



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK VE ERGEN RUH SAğLIğI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**DİKKAT EKSİKLİğİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUğU
OLAN ÇOCUKLARDA SERUM SELEKTİNLER VE
PLATELET ENDOTELYAL HÜCRE ADHEZYON
MOLEKÜLÜ-1 DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Havvanur ALP

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Semiha CöMERTOğLU ARSLAN

KAHRAMANMARAŞ-2024



**T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU
OLAN ÇOCUKLARDA SERUM SELEKTİNLER VE
PLATELET ENDOTELYAL HÜCRE ADHEZYON
MOLEKÜLÜ-1 DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

**Dr. Havvanur ALP
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Semiha CÖMERTOĞLU ARSLAN**

**Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi BAP Koordinatörlüğü tarafından
2022/7-12 D proje numarası ile desteklenmiştir.**

KAHRAMANMARAŞ-2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi, deneyim ve hoşgörüsünü, hem mesleki hem de manevi açıdan desteğini esirgemeyen, güleryüzüyle neşelendiren, asistanı olmaktan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve kendimi şanslı hissettiren Anabilim Dalı başkanımız saygıdeğer hocam Doç. Dr. Hatice ALTUN'a,

Asistanlıkta ve tez sürecinde her zaman yanımda ve yardımcı olan, anlayış ve emeğini hiçbir zaman esirgemeyen, birlikte çalışmaktan ve vakit geçirmekten keyif aldığım, zorlu tez sürecini eğlenceli ve katlanılabilir hale getiren, tez danışmanım, saygıdeğer hocam Dr. Öğr. Üyesi Semiha CÖMERTOĞLU ARSLAN'a

Asistanlığımda belki de ilk adımlarımı atarken tüm bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, değerli hocalarım Prof. Dr. Lut TAMAM'a ve Doç. Dr. Mehmet Emin DEMİRKOL'a

Birlikte çok güzel zaman geçirdiğim, servisleri ve hastane günlüklerini en zevkli anlara dönüştüren, rotasyon sürecimde birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm Çukurova Psikiyatri ailesi'ne

Çocuk Nöroloji rotasyonumda bilgi ve deneyimlerimden yararlandığım Prof. Dr. Cengiz DİLBER'e

Zorlu bir süreçte bana kollarını açan, beni kendi asistanlarından ayırmayan, destek, anlayış ve deneyimlerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Esra DEMİRCİ'ye, Doç. Dr. Sevgi ÖZMEN'e ve Dr. Öğr. Üyesi Melike Kevser GÜL'e

Asistanlıkta birlikte çalıştığım, yeni şeyler öğrendiğim, keyifli zamanlar geçirdiğim, yeri geldiğinde iş arkadaşı, dost, arkadaş, makyöz, stil danışmanı, komedyen, destek ekibi olabilen, çalışma ortamını renlendiren asistan arkadaşlarıma ve tüm Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Çocuk Psikiyatri ailesi'ne

Görevlendirme sürecimde desteklerini asla esirgemeyen, birlikte çalışma fırsatı bulduğum için kendimi şanslı hissettiren, her konuda anlayış ile yaklaşan, birlikte en eğlendiğim, asistanlığımın en güzel anlarını biriktirdiğim tüm Erciyes Üniversitesi Çocuk Psikiyatri ailesi'ne

Hayatımın belki de en zor döneminde bir anda hayatımı renklendiren Dr. Ayça EREN'e, Dr. Betül KADIOĞLU'na, Dr. Ayşenur BAĞRIAÇIK'a

Her zaman yanımda olan, Maraş'taki en güzel anılarımın mimarları Dr. Beyza ERBAĞCI'ya ve Dr. Hatice ATAMAN'a

Bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip, beni her zaman destekleyen, varlıklarıyla bana mutluluk ve güven veren Anneme, ablam Dr. Fatma Tuğba ÇETİN ve eşi Ahmet ÇETİN'e, kardeşim Araş. Gör. Ecz. Fevziye Gül DEMİRÖREN ve eşi Yunus DEMİRÖREN'e

'Teysee' demesiyle her şeyi unutturan, kalbimin en turuncu tarafı, Aşkuşum bir tanecik yeğenim GÜL LİNACIĞIM'A

İsimlerini yazamasam da 'Biz de varız' diyen, en içten duygularla 'İyi ki' dedirten, hayatıma renk katan herkese

Sonsuz Şükranlarımı ve Sevgilerimi Sunarım.

Dr. Havvanur ALP

**DIKKAT EKSİKLİĞİ VE HIPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU OLAN
ÇOCUKLARDA SERUM SELEKTİNLER VE PLATELET ENDOTELYAL
HÜCRE ADHEZYON MOLEKÜLÜ-1 DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Havvanur ALP

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

NİSAN 2024

ÖZET

Giriş ve Amaç: Çocukluk çağının en sık görülen psikiyatrik bozukluklarından biri olan Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), bireysel, ailesel ve toplumsal düzeyde bozukluklara neden olarak yaşam kalitesinde ve günlük işlevsellikte önemli sorunlara yol açmaktadır. Yapılan çalışmalara rağmen DEHB etiyopatogenezisi hala net olarak aydınlatılamamış olup tanı sürecinde kullanılabilecek nesnel bir biyobelirteç ve standart bir algoritma bulunmamaktadır. DEHB'nin gittikçe artan klinik heterojenitesi de göz önüne alınınca DEHB tanısı koymak klinisyenler için zor bir haline gelmektedir. İnflamasyonun; glial aktivasyon, nöronal hasar, oksidatif stres ve nörotrofik faktörler yoluyla kan beyin bariyerinde hasara neden olarak DEHB gibi nöropsikiyatrik hastalıkların gelişimine etki ettiği ileri sürülmektedir. Bu çalışmada serum Selektinler (E, L, P) ve PECAM-1 düzeylerinin DEHB'de sağlıklı kontrollere göre farklı olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız DSM-5 tanı kriterlerine göre DEHB tanısı alan, 6-12 yaş arası, kronik fiziksel hastalığı, mevcut enfeksiyöz hastalığı ve psikiyatrik komorbiditesi olmayan 60 çocuk (hasta grubu) ile yaş bakımından eşleştirilmiş herhangi bir ruhsal ve fiziksel hastalığı olmayan sağlıklı çocuklar (kontrol grubu) ile yürütülmüştür. DEHB tanısı ve komorbiditelerin ekartasyonu için çocuklara ve ailelerine Okul Çağı Çocukları için Duygulanım bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli

DSM-V-T uygulanmış ve ek olarak demografik verilerin değerlendirilmesi için araştırmacı tarafından hazırlanmış Sosyodemografik Veri Formu, DEHB tanısı ve şiddetini değerlendirmek için Conners DEHB Ebeveyn Değerlendirme Ölçeği ve DSM-5 Kökenli Yıkıcı Davranış Bozuklukları Belirti Tarama Ölçeği Formu doldurtulmuştur. Gönüllü hasta ve kontrol grubunda yer alan çocuklardan 8 ml kan örnekleri alınmış, santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır. Elde edilen serum örnekleri uygun eppendorf tüplerine alınmış ve analizler yapılana kadar -80°C’de dondurularak saklanmıştır. Yeterli örnek sayısına ulaşıldığında tüm serum örneklerinde Selektinler (E, L, P) ve PECAM-1 düzeyleri Elisa kitleri ile kit prosedürlerine uygun şekilde ölçülmüştür.

Bulgular: Çalışmamızda DEHB tanılı hastalarda serum L-selektin ve PECAM-1 değeri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olarak saptanmıştır. Gruplar arasında E-selektin ve P-selektin değerleri açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. L-selektin ve Conners Öğretmen puanları arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon görülmüş olup diğer ölçek puanları ile herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Çocukların yaşlarına göre farklılık olup olmadığı incelendiğinde Conners ve Atilla Turgay ölçek puanları, Selektinler (E, L, P) ve PECAM-1 değerleri ile çocukların yaşı arasında herhangi bir anlamlı korelasyona rastlanmamıştır. Cinsiyetler arasında da E-selektin, L-selektin, P-selektin ile PECAM-1 değerleri açısından anlamlı değişiklik izlenmemiştir.

Sonuç: Çalışmamızda elde edilen veriler L-selektin ve PECAM-1 düzeylerinin DEHB’de biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür. Ancak yazında bu konu ile ilgili çalışmalar yetersiz ve elde edilen bulgular tutarsız olup yeni çalışmalara ve güncel kanıtlara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızın konuyla ilgili daha sonraki araştırmalara yol gösterici olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler : Selektinler, PECAM-1, Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu, İnflamasyon

Sayfa adedi : 101

Danışman : Dr. Öğr. Üyesi Semiha CÖMERTOĞLU ARSLAN

**EVALUATION OF SERUM SELECTINS AND PLATELET ENDOTHELIAL CELL
ADHESION MOLECULE-1 LEVELS IN CHILDREN WITH ATTENTION
DEFICIT AND HYPERACTIVITY DISORDER**

(Specialization Thesis)

MD, Havvanur ALP

**KAHRAMANMARAS SUTCU IMAM UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE**

APRİL 2024

ABSTRACT

Introduction: Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), one of the most common childhood psychiatric disorders, causes disruption at the individual, family, and societal levels, leading to significant problems in quality of life and daily functioning. Despite numerous studies, the etiopathogenesis of ADHD remains unclear, and there is no objective biomarker or standard algorithm that can be used in the diagnostic process. Considering the increasing clinical heterogeneity of ADHD, the diagnosis of ADHD is becoming difficult for clinicians. Inflammation has been implicated in the pathogenesis of neuropsychiatric disorders such as ADHD by causing damage to the blood-brain barrier through glial activation, neuronal damage, oxidative stress, and neurotrophic factors. The aim of this study was to investigate whether serum selectins (E, L, P) and PECAM-1 levels are different in ADHD patients compared with healthy controls.

Material and Method: Our study was conducted with 60 children (patient group) aged 6-12 years, diagnosed with ADHD according to DSM-5 diagnostic criteria, without chronic physical illness, existing infectious disease and psychiatric comorbidity, and 60 age-matched healthy children without any mental and physical illness (control group). To diagnose ADHD and exclude comorbidities, the Affective Disorders and Schizophrenia Interview Schedule for School-Age Children, Present and Lifetime Version, was administered to the children and their families. In addition, the Sociodemographic Data Form prepared by the researcher to assess demographic data, the Conners ADHD Parent

Rating Scale, and the DSM-5 Disruptive Behavior Disorders Symptom Screening Scale Form to assess the diagnosis and severity of ADHD were completed. Eight milliliter blood samples were collected from the children in the volunteer patient and control groups, and their serum was separated by centrifugation. The serum samples obtained were collected in appropriate Eppendorf tubes and stored frozen at 80°C until analysis. When sufficient samples were obtained, selectins (E, L, P) and PECAM-1 levels were measured in all serum samples using ELISA kits according to the kit procedures.

Results: In our study, serum L-selectin and PECAM-1 levels were significantly higher in patients diagnosed with ADHD than in the control group. There was no significant difference in E-selectin and P-selectin levels between the groups. A significant positive correlation was observed between L-selectin and Conners Teacher scores, but no correlation was found with other scale scores. No significant correlation was found between the Conners and Atilla Turgay scale scores, selectins (E, L, P), and PECAM-1 levels, and the age of the children. There was no significant difference between genders in terms of E-selectin, L-selectin, P-selectin and PECAM-1 values.

Conclusion: The data obtained in our study suggest that L-selectin and PECAM-1 levels may be used as biomarkers in ADHD. However, studies on this topic in the literature are insufficient and the results are inconsistent. Therefore, new studies and updated evidence are needed. It is thought that our study may be a guide for further research on this subject.

Key Words : Selectins, PECAM-1, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Inflammation

Number of pages : 101

Advisor : Assist. Prof. Dr. Semiha CÖMERTOĞLU ARSLAN

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu	3
2.1.1. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanımı ve tarihçesi	3
2.1.2. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu epidemiyolojisi.....	5
2.1.3. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu etiyolojisi	5
2.1.4. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu klinik özellikleri ve tanı	6
2.1.4.1. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu DSM-V tanı ölçütleri (Amerikan Psikiyatri Birliği 2013).....	8
2.1.5. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunda komorbid hastalıklar	11
2.1.6. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tedavisi	12
2.2. Psikopatoloji ve İnflamasyon İlişkisi	13
2.2.1. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve inflamasyon ilişkisi	14
2.3. Selektinler.....	15
2.3.1. E-selektin.....	16
2.3.2. L-selektin.....	16
2.3.3. P-selektin	17
2.4. PECAM-1	17

2.5. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu ve Serum Adhezyon Molekülleri İlişkisi	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1. Araştırmanın Türü ve Etik Yönü.....	19
3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	19
3.3. Araştırmaya Dahil Edilme ve Araştırmadan Dışlanma Kriterleri	20
3.4. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi	21
3.5. Veri Toplama Araçları.....	22
3.5.1. Okul çağı çocukları için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi–şimdi ve yaşam boyu şekli-DSM-V (ÇDŞG-ŞYDSM-5-T; The schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version- KSADS-PL)	22
3.5.2. Sosyodemografik veri formu (SDVF).....	23
3.5.3. Conners ana-baba dereceleme ölçeği-yenilenmiş kısa form (CADÖ-48).....	23
3.5.4. Conners öğretmen dereceleme ölçeği-yenilenmiş kısa form (CÖDÖ-28)	23
3.5.5. Çocuk ve ergenlerde davranım bozuklukları için DSM-IV’e dayalı tarama ve değerlendirme ölçeği (Atilla Turgay).....	24
3.6. Verilerin İstatistiksel Analizi.....	24
4. BULGULAR.....	26
4.1. Sosyodemografik Özellikler.....	26
4.2. DEHB Alt Tür Dağılımı ve DEHB Ölçek Puanları	30
4.3. Biyokimyasal Parametreler Selektinler (E, L, P) ve PECAM-1 Düzeyleri.....	32
4.4. L-selektin ve PECAM-1 için ROC Analizi.....	32
4.5. Selektinler (E, L, P), PECAM-1 değerleri ve ölçek puanlarının korelasyon analizi	36
4.6. Ölçek puanları, Selektinler (E, L, P) ve PECAM-1 değerlerinin yaş ve cinsiyete göre karşılaştırılması	37

5. TARTIŞMA	39
5.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özelliklerinin Tartışılması	39
5.2. Hasta ve Kontrol Gruplarının DEHB Alt Tipleri ve Ölçek Puanlarının Tartışılması	40
5.3. Hasta ve Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Parametrelerinin Tartışılması	42
5.3. Hasta ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Parametreleri ve Ölçekler İle Klinik Özellikler Arasındaki Korelasyonları ve Yaş ve Cinsiyete göre Farklılıkların Tartışılması	50
5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları ve Güçlü Tarafları	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	56
7. KAYNAKLAR	58
8. ŞEKİLLER DİZİNİ	73
9. TABLOLAR DİZİNİ	74
10. EKLER DİZİNİ	75
11. EKLER	76
12. ÖZGEÇMİŞ	86

KISALTMALAR

DEHB	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DEHB-B	: DEHB Bileşik tip
DEHB-D	: DEHB Dikkat Eksikliği Baskın Tip
DEHB-H	: DEHB Hiperaktif-Dürtüsel Tip
Örn.	: Örneğin
BBB	: Bağırsak Beyin Bariyeri
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
P-selektin	: Trombosit Selektin
E-selektin	: Endotelyal Selektin
L-selektin	: Lökosit Selektin
PECAM-1	: Trombosit-Endotelyal Yapışma Molekülü-1
OSB	: Otizm Spektrum Bozukluğu
CAM	: Hücre Yapışma Molekülleri
ICAM-1	: Hücreler Arası Adhezyon Molekülü-1
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü-1
DSM	: Amerikan Psikiyatri Birliği, Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı
DSM-II	: Amerikan Psikiyatri Birliği, Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı-İkinci Baskı
DSM-III	: Amerikan Psikiyatri Birliği, Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı-Üçüncü Baskı
DSM-III-R	: Amerikan Psikiyatri Birliği, Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı-Üçüncü Baskı, Revize Edilmiş Form

DSM-IV	: Amerikan Psikiyatri Birliği, Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı-Dördüncü Baskı
DSM-V	: Amerikan Psikiyatri Birliği, Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı-Beşinci Baskı
Ark.	: Arkadaşları
DRD4	: Dopamin Reseptör D4 Geni
DAT1/SLC6A3	: Dopamine Transporter 1/Solute Carrier Family 6 Member 3
5HTT	: Serotonin Transporter Gen
HTR1B	: Serotonin 1B Reseptör Geni
SNAP25	: Sinaptozomal İlişkili Protein 25
ICD	: Uluslararası İstatistiksel Hastalık Sınıflandırması
KOKGB	: Karşıt Olma Karşıt Gelme Bozukluğu
BDT	: Bilişsel Davranışçı Terapi
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
IL	: İnterlökin
CRP	: C-Reaktif Protein
İFN	: İnterferon
CCL5	: Kemokin Ligand 5
HSP70	: Isı Şok Proteinini 70
BDNF	: Nörotrofin Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktörü
SLeX	: Sialyl-Lewis X
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
GlyCAM-1	: Glikozilasyona Bağımlı Hücre Yapışma Molekülü
MAdCAM-1	: Mukozal Vasküler Hücre Yapışma Molekülü

ÇDŞG-ŞY	: Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi–Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu
SDVF	: Sosyodemografik Veri Formu
CADÖ-48	: Conners Ana-Baba Dereceleme Ölçeği-Yenilenmiş Kısa Form
CÖDÖ 28	: Conners Öğretmen Dereceleme Ölçeği-Yenilenmiş Kısa Form
DEFA1	: Defensin
CPT	: Görsel Dikkat Conners Sürekli Performans Testi
EOP	: Erken Başlangıçlı Psikoz
PBMC	: Periferik Kan Mononükleer Hücreleri
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1
TpP	: Trombüs Öncü Protein
TPA	: Doku Plazminojen Aktivatörü
vWF	: von Willebrand faktör
SSRI	: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü
ABC	: Otizm Davranış Kontrol Listesi
AD	: Alzheimer Hastalığı
RAGE	: İleri Glikasyon Son Ürünleri
Ss	: Standart Sapma
Ort.	: Ortalama
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
ROC	: Receiver operating characteristic
HT	: Hipertansiyon
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
TSSB	: Travma Sonrası Stres Bozukluğu

MS	: Multiple Skleroz
MDB	: Major Depresif Bozukluk
KHDAK	: Küçük Hücreli Dış Akciğer Kanseri
RT	: Radyoterapi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB), yaş ile uyumlu olmayan dikkatsizlik ve/veya hiperaktif-dürtüsel semptomlarla karakterize, nörogelişimsel bir hastalıktır (1, 2). Çocuk ve ergenlerde günlük işleyişi ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen en sık psikiyatrik bozukluklardan birisidir. DEHB sıklığı; ülke, yaş, cinsiyet ve tanısal yöntemlere göre değişkenlik göstermektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda çok çeşitli sonuçlar elde edilmiş olsa da dünya çapında DEHB prevalansının %5 civarında olduğu düşünülmektedir (2, 3). Türkiye prevalans çalışmasında ise DEHB yaygınlığı %12.4 olarak bildirilmiştir (4). Prevalansının yüksek olması ve olguların yarısından çoğunda semptomların erişkinlikte de devam ediyor olması, DEHB'yi önemli kılan nedenlerdendir (5, 6). DEHB tanısı yaygın olarak çocuklukta konulmaktadır. Tanı sürecinde çocuk ve aile ile psikiyatrik görüşme yapılması, çocuğun gelişimsel ve tıbbi öyküsünün öğrenilmesi, öğretmenden bilgi alınması gibi yöntemlerin yanı sıra gerekli durumlarda ek inceleme ya da testlere ihtiyaç duyulmaktadır (7).

DEHB etiyolojisi multifaktöriyel olup genetik, çevresel, psikososyal ve nörobiyolojik birçok faktörün etiyolojide etkili olduğu düşünülmektedir. Bozukluğun temelinde nörobiyolojinin ve genetik süreçlerin etkisi tartışılmaz olmakla birlikte, klinik uygulamada kesin tanısal sınıflandırmayı sağlayacak herhangi bir biyobelirteç veya nesnel kriter bulunmamaktadır (8). Bu durum, DEHB etiyolojisini belirlemek için son zamanlarda artan sayıda biyobelirteç araştırması yapılmasına yol açmıştır. Bu bağlamda bağırsak beyin bariyeri (BBB) ve kan beyin bariyeri (KBB) geçirgenliği ilgi çekici araştırma konularındandır (8, 9). Adezyon moleküllerinin, KBB geçirgenliğinin düzenlenmesine katkıda bulunması ve meningeal boşluklara ve beyin omurilik sıvısına lökosit geçişini kolaylaştırması nedeni ile çeşitli psikiyatrik ve nörolojik bozuklukların etiyolojisinde etkili olabileceği düşünülmektedir (10). Endotelyal selektin (E-selektin), lökosit selektin (L-selektin), trombosit selektin (P-selektin) ve trombosit-endotelyal yapışma molekülü-1 (PECAM-1), aktive trombosit ve lökositlerin membranlarında ve vasküler endotelde lokalizedir ve inflamasyon sürecindeki ana adım olan lökositlerin kan damarı duvarına bağlanmasına aracılık etmektedir. Selektinler, lökositleri iltihaplı dokulara taşıyan adezyon ve sinyalleme kaskadında kilit oyuncular ve bağışıklık sisteminde önemli rol oynarlar

(11-13). PECAM-1, endotel hücrelerinin birbirleri ile ilişkili olan yüzlerinde bulunmakta olup trombositlerden ve bir miktar da lökositlerden salınmaktadır. Lökosit ve endotel hücre yüzeyindeki PECAM-1'ler arasındaki bağlanma sonucu endotel hücreleri arasından nötrofil toplanması gerçekleşmektedir. Bu işleviyle inflamasyon sürecinde lökositlerin kan damarı duvarına bağlanmasına aracılık etmektedir. Yapılan çalışmalarda inflamasyonda endotel disfonksiyonu olduğu ve damar endotelinde E-selektin, P-selektin, PECAM-1, hücreler arası adhezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre yapışma molekülü (VCAM) gibi adhezyon moleküllerinin arttığı saptanmıştır (14-16). Adezyon moleküllerinin psikiyatrik bozukluklarda etkili olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (17, 18). Bildiğimiz kadarıyla literatürde nörogelişimsel bir bozukluk olan DEHB'de Selektinler (E, L, P) ve PECAM-1 düzeylerini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, serum Selektinler (E, L ve P) ve PECAM-1 düzeylerinin DEHB'de sağlıklı kontrollere göre farklı olup olmadığının araştırılması amaçlanmaktadır. DEHB gibi çocukluk çağında oldukça sık görülen ve nesnel bir biyobelirteci olmayan bozuklukta altta yatan fizyopatolojik mekanizmaların aydınlatılmasına yönelik çalışmaların, hastalığın daha iyi anlaşılması ve tedavi yaklaşımlarına katkıda bulunması açısından önemli olduğu düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

2.1.1. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanımı ve tarihçesi

DEHB, bireyin yaş ve gelişim düzeyi ile uyumlu olmayan, dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik belirtileri ile kendini gösteren, çocukluk çağında başlayan ve etkileri ömür boyu sürebilen bir nöropsikiyatrik bozukluktur (1, 2).

Tarihsel literatüre baktığımızda son 200 yılda çeşitli yazarlar tarafından dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik gösteren çocuklardan bahsedildiği görülmektedir. İlk olarak Sir Alexander Crichton 1798’de yazdığı kitapta dikkat dağılmasının mutlaka patolojik olması gerekmeyeceğine vurgu yaparak anormal dikkatsizliği, herhangi bir nesneye gerekli derecede sabitlik ile dikkat edememe olarak tanımlamıştır. Crichton, vakalarında ‘deliliğin sınırına varacak derecede öfke uyandırdığı durumlarda bir çeşit dürtüsellik’ de tasvir etmiş, ancak herhangi bir hiperaktivite belirtisinden bahsetmemiştir (19). 1845’te Alman doktor Heinrich Hoffmann, Struwwelpeter isimli çocuk kitabını yayımlamıştır. Kitabında Fidgety Phil isimli, huzursuz davranışları olan, dikkatsiz ve hiperaktif bir çocuktan bahsetmiştir. Bu durum, Hoffmann’ın DEHB’nin iki alt türünün erken ayrımını yapmış olduğu şeklinde yorumlanabilmektedir (19, 20). 1902’de Sir George Frederic Still’in vermiş olduğu Goulstonian dersleri, birçok yazar tarafından DEHB tarihinin bilimsel başlangıç noktası olarak kabul görmektedir. Still, derslerinde ‘Ahlaki kontrol kusuru’ olarak tanımladığı, ciddi dikkat ve davranış sorunları olan, aşırı hiperaktif, karşı koyan, disipline dirençli, duygu düzenleme zorlukları yaşayan vakalar anlatmıştır (19, 21). 1908’de Tredgold’un da aralarında olduğu bazı yazarlar, erken beyin hasarı ve bunu takip eden davranış sorunları veya öğrenme güçlükleri arasında bir korelasyon olduğunu açıklamıştır. Bu bozukluğa sahip çocuklar, DEHB’nin bazı karakteristik semptomlarını karşılıyor olsa da bu durumdan etkilenen çocukların çoğu, mevcut DEHB kriterlerini tam karşılayamamaktadır. Yine de bu bulgular DEHB kavramının bilimsel olarak daha da gelişmesinde etkili olması açısından önem arz etmektedir (19).

