde 2013 yılında yapılan çalışmada ise DEHB prevalansı % 13,38 olarak raporlanmıştır (Ercan et al. 2013).

1.1.5 Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Etiyolojisi

DEHB'nin ortaya çıkması için tek bir risk faktörü yeterli değildir. Çoğu durumda DEHB, her biri küçük bir bireysel etkiye sahip olan ve duyarlılığı artırmak için birlikte hareket eden çeşitli genetik ve çevresel risk faktörlerinden kaynaklanır. DEHB'nin çok faktörlü nedenselliği, yaygın psikiyatrik eş tanısı ile gösterilen bozukluğun heterojenliği ile tutarlıdır (Faraone et al. 2015).

1.1.5.1. Genetik Faktörler

Genetik risk faktörleri DEHB gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Çok sayıda çalışma, genetik varyantlar ve DEHB arasındaki ilişkiyi araştırmış ve bozukluğun karmaşık genetik mimarisine ışık tutmuştur (Riglin et al. 2016). DEHB'nin kalıtsallığını araştırmanın birkaç yolu vardır. Klasik bir strateji, bozukluğun genetik etkisini (kalıtsallığını) değerlendirme olasılığı nedeniyle ikiz çalışmalarından yararlanır. İkiz çalışmalarının yeni bir meta-analizine göre, DEHB'nin kalıtsallığının %77-88 olduğu tahmin edilmektedir. Bu nedenle kalıtsallığın büyüklüğü, otizm spektrum bozukluğu (yaklaşık %80), bipolar duygudurum bozukluğu (yaklaşık %75) ve şizofreninin (yaklaşık %80) kalıtsallık oranları benzerdir (Grimm, Kranz, and Reif 2020).

DEHB, genetik açıdan güvenilir bir şekilde tanımlanmış yarım düzine gen belirtecine (DAT1, DRD4, DRD5, 5HTT, HTR1B, SNAP25) sahiptir. DEHB hastalarında bazı beyin bölgelerinde Dopamin (DA) reseptör yoğunluğunda değişiklik olduğu gözlemlenmiştir. DEHB’de, Dopamin D4 reseptörü (DRD4), Dopamin D5 reseptörü (DRD5) ve Dopamin taşıyıcısı (DAT 1) kodlayan genlerin polimorfizmleri, dopaminerjik sistemin etkilendiğini göstermektedir (Sciberras et al. 2017).

DEHB’li çocuklarla yapılan başka bir araştırma, glukoz-fruktoz oksidoredüktaz alanı içeren 1 (GFOD1) ve kaderin 13 (CHD13) genlerinin DEHB ile güçlü genetik ilişkilerini ortaya çıkardı. GFOD1, ön kortekste ifade edilir; genin tam işlevi henüz bilinmemektedir. CDH13 ise, nöronal gelişimi ve sinaptik plastisiteyi etkileyen kalsiyuma bağımlı hücre-hücre adezyon proteinini kodlamaktadır (Lasky-Su et al. 2008).

Bağlantı analizi kullanılarak belirlenen ve küresel bir vaka kontrol çalışmasında doğrulanan bir başka DEHB aday geni, Adezyon-G protein-bağlı-reseptör-L3 (ADGRL3)’dir. Zebra balığı modelinde ADGRL3 kaybı, ventral diensefalondaki dopaminerjik nöronların azalmasına ve hiperaktif/dürtüsel bir fenotipe yol açarken, farelerle yapılan çalışmada ise ödül motivasyonunda ve diğer DEHB benzeri davranışlarda bir artış gözlemlendi (Lange et al. 2012).

1.1.5.2. Çevresel Faktörler

DEHB’nin yüksek oranda kalıtsallık göstermesine rağmen çevresel faktörler de gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (Thapar et al. 2012). Araştırmalar, prenatal, perinatal ve postnatal risk faktörleri dahil olmak üzere DEHB’nin gelişimine katkıda bulunan çeşitli çevresel risk faktörlerini tanımlamıştır (Thapar et al. 2013). Prenatal risk faktörleri arasında sigara dumanı yoluyla nikotine maruz kalmak, pestisitlere maruz kalmak , doğum öncesi madde maruziyetleri, ağır metal ve kimyasal maruziyetler, beslenme faktörleri ve yaşam tarzı / psikososyal faktörlerin DEHB riskini artırdığı gösterilmiştir (Jenabi et al. 2019; Engel et al. 2018). Hamilelik sırasında cıva ile kirlenmiş balık tüketen annelerin yavrularında normal çocuklara göre dikkat bozukluğu, daha düşük IQ ve motor becerilerinde zayıflık bildirilmiştir (Banerjee, Middleton, and Faraone 2007). Konikowska ve ark. DEHB'nin gelişimi üzerinde gebelik ve emzirme döneminde beslenmenin etkisini incelemek için yaptıkları bir çalışmada, fetüsün beyin gelişiminde uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri, çinko, demir, magnezyum ve iyot gibi minerallerin önemli bir rol oynadığını gösterdi. Yazarlar, çocukların normal beyin

gelişimi ve aktivitesi için özellikle DHA (omega-3 yağ asidi) gibi çoklu doymamış yağ asitlerinin gerekliliğine dikkat çekti. Ayrıca, bu yağ asitlerinin kronik eksikliği çocuklarda DEHB riskinin artabileceğini öne sürdüler. Bu çalışma, gebelik ve emzirme döneminde beslenmenin DEHB gelişimi üzerindeki önemini vurgulamaktadır (Kian, Samieefar, and Rezaei 2022). Yine gebelik döneminde hamile annelerin, anti-depresan, asetaminofen ve valproikasin gibi ilaç kullanımlarının DEHB riskini artırabileceği belirtilmiştir (Wiggs et al. 2020).

DEHB için perinatal çevresel risk faktörleri arasında erken doğum, düşük doğum ağırlığı, maternal stres, maternal idrar yolu enfeksiyonu ve maternal obezite suçlanmaktadır (Figuroa and Pediatrics 2010; Wiggs et al. 2016). Postnatal risk faktörleri ise doğum sonrasında maruziyetlerle ilişkilidir. Yetersiz beslenme, iyot eksikliği ve majör B vitamini eksiklikleri, çocuğun demir ve kurşun zehirlenmesi geçirmesi, endüstriyel atıklarla kirlenmiş alanlara yüksek maruziyet postnatal risk faktörleri olarak suçlanmaktadır (Thapar et al. 2012).

DEHB'nin nedenleri arasında psikososyal stres faktörleri de yer almaktadır. Özellikle, çocuklukta aile tutumlarının olumsuz olması ve ailenin müdahaleci davranışları, DEHB için risk faktörleri arasında yer almaktadır (Taylor et al. 1996). Duygusal yoksunluğun dikkat ile ilgili beyin bölgelerinde işlevselliği olumsuz yönde etkileyerek kortikal kalınlıkta azalmaya neden olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar, kurumlarda yetişen çocuklarda bu mekanizmanın DEHB belirtileri ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (McLaughlin et al. 2014).

1.1.5.3 Beyin Görüntüleme Çalışmalarından Elde Edilen Faktörler

Dr. Still'in tanımladığı DEHB vakaları üzerinde yapılan çalışmalarda, prefrontal korteksin disfonksiyonunun en sık tekrar eden bulgu olduğu gözlenmiştir. Hem çocuk hem de yetişkin hastalarda prefrontal korteksin hasarı olduğunda, uzun süreli dikkat, inhibisyon ve duygu regülasyonu alanlarında zayıflık meydana gelmektedir. Barkley, DEHB'nin nöroanatomik temellerinin davranış inhibisyonunu prefrontal bölgede, çalışma belleğini dorsolateral prefrontal bölgede ve soyutlama ile inhibisyon fonksiyonlarını sağ prefrontal bölgede gerçekleştirdiği şeklinde açıklamaktadır (Barkley 1997).

DEHB hastaları üzerinde yapılan fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) çalışmaları, engelleyici kontrol, çalışma belleği ve dikkat görevlerinin gerçekleştirildiği beyin

bölgeleri olan frontostriatal, frontoparyetal ve ventral dikkat ağlarının yetersiz aktive olduğunu göstermiştir. Yani, DEHB hastalarında bu belirli beyin ağlarındaki aktivasyon düzeyleri normalden daha azdır (Cortese et al. 2012). Frontoparietal ağ, hedefe yönelik eylem planlaması ve yürütme süreçlerinde görev alırken, ventral dikkat ağı ise dikkatin dış uyaranlara yönelmesini kolaylaştırır. Ödül işlemeyle ilgili yapılan çalışmalarda, DEHB'li hastaların ventral striatum bölgesinde, ödül beklentisi sırasında kontrol grubuna kıyasla daha düşük bir aktivasyon düzeyi sergilediği rapor edilmiştir. Yani, DEHB hastalarında ödül beklentisiyle ilişkili beyin bölgesi olan ventral striatumun aktivasyonu normalden daha azdır (Plichta and Scheres 2014).

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, DEHB tanısı olan çocuklarda yapılan yapısal beyin görüntüleme çalışmalarında, beyin hacimlerinde azalma olduğu rapor edilmiştir (Castellanos et al. 2002). 2008'de yapılan bir meta-analiz çalışması, DEHB tanılı bireylerde sağ putamen ve globus pallidus bölgelerinde hacim azalması olduğunu göstermiştir. Bu azalmanın sadece bu bölgelerle sınırlı kalmadığı, aynı zamanda serebellum ve korpus kallosum bölgelerinde de gözlemlendiği bildirilmiştir (Ellison-Wright, Ellison-Wright, and Bullmore 2008).

1.1.5.4. Nörofizyolojik Faktörler ve Nörokimyasal Faktörler

DEHB'nin nörofizyolojik araştırmaları, öncelikle seçici veya sürekli dikkatin nöral mekanizmalarına, yani tepki engellemeye ve çeldirici müdahaleye odaklanmıştır. DEHB'nin en belirgin belirtilerinden biri, beyinde inhibisyon süreciyle ilişkili olan P3 bileşeninde azalma ve gecikme gösteren olaya bağlı beyin potansiyeli (ERP) değişikliğidir. Bu değişiklikler, EEG kullanılarak kolayca belirlenebilir (Hilger et al. 2020).

Elektroensefalogram (EEG) yöntemi kortikal nöronlar tarafından üretilen elektriksel aktiviteyi milisaniye düzeyinde ölçebilen bir yöntemdir. DEHB ile ilişkili en güçlü değişiklik, teta/beta oranı (TBR) değişikliğidir. TBR, yavaş dalgaların gücünde artış ve hızlı dalgaların gücünde azalma anlamına gelir. Yani, DEHB olan bireylerde yavaş beyin dalgalarının daha yüksek bir güce sahip olduğu ve hızlı dalgaların ise daha düşük bir güce sahip olduğu tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada teta/beta oranının DEHB için sensitivitesi %86, spesifitesi ise %98 olarak bulunmuştur (Monastra et al. 1999). DEHB'nin farklı alt tipleri arasında farklı EEG özellikleri bulunmaktadır. Kombine alt tipte beta gücünde azalma ve yüksek TBR belirgindir,

dikkat eksikliği baskın tipinde ise teta gücünde artış ve yüksek TBR yaygındır (Ahmadi et al. 2020).

DEHB'nin nörofizyolojisini araştıran bir diğer yöntem kantitatif elektroensefalografi (QEEG)'dir. QEEG, matematiksel algoritmalar kullanılarak dijital EEG sinyallerinin kaydedilmesini içeren modern bir elektroensefalografi (EEG) analizi türüdür. QEEG, zaman içinde frekans, genlik, tutarlılık, güç, faz ve simetri gibi EEG özelliklerini bağımsız olarak veya kombinasyon halinde analiz etmek için nicel tekniklerden yararlanır (Popa et al. 2020). QEEG, DEHB olan hastaları değerlendirmek için giderek daha fazla kullanılmaktadır. DEHB hastalarında QEEG kullanımını araştıran birkaç çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda sonuçlar umut verici olmuştur. Snyder ve Hall'un yaptığı bir meta-analiz, DSM-IV kriterlerini kullanarak DEHB'yi değerlendiren QEEG çalışmalarının olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmalar, DEHB ve kontrol grupları arasında güç spektrumlarında tutarlı farklılıklar olduğunu göstermektedir (Snyder and Hall 2006). Çocuklarda DEHB alt tiplerinin özelliklerini araştırmak için QEEG kullanımı önerilmektedir. QEEG kullanılarak sınıflandırılan üç DEHB alt tipi vardır. İlk alt tip olan "Olgunlaşma gecikmesi" yavaş dalga aktivitesinin artması ve hızlı dalga aktivitesinin azalması ile öne çıkar. Bu alt tipin özelliği, çocukluk ve ergenlik döneminde EEG aktivitesinin yavaş dalga baskınlığından, hızlı dalga baskınlığına doğru değişmesidir. QEEG analizi, yaşa göre düzeltilerek anormal desenlerin ortadan kalkması ve normalleşmesi sağlanır. İkinci alt tip olan "Hipoarousal", teta dalga aktivitesinin artışı ve beta dalga aktivitesinin azalması ile belirginleşir. Bu alt tip, talamo-kortikal ritim bozukluğunu vurgulayarak çeşitli zihinsel bozukluklara neden olabilir. Üçüncü alt tip ise "Aşırı uyarılma" olarak adlandırılır. Bu alt tip, beta dalga aktivitesinin artması ve korteksin büyük bir aktivasyonu ile karakterizedir ve DEHB ilaçlarına en az yanıt veren alt tiptir (Byeon et al. 2020).

DEHB'nin etiolojisindeki nörokimyasal faktörlerden biri dopamin düzensizliği hipotezidir. Dopamin düzensizliğine bağlı olduğu hipotezi; genetik, nörogörüntüleme ve farmakolojik veriler tarafından desteklenmektedir (Oades et al. 2008). DEHB hastalarında dopamin salınımindaki tonik azalma ve fazik artış, yapılan çalışmalar sonucunda belirtilmiştir (Prince 2008). DEHB semptomlarının düzeltilmesi için metilfenidat ve amfetamin gibi ilaçlar kullanılır. Dopamin agonistleri olarak bilinen bu ilaçlar, ekstraselüler dopamin düzeylerini artırır. Bu durum, dopamin disregülasyon hipotezini desteklemektedir (Pliszka 2005). Bununla birlikte norepinefrin ve serotonin gibi nörotransmitterlerin de DEHB etiolojisinde rolü olduğu düşünülmektedir (Oades et al. 2005). Buna kanıt olarak da; hem nörotransmitterler arası

ilişkinin kompleks olması hem de imipramin gibi zayıf dopaminerjik etkiye sahip bazı ilaçların DEHB'deki etkinliği gösterilmektedir (Olijslagers et al. 2006). Düşük serotonin seviyelerinin dürtüsellik ile ilişkili olması ve yüksek serotonin seviyelerinin seçici dikkat bozukluğu ile ilişkili olması da DEHB'nin serotonin sistemi ile ilişkili olduğunu düşündüren bir diğer kanıttır (Solanto 1998).

1.1.6. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Klinik Özellikleri

DSM-5'de, DEHB'nin tanısını koymak için dikkatsiz alt tipi, hiperaktif/dürtüsel alt tipi ve kombine alt tipi olmak üzere üç farklı alt tipe ayrılmıştır. DSM-5 kriterlerine göre, DEHB tanısı için dikkatsizlik veya hiperaktif/dürtüsel semptomlar en az 6 ay ve en az iki farklı ortamda (ev, okul, iş gibi) gözlenmelidir. Ayrıca, bu semptomlar sosyal, akademik veya mesleki işlevselliği bozmalı, olumsuz etkilere yol açmalı veya yaşam kalitesini belirgin şekilde etkilemelidir. Bu kriterlerin sağlanması, DEHB tanısının kesinleştirilmesinde önemlidir (Jain, Jain, and Montano 2017). Dikkatsizlik alt tipi olan DEHB tanılı çocuklarda, DSM-5'de belirtilen dikkatsizlik alt tipiyle ilişkili 9 semptomdan en az 6'sının gözlemlendiği tespit edilmiştir. Bu çocuklar, dikkatlerinin çabuk dağıldığı, kendileriyle konuşulduğunda dinlemiyor gibi davrandıkları, organize etme konusunda güçlük çektikleri görülmüştür. Ayrıca, zihinsel çaba gerektiren görevlerden hoşlanmazlar veya bu tür görevlerden kaçınma eğilimi gösterirler. Hiperaktif/dürtüsel alt tipi olan DEHB tanılı bireylerde ise, DSM-5'de belirtilen hiperaktif/dürtüsel alt tipiyle ilişkili 9 semptomdan en az 6'sının gözlemlendiği görülmüştür. Bu bireylerin hareketli ve sürekli aktif oldukları, oturdukları yerden kalkma eğilimi gösterdikleri, nesnelere üzerine tırmandıkları, yüksek sesle konuştukları, cevapları kaçırdıkları, aşırı veya sıra dışı konuşmalar yaptıkları, sırasını beklemekte zorluk çektikleri ve sık sık araya girme eğilimi gösterdikleri belirtiler arasında yer almaktadır. Kombine tip DEHB tanılı bireyler ise hem dikkatsizlik alt tipi hem de hiperaktif/dürtüsel alt tipi semptomlarını aynı anda karşılamaktadır (Magnus et al. 2022).

DEHB'nin semptomları farklı yaş gruplarında farklılık gösterebilir ve bazı semptomlar belirli yaş aralıklarında daha belirgin olabilmektedir. Okul öncesi dönemdeki çocuklarda, dikkat eksikliği belirtileri genellikle belirgin değildir. Bu durumun nedeni, dikkat sorunlarının

erken yaşlarda tam olarak fark edilememesi veya değerlendirme sürecindeki hassasiyetin azalması olabilir. Ayrıca, bilişsel becerilerin normal gelişimindeki değişkenlik de dikkat sorunlarının teşhisini zorlaştırabilir (Biederman, Mick, and Faraone 2000). Hiperaktif ve dürtüsel semptomlar genellikle çocuk dört yaşına geldiğinde ortaya çıkar ve okul öncesi dönem boyunca artış gösterir (Krull 2019). DEHB'li okul öncesi çocuklar ayrıca karşıt olma karşı gelme gibi uyumsuz davranış sorunları da sergileyebilmektedir (Thorell, Wåhlstedt, and Development 2006). Okul dönemindeki çocuklarda ise DEHB semptomları daha belirgin hale gelebilir ve akademik performansı ve sosyal etkileşimleri etkileyebilmektedir. Ayrıca aşırı hareketlilik, sürekli huzursuzluk gibi hiperaktivite ve düşünmeden davranma gibi dürtüsellik belirtileri de sergileyebilirler. Bu semptomlar okul dönemindeki çocuklarda sınıf ortamındaki davranışını ve arkadaş ilişkilerini etkileyebilir (Suades-González et al. 2017). DEHB'li ergenlerde ise, plan yapmada zorlanma, zaman yönetimi sorunları ve dikkat eksikliği gibi semptomlar daha sık gözlenmektedir. Bu belirtiler, DEHB'li ergenlerin akademik başarılarını olumsuz yönde etkilemektedir. Ergenlik dönemindeki diğer DEHB belirtileri arasında madde kullanımı, riskli cinsel davranışlar ve hızlı araç kullanımı gibi dürtüsellikle ilişkili davranışlar sıkça görülebilmektedir (Woodward et al. 2000).

