

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI
VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Dr. Öğr. Üyesi Leyla BOZATLI

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU
OLAN ÇOCUKLARDA DUYU PROFİLİ, AĞRI VE
NOSİSEPTİN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Cansu ÇINAR

EDİRNE 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım saygıdeğer hocam sayın Prof. Dr. Işık GÖRKER'e, eğitimim boyunca yoluma ışık olan, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Leyla BOZATLI'ya, eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini koşulsuzca paylaşan Dr. Öğr. Üyesi Hasan Cem AYKUTLU'ya, arkadaşlığı için minnettar olduğum Dr. Fatma HUZ'a, tezim süresince değerli katkılarını aldığım Doç. Dr. Gülben SAYILAN ÖZGÜN ve Arş. Gör. Dr. Tuğçe KARABAŞ'a, birlikte çalışmanın ve anılar biriktirmenin keyfini yaşadığım tüm asistan arkadaşlarıma ve hayatım boyunca her konuda desteklerini hissettiğim sevgili aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	3
DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU	3
DUYUSAL İŞLEMLEME	15
AĞRI.....	21
NOSİSEPTİN	23
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	26
BULGULAR	31
TARTIŞMA	55
SONUÇLAR	69
ÖZET.....	70
SUMMARY.....	72
KAYNAKLAR.....	74
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

BKİ: Beden Kitle İndeksi

ÇADÖY-K: Yenilenmiş Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği-Kısa Form

ÇDŞG-ŞY- DSM-5-T: Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu-DSM 5-Türkçe Uyarlaması

DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

DAT1: Dopamin Transporter Geni 1

DİB: Duyusal İşleme Bozukluğu

DP-1: Dunn Duyu Profili Bakımveren Anketi

DRD4: Dopamin Reseptörü D4

DSM: Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatiksel El Kitabı

N/OFQ: Nosiseptin/orfanin FQ

NOP: Nosiseptin/orfanin FQ Peptit

Q1: Alt Çeyrek

Q3: Üst Çeyrek

VAS: Vizüel Analog Skala

GİRİŞ VE AMAÇ

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik belirtileri gözlenen ve çocukluk çağında en sık görülen nörogelişimsel bozukluklardandır (1). Çocuklarda DEHB sıklığına ilişkin yapılan çalışmalarda, DEHB prevalansı %5,9 ve %14 arasında saptanmıştır (2-4). Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise, bu oran %8 olarak bulunmuştur (5).

DEHB etiyolojisinde, nörobiyolojik mekanizmalar rol almasına karşın, etiyoloji henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Nörogörüntüleme çalışmalarında DEHB’lilerin beyinlerinde hem morfolojik hem de işlevsel farklılıklar saptanmıştır (6). DEHB ile ilişkilendirilen birçok beyin bölgesi (örneğin beyincik, lokus seruleus, duyusal motor korteks) ve nörotransmitter, ağrının iletilmesi ile de ilişkilendirilmiştir (7).

Duyusal işleme, alınan duyusal verilerin algılanıp modüle edilmesi, düzenlenmesi ve sonrasında yorumlanması süreçlerini içermektedir (8). Duyusal işleme bozuklukları; bu süreçlerin bir veya birkaçında oluşan sorunlara bağlı olarak fiziksel, psikososyal, davranışsal ve kognitif süreçlerin düzenlenememesi ile oluşmaktadır (9). Yapılan son çalışmalar DEHB tanılılarda duyusal işleme sorunlarına odaklanmıştır (10). Çeşitli çalışmalarda, DEHB tanılı bireylerde duyusal kaçınma, duyusal hassasiyet ve duyusal arayış gibi duyusal işleme değişikliklerinin daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir (11,12).

Dikkat süreçlerinin, beyin ağları ve inen yolların modülasyonu yoluyla ağrı iletimini düzenlediği gösterilmiştir (13,14). DEHB’lilerde çeşitli fiziksel ağrıların (örneğin; baş ağrısı, migren, mide ağrısı), astım ve atopik dermatit gibi inflamatuvar hastalıkların görülme sıklığında artış saptanmıştır (15,16). Literatürde saptanan bu veriler ağrı ile DEHB arasında etkileşim

olduğunu düşündürmektedir (17,18). DEHB'nin nörobiyolojisinde ve ağrının işlenmesinde rol oynayan dopamin düzensizliğinin, beyinde değişen ağrı duyarlılığıyla bağlantısı çeşitli çalışmalarda incelenmiştir (19,20). Başka bir görüş ise, opioid sistemindeki düzensizliğin hem algılanan ağrı şiddetinde hem de dürtüsellüğün düzenlenmesinde rol oynadığını ileri sürmektedir (21). Aynı zamanda, kronik ağrı dikkati ve bilişsel fonksiyonları bozup dürtüsellüğün artmasına neden olabilmektedir (22).