Franz Kramer ve Hans Pollnow, 1932’de yayınladıkları bir makalede çocukluk döneminde görülen, ana semptomları mevcut DEHB tanı semptomlarına benzeyen bir durumdan bahsetmiştir (19, 20). Charles Bradley 1937’de, çeşitli davranış bozuklukları olan çocuklarda uyarıcı ilaçların olumlu etkisi olduğunu bildirmiştir. Bradley, pnömoensefalogram yaptığı hastalarda, işlem sonrası meydana gelen baş ağrısı şikayetini iyileştirmek için uyarıcı ilaç kullandığında, uyarıcı ilaçların çocukların davranışlarında ve okul performanslarında çarpıcı bir iyileşmeye neden olduğunu rastlantısal olarak keşfetmiştir. 1930’larda ve 1940’larda yapılan daha ileri araştırmalarda beyin hasarı ile sapkın davranış arasında nedensel bir bağlantı saptanmış ve bu durum ‘minimal beyin hasarı’ olarak tanımlanmıştır (19). Sonrasında, DEHB’de yapısal bozukluktan çok fonksiyonel bozulmanın etkili olduğu varsayımı öne sürülmüş ve ‘minimal beyin hasarı’ kavramının ‘minimal beyin disfonksiyonu’ olarak değiştirilmesi önerilmiştir (20). Hiperaktivite kavramı 1968’de, Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM) II’ye ‘Çocukluğun Hiperkinetik Reaksiyonu’ ismiyle dahil edilmiştir. DSM-III’ün 1980’de yayınlanmasıyla birlikte Amerikan Psikiyatri Birliği bu bozukluğu ‘Dikkat Eksikliği Bozukluğu (hiperaktivite ile birlikte veya hiperaktivite olmadan)’ olarak yeniden adlandırmıştır. 1987’de yayınlanan DSM-III revize edilmiş form (DSM-III-R)’de bozukluk, günümüzde de kullanılan ‘Dikkat Eksikliği-Hiperaktivite Bozukluğu’ adıyla tanımlanarak dikkatsizlik, dürtüsellik ile hiperaktivite belirtileri tek bir semptom listesinde birleştirilmiştir (19, 22). DSM-IV’de ise belirtilerin türü ve şiddetine göre dikkat dağınıklığının ağırlıklı olduğu tip (DEHB-D), hiperaktif-dürtüsel tip (DEHB-H) ve bileşik tip (DEHB-B) olmak üzere DEHB’nin 3 alt tipi tanımlanmıştır. Ek olarak DEHB semptomlarının 7 yaşından önce başlamış olması ve mevcut DEHB semptomlarının birden fazla ortamda önemli bozulmaya yol açması kriterleri eklenmiştir. Ayrıca yaygın gelişimsel bozukluk veya psikotik bozukluk kriterlerinin karşılanması ise DEHB dışlama kriteri olarak belirtilmiştir (23). DSM IV’te yapılan revizyonlarla DSM-V’te; belirtilerin başlangıç yaş ölçütü 12 yaşa yükseltilmiş, OSB’nin DEHB ile yüksek komorbitesitesi nedeniyle OSB dışlama kriteri olmaktan çıkarılmış, DEHB alt tip kavramı, ‘görünüm’ olarak değiştirilmiş, bozukluğun yaşam süresi, doğası ve yetişkin formu açıklanmış, 17 yaş ve üzeri bireylerde tanı için yalnızca 5/9 dikkatsizlik ve hiperaktivite/dürtüsellik belirtileri yeterli görülmüş ve

iki ya da daha fazla ortamda işlevsellikte bozulma yerine iki ya da daha fazla ortamda birkaç semptom varlığı gerekli görülmüştür (2).

2.1.2. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu epidemiyolojisi

DEHB, çocuk ve ergenlerde en sık görülen psikiyatrik bozukluklardan birisi olup yaşamın her döneminde çocuklar ve aileleri için önemli düzeyde bozulma ve sıkıntıya yol açmaktadır (3). DEHB ile ilgili çalışmalarda bildirilen yaygınlık oranları ülkeye, bölgelere, araştırma yöntemine bağlı olarak oldukça değişkenlik göstermektedir (24). Polanczyk ve arkadaşları (ark.) yaptıkları meta-analizde çocuklarda ve ergenlerde dünya çapında DEHB yaygınlık oranını %5,9 olarak bildirirken (25) başka bir meta-analizde de prevelans %3,4 olarak bildirilmiştir (26). Trabzon’da yapılan bir çalışmada DEHB yaygınlığı %8,6, erkek/kız oranı da 3,5/1 olarak bulunmuştur (27). Ülkemizde dört yıl üst üste DEHB yaygınlığı hesaplanan başka bir çalışmada ise DEHB prevelansı; birinci yıl %13,38, ikinci yıl %12,53, üçüncü yıl %12,22, dördüncü yıl %12,91 olarak bildirilmiştir (28). Türkiye’de çocukluk çağı psikopatolojilerinin epidemiyolojisini araştıran geniş çaplı bir çalışmada ise DEHB %12,4 oranla ülkemiz çocuklarında en sık görülen ruhsal hastalık olarak bildirilirken en yüksek DEHB prevelansı Akdeniz ve Marmara Bölgesinde bulunmuştur (4). Dünya çapında çocuk ve ergenlerde DEHB yaygınlığına ilişkin yapılan sistematik bir inceleme ve meta-analizde; 12 yaşın altındaki çocuklarda DEHB prevelansı %7,6, 12-18 yaş arası çocuklarda ise prevelans %7,1 olarak bildirilmiştir (29).

2.1.3. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu etiyolojisi

Tıp literatüründe en çok araştırılan konulardan birisi olan DEHB’nin etiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bunun en önemli nedeni DEHB’nin heterojen bir hastalık olması gibi görünmektedir. DEHB etiyolojisinde önemli nedenlerin başında kalıtılabilirlik bulunmaktadır (7). Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları DEHB tanılı kişilerin ailelerinde DEHB oranlarının daha sık olduğunu belirtmektedir. Chen ve ark.nın çalışmasında DEHB tanılı çocukların kardeşlerinde DEHB riskinin kontrol grubuna oranla dokuz kat arttığı bulunmuştur (30). Yapılan bir çalışma, kalıtılabilirliğin DEHB’nin dikkatsizlik ve hiperaktif-dürtüsel bileşenleri için benzer oranlarda olduğunu göstermiştir (31). DEHB’de

bildirilen %74'lük yüksek kalıtlabilirlik oranları, gen çalışmalarına öncülük etmiş olup literatürde DEHB ile ilişkili genom çalışmalarının gittikçe arttığı görülmektedir (32). DEHB için genom çaplı anlamlı lokusları inceleyen, 55.374 kişinin verilerinin dahil edildiği geniş bir meta-analizde, genom çapında DEHB ile ilişkili 12 bağımsız önemli lokus tespit edilmiştir. Meta-analiz sonuçları DEHB'nin önemli sayıda genin dahil olduğu poligenetik bir durum olduğunu ispatlar niteliktedir (33). DRD4 (dopamin reseptör geni) ve DAT1 (dopamin taşıyıcı gen) en fazla çalışılan ve DEHB ile en fazla anlamlı ilişki olduğu gösterilen genetik lokusların başında gelmektedir (34). Yapılan çalışmalarda DRD5, 5HTT (serotonin taşıyıcı gen), HTR1B (serotonin 1B reseptör geni) ve SNAP25 (sinaptosomal ilişkili protein 25) dahil olmak üzere birçok aday gen için de önemli ilişkiler belirlenmiştir (34). Ancak genetik lokusların etki büyüklükleri klinik olarak anlamlı olamayacak kadar küçüktür ve araştırma bulguları henüz bize hangi genlerin DEHB ile doğrudan ilişkili olduğunu gösterememektedir (35). Bazı moleküler çalışmalar, nadir görülen genetik mutasyonların DEHB etiyolojisinde potansiyel etkisinin oldukça büyük olabileceğini ileri sürse de bu mutasyonlar DEHB vakalarının yalnızca küçük bir azınlığını açıklayabilmektedir (36).

DEHB etiyolojisi de kliniği gibi oldukça heterojendir. DEHB etiopatogenezinde genetik faktörlerin yanı sıra çeşitli prenatal ve perinatal risk faktörleri, çevresel faktörler, genotip-çevre etkileşimleri, nörokimyasal, nöroanatomik, nörofizyolojik, nöropsikolojik faktörlerin etkili olduğu bildirilmiştir (37). Son yıllarda DEHB'nin etiyolojisinde inflamasyonun da rol oynayabileceğini vurgulanmaktadır (38).

2.1.4. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu klinik özellikleri ve tanı

DEHB; dikkat dağınıklığı veya dikkat süresinin kısa olması, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik ile seyretmekte olup yaş dönemlerine göre farklı klinik özellikler gösterebilmektedir (2). Okul öncesi dönemde DEHB tanılı çocuklarda huysuzluk, gerginlik, engellenmeye karşı toleranssızlık, aşırı hareketlilik, dürtüsellik, uyku bozuklukları, sık oyun değiştirme, kazalara yatkınlık, öfke sorunları sık görülmektedir. Okul çağında ise en çok başvuru nedenleri; hareketlilik, fevrilik, sınıfta oturmakta zorluk, kuralları benimseyememe, çok konuşma, sakin duramama, aşırı koşturma, sıra bekleyememe, ısrarcılık, dersi dinlemekte ve öğrenmekte zorluk, dalmalar, tahtada yazılanları deftere

geçirme zorluk, eşya kaybı, ödevlerini tek başına yapmakta zorluk ve unutma, zaman ve hız ayarında ve arkadaş ilişkilerinde sorunlardan oluşmaktadır. Ergenlik döneminde dikkat, planlama ve dürtü kontrol sorunları ön plana çıkmaktadır. İlk başvuru genellikle okul çağında olmaktadır (37). DEHB, daha önce çocuklara özgü bir bozukluk olarak görülmesine rağmen son yıllarda yapılan önemli çalışmalar DEHB'nin yetişkinliğe kadar devam ettiğini göstermiştir (39, 40). Yanıt engelleme, sözel ve sözel olmayan çalışma belleği sorunları, duygu regülasyon problemleri, planlama ve problem çözme gibi bilişsel alanları içeren yürütücü işlev bozuklukları, yetişkin hastalarda sıklıkla tanımlanır (40). Erişkinlikte sosyal işlevlerde ve uyumda sorunlar, mesleki başarısızlıklar, evlilik ile ilgili sorunlar, suç işleme ve riskli davranışların yanı sıra eşlik eden kişilik bozuklukları ve komorbidite sıklığıdır (37). Geniş bir epidemiyolojik çalışma, DEHB semptomlarının alkol kullanım bozukluğu, yasa dışı uyuşturucu kullanımı ve çoklu madde kullanımı risklerinde anlamlı derecede artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir (41).

DEHB tarihsel olarak erkek egemen bir bozukluk olarak kabul edilse de yapılan son çalışmalar kadınların da bu bozukluktan oldukça etkilendiğini göstermektedir (42). Çocukluk döneminde erkek cinsiyet baskınken yetişkinlikte cinsiyet farkı neredeyse bulunmamaktadır (43). Kadınların da DEHB'den oldukça etkilenmesine rağmen erkek çocukların kız çocuklara göre daha fazla DEHB tanısı alıyor olmasının nedenleri arasında; erkeklerde daha fazla birleşik tip DEHB görülmesi dolayısıyla çevreye rahatsızlık verici dışavurum davranışlarının daha sık olması (44), kızlarda ise daha çok dikkatsizlik alt tipi görülmesi (45), çevreye rahatsızlık verici davranışların daha az olması nedeniyle dikkat sorunlarının önemszenmeyişi, kızlarda anksiyete depresyon gibi komorbid durumların sık olması ve DEHB tablosunu maskeleyebilmesi, toplumsal kültürel beklentide cinsiyet yanlılığı olması gibi nedenlerin yer aldığı düşünülmektedir (37, 46).

DSM-IV DEHB modelinin geçerliliğini değerlendirmek için yürütülen geniş kapsamlı bir meta-analiz çalışmasında klinik örneklemde DEHB-B tipin diğer tiplerden daha sık görüldüğü bildirilmiştir (47). DEHB tanısı alan çocukların hiperaktif-dürtüsel davranışlarında yaşla birlikte, farmakolojik veya psikososyal tedaviyle ilişkili olmayan önemli bir düşüş görülürken dikkatsizlik semptomlarında önemli bir düşüş gözlenmemektedir (48). Yakın zamanda yayınlanan bir meta-analizde 12 yaş altı çocuklarda DEHB-D alt tipinin yaygınlığı %33,2, DEHB-B tip yaygınlığı %31,4, DEHB-H

alt tipin yaygınlığı %30,3 olarak bildirilirken; 12-18 yaş arası çocuklarda DEHB-D alt tipinin yaygınlığı %37,3, DEHB-B tip yaygınlığı %31,1, DEHB-H alt türün yaygınlığı ise %23,1 olarak bildirilmiştir (29).

DEHB çocuklarda oldukça yaygın olarak görülmesine rağmen klinik heterojenite, sık ve değişken komorbiditeler, diğer bozukluklarla örtüşme, otomatik bir algoritma sağlayacak biyobelirteç veya objektif kriterlerin eksikliği gibi nedenler tanı koymada zorluklara neden olabilmektedir (8). DEHB tanısı; çocuk ve aile ile yapılan psikiyatrik görüşmelerde bilgi alınmasını, çocuk ve ailenin gözlemini, öğretmenden bilgi alınmasını ve gerekli hallerde ek inceleme ya da testlerin yapılmasını kapsamaktadır (7). Klinik pratikte Ercan Okul Öncesi Yıkıcı Davranış Bozuklukları Değerlendirme Ölçeği, Conners Ebeveyn ve Öğretmen Derecelendirme ölçekleri sık kullanılmaktadır. Tanı; alınan öykü, yapılan psikiyatrik muayene, uygulanan psikometrik ölçek ve testler göz önüne alınarak DSM-V DEHB kriterlerine göre konulmaktadır. Ayrıca Uluslararası İstatistiksel Hastalık Sınıflandırması (ICD-11)'de DEHB'de en sık görülen belirtilerin ana unsurları tanımlanmaktadır (2, 49, 50).

2.1.4.1. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu DSM-V tanı ölçütleri (Amerikan Psikiyatri Birliği 2013)

A. (A1) ve/ veya (A2)'nin var olması gerekmektedir.

(A1) Dikkatsizlik

Aşağıdaki altı ya da daha fazla belirti, en az altı ay süreyle, gelişimsel düzeye uygun olmayan derecede varlığını sürdürerek toplumsal ve okulla/işle ilgili aktivitelerde doğrudan bozucu etki göstermiştir.

- a. Çoğu kez ayrıntılara özen göstermez ya da okul ödevlerinde, işlerinde ya da diğer etkinliklerinde dikkatsizce hatalar yapar. (örneğin (örn.) detayları kaçırabilir veya atlayabilir)
- b. Çoğu kez iş yaparken ya da oynarken dikkatini sürdürmekte güçlük yaşar. (örn. derslerde, ikili konuşmalar sırasında veya uzun paragraflar okurken dikkatini toplamakta zorluk)

- c. Doğrudan kendisine hitap edilerek konuşulduğunda çoğu kez dinlemiyormuş gibi görünür. (örn. dikkati dağıtacak bir faktör olmasa bile aklı başka yerdeymiş gibi görünür)
- d. Çoğu kez yönergeleri izleyemez ve okul ödevlerini, ufak tefek işleri ya da sorumluluklarını tamamlayamaz (örn. bir göreve başlar ama dikkati çabuk dağılır ve kolaylıkla dikkati başka yöne kayar; okul ödevlerini, ev işlerini veya iş yerindeki görevleri tamamlayamaz)
- e. Çoğu kez üzerine aldığı görevleri ve etkinlikleri düzenlemede zorluk çeker. (örn. sırayla yapılması gereken görevleri yönetmekte zorlanır, eşyalarını belirli bir düzende tutmakta zorlanır, işleri dağınık ve dezorganizedir, zaman yönetimi zayıftır, ödevlerin teslim tarihini kaçıır)
- f. Çoğu kez sürekli zihinsel çaba gerektiren görevlerden kaçınır, bu tür işleri sevmez ya da bunlarda yer almak istemez. (örn. okulda verilen ödevler veya ev ödevleri)
- g. Çoğu kez işi ya da etkinlikleri için gerekli olan nesneleri kaybeder (örn. oyuncaklar, okul ödevleri, kalemler, kitaplar ya da araç gereçler)
- h. Çoğu kez dikkati dış uyaranlarla kolaylıkla dağılır. (yaşça büyük ergen ve yetişkinler için akla gelen ilgisiz düşünceleri içerir)
- i. Günlük etkinliklerinde çoğu zaman unutkanlıktır. (örn. gündelik işler)

(A2) Aşırı Hareketlilik ve Dürtüsellik

Aşağıdaki altı ya da daha fazla belirti, en az altı ay süreyle, gelişimsel düzeye uygun olmayan derecede varlığını sürdürerek toplumsal ve okulla/işle ilgili aktivitelerde doğrudan bozucu etki göstermiştir.

- a. Çoğu kez elleri, ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanıp durur.
- b. Çoğu kez sınıfta ya da oturması beklenen diğer durumlarda oturduğu yerden kalkar.
- c. Çoğu kez uygunsuz olan durumlarda koşuşturup durur ya da tırmanır (ergenlerde ya da erişkinlerde öznel huzursuzluk duyguları ile sınırlı olabilir)
- d. Çoğu kez boş zaman etkinliklerinde sessiz bir biçimde katılamaz ya da sessiz bir biçimde oyun oynayamaz.

e. Çoğu kez hareket halindedir ya da bir motor takılmış gibi davranır.

f. Çoğu kez aşırı konuşur.

g. Çoğu kez sorulan soru tamamlanmadan önce cevabını yapıştırır. (örn. başkalarının cümlelerini tamamlar veya başkasının sözünü keser, konuşma sırasını bekleyemez)

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

i. Çoğu kez başkalarının sözünü keser ya da yaptıklarının arasına girer (örn. başkalarının oyunlarına ya da konuşmalarına burnunu sokar.)

B. Bozulmaya yol açmış olan bazı hiperaktif-dürtüsel semptomlar ya da dikkatsizlik semptomları 12 yaşından önce de vardır.

C. İki ya da daha fazla ortamda belirtilerden kaynaklanan bir bozulma vardır (örn. okulda, işte ya da evde)

D. Toplumsal, okul ya da mesleki işlevsellikte klinik açıdan belirgin bir bozulma olduğunun açık kanıtları bulunmalıdır.

E. Bu semptomlar şizofreni ya da diğer bir psikotik bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz (örn. duygudurum bozukluğu, anksiyete bozukluğu, dissosiyatif bozukluk ya da kişilik bozukluğu)

Mevcut duruma göre görünümünü belirtiniz:

1. Bileşik görünüm: Son altı ay boyunca hem A1 (Dikkatsizlik) hem de A2 (Aşırı hareketlilik-dürtüsellik) tanı ölçütleri karşılanmıştır.

2. Dikkatsizliğin ön planda olduğu görünüm: Son altı ay boyunca A1 (Dikkatsizlik) tanı ölçütü karşılanmış ancak A2 (Aşırı hareketlilik-dürtüsellik) tanı ölçütü karşılanmamıştır.

3. Hiperaktivite ve dürtüsellikğin ön planda olduğu görünüm: Son altı ay boyunca A2 (Aşırı hareketlilik-dürtüsellik) tanı ölçütü karşılanmış ancak A1 (Dikkatsizlik) tanı ölçütü karşılanmamıştır.

Varsa belirtiniz

Kısmi remisyon gösteren: Önceden bütün tanı kriterleri karşılanmış olmasına rağmen son altı ay içinde bütün tanı kriterlerinden daha az karşılanmıştır ve belirtiler hala toplumsal, akademik ya da işle ilgili işlevsellikte bozulmaya neden olmaktadır.

O sıradaki ağırlığını belirtiniz:

Hafif: Tanı kriterlerinden birazını karşılamakla birlikte bu belirtiler toplumsal ya da akademik ve işle ilgili işlevselliği çok az bozmaktadır.

Orta Derecede: Belirtiler ya da işlevsellikte bozulma ağır ile hafif arasında bir yerdedir.

Ağır: Belirtiler toplumsal, akademik ya da işle ilgili işlevsellikte ciddi bozulmaya neden olmaktadır.

2.1.5. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunda komorbid hastalıklar

Yapılan araştırmalarda DEHB tanılı çocuklarda ve yetişkinlerde eşlik eden birçok psikiyatrik ve nörogelişimsel hastalığa rastlanmaktadır. DEHB'ye %60-100 arasında değişen oranlarda en az bir komorbid durumun eşlik ettiği bildirilmektedir (37, 51). Öğrenme güçlüğü, davranış bozukluğu, OSB, karşıt olma karşıt gelme bozukluğu (KOKGB), duygudurum bozuklukları, tik bozuklukları gibi psikiyatrik hastalıkların yanı sıra; obezite, uyku bozuklukları, astım, migren, çölyak, epilepsi, hipotiroidi, tip 1 diyabet, allerjik rinit gibi fiziksel hastalıklar da DEHB'ye sıklıkla eşlik edebilmektedir (52, 53). DEHB ve komorbidite üzerine yapılan araştırmalarda bilgi kaynaklarının seçimi (örn. klinisyen, ebeveyn, öğretmen formları, davranışsal gözlem), tanı konma yöntemi (örn. standartlaştırılmış ölçekler veya klinik görüşme) ve klinik popülasyon gibi farklılıklardan dolayı heterojen veriler elde edilmiştir (52). Bir meta-analizde öğrenme bozukluklarının % 5-50 (okuma bozuklukları %15-50, diskalkuli %5-30), uyku bozukluklarının %25-70, gelişimsel koordinasyon bozukluğunun %30-50, KOKGB'nin %27-55, tik bozukluğunun %20, obsesif kompulsif bozukluğun %5, depresyon ve anksiyete bozukluklarının %0-45, enürezisin %17 oranında DEHB'ye eşlik edebileceği bildirilmiştir. Ayrıca DEHB tanılı çocuklarda problemlili medya kullanım riskinin 9.3 kat, madde kötüye kullanım riskinin 1.5 kat, obezite riskinin ise 1.2 kat arttığı saptanmıştır (8). Yayınlanan bir başka meta-analizde

ise DEHB’de komorbidite oranları; öğrenme bozukluğu için %10-92, depresif bozukluk için %12-50, anksiyete bozukluğu için %15-35, dışa yönelim sorunları için %30-50 olarak bildirilmiştir (52).

2.1.6. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tedavisi

DEHB’de stimülan (metilfenidat, amfetamin) ve non stimülan (atomoksetin, guanfasin ve klonidin) ilaç tedavileri kullanılmaktadır. Psikostimülanlar DEHB semptomlarının tedavisinde birinci basamak ilaçlar olmaya devam etmektedir. Yakın dönemde ülkemizde de kullanıma giren guanfasin; stimülan ilaç kullanımının kontrendike olduğu, stimülan ilaçların tolere edilemediği veya yeterli ve istenen yanıtın sağlanamadığı durumlarda güvenilir ve etkin bir ilaç olarak ön plana çıkmaktadır (54, 55). Farmakolojik olmayan yaklaşımlar, multimodal yaklaşımın bir parçası olarak önerilmektedir ve bu tedavilerin başında anne baba eğitimi gelmektedir (7). Davranış yönetimi müdahaleleri, bilişsel eğitim müdahaleleri, farkındalık temelli müdahaleler, fiziksel aktivite, neurofeedback, vücut terapileri, diyet müdahaleleri, transkranial manyetik stimülasyon da DEHB tedavisinde başvuru farmakolojik olmayan tedavi yöntemlerindendir (56, 57). Bir araştırmada 28 günlük sitikolin ve plasebo takviyesi sonrası sitikolin verilen ergen erkeklerde plasebo alan gruba göre dikkat ve psikomor hızda artış olduğu bulunmuştur (58). Kanıtlar bilişsel davranışçı terapi (BDT), farkındalık temelli müdahaleler ve egzersiz müdahalelerinin DEHB semptomlarını azaltmada etkili olduğunu gösterse de diyet müdahaleleri ve bitkisel takviyelere ilişkin kanıtlar yetersiz veya sınırlıdır (59). Yakın dönemde yayınlanan bir meta-analizde ilaç tedavisinin aksine hiçbir farmakolojik olmayan tedavi DEHB semptomları üzerinde tutarlı ve güçlü bir etki göstermemiştir. Ancak işlevsellik üzerindeki etkisi göz önüne alındığında BDT’nin birincil DEHB tedavisi olarak kabul edilebileceği; çoklu doymamış yağ asitlerinin en az 3 ay boyunca kullanımı sonrası DEHB semptomları üzerinde tutarlı, ılımlı bir etki gösterdiği bildirilmiştir (60). Non farmakolojik tedaviler her ne kadar güvenli ve tolere edilebilir olarak bildirilse de klinisyenler; maliyetler, hizmet kullanıcısına yük, diğer tedavilere göre kanıtlanmış etkinliğin olmaması ve tedavinin gecikmesi gibi dezavantajlar konusunda aileleri bilgilendirmelidir (60).

2.2. Psikopatoloji ve İnflamasyon İlişkisi

İnflamatuvar sistemin fiziksel hastalıkların yanı sıra psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinde de önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir (61). Nöropsikiyatrik bozukluklar ve inflamasyon muhtemelen çift yönlü bir döngüde birbirlerini etkilemektedir. Nöropsikiyatrik bozuklukları olan hastalar, dolaşımda artmış inflamatuvar indükleyiciler ve aktive edilmiş inflamatuvar araçlar gibi inflamasyonun temel özelliklerini sergilemektedir. Proinflamatuvar sitokinlerin nöroendokrin süreçleri aktive ettiği, monoamin seviyelerini azalttığı ve beyin plastisitesini bozarak davranışları ve bilişi modüle ettiği düşünülmektedir (62). Yapılan çalışmalar, inflamatuvar süreçlerin korku ve kaygıya dayalı bozukluklarda duygusal davranışın düzenlenmesinde etkili sinir ağlarını ve nörotransmitter sistemleri etkilediğini göstermiştir (61).

Maternal immün aktivasyon hipotezi, inflamatuvar bozuklukların fetal nörogelişimi etkileyebileceğini öne sürmektedir ve insan epidemiyolojik çalışmalarından elde edilen kanıtlar, hamilelik sırasındaki maternal inflamasyon ile yavrudaki nörogelişimsel bozukluklar arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (63). Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar, annenin bağışıklık aktivasyonu ile şizofreni, OSB, bipolar bozukluk, DEHB, serebral palsy, gelişimsel gecikme, bilişsel işlev bozukluğu, anksiyete, depresyon gibi çeşitli psikiyatrik ve nörolojik bozukluklar arasında güçlü bir ilişkiye işaret etmektedir (64). Gebelikteki enfeksiyon ile nörogelişimsel bozukluklara yönelik artan risk belirli bir virüs türüyle sınırlı değildir. Çalışmalar, doğum öncesi aşamalarda hem viral (gıda kaynaklı virüsler, sitomegalovirüs, kızamık, kabakulak, su çiçeği ve çocuk felci) hem de bakteriyel kaynaklı (escherichia coli, toxoplasma gondii) enfeksiyonların, fare yavrularında psikiyatrik bozuklukları tetikleyebileceğini göstermiştir. Bununla birlikte çevresel risk faktörlerinin nasıl aşırı inflamasyona neden olduğu, fetal nörogelişimi nasıl bozduğu veya çocuklarda nörogelişimsel bozukluklara nasıl katkıda bulunduğu hala net bilinmemektedir (64). Nörogelişimsel bozuklukların artan insidansı, hem gebelikte önleyici stratejiler hem de hastalık mekanizmalarını hedef alan yeni tedaviler yoluyla bu durumların risk ve ciddiyetinin azaltılmasına yönelik acil bir ihtiyaç oluşturmuştur (63).