Önceden DEHB'nin sadece çocukluk çağında görülen bir bozukluk olduğu düşünülüyordu. Ancak yapılan çalışmalar DEHB tanılı kişilerin en az %50'sinin yetişkinlikte de DEHB tanısı aldığını göstermiştir (Fayyad et al. 2007). DEHB tanısı olan yetişkinler, artan sosyal beklentilerle başa çıkmak için organizasyon konusunda zorluklar yaşayabilirler. Bu zorluklar arasında unutkanlık, zamanlama problemleri ve işlerini planlama ve zamanında bitirme konusunda zorlanma yer alabilir. Ayrıca, içsel huzursuzluk, aşırı konuşma ve toplantılarda yerinde duramama gibi hareketlilik belirtileri de yetişkinlik döneminde görülebilmektedir (Surman et al. 2013).

DEHB, diğer nöropsikiyatrik bozukluklar gibi klinik olarak teşhis edilir. Ne yazık ki, henüz yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip bir biyobelirteç bulunmamaktadır. Ancak, tanı kriterleri dikkatlice incelenir ve ayırıcı tanımlar dışlanırsa, DEHB güvenilir bir şekilde teşhis edilebilir. Tanı süreci, hastanın durumunu belirlemek için farklı yöntemlerin kullanıldığı bir süreçtir. Bu süreçte, hastanın ayrıntılı gelişim öyküsü, aile öyküsü, psikolojik değerlendirme ve fiziksel muayene gibi farklı kaynaklardan elde edilen bilgiler birleştirilir. Ayırıcı tanısal değerlendirme de yapılır ve bu sayede başka hastalıklarla benzer belirtilere sahip durumlar fark edilebilir. Eğer hasta bir çocuk veya ergense, doktorlar öncelikle ebeveynleri veya diğer yetişkinlerden, hastanın semptomlarının ne olduğu ve yaşamının hangi alanlarını etkilediği

hakkında bilgi toplarlar. Bu bilgiler, hastalığın doğru tanısının konulmasında ve uygun tedavi planının oluşturulmasında yardımcı olur (Banaschewski et al. 2017).

1.1.7. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Ayırıcı Tanısı

DEHB belirtileri ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken psikiyatrik hastalıklar arasında, bipolar duygudurum bozukluğu, davranım bozukluğu, karşıt olma karşı gelme bozukluğu, otizm, kaygı bozuklukları, öğrenme güçlüğü ve zeka geriliği yer almaktadır. Bu hastalıkların bazı belirtileri DEHB ile benzerlik gösterse de özellikle detaylı klinik değerlendirme ve testler yardımıyla ayırım yapılabilir (Çuhadaroğlu Çetin, Coşkun, and İşeri 2008).

DEHB tanısı konusunda klinik değerlendirmeler yapılırken, bazı tıbbi hastalıkların DEHB'yi taklit edebileceği veya DEHB ile birlikte ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Bu tıbbi hastalıklar arasında işitme ve görme problemleri, kurşun zehirlenmesi, tiroid hastalıkları, uyku bozuklukları (örneğin obstrüktif uyku apnesi veya huzursuz bacak sendromu), ilaç yan etkileri ve madde kullanım bozuklukları yer almaktadır. Bu tıbbi hastalıkların semptomları ilaçların veya hastalığın seyrine göre değişebilmektedir. Ancak DEHB semptomları devamlı ve yaygın bir şekilde görülmektedir (Cantwell and Psychiatry 1996).

1.2. Silik Nörolojik Belirtiler

1.2.1 Silik Nörolojik Belirtiler Tanımı

SNB, lokalize olmayan ince motor ve duyuusal anomalileri ifade eden bir terimdir. 1975 yılında Tucker ve ekibi tarafından tanımlanan SNB, ilk kez 109 ilk epizodik psikotik atak hastasının incelendiği bir çalışmada kullanıldı. Bu çalışmada, kontrol grubuna kıyasla hafif nörolojik semiyotik anormalliklerde belirgin bir artış tespit edildi. SNB'nin tam anlamı ve neden ortaya çıktığı hala tartışmalıdır. Ancak, bu belirtilerin klinik ve biyolojik açıdan öneminin daha fazla araştırılması gerekmektedir (Tremolizzo et al. 2022).

SNB'ler, farklı şekillerde ortaya çıkabilen nörolojik belirtiler arasında yer alır. Bu belirtiler arasında, elin hızlı bir şekilde pronasyon ve supinasyon gibi alternatif hareketlerini akıcı bir şekilde gerçekleştirmede zorluk (disdiadokokinezi), motor hareketlerde yavaşlık, disgrafestezi (yazma sırasında hissedilen anormal duyumlar) ve karmaşık motor görevleri sıralama zorluğu bulunabilir (Pasini and D'Agati 2009). Yine motor taşma hareketleri ve disritmi SNB bulguları arasında gösterilmektedir. Motor taşma hareketleri, istemli hareketler sırasında kontrol dışı gerçekleşen ek hareketlerdir ve genellikle inhibisyon kontrolünün bozukluğu ile ilişkilidir. Örneğin, bir kişi elini kaldırmak istediğinde, diğer elinde de bir hareket gerçekleşebilir veya istemsiz olarak parmaklarını oynatırken bileğinde anormal hareketler oluşabilir. Motor taşma, küçük çocuklarda normal bir durumdur ve yaşla birlikte azalma eğilimi gösterir. Bu azalma, motor sistemin olgunlaşması (miyelinizasyon) ve inhibisyon yeteneğinin gelişmesiyle ilişkilidir. Ancak, taşma belirtilerinin ergenliğe kadar devam etmesi, anormal veya gecikmiş motor gelişimi gösterebileceğini düşündürmektedir. Disritmi ise, istemli hareketlerin yanlış zamanda veya ritimle gerçekleştirilmesi durumudur. Örneğin, bir kişi basit bir el sallama hareketini yaparken, ritimsiz bir şekilde veya yanlış zamanda hareket edebilir (Cole et al. 2008).

1.2.2. Silik Nörolojik Belirtilerin Patofizyolojisi ve Beyin Bölgeleri

SNB'lerin kökeni tam olarak bilinmemektedir. Bazı araştırmacılar SNB'nin, duyuusal ve motor sistemler arasındaki entegrasyon eksikliğini yansıttığını düşünmektedir. Bazı araştırmacılar ise, subkortikal bölgelerdeki nöron devrelerinde eksiklikler olduğunu savunmaktadır. SNB, genellikle küçük çocuklarda görülse de bazı durumlarda ilerleyen yaşlara

kadar devam edebilir ve atipik nörolojik gelişimin bir göstergesi olabilmektedir. SNB ile psikiyatrik bozukluklar arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur, bu da SNB'nin çocukluk nörogelişimsel bozukluklarıyla ilişkili bir işaret olabileceğini göstermektedir (D'AGATI et al. 2018b).

Araştırmacılar, silik nörolojik belirtiler'in nedenini daha ayrıntılı değerlendirebilmek için nöroanatomik lokalizasyona bağlı olarak farklı alt bölümlere ayırmaktadır. İlk alt bölüm, duyuşal bütünleştirme ile ilgilidir ve parietal lob ile ilişkilidir. Duyusal bütünleştirme süreci, çeşitli duyuşal bilgilerin entegre edilmesi ve anlamlı bir şekilde işlenmesini içerir. SNB'ye sahip bireylerde, duyuşal bütünleştirme sürecinde aksaklık veya sorunlar ortaya çıkabilir. İkinci alt bölüm, motor koordinasyonu kapsar ve frontal lob ile serebellum arasındaki bağlantıya odaklanır. Motor koordinasyon, kasların düzenli ve uyumlu bir şekilde çalışması için gereklidir. SNB'li bireylerde, motor koordinasyon becerilerinde eksiklikler veya hatalar gözlenebilmektedir. Üçüncü alt bölüm, karmaşık motor davranışların sıralanmasıyla ilgilidir ve prefrontal korteks ile ilişkilidir. Karmaşık motor davranışlar, birden fazla adımdan oluşan ve planlama gerektiren hareketlerdir. SNB'ye sahip bireylerde, karmaşık motor davranışları sıralama ve organize etme yeteneklerinde güçlükler olabilmektedir. Son olarak, ilkel refleksler alt bölümü frontal lob ile ilişkilidir. İlkel refleksler, bebeklik döneminde görülen otomatik ve refleksif tepkilerdir. SNB'li bireylerde, ilkel reflekslerin kontrolü veya baskılanması zor olabilmektedir. Bu nörolojik belirtilerin alt bölümleriyle ilgili bilgiler, beyin olgunlaşma süreçlerinin önemini anlamamıza yardımcı olmaktadır (Bombin, Arango, and Buchanan 2005).

Beyin olgunlaşma süreçleri, doğum öncesi dönemlerden başlayarak 2 yaş civarında zirveye ulaşmaktadır. Bununla birlikte, ergenlik ve erken yetişkinlik döneminde de devam etmektedir. Beyin olgunlaşmasının iki önemli özelliği sinaptik budama ve beyaz cevher miyelinasyonudur. Sinaptik budama, gereksiz sinaptik bağlantıların ortadan kaldırıldığı bir süreçtir. Beyaz cevher miyelinasyonu ise bilgi akışının hızlı işlenmesini sağlar (Bonke et al. 2022). Nörogelişimsel bozukluğu olan çocuklarda, ana beyaz cevher yollarında mikro yapıda değişiklikler tespit edilmiştir. Bu durum, motor fonksiyon bozukluğu açısından büyük bir öneme sahiptir (Zhao et al. 2014)

Bugüne kadar, çocuklarda ve ergenlerde SNB üzerine nörogörüntüleme çalışmaları oldukça sınırlıdır. Yapılan araştırmalar, sağlıklı yetişkinlerde SNB ile beyin bölgeleri arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Örneğin, daha yüksek SNB skorlarına sahip bireylerde,

superior frontal, orta temporal ve postsentral bölgelerinde kortikal kalınlık ve gyrifikasyon düşüktür. Ayrıca, aynı çalışmada, yüksek SNB puanlarıyla korpus kallozumda değişmiş radyal yayılma arasında bir ilişki bulunmuştur (Hirjak et al. 2017).

Yeni başlayan psikoz hastaları üzerinde yapılan araştırmalar, SNB ile serebellum arasında ilginç bir bağlantı olduğunu ortaya koymaktadır. Bu araştırmalar, sol lob VI ve sağ lob VIIa bölgelerindeki SNB düzeyleri ile gri madde hacmi arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermiştir. Ayrıca, psikoz riski yüksek olan ergenler üzerinde yapılan çalışmalarda da SNB ve serebellum arasındaki ilişki gözlenmiştir. Yüksek SNB skorları, serebellar-talamik fonksiyonlarda azalma ve negatif semptomların artışı öngörmüştür. Bu bulgulara ek olarak, serebellar disfonksiyon ile yüksek SNB skorları arasında bir ilişki olduğu belirtilmiştir. (Chrobak et al. 2016).

1.2.3. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nun Silik Nörolojik Belirtiler ile İlişkisi

DEHB'li çocukların motor becerileri, yaşları ve zihinsel işlev düzeyleri göz önünde bulundurulduğunda genellikle beklenenden daha zayıftır. DEHB olan bazı çocuklarda taşma hareketlerinin sürekliliği, motor tepkilerin zamanlamasının bozulması ve ince motor becerilerde eksiklikler gibi birden fazla motor sistem anormalliği gözlenmektedir (Pasini and D'Agati 2009). DEHB patofizyolojisi ile ilgili olarak, serebrum, serebellum ve bazal gangliyon yapılarında dopaminerjik devrelerin işlevsiz olduğunu gösteren güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Bu durum, DEHB'li bireylerin tekrarlayan motor görevlerde eksiklikler yaşamasına ve hareket hızı, ritim ve zamanlama gibi motor becerilerde zorluklarla karşılaşmasına neden olur. Uslu ve arkadaşlarının 2007'deki çalışması, bu motor bozuklukların DEHB'nin nörobiyolojik temellerini ve sinir sistemi belirtileri üzerindeki klinik etkilerini daha iyi anlamamıza yardımcı olabilecek önemli bilgiler sunmuştur. Bu çalışma, DEHB'nin motor işlevler üzerindeki etkisini daha ayrıntılı bir şekilde inceleyerek, DEHB'nin nörolojik temellerini anlamamıza ve tedavi yaklaşımlarını geliştirmemize katkıda bulunmaktadır (Uslu, Kapci, and Oztop 2007).

2012'de yapılan bir çalışma, DEHB'li çocuk ve ergenlerde SNB alanlarının varlığını ve bu alanların çalışma belleğiyle ilişkisini incelemiştir. Belirtilen çalışma, SNB'nin DEHB'li bireylerin klinik değerlendirmelerinde rol oynayabileceğini ve çalışma belleği zorluklarıyla ilişkili olan SNB alanlarının var olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, DEHB'nin nörolojik

temellerini anlamamıza ve DEHB'li bireyleri değerlendirirken SNB'leri dikkate almamız gerektiğini belirtmektedir (Ferrin and Vance 2012; D'AGATI et al. 2018a).

Başka bir çalışmada, DEHB'nin alt tipleriyle, hareket tipi ve derecesi arasındaki ilişki incelendi. Sonuçlar, dikkat eksikliği baskın ve birleşik tip alt tiplerinde DEHB'li erkek çocukların ince motor becerilerinin kontrol grubundaki çocuklara göre daha zayıf olduğunu gösterdi. Bu bulgu, DEHB'nin alt tiplerinin belirli motor fonksiyonları nasıl etkilediğine dair önemli bir anlayış sağlamaktadır (Pitcher et al. 2003).

DEHB olan çocuklar üzerinde metilfenidatın etkisini inceleyen başka bir çalışmada, metilfenidatın SNB üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Çalışmada, DEHB teşhisi konulmuş çocuklara 60 günlük bir metilfenidat tedavisi uygulanmış ve ardından SNB'nin durumu değerlendirilmiştir. Sonuçlar, SNB'si olan çocukların %72'sinin metilfenidat tedavisinin ardından, SNB'sinde tamamen veya belirgin şekilde iyileşme olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu, metilfenidatın DEHB'li çocuklar üzerinde SNB semptomlarını etkili bir şekilde azaltabileceğini öne sürmektedir (Lerer and Lerer 1976).

1.3. Sfingolipidler

1.3.1 Sfingolipidler Tanımı

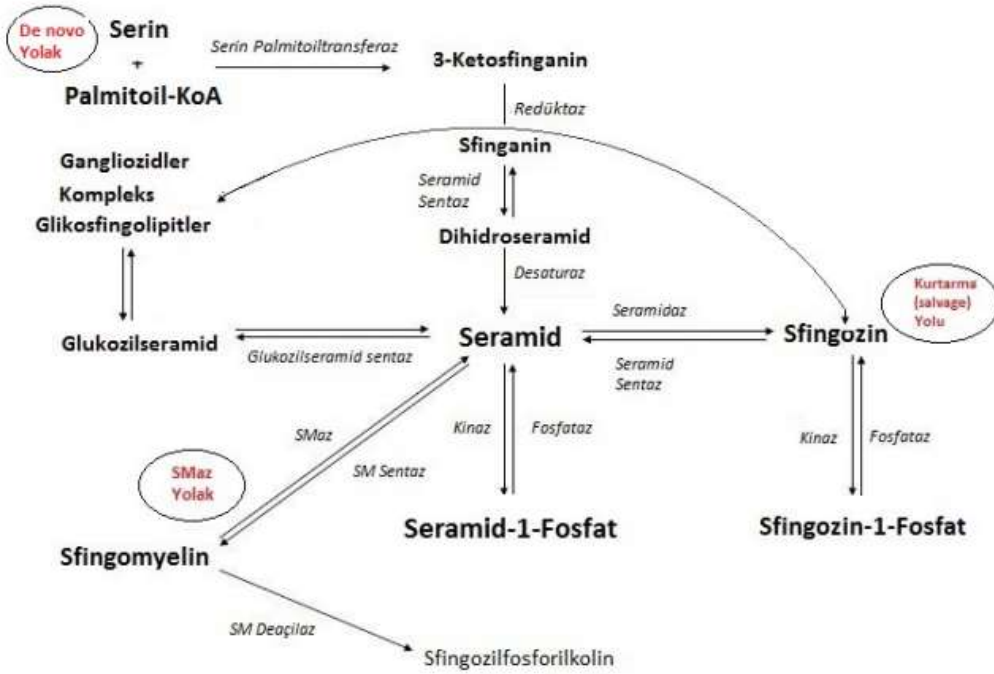
Lipidler, beyin gelişimi, hücre yenilenmesi ve diğer birçok hücrenel süreçte önemli bir role sahiptir. Sinaptogenez, nörojenez ve sinir iletimi gibi sinir sistemi fonksiyonlarının düzenlenmesinde lipidler önemli katkı sağlamaktadır. Beyindeki lipidler, hücre zarlarında bulunan çeşitli türlerde gruplandırılır, örneğin sfingolipidler, gliserofosfolipidler ve kolesterol. Bu çeşitlilik ve düzenleme, sinir sistemi işlevlerinin sağlıklı bir şekilde gerçekleşmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Ayrıca, lipidler beyin içindeki hücrenel sinyal iletiminde iyon pompaları, kanallar ve taşıyıcıların düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır (Brunkhorst, Vutukuri, and Pfeilschifter 2014).

Sfingolipidler, hücrelerin yapısal bileşenlerinden biridir ve hücrenel fonksiyonlarını düzenlemek için önemli bir rol oynamaktadır. Bu lipidler, hücre zarının sağlam ve işlevsel olmasını sağlamak için membran lipidlerine katkıda bulunmaktadır. Sfingolipidler, plazma zarının temel yapısal bileşenleri olarak işlev görmelerinin yanı sıra, hücre zarında mikro alanlar oluşturma yetenekleri sayesinde çeşitli hücrenel olayların düzenlenmesinde de önemli rol oynamaktadır. Özellikle nöro-gliyal bağlantılarda, nöron farklılaşmasında ve sinaptik iletimde görev almaktadır. Ayrıca, sfingolipidler miyelin stabilitesiyle ilişkilidir ve sinir liflerinin korunması ve iletiminin etkin bir şekilde gerçekleşmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Bu nedenle, sfingolipid metabolizmasında herhangi bir bozulma, hücre zarının yeniden düzenlenmesine ve çeşitli nörolojik hastalıkların gelişimine yol açabilmektedir (Olsen and Færgeman 2017). Tanımlanan oldukça fazla sfingolipid türü vardır. Örneğin seramid, sfingosin, sfingozin 1 fosfat ve galaktozilseramid farklı hücrenel işlemlerde biyoaktif moleküller olarak işlev görmektedir (Tidhar and Futerman 2013).