Nosiseptin/orfanin FQ (N/OFQ), nosiseptin/orfanin FQ peptit (NOP) reseptörünün endojen ligandıdır ve ağrı kontrolünde önemli bir rolü bulunmaktadır (23,24). Bu ligand ve reseptör sisteminin, merkezi sinir sisteminde stres, anksiyete, beslenme, öğrenme, bellek, hareket ve ağrı iletiminin düzenlenmesi gibi çok sayıda önemli görevi bulunmaktadır (24-26)

Çeşitli araştırmalar, DEHB'de duylara duyarlılığı değerlendirmekle beraber sonuçlar çelişkilidir. Değişen duyu profili ve ağrı algısı ile DEHB arasındaki ilişkinin araştırılması gerekmektedir.

Çalışmamızda; DEHB tanılı olguların nosiseptin düzeyleri, duyu profili ve algılanan ağrı şiddetinin, hem hiçbir psikopatolojisi olmayan çocuklarla karşılaştırılması ve hem de algılanan ağrı şiddeti ve nosiseptin düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi planlanmıştır. Bilindiği kadarıyla, literatürde DEHB tanılı çocuklarda duyu profili özelliklerini değerlendiren çalışmalar mevcut olmakla birlikte, duysal değişiklikleri herhangi bir mediyatörle ilişkilendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda katılımcıların kan nosiseptin düzeyine ait verilerin elde edilmesi amaçlanmış olup, gruplar arasında nosiseptin düzeyi ve duyu profili farklılıkları, DEHB tipi ve nosiseptin düzeyi arasındaki ilişkinin saptanması hedeflenmektedir. Çalışmamızı, DEHB'li olan çocuk ve ergenlerin, ağrıyı DEHB'si olmayanlardan farklı deneyimlediği hipoteziyle oluşturmaktayız. DEHB tanısı alan çocuk ve ergenlerde nosiseptin düzeyini değerlendirerek literatüre katkı sağlayacağımızı düşünmekteyiz.

GENEL BİLGİLER

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU

Tanım ve Tarihçe

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, yaşamın erken yıllarında başlayan, çocuğun yaşı ve gelişim seviyesine uygun olmayan dikkatsizlik, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik gözlenen, bireyin bilişsel, akademik ve sosyal işlevselliğini olumsuz etkileyebilen nörogelişimsel bir bozukluktur. Dikkat eksikliği baskın tip, hiperaktivite baskın tip ve bileşik tip olmak üzere üç alt tipi mevcuttur. Çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları poliklinik başvurularında en çok saptanan psikiyatrik bozukluklardandır. Yakınmalar erken çocukluk yıllarında başlayabilmekle beraber yaşam boyu devam edebilmektedir (27).

Dikkat eksikliğin bilinen ilk tanımı 18. yüzyılda Alman doktor Melchior Adam Weikard'ın "Der Philosophische Artz" adlı eserinde yer almaktadır (28). Bu eserden birkaç yıl sonra Sir Alexander Chricton tarafından kaleme alınan "Dikkat ve Hastalıkları Üzerine" isimli kitap bölümünde gerginlik, dikkatsizlik ve dürtüsellik bulgularıyla karakterize bir tabloda bahsedilmektedir. On dokuzuncu yüzyılda "Kıprır Kıprır Phil" ve "Johnny Look in the Air" olarak bahsedilen öykülerde ise sırasıyla hiperaktivite ve dikkat eksikliği olan iki çocuk konu edilmiştir. İngiliz pediatriinde önemli bir yeri olan George Frederic Still'in verdiği konferanslar, pek çok kişi tarafından DEHB tarihinde önemli olarak görülmektedir. Bu konferanslarda dikkatini sürdürmekte zorlanan, hiperaktivite ve dürtüsellik gözlenen vakalar sunulmuş olup, ahlaki kontrolde oluşan eksikliklerin çocuklarda görülebilecek bazı ruhsal sorunlarla ilişkili olabileceği ifade edilmiştir (29,30).