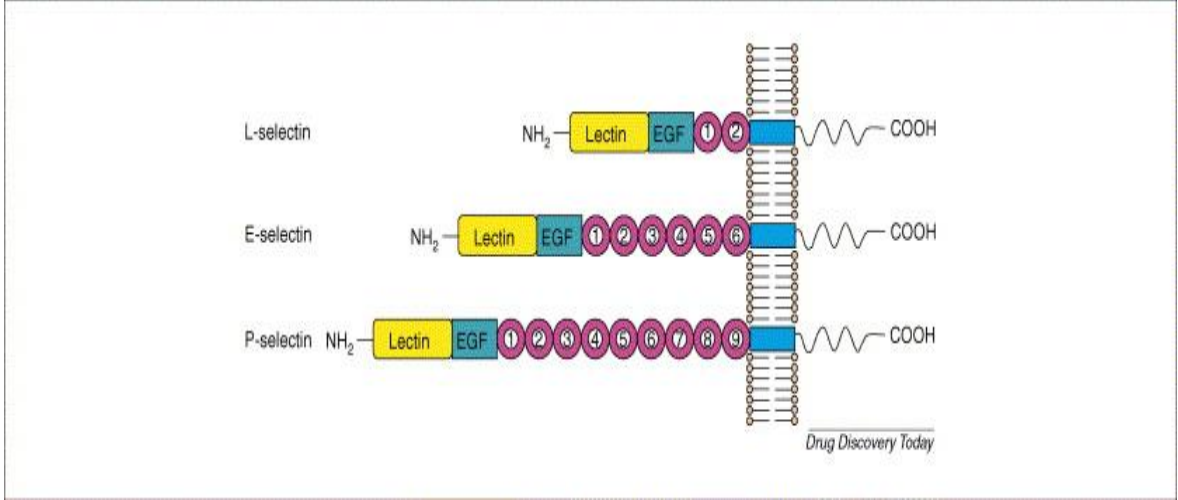
2.2.1. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve inflamasyon ilişkisi

İnflamasyonun; glial aktivasyon, oksidatif stres, nörotrofik faktörler ve nöronal hasar yoluyla KBB’de hasara neden olarak DEHB gibi nöropsikiyatrik hastalıkların gelişimine etki ettiği ileri sürülmektedir. Astım, alerjik rinit, atopik dermatit, alerjik konjonktivit, tirotoksikoz, tip 1 diyabet, otoimmün hepatit, sedef hastalığı, ankilozan spondilit gibi inflamatuvar ve otoimmün hastalıkları olan çocuklarda artmış DEHB riski, inflamasyonla ilişkili belirteçler ve genler üzerine yapılan araştırmalar, DEHB gelişiminde inflamatuvar mekanizmaların rolünü desteklemektedir. Ayrıca DEHB’nin annenin hamileliğindeki inflamasyonla ilişkili fetüsteki aşırı merkezi sinir sistemi (MSS) inflamatuvar yanıtının sonucu olduğu öne sürülmüştür (38). Literatürde DEHB tanılı çocuklarda çeşitli inflamatuvar sitokin düzeylerini araştıran çalışma sonuçlarının değişken olduğu dikkat çekmektedir. Yakın dönemde yayınlanan bir meta-analizde DEHB tanılı çocuklarda kontrol grubuna göre tümör nekroz faktörü (TNF)- α daha düşük bulunurken interleukin (IL) 1 β , IL-6 ve IL-10 serum düzeylerinde değişiklik saptanmamıştır (65). Başka bir meta-analizde ise DEHB tanılı çocuklarda kontrol grubuna göre daha yüksek IL-6, daha düşük TNF- α bulunurken C-reaktif protein (CRP), IL-1 β , IL-10, interferon (IFN)- γ serum düzeylerinde değişiklik saptanmamıştır (66). Yazında DEHB ve inflamasyon ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda, DEHB tanılı çocuklarda serum IL-6, neopterin, galektin-3, kemokin ligand 5 (CCL5), serum IFN - γ değerlerinin sağlıklı çocuklara göre anlamlı derecede yüksek (67), (68), (69), (70), (71); serum ısı şok proteini 70 (HSP70), IL-10 düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük (72), (71) bulunduğunu; nörotrofin beyin kaynaklı nörotrofik faktörü (BDNF) düzeyinin ise anlamlı olarak değişmediğini (73) bildiren çalışmalar bulunmaktadır.

Veriler DEHB ile inflamatuvar ve otoimmün bozuklukların birlikteliğini desteklese de bugüne kadar yapılan çalışmalarda bu komorbiditede hangi faktörlerin nedensel rol oynayabileceği net belirlenememiştir. Bunun için geniş kapsamlı ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (38). Bizim çalışmamızda da DEHB etiyopatogenezisinde inflamasyonun rolünün daha iyi açıklanması konusunda katkı sağlamak amaçlanmıştır.

2.3. Selektinler

Selektinler, lökositler ve iltihaplı endotel yüzeyinde eksprese edilen bir yapışma molekülleri ailesidir ve lökosit toplanma kaskadının ilk adımları, yakalanması ve yuvarlanması sırasında önemli rol almaktadır (74). Selektin alt ailesinin E-selektin (CD62E), L-selektin (CD62L) ve P-selektin (CD62P) olmak üzere üç üyesi vardır ve tüm selektinlerin temel fizyolojik işlevi, lökositlerin inflamasyon bölgelerine veya lenfoid dokulara toplanmasına aracılık etmektir (75). Selektinlerin Sialyl-Lewis X (sLeX)'e bağlanması, kaskadın ilk basamağını oluşturmaktadır. Bu bağlanma sonrası ortaya çıkan etkileşim, dolaşımdaki hücrelerin endotel yüzeyine bağlanmasına ve endotel yüzeyinde yuvarlanmasına izin vermekte ve kemokin tanınmasını başlatan moleküler bir frenleme etkisine sebep olmaktadır (76). Dinlenme koşullarında kanda dolaşan hücrelerin inflamatuvar uyarılar sonrası immün hücreler tarafından tanınması sonucu lökosit toplanma kaskadı aracılığıyla damardan çevredeki dokuya doğru bir ekstrasvazasyon gerçekleşmektedir (74). Bu sürecin venüllerde en verimli şekilde gerçekleşmesi ile lökositlerin dokulara girmesine izin verilmektedir (76). Selektinlerin birincil dizileri birbirlerine önemli bir benzerlik göstermektedir (75). Her biri; bir N-terminal Ca^{+2} 'ya bağımlı (C tipi) lektin alanına, bir epidermal büyüme faktörü (EGF) benzeri modüle bir dizi tandem konsensüs tekrarına, bir transmembran alanına ve bir sitoplazmik kuyruğa sahiptir (77). Selektinlerin veya selektin ligandlarının yokluğu, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlara ve kalıcı hastalıklara yol açmaktadır. Selektinler kronik ve akut inflamasyon süreçlerinde rol almaktadır (78). Yapılan çalışmalarda inflamasyon, tromboz ve immün yanıt modellerinde adezyon reseptörleri olarak selektinlerin işlevi aydınlatılmıştır (77). E, L ve P-selektinin çözünür formları mevcuttur ve endotelial ve trombosit aktivasyonunun durumunu karakterize etmek için E-selektin, L-selektin ve P-selektin değerleri kanda ölçülebilmektedir (79). Selektinlerin (E, L, P) yapısal özellikleri Şekil 1'de sunulmuştur.



Şekil 1. Selektinlerin (E, L, P) Yapısal Özellikleri

2.3.1. E-selektin

E-selektin, nötrofil ve monosit aktivitesini doğrudan modüle ederek trombozu kolaylaştıran, aktive edilmiş endotelden eksprese edilen bir glikoproteindir (80). E-selektin depolanmış bir molekül olmadığı için hücre yüzeyindeki ekspresyonu, sitokine duyarlı promotörler tarafından transkripsiyonel olarak düzenlenen de novo sentezini gerektirmektedir (75). L-selektin üzerinde eksprese edilen sLeX'in inflamasyonda E-selektin tarafından agresif bir şekilde bağlanması sonucu yolak aktif hale gelmektedir. Birtakım konformasyonel değişimler ile $\beta 2$ -integrin reseptörünün yüksek afiniteli bir duruma dönüşmesi sonucu lökositlerin yuvarlanması durdurularak damar duvarına sızması sağlanmaktadır (74). Yapılan çalışmalar, E-selektinin endotel hücre fonksiyon bozukluğunda rol aldığına dikkat çekmiştir. Farelerde yapılan bir çalışma, E-selektinin endotelial inflamasyon ve hasarın bir belirteci olduğunu desteklemektedir (81).

2.3.2. L-selektin

L-selektin, dolaşımdaki lökositlerin çoğunun yüzeyinde eksprese edilen bir tip I transmembran hücre yapışma molekülüdür (82). L-selektinin inflamasyon ve enfeksiyon bölgelerine lökosit ve immünoisit yönlendirilmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiş üç tane

glikoprotein ligandı bulunmuştur. Bunlar; glikozilasyona bağımlı hücre yapışma molekülü (GlyCAM-1), CD34 ve mukozal vasküler hücre yapışma molekülü (MAdCAM-1)'dir (83, 84). Hem hayvan deneylerinden hem de insan çalışmalarından elde edilen kanıtlar, L-selektinin lökosit-endotelyal etkileşimlerde önemli bir erken ajan olduğunu ve bu etkileşimin inflamatuvar yanıtların ilerlemesi ve klinik sonuçlar üzerinde dramatik etkilere sahip olabileceğini göstermektedir (83). Farelerde yapılan çalışmalar, bu glikoprotein periferik lenf düğümlerine ve akut ve kronik inflamasyon bölgelerine lökosit toplanmasını düzenleyen belirgin bir rolünü ortaya koymaktadır (82). L-selektinin bazı akut ve kronik inflamatuvar hastalıklarda umut verici bir hedef olduğu düşünülmektedir (82).

2.3.3. P-selektin

Selektin ailesinden bir hücre yapışma molekülü olan P-selektin, aktive edilmiş endotel hücrelerinin ve trombositlerin yüzeyinde eksprese edilmektedir. İnsan vücudunda P-selektin membran formu ve çözünebilir form olmak üzere iki formda bulunmaktadır. Membran formu, Weibel-Palade gövdelerinde ve trombositlerin α -granüllerinde depolanırken çözünür P-selektin ise insan plazmasında dolaşmaktadır (85). P-selektin için ana ligand, çoğu lökositte bulunan P-selektin glikoprotein ligandı-1'dir. P-selektin, ayrıca trombosit glikoproteini 1b'ye bağlanarak hem lökosit hem de trombosit yuvarlanmasını ve yapışmasını kolaylaştırmaktadır (80). P-selektinin aktive edilmiş trombositler tarafından yüksek düzeyde ekspresyonu, trombozun patogenezinde önemli rol oynamaktadır (86). İnflamasyon ve tromboz arasındaki ilişkiler son yıllarda kapsamlı çalışmalara konu olmuştur. İnflamasyonun (özellikle lökosit toplanmasının) trombozu doğrudan etkilediği ve trombozun aynı zamanda proinflamatuvar bir olay oluşturduğu yaygın olarak kabul edilmektedir (87).

2.4. PECAM-1

PECAM-1 veya CD31, immünoglobulin gen süper ailesine ait bir transmembran glikoproteindir. PECAM-1 ekspresyonu hem vasküler endotel hücrelerinin hem de trombositler, monositler, nötrofiller, T hücreleri ve B hücreleri dahil olmak üzere bir dizi hematopoetik hücrenin yüzeyinde tespit edilmiştir (88). PECAM-1, hücreler üzerinde

benzersiz bir dağılım göstermektedir. Vasküler endotel hücreleri ve lökositler üzerindeki lokalizasyonu ve ekspresyonu, çeşitli hücre içi sinyalleşme süreçlerini düzenleyebilme yeteneği sayesinde inflamatuvar süreçler sırasında damar bariyerinin korunmasında merkezi bir rol oynamaktadır (89). PECAM-1'in, KBB geçirgenliğinin düzenlenmesinde kritik bir rol oynadığı ve KBB boyunca T hücresi diyapedezinin hücrel yolunu etkilediği çalışmalarda gösterilmiştir (90). PECAM-1'in aşırı ekspresyonu, vasküler bariyer fonksiyon bozukluğu ve lökosit migrasyonu ile ilişkilidir (91). PECAM-1 bir antiplatelet molekülü olarak kabul edilmektedir. Bir in vivo çalışmada PECAM-1 eksikliği olan transgenik fareler, protrombotik bir fenotip sergilemiştir (92). Ayrıca artmış serum PECAM-1 düzeylerinin farelerde ve insanlarda asetilsalisilik asit konsantrasyonlarında artışa neden olarak antiplatelet etki gösterdiği bildirilmiştir (93).

2.5. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu ve Serum Adhezyon Molekülleri İlişkisi

Yazında DEHB ve serum adhezyon molekül düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Alaşehirli ve ark., 43 çocuğu (25 DEHB ve 18 sağlıklı kontrol) dahil ettikleri çalışmalarında, DEHB tanılı çocuklarda serum ICAM-1 ve ICAM-2 düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır (94). Daha önce tedavi görmemiş 8-12 yaş arası 80 DEHB tanılı çocuk ve 40 sağlıklı çocuğun dahil edildiği başka bir araştırmada ise DEHB tanılı çocuklarda serum kludin-5 değerleri sağlıklı çocuklara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunurken, serum zonulin düzeylerinde ise anlamlı bir değişim saptanmamıştır (95). Çakır ve ark., DEHB tanısı alan daha önce ilaç kullanmamış 40 çocuk (11 kız; ortalama yaş 9,4) ve 39 sağlıklı kontrol (12 kız; ortalama yaş 9,3 yıl) ile yürüttükleri çalışmalarında DEHB tanılı çocuklarda serum zonulin ve okludin düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmiştir (96).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü ve Etik Yönü

Araştırmamız için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (KSÜ) Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulundan, 01.09.2022-228 başvuru tarihli ve protokol nolu, 2022/28 oturum nolu kararla etik kurul onayı alınmıştır. Çalışma protokolü Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülmüştür. Çalışmaya dâhil edilen çocuklara ve ebeveynlerine çalışma hakkında bilgilendirme yapılmış olup çocuk ve ebeveynin rızası alınarak 'Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu' imzalatılmıştır. Bu araştırma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Biyokimya Anabilim Dalında yürütülmüştür.

3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Çalışmamızda DEHB ve sağlıklı kontrollerde serum Selektinler (E, L, P) ve PECAM-1 düzeylerinin farklı olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamız, KSÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran, 6-12 yaş arası, DSM-5 tanı kriterlerine göre DEHB tanısı alan, kronik fiziksel hastalığı, mevcut enfeksiyöz hastalığı ve psikiyatrik komorbiditesi olmayan çocuklar (hasta grubu) ile 6-12 yaş arası, fiziksel ve psikolojik herhangi bir sorunu ve aktif enfeksiyonu olmayan rastgele seçilmiş sağlıklı çocuklar (kontrol grubu) ile yürütülmüştür. Çalışmanın örnekleme hesaplanırken G*Power 3.1.9.2 programı kullanılmıştır ve "Increased zonulin is associated with hyperactivity and social dysfunctions in children with attention deficit hyperactivity disorder" çalışması referans alınmıştır. Buna göre %5 hata payı ve %80 güçle en az 54 kişi hasta ve 54 kontrol grubu olmak üzere toplam en az 108 hastaya ulaşılması gerektiği tespit edilmiştir. Çalışmamıza 60 hasta 60 kontrol alınması planlanmış ve hedeflenen örneklem sayısına ulaşılmıştır. Çalışmanın etki değeri 0.48 olarak hesaplanmıştır.

3.3. Araştırmaya Dahil Edilme ve Araştırmadan Dışlanma Kriterleri

Hasta grubu dahil edilebilme kriterleri:

1. 6-12 yaş arası olma
2. DEHB tanısı almış olma
3. Fiziksel ve psikiyatrik ek hastalık olmaması
4. Herhangi bir ilaç kullanmıyor olması
5. Serum örneğinin alındığı gün enfeksiyöz bir hastalığının olmaması
6. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun çocuk ile ailesi tarafından imzalanmış olması

Kontrol grubu dahil edilebilme kriterleri:

1. 6-12 yaş arası olma
2. Bilinen fiziksel ve psikiyatrik hastalık olmaması
3. Herhangi bir ilaç kullanmıyor olması
4. Serum örneğinin alındığı gün enfeksiyöz bir hastalığının olmaması
5. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun çocuk ile ailesi tarafından imzalanmış olması

Dışlama kriterleri:

1. 6 yaşından küçük, 12 yaşından büyük olma
2. Herhangi bir psikiyatrik ya da organik ek hastalığın olması
3. Enfeksiyöz hastalık geçiriyor olması
4. Herhangi bir nedenle düzenli ilaç kullanıyor olması
5. Çocukta ve/veya ebeveynlerinde anket uygulamasını zorlaştıracak ‘Zihinsel Yetersizlik’, ‘OSB’, ‘Akut Psikoz’ gibi bir tanının olması
6. Çalışmaya katılmak ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamak istememe
7. Çocuk ve/veya ailenin kendi isteğiyle çalışmadan ayrılmak istemesi olarak belirlenmiştir.

3.4. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi

KSÜ Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran yeni DEHB tanısı almış, çalışma kriterlerimizi sağlayan, ilaç kullanmayan çocuklar ile herhangi bir fiziksel ve psikiyatrik ek hastalığı olmayan, herhangi bir ilaç kullanmayan, serum örneğinin alındığı gün enfeksiyöz bir hastalığı olmayan sağlıklı çocuklar ve aileleri, aile ve çocuğun gönüllülük esasına dayanarak çalışmaya davet edilmiştir. Çalışmaya katılımı kabul eden, dahil edilme kriterlerini karşılayan çocuklar ve ailelerine gönüllü onam formu imzalatılarak çalışma hakkında bilgi verilmiştir. DEHB tanısı ve komorbiditelerin ekartasyonu için çocuklara ve ailelerine Okul Çağı Çocukları için Duygulanım bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli DSM-V-T uygulanmış, ek olarak demografik verilerin değerlendirilmesi için araştırmacı tarafından hazırlanmış Sosyodemografik Veri Formu, DEHB tanı ve şiddetini değerlendirmek için Conners Ebeveyn ve Conners Öğretmen Değerlendirme Ölçekleri ve DSM-5 Kökenli Yıkıcı Davranış Bozuklukları Belirti Tarama Ölçeği Formu doldurtulmuştur. Gönüllü hasta ve kontrol grubunda yer alan çocuklardan 8 ml kan örnekleri alınmış, alınan venöz kanlar jelli kan tüplerine konularak hızlıca laboratuara ulaştırılmıştır. Alınan kanlar, steril koşullarda 4000 rpm de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır. Elde edilen serum örnekleri uygun eppendorf tüplerine alınarak analizler yapılana kadar -80°C'de dondurularak saklanmıştır. Hemolizli ve lipemik numuneler çalışmaya dahil edilmemiştir. Yeterli örnek sayısına ulaşıldığında tüm serum örneklerinde Selektinler (E, L, P) ve PECAM-1 düzeyleri Elisa kitleri ile kit prosedürlerine uygun şekilde ölçülmüştür.

Serumda incelenecek olan parametreler Architect 16000 (Abbott, Amerika) marka otomatik analizör ile aşağıdaki yöntemlerle ölçülmüştür. Antikor ile kaplı kuyucuklara hasta serumu pipetlenmiştir. 37°C'de 90 dk inkübe edilmiştir. Her kuyucuğa biotin işaretli antikor eklenmiştir. 1 saat 37°C'de inkübe edildikten sonra 350 mikrolitre yıkama solusyonu ile 3 kere yıkanmıştır. Streptavidin işaretli Horseradishperoxidase enzimi eklenerek 37°C'de yarım saat inkübe edildikten sonra 5 kez 350 mikrolitre yıkama solusyonuyla otomatik yıkama yapılmıştır. Horseradishperoxidase enzimi için substrat eklendikten sonra 37°C'de karanlıkta inkübasyon sonrası H₂SO₄ kullanılarak reaksiyon sonlandırılmıştır. ELİSA plate okuyucuda 450 nm'de absorbanslar okunup standart

absorbans eğrisine göre konsantrasyon hesaplanmıştır. ELİSA yöntemi için Biotek (ELx 800, USA) 30 marka yarı otomatik ELİSA Katolog no: E7336Hu kullanılmıştır. Üretici tarafından önerilen prosedür detaylarına uyularak yapılan ölçümler için belirlenen aralıklar her bir marker için sırasıyla; saptama aralığı PECAM-1 (saptama aralığı 0.05-10 ng/ml, sensitivite 0.019 ng/ml, intra-assay: CV<8%, inter-assay: CV<10%), P-selektin (saptama aralığı 0.05-100 ng/ml, sensitivite 0.225 ng/ml, intra-assay: CV<8%, inter-assay: CV<10%), E-selektin (saptama aralığı 0.1-40 ng/ml, sensitivite 0.055 ng/ml, intra-assay: CV<8%, inter-assay: CV<10%), L-selektin (saptama aralığı 0.3-90 ng/ml, sensitivite 0.175 ng/ml, intra-assay: CV<8%, inter-assay: CV<10%) olarak belirtilmiştir.

3.5. Veri Toplama Araçları

3.5.1. Okul çağı çocukları için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi-şimdi ve yaşam boyu şekli-DSM-V (ÇDSG-SYDSM-5-T; The schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version- KSADS-PL)

Ruhsal belirtilerdeki zaman ve duruma özgü tutarsızlıklar, verilen bilgilerdeki değişkenlikler, görüşmecilerin belirtilerin önemini değerlendirmelerindeki yanlılıklar, çocukların bilgi vermesindeki belirsizlikler ya da görüşmeler arasında ruhsal durumda gelişebilecek değişiklikler gibi ek zorluklar nedeniyle ruhsal alandaki klinik değerlendirme süreci güçleşmektedir (97). Tüm değerlendiricilerin aynı görüşme çizgisini/içeriğini izlemeleri ulaşılan tanı ya da tanıların güvenilirlik düzeyini arttırmaktadır. Yapılandırılmış görüşmeler ile sorunun başlangıç tarihi, şiddeti ve süresi, zamansal sıralama ve işlevselliğin ne kadar bozulduğu daha ayrıntılı değerlendirilebilmekte ve yapılandırılmış görüşmeler görüşmeciler için bir rehber niteliği taşımaktadır (98). Çocuk ve ergenlerde kullanılan çok sayıda yapılandırılmış ya da yarı yapılandırılmış görüşme çizelgesi bulunsa da en yaygın olarak kullanılan görüşme çizelgesinin Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Çizelgesi olduğu düşünülmektedir (99). Çocuk ve ergenlerin DSM-III ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini saptamak amacıyla geliştirilmiş yarı yapılandırılmış bir görüşme çizelgesi olan Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu

Versiyonu (ÇDŞG-ŞY), Kaufman ve ark. tarafından 2016’da DSM-V tanı ölçütlerine göre güncellenmiştir (100). Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Ünal ve ark. tarafından yapılmıştır (101). ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T’nin birçok tanı grubu için geçerli ve güvenilir veri sağladığı görülmüştür. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu için geçerlik düzeyi iyi derecede bulunmuştur (101). Form üç bölümden oluşmaktadır. Görüşme çizelgesinin ilk bölümünde yapılandırılmamış bir görüşme ile çocuğun ve ailesinin sosyodemografik özellikleri, yakınmaları, gelişim öyküsü, sağlık durumu, genel olarak okuldaki ve evdeki işlevselliği ile ilgili bilgiler sorgulanır. İkinci bölümde hem geçmiş hem de şu andaki (son iki aydaki) 200’den fazla özgül belirtiyi değerlendiren tarama soruları yer alır. Üçüncü bölüm DSM-5 tanılarını doğrulamak için yapılan değerlendirme ve gözlem sonuçlarından oluşur. Her bir bilgi kaynağından alınan bilgiler ayrı ayrı değerlendirilir ve sonunda klinisyenin gözlemleriyle de birlikte birleştirilerek puanlanır.

3.5.2. Sosyodemografik veri formu (SDVF)

Katılımcıların sosyodemografik özelliklerini değerlendirmek amacıyla yaş, cinsiyet, ebeveynlerin hayatta olup olmadığı, ebeveyn yaş, eğitim düzeyi ve mesleği, ailenin aylık gelir düzeyi, ikamet edilen yer, aile durumu ve aile yapısı, fiziksel ve ruhsal hastalık öyküsü gibi özellikleri sorgulamak amacıyla araştırmacılar tarafından hazırlanmıştır.

3.5.3. Conners ana-baba dereceleme ölçeği-yenilenmiş kısa form (CADÖ-48)

Conners Değerlendirme Ölçekleri davranış sorunlarını değerlendirmede yaygın olarak kullanılan araçlar arasındadır. Bu ölçeklerden 1978 yılında yayınlanan CADÖ-48, çocukların davranışlarının anne-babaları tarafından değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiştir (102). Formun Türkçe geçerlilik çalışması Şener ve ark. tarafından yapılmıştır. Ölçeğin güvenirlik Cronbach alfa katsayısı 0,90 olarak bulunmuştur (103).

3.5.4. Conners öğretmen dereceleme ölçeği-yenilenmiş kısa form (CÖDÖ-28)

Öğretmenlerin gözlemlerine dayalı olarak öğrencilerin sınıftaki davranışlarının derecelendirilmesi amacı ile Conners tarafından 1969’da geliştirilmiş olan ölçeğin ilk formu 39 madde iken 1973’te 28 madde içeren kısa formu yayımlanmıştır.