1.3.2 Sfingolipidlerin Biyosentezi ve Yıkımı

Son yıllarda yapılan araştırmalar, sfingolipid yolağının biyosentezi ve yıkımı hakkında önemli bilgiler sunmaktadır. Bu yolak, seramid adı verilen bir bileşiğin endoplazmik retikulumun sitozolik yaprakçığında de novo olarak sentezlenmesiyle başlamaktadır. Seramid sentez süreci dört aşamalıdır. İlk aşama, serin ve palmitoil-CoA moleküllerinin serin

palmitoiltransferaz enzimi tarafından reaksiyona girmesiyle oluşmaktadır. Bu reaksiyon sonucunda, 3-ketodihidrospingosin adı verilen bir ara ürün oluşur. Daha sonra, 3-ketodihidrospingosin hızla sfinganin adı verilen bir moleküle indirgenir. İkinci aşamada, seramid sentaz enzimi, sfinganin molekülünü dihidroseramid adı verilen bir bileşiğe dönüştürmektedir. Üçüncü aşamada, dihidroseramid desatüre enzimi devreye girer. Bu enzim, dihidroseramid molekülündeki çift bağların oluşmasını sağlar ve böylece seramid adı verilen nihai ürün elde edilir. Seramid, sfingolipidlerin temel yapı taşıdır ve uzun zincirli bir sfingoid baz içerir. Sfingolipidler, hücre zarının yapısal bileşenleri olarak görev yapmanın yanı sıra, sinyal moleküllerinin enerji kaynağı olarak işlev görür ve hücrel sinyalleşme süreçlerine dahil olur (Şekil 1) (Karlsson 1970)



Şekil 1. Sfingolipid metabolizması (Lay, Bal Topcu, and ÖZtas 2018)

Seramid, galaktozilseramid (glukozilseramid) sentaz enzimi tarafından galaktozilseramide dönüştürülmektedir. Galaktozilseramid sentaz, bir transmembran protein olup katalitik bölgesi endoplazmik retikulum lümenine bakar. Bu enzim, ksenobiyotiklerin ve porfirin metabolizmasının tip II biyotransformasyonunda önemli bir rol oynayan, UDP-glukuronoziltransferaz enzimleriyle yapısal olarak ilişkilidir. Galaktozilseramid ise GALC geni tarafından kodlanan galaktozilseramidaz enzimi tarafından tekrar seramide dönüştürülür. Galaktozilseramidaz, galaktozilseramid molekülündeki galaktoz grubunu çıkarır ve seramid adı verilen bileşiği oluşturur. Galaktozilseramid sentaz ve galaktozilseramidaz enzimleri, bu

metabolik yolun düzgün çalışması için kritik öneme sahiptir. Bu enzimlerde, herhangi bir bozukluk veya eksiklik, sfingolipidlerin normal sentez ve yıkımını etkileyerek nörolojik hastalıklara, özellikle de lizozomal depo hastalıklarına yol açabilmektedir. (Stahl et al. 1994). Krabbe hastalığı, merkezi ve periferik sinir sistemlerinin beyaz maddesini etkileyen bir nörolojik hastalıktır. Bu hastalık, GALC enzimidaki eksiklik nedeniyle ortaya çıkmaktadır. GALC enzimi, miyelin adı verilen yapıyı oluşturan oligodendrositler ve Schwann hücrelerinde önemli bir lipid olan galaktozilseramidi sindirmek için gereklidir. Ancak Krabbe hastalığında GALC gen defektine bağlı galaktozilseramidaz enzimi eksik olduğundan, galaktosilseramid adı verilen bileşik birikir. Bu birikme, miyelin oluşumunu engeller ve sinir hücrelerine zarar vermektedir (Mencarelli and Martinez-Martinez 2013).

Sfingomyelin, sfingomyelin sentaz enziminin etkisiyle üretilen bir lipittir. Sfingomyelin sentazlar, altı transmembran bölgeye sahip enzimlerdir ve lipid fosfat fosfataz ailesine benzerlik göstermektedir. Sfingomyelin ailesi bileşenleri de altı transmembran bölgeye sahiptir ve katalitik bölgeleri golgi lümenine veya hücre dışına doğru yönlendirilmiştir. Sfingomyelin sentaz 1 ve 2 (SMS1 ve SMS2 olarak kodlanır), trans-golgi bölgesinde bulunmaktadır. Ancak sfingomyelin sentaz 2, ayrıca plazma zarında da yer alır. Bu nedenle, sfingomyelin sentaz 2, plazma zarındaki sfingomyelin içeriğini doğrudan düzenleme yeteneğine sahip benzersiz bir işleve sahiptir. Sfingomyelin sentezi, fosfatidilkolin adlı bir lipitten seramidin bir fosfokolin ana grubuna transferi ile gerçekleşmektedir. Seramid ve diaçilgliserol, biyoaktif lipitler olarak tanımlanan ve hücrel proliferasyon ve hayatta kalma üzerinde zıt etkilere sahip olan bileşiklerdir. Bu nedenle, sfingomyelin sentaz ailesinin hücrel döngüyü düzenlemede önemli bir rol oynadığı vurgulanmıştır (Villani et al. 2008).

Sfingomyelinin kontrollü bir şekilde parçalanması, hücre zarının dengesinin sağlanmasında önemli bir rol oynar. Sfingomyelinin parçalanması, fosfokolin gruplarının sfingomyelinaz enzim ailesi tarafından hidroliziyle gerçekleşmektedir. Bu enzimler, SMPD1 ve SMPD2 genleri tarafından kodlanır. Sfingomyelin hidrolizi sonucunda seramid ve serbest fosfokolin üretilir. Memelilerde, sfingomyelinazlar optimal pH değerlerine göre asit, alkalın ve nötr olmak üzere üç ana kategoriye ayrılmaktadır. Bu üç sfingomyelinaz grubu, benzer bir reaksiyonu katalizler, ancak evrimsel olarak bağımsızdır ve farklı hücre içi bölgelere yerleşmiştir. Asit sfingomyelinaz, alkalın sfingomyelinaz ve nötr sfingomyelinazlar olarak adlandırılan bu enzimler, farklı pH değerlerinde optimum aktivite göstermektedir. Asit sfingomyelinaz, SMPD1 geni tarafından kodlanan bir proteindir. Bu enzim defekti, Niemann Pick Hastalığı Tip A ve B gibi insanlarda görülen lizozomal depo bozukluklarıyla ilişkilidir.

Bu hastalık, ilerleyici bir nörodejeneratif duruma neden olan belirtilerle karakterizedir, bunlar arasında psikomotor gerilik, retinal kiraz kırmızısı lekeler, hepatosplenomegali (karaciğer ve dalak büyümesi), akciğer hastalığı ve erken ölüm yer alır (Gault, Obeid, and Hannun 2010).

Seramid ayrıca, fosforilasyon işlemiyle seramid-1-fosfat adlı bir bileşiğe dönüştürülebilmektedir. Seramid-1-fosfat, trans-golgi bölgesinde ve potansiyel olarak plazma zarında seramid kinaz enzimi tarafından üretilir. Seramid kinaz, diaçilgliserol kinaz ailesinin bir üyesidir ve sfingosin kinazlarla homolojiye dayanarak tanımlanmıştır. Seramid kinaz, sfingosin kinazlardan farklı olarak sadece seramidi substrat olarak kullanır ve sfingosin veya diaçilgliserol ile etkinliği yoktur. Bu özelliğiyle seramid kinaz, seramidin spesifik bir şekilde fosforile edilmesinden sorumludur. Seramid-1-fosfat, hücre içinde çeşitli biyokimyasal reaksiyonlara girebilir ve hücrel sinyalleme yollarında önemli bir rol oynayabilmektedir. Seramid-1-fosfatın spesifik işlevleri hala tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, bu bileşiğin hücre içi lipid metabolizması ve sinyal iletimi üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. (Gault, Obeid, and Hannun 2010).

1.3.3 Sfingolipidlerin Santral Sinir Sistemindeki Görevleri ve Psikiyatrik Hastalıklarla İlişkisi

İnsan beyninin sfingolipid bileşimi 1960'lardan bu yana detaylı bir şekilde araştırılmıştır. Sfingolipidler, sinir sisteminde yüksek konsantrasyonlarda bulunur ve dağılımları ile bileşimleri, farklı bölgeler ve sinir hücreleri arasında farklılık gösterebilmektedir. Gri cevher ve nöronlar, özellikle gangliozidler adı verilen lipidlerle zenginleşmiştir. Bunlar sinir hücre zarlarının bileşenleridir. Öte yandan, oligodendrositler ve miyelin adı verilen yapılar, galaktozilseramid ve sülfatid adlı bileşiklerle yüksek düzeyde zenginleşmiştir (Norton and Autilio 1966).

Miyelin, sinir liflerini koruyan ve iletim hızını artıran bir izolasyon tabakasıdır. Bu izolasyon tabakası, nöronları destekleyen ve koruyan oligodendrositler tarafından oluşturulmaktadır. Oligodendrositler, sinir liflerini sararak miyelin tabakasını oluşturur ve böylece sinir iletiminin hızlanmasını sağlar (Norton and Cammer 1984). Nöronlar ve oligodendrositler, polarize hücrelerdir ve normal nöronal fizyolojiyi sürdürmek için sinyal olaylarının belirli bölgelerde gerçekleşmesi gereklidir. Bu süreçler arasında nöronal

farklılaşma, polarizasyon, sinaps oluşumu ve sinaptik iletim gibi önemli adımlar yer alır. Araştırmalar, sfingolipidlerin bu süreçlerde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Sfingolipidlerin düzensiz metabolizması, zar organizasyonunda bozukluklara ve sinir hücreleri arasındaki iletişimin etkilenmesine yol açabilmektedir. Bu da nörolojik ve psikiyatrik rahatsızlıkların ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir. Bu nedenle, sfingolipidlerin rolünün daha iyi anlaşılması, nöropsikiyatrik hastalıkların mekanizmalarının anlaşılması ve yeni tedavi hedeflerinin geliştirilmesi için önemlidir (Piccinini et al. 2010).

Miyelinin oluşumu ve sinir hücrelerinin fonksiyonlarıyla ilgili önemli süreçlerde sfingolipidlerin rolü vurgulanırken, aynı zamanda merkezi sinir sistemindeki sfingolipidlerin çeşitli fonksiyonları da dikkate alınmalıdır. Bu lipitler, sinir hücrelerinin apoptoz kontrolünden glial hücre aktivitesinin düzenlenmesine kadar geniş bir yelpazede etkiler gösterir. Örneğin, seramid, nöronlarda apoptotik etkilere yol açar. Astroglia ve mikrogliya hücreleri seramid etkisiyle enflamatuvar fenotipe geçer ve inflamatuvar faktörler salınımını tetikler. S1P ise glial hücrelerde morfolojik değişikliklere neden olur ve nöroinflamasyon sürecinde rol oynar (Lee, Jin, and Bae 2020).

Sfingolipidler ayrıca, sinir hücrelerinin sinaptik plastisite sürecinde önemli bir rol oynar. Sinaptik plastisite, sinir hücreleri arasındaki iletişimi güçlendiren ve öğrenme ile hafıza gibi bilişsel işlevlerin temelini oluşturan bir süreçtir. Bu süreçte, uzun süreli güçlendirme (LTP) adı verilen mekanizma da sfingolipidlerin etkisi altındadır. Sfingolipidlerin alt grubu olan gangliyozidler, hipokampal nöronlarda LTP'ye katkıda bulunur ve sinaptik plastisiteyi teşvik edebilmektedir. LTP, NMDA tipi glutamat reseptörlerine bağımlıdır ve bu reseptörlerin lipid tabakalarında sfingolipidler bulunur. Gangliyozid sentezindeki bozukluklar, hipokampal LTP üzerinde olumsuz etkilere yol açabilir ve öğrenme yeteneği ile diğer bilişsel işlevleri azaltabilir. Bu bulgular, sfingolipidlerin sinaptik plastisite ve bilişsel işlevler üzerindeki önemini vurgulamaktadır (Sonnino and Prinetti 2016).

Sfingolipidler, çeşitli psikiyatrik bozukluklarda rol oynayan karmaşık lipitlerdir. Yapılan araştırmalara göre, sfingolipidler depresyon, bipolar bozukluklar, şizofreni ve anksiyete bozukluğu etiopatolojilerine katkıda bulunur. Son zamanlarda yapılan plazma lipidomik analizlerde, depresyon tanısı konulan bireylerde anormal bir sfingolipid metabolizması ortaya koymuştur. Bu analizlerde, depresyon hastalarında seramid ve sfingomiyelin gibi serum sfingolipid seviyelerinde artışlar tespit edilmiştir (Brunkhorst-Kanaan et al. 2021c). Başka bir çalışmada remisyon dönemindeki hastalarda, asit sfingomiyelinaz

serum seviyelerinin depresyonun şiddetiyle pozitif bir ilişkisi olduğu görülmüştür (Mühle et al. 2019). Schumacher ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma, depresyon tanılı hastalarda, plazmadaki toplam seramid seviyelerinin arttığını ve bu artışın yaş, cinsiyet veya vücut kitle indeksiyle ilişkisiz olduğunu, ancak hastalığın şiddetiyle ilişkili olduğunu doğrulamıştır (Schumacher et al. 2022).

Bipolar bozukluk teşhisi konan bireylerden alınan ölüm sonrası beyin dokusunun beyaz cevherde yüksek seviyelerde seramidler gösterdiğini belgelemiştir. Buna göre, bipolar bozukluk tanılı bireylerde korteksinin beyaz maddesinde ve substantia nigra'da azalmış galaktosilseramidaz aktivitesine bağlı olarak yüksek derecede nörotoksik lipid olan galaktozilsfingosin birikimi gözlemlendi. Ayrıca başka bir çalışmada erkek bipolar bozukluk tanılı bireylerinin seramid, glukosilseramid ve laktosilseramid seviyelerinin yaşla doğrusal olarak arttığını ve yaşlanmayla artan sfingolipid seviyelerinin ve bipolar bozukluk gelişimi için bir risk faktörü olabileceği vurgulanmıştır (Brunkhorst-Kanaan et al. 2021b).

Anksiyete patogenezinde sfingolipid metabolizmasındaki değişiklikler de bildirilmiştir. Lipidomik bir çalışma, anksiyete belirtileri ile plazmadaki sfingomyelin, fosfatidilkolin ve seramid oranları arasında ters bir korelasyon olduğunu belgelemiştir (Demirkan et al. 2013). Tay-Sachs hastalığına sahip olan bir fare modelinde yapılan çalışmalar, erkek farelerde anksiyete benzeri bir davranış fenotipi ve kortikal bölgelerde yüksek seviyelerde GM2 gangliosidi tespit etmiştir. Tay-Sachs hastalığı, nörodejeneratif bir lizozomal depo bozukluğudur. Bu bulgular, anksiyete teşhisi konulan bireylerde benzer bulgulara sahip hayvan modellerinin var olduğunu ve anksiyete ile ilişkili beyin sfingolipid metabolizmasında değişikliklerin olabileceğini göstermektedir (Demir et al. 2020).

1.3.4 Sfingolipid ile DEHB ilişkisi

Nörogörüntüleme çalışmaları, DEHB hastalarında beyaz ve gri madde anomalilerinin bulunduğunu göstermektedir. Prefrontal korteks, temporo-parietal bölgeler, striatum ve serebellum gibi beyin bölgelerinde değişiklikler bildirilmiştir. Boylamsal nörogörüntüleme çalışmaları, DEHB'nin beyin olgunlaşmasında gecikmelere neden olduğunu ve bu değişikliklerin zamanla normale dönebileceğini göstermektedir. Ayrıca, DEHB hastalarında atipik miyelinasyon ve gri madde anomalilerinin yetişkinlik dönemine kadar devam edebileceği

yönünde ek kanıtlar bulunmaktadır. Bu kanıtlar DEHB'deki atipik miyelinizasyonunda sfingolipidlerin katkısının olabileceğini gündeme getirmiştir (Shaw et al. 2015).

DEHB ve sfingolipid yolağıyla ilgili yapılan bir çalışmada, DEHB hastalarında seramid, sfingomyelin, deoksi-seramid'in kontrol gruplarına göre serum düzeylerinin daha düşük olduğunu bildirdi (Henríquez-Henríquez et al. 2015a). Başka bir çalışmada DEHB hastalarında sfingosin-1-fosfat ve seramid plazma konsantrasyonlarının arttığı bildirilmiştir (Brunkhorst-Kanaan et al. 2021a). DEHB ve sfingomyelin yolağının değerlendirilmesi için yapılan genetik çalışmada; GALC, CERS6, SMPD1, SMPDL3B, CERS2, FADS3, ELOVL5 ve CERK gibi sekiz gen ile DEHB semptom şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Özellikle beyincikte artmış GALC gen ekspresyonu ile DEHB semptom şiddeti arasında yüksek bir ilişki olabileceği belirtilmiştir (Henriquez-Henriquez, Acosta, Martinez, Vélez, Lopera, Pineda, Palacio, Quiroga, Worgall, Deckelbaum, et al. 2020).

Çalışmanın hipotezleri:

1. DEHB tanılı hastaların, kontrol grubuna kıyasla sfingomyelin ve seramid artarken, galaktozilseramidaz seviyelerinin azalmış olması beklenmektedir.
2. DEHB tanılı çocuklarda sfingomyelin, seramid ve galaktozilseramidaz düzeylerinin nöropsikolojik testlerle korelasyon göstermesi beklenmektedir.
3. Sfingomyelin, seramid ve galaktozilseramidaz ile DEHB şiddetinin korelasyon göstermesi beklenmektedir.



2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Araştırmanın Amacı ve tipi

Bu çalışmadaki hedefler;

1. DEHB tanılı hastalarda sfingomyelin, seramid ve galaktozilseramidaz düzeylerini kontrol grubuna göre karşılaştırmak.
2. DEHB tanılı hastalarla kontrol grubu arasında SNB şiddetini belirlemek.
3. DEHB tanılı hastalarda sfingomyelin, seramid ve galaktozilseramidaz plazma düzeyleri ile DEHB şiddeti ve SNB şiddeti arasındaki korelasyonu belirlemek amaçlanmıştır.

Çalışma, kontrol grubunun da yer aldığı kesitsel bir çalışma olup ebeveynin doldurduğu bir ölçek ve klinisyen tarafından uygulanan iki nöropsikolojik testi içermektedir.