Birinci Dünya Savaşı sonrasında viral ensefalit (ensefalitis letarjika) salgınından etkilenen çocuklarda davranış sorunları, aşırı hareketlilik, duygusal değişiklikler ve dürtüsellik gibi DEHB belirtilerini düşündüren değişiklikler görülmüştür. Bu sekeller “Ensefalit Sonrasında Gelişen Davranış Bozuklukları (Postencephalitic Behavior Disorder)” adıyla tanımlanmıştır (31). Yirminci yüzyılın ortalarına doğru ise, birtakım nöropsikiyatrik belirtilere sahip olan ancak beyinde herhangi bir lezyon saptanamayan çocuklardaki bu durum “Minimal Beyin Disfonksiyonu” olarak isimlendirilmiştir (32). Zamanla akademinin DEHB’ye olan ilgisi artmış ve DEHB erişkinlikte de gözlenebilen bir bozukluk olarak değerlendirilmiştir (33).

Yirminci yüzyılın 2. yarısında Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı II (DSM 2) bozukluğu, “Çocukluk Çağının Hiperkinetik Reaksiyonu” olarak tanımlamış olup böylece DEHB’nin ilk bilimsel sınıflandırması yapılmıştır. Bu sınıflama ile disfonksiyon kavramı terk edilmiştir. DSM-III ile beraber dikkatin sürdürülmesi, yönetici işlevler ve dürtüsellik ile bağlantılı sorunların öncelikli olduğu, hiperaktivitenin ise bu duruma ikincil olarak gözlemlendiği düşünülerek isimlendirme “Dikkat Eksikliği Bozukluğu” şeklinde değiştirilmiş ve bozukluk “hiperaktivitenin eşlik ettiği” veya “hiperaktivitenin eşlik etmediği” şeklinde ikiye ayrılmıştır. Aynı zamanda belirtilerin erişkinlikte de devam ettiği vakalar rezidüel tip olarak isimlendirilmiştir. Dikkat eksikliği, dürtüsellik ve hiperaktivite temel semptom topluluğu ile ilişkili 14 maddeden bahseden DSM-III-R’de “Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu” ifadesi yer almaya başlamıştır. Bundan 7 yıl sonra yayımlanan DSM-IV’te, “Yıkıcı Davranım Bozuklukları” başlığındaki DEHB’nin dikkatsizlik ve hiperaktivite/dürtüsellik olarak 2 temel semptom grubuyla birlikte, “hiperaktivite ve dürtüsellik ön planda olduğu tip”, “dikkat eksikliğinin ön planda olduğu tip” ve “bileşik tip” olarak DEHB alt tipleri belirtilmiştir. Yıllar ilerledikçe DEHB’de gözlenen kortikal olgunlaşmada gecikme göz önüne alınmıştır. Bu sayede bozukluk, DSM-V’te “Nörogelişimsel Bozukluklar” ana başlığına alınmıştır. Aynı zamanda DSM-V ile beraber 17 yaşından büyükler için 6 yerine 5 kriterin sağlanması yeterli görülmüş, başlangıç yaşı için kriter 12 yaş öncesine alınmıştır. Semptomların en az iki ortamda bulunması ve bireyin işlevselliğinin etkilenmiş olması kriterleri eklenerek, dışlama kriterleri düzenlenmiştir. Ayrıca alt tip kavramı kaldırılarak görünüm kavramı eklenmiş ve hafif, orta ve ağır şeklinde düzey belirtilmesi önerilmiştir (34). Üç yıl önce yayımlanan DSM-V-TR’de DEHB tanı kriterlerinde belirgin bir değişiklik yapılmamıştır.

Epidemiyoloji

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu prevalansını saptamaya yönelik yapılan çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde, prevalansın %0,2 ve %27 arasında değişkenlik gösterdiği görülmektedir (35). Verilerdeki farklılığın örneklem seçimi, tanı koymak için seçilen yöntem gibi metodolojik farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Sosyoekonomik düzeyin düşüklüğü, cinsiyetin erkek olması ve genç yaşın DEHB prevalansının artmasıyla ilişkili olduğu görülmüştür (36). İki bin yedi, 2015 ve 2021 yıllarına ait çeşitli meta analiz çalışmalarında DEHB prevalansı sırasıyla %5,29, %3,4, %7,2 ve %4,4 olarak saptanmıştır (2,37-39)

İki bin yirmi üç yılında yapılmış geniş kapsamlı bir çalışmada çocuklarda DEHB prevalansı %7,6, 12-18 yaş arasındakilerde ise %5,6 olarak belirtilmiştir (40). Amerikan Psikiyatri Derneği, konuyla ilgili yapılmış tüm çalışmaları değerlendirerek prevalans için %2-18 değerlerini yayımlamıştır (27). Ülkemizde DEHB prevalansını araştıran 4 yıllık takip çalışmasında prevalans; %13,38, %12,53, %12,22 ve %12,91 bulunmuştur (41). DEHB prevalansının saptanması amacıyla yapılmış farklı çalışmalarda %8.1 ve %8.6 değerleri saptanmıştır (42,43). Türkiye'deki yapılan araştırmalarda DEHB prevalansı dünya genelindeki diğer çalışmalardan yüksek bulunmaktadır. Bu durumun Türkiye'de yaşayan göçmen nüfus ve etiyolojide rol alan Dopamin Reseptörü D4 (DRD4) geni ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (44).