Öğretmenlerden, son bir ayı göz önünde bulundurarak 3-17 yaş aralığındaki çocuk ve ergenlerin davranışlarını değerlendirmeleri istenmektedir (104). Ölçeğin Türkiye için uyarlama çalışması Kaner ve ark. tarafından yapılmıştır. CÖDÖ-28'in geçerliği doğrulayıcı faktör analizi, alt ölçekler arası korelasyonlar, yenilenmiş öğretmen ana-baba-ergen kısa formları arası korelasyonlar ve madde analizi yoluyla incelenmiştir. CÖDÖ-28'in iç tutarlılığı Cronbach Alfa ve Spearman-Brown iki yarı güvenilirliği teknikleriyle incelenmiştir. Ayrıca, test-tekrar test güvenirlik katsayısı da hesaplanmıştır. Doğrulayıcı faktör analizi, CÖDÖ-28'in Türk öğretmenlerden elde edilen yapısının özgün ölçek ile özdeş olduğunu göstermiştir (105). Ölçeğin güvenirlik Cronbach alfa katsayısı 0,95 olarak saptanmıştır (103).

3.5.5. Çocuk ve ergenlerde davranım bozuklukları için DSM-IV'e dayalı tarama ve değerlendirme ölçeği (Atilla Turgay)

Bu ölçek Dr. Atilla Turgay tarafından DSM-IV tanı kriterlerine uygun olarak hazırlanmıştır ve çocuklarda DEHB, KOKGB ve davranım bozukluğunu taramak ve değerlendirmek için kullanılmaktadır (106). Dikkat sorunlarına yönelik 9, hiperaktivite bulgularına yönelik 6, impulsivite özelliklerine yönelik 3, karşı olma karşı gelme bulgularına yönelik 8 ve davranım sorunlarına yönelik 15 madde olmak üzere toplam 41 madde bulunmaktadır. Her bir madde için dört farklı seçenek bulunuyor olup, 'yok (0)', 'biraz (1)', 'fazla (2)' ve 'çok fazla (3)' şeklinde puanlandırılmaktadır. Ölçeğin Türkçe versiyonun çalışması 2001 yılında Ercan ve ark. tarafından yapılmış olup çalışma sonucunda alt ölçekler düzeyinde yapılan analizler yeterli ölçüde geçerli, güvenilir olarak bildirilmiş ve tanı ve tarama amaçlı kullanılabilecek ayrıntılı bir ölçek olduğu belirtilmiştir (107).

3.6. Verilerin İstatistiksel Analizi

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma ($\text{Ort} \pm \text{SS}$) değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu

Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Graplarda ölçümler normal dağılım göstermediğinden ikili grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U-testi, sürekli değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin incelenmesinde Spearman korelasyon testinden yararlanılmıştır. Çeşitli moleküllerin tanıdaki değerini ölçmek için Receiver operating characteristic (ROC) eğrileri çizilmiştir. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Özellikler

Çalışmaya 60 hasta ve 60 kontrol olmak üzere toplam 120 katılımcı dahil edilmiştir. Hasta grubunda olan çocuk ve ergenlerin %21,7'si kız, %78,3'ü erkek iken kontrol grubunda olanların %31,7'si kız, %68,3'ü erkek olup aralarında anlamlı değişiklik saptanmamıştır ($p=0,215$). Hasta grubunda olanların yaş ortalaması $9,2\pm1,8$ yıl iken kontrol grubunda olanların yaş ortalaması $8,8\pm1,8$ yıl olup gruplar arasında anlamlı değişiklik saptanmamıştır ($p=0,311$). Gruptaki çocuk ve ergenlerin demografik özelliklerin karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Gruptaki çocuk ve ergenlerin demografik özelliklerin karşılaştırılması

		Hasta		Kontrol		χ^2/Z	p
		n	%	n	%		
Cinsiyet	Kız	13	21,7	19	31,7	1,534	0,215**
	Erkek	47	78,3	41	68,3		
Yaş, Ortanca (min-maks)		9,0 (6,0-12,0)		9,0 (6,0-12,0)		-1,013	0,311*

* Mann Whitney U, ** Kikare analizi testi uygulanmıştır.

Hasta grubunda olan annelerin yaş ortalaması kontrol grubunda olan annelerin yaş ortalamasından anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p=0,008$). Hasta grubunda olan annelerin %48,3'ü ortaokul ve altı, %26,7'si lise, %25'i üniversite ve üzeri mezun iken kontrol grubunda olan annelerin %53,3'ü ortaokul ve altı, %25'i lise, %21,7'si üniversite ve üzeri mezun olarak saptanmıştır. Gruplar arasında anne eğitim durumu açısından anlamlı değişiklik görülmemiştir ($p=0,851$). Hasta grubunda olan annelerin %78,3'ü, kontrol grubunda olan annelerin %83,3'ü ev hanımı olup iki grup arasında anne işi açısından anlamlı değişiklik saptanmamıştır ($p=0,487$). Hasta grubunda olan annelerin %1,7'sinde, kontrol grubunda olan annelerin %6,7'sinde psikiyatrik hastalık saptanmış ve iki grup arasında anlamlı değişiklik saptanmamıştır ($p=0,364$). Hasta grubunda olan annelerin 1'inde psikiyatrik hastalık saptanmış ve tanısının depresif bozukluk olduğu görülmüştür.

Kontrol grubunda olan annelerin ise 3'ünde depresif bozukluk, 1'inde anksiyete bozukluğu olmak üzere 4'ünde psikiyatrik hastalık saptanmıştır. Hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda olan annelerin %6,7'sinde fiziksel hastalık saptanmış ve iki grup arasında anlamlı değişiklik saptanmamıştır (p=1,000). Hasta grubunda fiziksel hastalığı olan 4 annenin 1'inde hipertansiyon (HT), 1'inde bel fıtığı, 1'inde meme kanseri, 1'inde romatizma saptanmışken kontrol grubunda fiziksel hastalığı olan 4 annenin 1'inde bel fıtığı, 1'inde astım, 1'inde sistemik lupus eritematozus (SLE), 1'inde hipotiroidi saptanmıştır. Gruptaki annelerin sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Gruptaki annelerin sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

		Hasta		Kontrol		Z/ χ^2	p
		n	%	n	%		
Anne yaşı, Ortanca (min-maks)		35,0 (26,0-55,0)		39,0 (27,0-51,0)		2,654	0,008*
Anne eğitim	Ortaokul ve altı	29	48,3	32	53,3	0,323	0,851**
	Lise	16	26,7	15	25,0		
	Üniversite ve üzeri	15	25,0	13	21,7		
Anne iş	Ev hanımı	47	78,3	50	83,3	0,484	0,487**
	Çalışıyor	13	21,7	10	16,7		
Annede psikiyatrik hastalık varlığı	Var	1	1,7	4	6,7	1,878	0,364**
	Yok	59	98,3	56	93,3		
Annede fiziksel hastalık varlığı	Var	4	6,7	4	6,7	0,000	1,000**
	Yok	56	93,3	56	93,3		

*Mann Whitney U testi, ** Kikare analizi uygulanmıştır.

Hasta grubunda olan babaların yaş ortalaması kontrol grubunda olan babaların yaş ortalamasından anlamlı şekilde düşük saptanmıştır (p=0,033). Hasta grubunda olan babaların %35'i ortaokul ve altı, %38,3'ü lise, %26,7'si üniversite ve üzeri mezun iken kontrol grubunda olan babaların %40'ı ortaokul ve altı, %28,3'ü lise, %31,7'si üniversite ve üzeri mezun olarak saptanmıştır. Gruplar arasında baba eğitim durumu açısından anlamlı değişiklik görülmemiştir (p=0,507). Hasta grubunda olan babaların %20'si memur, %28,3'ü işçi, %28,3'ü serbest meslek ve %23,3'ü diğer meslekte iken kontrol grubunda olan babaların %5'i işsiz, %20'si memur, %31,7'si işçi, %28,3'ü serbest meslek ve %15'i diğer meslekte olup iki grup arasında baba işi açısından anlamlı değişiklik görülmemiştir

(p=0,441). Hasta grubunda olan babaların %1,7'sinde psikiyatrik hastalık saptanırken kontrol grubunda olan babalarda psikiyatrik hastalık görülmemiştir ve gruplar arasında anlamlı değişiklik saptanmamıştır (p=0,315). Hasta grubunda olan babaların sadece 1'inde psikiyatrik hastalık bulunmakta olup tanının anksiyete bozukluğu olduğu saptanmıştır. Hasta grubunda olan babaların %6,7'sinde kontrol grubunda olan babaların %5'inde fiziksel hastalık saptanırken aralarında anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,697). Hasta grubunda fiziksel hastalığı olan 4 babanın 1'inde HT, 2'sinde kalp hastalığı, 1'inde migren saptanırken kontrol grubunda fiziksel hastalığı olan 3 babanın 1'inde boyun fıtığı, 2'sinde kalp hastalığı saptanmıştır. Gruptaki babaların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Gruptaki babaların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

		Hasta		Kontrol		Z/ χ^2	p
		n	%	n	%		
Baba yaşı, Ortanca (min-maks)		40,0 (29,0-61,0)		41,5 (32,0-60,0)		2,130	0,033*
Baba eğitim	Ortaokul ve altı	21	35,0	24	40,0	1,357	0,507**
	Lise	23	38,3	17	28,3		
	Üniversite ve üzeri	16	26,7	19	31,7		
Baba iş	Çalışmıyor	0	0	3	5,0	3,833	0,441**
	Memur	12	20,0	12	20,0		
	İşçi	17	28,3	19	31,7		
	Serbest meslek	17	28,3	17	28,3		
	Diğer	14	23,3	9	15,0		
Babada psikiyatrik hastalık varlığı	Var	1	1,7	0	0	1,008	0,315**
	Yok	59	98,3	60	100,0		
Babada fiziksel hastalık varlığı	Var	4	6,7	3	5,0	0,152	0,697**
	Yok	56	93,3	57	95,0		
Babada fiziksel hastalık türü	Hipertansiyon	1	25,0	0	0	2,917	0,405**
	Boyun fıtığı	0	0	1	33,3		
	Kalp hastalığı	2	50,0	2	66,7		
	Migren	1	25,0	0	0		

*Mann Whitney U testi, ** Kikare analizi uygulanmıştır.

Hasta grubunda olanların %10'unun gelir düzeyi 6.000 TL altında, %80'inin 6.000-20.000 TL arasında ve %10'unun 20.000 TL üzeridir. Kontrol grubunda olanların %16,7'sinin gelir düzeyi 6.000 TL altında, %63,3'ünün 6.000-20.000 TL arasında ve %20'sinin 20.000 TL üzeridir. Gruplar arasında gelir düzeyi açısından anlamlı değişiklik saptanmamıştır ($p=0,125$). Hasta grubunda olanların %81,7'si kontrol grubunda olanların ise %80'i merkezde yaşıyor olup aralarında anlamlı değişiklik görülmemiştir ($p=0,817$). Hasta grubunda olanların %85'i kontrol grubunda olanların ise %75'i çekirdek aile yapısına sahip olup aralarında anlamlı değişiklik görülmemiştir ($p=0,171$). Hasta grubunda olanların %90'ının kontrol grubunda olanların ise %95'inin anne ve babası birlikte yaşıyor olup aralarında anlamlı değişiklik saptanmamıştır ($p=0,491$). Hasta grubunda olanların %6,7'sinin kontrol grubunda olanların ise %8,3'ünün ailesinde psikiyatrik hastalık var iken aralarında anlamlı değişiklik görülmemiştir ($p=0,729$). Hasta grubunda ailesinde psikiyatrik bozukluk olan 4 kişinin 1'inde depresif bozukluk, 2'sinde DEHB, 1'inde ise birden fazla psikiyatrik tanı saptanmıştır. Kontrol grubunda ailesinde psikiyatrik bozukluk olan 5 kişinin 3'ünde depresif bozukluk, 1'inde DEHB, 1'inde ise birden fazla psikiyatrik tanı saptanmıştır. Grupların ailelerine ilişkin sosyodemografik özelliklerin karşılaştırılması Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Grupların ailelerine ilişkin sosyodemografik özelliklerin karşılaştırılması

		Hasta		Kontrol		χ^2	p*
		n	%	n	%		
Gelir düzeyi**	<6.000 TL	6	10,0	10	16,7	4,163	0,125
	6.000-20.000 TL	48	80,0	38	63,3		
	>20.000 TL	6	10,0	12	20,0		
Yaşadığı yer	Merkez	49	81,7	48	80,0	0,054	0,817
	Diğer	11	18,3	12	20,0		
Aile yapısı	Çekirdek aile	51	85,0	45	75,0	1,875	0,171
	Geniş aile	9	15,0	15	25,0		
Aile durumu	Anne baba birlikte	54	90,0	57	95,0	1,081	0,491
	Boşanmış	6	10,0	3	5,0		
Ailede psikiyatrik hastalık varlığı	Var	4	6,7	5	8,3	0,120	0,729
	Yok	56	93,3	55	91,7		
Ailede psikiyatrik hastalık türü	Depresif bozukluk	1	25,0	3	60,0	1,457	0,714
	DEHB	2	50,0	1	20,0		
	Birden fazla kişide psikiyatrik hastalık	1	25,0	1	20,0		

* Kikare analizi uygulanmıştır.

** Gelir düzeyi TÜİK verilerine göre çalışmanın yapıldığı tarihteki açlık ve yoksulluk sınırlarına göre düzenlenmiştir.

4.2. DEHB Alt Tür Dağılımı ve DEHB Ölçek Puanları

Hasta grubunda bulunanların %35'i DEHB alt tipi dikkat eksikliği baskın tip iken %65'i bileşik tiptir. Kontrol grubunda DEHB tanısı olan çocuk bulunmamaktadır. Gruplar arasında DEHB alt tipi açısından anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$).

Grupların DEHB alt tür dağılımı Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. DEHB Alt Tiplerinin karşılaştırılması

DEHB alt tipi	Hasta		Kontrol		χ^2	p*
	n	%	N	%		
Dikkat eksikliği baskın tip	21	35,0	0	0	154,194	<0,001
Bileşik tip	39	65,0	0	0		
DEHB lehine değil	0	0	60	100,0		

* Kikare analizi uygulanmıştır.

Hasta grubunda olanların Conners Öğretmen ($p<0,001$) ve Conners Ebeveyn ($p<0,001$) puanlarının kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur.

Hasta grubunda olanların Atilla Turgay dikkatsizlik toplam puanı kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Hasta grubunda olanların Atilla Turgay hareketlilik toplam puanı kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Hasta grubunda olanların Atilla Turgay karşıt olma toplam puanı kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Hasta grubunda olanların Atilla Turgay davranım bozukluğu toplam puanı kontrol grubundan yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Grupların Conners ölçek ile Atilla Turgay puanlarının karşılaştırılması Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6. DEHB Ölçekleri (Conners ve Atilla Turgay) puanlarının karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	Z	p*
Ölçek puan	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)		
Conners Öğretmen	37,5 (14,0-62,0)	9,5 (0-30,0)	9,161	<0,001
Conners Ebeveyn	46,0 (10,0-97,0)	18,5 (0-63,0)	-7,807	<0,001
Atilla Turgay dikkatsizlik	16,0 (3,0-27,0)	2,0 (0-10,0)	-9,279	<0,001
Atilla Turgay hareketlilik dürtüsellik	12,0 (0-27,0)	3,0 (0-12,0)	-6,574	<0,001
Atilla Turgay karşıt olma	5,0 (0-16,0)	2,0 (0-11,0)	-5,436	<0,001
Atilla Turgay davranım bozukluğu	0 (0-10,0)	0 (0-5,0)	-3,700	<0,001

*Mann Whitney U testi

4.3. Biyokimyasal Parametreler Selektinler (E, L, P) ve PECAM-1 Düzeyleri

Hasta grubunda olanların hem L-selektin ($p=0,007$) hem de PECAM-1 ($p=0,004$) düzeylerinin kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Gruplar arasında E-selektin ($p=0,902$) ile P-selektin ($p=0,283$) değerleri açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. Grupların Selektinler (E, L, P) ve PECAM-1 düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. Grupların Selektinler (E, L, P) ve PECAM-1 düzeylerinin karşılaştırılması

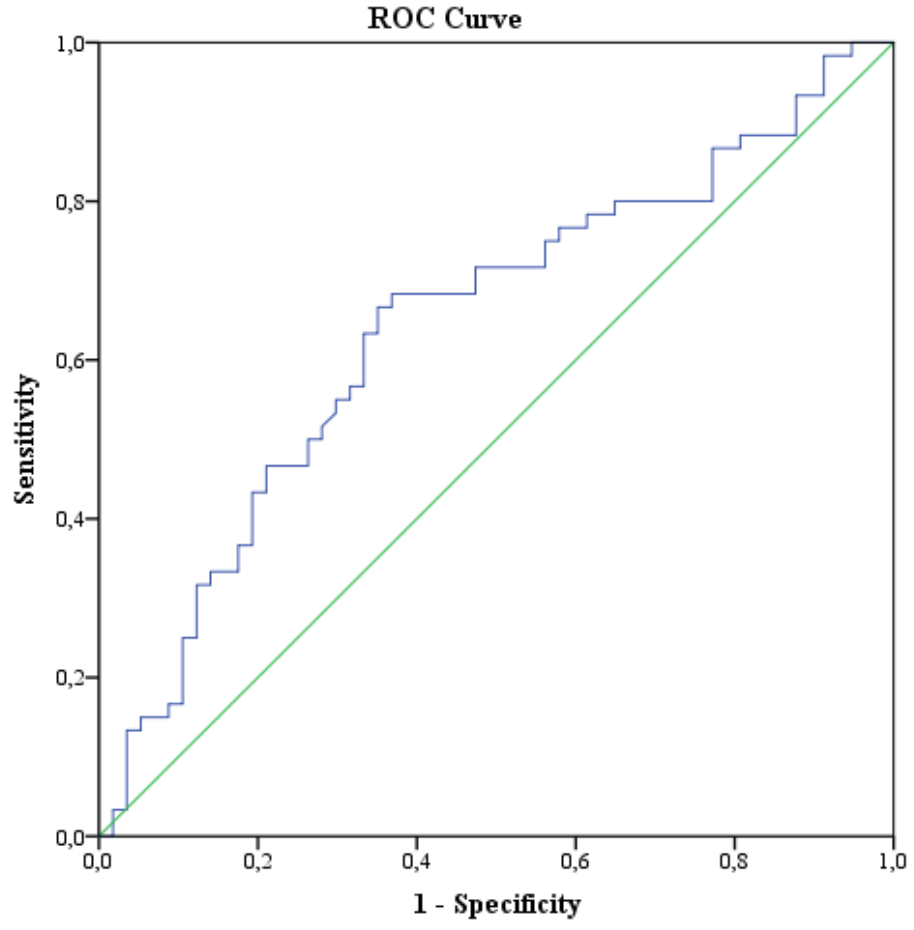
	Hasta	Kontrol	Z	P*
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)		
E-Selektin	5,0 (1,7-15,6)	5,6 (8-28,4)	-0,123	0,902
L-Selektin	11,2 (4,3-25,5)	9,2 (3,2-30,7)	-2,697	0,007
P-Selektin	17,4 (6,4-33,2)	19,3 (6,5-100,9)	-1,073	0,283
PECAM-1	1,6 (7-3,5)	1,4 (2-6,5)	-2,903	0,004

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

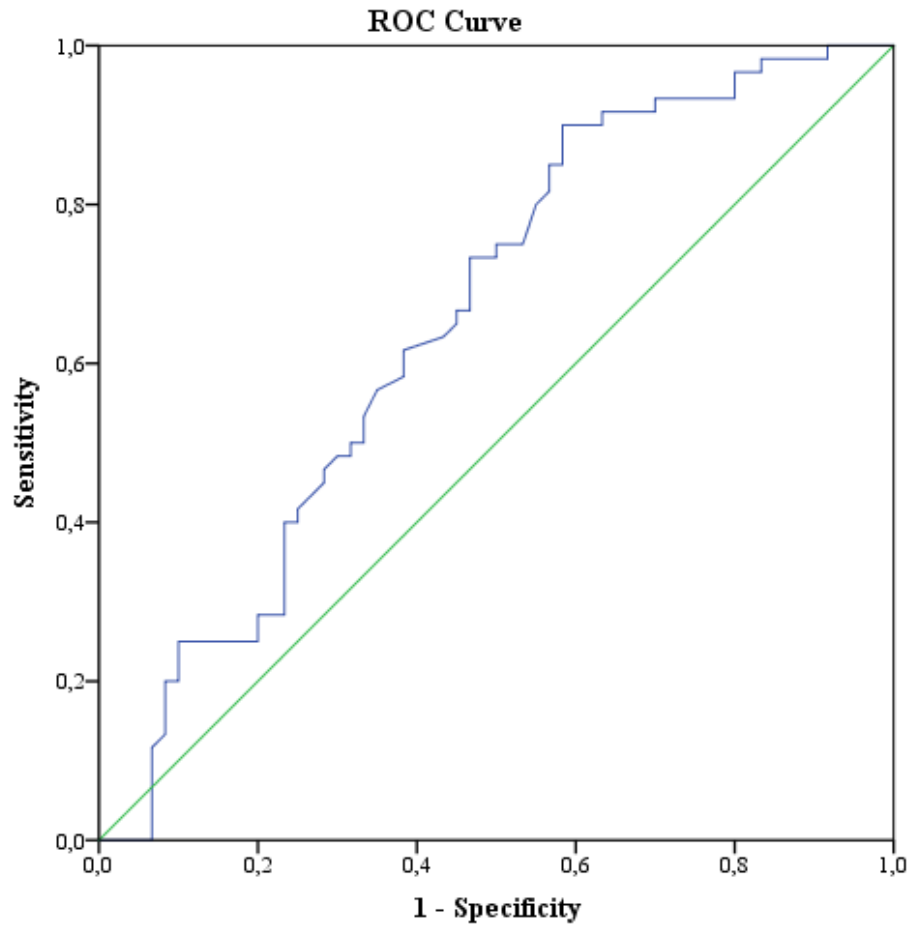
4.4. L-selektin ve PECAM-1 için ROC Analizi

Çeşitli değerlerin DEHB’yi predikte edebilmeleri ROC analizi ile araştırılmış ve cut-off değerleri belirlenmiştir. L-selektin için 9,91 değeri cut-off olarak alındığında %66,7 sensitivite, %64,9 spesifite saptanmış ve DEHB için iyi bir belirleyici olduğu görülmüştür. PECAM-1 için 1,28 değeri cut-off olarak alındığında %90 sensitivite, %41,7 spesifite saptanmış ve DEHB için iyi bir belirleyici olduğu görülmüştür.

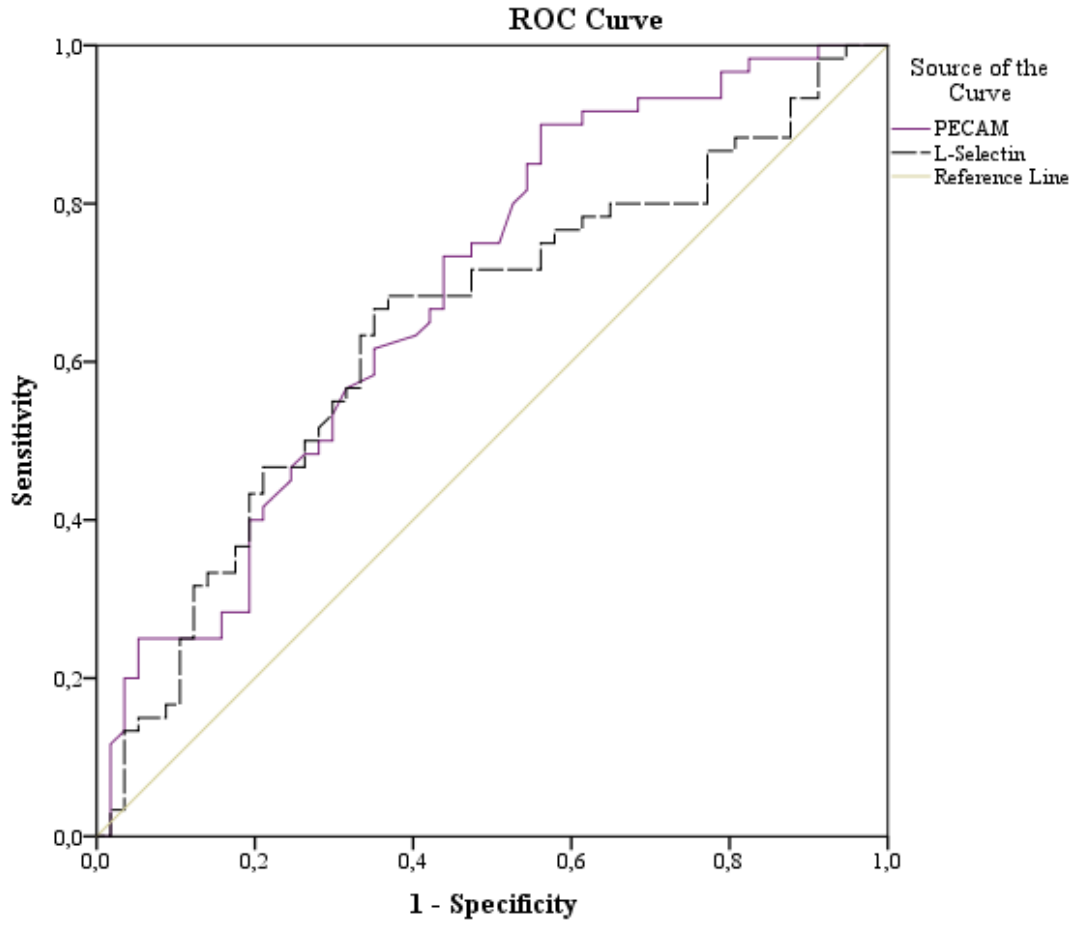
DEHB için L-selektin ve PECAM-1 değerlerinin ROC Eğrisi (Şekil 2-3)’te, L-selektin ve PECAM-1 değerlerinin ROC Eğrisi karşılaştırılması (Şekil 4)’te L-selektin ve PECAM-1 parametrelerinin DEHB’yi belirlemedeki spesifite ve sensitiviteyi Tablo 8’de verilmiştir.