2.2. Çalışma Örneklemi, Evreni ve Süresi

Çalışma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı ve Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı ile birlikte gerçekleştirilmiştir. Vaka ve kontrol grubundan ve ebeveynlerinden gönüllü olduklarına dair onam alınmıştır. Çalışma örneklemi için Ağustos 2022-Haziran 2023 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde takipli, psikiyatrik görüşme ile DSM-5 tanı ölçütlerine göre DEHB tanısı konulmuş çocuk ve ergenlerden çalışma için dahil edilme ve dışlama ölçütlerini karşılayan en az 4 saatlik açlık süresi olan, 41 vaka çalışmaya alındı. Kontrol grubu Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne psikiyatrik danışmanlık almak amaçlı başvuran, herhangi bir psikiyatrik ya da diğer tıbbi hastalık tanısı almayan, 7-12 yaş arasındaki sağlıklı gönüllülerden yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilerek, gönüllülük esasına göre en az 4 saatlik açlık süresi olan, 39 sağlıklı kontrol seçildi. Çalışmaya alınan bütün vakaların tıbbi öyküsü alınarak dışlama ve içerme ölçütlerini karşılayıp karşılamadığı değerlendirildi. Vaka ve kontrol grubuna Sosyodemografik Veri Soru Formu ve klinisyen tarafından Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (K-SADS-PL-DSM-5-T), Turgay ölçeği ve PANESS ölçeği uygulandı.

Gönüllülerin Araştırmaya Dâhil Edilme Kriterleri

1. 7-12 yaş aralığında olup ÇDŞG-ŞY-T ile yeni tanı almış Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu dışında psikiyatrik hastalığı bulunmayanlar (DEHB grubu için)
2. 7-12 yaş aralığında olup ÇDŞG-ŞY-T ile herhangi psikiyatrik bir tanı almayanlar (Kontrol grubu için)
3. Santral sinir sistemi hastalığı olmayanlar
4. Kafa travması öyküsü olmayanlar
5. Daha önce psikotropik ilaç kullanım öyküsü olmayanlar

2.3. Ölçek Özellikleri

Yarı yapılandırılmış görüşmenin ardından tanı konulan çocuklara DEHB tanısını desteklemek ve DEHB şiddeti hakkında bilgi edinmek için Turgay Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği-Ebeveyn Formu (TDSM-IV-Ö) verilmiştir. Katılımcıların sosyodemografik bilgileri hakkında bilgi almak için klinisyen tarafından sosyodemografik veri formu doldurulmuştur. Son olarak da klinisyen tarafından 2 adet nöropsikolojik test uygulanmıştır.

2.3.1. Sosyodemografik Veri Formu

Sosyo-demografik veri formunun içeriğinde hem ebeveynlere hem de çocuğa yönelik bilgiler yer almaktadır. Bu form klinisyen tarafından çocuk ve ebeveynlerinden alınan bilgiler neticesinde doldurulmuştur.

2.3.2. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T)

ÇDŞG-ŞY-T, duygusal ve diğer çocuk psikiyatrik bozuklukların çok sayıda klinik, doğal takip, tedavi, psikobiyolojik aile-genetik ve epidemiyolojik çalışmasında kullanılmıştır. ÇDŞG-ŞY-T sürümlerinin her biri ayrıca semptomlar hakkında bilgi elde etmek için ayrıntılı

araştırmalar sağlar. Bu lek Kaufmann tarafından geliştirilmiştir (Kaufman et al. 1997). Form  bölümden oluşmaktadır. 'Yapılandırılmamış başlangıç görüşmesi' olarak adlandırılan ilk bölümde çocuğun demografik bilgileri, sağlık durumu, řu andaki yakınması, geçmişte aldığı psikiyatrik tedavilere ilişkin bilgilerle birlikte çocuğun okuldaki durumu, hobileri, arkadaş ve aile ilişkileri gibi bilgiler edinilir. ikinci bölüm olan 'tanı amaçlı tarama görüşmesi' 200 kadar özgül belirti ve davranış değerlendirir. Her bir belirtiyi değerlendirmek için belli tarayıcı sorular ve değerlendirme ltleri verilmiştir. Tarama görüşmesi ile pozitif belirtiler varsa tanıyı doğrulamak amacıyla aşağıdaki 5 tanı alanında ek puanlama yapılmaktadır: Duygulanım bozuklukları, psikotik bozukluklar, anksiyete bozuklukları, davranış bozuklukları, madde kötüye kullanımı ve diğer bozukluklar. Her bir ek belirti listesi, tarama soruları ve bozukluğun şimdiki ve geçmişteki en ağır ataklarını değerlendirmek üzere ölçütler içermektedir. DşG-şY belirti şiddetini "yok", "eşik altı" ve "eşik" şeklinde derecelendirir. DşG-şY tanı konulan bireylerde belirtilerin varlığına ilişkin bilgi verir, belirtilerin şiddetini değerlendirmez. DşG-şY anne-baba ve çocuğun kendisiyle görüşme yoluyla uygulanır ve en sonunda tüm kaynaklardan (anne-baba, ocuk, okul vb.) alınan bilgiler doğrultusunda değerlendirme yapılır. Ergenlik ncesi döneme uygulanırken önce anne-baba ile görüşme yapılır. Ergenlerle çalışılıyorsa, önce ergenin kendisi ile görüşülür. Tarama görüşmesi ile birlikte birçok psikiyatrik hastalık değerlendirilebilmektedir(Gökler et al.). Çalışmamız 7-12 yaş arası çocukları içerdiğinden, önce ebeveynle ardından çocukla görüşme yapılmıştır.

2.3.3. Turgay Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme leği-Ebeveyn Formu (TDSM-IV-):

DSM-IV tanı ölçütlerine göre Atilla Turgay tarafından geliştirilmiştir. Ölçek, dikkat eksikliğini sorgulayan dokuz, aşırı hareketliliği sorgulayan altı, drtselliği sorgulayan , KOKGB'yi sorgulayan sekiz ve davranım bozukluğunu sorgulayan 15 maddeden oluşmuştur. Ölçek, DSM-IV ltlerinin anlamını değiştirmeden soru şekline dönüştürülmesi biçiminde geliştirilmiştir. DEHB olduğu düşünülen çocukların ebeveynleri ve öğretmenleri tarafından doldurulmaktadır. Her madde için 0=yok, 1=biraz, 2=fazla, 3=ok fazla seçenekleri vardır. Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirlik alışması Ercan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Araştırmada DEHB'li ilköğretim ğrencilerinin evde ve okulda gösterdikleri saldırganlık Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme leğinin

karşıt olma karşı gelme bozukluğu ve davranım bozukluğu ölçeklerinin aile formu kullanılarak değerlendirilmiştir(Ercan et al. 2001).

2.3.4. Silik Belirtilerin Nörolojik Muayene Formu (NESS/PANESS):

Guy tarafından 1976'da özellikle çocuklarla yapılan ilaç çalışmalarında kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Ülkemizde bir çalışmada PANESS'in geçerlik ve güvenilirliği yapılmıştır; ancak Türk çocukları için süreli hareketlerde norm değerleri elde edilmemiştir (Uslu, Kapci, and Oztop 2007). Bu nedenle ülkemizde PANESS kullanılarak yapılan çalışmalarda, süreli hareketler için saniye cinsinden toplam süre hesaplanarak kullanılmıştır. Bir muayene formu olan PANESS 21 maddeden oluşmaktadır. Formun ilk üç maddesi lateralizasyonu belirlemek için göz, ayak ve eli içeren 14 farklı hareketi hangi taraf ile yapıldığını sorgulamaktadır. 4-8. maddeler yürüme ile ilgili maddeler olup hata ve taşma hareketleri puanlanır. 9-12. maddelerde duruş ve postür sürdürme muayenesi yapılır. 11. madde parmak-burun testidir. Bu maddelerle hareketi sürdürme becerisi, denge, istemsiz hareketler ve dismetri değerlendirilir ve puanlanır. 13-14. maddelerde hareketi sürdürme, denge ve ritim değerlendirilir. 15-21. maddeler süreli koordinasyon hareketleri olup tekrarlayıcı ve ardışık yapılan el, ayak ve dil hareketlerinde hız, ritim ve taşma (proksimal, orofasyal ve ayna hareketleri) bulguları değerlendirilir ve sağ ve sol taraf için puanlanır.

2.4. Verilerin Toplanması ve İşlenmesi

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınan izin neticesinde çalışma için veri toplama aşamasına geçilmiştir. Polikliniğe başvuran ve DEHB tanısı düşünülen hastalara klinisyen tarafından yarı yapılandırılmış tanı görüşmesi uygulanmıştır. DEHB olduğu düşünülen ve dâhil edilme kriterlerini karşılayan olgular çalışmaya dahil edilmiştir.

2.5. İstatistiksel Analiz

SPSS-22 istatistik paket programı kullanılarak tüm veriler değerlendirildi. Değerlendirme sürecinde, sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma kullanıldı. Gruplar arasında ki kare testi kullanılarak kategorik verilerin sıklık dağılımları sunuldu. Normal dağılımı kanıtlamak için çarpıklık ve basıklık değerleri -2 ile +2 arasında kullanıldı (George and Mallery 2010). İki farklı grubun normal dağılıma uyan belirli bir değişkene ait ölçümlerini karşılaştırmak için Student-t testi yapıldı. Normal dağılımı sağlamayanlar için Mann-Whitney U testi uygulandı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Çok sayıda değişkenin karşılaştırılmasına bağlı olarak ortaya çıkabilecek Tip-2 hatadan kaçınmak için çok değişkenli analizlerin yapılması planlandı. Çok değişkenli analizler öncesinde normal dağılım göstermeyen seramid ve sfingomyelin düzeyleri parametrik analiz için logaritmik transforme edildi. Cinsiyet, yaş ve BKİ persantili kovaryant olarak alınarak grupların plazma log-seramid ve log-sfingomyelin düzeyleri MANCOVA testi ile karşılaştırıldı. MANCOVA testi ile gruplar arasında anlamlı farklılık saptanması sonrasında sonuç değişkenleri üzerine ayrı ayrı tek değişkenliği ANCOVA yapıldı. Korelasyon analizi için Spearman testi ve Pearson testi kullanıldı. Ayrıca seramid ve sfingomyelin plazma düzeylerinin, DEHB hastalarını kontrollerden ayırabilen parametreler olup olmadığının değerlendirilmesi için lojistik regresyon analizi yapılmıştır.

3. BULGULAR

Tablo1'de, DEHB tanılı gruba ve kontrol grubuna ait yaş, kilo, boy ve beden kitle indeksi (BKİ) persantil bilgileri yer almaktadır. Hasta ve kontrol gruplarına dahil edilen bireylerin doğum tarihleri, muayene tarihleri, kilo ve boy verileri kullanılarak BKİ persantil değerleri, CDC (Centers for Disease Control and Prevention) sitesinde bulunan formül kullanılarak hesaplanmıştır (Wei et al. 2020). Yaş ortalamaları incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı ($p=0,318$, $t=-1$) belirlenmiştir. Ayrıca, ağırlık ($p=0,413$, $t=0,82$), boy ($p=0,976$, $t=0,03$), BKİ ($p=0,265$, $t=1,12$) ve BKİ persantil ($p=0,089$, $t=-1,7$) verileri arasında da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur.

Grupların sosyodemografik verileri incelendiğinde, cinsiyet ($p=0,184$, $x^2=1,761$), sosyoekonomik düzey ($p=0,014$, $x^2=8,485$), aile durumu ($p=0,571$, $x^2=2,004$), annenin eğitim düzeyi ($p=0,157$, $x^2=5,206$) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadığı belirlenmiştir (Tablo 2). Bu sonuçlar, gruplar arasında cinsiyet, sosyoekonomik düzey, aile durumu ve babanın eğitim düzeyi açısından herhangi bir ayırım olmadığını göstermektedir.

Tablo 1. İki Grubun Yaş, Ağırlık ve Boy Ortalamasına İlişkin Veriler

	DEHB n=41	Kontrol n=39	p	t
Yaş	9,8 ± 1,44	10,1 ± 1,53	0,318	-1
Ağırlık (kg)	39,9 ± 10,9	37,8 ± 11,2	0,413	0,82
Boy (cm)	143,8 ± 9,74	143,76±8,33	0,976	0,03
BKİ (kg/m²)	19,0 ± 3,94	18,0 ± 3,91	0,265	1,12
BKİ persantil	81,8 (57,7-89,5)	60,4 (39,6-76,0)	0,089*	-1,7

BKİ: Beden kitle indeksi

** Mann Whitney Independent Sample Test*

Tablo 2. İki grup arasında cinsiyet, sosyoekonomik düzey, aile durumu ve anne eğitim düzeyine ilişkin veriler

Değişkenler	DEHB n(%)	Kontrol n(%)	p*	x ²
Cinsiyet			0,184	1,761
○ Kız	17 (%43,6)	22 (%56,4)		
○ Erkek	24 (% 58,5)	17 (%41,5)		
Sosyoekonomik Düzey			0,014	8,485
○ Düşük	21 (%51,2)	8 (%20,5)		
○ Orta	12 (%29,3)	16 (%41,0)		
○ Yüksek	8 (%19,5)	15 (%38,5)		
Anne Eğitim Düzeyi			0,157	5,206
○ İlkokul	10 (%24,4)	14 (%35,9)		
○ Ortaokul	13 (%31,7)	6 (%15,4)		
○ Lise	11 (%26,8)	7 (%17,9)		
○ Üniversite	7 (%17,1)	12 (%30,8)		
Aile Durumu			0,571	2,004
○ Çekirdek aile	39 (%95,1)	37 (%94,9)		
○ Geniş aile	1 (%2,4)	2 (%5,2)		
○ Anne ile	1 (%2,4)	0 (%0)		

DEHB görünümleri incelendiğinde, DEHB tanılı grupta TDSM-IV-Ö'ye göre dikkat eksikliği ($p<0,001$, $t=26,4$), hiperaktivite ($p<0,001$, $t=18,52$), karşı olma karşı gelme ($p<0,001$, $t=21,99$) ve davranım bozukluğu ($p<0,001$, $t=6,16$) ve toplam turgay ($p<0,001$, $t=24,34$) puanları açısından kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 3). Bu sonuçlar, DEHB tanısı olan bireylerde kontrol grubuna göre daha fazla dikkat eksikliği, hiperaktivite, karşı olma karşı gelme ve davranım bozukluğu belirtilerinin olduğunu göstermektedir.

Tablo 3. DEHB ve Kontrol grubunun Turgay ölçek puanları ve t skorları

	DEHB	Kontrol	p	t
Dikkat eksikliği	19,41±3,09	4,56±2,23	<0,001	26,4
Hiperaktivite	16±4,22	2,53±2,34	<0,001	18,52
Karşı olma karşı gelme	14,29±3,19	1,66±1,82	<0,001	21,99
Davranım bozukluğu	2,49±2,57	0,13±0,34	<0,001	6,16
Ölçek toplam puan	52,19±9,1	8,76±4,25	<0,001	24,34

PANESS alt puanları F1(Toplam Yürüyüş ve Duruş Puanı, p=0,045, t=18,68) F2(Toplam Taşma, p=0,018, t= 30,93), F3(Toplam Disritmi, p=0,015, t=21,8), F4(Toplam Süreli Hareketler, p=0,031, t=13,4), F5(Süreli Hareketlerde Toplam Taşma Puanı, p=0,022, t=17,25) açısından iki grup karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4). Bu sonuçlar, gruplar arasında PANESS alt puanlarında önemli bir ayrım olduğunu göstermektedir.

Tablo 4. İki Gruba Ait PANESS Alt Ölçek Puanları ve t skorları

PANESS alt ölçekleri	DEHB	Kontrol	p	t
F1 (Toplam Yürüyüş ve Duruş)	16,92± 3,34	2,2± 1,82	0,045	18,68
F2 (Toplam Taşma)	23,51±3,44	3,38±2,36	0,018	30,93
F3 (Toplam Disritmi)	7,58±1,26	0,94±0,82	0,015	21,8
F4 (Toplam Süreli Hareketler)	41,87±2,48	29,94±5,04	0,031	13,4
F5 (Süreli Hareketlerde Toplam Taşma)	20,78±5,52	5,25±3,25	0,022	17,25

DEHB olan hasta grubu ile kontrol grubu arasında seramid (p=0,001,t=-3,83) ve sfingomyelin (p=0,008,t=-2,81) seviyeleri açısından anlamlı farklar olduğu bulunmuştur. Ancak, galaktozilseramidaz (p=0,859,t=-0,085) seviyeleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (Tablo 5.).

Tablo 5. DEHB ve Kontrol Grubunun Sfingomyelin, Seramid ve Galaktozilseramidaz Karşılaştırılması

	DEHB	KONTROL	p	t
Seramid	56,48±(48,5-67,5)	44,34±(39,8-48,5)	0,001	-3,83
Sfingomyelin	15,3±(14,1-18,9)	13,57±(12,34-15,41)	0,008	-2,81
Galaktozilseramidaz	3257,5± 941,01	3302,07± 1277,37	0,859*	-0,085

* Independent Sample Test Mann Whitney

Çok sayıda analiz yapılmasına bağlı oluşabilecek tip II hatalardan kaçınmak için seramid ve sfingomyelin MANCOVA analizi ile tekrar karşılaştırıldı. Seramid ve sfingomyelin normal dağılım göstermediği için değişkenlere logaritmik dönüşüm uygulandı. Cinsiyet, yaş ve BKİ persantil gibi karıştırıcı faktörleri kontrol etmek için bir MANCOVA testi yapıldı. Tüm örnekleme, MANCOVA testinin sonuçları gruplar arasında anlamlı farklılık olduğunu gösterdi (Pillai's trace $V= 0,667$, $F(3,72) = 48,12$, $p = 0.001$).

Gruplar arasındaki farklılığın hangi değişkenlerden kaynaklandığını saptamak üzere yapılan ANCOVA analizinde aynı değişkenler kovaryant olarak alındı. Plazma log-seramid ($F(4,74) = 4,491$, $p = 0,003$, $\eta^2 = 0,195$) düzeyinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü. Log-sfingomyelin ise ($F(4,74) = 2,096$, $p = 0,09$, $\eta^2 = 0,102$) hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamaktaydı. Cinsiyet, yaş, BKİ kontrol edildikten sonraki seramid ile sfingomyelin logaritmik değerlerinin karşılaştırılması Tablo 6'de verilmiştir.

Tablo 6: ANCOVA'ya göre, DEHB tanısı konmuş hastalar ile sağlıklı kontroller arasında plazma seramid ve sfingomyelin düzeylerinin karşılaştırılması

ANCOVA ^a	Hasta n (41)		Kontrol n (39)		F(4,74)	p	η^2
	Mean	SD	Mean	SD			
Log-seramid	1,82	0,23	1,64	0,15	4,491	0,003	0,195
Log-sfingomyelin	1,26	0,2	1,16	0,15	2,096	0,09	0,102

Kovaryantlar: yaş, vücut kütlesi, cinsiyet, Kalın değerler istatistiksel olarak anlamlı korelasyonları gösterir ($p < 0.05$)

ANCOVA: kovaryans analizi

Hasta ve kontrol grubu arasında BKİ persantil, yaş ve cinsiyet ile sfingomyelin ve galaktozilseramidaz arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Yaş ile seramid arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (p=0,04) ancak BKİ persantil ve cinsiyet arasında seramid ile anlamlı ilişki bulunmamıştır. Turgay ve PANESS alt ölçek skorları ile plazma seramid, sfingomyelin ve galaktozilseramidaz arasında yapılan korelasyon analizinde; seramid ile F1: PANESS Toplam Yürüyüş ve Duruş Puanı, F3: PANESS Toplam Disritmi ve Turgay (hiperaktivite) alt ölçekleri arasında (sırasıyla, rho=0,449, p=0,003; rho=0,578, p=0,001; rho=0,368, p=0,018) anlamlı ilişki saptanmıştır. Sfingomyelin ile F1: PANESS Toplam Yürüyüş ve Duruş Puanı ve F3: PANESS Toplam Disritmi (sırasıyla, rho=0,444, p=0,004; rho=0,495, p=0,001) anlamlı ilişki saptanmıştır. Galaktozilseramidaz ile Turgay (Davranım bozukluğu) arasında (rho=0,444, p=0,004) anlamlı ilişki saptanmıştır (Tablo 6).