Tanıya sahip bireylerin cinsiyet dağılımı da merak konusu olmuştur. Toplum tabanlı araştırmalarda DEHB tanısına sahip bireylerde erkek-kız oranı 1:1 ile 3:1 olarak saptanmış, poliklinik izlemlerinde bu oranın 3:1- 9:1 arasında değiştiği bildirilmiştir (45). Son araştırmalar, kızlarda daha çok dikkat sorunları ve kaygı yakınmalarının, erkeklerde ise davranış sorunlarının daha sık gözlemlendiği, bu nedenle kızlarda tanının atlanıyor olabileceği akla gelmektedir. Ülkemizde yapılmış araştırmalardan birinde, okula başlayan çocuklarda cinsiyet dağılımı 3,23:1 olarak saptanmıştır. Çocukluk döneminde küçük yaş grubunda DEHB'nin bileşik görünümü sıklıkla gözlenirken, yaş ilerledikçe dikkat eksikliği baskın görünüm artmaktadır. DEHB tanılı çocukların semptomlarının, büyük oranda erişkinlikte de devam ettiği bilinmektedir (46).

Etiyoloji

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu multifaktöriyel bir etiyolojiye sahip olmakla beraber, net olarak anlaşılamamış konularda çalışmalar devam etmektedir. Konuyla ilgili

genetik faktörler, nöroanatomi ve katekolaminerjik sisteme odaklanan çalışmalar dikkat çekmektedir (47).

Genetik Etkenler: Literatürde DEHB etiyolojisinde rol alan genetik faktörleri saptamaya yönelik yoğun ilgi mevcuttur. Konuyla ilgili olarak ikiz, evlat edinme, aday gen ve genom çalışmaları sayesinde etiyolojide, genetik geçişin oldukça önemli bir rol oynadığı saptanmıştır. Genetik geçiş, aile ve ikiz araştırmalarında %76 saptanmış olup monozigotik ve dizigotik ikizler arasında konkordans sırasıyla %80 ve %40 olarak hesaplanmıştır (48,49). Tanılı çocukların ebeveynlerinde DEHB gelişme riski 1,9 ile 8 kat arasında, kardeşlerinde ise 2 ile 3 kat arasında artmıştır (50,51). DEHB tanısına sahip kişilerin birinci derece akrabalarında tanının saptanma riski topluma göre 2-8 kat artmıştır (48). Evlat edinme çalışmaları da etiyolojide yer alan genetik faktörlerin önemini desteklemektedir (52).

Dopamin ve noradrenalinin, dikkatle ilgili önemli rolü bulunmaktadır (53). Yürütücü işlev, duygu düzenleme, çalışma belleği ve ödül işleme mekanizması bozuklukları ile bu nörotransmitterler arasında ilişki saptanmıştır (54). Aynı zamanda DEHB'nin tedavisinde rol alan temel farmakolojik ajanlar dopaminerjik ya da noradrenerjik mekanizmalar üzerinden etki etmektedir. Bu mekanizmalarda görevli olan aday genlere yönelik çalışmalar devam etmektedir. Çalışmalarda, dopamin reseptörleri ve taşıyıcılarının çeşitliliği ile DEHB etiyolojisi arasında ilişki gözlenmiştir. Dopamin Transporter (DAT1) ve DRD4 genleri en çok ilişki saptanan genlerdendir. Dopaminin rol aldığı temel mekanizmalar, DAT1 geni tarafından kontrol edilmekte ve DEHB tedavisinde reçetelenen farmakolojik ajanlar bu yolak üzerinden etki etmektedir. Bu genin 3' veya 5' bölgesindeki bazı lokuslarda bulunan değişiklikler DEHB etiyolojisinde oldukça riskli görülmektedir (55). Literatür incelendiğinde dopaminerjik sistemin düzenlenmesinde rol alan genlerle beraber, glutaminerjik, noradrenerjik, kolinerjik ve serotoninerjik sistem ve nöral plastisitede görevli bazı genlerin etiyolojide önemli bir yere sahip olduğu görülmüştür. Bazı çalışmalarda birden fazla sayıda gen bölgesiyle ilişki saptanmıştır. Bunların başlıcaları; 4q13.1, 4q13.2, 5q33.3, 6q12, 7p13, 11q22, 15q15, 16p13 ve 17p11 bölgeleridir (56). Frajil X, Tüberoskleroz, DiGeorge, Prader-Willi, Angelman ve Nörofibromatozis tip 1 sendromları gibi bazı genetik hastalıklar ile DEHB arasında ilişki gözlenmiştir. Böylece poligenik bir etiyolojiye sahip DEHB'nin gelişiminde, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimini düşündüren çalışmaların sayısı artmaya başlamıştır (57,58).