Şekil 2. DEHB için L-selektin değerinin ROC Eğrisi



Şekil 3. DEHB için PECAM-1 değerinin ROC Eğrisi



Şekil 4. DEHB için L-selektin ve PECAM-1 değerleri ROC Eğrisi Karşılaştırılması

Tablo 8. L-selektin ve PECAM-1 parametrelerin DEHB'yi belirlemedeki spesifite ve sensitivite

	Alan	p	%95 güven aralığı		Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
			Alt sınır	Üst sınır				
L-selektin>9,91	0,645	0,005	0,551	0,731	66,7	64,9	66,7	64,9
PECAM-1>1,28	0,654	0,002	0,561	0,738	90	41,7	60,7	80,6

4.5. Selektinler (E, L, P), PECAM-1 değerleri ve ölçek puanlarının korelasyon analizi

Uygulanan korelasyon analizi sonuçlarına göre Conners Öğretmen puanı ile Atilla Turgay hareketlilik dürtüsellik, Atilla Turgay karşıt olma ve Atilla Turgay davranım bozukluğu puanları arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki belirlenmiştir. Conners Ebeveyn puanı ile Atilla Turgay davranım bozukluğu puanı arasında pozitif yönlü anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Atilla Turgay hareketlilik dürtüsellik puanı ile Atilla Turgay karşıt olma puanı arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon belirlenmiştir. Atilla Turgay karşıt olma puanı ile Atilla Turgay davranım bozukluğu puanı arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki görülmüştür.

E-selektin, L-selektin ve P-selektin arasında birbirleriyle pozitif yönde anlamlı bir korelasyon mevcutken PECAM-1 ile tüm Selektinler (E, L, P) arasında da pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür.

L-selektin ve Conners Öğretmen puanları arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon görülmüş olup diğer ölçek puanları ile herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. E-selektin, P-selektin ve PECAM-1 ile Conners ve Turgay ölçek puanları arasında herhangi bir korelasyona rastlanmamıştır. DEHB alt tipleri sınıflamasına göre E-selektin ($p=0,762$), L-selektin ($p=0,535$), P-selektin ($p=0,762$) ve PECAM-1 ($p=0,587$) değerleri açısından anlamlı değişiklik izlenmemiştir.

Hasta grubunda Selektinler (E, L, P), PECAM-1 değerleri ve ölçek puanlarının korelasyon analizi Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9. Hasta grubunda Selektinler (E, L, P), PECAM-1 değerleri ve ölçek puanlarının korelasyon analizleri

		E-Selektin	L-Selektin	P-Selektin	PECAM-1	Conners öğretmen	Conners ebeveyn	Atilla Turgay dikkatsizlik	Atilla Turgay hareketlilik dürtüsellik	Atilla Turgay karşıt olma
L-Selektin	r	,661								
	p	,000								
P-Selektin	r	,731	,722							
	p	,000	,000							
PECAM-1	r	,719	,760	,813						
	p	,000	,000	,000						
Conners öğretmen	r	,016	,212	-,071	-,074					
	p	,906	,022	,592	,572					
Conners ebeveyn	r	,021	,080	-,053	-,054	,114				
	p	,876	,389	,687	,682	,387				
Atilla Turgay dikkatsizlik	r	-,193	,132	-,193	-,217	,207	,229			
	p	,140	,155	,140	,097	,112	,078			
Atilla Turgay hareketlilik dürtüsellik	r	-,002	,123	-,059	,029	,364	,155	,082		
	p	,986	,185	,655	,828	,004	,237	,532		
Atilla Turgay karşıt olma	r	,091	,065	,038	,041	,405	,103	,039	,377	
	p	,491	,484	,773	,756	,001	,433	,767	,003	
Atilla Turgay davranım bozukluğu	r	,096	,043	,026	-,006	,433	,379	,141	,220	,548
	p	,465	,648	,841	,966	,001	,003	,284	,091	,000

4.6. Ölçek puanları, Selektinler (E, L, P) ve PECAM-1 değerlerinin yaş ve cinsiyete göre karşılaştırılması

Çocukların yaşlarına göre farklılık olup olmadığı incelendiğinde Conners ve Atilla Turgay ölçek puanları, Selektinler (E, L, P) ve PECAM-1 değerleri ile çocukların yaşı arasında herhangi bir anlamlı korelasyona rastlanmamıştır. ($p>0.05$)

Cinsiyete göre farklar incelendiğinde Atilla Turgay hareketlilik dürtüsellik puanının erkeklerde kızlardan anlamlı olarak daha yüksek olduğu ($p=0,035$), diğer ölçek puanları açısından anlamlı değişiklik olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Cinsiyetler arasında E-selektin ($p=0,711$), L-selektin ($p=0,755$), P-selektin ($p=0,320$) ile PECAM-1 ($p=0,551$) değerleri açısından anlamlı değişiklik izlenmemiştir.



5. TARTIŞMA

Bu çalışma bilgilerimiz kadarıyla DEHB tanılı çocuklar ile sağlıklı çocuklar arasındaki serum Selektinler (E, L, P) ve PECAM-1 düzeylerinin karşılaştırıldığı ilk klinik temelli çalışmadır.

5.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özelliklerinin Tartışılması

Çalışmamıza yaşları 6-12 arasında değişen, DEHB tanısı almış, ilaç kullanmayan 60 çocuk ve bilinen herhangi fiziksel ve ruhsal hastalığı bulunmayan 60 sağlıklı çocuk olmak üzere toplam 120 katılımcı dahil edilmiştir.

Hasta grubunda olanların yaş ortalaması $9,2 \pm 1,8$ yıl, kontrol grubunda olanların yaş ortalaması $8,8 \pm 1,8$ yıl olarak belirlenmiş, gruplar arasında anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Çalışmamız hasta grubunda olan çocuk ve ergenlerin %21,7'si kız, %78,3'ü erkek çocuklardan oluşmaktadır. Çalışmamıza dahil edilen hasta grubunda erkek/kız oranı 3,6 olup bu oranın literatürde bildirilen oranlarla uyumlu olduğu görülmüştür (108). DEHB erkek çocuklarda kız çocuklarına oranla daha sık görülmekte olup erkek çocukların kızlara oranı yaklaşık 3-4/1'tür (108, 109). DEHB'nin erkeklerde fazla görülmesinin yanı sıra kızlarda yeterince tanı konulmaması da bu oranları erkek lehine değiştirmektedir. Kız çocuklarda daha çok DEHB-D, erkek çocuklarda daha sık DEHB-H alt tipinin görülmesi nedeniyle erkek çocuklarında başvuru nedeni daha çok davranışsal sorunlar nedeniyle olurken kız çocuklarında daha çok kaygı veya depresyon gibi duygusal sorunlarla olmaktadır. Ayrıca toplumsal normlar ve değerler göz önüne alındığında, toplumun bir kesiminde erkek çocuklarının okul başarısı ve dışarı hayatı daha fazla ön plana geçmekte, kız çocuklarının semptomları daha az önemsenmekte olduğundan kızlarda daha az başvuruya neden olmaktadır. Tüm bu durumlar kız çocuklarının DEHB tanısının atlanabilmesine yol açmakta ve klinik örnekleme bariz erkek üstünlüğünün devamına yol açmaktadır (108). Çalışmamızda kontrol grubu yaş ile cinsiyet açısından hasta grubu verileriyle eşleştirilmiş olduğundan yaş ile cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemesi, yaş ve cinsiyetin çalışma veri etkileyebilirliğini ekarte

etmiştir. Ayrıca hasta ve kontrol grubu arasında anne-baba eğitim durumu, anne-baba meslek, anne-baba fiziksel hastalık durumu, ailede psikiyatrik hastalık görülme oranları, aile gelir düzeyi, yaşanan yer, aile yapısı, aile durumu açısından da istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Bu bulgu literatürde belirtildiği gibi DEHB'in sosyoekonomik düzey ile ilişkisinin olmadığı sonucunu desteklemektedir (1). Ayrıca grupların temel özelliklerinin benzer olması çalışmaya dahil edilen grupların homojen ve karşılaştırılabilir olduğunu desteklemekte olup çalışmanın güvenilirliğini artırmıştır.

5.2. Hasta ve Kontrol Gruplarının DEHB Alt Tipleri ve Ölçek Puanlarının Tartışılması

Çalışmamızda DEHB alt tipleri incelendiğinde, çocukların %35'inin DEHB alt tipi DEHB-D iken %65'inin DEHB-B olduğu saptanmış olup DEHB-H alt tipi bulunmamaktadır. DEHB alt tiplerin görülme oranları ile ilgili literatürde farklı bulguların mevcut olduğu görülmüştür.

DEHB-B alt tipinin klinik örneklemde diğer alt tiplere oranla daha sık görüldüğü bildirilmektedir (47). Özyurt ve ark. DEHB tanılı çocuklarda yaptıkları araştırmalarında bizim verilerimize benzer olarak DEHB tanılı çocukların çoğunda DEHB-B (%52,3, n=21) saptamışken onu sırası ile DEHB-H (%31,0, n=3) ve DEHB-D (%16,7, n=6) izlemiştir (110). Scassellati ve ark. da 45 DEHB tanılı çocukla yaptıkları çalışmalarında DEHB-B tip için %67, DEHB-D görünüm için %27 ve DEHB-H görünüm için %2 oran bildirmişlerdir (73). 2011-2016 döneminde Bölgesel DEHB Kayıt Veritabanından belirlenen hastaların tıbbi kayıtlarının analizinin yapıldığı bir araştırmada da 1919 DEHB hastasının 1106'sında (%58) DEHB-B, 633'ünde (%33) DEHB-D ve 180'inde (%9) DEHB-H DEHB saptamışlardır. Bunun yanı sıra çocuk ve ergenlerde DEHB-D alt tipinin daha yaygın olduğunu bildiren bir meta-analiz de mevcuttur (29). DEHB'nin çocukları yaş ve cinsiyete bağlı olarak farklı şekilde etkilemesi, yaşla birlikte dürtüsel semptomlarda azalma olması ve dikkatsizliğin ön plana çıkması, dikkatsizliğin dışa yönelik semptomlara kıyasla daha sık göz ardı edilebilmesi gibi nedenler yapılan çalışmalarda değişken sonuçlar elde edilmesine neden olabilmektedir (29, 108). Çalışmamızda hiperaktivite/dürtüsellik alt tipine dahil olan hasta saptanmamıştır. Kapsamlı bir literatür taraması ve 431 çalışmanın meta-analizinde

semptom boyutları (hiperaktivite/dürtüsellik ve dikkatsizlik) ayrımında güçlü kanıtlar bildirilmiş olsa da alt tiplere ilişkin bulgular şüphe içermektedir. DEHB-H ilk kez DSM-IV saha çalışmaları sonucunda ortaya çıkmıştır ve bu yeni alt tipin geçerliliği kapsamlı bir şekilde değerlendirilmemiştir. Hatta yalnızca küçük çocuklarda doğrulandığı bildirilmiştir. Ayrıca boylamsal veriler her üç alt tipin de oldukça istikrarsız olduğunu ve bazı bireylerin yıldan yıla DEHB tipleri arasında geçiş yaptığını göstermektedir. Alt tiplerin çocuğun mevcut semptom sunumunun bir tanımı olduğu, zaman içinde hem sistematik hem de sistematik olmayan şekillerde değişebileceği, çalışmalarda DEHB-H alt tipinin DEHB-B ve DEHB-D alt tipinden daha az stabil olduğu gösterilmiştir. Bu nedenlerle DEHB-H türün ayrı bir alt tip olması tartışılan bir konu olarak süregelmiştir (47). DEHB’de kategorik tanısal alt tiplerin gerekli olmayabileceğini bildiren görüşler de bulunmaktadır. Lahey ve Willcutt DEHB için çocuğun klinik tanı sırasındaki dikkatsizlik ve hiperaktivite-dürtüsellik semptomlarının sayısının boyutsal olarak ele alındığı, alt tipleri olmayan tek bir bozukluk olarak tanımlanan bir model önermiştir (111).

Hasta grubunda olanların hem Conners Ebeveyn Ölçeği hem de Conners Öğretmen Ölçeği toplam puanları kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bu veriler ailelerin ve öğretmenlerin tutarlı, doğru ve güvenilir bilgi verdiklerini göstermektedir. Ayrıca hasta grubunda DEHB DSM-5 tanı kriterlerine uygun olarak belirtilerden kaynaklı en az iki ortamda bozulma olduğunu destekler niteliktedir.

Hasta grubunda Atilla Turgay dikkatsizlik ve Atilla Turgay hareketlilik/dürtüsellik, Atilla Turgay karşıt olma toplam puanları da kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Conners derecelendirme ölçekleri ve Atilla Turgay klinik pratik ve araştırmalarda sıkça kullanılmakta ve büyük fayda sağlamaktadır. Yapılan çalışmalarda DEHB derecelendirme ölçeklerinin, çocuklarda DEHB belirtilerini geçerli güvenilir ve etkili bir şekilde ölçebildiği bildirilmiştir (107, 112, 113). Çalışmamızda DEHB tanılarının yarı yapılandırılmış bir görüşme olan ÇDŞG-ŞYDSM-5-T ile konulmuş olmasının yanı sıra geçerlilik güvenilirliği yüksek 2 ayrı ölçek ile aile ve öğretmenden alınan bilgilerle desteklenmiş olması çalışma güvenilirliğini artıran önemli bir husustur.

5.3. Hasta ve Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Parametrelerinin Tartışılması

Çalışmamızda hasta grubunda L-selektin ve PECAM-1 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak E-selektin ve P-selektin değeri açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. Ayrıca yapılan ROC analizinde hem L-selektin hem de PECAM-1'in yüksek sensitivite ve spesifiteleri ile iyi bir belirleyici olabileceği saptanmıştır.

Son yıllarda artan çalışmalara rağmen DEHB'de standardize tanı kriterleri, tanı koymada geçerli standart bir algoritma hala eksik olup tanı klinik gözleme ve aile ile öğretmen tarafından bildirilen semptomlara dayanmaktadır. Zamanla daha geniş ve daha heterojen hale gelen DEHB değerlendirmesi için biyolojik bir marker bulunmamaktadır. Bu nedenle net teşhis kriterleri olsa bile eksik veya fazla teşhis konulması gündeme gelmektedir (109).

Ayrıca DEHB, çocukluk ve ergenlik dönemindeki diğer nörogelişimsel ve zihinsel bozukluklar yanı sıra birçok psikiyatrik ve fiziksel hastalık ile de sık sık birliktelik ve örtüşme göstermektedir (8). Eşlik eden bozukluklar hem tanı koymayı zorlaştırabileceği hem de prognozu da kötüleştirebileceği için önemlidir. Ancak hem DEHB prevelansı hem de DEHB'de eşlik eden psikiyatrik bozuklukların yaygınlığı, kullanılan tanı araçlarına ve hedef kitlenin özelliklerine göre değişmektedir ve gelecekte DEHB tanı araçlarının standartlaştırılmasını gerekli hale getirmektedir (114). İnflamasyonun psikopatolojik süreçlerdeki etkisi son dönemlerde ilgi çekici bir konu haline gelmiştir. Yazında psikiyatrik hastalıklar ve inflamatuvar süreçlerde rol aldığı bilinen serum adhezyon molekülleri arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışma bulunmakta olup, serum adhezyon moleküllerinin psikopatolojilerin etiyolojisindeki rolünün aydınlatılabilmesi için ileri araştırmalara gerek duyulduğu dikkat çekmektedir. Yazında bu konu hakkında yapılan araştırmaların da henüz yeterli düzeyde olmaması, bu çalışmayı yürütmemizde teşvik edici olmuştur.

KBB, sıkı bağlantılarla birbirine bağlanan, bağışıklık hücrelerinin, çeşitli kan bileşenlerinin ve patojenlerin girişini sınırlayan özel endotel hücrelerinden oluşmaktadır. İnflamasyon gibi KBB'yi zayıflatan durumlarda çözünen maddelere karşı daha geçirgen hale gelmekte, lenfosit trafiğinde artış olmakta ve bağışıklık hücreleri diapedez yoluyla

beyin parankimine sızmaktadır (115). Proinflamatuvar sitokinlerin aşırı ekspresyonu sonucu beyin fonksiyonunu olumsuz yönde etkileyen sürekli nöronal hasar oluşabileceği ve birçok nöropsikiyatrik ve davranışsal bozuklukta etiyopatogeneizde rol alabileceği düşünülmektedir (116). İnflamasyonun psikiyatrik hastalıklarda oynayabileceği geniş rol göz önüne alındığında ilgili spesifik yolların daha ayrıntılı bir şekilde anlaşılması, zihinsel hastalığın belirli fenotiplerinin nasıl ortaya çıktığına dair yeni bir anlayışa olanak sağlayabileceği için önemlidir (117). İnflamasyonun başta depresyon, şizofreni ve TSSB (Travma Sonrası Stres Bozukluğu) olmak üzere farklı psikiyatrik bozukluklarda etiyopatogeneizde rol aldığı ve mezolimbik ve kortikostriyal devrelerin aracılık ettiği benzer davranışsal fenotipleri ortaya çıkardığı bilinmektedir (117-119). Yapılan çalışmalar depresyon, Yaygın Anksiyete Bozukluğu, TSSB ve şizofreni gibi psikiyatrik hastalıklarda serum sitokin düzeylerinde artış olduğunu göstermektedir (61, 115). Son dönemde elde edilen kanıtlar DEHB etiyolojisinde de nöroinflamasyonun rolü olabileceğini ön plana çıkarmıştır (120).

Elde edilen kanıtlar hala sınırlı olmakla birlikte DEHB'nin inflamatuvar ve otoimmün bozukluklarla birlikte görülme ihtimalinin yüksek olması, DEHB ve artmış serum sitokinler arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar, ilişkili genlerdeki polimorfizmler arasındaki ilişkileri gösteren genetik çalışmalardan elde edilen ön kanıtlar, DEHB etiyopatogenezisinde inflamasyonun etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca yaşamın erken dönemlerinde bir dizi çevresel risk faktörüne maruz kalma gibi faktörlerin inflamatuvar bir mekanizma yoluyla DEHB riskini artırabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır. (120). Antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğu ve romatoid artrit gibi bazı kronik inflamatuvar hastalıklarda faydalı olduğu bilinen omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin takviyesine yanıt olarak DEHB belirtilerinde kısmi iyileşme olması da DEHB etiyolojisinde periferik inflamasyonun rolünü desteklemektedir (121, 122). Nöroinflamasyonun da beyin gelişimini etkilediği ve ardından glial aktivasyon, oksidatif strese artış, nörotropik destekte azalma, anormal nöronal gelişim gibi mekanizmalar yoluyla nörogelişimsel bozukluk riskini arttırdığı öne sürülmektedir. Gebelikte annenin enfeksiyon geçirmesi, gebelikte sigara kullanımı, fetal alkol sendromu ve annede obezite gibi DEHB gelişiminde etkili risk faktörlerinin annede artmış bir

inflamatuvar profilini paylaşması, nöral gelişim sırasındaki inflamasyonun da DEHB'nin patofizyolojisinde rol oynayabileceği olasılığını düşündürmektedir (120).

Psikiyatrik bozukluklar ile inflamasyon ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda sıklıkla inflamatuvar belirteç olarak proinflamatuvar sitokin düzeyleri incelenmiş olup serum adhezyon molekül düzeylerinin incelendiği çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Endotel aktivasyonu ve disfonksiyonunun ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar, kardiyorenal sendrom, metabolik sendrom ve tip II diyabet gibi bir çok hastalıkla bağlantılı olduğu bilinmektedir ve güncel çalışmalar endotelyal aktivasyon ve disfonksiyonun spesifik ve hassas biyobelirteçlerinin araştırılmasının önemli klinik sonuçları olabileceği üzerinde durmaktadır (123). Yapılan son çalışmalarda integrinlerin, immünoglobulin süper ailesinin ve selektinlerin kronik inflamatuvar hastalıklarda belirteç olarak kullanılmasına odaklanılmıştır (124).

Yazında DEHB tanılı çocuklarda serum adhezyon molekül düzeylerini inceleyen kısıtlı sayıda çalışmaya rastlanmaktadır. Avşar ve ark. daha önce tedavi almamış, yaşları 8-12 arasında değişen, DEHB tanılı 80 çocuk ve 40 sağlıklı gönüllü kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmalarında, serum zonulin düzeyleri açısından gruplar arasında farklılık bulunmadığını, DEHB grubunda serum klaudin-5 düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu bildirmişlerdir.(95). Çakır ve ark. da daha önce ilaç kullanmamış 40 DEHB tanılı (ortalama yaş 9,4 yıl) ve 39 sağlıklı (ortalama yaş 9,3 yıl) çocuğu karşılaştırdıkları çalışmalarında DEHB tanılı çocuklarda serum okludin ve zonulin değerlerinin kontrollere kıyasla anlamlı derecede arttığını bulmuştur (96). Bu çalışmalarda edilen bulgular, BBB ve KBB geçirgenliğinde düzensizliğin, dolayısıyla serum adhezyon moleküllerinin DEHB etiyolojisinde yer alabileceğine işaret etmektedir.

Çalışmamızda, inflamasyonda rol aldıkları bilinen adhezyon molekülü olan Selektinlerin (E, L, P) ve immünoglobulin süper ailesinin bir üyesi olan PECAM-1'in DEHB etiyopatogenezisinde yeri araştırılmıştır. Periferik inflamatuvar belirteçlerin Multiple Skleroz (MS) gibi MSS'yi etkileyen hastalıklarla ilişkisi bilindiği için (125) kandaki serum Selektinler (E, L, P) ve PECAM-1 düzeylerinin nöroinflamasyonu ön gördüğü düşünülmektedir. Selektinler, ikincil lenfoid organlara ve iltihaplanma bölgelerine girişi kolaylaştırmak için endotele immün hücre yapışmasına aracılık etmedeki rolleriyle bilinen

lektin ailesidir. Selektin-glikan etkileşimleri, lökositlerin iltihaplı dokulara toplanması için moleküler temeli sağlamaktadır. Selektinlerin çeşitli akut ve kronik inflamatuvar patolojilere katkısını araştırmak için yapılan hayvan çalışmalarında selektinleri veya sLex'i hedef alan bloke edici antikorların uygulanmasının nötrofil toplanmasına engel olarak çeşitli patolojilerde doku hasarını büyük ölçüde azaltabileceği, selektinleri hedef alan antikorların terapötik bir yöntem olabileceği gösterilmiştir (126).

E-selektin, esas olarak endotelde eksprese edilen bir vasküler adezyon molekülüdür ve birincil rolü ligand yüzey proteinlerini tanıyarak lökosit hücre trafiğini kolaylaştırmaktır. E-selektinin kanser hücresi trafiğinde ve tedavi direncinde rol oynadığının gösterilmesi, E-selektinin kanseri ortadan kaldırmak için potansiyel olarak kullanılmasına dair çalışmalara yoğunlaşılmasına neden olmuştur. E-selektinin inflamasyon ve enfeksiyon bölgesindeki önemli rolü ve ekspresyonu göz önüne alındığında E-selektinin diğer inflamatuvar hastalıklarda da potansiyel bir belirteç olabileceği düşünülmektedir (127). MSS hastalığı olan MS hastalarında endotel hücre hasarının göstergesi olan E-selektin üretimini içeren aktif bir bağışıklık reaksiyonunun meydana geldiği gösterilmiştir (128). Psikiyatrik bozukluklarda E-selektin araştırılan sınırlı sayıda çalışmaya ulaşılabilmektedir.

Şimşek ve ark. nörogelişimsel bir bozukluk olan OSB tanılı 2-9 yaş arası 35 erkek çocukla yaptıkları bir çalışmada OSB tanılı çocuklarda E-selektin düzeylerini kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek olarak bildirmiştir (129). Kamenö ve ark. 18-26 yaş yüksek işlevli OSB tanılı 22 erişkin ve yaşları eşleştirilmiş 29 sağlıklı kontrol ile yürüttükleri çalışmada iki grup arasında E-selektin açısından anlamlı farklılık bulamamıştır (130). Yine Iwata ve ark.nın yüksek fonksiyonlu otizmi olan 15 erkekte ve yaşları eşleştirilmiş 22 sağlıklı kontrolde üç tip çözünür formdaki selektini inceledikleri başka bir çalışmada da E-selektin düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanamamıştır (131).

E-selektin araştırılan bir başka hastalık ise şizofrenidir. Iwata ve ark.nın yaptıkları bir araştırmada 23 şizofreni tanılı hasta, 17 majör depresif bozukluk (MDB) tanılı hasta ve 36 sağlıklı kişide serum selektin düzeyleri karşılaştırılmış ve çalışmamıza benzer şekilde gruplar arasında E-selektin konsantrasyonlarında bir değişiklik bulunmamıştır (18). Graham ve arkadaşları 45 yeni tanı şizofreni tanısı olan (ortalama yaş:23,33) erişkin ile 41 sağlıklı erişkini (ortalama yaş:25,39) karşılaştırdıkları çalışmada E-selektin açısından iki

grup arasında anlamlı farklılık bulamamıştır. Ancak 6 ay antipsikotik tedavi kullanımı sonrası hastaların E-selektin düzeylerinin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır (132). Mohite ve ark., ilaç kullanımı olan şizofreni tanılı erişkin hastalarda kontrol grubuna göre serum E-selektin düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptamamıştır (133).

Yazında E-selektin düzeyleri ile beyin inflamasyonu ve psikiyatrik bozukluklar arasında ilişki olabileceğini düşünülse de bu konuda yapılan çalışmalarda sadece bir çalışma dışında E-selektin düzeylerinde sağlıklı kontrollere göre farklılık görülmediği izlenmektedir. Bizim çalışmamızda E-selektin değerleri açısından DEHB tanılı çocuklar ile kontrol grubu arasında anlamlı değişiklik görülmemesi E-selektinin DEHB etiyopatogenezinde rol almadığını düşündürür niteliktedir. L-selektin dolaşımdaki lökositlerin çoğunda eksprese edilen bir tip I transmembran glikoproteini ve adhezyon molekülüdür ve tanımlandığı andan itibaren bağlanma/yuvarlanma reseptörü olarak karakterize edilmiştir (134). L-selektin; lenfosit ve lökosit yapışmasında, aktivasyonunda ve hedeflenmesinde önemli roller oynamasının yanı sıra merkezi hafıza T hücreleri için bir işaretleyici görevi görmektedir (135). L-selektin ekspresyonu, bağışıklık sisteminde aktivasyona ve düzensizliğe neden olan HIV enfeksiyonunun bir göstergesi olarak kullanılabilmektedir (135).

Çalışmamızda DEHB tanılı çocuklarda kontrol grubuna kıyasla L-selektin düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Yazında L-selektin DEHB ilişkisi konusunda çalışma bulunmamakta olup L-selektin psikopatoloji ilişkisi konusundaki araştırmalar oldukça kısıtlıdır. Araştırmalarda elde edilen veriler çok çelişkili olmakla birlikte çeşitli psikopatolojilerde L-selektin düzeylerinin kontrol grubuna göre değişmeyebildiği, azalabildiği ya da artabildiği gösterilmiştir. Onore ve ark. 2,5-3,5 yaş aralığında 49 OSB tanılı çocuk ile 31 sağlıklı çocukla yaptıkları çalışmalarında iki grup arasında L-selektin düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptamamışlardır (17). Iwata ve ark. ise farklı olarak yüksek fonksiyonlu otizmi olan 15 erkek bireyde (ort. yaş:22.8), 22 sağlıklı bireye (ort. yaş:23.2) göre L-selektin düzeylerini kontrol grubundan daha düşük olarak saptamışlardır (131).