Tablo 7. Turgay alt ölçeği ve PANESS alt ölçekleri ile Seramid, Sfingomyelin ve Galaktozilseramidaz serum düzeylerinin korelasyon analiz

		Seramid	Sfingomyelin	GALC
Yaş	r	-0,322*	-0,227	-0,066
	p	0,04	0,154	0,682
Cinsiyet	r	0,243	0,105	0,224
	p	0,126	0,515	0,159
BKİ persantil	r	-0,045	-0,119	0,074
	p	0,784	0,465	0,651
Seramid	r	1	0,811**	0,311*
	p		0,001	0,048
Sfingomyelin	r	0,811**	1	0,297
	p	0,001		0,059
Galaktozilseramidaz	r	0,311*	0,297	1
	p	0,048	0,059	
F1 (Toplam yürüyüş ve duruş)	r	0,449**	0,444**	0,149
	p	0,003	0,004	0,352
F2 (Toplam taşma)	r	0,076	0,034	0,195
	p	0,636	0,834	0,222
F3 (Toplam disritmi)	r	0,578**	0,495**	0,288
	p	0,001	0,001	0,068
F4 (Toplam süreli hareketler)	r	0,082	0,002	0,042
	p	0,611	0,989	0,796
F5 (Süreli hareketlerde toplam taşma)	r	0,076	0,078	-0,054
	p	0,637	0,63	0,74
Turgay (Ölçek toplam puan)	r	-0,032	-0,085	0,303
	p	0,844	0,596	0,054
Turgay (Dikkat eksikliği)	r	-0,091	-0,077	0,127
	p	0,573	0,632	0,429

Turgay (Hareketlilik)	r	0,368*	0,283	0,2
	p	0,018	0,073	0,21
Turgay (Karşıt olma karşı gelme)	r	-0,089	-0,185	0,181
	p	0,581	0,246	0,259
Turgay (Davranım bozukluğu)	r	-0,016	-0,181	0,444**
	p	0,923	0,257	0,004

Lojistik regresyon analizi, DEHB üzerindeki etkileri araştırmak için sfingomyelin, seramid, BKİ persantil, yaş ve cinsiyet değişkenleri kovaryant olarak değerlendirilmiştir. Sonuçlara göre, sfingomyelin düzeyi (OR=0.807, %95,(0,678-0,962), p=0,016) DEHB riski ile negatif yönde anlamlı ilişkilidir. Seramid düzeyi ise (OR=1.09, %95,(1,032-1,158), p=0,002) DEHB riski ile pozitif yönde anlamlı ilişkilidir. Diğer değişkenler olan BKİ persantili, yaş ve cinsiyet ise DEHB üzerinde anlamlı bir etkiye sahip değildir, yani bu değişkenlerin DEHB riskini açıklamada önemli bir rol oynamadığı söylenebilir (Tablo 7).

Tablo 8. Lojistik Regresyon Modeline Göre Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
						Lower	Upper
Sfingomyelin	-0,214	0,089	5,752	0,016	0,807	0,678	0,962
Seramid	0,089	0,029	9,319	0,002	1,093	1,032	1,158
BKİ persantil	0,008	0,008	0,863	0,353	1,008	0,992	1,024
Yaş	-0,148	0,186	0,635	0,426	0,862	0,599	1,241
Cinsiyet	-0,37	0,53	0,486	0,486	0,691	0,244	1,954

Lojistik Regresyon

4. TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı, DEHB tanılı hastalarda plazma sfingomyelin, seramid ve galaktozilseramidaz düzeylerini kontrol grubuyla karşılaştırılarak, silik nörolojik belirtiler arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. DEHB tanılı çocuklarda kontrol grubuna göre (cinsiyet, yaş ve BKİ den bağımsız olarak) plazma seramid düzeyinin anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptandı. DEHB grubundaki çocukların sfingomyelin seviyeleri, kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ancak, galaktozilseramidaz seviyeleri iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Çalışmamızda, DEHB tanılı çocuklarda sfingomyelin ve seramid düzeyleri ile PANESS'in F1 ve F3 alt ölçek skorları arasında pozitif yönde korelasyon gösterdiği gözlenmiştir. Ancak bu düzeyler, DEHB'nin semptom şiddetiyle ilişkili değildi. Ayrıca, DEHB tanılı çocuklarda galaktozilseramidaz düzeyi ile PANESS ve DEHB'nin semptom şiddeti arasında bir ilişki saptanmamıştır. Ek olarak, bu çalışma, sfingomyelin, seramid, galaktozilseramidaz ve DEHB arasındaki ilişkiyi silik nörolojik belirtiler açısından değerlendiren ilk çalışmadır.

Çalışmamızda kullanılan nöropsikolojik test PANESS ölçeğidir. PANESS muayene formundaki F1 (Toplam Yürüyüş ve Duruş), F2 (Toplam Taşma) ve F5 (Süreli Hareketlerde Toplam Taşma) alt ölçek skorları, çocuğun yürüme yeteneği, motor taşmaları ve duruş stabilitesini değerlendirmektedir (Crasta et al. 2023). F3 (Toplam Disritmi) ve F4 (Toplam Süreli Hareketler) alt ölçek skorları ise, çocuğun el, ayak veya dil gibi bölgelerde tekrarlayıcı ve ardışık hareketler yaparken hız, ritim ve motor taşma gibi bulguları değerlendirmektedir (Crasta et al. 2019). PANESS verileri değerlendirildiğinde, DEHB grubu ile kontrol grubu arasında PANESS alt ölçek skorları arasında anlamlı farklılıklar olduğu görülmektedir. DEHB'li çocukların kontrollere göre yürüme ve duruş sorunlarının (F1 alt ölçeği), motor taşma davranışlarının (F2 alt ölçeği), düzensiz hareketlerin daha belirgin olduğu (F3 alt ölçeği) ayrıca sürekli hareketlerin ve huzursuzluğun (F4 alt ölçeği) ve sürekli hareketler sırasında motor taşma davranışlarının daha fazla olduğu (F5 alt ölçeği) gözlenmiştir. Yürüyüş sırasında ortaya çıkan motor taşma ve hataların, kortikal inhibisyonun tam olarak olgunlaşmamasından kaynaklanabileceği bildirilmektedir (Gilbert et al. 2011). DEHB hastalarında yürüme sırasındaki hataların ve motor taşmaların geç çocukluk ve ergenlik dönemine kadar devam etmesi, kortikal inhibisyonun olgunlaşmadığı fikrini desteklemektedir (Svingos et al. 2022). Kortikal inhibisyonla ilişkili beyin bölgeleriyle yapılan çalışmalarda, prefrontal korteks ve serebellumun her ikisi de kortikal inhibisyonda önemli rol oynamaktadır (Krienen and Buckner

2009; Barbas and García-Cabezas 2016; Cui et al. 2011). Yine PANESS'in F3 ve F4 alt ölçek skorlarında anlamlı yükseklik ise serebellar işlev bozukluğunu gösterebildiği bildirilmiştir (Schmahmann and neurosciences 2004; Crasta et al. 2019). PANESS puanları ile DEHB semptom şiddeti arasındaki ilişki birçok çalışmada belirtilmiştir. Bir çalışmada, DEHB'li hastalarda PANESS ile ölçülen silik nörolojik belirtilerin, sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu bildirildi (Arca-Cabradilla et al. 2020). Gilbert ve ark. yaptıkları başka bir çalışmada, PANESS skorları ile DEHB semptom şiddeti arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, DEHB'li çocuklarda PANESS motor gelişim puanları daha düşük bulundu ve düşük motor gelişimi, DEHB şiddetinin artmasıyla ilişkilendirildi (Gilbert et al. 2011). Çalışmamızın bulgularının, DEHB hastalarında PANESS ölçek puanlarının kontrol gruplarına göre anlamlı şekilde farklılık göstermesi, literatür bilgileriyle uyumlu olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, PANESS ölçeğinin DEHB'deki motor eksikliklerini değerlendirmede etkili bir araç olabileceğini desteklemektedir.

Çalışmamızda, DEHB'li çocuklarda, kontrollere göre plazma seramid düzeylerinin yüksek olduğu tespit edildi. Bu yüksekliğin sebeplerinden bir tanesinin BDNF ve monoamin taşıyıcı sitemindeki değişiklik olabileceği düşünülmektedir (Copeland et al. 1996). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, seramidlerin, protein kinaz gibi çeşitli taşıyıcı moleküllerin işlevini değiştirebileceği bulguları dikkat çekicidir (Sietsma, Veldman, and Kok 2001). Ayrıca, seramidlerin muhtemelen monoamin taşınımını da etkileyeceği düşünülmektedir (Riddle 2003; Ramamoorthy and Blakely 1999). Bir çalışmada, sıçanlarda hücre içine geçebilen bir seramid analogu uygulamasının ardından striatal sinaptosomlarda dopamin alımının önemli ölçüde azaldığı gösterilmektedir. Buna karşılık, seramid, sinaptosomlardaki seratonin alımını arttırmış bu artışın, dopamin taşıyıcısı üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir (Riddle et al. 2003). Bu bulgular, seramid ile dopamin taşıyıcısını kanalların etkileşim içinde olduğuna dair güçlü kanıtlar sunmaktadır. DEHB hastalarında dopamin taşıyıcı sistemi ile ilişkili bir diğer molekül de Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF)'dir (Notaras and Buuse 2018). BDNF, DEHB'de yer alan dopaminerjik ve noradrenerjik nöronların farklılaşması ve hayatta kalması için önemli bir rol oynar (Cho et al. 2010). DEHB hastalarında yapılan çalışmalar, BDNF düzeylerinin değişebileceğini göstermiştir. Örneğin, bir çalışmada, DEHB'li çocuklarda sağlıklı kontrollere kıyasla plazma BDNF seviyelerinin önemli ölçüde yüksek olduğunu bulmuştur (Ghamry et al. 2021). Başka bir çalışmada, DEHB'li çocukların annelerinde BDNF geninde epigenetik düzensizliklerin tespit edildiği belirlendi. Bu düzensizliklerin nörogelişimsel bozukluklar için olası bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (Lintas et al. 2023). BDNF ile seramid

arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar da literatürde mevcuttur. BDNF ve seramid ilişkisini araştıran bir çalışmada, seramid artışının BDNF'yi artırdığı gösterildi (Nakajima et al. 2002). Başka bir çalışmada da benzer şekilde BDNF ve seramid arasında resiprokal ilişki olduğu bildirildi (Ishii, Warabi, and Mann 2019). Bu bilgiler ışığında DEHB patofizyolojisinde BDNF ve dopamin düzensizliğinin kritik rolleri düşünöldüğünde, seramid seviyesindeki artışın BDNF ve dopamin düzensizliğine yol açabileceği ve böylece DEHB semptomlarının ortaya çıkabileceği düşünölmektedir (Faltraco et al. 2021).

DEHB hastalarında seramid yüksekliğinin bir diğer sebebi nöroinflamasyon ile olan ilişkisi olabileceği düşünölmektedir. DEHB grubunda yapılan çalışmalarda, inflamasyon belirtilerinin oluşmasına tümör nekroz faktörü (TNF) ve interlökin (IL) gibi sitokinlerin artışının neden olduğu bilinmektedir (Darwish, Elgohary, and Nosair 2018; Leffa et al. 2017).TNF artışı, sfingomiyelinaz enzimini aktive ederek sfingomiyelinden seramid oluşumunu artırır (Ariga, Jarvis, and Yu 1998). Seramid artışı ise, stresle aktive olan protein kinaz (SAPK) aktivasyonunu veya mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yollarını inhibe ederek apoptoza neden olur (Ariga, Jarvis, and Yu 1998). Apoptoz sonucunda DEHB hastalarında kortikal ve subkortikal bölgelerde miyelinizasyonun bozulmasıyla DEHB semptomlarının ortaya çıkabileceği düşünölmektedir (Hess et al. 2021). Literatürde bu alanla ilgili DEHB hastalarında seramid düzeyleri konusunda kısıtlı çalışmalar vardır. Bir alışma, DEHB hastalarında seramid düzeylerinin kontrol gruplarına göre daha düşük olduğunu bildirirken, başka bir çalışma ise DEHB ve depresif bozuklukları olan erişkinlerde seramid konsantrasyonlarının arttığını belirtmiştir (Henríquez-Henríquez et al. 2015b; Brunkhorst-Kanaan et al. 2021b). Bu farklılıklar, örneklem özelliklerinde, metodolojide ve seramid metabolizmasını etkileyen diğer faktörlere bağlanabilir. Seramid'in DEHB'deki dopamin düzensizliğindeki rolünü ve nöroinflamasyon ile ilişkisini netleştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, plazma sfingomyelin düzeylerinin, DEHB tanılı grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi. DEHB tanılı hastalarda ısı çok proteinlerine bağlı plazma sfingomyelin artışının dopamin disregölasyonu tetikleyebileceği düşünölmektedir. Ann ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, DEHB patolojisinde etkili olduğu bilinen ısı çok protein 60'ın (HSP60), Nötr Sfingomiyelinaz 2'nin (nSMase2) düzenleyici rolünü ve dopamin alımındaki etkisini incelemiştir. Bu alışma, HSP60'nın Nötr Sfingomiyelinaz 2 üzerinde etkili olduğunu ve sfingomiyelinin plazma düzeyini etkilediğini göstermiştir. Bu etkileşim, dopaminin sinir hücreleri tarafından alınmasını etkileyerek dopamin

disregülasyonuna yol açtığını bildirmiştir (Ahn et al. 2013; Wu et al. 2012; Özaslan et al. 2022). Dolayısıyla, sfingomiyelin artışının yukarıda bahsedilen mekanizma aracılığıyla dopamin disregülasyonunu tetikleyebileceği ve DEHB semptomlarının ortaya çıkmasına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (Zhuang et al. 2001) (Ahn et al. 2013). Ancak, literatürde DEHB hastalarında plazma sfingomiyelin düzeylerini değerlendiren bir çalışmada farklı sonuç elde edilmiştir. Henríquez-Henríquez ve diğerleri (2015b) tarafından yapılan çalışmada, DEHB hastalarında plazma sfingomiyelin seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu gözlenmiştir (Henríquez-Henríquez et al. 2015b). Bu nedenle, DEHB patofizyolojisindeki mekanizmalar ve sfingomiyelin düzeylerinin rolü hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda plazma galaktozilseramidaz düzeylerinin, DEHB ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, DEHB hastalarında plazma galaktozilseramidaz enzim seviyesini değerlendiren ilk çalışmadır. Literatürde DEHB hastalarında galaktozilseramidazı kodlayan GALC geniyle ilgili yapılmış bir çalışma bulunmaktadır. Belirtilen bu çalışma, DEHB hastalarında rs398607 genetik varyantının beyincikte GALC geninin ekspresyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Henriquez-Henriquez, Acosta, Martinez, Vélez, Lopera, Pineda, Palacio, Quiroga, Worgall, Deckelbaum, et al. 2020). GALC geni tarafından ifade edilen galaktozilseramid gibi gangliozidlerin striatumda dopamin alımını düzenlediğiyle ilgili yapılan çalışmalar, DEHB hastalarında galaktozilseramidaz seviyesinin anlamlı farklılık gösterebileceğini düşündürmektedir (Barrier et al. 2003; Zhuang et al. 2001). Literatüre baktığımızda galaktozilseramidaz eksikliğinin en sık değerlendirildiği hastalık Krabbe'dir. Krabbe hastalığı, lizozomal enzim galaktozilseramidaz (GALC) eksikliğinden kaynaklanan nadir görülen bir nörodejeneratif hastalıktır. Merkezi ve periferik sinir sistemlerinde miyelinin ilerleyici yıkımı ile karakterizedir ve çok çeşitli semptomlara ve klinik bulgulara neden olur (Miśkiewicz-Migoń et al. 2021). Krabbe hastalığında, lizozomal galaktozilseramidaz aktivite ölçümünün, plazmadaki galaktozilseramidaz aktivitesinin ölçülmesine kıyasla hastalık şiddetini ve başlangıcını daha iyi tahmin edebileceği öne sürülmüştür (Shin, Feltri, and Wrabetz 2016). Bu açıdan değerlendirildiğinde ileride yapılacak çalışmaların, DEHB hastalarında lizozomal galaktozilseramidaz ölçümlerine odaklanması daha güvenilir sonuçlar sağlayabilir.

Çalışmamızda serum seramid seviyesi ile yaş arasında negatif yönde korelasyon olduğu gözlenmektedir. DEHB hastalarında yaş ile seramid düzeyleri arasındaki negatif korelasyon, sinaptik budamada bozulmalar olduğunu düşündürmektedir (Shaw et al. 2007). Sinaptik budama, beyin işlevini optimize etmek için fazla sinapsların ortadan kaldırıldığı normal bir

gelişim sürecidir (Stevens et al. 2007). Bu süreç, DEHB semptomlarının başladığı ve ilerlediği çocukluk ve ergenlik döneminde özellikle etkindir (Shaw et al., 2007). Araştırmalar, seramidin sinaptik fonksiyonun düzenlenmesinde, sinaps oluşumunda, sinaptik plastisitede ve gereksiz sinapsların ortadan kaldırılmasını teşvik ederek sinaptik budamada rol oynadığını göstermiştir (Haughey et al. 2010). Bu nedenle, çocuklarda sinaptik budanmaya maruz kaldıkça seramid düzeylerinin düşmesi olasıdır. Literatürde DEHB tanılı çocuklarda seramid düzeyleri ile yaş arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, herhangi bir korelasyon bulunmamıştır (Henríquez-Henríquez et al. 2015b). Bu ilişkinin altında yatan kesin mekanizmaları aydınlatmak ve DEHB'de seramid metabolizmasını ve sinaptik budamayı hedefleyen potansiyel terapötik müdahaleleri keşfetmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızdaki hipotezlerimizden diğeri de sfingomyelin, seramid ve galaktozilseramidaz plazma düzeylerinin nörolojik silik belirtilerle olan ilişkisidir. Plazma seramid düzeyi ile PANESS F1(Toplam Yürüyüş ve Duruş) ile F3(Toplam Disritmi) alt tipleri ile arasında pozitif yönlü bir korelasyon saptanmıştır. Çalışmamız, DEHB tanılı çocuklarda kortikal inhibisyon veya tepki engelleme (F1) ve disritmi (F3) ile plazma seramid düzeyi arasındaki ilişki inceleyen ilk çalışmadır. Literatürde yapılan çalışmalar, seramid metabolizmasının ve düzeylerinin prefrontal bölge ve serebellumun gelişimi ve korunmasında önemli bir rol oynadığını göstermektedir (Falluel-Morel et al., 2006). Ayrıca, serebellumda seramid ile ilişkili sinyal yollarını modüle eden proinflamatuvar sitokinlerin (PACAP, tümör nekroz faktörü α), granül hücre apoptozu, migrasyon ve hücre iskeleti yeniden şekillenmesi gibi süreçleri etkileyebildiği belirtilmektedir (Falluel-Morel et al., 2005). Bu alanla ilgili diğeri bir çalışmada ise, seramidlerin merkezi sinir sistemindeki astrositlerde hücre proliferasyonunu düzenlediği ve bazik fibroblast büyüme faktörüne (bFGF) karşı koruyucu etkileri olduğu gösterilmektedir (Riboni, Tettamanti, and Viani 2002). Seramidlerin, hücre sağkalımı, apoptoz, hücre proliferasyonu ve sinyal yollarında aldığı etkin roller düşünüldüğünde, seramid seviyesindeki değişikliğe bağlı prefrontal korteks ve serebellumda nörodejenerasyon olabilir. Çalışmamızda bulduğumuz F1(Toplam Yürüyüş ve Duruş) ve F3(Toplam Disritmi) alt ölçek skorları ile seramid arasındaki pozitif korelasyon bu bilgilerle açıklanabilir.