Nöroanatomik Etkenler: Nörogörüntüleme çalışmalarında, hafıza, dikkat, motor planlanma ve etkinlik, davranış inhibisyonu ve soyutlama gibi yürütücü işlevlerde görevli beyin bölgeleri araştırılmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda etkilenen bireylerde, toplam beyin hacmi ve kortikal alanda azalmaya rağmen, beyaz cevher hacminin değişmediği görülmüştür (59,60). Hacim azalması tüm serebral loblarda ve hemisferlerde gözlenmekle beraber özellikle sağ hemisfer ve frontal lobta önemli değişiklikler göze çarpmaktadır (61). Gri madde kayıpları; özellikle prefrontal korteks, bilateral kaudat nükleus, sağ globus pallidus ve sağ putamende gözlenmiştir (59). Bireylerde günlük olayları zamanlamada, organize olmada yaşanan sorunların sol hemisferle ilişkili olabileceği, dikkat ve inhibisyon defektlerinin ise sağ hemisferdeki yapısal değişikliklerde daha çok gözlemlendiği bilinmektedir (62).

Dorsolateral prefrontal korteks, dikkati sürdürme, dinleme, planlama gibi yürütücü işlevlerde görevli olup dikkatsizlikle ilişkilendirilmiştir (63). Fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında sağ prefrontal bölgeyle bazal ganglionlarda hipoaktivasyon gözlemlendiği, sol hemisferdeki subkortikal ve parietal alanlardaki aktivasyonun ise sağ hemisferle kıyaslandığında daha az olduğu gözlenmiştir (64). Konuyla ilişkili bir meta analiz sonucu bireylerde; frontoparietal, frontostriatal ve ventral bölgelerdeki dikkatin sağlanmasında görevli nöronal yapıların aktivasyonunun yetersiz olduğu görülmüştür. Aynı zamanda bazal gangliyon ve serebellum çevresindeki aksonların miyelinizasyonunda da azalma saptanmıştır (65).

Nörokimyasal Etkenler: Dopamin, noradrenalin ve serotonin DEHB ile en çok ilişkilendirilen nörotransmitterlerdir. Bu nörotransmitterler tirozin amino asidinden üretilerek değişikliğe yanıt, ödül, motivasyon, aktivasyon, dikkat, planlama, motor yanıt başlatma ve karar verme mekanizmalarında rol oynamaktadırlar. Dopaminerjik sistemin çalışmasında önemli bir yeri olan nigrostriatal yolak, motor aktivitenin düzenlenmesini sağlamaktadır. Bu yolaktaki düzensizlikler sonucu DEHB’de gözlenen hiperaktivite ve dürtüsellik belirtileri oluşmaktadır (66). Nigrostriatal bölgede dopamin seviyesi düzensizlikleri hiperaktivite, dikkat problemleri, tik ve diskinezi gibi motor hareket sorunlarına neden olmaktadır. Mezokortikal dopaminerjik yolak, motor kontrol ve yürütücü işlevlerde rol almaktadır. Ayrıca dikkat sorunlarının bu yolakla ilişkili olduğunu düşündüren çalışmalar bulunmaktadır (67).

Dopaminden üretilen noradrenalin; dikkat, dürtü kontrolü ve uyanıklığın düzenlenmesinde rol almaktadır. Noradrenalin; davranış problemleri, hiperaktivite ve dürtüsellikle ilişkilendirilmiştir (68). Dopaminerjik ve noradrenerjik sistemin uygun şekilde çalışması prefrontal kortekste yürütücü işlevlerin düzenlenebilmesi için önemlidir.