L-Selektinin araştırıldığı bir başka psikiyatrik hastalık ise şizofrenidir. Mohite ve ark. da yaptıkları çalışmada 18-60 yaş arası, ilaç kullanan şizofreni tanılı hastalarda (n:39)

plazma L-selektin düzeylerinin sağlıklı kontrollere (n:19) göre daha düşük olduğunu saptamıştır (133). Iwata ve ark.nın yapmış olduğu erişkin çalışmasında şizofreni tanılı hastalarda L-selektin düzeylerinin, hem MDB tanılı hastalara hem de kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu saptanırken MDB tanılı hastalar ve kontrol grubu arasında anlamlı değişiklik izlenmemiştir (18).

DEHB tanılı çocuklarda serum L-selektin düzeylerinde artış saptanması, DEHB etiyopatogenezisinde inflamasyonun rolünü destekler nitelikte olup Iwata ve ark.nın çalışma bulgularını (18) desteklemektedir. L-selektinin inflamasyondaki rolü ve DEHB’de nöroinflamasyonun etkisi göz önüne alındığında beklenen bir sonuçtur. Ayrıca L-selektin için DEHB’yi predikte etme potansiyeli %66,7 sensitivite, %64,9 spesifite olarak saptanmış olup serumda artmış L-selektin düzeylerinin DEHB’yi ön görmede iyi bir belirteç olabileceğindüşündürmüştür.

Çalışmamızın literatürde L-selektin ile DEHB ilişkisini araştıran ilk çalışma olması ve yazındaki çelişkili çalışma sonuçları göz önüne alındığında bu konuda yapılacak geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu ve çalışmamızın bu konuda yol gösterici olacağı düşünülmüştür. Aktive edilmiş endotel hücreleri ve trombositler tarafından gerçekleşen P-selektin ekspresyonunun, inflamasyonla ilişkili patolojik durumların önemli bir özelliği olduğu bilinmektedir. Kappelmayer ve Nagy tarafından yapılan kapsamlı bir inceleme P-selektin ve ligandının; lökosit toplanmasını, trombüs gelişimini ve kanser ilerlemesini modüle ederek inflamasyonda rol aldığını göstermiştir. İnflamasyon sırasında P-selektinin artan yüzey ekspresyonu, özellikle de başlangıçtaki lökosit endotelial adezyonunda yer alıyor oluşu, P-selektini erken patolojik değişiklikleri ortaya çıkarmak ve hastalık tedavisini izlemek için çekici ve duyarlı bir biyobelirteç haline getirmektedir (124). Beyin hücreleri ve perifer dokular arasında P-selektin tarafından yürütülen ve monosit-serebral endotelial hücre adhezyon etkileşimlerini içeren bir iletişim yolu olduğu bilinmektedir (136). Ayrıca yüksek derecede plazma P-selektin üretmek üzere genetik olarak programlanan farelerde KBB geçirgenliğinde artış görülmesi, serum P-selektin düzeylerinin beyin inflamasyonunun göstergesi olabileceğini düşündürmektedir (137).

Çalışmamızda DEHB tanılı çocuklarla kontrol grubu arasında P-selektin açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yazında DEHB’de P-selektin düzeyini inceleyen çalışma

bulunmamaktadır. P-selektin düzeyleri sınırlı sayıda bazı psikopatolojilerde incelenmiş olup yapılan çalışmalarda değişken sonuçlar elde edilmiştir. Iwata ve ark., yüksek fonksiyonlu otizm tanılı erişkinlerde serum P-selektin düzeylerini kontrollere göre anlamlı derecede düşük bulmuştur (131).

Yazında P-selektinin en çok araştırıldığı psikopatolojinin şizofreni olduğu görülmüştür. Bu çalışmalardan sadece bir tanesi çocuk yaş grubunda yürütülmüş olup diğer çalışmalar erişkinlerle yürütülmüştür. Resell ve ark. 12-18 yaş arası erken başlangıçlı psikoz tanısı alan 37 ergen ve aynı yaş aralığındaki 68 sağlıklı kontrolde seçilmiş CAM'ların periferik kan mononükleer hücrelerinde (PBMC'ler) plazma düzeylerini inceledikleri bir çalışmada erken başlangıçlı psikoz tanılı ergenlerde P-selektin ve VCAM-1 düzeylerini sağlıklı gruba göre önemli ölçüde daha düşük bulmuştur. Semptom şiddeti ile selektin değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (10). Iwata ve ark. şizofreni tanılı, MDB tanılı ve sağlıklı erişkinler arasında P-selektin konsantrasyonlarında anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir (18). Mohite ve ark. da yaptıkları çalışmada erişkin, ilaç kullanan şizofreni tanılı bireyler ile sağlıklı bireyler arasında serum P-selektin değerleri arasında anlamlı bir değişiklik bulamamıştır (133). Zheng ve ark. şizofreni tanılı erişkinlerde hiper pıhtılaşmayı araştırdıkları çalışmada P-selektin düzeylerini incelemiş ve daha önce ilaç kullanmamış ilk atak şizofreni tanılı erişkinlerde sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek P-selektin düzeyleri saptamışlardır. Çalışmada ilginç olarak ilk atak şizofren tanılı erişkinlerde 4-8 haftalık antipsikotik tedavisinin ardından yüksek olan P-selektin düzeylerinin etkili bir şekilde azaldığı, kontrol grubu ile aralarında anlamlı fark kalmadığı saptanmıştır (138). Yapılan bir sistematik inceleme ve meta-analizde de şizofreni tanılı hastalarda P-selektin konsantrasyonlarının kontrollere kıyasla anlamlı olarak yükseldiği bildirilmiştir (139).

Ya-Mei Bai ve ark. yaptıkları bir çalışmada pro-inflamatuvar sitokin düzeyleri ile somatik semptomlar ve ağrı arasındaki ilişkiyi araştırmış ve depresif bozukluğu olan hastalarda kontrol grubuna göre IL-2, TNF ve P-selektin düzeylerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğunu, P-selektin düzeyinin somatik semptomlar ve ağrı için tek belirleyici olduğunu bulmuştur (140). Majör depresyonu olan 19 hasta (n=19; ortalama yaş = 39 +/- 2 yıl) ve yaşları eşitlenmiş 19 sağlıklı kişinin (n=17; ortalama yaş = 36 +/-2 yıl) dahil edildiği bir çalışmada hastaların tamamından tedavi öncesi ve 15'inden de 6-8 haftalık Bupropion

tedavisinden sonra kan alınmış ve serum P-selektin düzeyleri incelenmiştir. Depresyonu olan hastaların serum P-selektin düzeylerinde artış saptanmıştır. Tedavisi sonrasında Hamilton Depresyon ölçeği skorlarında anlamlı düzelme olmasına rağmen serum P-selektin düzeylerinde anlamlı bir değişim izlenmemiştir (141).

Bizim çalışmamızda da gruplar arasında P-selektin değerleri açısından anlamlı farklılık görülmemiş olup verilerimiz P-selektin ve DEHB ilişkisini desteklememiştir. Çalışmalardan elde edilen çelişkili bulgular, nöropsikiyatrik hastalıklarda P-selektinin rolünün değişken olabileceğini düşündürmüştür. Yapılacak ileri çalışmalarla konunun aydınlatılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Hücre yapışma molekülleri, lökosit toplanma aşamasını kolaylaştırmak için inflamatuvar süreç sırasında aktive edilir. Birçok otoimmün hastalığın yolaklarında farklı şekilde yer alan CAM'ların önemi, klinik kullanım için seçici olarak hedeflenmeleri ve klinik etkinliklerinin izlenmesiyle doğrulanmıştır. Bununla birlikte inflamatuvar hastalarda periferik kandaki çözünebilir formlarındaki ICAM-1, VCAM-1, P-selektin ve E-selektinin kontrollere kıyasla yüksek olduğunun bildirildiğine dair dolaylı kanıtlar olması hücre yapışma moleküllerinin inflamatuvar hastalıklarda biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (142).

CD31 olarak da adlandırılan PECAM-1, hem endotelial hem de immün hücrelerin yüzey membran proteinidir ve vasküler ve immün sistemler arasındaki etkileşimde önemli rol oynamaktadır. PECAM-1'in endotelial, lökosit ve çözünebilir formları; transendotelial göçün düzenlenmesinde, KBB geçirgenliğinin artırılmasında ve nöroinflamasyonda rol oynamakta ve çok sayıda sinyal yolunu dinamik olarak modüle etmektedir. Endotel ve bağışıklık hücrelerinde bu çeşitli PECAM-1 aracılı yollar, bağışıklık-endotel-beyin ekseninde kritik bir düzenleyici olarak görev yapmaktadır bu da periferik inflamasyonun arka planında bulunan PECAM-1'in yeni bir mekanizma ve potansiyel ilaç hedefi olduğunu göstermektedir (143).

Çalışmamızda DEHB tanılı çocuklarda kontrol grubuna oranla PECAM-1 düzeylerinde anlamlı bir artış tespit edilmiştir. Yazında PECAM-1 ve psikiyatrik hastalıklar arasında ilişkiyi araştıran çalışmalar kısıtlıdır. PECAM-1 psikopatoloji olarak en çok OSB'de çalışılmış olup genel olarak OSB tanılı bireylerde kontrollere kıyasla azalmış olarak bildirilmiştir. Şimşek ve ark., OSB tanılı 2-9 yaş arası 35 erkek çocuk ve 26 sağlıklı

çocukla yaptıkları çalışmada PECAM-1 düzeylerinin OSB tanılı çocuklarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığını bulmuştur (129). Yüksek işlevli OSB tanılı ilaç kullanımı olmayan 18-26 yaş arası erişkin 22 kişi ve yaşları eşleştirilmiş 29 sağlıklı kontrol grubunun çalışmaya dahil edildiği bir çalışmada PECAM-1 serum seviyeleri kontrollere göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (130). Bir başka yüksek fonksiyonlu otizm çalışmasında Tsuchiya ve ark., 18-28 yaş arası 17 erkek ve yaşları eşleştirilmiş 22 sağlıklı kontrol erkek bireyde PECAM-1 seviyelerinin kontrollere kıyasla anlamlı olarak azalmış olduğunu bulmuştur (144). Yine Onore ve ark. da OSB tanılı çocuklarda PECAM-1 düzeylerini kontrollere göre önemli ölçüde düşük bulmuştur (17).

Nörodejeneratif bir bozukluk olan Alzheimer hastalığında (AD) ise sağlıklı kontrollere göre PECAM-1, L-selektin, E-selektin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmazken P-selektinin önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir (145).

Araştırmamızda diğer nörogelişimsel hastalıklardan farklı olarak DEHB tanılı çocuklarda kontrol grubuna oranla PECAM-1 düzeylerinde anlamlı bir artış tespit edilmiştir. DEHB etiopatogenezisinde inflamasyonun artıyor olması göz önüne alındığında aslında PECAM-1 artışının beklenen bir sonuç olduğu düşünülmüştür. PECAM-1 için DEHB'yi predikte etme potansiyeli %90 sensitivite, %41,7 spesifite olarak saptanmış olup serumda artmış PECAM-1 düzeylerinin DEHB'yi ön görebileceğini, PECAM-1'in DEHB tanılı çocukları saptamak için bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür. Çalışmalarda elde edilen sonuçlar PECAM-1 ve nöropsikiyatrik ve nörolojik hastalıkların etiopatogenezisinde rolü olduğunu desteklemekte olsa da elde edilen çelişkili sonuçlar yapılacak ileri çalışmalara ihtiyacı göstermektedir.

5.3. Hasta ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Parametreleri ve Ölçekler İle Klinik Özellikler Arasındaki Korelasyonları ve Yaş ve Cinsiyete göre Farklılıkların Tartışılması

Çalışmamızda, E-selektin, L-selektin ve P-selektin arasında birbirleriyle pozitif yönde anlamlı bir korelasyon görülmüştür. Pinjari ve ark. şizofreni tanılı bireylerde yaptıkları araştırmalarında P-selektin ile S100B ve IL-6 arasında pozitif bir korelasyon bildirmiş,

ancak E-selektin ve P-selektin ile S100B ve IL-6 arasında anlamlı bir korelasyon saptamamışlardır. Bu çalışmanın bulgularına dayanarak şizofreninin periferdeki immün aktivasyonun P-selektin aracılığı ile beyne taşınmasıyla ilişkili olabileceğine dair bir önerme sunmuşlardır (146). Çakır ve ark. da DEHB tanılı çocuklarda yapmış oldukları çalışmalarında adezyon molekülleri olan serum zonulin ve serum okludin değerleri arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (96). Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanılı hastalarda radyoterapi (RT) öncesi ile sonrasında serum E-selektin, IL-23 ve ICAM düzeylerinin incelendiği bir çalışmada da RT öncesi ve sonrası serum IL-23, E-selektin ve ICAM düzeylerinde herhangi bir korelasyon saptanmamıştır (147). Yapılan çalışmalarda çeşitli ve tutarsız veriler elde edilmiş olsa da elde edilen veriler serum adhezyon molekül düzeylerinin hem birbiri ile hem de bazı diğer inflamatuvar belirteçler ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür. Bu da serum adhezyon moleküllerinin inflamasyondaki rolünü desteklemektedir.

Çalışmamızda L-selektin ile Conners Öğretmen puanları arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Çalışmamızda DEHB tanılı çocuklarda kontrollere kıyasla anlamlı artış saptanan tek selektin grubunun L-selektin olduğu göz önüne alındığında bu bulgu büyük önem arz etmektedir. Artmış serum L-selektin düzeylerinin Conners Öğretmen puanları ile pozitif ilişkisi DEHB tanısı almış çocuklarda DEHB nedeniyle gözlenebilir okul işlevseliği ile ilişkili olabileceğini ve DEHB tanılı çocukları belirlemede fikir verebileceğini düşündürmüştür. Bu konunun geniş çaplı çalışmalarla aydınlatılmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

Selektinler (E, L, P) ve PECAM-1 düzeyleri ile psikiyatrik belirti ve ölçekler ile ilişkisini inceleyen az sayıda çalışma bulunmakta olup farklı sonuçlara ulaşıldığı görülmektedir. Bu konuda en çok OSB tanılı çocuklarda inceleme sonuçlarına ulaşılmıştır. Şimşek ve ark., OSB tanılı çocuklarda t-PA ve E-selektin değerlerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yükseldiğini, ancak P-selektin ile PECAM-1 değerleri için gruplar arasında anlamlı bir değişiklik olmadığını bildirmiştir. Ayrıca hasta grubunda serum PECAM-1 düzeyi duyuşsal, vücut ve nesne kullanımı, dil, sosyal ve kendi kendine yardım puanları ile serum P-selektin düzeyleri de ABC toplam puanı ile istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon göstermiştir (129). Onore ve ark., çalışmalarında serum PECAM-1 düzeyleri ile OSB tanılı çocuklarda tekrarlayan davranışlar ve anormal beyin büyümesi ile

negatif ilişkili bulunmuştur. Tekrarlayan, kısıtlı ve kalıplaşmış davranışlar OSB'nin temel özelliklerinden biridir ve bu veriler PECAM-1 düzeyleri ile tekrarlayan davranışların ciddiyeti arasında potansiyel bir ilişki olduğunu düşündürmüştür (17). Iwata ve ark., yaptıkları çalışmada yüksek fonksiyonlu otizm tanılı bireylerde P-selektin düşüklüğü ile çocukluktaki sosyal gelişim geriliği arasında korelasyon bulurken diğer klinik değişkenler arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Ayrıca L-selektin seviyeleri ile klinik değişkenler arasında da herhangi bir korelasyon bulunmamıştır. Bu çalışmadan elde edilen bulgular beyin gelişimi sırasındaki anormal bağışıklık aktivitesinin yüksek işlevli otizmin sinirsel temelinde de rol oynayabileceğini, P-selektin ekspresyonunun azalmasının MSS gelişimi sırasında sinir dokularına zarar verebileceğini düşündürmüştür (131). Kamenno ve ark., OSB tanılı bireylerde E-selektin, P-selektin, VCAM-1, ICAM-1, CRP seviyelerini incelemiş ayrıca PECAM-1 veya VCAM-1'in serum seviyeleri ile OSB hastalarında klinik değişkenler arasındaki korelasyonları araştırmıştır. Yüksek işlevli OSB ile kontrol grupları kıyaslandığında E-selektin, P-selektin, PECAM-1, VCAM-1, ICAM-1 ve CRP düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. PECAM-1 ve VCAM-1 düzeyleri ve klinik değişkenler arasında da anlamlı korelasyon saptanmamıştır (130). Onore ve ark. da OSB tanılı (ortalama yaş 2,91 yıl; 42'si erkek) 49 katılımcının ve aynı yaşta tipik olarak gelişen 31 kontrolün (ortalama yaş 3,13 yıl; 20'si erkek) plazmasındaki PECAM-1, ICAM-1, VCAM-1, P-selektin ve L-selektin konsantrasyonlarını değerlendirdikleri bir çalışmada çözünebilir adezyon moleküllerinin seviyeleri ile baş çevresi ve beyin hacminin MRI ölçümleri arasındaki ilişkiyi incelemiştir. PECAM-1 ve P-selektin düzeyleri, kontrollerle kıyaslandığında OSB grubunda önemli ölçüde düşük bulunmuştur (17). Yine Tsuchiya ve ark. yaptıkları çalışmada otizm tanılı bireylerde serum PECAM-1 seviyeleri ile doğumdaki baş çevresi arasında negatif bir korelasyon saptamıştır (144).

Literatürde Selektinler (E, L, P) ve PECAM-1 düzeyleri ile psikiyatrik belirti ve ölçekler arasında korelasyonun incelendiği diğer konular ise şizofreni ve depresyondur (133-141). Mohite ve ark.nın ilaç tedavisi alan şizofreni tanılı hastalar ile yaptıkları çalışmada Selektinler (E, L, P) ile PANSS alt grup (pozitif, negatif ve genel psikopatoloji alt puanları) toplam puanları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Ayrıca herhangi bir selektin ile CRP ve vücut kitle indeksi (VKİ) arasında da korelasyon bulunmamıştır (133). Piletz ve ark.nın depresif bozukluk tanılı hastalar ile yürüttükleri

çalışmada ise serum P-selektin düzeyi, Hamilton Depresyon ölçeğine dayalı olarak ölçülmüş hastalığın ciddiyeti veya 6-8 haftalık bupropion tedavisi sonrası bupropion plazma konsantrasyonu ile korelasyon göstermemiştir (141). DEHB tanılı çocuklarda Selektinler (E, L, P) ve PECAM-1 düzeyleri inceleyen çalışma bulunmamakla birlikte serum adezyon molekülleri ile ölçek puanları arasındaki ilişkiyi inceleyen birkaç çalışmaya rastlanmaktadır. Özyurt ve ark. DEHB tanısı almış, 7-12 yaş arası 40 çocuk ile benzer yaş ve cinsiyette 41 sağlıklı çocukta hem BBB hem de KBB'deki geçirgenliği düzenlemek için hücre içi sıkı bağlantıların en önemli modülatörlerinden biri olan zonulin düzeylerini ve bu düzeylerin sosyal sorunlar ve belirti alanları ile ilişkilerini değerlendirmiştir. DEHB tanılı çocuklarda kontrollere göre anlamlı derecede zonulin düzeylerinin yüksek olduğunu, yüksek zonulin düzeylerinin hiperaktivite/dürtüsellik belirtileri ve sosyal iletişim sorunları ile korele olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışma bir adhezyon molekülü olan zonulinin, DEHB'de hiperaktivite dürtüsellik belirtilerin biyobelirteçlerinden biri olabileceğini düşündürmüştür (110). Ayrıca 130 DEHB tanılı çocuk (ortalama yaş 9,2, %78,5 erkek) ve 73 sağlıklı (ortalama yaş 9,3, %63 erkek) kontrol grubunun dahil edildiği yakın dönemde yapılan bir çalışmada serum zonulin, okludin ve defensin (DEFA1) serum konsantrasyonları incelenmiş, Conners sürekli performans testi (CPT) ile görsel dikkat değerlendirilmiştir. DEFA1 düzeyleri DEHB tanılı çocuklarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede azalmış olarak bulunurken zonulin ve okludin serum seviyeleri için gruplar arasında anlamlı değişiklik bulunmamıştır. Ek olarak zonulin ve okludin serum seviyeleri klinik ölçümlerden herhangi biriyle anlamlı bir korelasyon göstermediğini, okludin serum seviyelerinin CPT'deki tespit edilebilirlik alt testiyle pozitif bir korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır (148).

Yazında bu konudaki çalışmalar oldukça kısıtlı olmasına rağmen veriler serum adhezyon molekül düzeylerinin DEHB ve bazı psikiyatrik durumlarda klinik semptomları ön görebileceğine işaret etmektedir ve ileride biyobelirteç olarak kullanılabilmeleri açısından umut vaat etmektedir.

Çalışmamızda DEHB alt tipleri sınıflamasına göre E-selektin, L-selektin, P-selektin ve PECAM-1 değerleri açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir. Çalışma grubunun DEHB-D ve DEHB-B grubu içerdiği göz önüne alındığında her iki grupta da benzer dikkatsizlik puanları bulunduğundan L-selektin konusunda bir ayrımı beklemek mümkün

olmamıştır. Ayrıca çocukların yaşlarına göre farklılık olup olmadığı incelendiğinde çalışmamızda Conners ve Atilla Turgay ölçek puanları, Selektinler (E, L, P) ve PECAM-1 değerleri ile çocukların yaşı arasında herhangi bir anlamlı korelasyona rastlanmamıştır. Çalışmamıza benzer şekilde Kamenov ve ark. 18-26 yaş bireylerde OSB tanılı 18-26 yaş bireylerde serum PECAM-1 ve VCAM-1'in seviyelerinin azaldığını bildirdikleri çalışmalarında PECAM-1 ve VCAM-1 seviyeleri ile yaş, kilo, boy, VKİ gibi klinik değişkenler arasında anlamlı korelasyon bulamamıştır (130). Kronik hemodiyaliz hastalarında serum E-selektin, P-selektin, CD40L düzeylerinin incelendiği bir çalışmada da 65 yaş üstü ve 65 yaş altı hastalar arasında plazma E-selektin, P-selektin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (149). Veriler elde edilen sonuçların her yaş grubu için geçerli ve kullanılabilir olduğu destekler niteliktedir.

Cinsiyete göre farklar incelendiğinde çalışmamızda tespit edilen tek anlamlı farklılık Atilla Turgay hareketlilik dürtüsellik puanının erkeklerde kızlardan anlamlı olarak daha yüksek olmasıdır. DEHB tanılı kızlarla karşılaştırıldığında DEHB tanılı erkek çocukların sosyal işlevselliklerinde bozulma dereceleri arasında çok az farklılık bulunmuş olmakla birlikte DEHB tanılı erkek çocuklarda daha fazla dışsal yönelim sorunları görüldüğü bilinmektedir (150). Bu veri, literatür bilgileriyle uyumlu olarak dışavurum semptomlarının erkek çocuklarda kız çocuklara kıyasla daha sık görüldüğünü desteklemektedir.

Çalışmamızda cinsiyetler arasında E-selektin, L-selektin, P-selektin ve PECAM-1 değerleri açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir. Elde ettiğimiz sonuç, verilerimizin DEHB tanılı hem erkek hem kız çocuklar için geçerliliği olduğunu desteklemektedir. Onore ve ark.'nın OSB tanılı çocuklarda yapmış oldukları çalışmalarında da hem hasta hem kontrol grubunda yaşa ve cinsiyete göre P-selektin ve PECAM-1 düzeylerinde herhangi bir istatistiksel anlamlı farklılık saptamamışlardır (17). Iwata ve ark. da tedavisi almayan şizofreni tanılı hastalarda serum artmış L-selektin düzeyleri ile cinsiyet arasında korelasyon saptamamışlardır (18). Bu çalışmanın yanı sıra Mohite ve ark., ilaç kullanan şizofreni tanılı erişkin bireyleri dahil ederek yaptıkları çalışmada hasta grubunda selektin düzeyleri (E, L, P) ile cinsiyet arasında anlamlı bir fark saptamamış, ancak sağlıklı kontrol grubunda P-selektin düzeylerinin erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğunu saptamıştır.

5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları ve Güçlü Tarafları

Çalışmamız DEHB etiolojisinde Selektinler (E, L, P) ve PECAM-1'in etkisi hakkında değerli veriler sunuyor olmakla birlikte çalışma sonuçları değerlendirilirken bazı kısıtlılıklar göz önünde bulundurulmalıdır. Araştırmamız 60 hasta 60 sağlıklı toplam 120 çocuğun dahil edildiği kesitsel bir çalışma olduğundan araştırmaya dahil edilen çocuklar mevcut durumlarıyla değerlendirilmiş, ilerleyen süreçlerde gözlenebilecek değişiklikler araştırılmamıştır. Çalışmada kullanılan ölçeklerde, öz bildirimle doldurulan ölçeklerin genel bir kısıtlılığı olarak araştırmaya katılan anne-baba ve öğretmenlerin yanıtlarına güvenilmiştir. Çocukların ebeveynlerin ve öğretmenlerin vermiş oldukları eksik ve/veya hatalı bilgilerin DEHB alt tip dağılımını etkilemiş olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca hasta grubumuz polikliniğimize başvuran çocuklardan olduğundan DEHB tanılı çocukların tümünü kapsayacak şekilde genelleştirilemez. Katılımcıların kan örnekleri alınırken inflamatuvar hastalık belirtileri sorgulanmış olsa da serum CRP değerleri incelenmemiş, semptomu olmayan hastaların enfeksiyöz bir durumu olmadığı kabul edilmiştir. Fiziksel belirti vermeyen enfeksiyöz durumlar dışlanamamıştır. Katılımcılardan kan örnekleri alınmış, santrifüj sonucu elde edilen serumlar -80°C'de saklanmıştır. Örneklerin çalışılması için yeterli sayıya ulaşılması beklendiğinden örneklerin dolapta beklenme süreleri genel kan çalışmalarının bir kısıtlılığı olarak birbirinden farklı olmuştur.