Çalışmamızdaki bulgulardan bir diğeri, DEHB hastalarında plazma sfingomyelin düzeyi ile PANESS F1 (Toplam Yürüyüş ve Duruş) ile F3 (Toplam Disritmi) alt ölçekleri arasında pozitif yönlü bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, sfingomyelin artışının frontal ve serebellum beyin bölgelerindeki nörodejenerasyonun patogenezinde rol oynayabileceği düşüncesini desteklemektedir (Mielke et al. 2013). Örneğin, Alzheimer hastalığında artan sfingomyelin seviyeleri frontal kortekste nörodejenerasyon ile bağlantılıdır

ve frontotemporal demans riski ile ilişkilidir (Han et al. 2011; Marian et al. 2023). Ayrıca, serebellumdaki nörodejenerasyonla sfingomiyelin arasındaki ilişki, Niemann-Pick tip A hastalığı gibi lizozomal nörodejeneratif bozukluklarda kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Bu hastalıklarda sfingomiyelin birikimi serebellumda ilerleyici nörodejenerasyona yol açar (Marín et al. 2022). Farelerde yapılan çalışmalarda da asit sfingomiyelinaz eksikliği olan hayvan modellerinde serebellumda sfingomiyelin ve miyeline özgü proteinlerde değişiklikler gözlenmiştir (Buccinnà et al. 2009). Dikkate alınan mevcut literatür verileri, çalışmamızdaki sfingomiyelin ile F1(Toplam Yürüyüş ve Duruş) ile F3(Toplam Disritmi) arasındaki pozitif yönlü korelasyon bulgusunu nörodejenerasyona bağlı olarak açıklayabilmektedir.

Çalışmamızda yapılan lojistik regresyon analizine göre seramid düzeyinin DEHB riski üzerinde pozitif bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Çalışmamızın bulgularına göre, plazma seramid yüksekliği, DEHB olasılığını yaklaşık %9,3 artırdığını göstermektedir. Miyelin sentezinde ve diğer hücrel olaylarda etkin rol alan seramidin, DEHB semptomlarının genellikle başladığı okul öncesi dönemde değerlendirilmesi DEHB'nin diğer risk faktörleriyle birleştirildiğinde, DEHB riski yüksek olan hastaları belirlemede yardımcı olabilmektedir (Skácel, Slusher, and Tsukamoto 2021; Austerman 2015). Bu nedenle, DEHB hastalarında artan seramid düzeyinin hastalık öngördürücü rolü literatüre yeni bir perspektif kazandırabilir (Rommelse et al. 2009). Risk faktörlerinin belirlenmesi, hastalığın altında yatan mekanizmaların anlaşılmasına, DEHB yükünün azaltılması için önleyici stratejilerin ve müdahalelerin geliştirilmesine yardımcı olabilir (Franke et al. 2018). Ancak, bu çalışma gözlemsel bir tasarıma sahip olduğundan, neden-sonuç ilişkisini kesin olarak belirlemek mümkün olmayabilir. Bu nedenle, ileride daha büyük örneklem grupları ve uzun süreli takip çalışmalarlarıyla desteklenen araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu tür çalışmalar, seramid düzeyinin DEHB'nin gelişimindeki rolünü daha kapsamlı bir şekilde anlamamıza ve klinik uygulamada kullanılmasına yardımcı olacaktır.

Çalışmamızın güçlü yanları arasında şunlar bulunmaktadır: ilk olarak, sosyodemografik veriler incelendiğinde, yaş, cinsiyet, sosyoekonomik ve sosyokültürel düzey ve aile durumu açısından her iki grupta da anlamlı farklılık gözlenmemiştir. DEHB olan grupta erkeklerin oranı kızlara göre 1,41 olarak belirlenmiştir. Bu sonuç, daha önceki çalışmalarla uyumlu bir şekilde DEHB klinik grubunda erkek cinsiyetinin daha yaygın olduğunu göstermektedir (Aboul-ata and Amin 2015). Sosyoekonomik, sosyokültürel düzeyler ile aile durumu da nöropsikolojik ve psikolojik testleri etkileyebilmektedir. Bir çalışmada, sosyokültürel ve sosyoekonomik düzeyi düşük olan çocukların DEHB semptom şiddetinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (Spencer et

al. 2021). Ebeveyn eğitim düzeyi ile çocuklarda DEHB belirtileri arasındaki ilişkiyi inceleyen başka bir çalışmada, düşük eğitim seviyesine sahip ebeveynlerin çocuklarında genellikle DEHB semptom şiddeti daha fazla gözlemlenmiştir. Aynı zamanda, düşük ebeveyn eğitim seviyesinin, çocuklarda düşük akademik başarılar ve artan ebeveynlik stresi gibi durumlarla ilişkili olduğu bulunmuştur (Theule et al. 2010). Bu anlamda sosyokültürel ve sosyoekonomik düzeyler ile aile durumu, hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık olmamasıyla birlikte, nöropsikolojik ve psikolojik testlerin güvenilirliğini artırır.

İkinci olarak, bu çalışma, ADHD tanılı hastalarda plazma sfingomyelin, seramid ve galaktozilseramidaz düzeyleri ile silik nörolojik belirtilerin bir arada değerlendirildiği ilk çalışmadır. Bu, literatüre yeni bir bakış açısı sunmaktadır. Ayrıca, olgu grubumuz sadece ADHD tanılı hastalardan oluşan homojen bir gruptan seçilmiştir. Bu, sonuçların daha spesifik ve tanımlayıcı olmasına olanak sağlamıştır. Ayrıca, çalışmada olgu ve kontrol gruplarının tüm ek hastalıkları dışlanmıştır, bu da sonuçların daha güvenilir ve etkilerin daha net bir şekilde ortaya çıkmasını sağlamıştır. Dahil edilen hasta grubu ise ilk tanı ve ilaç kullanmamış hastalardan oluşmuştur. Bu, ilaç tedavisinin plazma sfingomyelin, seramid ve galaktozilseramidaz sonuçları üzerindeki etkilerini minimize etmiştir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları da bulunmaktadır. Örneğin, örneklemin görece küçük olması, sonuçların genelleştirilebilirliğini sınırlamaktadır. Ayrıca, çalışmamız kesitsel bir tasarıma sahip olduğu için neden-sonuç ilişkilerini kesin olarak belirlemek zor olabilir. Plazma sfingomyelin, seramid ve galaktozilseramidaz düzeylerini etkileyebilecek stres, egzersiz gibi unsurların dışlanamaması da bir kısıtlılıktır. Bununla birlikte, sfingomyelin, seramid ve galaktozilseramidaz düzeylerinin sadece plazmada ölçülmesi ve merkezi düzeylerinin ölçülmemesi de başka bir kısıtlılıktır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, DEHB tanılı 7-12 yaş grubundaki çocuklarda sfingomyelin, seramid ve galaktozilseramidaz düzeylerini değerlendirdik. Çalışmamız, bu bileşiklerin plazma düzeylerinin silik nörolojik belirtilerle ilişkisini araştıran ilk çalışmadır. Bulgularımız, DEHB hastalarında sfingomyelin ve seramid düzeylerinin kontrol grubuna göre belirgin şekilde yüksek olduğunu gösterdi. Ayrıca, DEHB tanılı çocuklarda sfingomyelin ve seramid düzeyleri ile silik nörolojik belirtiler arasında bazı ilişkilerin olduğunu gösterdi. Bu bulgular, DEHB'nin

patofizyolojisi ve silik nörolojik belirtiler arasındaki karmaşık ilişkilerin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olan önemli ipuçları sunmaktadır.

Çalışmamızda, DEHB şiddeti ile plazma galaktozilseramidaz düzeyleri arasında bir ilişki tespit edilemedi. Literatüre göre, galaktozilseramidaz seviyelerinin lizozomal ölçümlerle daha güvenilir sonuçlar sağladığı görülmektedir. Bu nedenle, ileride yapılacak çalışmalarda galaktozilseramidazın lizozomal ölçümüne öncelik verilerek, DEHB hastalarında tekrar araştırmalar yapılabilir. Bu sayede, galaktozilseramidazın DEHB'nin patofizyolojisiyle olan ilişkisi daha net bir şekilde anlaşılabilir.

Çalışmamız, gelecekte yapılacak araştırmalara rehberlik etme potansiyeli taşımaktadır. Bu çalışma, silik nörolojik belirtiler ile sfingomyelin, seramid ve galaktozilseramidaz plazma düzeyleri arasındaki ilişkiyi DEHB için endofenotip çalışmalarında ele almaktadır. Ayrıca, az çalışılan sfingolipid yolağıyla ilgili DEHB araştırmalarına katkı sağlamaktadır. Gelecekte, daha geniş örneklemlerle çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır ve bu çalışmalar diyet, egzersiz gibi faktörleri dışlayarak merkezi sfingomyelin, seramid ve galaktozilseramidaz seviyelerini ölçmelidir. Bu şekilde, DEHB'nin patofizyolojisi hakkında daha kapsamlı bilgilere ulaşılabilir.

KAYNAKLAR

- Aboul-ata, Mohammad A., and Fatma A. Amin. 2015. 'The Prevalence of ADHD in Fayoum City (Egypt) Among School-Age Children: Depending on a <i>DSM-5</i>-Based Rating Scale', *Journal of Attention Disorders*.
- Ahmadi, M., K. Kazemi, K. Kuc, A. Cybulska-Klosowicz, M. Zakrzewska, E. Racicka-Pawlukiewicz, M. S. Helfrouch, and A. Aarabi. 2020. 'Cortical source analysis of resting state EEG data in children with attention deficit hyperactivity disorder', *Clin Neurophysiol*, 131: 2115-30.
- Ahn, Kyong-Hoon, Seok-Kyun Kim, Jong-Min Choi, Sung-Yun Jung, Jong-Hoon Won, Moon-Jung Back, Zhicheng Fu, Ji-Min Jang, Hae-Chan Ha, and Dae-Kyong %J PloS one Kim. 2013. 'Identification of heat shock protein 60 as a regulator of neutral sphingomyelinase 2 and its role in dopamine uptake', 8: e67216.
- Arca-Cabradilla, Rowena, Rosalina Q. de Sagun, Maria Antonia Aurora M. Valencia, and Michelle G. Sy. 2020. 'Neurological Soft Signs in Patients With Attention Deficit Hyperactivity Disorder Aged 6 to 18 Years Old at a University Hospital: A Cross-Sectional Study', *Journal of Medicine University of Santo Tomas*.
- Ariga, T., W. D. Jarvis, and R. K. Yu. 1998. 'Role of sphingolipid-mediated cell death in neurodegenerative diseases', *J Lipid Res*, 39: 1-16.
- Association, American Psychiatric. 2013. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)* (American Psychiatric Pub).
- Austerman, J. 2015. 'ADHD and behavioral disorders: Assessment, management, and an update from DSM-5', *Cleve Clin J Med*, 82: S2-7.
- Banaschewski, T., K. Becker, M. Döpfner, M. Holtmann, M. Rösler, and M. Romanos. 2017. 'Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder', *Dtsch Arztebl Int*, 114: 149-59.
- Banerjee, T. D., F. Middleton, and S. V. Faraone. 2007. 'Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder', *Acta Paediatr*, 96: 1269-74.
- Barbas, Helen, and Miguel Ángel García-Cabezas. 2016. 'How the prefrontal executive got its stripes', *Current Opinion in Neurobiology*, 40: 125-34.
- Barkley, Russell A. 1997. *ADHD and the nature of self-control* (Guilford press).
- Barrier, L., G. Page, S. Barc, A. Piriou, and J. Portoukalian. 2003. 'Sulfatide and GM1 ganglioside modulate the high-affinity dopamine uptake in rat striatal synaptosomes: evidence for the involvement of their ionic charges', *Neurochem Int*, 42: 305-13.
- Biederman, Joseph, Eric Mick, and Stephen V %J American journal of psychiatry Faraone. 2000. 'Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type', 157: 816-18.
- Bombin, Igor, Celso Arango, and Robert W %J Schizophrenia bulletin Buchanan. 2005. 'Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later', 31: 962-77.
- Bonke, E. M., M. V. Bonfert, S. M. Hillmann, J. Seitz-Holland, M. Gaubert, T. L. T. Wiegand, A. De Luca, K. I. K. Cho, S. B. Sandmo, E. Yhang, Y. Tripodis, C. Seer, D. Kaufmann, E. Kaufmann, M. Muehlmann, J. Gooijers, A. P. Lin, A. Leemans, S. P. Swinnen, R. Bahr, M. E. Shenton, O. Pasternak, U. Tacke, F. Heinen, and I. K. Koerte. 2022. 'Neurological soft signs in adolescents are associated with brain structure', *Cereb Cortex*.
- Brunkhorst-Kanaan, N., S. Trautmann, Y. Schreiber, D. Thomas, S. Kittel-Schneider, R. Gurke, G. Geisslinger, A. Reif, and I. Tegeder. 2021a. 'Sphingolipid and Endocannabinoid Profiles in Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder', *Biomedicines*, 9.
- Brunkhorst-Kanaan, Nathalie, Sandra Trautmann, Yannick Schreiber, Dominique Thomas, Sarah Kittel-Schneider, Robert Gurke, Gerd Geisslinger, Andreas Reif, and Irmgard Tegeder. 2021b.

- 'Sphingolipid and Endocannabinoid Profiles in Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder', 9: 1173.
- Brunkhorst-Kanaan, Nathalie, Sandra Trautmann, Yannick Schreiber, Dominique Thomas, Sarah Kittel-Schneider, Robert Gurke, Gerd Geisslinger, Andreas Reif, and Irmgard %J Biomedicines Tegeuder. 2021c. 'Sphingolipid and endocannabinoid profiles in adult attention deficit hyperactivity disorder', 9: 1173.
- Brunkhorst, Robert, Rajkumar Vutukuri, and Waltraud %J Frontiers in cellular neuroscience Pfeilschifter. 2014. 'Fingolimod for the treatment of neurological diseases—state of play and future perspectives', 8: 283.
- Buccinnà, Barbara, Marco Piccinini, Alessandro Prinetti, Federica Scandroglio, Simona Prioni, Manuela Valsecchi, Barbara Votta, Silvia Grifoni, Elisa Lupino, and Cristina %J Journal of neurochemistry Ramondetti. 2009. 'Alterations of myelin-specific proteins and sphingolipids characterize the brains of acid sphingomyelinase-deficient mice, an animal model of Niemann–Pick disease type A', 109: 105-15.
- Byeon, J., T. Y. Choi, G. H. Won, J. Lee, and J. W. Kim. 2020. 'A novel quantitative electroencephalography subtype with high alpha power in ADHD: ADHD or misdiagnosed ADHD?', *PLoS One*, 15: e0242566.
- Cabral, Maria Demma I, Stephanie Liu, and Neelkamal %J Translational Pediatrics Soares. 2020. 'Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnostic criteria, epidemiology, risk factors and evaluation in youth', 9: S104.
- Cantwell, Dennis P %J Journal of the American Academy of Child, and Adolescent Psychiatry. 1996. 'Attention deficit disorder: a review of the past 10 years', 35: 978-87.
- Castellanos, F Xavier, Patti P Lee, Wendy Sharp, Neal O Jeffries, Deanna K Greenstein, Liv S Clasen, Jonathan D Blumenthal, Regina S James, Christen L Ebens, and James M %J Jama Walter. 2002. 'Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder', 288: 1740-48.
- Childress, A. C., and S. A. Berry. 2012. 'Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder in adolescents', *Drugs*, 72: 309-25.
- Cho, Soo Churl, Hyo Won Kim, Bung Nyun Kim, Jae-Won Kim, Min-Sup Shin, Seockhoon Chung, Dae Yeon Cho, Sun Jae Jung, Hee Jeong Yoo, In-Sik Chung, Un Sun Chung, and Jung-Woo Son. 2010. 'Gender-Specific Association of the Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder', *Psychiatry Investigation*.
- Chrobak, Adrian Andrzej, Grzegorz Przemysław Siwek, Katarzyna Siuda-Krzywicka, Aleksandra Arciszewska, Anna Starowicz-Filip, Marcin Siwek, and Dominika Dudek. 2016. 'Neurological and cerebellar soft signs do not discriminate schizophrenia from bipolar disorder patients', *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 64: 96-101.
- Copeland, BJ, V Vogelsberg, NH Neff, M %J Journal of Pharmacology Hadjiconstantinou, and Experimental Therapeutics. 1996. 'Protein kinase C activators decrease dopamine uptake into striatal synaptosomes', 277: 1527-32.
- Cortese, S., D. Imperati, J. Zhou, E. Proal, R. G. Klein, S. Mannuzza, M. A. Ramos-Olazagasti, M. P. Milham, C. Kelly, and F. X. Castellanos. 2013. 'White matter alterations at 33-year follow-up in adults with childhood attention-deficit/hyperactivity disorder', *Biol Psychiatry*, 74: 591-8.
- Cortese, S., C. Kelly, C. Chabernaud, E. Proal, A. Di Martino, M. P. Milham, and F. X. Castellanos. 2012. 'Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies', *Am J Psychiatry*, 169: 1038-55.
- Crasta, J. E., M. B. Nebel, A. Svingos, R. N. Tucker, H. W. Chen, T. Busch, B. S. Caffo, J. Stephens, and S. J. Suskauer. 2023. 'Rethinking recovery in adolescent concussions: Network-level functional connectivity alterations associated with motor deficits', *Hum Brain Mapp*, 44: 3271-82.
- Crasta, Jewel E., Jamie Sibel, Beth S. Slomine, E. Mark Mahone, Stewart H. Mostofsky, and Stacy J. Suskauer. 2019. 'Subtle Motor Signs in Children With Chronic Traumatic Brain Injury', *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 98.