Serotoninin ise seçici dikkat ve agresyonda önemli olduğu bildirilmiştir. Prefrontal kortekste gaba amino bütirik asit ve glutamat düzeylerine bakan çalışmalarda nörotransmitter seviyelerinde sırasıyla; azalma ve artma tespit edilmiştir (69). Yapılan çalışmalar bir arada değerlendirildiğinde DEHB'nin dopaminerjik ve noradrenerjik sistem disfonksiyonu sonucu olduğu bilinmektedir ve tedavi planlanırken bu bilgi göz önüne alınmaktadır.

Çevresel Etkenler: Yapılan çalışmalar, gen-çevre etkileşiminin büyük önemi bulunduğunu saptamıştır. Prenatal risk faktörleri arasında gebelikte alkol, madde, antidepresan ve parasetamol kullanımı, enfeksiyon ve vajinal kanama öyküsü, toksin maruziyeti ile stresli bir gebelik dönemi geçirilmesi, çocukta ise prematürelilik, düşük doğum ağırlığı ve perinatal travma öyküsü bulunmaktadır. Toplum temelli bir araştırmada preterm doğumun DEHB riskini 1,3 kat, aşırı erken doğumun ise 5 kat artırdığı saptanmıştır (70). Perinatal faktörlerden preeklampsi, plasenta dekolmanı gibi doğum komplikasyonları ve menenjit gibi enfeksiyöz kökenli hastalıklar, etiyolojide önemli bir yer teşkil etmektedir. Postnatal risk faktörleri arasında anne yaşının büyük olması, düşük sosyoekonomik düzey, annede psikiyatrik bir bozukluk bulunması, düşük ebeveyn eğitim düzeyi bulunmaktadır (71,72). Yapılan bir çalışmada annede anksiyöz, irritabl ve siklotimik kişilik özelliklerin yanı sıra annenin gebelik sürecinde ya da öncesinde depresif yakınmaların bulunmasının çocukta DEHB gelişmesi için risk faktörü olduğu görülmüştür (73). Gelişimin ilk yıllarında ihmale maruz kalmanın, kortikal yapıların gelişimini olumsuz etkileyebileceği ve çocuklarda dikkat sorunlarına yol açabileceği bildirilmiştir (74). Omega 3 yağ asitleri, folat, bakır, magnezyum, demir ve çinko eksikliği etiyolojide suçlanan nedenler arasındadır (75). Nutrisyonel eksiklikleri DEHB'ye neden olan maddelerin bir kısmı dopamin metabolizmasında görev almaktadır ve bu nedenle eksiklikleri dopaminerjik sistem bozukluklarına yol açmaktadır (76).

Tanı ve Klinik Görünüm

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun kesin tanısı detaylı klinik görüşme ile saptanmaktadır. Kesin tanı koyulmasını sağlayacak herhangi bir fizik muayene bulgusu, psikometrik test veya kan tetkiki olmamasına rağmen bu incelemeler değerlendirme sürecine katkı sağlamaktadır. İşitme ve görme bozuklukları, tiroid hastalıkları, uyku rutini ve kullanılan ilaçlara bağlı oluşabilecek yan etkiler sorgulanmalıdır. Psikometrik testlerin yapılması zorunlu olmayıp ihtiyaç halinde uygulanabilecek testler arasındadır (77).

Değerlendirme sürecinde öncelikli olarak vakanın prenatal, perinatal ve postnatal öyküsü detaylıca alınmalı, özgeçmiş ve soygeçmiş sorgulanmalıdır. Aile ve öğretmenlerden

elde edilen bilgiler, vakanın işlevselliğini değerlendirmede önem taşımaktadır. Konuyla ilgili yapılan bir çalışmada yakınmalar sorgulanırken eğitim seviyesi daha düşük olan ailelerin, eğitim seviyesi daha yüksek olan ailelere ve öğretmenlere göre daha kötü bilgi paylaşımı yaptıkları sonucu saptanmıştır (78). Ailelerden alınan bilgiler değerlendirilirken ailenin sosyodemografik ve psikopatolojik özellikleri göz önüne alınmalıdır. Aynı zamanda gözlemlenen bulguların birden fazla ortamda olup olmadığı öğrenilmelidir. Bu süreçte aile ve öğretmenlerin doldurduğu çeşitli ölçekler de klinisyene yardımcı olmaktadır. Tüm veriler toplanarak bütüncül bir yaklaşımla tanılama süreci tamamlanmaktadır. Ayrıca bu süreçte komorbid psikiyatrik tanımlar açısından dikkatli olmak gerekmektedir (79).