Çalışmamızda yarı yapılandırılmış görüşme uygulanması, ebeveyn ölçeklerinin yanı sıra daha tarafsız olabileceği düşünülen öğretmenlerin DEHB değerlendirilmelerinin de göz önüne alınması, eşlik eden komorbiditelerin kan değerlerini etkilememesi amacıyla dışlanmış olması, kanların mümkün olduğu kadar hızlı toplanmış olması çalışmamızın güçlü yönleri olarak değerlendirilebilir. Ayrıca literatürde DEHB'de Selektinler (E, L, P) ve PECAM-1 düzeyini inceleyen ilk klinik çalışma olması nedeniyle yapılacak ileri çalışmalara yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu araştırmada DEHB tanılı, ilaç kullanımı ve ek ruhsal ve fiziksel başka hastalığı olmayan 6-12 yaş arası çocuğun serum Selektinler (E, L, P) ve PECAM-1 düzeylerinde sağlıklı kontrol grubuna kıyasla değişkenlik olup olmadığı incelenmiştir. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız DEHB’de Selektinler (E, L, P) ve PECAM-1 düzeyini araştıran ilk çalışmadır.

DEHB’nin çocukluk döneminde sık görülen, etiyolojisinde genetik ve çeşitli çevresel faktörlerin etkili olduğu bir bozukluk olması, DEHB etiyolojisinin açıklanabilmesi için birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen etiyolojide etkili faktörlerin henüz netlik kazanmaması, DEHB tanısı koymak için kullanılabilecek nesnel bir algoritmanın hala olmaması ve DEHB kliniğinin gün geçtikçe artan heterojenitesi DEHB tanısı koymayı klinisyenler için zor bir duruma dönüştürmektedir. Çalışmamızda, literatürde bu konu ile ilgili yapılmış araştırmaların yetersiz olması da dikkate alınarak DEHB’nin ve DEHB etiyopatogenezisinin daha iyi anlaşılabilmesine katkı sağlayabilmek ve yeni tedavi olanaklarına imkan verebilmek amaçlanmıştır, DEHB tanılı çocuklarda serum Selektinler (E, L, P) ve PECAM-1 düzeyleri araştırılmıştır.

Yapılan çalışmalar, nöroinflamasyonun DEHB’nin patofizyolojisinde spesifik olmasa da önemli bir rol oynadığını desteklemektedir. Bizim çalışmamızda da DEHB gelişiminde inflamasyonun etkili olduğu varsayılmış ve inflamasyon kaskadında önemli görevleri olan adhezyon moleküllerinin DEHB’deki düzeyleri incelenmiştir.

Araştırmamızda DEHB tanılı çocuklarda serum L-selektin ve PECAM-1 değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek olarak saptanmıştır. Gruplar arasında E-selektin ve P-selektin değerleri açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. Literatürde diğer psikiyatrik hastalıklar ile adezyon molekülleri ilişkisini araştıran çalışmalarda çeşitli sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızda elde edilen veriler ile önceki çalışmalarda elde edilen veriler tutarsızlık göstermiş olsa da elde ettiğimiz veriler inflamasyonun DEHB etiyopatogenezisinde etkili olduğunu destekler niteliktedir.

Çalışmamızda elde edilen veriler L-selektin ve PECAM-1 düzeylerinin DEHB’de biyobelirteç olarak kullanılabilecek parametrelerden birisi olma umudunu oluşturmuştur. Ancak yazında bu konu ile ilgili çalışmalar yetersiz olup yeni çalışmalara ve güncel kanıtlara ihtiyaç duyulmaktadır.



7. KAYNAKLAR

1. Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biological psychiatry*. 2005;57(11):1215-20.
2. American Psychiatric Association D, Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5: American psychiatric association Washington, DC; 2013.
3. Polanczyk G, Rohde LA. Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Current Opinion in Psychiatry*. 2007;20(4):386-92.
4. Ercan ES, Polanczyk G, Akyol Ardıc U, Yuce D, Karacetin G, Tufan AE, et al. The prevalence of childhood psychopathology in Turkey: a cross-sectional multicenter nationwide study (EPICPAT-T). *Nord J Psychiatry*. 2019;73(2):132-40.
5. Ercan ES, Bilaç Ö, Uysal Özaslan T, Rohde LA. Is the prevalence of ADHD in Turkish elementary school children really high? *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2015;50:1145-52.
6. Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med*. 2006;36(2):159-65.
7. Nahit Motavalli Mukaddes ESE. Nörogelişimsel Bozukluklar 2018.
8. Drechsler R, Brem S, Brandeis D, Grünblatt E, Berger G, Walitza S. ADHD: Current concepts and treatments in children and adolescents. *Neuropediatrics*. 2020;51(05):315-35.
9. Fang Z, Shen G, Amin N, Lou C, Wang C, Fang M. Effects of Neuroinflammation and Autophagy on the Structure of the Blood–Brain Barrier in ADHD Model. *Neuroscience*. 2023;530:17-25.
10. Wedervang-Resell K, Ueland T, Aukrust P, Friis S, Holven KB, H. Johannessen C, et al. Reduced levels of circulating adhesion molecules in adolescents with early-onset psychosis. *npj Schizophrenia*. 2020;6(1):20.

11. Bevilacqua M, Butcher E, Furie B, Furie B, Gallatin M, Gimbrone M, et al. Selectins: a family of adhesion receptors. 1991.
12. Lorenzon P, Vecile E, Nardon E, Ferrero E, Harlan J, Tedesco F, et al. Endothelial cell E-and P-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 function as signaling receptors. *The Journal of cell biology*. 1998;142(5):1381-91.
13. Tedder TF, Steeber DA, Chen A, Engel P. The selecting: Vascular adhesion molecules. *The FASEB Journal*. 1995;9(10):866-73.
14. Zhou F, Zhang F, Zarnitsyna VI, Doudy L, Yuan Z, Li K, et al. The kinetics of E-selectin-and P-selectin-induced intermediate activation of integrin $\alpha\text{L}\beta 2$ on neutrophils. *Journal of Cell Science*. 2021;134(18):jcs258046.
15. Muller WA, Weigl SA, Deng X, Phillips DM. PECAM-1 is required for transendothelial migration of leukocytes. *The Journal of experimental medicine*. 1993;178(2):449-60.
16. Newman PJ, Newman DK. Signal transduction pathways mediated by PECAM-1: new roles for an old molecule in platelet and vascular cell biology. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2003;23(6):953-64.
17. Onore CE, Nordahl CW, Young GS, Van de Water JA, Rogers SJ, Ashwood P. Levels of soluble platelet endothelial cell adhesion molecule-1 and P-selectin are decreased in children with autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry*. 2012;72(12):1020-5.
18. Iwata Y, Suzuki K, Nakamura K, Matsuzaki H, Sekine Y, Tsuchiya KJ, et al. Increased levels of serum soluble L-selectin in unmedicated patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2007;89(1-3):154-60.
19. Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*. 2010;2:241-55.
20. Albrecht B, Uebel-von Sandersleben H, Wiedmann K, Rothenberger A. ADHD history of the concept: The case of the continuous performance test. *Current Developmental Disorders Reports*. 2015;2:10-22.

21. Still GF. Some abnormal psychical conditions in children. *Lancet*. 1902.
22. Cooper AM, Michels R. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, revised (DSM-III-R). *American journal of Psychiatry*. 1988;145(10):1300-1.
23. American Psychiatric Association A, Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV: American psychiatric association Washington, DC; 1994.
24. Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *International journal of epidemiology*. 2014;43(2):434-42.
25. Polanczyk G, De Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *American journal of psychiatry*. 2007;164(6):942-8.
26. Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *Journal of child psychology and psychiatry*. 2015;56(3):345-65.
27. Gul N, Tiryaki A, Kultur SEC, Topbas M, Ak I. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder and comorbid disruptive behavior disorders among school age children in Trabzon. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. 2010;20(1):50-6.
28. Ercan ES, Kandulu R, Uslu E, Ardic UA, Yazici KU, Basay BK, et al. Prevalence and diagnostic stability of ADHD and ODD in Turkish children: a 4-year longitudinal study. *Child and adolescent psychiatry and mental health*. 2013;7:1-10.
29. Salari N, Ghasemi H, Abdoli N, Rahmani A, Shiri MH, Hashemian AH, et al. The global prevalence of ADHD in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr*. 2023;49(1):48.
30. Chen W, Zhou K, Sham P, Franke B, Kuntsi J, Campbell D, et al. DSM-IV combined type ADHD shows familial association with sibling trait scores: A sampling strategy for QTL linkage. *American journal of medical Genetics part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2008;147(8):1450-60.

31. McLoughlin G, Ronald A, Kuntsi J, Asherson P, Plomin R. Genetic support for the dual nature of attention deficit hyperactivity disorder: substantial genetic overlap between the inattentive and hyperactive-impulsive components. *J Abnorm Child Psychol.* 2007;35(6):999-1008.
32. Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry.* 2019;24(4):562-75.
33. Demontis D, Walters RK, Martin J, Mattheisen M, Als TD, Agerbo E, et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nat Genet.* 2019;51(1):63-75.
34. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet.* 2009;126(1):51-90.
35. Nigg JT, Sibley MH, Thapar A, Karalunas SL. Development of ADHD: Etiology, heterogeneity, and early life course. *Annual review of developmental psychology.* 2020;2:559-83.
36. Núñez-Jaramillo L, Herrera-Solís A, Herrera-Morales WV. ADHD: Reviewing the causes and evaluating solutions. *Journal of personalized medicine.* 2021;11(3):166.
37. Mukaddes NM. Yaşam Boyu Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Eşlik Eden Durumlar 2020.
38. Leffa DT, Torres IL, Rohde LA. A review on the role of inflammation in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroimmunomodulation.* 2019;25(5-6):328-33.
39. Song P, Zha M, Yang Q, Zhang Y, Li X, Rudan I. The prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder: A global systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2021;11:04009.
40. Anbarasan D, Kitchin M, Adler LA. Screening for Adult ADHD. *Curr Psychiatry Rep.* 2020;22(12):72.
41. Capusan AJ, Bendtsen P, Marteinsdottir I, Larsson H. Comorbidity of Adult ADHD and Its Subtypes With Substance Use Disorder in a Large Population-Based Epidemiological Study. *J Atten Disord.* 2019;23(12):1416-26.

42. Faheem M, Akram W, Akram H, Khan MA, Siddiqui FA, Majeed I. Gender-based differences in prevalence and effects of ADHD in adults: A systematic review. *Asian J Psychiatr.* 2022;75:103205.
43. Moffitt TE, Houts R, Asherson P, Belsky DW, Corcoran DL, Hammerle M, et al. Is adult ADHD a childhood-onset neurodevelopmental disorder? Evidence from a four-decade longitudinal cohort study. *American Journal of Psychiatry.* 2015;172(10):967-77.
44. Faraone SV, Biederman J, Weber W, Russell RL. Psychiatric, neuropsychological, and psychosocial features of DSM-IV subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a clinically referred sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1998;37(2):185-93.
45. Hudziak JJ, Heath AC, Madden PF, Reich W, Bucholz KK, Slutske W, et al. Latent class and factor analysis of DSM-IV ADHD: a twin study of female adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1998;37(8):848-57.
46. Hinshaw SP. Preadolescent girls with attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Background characteristics, comorbidity, cognitive and social functioning, and parenting practices. *J Consult Clin Psychol.* 2002;70(5):1086-98.
47. Willcutt EG, Nigg JT, Pennington BF, Solanto MV, Rohde LA, Tannock R, et al. Validity of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. *J Abnorm Psychol.* 2012;121(4):991-1010.
48. Hinshaw SP, Owens EB, Sami N, Fargeon S. Prospective follow-up of girls with attention-deficit/hyperactivity disorder into adolescence: Evidence for continuing cross-domain impairment. *Journal of consulting and clinical psychology.* 2006;74(3):489.
49. Leffa DT, Caye A, Rohde LA. ADHD in children and adults: diagnosis and prognosis. *New Discoveries in the Behavioral Neuroscience of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder.* 2022:1-18.

50. Reed GM, First MB, Kogan CS, Hyman SE, Gureje O, Gaebel W, et al. Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders. *World psychiatry*. 2019;18(1):3-19.
51. Gillberg C, Gillberg IC, Rasmussen P, Kadesjö B, Söderström H, Råstam M, et al. Co-existing disorders in ADHD—implications for diagnosis and intervention. *European child & adolescent psychiatry*. 2004;13:i80-i92.
52. Gnanavel S, Sharma P, Kaushal P, Hussain S. Attention deficit hyperactivity disorder and comorbidity: A review of literature. *World journal of clinical cases*. 2019;7(17):2420.
53. Instanes JT, Klungsøyr K, Halmøy A, Fasmer OB, Haavik J. Adult ADHD and comorbid somatic disease: a systematic literature review. *Journal of Attention Disorders*. 2018;22(3):203-28.
54. Posner J, Polanczyk GV, Sonuga-Barke E. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2020;395(10222):450-62.
55. Yu S, Shen S, Tao M. Guanfacine for the Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2023;33(2):40-50.
56. Nazarova VA, Sokolov AV, Chubarev VN, Tarasov VV, Schiöth HB. Treatment of ADHD: Drugs, psychological therapies, devices, complementary and alternative methods as well as the trends in clinical trials. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:1066988.
57. Nimmo-Smith V, Merwood A, Hank D, Brandling J, Greenwood R, Skinner L, et al. Non-pharmacological interventions for adult ADHD: a systematic review. *Psychol Med*. 2020;50(4):529-41.
58. McGlade E, Agoston AM, DiMuzio J, Kizaki M, Nakazaki E, Kamiya T, et al. The Effect of Citicoline Supplementation on Motor Speed and Attention in Adolescent Males. *J Atten Disord*. 2019;23(2):121-34.
59. Li S, Lu Y, Wu J. Sandplay Therapy as a Complementary Treatment for Children with ADHD: A Scoping Review. *Issues Ment Health Nurs*. 2023;44(9):911-7.

60. Sibley MH, Bruton AM, Zhao X, Johnstone JM, Mitchell J, Hatsu I, et al. Non-pharmacological interventions for attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023;7(6):415-28.
61. Michopoulos V, Powers A, Gillespie CF, Ressler KJ, Jovanovic T. Inflammation in Fear- and Anxiety-Based Disorders: PTSD, GAD, and Beyond. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(1):254-70.
62. Bauer ME, Teixeira AL. Inflammation in psychiatric disorders: what comes first? *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1437(1):57-67.
63. Han VX, Patel S, Jones HF, Dale RC. Maternal immune activation and neuroinflammation in human neurodevelopmental disorders. *Nat Rev Neurol*. 2021;17(9):564-79.
64. Kwon HK, Choi GB, Huh JR. Maternal inflammation and its ramifications on fetal neurodevelopment. *Trends Immunol*. 2022;43(3):230-44.
65. Chang JP-C, Su K-P, Mondelli V, Pariante CM. Cortisol and inflammatory biomarker levels in youths with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): evidence from a systematic review with meta-analysis. *Translational psychiatry*. 2021;11(1):430.
66. Misiak B, Wojta-Kempa M, Samochowiec J, Schiweck C, Aichholzer M, Reif A, et al. Peripheral blood inflammatory markers in patients with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A systematic review and meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2022;118:110581.
67. Darwish AH, Elgohary TM, Nosair NA. Serum Interleukin-6 Level in Children With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *J Child Neurol*. 2019;34(2):61-7.
68. Ceylan MF, Uneri OS, Guney E, Ergin M, Alisik M, Goker Z, et al. Increased levels of serum neopterin in attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *J Neuroimmunol*. 2014;273(1-2):111-4.
69. Isık Ü, Kılıç F, Demirdas A, Aktepe E, Aydoğan Avsar P. Serum Galectin-3 Levels in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Psychiatry Investig*. 2020;17(3):256-61.

70. Özaslan A, Güney E, Gülbahar Ö, Büyüktaskin D, Arslan B. Increased Serum Level of CCL5 in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: First Results about Serum Chemokines. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2022;20(1):109-17.
71. El Sehmawy AA, Abd Elaziz SY, Diab FEA, Al Anany MG, Elamir RY, Ibrahim HF, et al. Assessment of the natural killer cell, IFN- γ and IL-10 blood levels in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Egypt J Immunol*. 2023;30(3):13-22.
72. Özaslan A, Güney E, Gülbahar Ö, Büyüktaşkin Tunçtürk D, Arslan B, Güveli Bozkurt GM. Serum Heat Shock Protein 70 Level in Children with Attention Deficiency Hyperactivity Disorder. *Noro Psikiyatı Ars*. 2022;59(1):63-7.
73. Scassellati C, Zanardini R, Tiberti A, Pezzani M, Valenti V, Effedri P, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2014;23(3):173-7.
74. Cappenberg A, Kardell M, Zarbock A. Selectin-Mediated Signaling-Shedding Light on the Regulation of Integrin Activity in Neutrophils. *Cells*. 2022;11(8).
75. Tvaroška I, Selvaraj C, Koča J. Selectins-The Two Dr. Jekyll and Mr. Hyde Faces of Adhesion Molecules-A Review. *Molecules*. 2020;25(12).
76. Ales E, Sackstein R. The biology of E-selectin ligands in leukemogenesis. *Adv Cancer Res*. 2023;157:229-50.
77. McEver RP. Selectins: initiators of leucocyte adhesion and signalling at the vascular wall. *Cardiovascular research*. 2015;107(3):331-9.
78. Ley K. The role of selectins in inflammation and disease. *Trends Mol Med*. 2003;9(6):263-8.
79. Zinellu A, Mangoni AA. Systematic Review and Meta-Analysis of the Effect of Statins on Circulating E-Selectin, L-Selectin, and P-Selectin. *Biomedicines*. 2021;9(11).
80. Purdy M, Obi A, Myers D, Wakefield T. P- and E- selectin in venous thrombosis and non-venous pathologies. *J Thromb Haemost*. 2022;20(5):1056-66.

81. Eriksson EE, Karlof E, Lundmark K, Rotzius P, Hedin U, Xie X. Powerful inflammatory properties of large vein endothelium in vivo. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2005;25(4):723-8.
82. Ivetic A. Signals regulating L-selectin-dependent leucocyte adhesion and transmigration. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013;45(3):550-5.
83. Rainer TH. L-selectin in health and disease. *Resuscitation*. 2002;52(2):127-41.
84. Zöllner O, Lenter MC, Blanks JE, Borges E, Steegmaier M, Zerwes H-G, et al. L-selectin from human, but not from mouse neutrophils binds directly to E-selectin. *The Journal of cell biology*. 1997;136(3):707-16.
85. Ling T, Liu J, Dong L, Liu J. The roles of P-selectin in cancer cachexia. *Med Oncol*. 2023;40(11):338.
86. Yeini E, Satchi-Fainaro R. The role of P-selectin in cancer-associated thrombosis and beyond. *Thromb Res*. 2022;213 Suppl 1:S22-s8.
87. André P. P-selectin in haemostasis. *Br J Haematol*. 2004;126(3):298-306.
88. Soriano Jerez EM, Gibbins JM, Hughes CE. Targeting platelet inhibition receptors for novel therapies: PECAM-1 and G6b-B. *Platelets*. 2021;32(6):761-9.
89. Privratsky JR, Newman PJ. PECAM-1: regulator of endothelial junctional integrity. *Cell and tissue research*. 2014;355:607-19.
90. Wimmer I, Tietz S, Nishihara H, Deutsch U, Sallusto F, Gosselet F, et al. PECAM-1 Stabilizes Blood-Brain Barrier Integrity and Favors Paracellular T-Cell Diapedesis Across the Blood-Brain Barrier During Neuroinflammation. *Front Immunol*. 2019;10:711.
91. Chen X, Chen J, Liu S, Li X. PECAM-1 mediates temsirolimus-induced increase in neutrophil transendothelial migration that leads to lung injury. *Biochem Biophys Res Commun*. 2023;682:180-6.
92. Falati S, Patil S, Gross PL, Stapleton M, Merrill-Skoloff G, Barrett NE, et al. Platelet PECAM-1 inhibits thrombus formation in vivo. *Blood*. 2006;107(2):535-41.

93. Jones CI, Garner SF, Moraes LA, Kaiser WJ, Rankin A, Ouwehand WH, et al. PECAM-1 expression and activity negatively regulate multiple platelet signaling pathways. *FEBS letters*. 2009;583(22):3618-24.
94. Alaşhırlı B, Oguz E, Gokcen C, Erbagcı AB, Orkmez M, Demiryurek AT. Relationship between soluble intercellular adhesion molecules and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Int J Psychiatry Med*. 2015;50(2):238-47.
95. Aydoğan Avşar P, Işık Ü, Aktepe E, Kılıç F, Doğuç DK, Büyükbayram Hİ. Serum zonulin and claudin-5 levels in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. 2021;25(1):49-55.
96. Çakır A, Dogru H, Laloglu E. Serum Occludin and Zonulin Levels in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Healthy Controls. *Indian Pediatr*. 2023;60(1):137-41.
97. Duncan L, Comeau J, Wang L, Vitoroulis I, Boyle MH, Bennett K. Research Review: Test-retest reliability of standardized diagnostic interviews to assess child and adolescent psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry*. 2019;60(1):16-29.
98. Leffler JM, Riebel J, Hughes HM. A review of child and adolescent diagnostic interviews for clinical practitioners. *Assessment*. 2015;22(6):690-703.
99. Ambrosini PJ. Historical development and present status of the schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children (K-SADS). *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2000;39(1):49-58.
100. Caye A, Kieling RR, Rocha TB, Graeff-Martins AS, Geyer C, Krieger F, et al. Schedule for Affective Disorders and schizophrenia for school-age children–present and lifetime version (K-SADS-PL), DSM-5 update: translation into Brazilian Portuguese. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2017;39:384-6.
101. Ünal F, Öktem F, Çetin Çuhadaroglu F, Çengel Kültür SE, AKDEMİ D, Foto Özdemir D, et al. Reliability and Validity of the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version, DSM-5

- November 2016-Turkish Adaptation (K-SADS-PL-DSM-5-T). Turkish journal of psychiatry. 2019;30(1).
102. Goyette CH, Conners CK, Ulrich RF. Normative data on revised Conners parent and teacher rating scales. Journal of abnormal child psychology. 1978;6:221-36.
 103. Dereboy Ç, Şenol S, Şener Ş, Dereboy F. Conners kısa form öğretmen ve ana baba derecelendirme ölçeklerinin geçerliği. Türk Psikiyatri Dergisi. 2007;18(1):48-58.
 104. Conners KC. Conners' Rating Scales-Revised: Instruments for use with children and adolescents: מ"ב ע"י סייקטק; 2003.
 105. Kaner S, Büyüköztürk Ş, İşeri E. Conners öğretmen dereceleme ölçeği-yenilenmiş kısa: Türkiye uyarlama çalışması. Eğitim ve Bilim. 2013;38(167).
 106. Turgay A. Disruptive behavior disorders child and adolescent screening and rating scales for children, adolescents, parents and teachers. West Bloomfield (Michigan): Integrative Therapy Institute Publication. 1994.
 107. Ercan E, Amado S, Somer O, Çıkoğlu S. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve yıkıcı davranım bozuklukları için bir test bataryası geliştirme çabası. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi. 2001;8(3):132-44.
 108. Attoe DE, Climie EA. Miss. Diagnosis: A Systematic Review of ADHD in Adult Women. J Atten Disord. 2023;27(7):645-57.
 109. Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. Lancet. 2016;387(10024):1240-50.
 110. Özyurt G, Öztürk Y, Appak Y, Arslan FD, Baran M, Karakoyun İ, et al. Increased zonulin is associated with hyperactivity and social dysfunctions in children with attention deficit hyperactivity disorder. Compr Psychiatry. 2018;87:138-42.
 111. Lahey BB, Willcutt EG. Predictive validity of a continuous alternative to nominal subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder for DSM-V. J Clin Child Adolesc Psychol. 2010;39(6):761-75.

112. Collett BR, Ohan JL, Myers KM. Ten-Year Review of Rating Scales. V: Scales Assessing Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2003;42(9):1015-37.
113. Staff AI, Oosterlaan J, van der Oord S, Hoekstra PJ, Vertessen K, de Vries R, et al. The Validity of Teacher Rating Scales for the Assessment of ADHD Symptoms in the Classroom: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Atten Disord*. 2021;25(11):1578-93.
114. Choi WS, Woo YS, Wang SM, Lim HK, Bahk WM. The prevalence of psychiatric comorbidities in adult ADHD compared with non-ADHD populations: A systematic literature review. *PLoS One*. 2022;17(11):e0277175.
115. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron*. 2020;107(2):234-56.
116. Mitchell RH, Goldstein BI. Inflammation in children and adolescents with neuropsychiatric disorders: a systematic review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(3):274-96.
117. Thylur DS, Goldsmith DR. Brick by Brick: Building a Transdiagnostic Understanding of Inflammation in Psychiatry. *Harv Rev Psychiatry*. 2022;30(1):40-53.
118. Tanabe S, Yamashita T. The role of immune cells in brain development and neurodevelopmental diseases. *International immunology*. 2018;30(10):437-44.
119. Schwartz M, Kipnis J, Rivest S, Prat A. How do immune cells support and shape the brain in health, disease, and aging? *Journal of Neuroscience*. 2013;33(45):17587-96.
120. Dunn GA, Nigg JT, Sullivan EL. Neuroinflammation as a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder. *Pharmacol Biochem Behav*. 2019;182:22-34.
121. Hawkey E, Nigg JT. Omega-3 fatty acid and ADHD: blood level analysis and meta-analytic extension of supplementation trials. *Clin Psychol Rev*. 2014;34(6):496-505.