- Cui, Yihui, Jing Jin, Xuliang Zhang, Hao Xu, Liguang Yang, Dan Du, Qingwen Zeng, Joe Z Tsien, Huiting Yu, and Xiaohua %J PLoS one Cao. 2011. 'Forebrain NR2B overexpression facilitating the prefrontal cortex long-term potentiation and enhancing working memory function in mice', 6: e20312.
- Çuhadaroğlu Çetin, F, A Coşkun, and EJBHYBA %J Baskı. Hekimler Yayın Birliği: Ankara İşeri. 2008. 'Çocuk ve ergen psikiyatrisi temel kitabı. 1': 293-312.
- D'Agati, E., M. Pitzianti, P. Curatolo, and A. Pasini. 2018. 'Scientific Evidence for the Evaluation of Neurological Soft Signs as Atypical Neurodevelopment Markers in Childhood Neuropsychiatric Disorders', *J Psychiatr Pract*, 24: 230-38.
- D'AGATI, ELISA, MARIABERNARDA PITZIANI, PAOLO CURATOLO, and AUGUSTO PASINI. 2018a. 'Scientific Evidence for the Evaluation of Neurological Soft Signs as Atypical Neurodevelopment Markers in Childhood Neuropsychiatric Disorders', *Journal of Psychiatric Practice*®, 24: 230-38.
- . 2018b. 'Scientific Evidence for the Evaluation of Neurological Soft Signs as Atypical Neurodevelopment Markers in Childhood Neuropsychiatric Disorders', 24: 230-38.
- Darwish, Amira M. G., Tarek A. Elgohary, and Nahla Nosair. 2018. 'Serum Interleukin-6 Level in Children With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)', *Journal of Child Neurology*.
- Demir, Seçil Akyıldız, Zehra Kevser Timur, Nurselin Ateş, Luis Alarcón Martínez, and Volkan %J Journal of Neuroinflammation Seyrantepe. 2020. 'GM2 ganglioside accumulation causes neuroinflammation and behavioral alterations in a mouse model of early onset Tay-Sachs disease', 17: 1-18.
- Demirkan, Ayşe, Aaron Isaacs, Peter Ugocsai, Gerhard Liebisch, Maksim Struchalin, Igor Rudan, James F. Wilson, Peter P. Pramstaller, Ulf Gyllensten, Harry Campbell, Gerd Schmitz, Ben A. Oostra, and Cornelia M. van Duijn. 2013. 'Plasma phosphatidylcholine and sphingomyelin concentrations are associated with depression and anxiety symptoms in a Dutch family-based lipidomics study', *Journal of Psychiatric Research*, 47: 357-62.
- Detrick, J. A., C. Zink, K. S. Rosch, P. S. Horn, D. A. Huddleston, D. Crocetti, S. W. Wu, E. V. Pedapati, E. M. Wassermann, S. H. Mostofsky, and D. L. Gilbert. 2021. 'Motor cortex modulation and reward in children with attention-deficit/hyperactivity disorder', *Brain Commun*, 3: fcab093.
- Drechsler, R., S. Brem, D. Brandeis, E. Grünblatt, G. Berger, and S. Walitza. 2020. 'ADHD: Current Concepts and Treatments in Children and Adolescents', *Neuropediatrics*, 51: 315-35.
- Ellison-Wright, Ian, Zoë Ellison-Wright, and Ed %J BMC psychiatry Bullmore. 2008. 'Structural brain change in attention deficit hyperactivity disorder identified by meta-analysis', 8: 1-8.
- Engel, Stephanie M, Gro D Villanger, Rachel C Nethery, Cathrine Thomsen, Amrit K Sakhi, Samantha SM Drover, Jane A Hoppin, Pal Zeiner, Gun Peggy Knudsen, and Ted %J Environmental health perspectives Reichborn-Kjennerud. 2018. 'Prenatal phthalates, maternal thyroid function, and risk of attention-deficit hyperactivity disorder in the Norwegian mother and child cohort', 126: 057004.
- Ercan, ES, S Amado, O Somer, and S %J Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi Çıkoğlu. 2001. 'Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve yıkıcı davranım bozuklukları için bir test bataryası geliştirme çabası', 8: 132-44.
- Ercan, Eyüp Sabri, Rasiha Kandulu, Erman Uslu, Ulku Akyol Ardic, Kemal Utku Yazici, Burge Kabukcu Basay, Cahide Aydın, Luis Augusto %J Child Rohde, adolescent psychiatry, and mental health. 2013. 'Prevalence and diagnostic stability of ADHD and ODD in Turkish children: a 4-year longitudinal study', 7: 30.
- Faltraco, F., D. Palm, A. Uzoni, L. Borchert, F. Simon, O. Tucha, and J. Thome. 2021. 'Dopamine adjusts the circadian gene expression of Per2 and Per3 in human dermal fibroblasts from ADHD patients', *J Neural Transm (Vienna)*, 128: 1135-45.
- Faraone, S. V., P. Asherson, T. Banaschewski, J. Biederman, J. K. Buitelaar, J. A. Ramos-Quiroga, L. A. Rohde, E. J. Sonuga-Barke, R. Tannock, and B. Franke. 2015. 'Attention-deficit/hyperactivity disorder', *Nat Rev Dis Primers*, 1: 15020.

- Fayyad, John, Ron De Graaf, Ronald Kessler, Jordi Alonso, Matthias Angermeyer, Koen Demyttenaere, Giovanni De Girolamo, Josep Maria Haro, Elie G Karam, and Carmen %J The British Journal of Psychiatry Lara. 2007. 'Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder', 190: 402-09.
- Ferrin, M., and A. Vance. 2012. 'Examination of neurological subtle signs in ADHD as a clinical tool for the diagnosis and their relationship to spatial working memory', *J Child Psychol Psychiatry*, 53: 390-400.
- Figuroa, Roberto %J Journal of Developmental, and Behavioral Pediatrics. 2010. 'Use of antidepressants during pregnancy and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in the offspring', 31: 641-48.
- Franke, Barbara, Giorgia Michelini, Philip Asherson, Tobias Banaschewski, Andrea Bilbow, Jan K. Buitelaar, Bru Cormand, Stephen V. Faraone, Ylva Ginsberg, Jan Haavik, Jonna Kuntsi, Henrik Larsson, Klaus-Peter Lesch, Josep Antoni Ramos-Quiroga, János Réthelyi, Marta Ribasés, and Andreas Reif. 2018. 'Live Fast, Die Young? A Review on the Developmental Trajectories of ADHD Across the Lifespan', *European Neuropsychopharmacology*.
- Gallo, E. F., and J. Posner. 2016. 'Moving towards causality in attention-deficit hyperactivity disorder: overview of neural and genetic mechanisms', *Lancet Psychiatry*, 3: 555-67.
- Gault, C. R., L. M. Obeid, and Y. A. Hannun. 2010. 'An overview of sphingolipid metabolism: from synthesis to breakdown', *Adv Exp Med Biol*, 688: 1-23.
- George, Darren, and Paul Mallery. 2010. *SPSS for Windows step by step : a simple guide and reference, 17.0 update* (Boston : Allyn & Bacon).
- Ghamry, Reem El, Mona El-Sheikh, Marwa A. Meguid, Safi Nagib, and Dina Aly El Gabry. 2021. 'Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Egyptian Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder', *Middle East Current Psychiatry*.
- Gilbert, Donald L., K. M. Isaacs, M. Augusta, L. K. MacNeil, and Stewart H. Mostofsky. 2011. 'Motor Cortex Inhibition: A Marker of ADHD Behavior and Motor Development in Children', *Neurology*.
- Gökler, Bahar, Fatih Ünal, Berna Pehlivantürk, Ebru Çengel Kültür, Devrim Akdemir, and Yasemen Taner. 'OKUL ÇAĞI ÇOCUKLARI İÇİN DUYGULANIM BOZUKLUKLARI VE ŞİZOFRENİ GÖRÜŞME ÇİZELGESİ-ŞİMDİ VE YAŞAM BOYU ŞEKLİ-TÜRKÇE UYARLAMASININ GEÇERLİK VE GÜVENİRLİĞİ'.
- Grimm, O., T. M. Kranz, and A. Reif. 2020. 'Genetics of ADHD: What Should the Clinician Know?', *Curr Psychiatry Rep*, 22: 18.
- Han, Xianlin, Steve Rozen, Stephen H Boyle, Caroline Hellegers, Hua Cheng, James R Burke, Kathleen A Welsh-Bohmer, P Murali Doraiswamy, and Rima %J PloS one Kaddurah-Daouk. 2011. 'Metabolomics in early Alzheimer's disease: identification of altered plasma sphingolipidome using shotgun lipidomics', 6: e21643.
- Haughey, Norman J., Veera V. R. Bandaru, Mihyun Bae, and Mark P. Mattson. 2010. 'Roles for dysfunctional sphingolipid metabolism in Alzheimer's disease neuropathogenesis', *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1801: 878-86.
- Henriquez-Henriquez, M., M. T. Acosta, A. F. Martinez, J. I. Vélez, F. Lopera, D. Pineda, J. D. Palacio, T. Quiroga, T. S. Worgall, R. J. Deckelbaum, C. Mastronardi, B. S. G. Molina, M. Arcos-Burgos, and M. Muenke. 2020. 'Mutations in sphingolipid metabolism genes are associated with ADHD', *Transl Psychiatry*, 10: 231.
- Henríquez-Henríquez, M. P., S. Solari, T. Quiroga, B. I. Kim, R. J. Deckelbaum, and T. S. Worgall. 2015a. 'Low serum sphingolipids in children with attention deficit-hyperactivity disorder', *Front Neurosci*, 9: 300.
- Henriquez-Henriquez, Marcela, Maria T Acosta, Ariel F Martinez, Jorge I Vélez, Francisco Lopera, David Pineda, Juan D Palacio, Teresa Quiroga, Tilla S Worgall, and Richard J %J Translational psychiatry Deckelbaum. 2020. 'Mutations in sphingolipid metabolism genes are associated with ADHD', 10: 231.

- Henríquez-Henríquez, Marcela, Sandra Solari, Teresa Quiroga, Benjamin I. Kim, Richard J. Deckelbaum, and Tilla S. Worgall. 2015b. 'Low Serum Sphingolipids in Children With Attention Deficit-Hyperactivity Disorder', *Front Neurosci*.
- Hess, J. L., N. V. Radonjić, J. Patak, S. J. Glatt, and S. V. Faraone. 2021. 'Autophagy, apoptosis, and neurodevelopmental genes might underlie selective brain region vulnerability in attention-deficit/hyperactivity disorder', *Mol Psychiatry*, 26: 6643-54.
- Hilger, K., J. Sassenhagen, J. Kühnhausen, M. Reuter, U. Schwarz, C. Gawrilow, and C. J. Fiebach. 2020. 'Neurophysiological markers of ADHD symptoms in typically-developing children', *Sci Rep*, 10: 22460.
- Hirjak, Dusan, Philipp A Thomann, Robert C Wolf, Katharina M Kubera, Caspar Goch, Jan Hering, and Klaus H Maier-Hein. 2017. 'White matter microstructure variations contribute to neurological soft signs in healthy adults', *Human Brain Mapping*, 38: 3552-65.
- Ishii, Tetsuro, Eiji Warabi, and Giovanni E. Mann. 2019. 'Circadian Control of BDNF-mediated Nrf2 Activation in Astrocytes Protects Dopaminergic Neurons From Ferroptosis', *Free Radical Biology and Medicine*.
- Jain, R., S. Jain, and C. B. Montano. 2017. 'Addressing Diagnosis and Treatment Gaps in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder', *Prim Care Companion CNS Disord*, 19.
- Jenabi, Ensiyeh, Saied Bashirian, Salman Khazaei, and Zohreh %J Korean journal of pediatrics Basiri. 2019. 'The maternal prepregnancy body mass index and the risk of attention deficit hyperactivity disorder among children and adolescents: a systematic review and meta-analysis', 62: 374.
- Karlsson, K. A. 1970. 'Sphingolipid long chain bases', *Lipids*, 5: 878-91.
- Kaufman, Joan, Boris Birmaher, David Brent, UMA Rao, Cynthia Flynn, Paula Moreci, Douglas Williamson, Neal %J Journal of the American Academy of Child Ryan, and Adolescent Psychiatry. 1997. 'Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data', 36: 980-88.
- Kian, N., N. Samieefar, and N. Rezaei. 2022. 'Prenatal risk factors and genetic causes of ADHD in children', *World J Pediatr*, 18: 308-19.
- Krienen, Fenna M., and Randy L. Buckner. 2009. 'Segregated Fronto-Cerebellar Circuits Revealed by Intrinsic Functional Connectivity', *Cerebral Cortex*, 19: 2485-97.
- Krull, Kevin R %J UpToDate, Waltham MA. Accessed April. 2019. 'Attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Clinical features and diagnosis', 29.
- Lange, M., W. Norton, M. Coolen, M. Chaminade, S. Merker, F. Proft, A. Schmitt, P. Vernier, K. P. Lesch, and L. Bally-Cuif. 2012. 'The ADHD-susceptibility gene *lphn3.1* modulates dopaminergic neuron formation and locomotor activity during zebrafish development', *Mol Psychiatry*, 17: 946-54.
- Lasky-Su, J., B. M. Neale, B. Franke, R. J. Anney, K. Zhou, J. B. Maller, A. A. Vasquez, W. Chen, P. Asherson, J. Buitelaar, T. Banaschewski, R. Ebstein, M. Gill, A. Miranda, F. Mulas, R. D. Oades, H. Roeyers, A. Rothenberger, J. Sergeant, E. Sonuga-Barke, H. C. Steinhausen, E. Taylor, M. Daly, N. Laird, C. Lange, and S. V. Faraone. 2008. 'Genome-wide association scan of quantitative traits for attention deficit hyperactivity disorder identifies novel associations and confirms candidate gene associations', *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 147b: 1345-54.
- Laufer, Maurice W, Eric Denhoff, and Gerald %J Psychosomatic medicine Solomons. 1957. 'Hyperkinetic impulse disorder in children's behavior problems', 19: 38-49.
- Lay, İNciLay, Dilara Bal Topcu, and Yesim ÖZtas. 2018. 'Seramidler ve Hastalıklarla İlişkisi', *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 16: 177-87.
- Lee, J. Y., H. K. Jin, and J. S. Bae. 2020. 'Sphingolipids in neuroinflammation: a potential target for diagnosis and therapy', *BMB Rep*, 53: 28-34.
- Leffa, Douglas Teixeira, Bruna Bellaver, Carla de Oliveira, Isabel Cristina de Macedo, Joice Soares de Freitas, Eugenio H. Grevet, Wolnei Caumo, Luis Augusto Rohde, André Quincozes-Santos, and Iraci Lucena da Silva Torres. 2017. 'Increased Oxidative Parameters and Decreased Cytokine

- Levels in an Animal Model of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder', *Neurochemical Research*.
- Lerer, Robert J, and M Pamela %J Pediatrics Lerer. 1976. 'The effects of methylphenidate on the soft neurological signs of hyperactive children', 57: 521-25.
- Lintas, Carla, Ilaria Cassano, Alessia Azzarà, Maria Grazia Stigliano, Chiara Gregorj, Roberto Sacco, Andrea Stoccoro, Fabio Coppedè, and Fiorella Gurrieri. 2023. 'Maternal Epigenetic Dysregulation as a Possible Risk Factor for Neurodevelopmental Disorders', *Genes (Basel)*.
- Magnus, W., S. Nazir, A. C. Anilkumar, and K. Shaban. 2022. 'Attention Deficit Hyperactivity Disorder.' in, *StatPearls* (StatPearls Publishing
- Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
- Marian, Oana C., Jonathan D. Teo, Jun Yup Lee, Huitong Song, John B. Kwok, Ramon Landin-Romero, Glenda Halliday, and Anthony S. Don. 2023. 'Disrupted Myelin Lipid Metabolism Differentiates Frontotemporal Dementia Caused by GRN and C9orf72 Gene Mutations', *Acta Neuropathologica Communications*.
- Marín, Tamara, Andrés E. Dulcey, Fabián Campos, Catalina de la Fuente, Mariana Acuña, Mariana Acuña, Juan Castro, Claudio Pinto, María José Yañez, Cristian Cortez, David W. McGrath, Pablo J. Sáez, Kirill Gorshkov, Wei Zheng, Noel Southall, Maria Carmo-Fonseca, Juan María Marugán, Alejandra R. Alvarez, and Silvana Zanlungo. 2022. 'C-Abl Activation Linked to Autophagy-Lysosomal Dysfunction Contributes to Neurological Impairment in Niemann-Pick Type a Disease', *Frontiers in Cell and Developmental Biology*.
- Martin, A., F.R. Volkmar, and M.H. Bloch. 2017. *Lewis's Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook* (Wolters Kluwer Health).
- Martinez-Badía, J., and J. Martinez-Raga. 2015. 'Who says this is a modern disorder? The early history of attention deficit hyperactivity disorder', *World J Psychiatry*, 5: 379-86.
- McLaughlin, Katie A, Margaret A Sheridan, Warren Winter, Nathan A Fox, Charles H Zeanah, and Charles A %J Biological psychiatry Nelson. 2014. 'Widespread reductions in cortical thickness following severe early-life deprivation: a neurodevelopmental pathway to attention-deficit/hyperactivity disorder', 76: 629-38.
- Mencarelli, C., and P. Martinez-Martinez. 2013. 'Ceramide function in the brain: when a slight tilt is enough', *Cell Mol Life Sci*, 70: 181-203.
- Mielke, Michelle M, Walter Maetzler, Norman J Haughey, Veera VR Bandaru, Rodolfo Savica, Christian Deuschle, Thomas Gasser, Ann-Kathrin Hauser, Susanne Gräber-Sultan, and Erwin %J PloS one Schleicher. 2013. 'Plasma ceramide and glucosylceramide metabolism is altered in sporadic Parkinson's disease and associated with cognitive impairment: a pilot study', 8: e73094.
- Miśkiewicz-Migoń, Izabella, Justyna Miśkiewicz-Bujna, Monika Mielcarek-Siedziuk, Jowita Frączkiewicz, Ewa Górczyńska, and Krzysztof Kałwak. 2021. 'First Hematopoietic Stem Cell Transplantation in a Child With Late Infantile Krabbe Disease in Poland', *Pediatrics Polska*.
- Monastra, Vincent J, Joel F Lubar, Michael Linden, Peter VanDeusen, George Green, William Wing, Arthur Phillips, and T Nick %J Neuropsychology Fenger. 1999. 'Assessing attention deficit hyperactivity disorder via quantitative electroencephalography: an initial validation study', 13: 424.
- Mühle, Christiane, Claudia Johanna Wagner, Katharina Färber, Tanja Richter-Schmidinger, Erich Gulbins, Bernd Lenz, and Johannes Kornhuber. 2019. 'Secretory Acid Sphingomyelinase in the Serum of Medicated Patients Predicts the Prospective Course of Depression', 8: 846.
- Nakajima, K., Y. Tohyama, S. Kohsaka, and T. Kurihara. 2002. 'Ceramide activates microglia to enhance the production/secretion of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) without induction of deleterious factors in vitro', *J Neurochem*, 80: 697-705.
- Norton, W. T., and L. A. Autilio. 1966. 'The lipid composition of purified bovine brain myelin', *J Neurochem*, 13: 213-22.