Dikkat; düşünceyi belli bir şey üzerinde yoğunlaştırabilme becerisi şeklinde tanımlanmaktadır (80). Dikkatsizlik ise; dışarıdan gelen uyaranlarla odaklanma becerisinin kolayca kaybı ve odaklanma gücü olarak bilinmektedir. Dikkat eksikliği olan bireylerde başladığı işi tamamlayamama, planlama ve organizasyon becerisinde zorluklar, öncelikleri belirlemede yetersizlikler ve günlük hayatta yaşanan unutkanlıklar gözlenmektedir. Aile, çocuğunun oyun oynarken çabucak sıkıldığını, kimi zaman dinlemiyormuş gibi gözüktüğünü, dışarıdan gelen küçük bir uyaran karşısında dikkatinin dağıldığını, sık sık okulda eşyalarını unuttuğunu ya da kaybettiğini, dikkatle ilgili hatalar yaptığını ve ders başarısının düşük olduğunu belirtip konuyla ilgili yardım arayışında olmaktadır (81).

Hiperaktivite çoğunlukla kıpır kıpır olma, oturması gereken durumda yaşanan huzursuzluk hissi olarak tanımlanmaktadır. Örneğin; bu çocukların öğretmenlerinden edinilen bilgilerde; çocukların ders esnasında sırasında sabit durmakta zorlandıkları, kimi zaman sınıfta gezindikleri, bu nedenle diğer çocukların da dikkatlerinin dağılıp ders işlemede güçlük yaşandığı bulunabilmektedir. Hatta kimi zaman bu belirtiler çok yoğun olmakta ve vaka öğretmenin yönlendirmesiyle gelebilmektedir (82).

Dürtüsellik; davranışının oluşturabileceği sonucu düşünmeden harekete geçmeyi ifade etmektedir (83). Acelecilik, sıra bekleyememe, başkasının sözünü kesme, kurallara uymakta güçlük yaşama ve riskli davranışlarda bulunma bu bağlamda değerlendirilmektedir (81).

Çocuğun özgeçmişi sorgulanırken gelişim basamaklarını detaylıca sorgulamak önem arz etmektedir. Nörogelişimsel bir bozukluk olan DEHB’de, çocuklarda konuşma gibi gelişim basamaklarında gecikme gözlenebilmektedir. Aynı zamanda okul öncesi dönemde gözlenen davranış ve iletişim sorunları arasında; oyunu ve akran ilişkisini sürdürmekte zorlanma, çabuk sıkılma, karşı gelme, öfkeli, hareketlilik ve mizaç problemleri bulunmaktadır. Okul dönemine gelindiğinde; ders başarısında düşüklük, ödev yaparken zorlanma, çeşitli bahaneler

bularak ödev yapmak istememe ve kurallara uymakta yaşanan zorluklarla beraber süreç ilerlemektedir (84).

Ergenlik döneminin kendi dinamikleri de eklenince akran ilişkilerinde yaşanan zorluklar ve riskli davranışlara yönelme ihtimali artmaktadır. Artan dürtüsel davranışlar nedeniyle ailelerin endişeleri artmakta ve bu dönemde aileye verilen psikoeğitim daha da önem arz etmektedir (85).

Anamnez alınırken değerlendirilmesi gereken önemli noktalar yukarıda belirtilmiş olup DSM-5 TR’de yer alan 18 maddenin bulunup bulunmadığı sorgulanmalıdır. DSM-5 TR’de DEHB tanı kriterleri şu şekildedir (40);

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

h. Çoğu kez, dış uyaranlarla dikkati kolaylıkla dağılır.

i. Çoğu kez, günlük etkinliklerde unutkanır.

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

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

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

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

c. Çoğu kez, uygunsuz ortamlarda, ortalıkta koşturur durur ya da bir yerlere tırmanır.

(**Not:** Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, kendini huzursuz hissetmekle sınırlı olabilir.)

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

e. Çoğu kez, “her an hareket halinde” dir, “motor takılmış” gibi davranır.

f. Çoğu kez aşırı konuşur.

g. Çoğu kez, sorulan soru tamamlanmadan yanıtını yapıştırır.

h. Çoğu kez sırasını bekleyemez.

i. Çoğu kez, başkalarının sözünü keser ya da araya girer.

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

C. Birkaç dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellik belirtisi iki ya da daha çok ortamda vardır.

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

E. Bu belirtiler, yalnızca, şizofreni ya da psikozla giden bir bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısı; dikkat eksikliği baskın, hiperaktivite baskın veya bileşik görünüm olmak üzere 3 görünüme ayrılmaktadır. Tanılama sonucunda DEHB’nin görünüm tipi ve belirti şiddeti saptanmaktadır.