122. Yates CM, Calder PC, Ed Rainger G. Pharmacology and therapeutics of omega-3 polyunsaturated fatty acids in chronic inflammatory disease. *Pharmacol Ther.* 2014;141(3):272-82.
123. Zhang J. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases. *RCM.* 2022;23(2).
124. Perkins LA, Anderson CJ, Novelli EM. Targeting P-Selectin Adhesion Molecule in Molecular Imaging: P-Selectin Expression as a Valuable Imaging Biomarker of Inflammation in Cardiovascular Disease. *J Nucl Med.* 2019;60(12):1691-7.
125. Fresegna D, Bullitta S, Musella A, Rizzo FR, De Vito F, Guadalupi L, et al. Re-Examining the Role of TNF in MS Pathogenesis and Therapy. *Cells.* 2020;9(10).
126. Smith BAH, Bertozzi CR. The clinical impact of glycobiology: targeting selectins, Siglecs and mammalian glycans. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(3):217-43.
127. Muz B, Abdelghafer A, Markovic M, Yavner J, Melam A, Salama NN, et al. Targeting E-selectin to Tackle Cancer Using Uproleselan. *Cancers (Basel).* 2021;13(2).
128. Tsukada N, Miyagi K, Matsuda M, Yanagisawa N. Soluble E-selectin in the serum and cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis and human T-lymphotropic virus type 1-associated myelopathy. *Neurology.* 1995;45(10):1914-8.
129. Şimşek Ş, Çetin İ, Çim A, Kaya S. Elevated levels of tissue plasminogen activator and E-selectin in male children with autism spectrum disorder. *Autism Res.* 2016;9(12):1241-7.
130. Kamenno Y, Iwata K, Matsuzaki H, Miyachi T, Tsuchiya KJ, Matsumoto K, et al. Serum levels of soluble platelet endothelial cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 are decreased in subjects with autism spectrum disorder. *Mol Autism.* 2013;4(1):19.
131. Iwata Y, Tsuchiya KJ, Mikawa S, Nakamura K, Takai Y, Suda S, et al. Serum levels of P-selectin in men with high-functioning autism. *Br J Psychiatry.* 2008;193(4):338-9.

132. Graham KA, Cho H, Brownley KA, Harp JB. Early treatment-related changes in diabetes and cardiovascular disease risk markers in first episode psychosis subjects. *Schizophr Res.* 2008;101(1-3):287-94.
133. Mohite S, Yang F, Amin PA, Zunta-Soares G, Colpo GD, Stertz L, et al. Plasma soluble L-selectin in medicated patients with schizophrenia and healthy controls. *Plos one.* 2017;12(3):e0174073.
134. Ivetic A, Hoskins Green HL, Hart SJ. L-selectin: A Major Regulator of Leukocyte Adhesion, Migration and Signaling. *Front Immunol.* 2019;10:1068.
135. Segura J, He B, Ireland J, Zou Z, Shen T, Roth G, et al. The Role of L-Selectin in HIV Infection. *Front Microbiol.* 2021;12:725741.
136. D'Mello C, Riazi K, Le T, Stevens KM, Wang A, McKay DM, et al. P-Selectin-mediated monocyte–cerebral endothelium adhesive interactions link peripheral organ inflammation to sickness behaviors. *Journal of Neuroscience.* 2013;33(37):14878-88.
137. Kisucka J, Chauhan AK, Zhao B-Q, Patten IS, Yesilaltay A, Krieger M, et al. Elevated levels of soluble P-selectin in mice alter blood-brain barrier function, exacerbate stroke, and promote atherosclerosis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2009;113(23):6015-22.
138. Zheng C, Liu H, Tu W, Lin L, Xu H. Hypercoagulable state in patients with schizophrenia: different effects of acute and chronic antipsychotic medications. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2023;13:20451253231200257.
139. Zinellu A, Mangoni AA. The pathophysiological role of circulating adhesion molecules in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2023;264:157-69.
140. Bai YM, Chiou WF, Su TP, Li CT, Chen MH. Pro-inflammatory cytokine associated with somatic and pain symptoms in depression. *J Affect Disord.* 2014;155:28-34.
141. Piletz JE, Zhu H, Madakasira S, Pazzaglia P, Lindsay DeVane C, Goldman N, et al. Elevated P-selectin on platelets in depression: response to bupropion. *J Psychiatr Res.* 2000;34(6):397-404.

142. Chen YH, Lightman S, Eskandarpour M, Calder VL. Adhesion Molecule Targeted Therapy for Non-Infectious Uveitis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(1).
143. Zhang Z, Gan Q, Han J, Tao Q, Qiu WQ, Madri JA. CD31 as a probable responding and gate-keeping protein of the blood-brain barrier and the risk of Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2023;43(7):1027-41.
144. Tsuchiya KJ, Hashimoto K, Iwata Y, Tsujii M, Sekine Y, Sugihara G, et al. Decreased serum levels of platelet-endothelial adhesion molecule (PECAM-1) in subjects with high-functioning autism: a negative correlation with head circumference at birth. *Biol Psychiatry.* 2007;62(9):1056-8.
145. Hochstrasser T, Weiss E, Marksteiner J, Humpel C. Soluble cell adhesion molecules in monocytes of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Exp Gerontol.* 2010;45(1):70-4.
146. Pinjari OF, Dasgupta SK, Okusaga OO. Plasma Soluble P-selectin, Interleukin-6 and S100B Protein in Patients with Schizophrenia: a Pilot Study. *Psychiatr Q.* 2022;93(1):335-45.
147. Kiziltunc Ozmen H, Simsek M. Serum IL-23, E-selectin and sICAM levels in non-small cell lung cancer patients before and after radiotherapy. *J Int Med Res.* 2020;48(5):300060520923493.
148. Lee SY, Li SC, Yang CY, Kuo HC, Chou WJ, Wang LJ. Gut Leakage Markers and Cognitive Functions in Patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Children (Basel).* 2023;10(3).
149. Bossola M, Rosa F, Tazza L, de Curtis A, Costanzo S, Vulpio C, et al. P-selectin, E-selectin, and CD40L over time in chronic hemodialysis patients. *Hemodial Int.* 2012;16(1):38-46.
150. Rucklidge JJ. Gender differences in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2010;33(2):357-73.

8. ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Selektinlerin (E, L, P) Yapısal Özellikleri	16
Şekil 2. DEHB için L-selektin değerinin ROC Eğrisi	33
Şekil 3. DEHB için PECAM-1 değerinin ROC Eğrisi	34
Şekil 4. DEHB için L-selektin ve PECAM-1 değerleri ROC Eğrisi Karşılaştırılması.....	35



9. TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Gruptaki çocuk ve ergenlerin demografik özelliklerin karşılaştırılması	26
Tablo 2. Gruptaki annelerin sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması	27
Tablo 3. Gruptaki babaların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması	28
Tablo 4. Grupların ailelerine ilişkin sosyodemografik özelliklerin karşılaştırılması	30
Tablo 5. DEHB Alt Tiplerinin karşılaştırılması	31
Tablo 6. DEHB Ölçekleri (Conners ve Atilla Turgay) puanlarının karşılaştırılması	31
Tablo 7. Grupların Selektinler (E, L, P) ve PECAM-1 düzeylerinin karşılaştırılması	32
Tablo 8. L-selektin ve PECAM-1 parametrelerin DEHB'yi belirlemedeki spesifite ve sensitivite.....	35
Tablo 9. Hasta grubunda Selektinler (E, L, P), PECAM-1 değerleri ve ölçek puanlarının korelasyon analizleri	37

10. EKLER DİZİNİ

Sayfa No

Ek 1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Erişkinler İçin)	76
Ek 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Çocuklar İçin)	78
Ek 3: Sosyodemografik Veri Formu	80
Ek 4: Conners Ebeveyn Derecelendirme Formu.....	81
Ek 5: Conners Öğretmen Derecelendirme Formu.....	83
Ek 6: Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (Atilla Turgay)	84

11. EKLER

Ek 1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Erişkinler İçin)

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Erişkinler İçin)
Araştırmanın Adı 'Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Serum Selektinler ve Platelet Endotelyal Hücre Adhezyon Molekülü-1Düzeylerinin İncelenmesi'
Araştırmanın Amacı ve Bilimsel Katkıları Bu çalışmada, serum Selectin (P, E ve L) ve PECAM-1 düzeylerinin DEHB'de sağlıklı kontrollere göre farklı olup olmadığının araştırılması amaçlanmaktadır. DEHB gibi çocukluk çağında oldukça sık görülen ve nesnel bir biyobelirteci olmayan bozuklukta altta yatan fizyopatolojik mekanizmaların aydınlatılmasına yönelik çalışmaların, hastalığın daha iyi anlaşılması ve tedavi yaklaşımlarına katkıda bulunması açısından önemli olduğu düşünülmektedir.
Araştırmanın Materyal ve Metodu Değerli katılımcı bu araştırmada Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunda Serum Selektinler ve Platelet Endotelyal Hücre Adhezyon Molekülü-1Düzeylerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışma için sizlere Conner's DEHB Ebeveyn Değerlendirme Ölçeği, DSM-5 Kökenli Yıkıcı Davranış Bozuklukları Belirti Tarama Ölçeği doldurtulacaktır. Rutin tedavi başlamadan alınacak kandan bir tüp fazla kan alınacaktır.
Gönüllüden Alınacak Biyolojik Materyaller ve Alınma Sebebi Venöz kan, Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu gelişiminde etkili olabileceği düşünülen serum adezyon molekül düzeylerinin (Serum Selektinler ve Platelet Endotelyal Hücre Adhezyon Molekülü-1) incelenmesi
Biyolojik Materyallerin Tekrar Kullanılma Durumu Yok
Gönüllüde Yapılacak İşlemler Ve/Veya Girişimler (Araştırma Ürünü/Metodu) Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunda tanısı için rutin görüşme yapılacak ve formlar verilecek, sosyodemografik veri formu doldurulacaktır ve rutin tedavi başlamadan istenen önce istenecek kandan bir tüp fazla kan alınacaktır.
Gönüllüde Oluşabilecek Riskler ve Zararlar Yok
Oluşan Risk ve Zararların Telafi Yöntemleri

Gönüllünün Araştırmaya Katılımının Sona Erdirilmesini Gerektirecek Durumlar			
Kendi istemi			
Gönüllülerin Sorumlulukları			
Doğru beyan, uygun şartlarda venöz kan örneği verirken bir tüp fazla kan verme			
Gönüllülerin Sigortalanması			
Yok			
Gönüllülere Yapılacak Ödemeler			
Yok			
Gönüllünün Beyanı			
Ben yukarıda yazılanları dikkatli bir şekilde okudum ve iyice anladım. Ayrıca araştırma ekibinden bir araştırmacı tarafından gerektiğinde sözel olarak da bilgilendirildim. Araştırmaya katılmamın isteğe bağlı olduğu ve istediğim zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkımı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebileceğim veya araştırmadan çekilebileceğim ve ayrıca kimliğimi ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanamayacağı, araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğimin gizli kalacağı tarafıma ifade edilmiştir. Ek olarak etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin benim orijinal tıbbi kayıtlarıma doğrudan erişimlerinin bulunabileceği, ancak bu bilgilerin gizli tutulacağı, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla şahsımın veya kanuni temsilcimin söz konusu erişime izin vermiş olacağı da tarafıma iletilmiştir. Araştırma, kendi haklarım veya araştırmayla ilgili herhangi bir advers olay hakkında daha fazla bilgi temin edebilmem için temasa geçebileceğim kişiler ile bu kişilere ait günün 24 saatinde erişebileceğim telefon numaraları da belirtilmiştir. Araştırmaya gönüllü olmam için bana hiçbir baskı uygulanmamış olup tamamen özgür iradem ve kendi rızamla araştırmaya katıldığımı beyan ederim.			
Gönüllü			
Adı	Soyadı	Tarih	İmza
Araştırmacı			
Adı	Soyadı	Telefon	

Ek 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Çocuklar İçin)

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (6-18 Yaş Çocuklar İçin)
Araştırmanın Adı
Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Serum Selektinler ve Platelet Endotelial Hücre Adhezyon Molekülü-1 Düzeylerinin İncelenmesi
Araştırmanın Amacı ve Bilimsel Katkıları
Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu gelişiminde etkili olabilecek serum yapışma molekül düzeylerinin incelemek, Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu gelişim sürecinin aydınlatmak, yeni tedavilere olanak sağlayabilmek
Araştırmanın Materyal ve Metodu
Değerli katılımcı bu çalışma doğrultusunda sizlere Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu rutin görüşmesi yapılacak ve rutin tedavi başlamadan istenen önce istenecek kandan bir tüp fazla kan alınacaktır.
Gönüllüden Alınacak Biyolojik Materyaller ve Alınma Sebebi
Bir tüp fazla kan alınarak, Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu'nda Serum yapışma molekül düzeylerini araştırmak
Biyolojik Materyallerin Tekrar Kullanılma Durumu
Yok
Gönüllüde Yapılacak İşlemler Ve/Veya Girişimler (Araştırma Ürünü/Metodu)
Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunda tanısı için rutin görüşme yapılacak ve rutin tedavi başlamadan istenen önce istenecek kandan bir tüp fazla kan alınacaktır.
Gönüllüde Oluşabilecek Riskler ve Zararlar
Yok
Oluşan Risk ve Zararların Telafi Yöntemleri
Gönüllünün Araştırmaya Katılımının Sona Erdirilmesini Gerektirecek Durumlar
Kendi ve/ veya ebeveynin istemi
Gönüllülerin Sorumlulukları
Doğru beyan, uygun şartlarda venöz kan örneği vermek

Gönüllülerin Sigortalanması			
Yok			
Gönüllülere Yapılacak Ödemeler			
Yok			
Gönüllünün/Kanuni Temsilcisinin Beyanı			
Yukarıda yazılanlar dikkatli bir şekilde okunmuş ve iyice anlaşılmıştır. Ayrıca araştırma ekibinden bir araştırmacı tarafından gerektiğinde sözel olarak da bilgilendirme yapılmıştır. Araştırmaya katılımın isteğe bağlı olduğu ve istenildiği zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalınmaksızın, hiçbir hak kaybetmeksizin araştırmaya katılmanın reddedilebileceği veya araştırmadan çekinilebileceği ve ayrıca kimliği ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanamayacağı, araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğin gizli kalacağı ifade edilmiştir. Ek olarak etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişimlerinin bulunabileceği, ancak bu bilgilerin gizli tutulacağı, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla söz konusu erişime izin verilmiş olacağı da iletilmiştir. Araştırma, gönüllünün hakları veya araştırmayla ilgili herhangi bir advers olay hakkında daha fazla bilgi temin edilebilmesi için temasa geçilebilecek kişiler ile bu kişilere ait günün 24 saatinde erişilebilecek telefon numaraları da belirtilmiştir. Araştırmaya gönüllü olunması için hiçbir baskı uygulanmamış olup tamamen özgür irade ve kişisel rızayla araştırmaya katılım sağlanmıştır.			
Gönüllü			
Adı	Soyadı	Tarih	İmza
Kanuni Temsilci			
Adı	Soyadı	Tarih	İmza
Araştırmacı			
Adı	Soyadı	Telefon	

Hastanın Adı ve Soyadı:
 Telefon:
 Adres:
 Hasta No:
 Tarih:

Ek 3: Sosyodemografik Veri Formu

DEHB SOSYODEMOGRAFIK VERİ FORMU

Hastanın Doğum Tarihi:/...../.....

Hastanın Yaşı:

Hastanın Cinsiyeti: Kız () Erkek ()

Anne;

Öz () Üvey () Sağ () Vefat etti. ()

Annenin;

Yaşı:

Eğitim düzeyi: Okuryazar değil () İlkokul () Ortaokul () Lise () Üniversite ()

Mesleği: Ev hanımı () Memur () İşçi () Serbest () Diğer.....

Bilinen psikiyatrik hastalık: Var () Yok () Varsa belirtiniz:.....

Bilinen Fiziksel hastalık: Var () Yok () Varsa belirtiniz:.....

Baba;

Öz () Üvey () Sağ () Vefat etti ()

Babanın;

Yaşı:

Eğitim düzeyi: Okuryazar değil () İlkokul () Ortaokul () Lise () Üniversite ()

Mesleği: Ev hanımı () Memur () İşçi () Serbest () Diğer.....

Bilinen psikiyatrik hastalık: Var () Yok () Varsa belirtiniz:.....

Bilinen Fiziksel hastalık: Var () Yok () Varsa belirtiniz:.....

Ailenin aylık gelir düzeyi:

6000 TL altında ()

6000-20.000 TL arası ()

20.000 TL üzeri ()

Yaşadığı yer : Merkez ()

İlçe/Kasaba/Köy ()

Ailenizin Yapısı: Çekirdek ()

Geniş ()

Aile durumu:

Anne baba birlikte () Boşanmış () Ebeveynin biri vefat etmiş ()

Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü: Var () Yok ()

Var ise tanısı ve kullandığı tedaviyi belirtiniz:

Ek 4: Conners Ebeveyn Derecelendirme Formu

	Hiçbir zaman	Nadiren	Sıklıkla	Her Zaman
1. Eli boş durmaz, sürekli bir şeylerle oynar. (tırnak, parmak, giysi ...)				
2. Büyüklere küstah ve arsız davranır.				
3. Arkadaşlık kurmada ve sürdürmede zorlanır.				
4. Bilmiş tavırları vardır, bilgiçlik taslar.				
5. Her şeye karışır ve yönetmek ister.				
6. Birşeyler çiğner veya emer. (parmak, giysi, örtü vb.)				
7. Sık sık ve kolayca ağlar.				
8. Her an sataşmaya hazırdır.				
9. Hayallere dalar.				
10. Zor öğrenir.				
11. Kıpır kıpırdır, tez canlıdır.				
12. Ürkektir. (yeni durum, insan ve yerlerden)				
13. Yerinde duramaz, her an harekete hazırdır.				
14. Zarar verir.				
15. Yalan söyler, masallar uydurur				
16. Utangaçtır.				
17. Yaşıtlarından daha sık başını derde sokar.				
18. Yaşıtlarından farklı konuşur. (çocuksu konuşma, kekeleme, zor anlaşılma)				
19. Hatalarını kabul etmez başkalarını suçlar.				
20. Kavgacıdır.				
21. Somurtkan ve asık suratlıdır.				
22. Çalma huyu vardır.				
23. Söz dinlemez ya da isteksiz ve zoraki dinler.				
24. Başkalarına göre endişelidir. (yalnız kalma, hastalanma, ölüm konusunda)				
25. Başladığı işin sonunu getiremez.				
26. Hassastır, kolay incinir.				
27. Kabadayılık taslar, başkalarını rahatsız eder.				

	Hiçbir zaman	Nadiren	Sıklıkla	Her Zaman
28. Tekrarlatıcı, durduramadığı davranışları vardır.				
29. Kaba ve acımasızdır.				
30. Yaşına göre daha çocuksudur.				
31. Dikkati kolay dağılır, ya da dikkatini uzun süre toparlayamaz				
32. Baş ağrıları olur.				
33. Ruh halinde ani ve göze batan değişiklikler olur.				
34. Kurallar ve kısıtlamalardan hoşlanmaz ve uymaz.				
35. Sürekli kavga eder.				
36. Kardeşleri ile iyi geçinemez.				
37. Zora gelemmez.				
38. Diğer çocukları rahatsız eder.				
39. Genelde hoşnutsuz bir çocuktur.				
40. Yeme sorunları vardır. (iştahsızdır, yemek sırasında sofradan sık sık kalkar)				
41. Karın ağrıları olur.				
42. Uyku sorunları vardır. (uykuya kolay dalamaz, geceleri kalkar, çok erken uyanır)				
43. Çeşitli ağrı ve sancıları olur.				
44. Bulantı kusmaları olur.				
45. Aile içinde daha az kayırıldığını düşünür.				
46. Övünür, böbürlenir				
47. İtilip kakılmaya müsaittir.				
48. Dışkılama sorunları vardır. (sık ishal, kabızlık, ve düzensiz tuvalet alışkanlığı gibi)				

Ek 5: Conners Öğretmen Derecelendirme Formu

	Hiçbir zaman	Nadiren	Sıklıkla	Her Zaman
1. Kıpır kıpırdır, yerinde duramaz.				
2. Uygun olmayan zamanlarda tuhaf sesler çıkarır.				
3. İstekleri hemen yerine getirilmelidir.				
4. Bilmiş tavırları vardır, bilgiçlik taslar.				
5. Aniden parlar, ne yapacağı belli olmaz.				
6. Eleştiriyi kaldıramaz.				
7. Dikkatini belirli bir süre bir konu üzerinde toplayamaz, dikkatini sürdürmekte zorluk çeker.				
8. Diğer çocukları rahatsız eder.				
9. Hayallere dalar.				
10. Somurtur, surat asar.				
11. Mizacı ya da duyguları ani ve belirgin olarak değişir.				
12. Kavgacıdır.				
13. Büyüklerin sözünden çıkmaz.				
14. Yerinde rahat duramaz, her an hareket halindedir.				
15. Kolayca heyecanlanır, düşünmeden hareket eder.				
16. Öğretmenin ilgisi hep üstünde olsun ister.				
17. Genellikle arkadaş grubuna alınmıyor.				
18. Başka çocuklar tarafından kolayca yönlendiriliyor.				
19. Oyun kurallarına uymaz, mızıkçıdır.				
20. Liderlik özelliğinden yoksundur.				
21. Başladığı işin sonunu getiremez.				
22. Çocuksudur. Olduğundan daha küçük davranır.				
23. Hatalarını inkar eder veya suçu başkalarının üzerine atar.				
24. Diğer çocuklarla iyi geçinemez.				
25. Sınıf arkadaşlarıyla yardımlaşmaz.				
26. Zorluklar karşısında morali çabuk bozulur.				
27. Öğretmenle işbirliğine girmez.				
28. Öğrenme güçlüğü çeker.				

Ek 6: Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (Atilla Turgay)

Sorunlar	Sorunun Derecesi			
	Yok	Biraz	Fazla	Çok fazla
1. Çoğu zaman dikkatini ayrıntılara veremez ya da okul ödevlerinde, işinde ya da diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yapar.	0	1	2	3
2. Çoğu zaman üzerine aldığı görevlerde ya da yaptığı etkinliklerde dikkati dağınıktır.	0	1	2	3
3. Doğrudan kendisine hitap edildiğinde çoğu zaman dinlemiyormuş gibi görünür.	0	1	2	3
4. Çoğu zaman emirlere uymaz ve okul ödevlerini, ufak tefek işleri ya da işyerindeki görevlerini tamamlamamaz (kendisinden isteneni anlamamaya bağlı değildir).	0	1	2	3
5. Çoğu zaman üzerine aldığı görevleri ve etkinliklerini düzenlemekte ve planlamakta güçlük çeker.	0	1	2	3
6. Çoğu zaman sürekli kafa çalıştırmayı gerektiren görevlerden kaçınır, bunları sevmez ya da bunlarda yer almaya karşı isteksizdir.	0	1	2	3
7. Çoğu zaman üzerine aldığı görev ya da etkinlikler için gerekli olan şeyleri kaybeder (örn: oyuncak, okul ödevleri, kalemler, kitaplar ya da araç-gereçler)	0	1	2	3
8. Çoğu zaman dikkati dış uyaranlarla kolaylıkla dağınıktır.	0	1	2	3
9. Çoğu zaman günlük etkinliklerde unutkandır.	0	1	2	3
10. Çoğu zaman elleri ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanıp durur.	0	1	2	3
11. Çoğu zaman sınıfta ya da oturması beklenen diğer durumlarda oturduğu yerden kalkar ve dolaşır	0	1	2	3
12. Çoğu zaman uygunsuz olan durumlarda koşuşturup durur ya da tırmanır (ergenlerde sadece kendisinin algıladığı huzursuzluk duyguları olabilir).	0	1	2	3
13. Çoğu zaman, sakin bir biçimde, boş zamanları geçirme ya da oyun oynama zorluğu vardır.	0	1	2	3
14. Çoğu zaman halindedir ya da sanki bir motor tarafından idare ediliyormuş gibi davranır.	0	1	2	3
15. Çoğu zaman çok konuşur.	0	1	2	3
16. Çoğu zaman sorulan soru tamamlanmadan yanıt verir.	0	1	2	3
17. Çoğu zaman sırasını beklemekte güçlük çeker.	0	1	2	3
18. Çoğu zaman başkalarının sözünü keser ya da yaptıklarının arasına girer (başkalarının konuşmaları ya da oyunlarına burnunu sokar).	0	1	2	3
Sorunlar	Sorunun Derecesi			
	Yok	Biraz	Fazla	Çok fazla
19. Sık sık öfkelenir	0	1	2	3
20. Sık sık büyüklerle tartışmaya girer	0	1	2	3
21. Büyüklerin kurallarına ya da isteklerine uymaya çoğu zaman etkin bir biçimde karşı gelir ya da reddeder.	0	1	2	3
22. Çoğu zaman, isteyerek, başkalarını kızdıran şeyler yapar	0	1	2	3
23. Kendi yaramazlıkları için çoğu zaman başkalarını suçlar.	0	1	2	3
24. Çoğu zaman alıngandır ve başkaları tarafından kolayca kızdırılır.	0	1	2	3
25. Çoğu zaman içerler, kızgın ve güceniktir.	0	1	2	3
26. Çoğu zaman kincidir ve intikam almak ister.	0	1	2	3
27. Çoğu zaman başkalarına kabadayılık eder, gözdağı verir ya da gözünü korkutur.	0	1	2	3
28. Çoğu zaman kavga-dövüş başlatır.	0	1	2	3

29. Başkalarının ciddi bir biçimde fiziksel olarak yaralanmasına neden olacak bir silah kullanmıştır (örneğin: bir değnek, taş, kırık şişe, bıçak, tabanca)	0	1	2	3
30. İnsanlara karşı fiziksel olarak acımasız davranmıştır.	0	1	2	3
31. Hayvanlara karşı fiziksel olarak acımasız davranmıştır.	0	1	2	3
32. Başkasının gözü önünde çalmıştır (örneğin; saldırıp soyma, çanta kapıp kaçma, göz korkutarak alma, silahlı soygun)	0	1	2	3
33. Birisini cinsel etkinlikte bulunması için zorlamıştır.	0	1	2	3
34. Ciddi hasar vermek amacıyla isteyerek yangın çıkarmıştır.	0	1	2	3
35. İsteyerek başkalarının malına mülküne zarar vermiştir (yangın çıkarma dışında)	0	1	2	3
36. Bir başkasının evine, binasına ya da arabasına zorla girmiştir	0	1	2	3
37. Bir şey elde etmek, bir çıkar sağlamak ya da yükümlülüklerden kaçınmak için çoğu zaman yalan söyler (yani başkalarını "atlatır").	0	1	2	3
38. Hiç kimse görmeden değerli şeyler çalmıştır (örneğin; kırmadan ve içeri girmeden mağazalardan mal çalma; sahtekarlık).	0	1	2	3
39. 13 yaşından önce başlayarak, ailenin yasaklarına karşın çoğu geceyi dışarıda geçirmiştir.	0	1	2	3
40. Anne-babasının ya da onların yerini tutan kişilerin evinde yaşarken en az iki gece evden kaçmıştır (ya da uzun bir süre dönmemişse bir kez).	0	1	2	3
41. 13 yaşından önce başlayarak, çoğu zaman okuldan kaçmıştır.	0	1	2	3