- Norton, William T, and Wendy %J Myelin Cammer. 1984. 'Isolation and characterization of myelin': 147-95.
- Notaras, Michael, and Maarten van den Buuse. 2018. 'Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): Novel Insights Into Regulation and Genetic Variation', *The Neuroscientist*.
- Oades, Robert D, Jessica Lasky-Su, Hanna Christiansen, Stephen V Faraone, Edmund JS Sonuga-Barke, Tobias Banaschewski, Wai Chen, Richard JL Anney, Jan K Buitelaar, Richard P %J Behavioral Ebstein, and Brain Functions. 2008. 'The influence of serotonin-and other genes on impulsive behavioral aggression and cognitive impulsivity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Findings from a family-based association test (FBAT) analysis', 4: 1-14.
- Oades, Robert D, Adolfo G Sadile, Terje Sagvolden, Davide Viggiano, Alessandro Zuddas, Paola Devoto, Heidi Aase, Espen B Johansen, Lucia A Ruocco, and Vivienne A %J Developmental Science Russell. 2005. 'The control of responsiveness in ADHD by catecholamines: evidence for dopaminergic, noradrenergic and interactive roles', 8: 122-31.
- Olijslagers, JE, TR Werkman, AC McCreary, CG Kruse, and WJ %J Current Neuropharmacology Wadman. 2006. 'Modulation of midbrain dopamine neurotransmission by serotonin, a versatile interaction between neurotransmitters and significance for antipsychotic drug action', 4: 59-68.
- Olsen, A. S. B., and N. J. Færgeman. 2017. 'Sphingolipids: membrane microdomains in brain development, function and neurological diseases', *Open Biol*, 7.
- Organization, World Health. 1993. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research* (World Health Organization).
- Özaslan, A., E. Güney, Ö Gülbahar, D. Büyüktaşkın Tunçtürk, B. Arslan, and G. M. Güveli Bozkurt. 2022. 'Serum Heat Shock Protein 70 Level in Children with Attention Deficiency Hyperactivity Disorder', *Noro Psikiyatrs Ars*, 59: 63-67.
- Pasini, A., and E. D'Agati. 2009. 'Pathophysiology of NSS in ADHD', *World J Biol Psychiatry*, 10: 495-502.
- Piccinini, M., F. Scandroglio, S. Prioni, B. Buccinnà, N. Loberto, M. Aureli, V. Chigorno, E. Lupino, G. DeMarco, A. Lomartire, M. T. Rinaudo, S. Sonnino, and A. Prinetti. 2010. 'Deregulated sphingolipid metabolism and membrane organization in neurodegenerative disorders', *Mol Neurobiol*, 41: 314-40.
- Pitcher, Thelma M, Jan P Piek, David A %J Developmental medicine Hay, and child neurology. 2003. 'Fine and gross motor ability in males with ADHD', 45: 525-35.
- Plichta, M. M., and A. Scheres. 2014. 'Ventral-striatal responsiveness during reward anticipation in ADHD and its relation to trait impulsivity in the healthy population: a meta-analytic review of the fMRI literature', *Neurosci Biobehav Rev*, 38: 125-34.
- Pliszka, Steven R %J Biological psychiatry. 2005. 'The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder', 57: 1385-90.
- Polanczyk, G., M. S. de Lima, B. L. Horta, J. Biederman, and L. A. Rohde. 2007. 'The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis', *Am J Psychiatry*, 164: 942-8.
- Popa, Livia Livint, Hanna Dragos, Cristina Pantelemon, Olivia Verisezan Rosu, and Stefan Strilciuc. 2020. 'The Role of Quantitative EEG in the Diagnosis of Neuropsychiatric Disorders', *Journal of Medicine and Life*.
- Prince, Jefferson %J Journal of clinical psychopharmacology. 2008. 'Catecholamine dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder: an update', 28: S39-S45.
- Ramamoorthy, Sammanda, and Randy D %J Science Blakely. 1999. 'Phosphorylation and sequestration of serotonin transporters differentially modulated by psychostimulants', 285: 763-66.
- Riboni, Laura, Guido Tettamanti, and Paola %J Cerebellum Viani. 2002. 'Ceramide in primary astrocytes from cerebellum: metabolism and role in cell proliferation', 1.

- Riddle, Evan L., Kristi S. Rau, Matthew K. Topham, Glen R. Hanson, and Annette E. Fleckenstein. 2003. 'Ceramide-induced alterations in dopamine transporter function', *European Journal of Pharmacology*, 458: 31-36.
- Riddle, Evan Lawrence. 2003. *Psychostimulants and the regulation and trafficking of monoamine transporters* (The University of Utah).
- Riglin, Lucy, Stephan Collishaw, Ajay Kumar Thapar, Søren Dalsgaard, Kate Langley, George Davey Smith, Evie Stergiakouli, Barbara Maughan, Michael John Owen, and Anita Thapar. 2016. 'Association of Genetic Risk Variants With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Trajectories in the General Population', *Jama Psychiatry*.
- Rommelse, Nanda, Marieke E. Altink, Ellen A. Fliers, Neilson Martin, Cathelijne J. M. Buschgens, Catharina A. Hartman, Jan K. Buitelaar, Stephen V. Faraone, Joseph A. Sergeant, and Jaap Oosterlaan. 2009. 'Comorbid Problems in ADHD: Degree of Association, Shared Endophenotypes, and Formation of Distinct Subtypes. Implications for a Future DSM', *Journal of Abnormal Child Psychology*.
- Schmahmann, Jeremy D %J The Journal of neuropsychiatry, and clinical neurosciences. 2004. 'Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome', 16: 367-78.
- Schumacher, Fabian, Michael J Edwards, Christiane Mühle, Alexander Carpinteiro, Greg C Wilson, Barbara Wilker, Matthias Soddemann, Simone Keitsch, Norbert Scherbaum, and Bernhard W %J Journal of Biological Chemistry Müller. 2022. 'Ceramide levels in blood plasma correlate with major depressive disorder severity and its neutralization abrogates depressive behavior in mice', 298.
- Sciberras, Emma, Melissa Mulraney, Desiree Silva, and David Coghill. 2017. 'Prenatal Risk Factors and the Etiology of ADHD—Review of Existing Evidence', *Curr Psychiatry Rep*, 19: 1.
- Shaw, P., G. Sudre, A. Wharton, D. Weingart, W. Sharp, and J. Sarlls. 2015. 'White matter microstructure and the variable adult outcome of childhood attention deficit hyperactivity disorder', *Neuropsychopharmacology*, 40: 746-54.
- Shaw, Philip, Kristen L. Eckstrand, W. M. Sharp, J. Blumenthal, Jason P. Lerch, Dede Greenstein, Liv S. Clasen, Alan C. Evans, Jay N. Giedd, and Judith L. Rapoport. 2007. 'Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Is Characterized by a Delay in Cortical Maturation', *Proceedings of the National Academy of Sciences*.
- Shin, Daesung, M. Laura Feltri, and Lawrence Wrabetz. 2016. 'Altered Trafficking and Processing Of<i>GALC</i>Mutants Correlates With Globoid Cell Leukodystrophy Severity', *Journal of Neuroscience*.
- Sietsma, H, RJ Veldman, and JW %J The Journal of membrane biology Kok. 2001. 'The involvement of sphingolipids in multidrug resistance', 181: 153-62.
- Skácel, J., B. S. Slusher, and T. Tsukamoto. 2021. 'Small Molecule Inhibitors Targeting Biosynthesis of Ceramide, the Central Hub of the Sphingolipid Network', *J Med Chem*, 64: 279-97.
- Snyder, Steven M., and James Hall. 2006. 'A Meta-Analysis of Quantitative EEG Power Associated With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder', *Journal of Clinical Neurophysiology*.
- Solanto, Mary V %J Behavioural brain research. 1998. 'Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention-deficit hyperactivity disorder: a review and integration', 94: 127-52.
- Sonnino, S., and A. Prinetti. 2016. 'The role of sphingolipids in neuronal plasticity of the brain', *J Neurochem*, 137: 485-8.
- Spencer, Andrea E., Rachel Oblath, R. Christopher Sheldrick, Lauren C. Ng, Michael Silverstein, and Arvin Garg. 2021. 'Social Determinants of Health and ADHD Symptoms in Preschool-Age Children', *Journal of Attention Disorders*.
- Stahl, N., H. Jurevics, P. Morell, K. Suzuki, and B. Popko. 1994. 'Isolation, characterization, and expression of cDNA clones that encode rat UDP-galactose: ceramide galactosyltransferase', *J Neurosci Res*, 38: 234-42.

- Stevens, Beth, Nicola J Allen, Luis E Vazquez, Gareth R Howell, Karen S Christopherson, Navid Nouri, Kristina D Micheva, Adrienne K Mehalow, Andrew D Huberman, and Benjamin %J Cell Stafford. 2007. 'The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination', 131: 1164-78.
- Suades-González, Elisabet, Joan Forn, Raquel García-Esteban, Mónica López-Vicente, Mikel Esnaola, Mar Álvarez-Pedrerol, Jordi Julvez, Alejandro Cáceres, Xavier Basagaña, and Anna %J Frontiers in psychology López-Sala. 2017. 'A longitudinal study on attention development in primary school children with and without teacher-reported symptoms of ADHD', 8: 655.
- Surman, Craig BH, Joseph Biederman, Thomas Spencer, Carolyn A Miller, Katie M McDermott, Stephen V %J ADHD Attention Deficit Faraone, and Hyperactivity Disorders. 2013. 'Understanding deficient emotional self-regulation in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a controlled study', 5: 273-81.
- Svingos, Adrian M, Taralee Hamner, Kayla B Huntington, Hsuan Wei Chen, Kristie L Sweeney, Michael Ellis-Stockley, Martha B Denckla, Luke G Kalb, Beth S Slomine, and Stacy J %J Child neuropsychology Suskauer. 2022. 'Inter-rater Reliability of the Revised Physical and Neurological Examination of Subtle Signs (PANESS) scored using video review': 1-12.
- Taylor, Eric, Oliver Chadwick, Ellen Heptinstall, Marina %J Journal of the American Academy of Child Danckaerts, and Adolescent Psychiatry. 1996. 'Hyperactivity and conduct problems as risk factors for adolescent development', 35: 1213-26.
- Thapar, Anita, Miriam Cooper, Olga Eyre, Kate %J Journal of Child Psychology Langley, and Psychiatry. 2013. 'Practitioner review: what have we learnt about the causes of ADHD?', 54: 3-16.
- Thapar, Anita, Miriam Cooper, Rachel Jefferies, and Evangelia %J Archives of disease in childhood Stergiakouli. 2012. 'What causes attention deficit hyperactivity disorder?', 97: 260-65.
- Theule, Jennifer, Judith Wiener, Maria Rogers, and Imola Marton. 2010. 'Predicting Parenting Stress in Families of Children With ADHD: Parent and Contextual Factors', *J Child Fam Stud*.
- Thorell, Lisa B, Cecilia %J Infant Wåhlstedt, and Child Development. 2006. 'Executive functioning deficits in relation to symptoms of ADHD and/or ODD in preschool children', 15: 503-18.
- Tidhar, R., and A. H. Futerman. 2013. 'The complexity of sphingolipid biosynthesis in the endoplasmic reticulum', *Biochim Biophys Acta*, 1833: 2511-8.
- Tripp, Gail, Siu L Luk, Elizabeth A Schaughency, Rajiv %J Journal of the American Academy of Child Singh, and Adolescent Psychiatry. 1999. 'DSM-IV and ICD-10: a comparison of the correlates of ADHD and hyperkinetic disorder', 38: 156-64.
- Uslu, Runa, Emine Guel Kapci, and Didem %J Turkish Journal of Pediatrics Oztop. 2007. 'Neurological soft signs in comorbid learning and attention deficit hyperactivity disorders', 49: 263.
- Villani, M., M. Subathra, Y. B. Im, Y. Choi, P. Signorelli, M. Del Poeta, and C. Luberto. 2008. 'Sphingomyelin synthases regulate production of diacylglycerol at the Golgi', *Biochem J*, 414: 31-41.
- Wei, R., C. L. Ogden, V. L. Parsons, D. S. Freedman, and C. M. Hales. 2020. 'A method for calculating BMI z-scores and percentiles above the 95(th) percentile of the CDC growth charts', *Ann Hum Biol*, 47: 514-21.
- Wiggs, K. K., M. E. Rickert, A. C. Suján, P. D. Quinn, H. Larsson, P. Lichtenstein, A. S. Oberg, and B. M. D'Onofrio. 2020. 'Antiseizure medication use during pregnancy and risk of ASD and ADHD in children', *Neurology*, 95: e3232-e40.
- Wiggs, Kelsey, Alexis L Elmore, Joel T Nigg, and Molly A %J Journal of abnormal child psychology Nikolas. 2016. 'Pre-and perinatal risk for attention-deficit hyperactivity disorder: Does neuropsychological weakness explain the link?', 44: 1473-85.
- Willcutt, E. G. 2012. 'The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review', *Neurotherapeutics*, 9: 490-9.
- Woodward, Lianne J, David M Fergusson, L John %J Journal of the American Academy of Child Horwood, and Adolescent Psychiatry. 2000. 'Driving outcomes of young people with attentional difficulties in adolescence', 39: 627-34.

- Wu, Jing, Haifan Xiao, Hongjuan Sun, Li Zou, and Ling-Qiang Zhu. 2012. 'Role of Dopamine Receptors in ADHD: A Systematic Meta-Analysis', *Mol Neurobiol*.
- Yap, K. H., H. Abdul Manan, and S. Sharip. 2021. 'Heterogeneity in brain functional changes of cognitive processing in ADHD across age: A systematic review of task-based fMRI studies', *Behav Brain Res*, 397: 112888.
- Zhao, Qing, Zhi Li, Jia Huang, Chao Yan, Paola Dazzan, Christos Pantelis, Eric FC Cheung, Simon SY Lui, and Raymond CK Chan. 2014. 'Neurological soft signs are not “soft” in brain structure and functional networks: evidence from ALE meta-analysis', *Schizophrenia bulletin*, 40: 626-41.
- Zhuang, Xiaoxi, Ronald S. Oosting, Sara R. Jones, Raul R. Gainetdinov, Gary W. Miller, Marc G. Caron, and René Hen. 2001. 'Hyperactivity and Impaired Response Habituation in Hyperdopaminergic Mice', *Proceedings of the National Academy of Sciences*.



ÖZET

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUK VE ERGENLERDE SFİNGOMYELİN YIKIM ÜRÜNLERİNİN SİLİK NÖROLOJİK BELİRTİLERLE İLİŞKİSİ

Ahmet GÜLEÇ

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ / Konya, 2023

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu olan çocuklarda sfingomyelin yıkım ürünlerinin, nörolojik silik belirtiler arasındaki ilişkiyi sağlıklı gelişmiş olan akranlarıyla karşılaştırarak incelemeyi hedeflemektedir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada DEHB tanılı 41 hasta ile herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayan 39 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Nöropsikiyatrik özellikler PANESS ve Turgay ölçekleriyle değerlendirilmiştir. Sfingolipid yolağına ait sfingomyelin, seramid ve galaktozilseramidaz plazma düzeyleri ELİSA yöntemiyle belirlenmiştir.

Bulgular: DEHB'li çocuklarda, cinsiyet, yaş ve BKİ fark etmeksizin plazma seramid düzeyleri yüksekti. Aynı şekilde, sfingomyelin seviyeleri de kontrol grubuna göre yüksekti. Ancak galaktozilseramidaz seviyeleri arasında fark yoktu. DEHB'li çocuklarda sfingomyelin ve seramid düzeyleri ile PANESS'in F1 ve F3 alt ölçek skorları arasında pozitif bağlantı var gibi görünüyordu, ama semptom şiddeti ile ilişkili değildi. DEHB'li çocuklarda galaktozilseramidaz düzeyi ile nörolojik belirti ölçeği (PANESS) ve semptom şiddeti arasında bir ilişki yoktu.

Sonuç: Çalışma sonucunda, DEHB hastalarında sfingomyelin ve seramid düzeylerinin kontrol grubuna göre belirgin şekilde yüksek olduğunu gösterdi. Ayrıca, DEHB tanılı çocuklarda sfingomyelin ve seramid düzeyleri ile silik nörolojik belirtiler arasında bazı ilişkilerin olduğunu gösterdi. Bu bulgular, DEHB'nin patofizyolojisi ve silik nörolojik belirtiler arasındaki karmaşık ilişkilerin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olan önemli ipuçları sunmaktadır.

Anahtar kelimeler: DEHB, silik nörolojik belirtiler, sfingomyelin, seramid, GALC

SUMMARY

The Relationship Between Sphingomyelin Metabolites and Subtle Neurological Signs in Children and Adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)

Ahmet GÜLEÇ

Department of Child and Adolescent Psychiatry

SPECIALIZATION THESIS IN MEDICINE / Konya, 2023

Objective: The aim of this study is to investigate the relationship between sphingomyelin degradation products and subtle neurological signs in children with ADHD by comparing them with their healthy developed peers.

Materials and Methods: The study included 41 patients diagnosed with ADHD and 39 healthy control subjects without any psychiatric disorders. Neuropsychiatric characteristics were evaluated using PANESS and Turgay scales. Plasma levels of sphingomyelin, ceramide, and galactosylceramidase belonging to the sphingolipid pathway were determined using the ELISA method.

Results: Plasma ceramide levels were found to be elevated in children with ADHD, irrespective of gender, age, and BMI. Similarly, sphingomyelin levels were also higher in the ADHD group compared to the control group. However, there was no significant difference in galactosylceramidase levels between the two groups. Positive associations were observed between sphingomyelin and ceramide levels and PANESS F1 and F3 subscale scores in ADHD children, but these levels were not correlated with symptom severity. Furthermore, no relationship was found between galactosylceramidase levels and PANESS or symptom severity in children with ADHD.

Conclusion: The study results demonstrate significantly elevated levels of sphingomyelin and ceramide in ADHD patients compared to the control group. Additionally, the study highlights certain relationships between sphingomyelin and ceramide levels and subtle neurological signs in children with ADHD. These findings provide valuable insights that contribute to a better understanding of the complex interactions between the pathophysiology of ADHD and subtle neurological signs.

Keywords: ADHD, subtle neurological signs, sphingomyelin, ceramide, GALC