Komorbidite ve Ayırıcı Tanı

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısına sıklıkla, komorbid başka bir psikiyatrik bozukluk eşlik etmektedir. Komorbidite oranı, çalışmaların desenine bağlı olarak %40 ile %80 arasında değişmektedir (86,87). Komorbid psikopatolojiler arasında karşıt olma karşı gelme bozukluğu, davranım bozukluğu, depresyon, anksiyete bozuklukları, bipolar duygudurum bozukluğu, tik bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk ve otizm spektrum bozukluğu bulunmaktadır (88-91).

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanılı, 4-17 yaş arası 14825 çocuğun dahil edildiği bir takip çalışmasında, katılımcıların %52'sinde ek psikopatoloji saptanmıştır. Komorbidite oranlarına bakılacak olursa, en sık davranım bozukluğu (%16,5), dil, öğrenme ve motor gelişiminde özgül gelişimsel bozukluklar (%15,4), otizm spektrum bozukluğu (%12,4) ve mental retardasyon (%7,9) görülmektedir. Aynı çalışmada erkek cinsiyet nörogelişimsel bozukluklar açısından artmış riskle, kız çocuklar ise içe atım bozukluklarının artmış riskiyle ilişkilendirilmiştir (88).

İsveç'te, 2012 yılında yapılmış bir çalışmada tanılıların %67'sinde bir, %16'sında 2 ve %18'inde ise en az 3 psikopatoloji bulunduğu raporlanmıştır (92). Kliniğimizde yapılan bir çalışmada, en sık özgül öğrenme bozukluğu (%23,6), sonrasında ise %12,9 ile karşıt olma karşı gelme bozukluğu ve %12,1 oranıyla davranım bozukluğu komorbiditesi gözlenmiştir. Komorbid psikiyatrik bozukluklar arasında cinsiyetler arasında anlamlı farklılık gözlemlenmemekle beraber ergen yaş grubunda çocuklara göre komorbidite sıklığının arttığı görülmüştür (93).

Komorbidite çeşitleri yaşa bağlı olarak sınıflandırıldığında, okul öncesi dönemde konuşma bozuklukları, mental retardasyon, otizm spektrum bozukluğu ve tepkisel bağlanma bozukluğu; okul döneminden erken ergenliğe kadar olan dönemde davranım bozukluğu, tik bozukluğu ve anksiyete bozuklukları daha sık saptanmıştır. Ergenlik döneminin ilerleyen yıllarında duygudurum bozukluğu, madde kullanım bozukluğu, psikoz gibi tanılarının sıklığı artmaktadır (88). Literatür değerlendirildiğinde DEHB'nin ergenlik döneminde madde kullanım riskini 1,5 kat artırdığı ancak farmakolojik tedavi yapıldığında bu riskin azaldığı saptanmıştır (94,95). Komorbid bozukluklar cinsiyete göre incelendiğinde erkeklerde daha çok otizm spektrum bozukluğu, tik bozukluğu ve davranım bozukluğu görülürken, kızlarda depresyon, anksiyete bozukluğu ve yeme bozukluğu tanılarının DEHB'ye daha sık eşlik ettiği görülmüştür (96).

Dikkat dağınıklığı ve hareketlilik DEHB'ye özgü semptomlar olmayıp ayırıcı tanı yapılırken çocuğun bulunduğu gelişimsel dönemin özellikleri dikkate alınmalı, özgül öğrenme güçlüğü, mental retardasyon, depresyon, anksiyete bozuklukları, otizm spektrum bozukluğu, bipolar bozukluk, madde kullanım bozukluğu akla gelmelidir (97).

Gelişimin ilk yıllarındaki çocuklarda dikkat dağınıklığı benzeri özellikler olmakla beraber, olağan gelişim sürecinde, çocuk büyüdükçe dikkat süresinin artması beklenmektedir (98). Anksiyöz ve depresif yakınmalar tarifleyen çocuklarda dikkat dağınıklığı, davranış sorunları görülmekte ve eşlik edebilen psikomotor huzursuzluk, hiperaktivite sanılabilmektedir. Aynı zamanda verbalizasyon sorunu yaşayan bir çocukta gözlenen hareketlilik herhangi bir vücut

bölümünde yaşanan ağrıya bağlı olabilmektedir (99). Özellikle mental retardasyon tanılı olup iletişim becerilerinde kısıtlılık olan çocuklarda ayırıcı tanı yapabilmek kimi zaman oldukça zorlaşmaktadır (100). Özgül öğrenme bozukluğu tanısı, DEHB'ye sık eşlik etmekle beraber ayırıcı tanıda da yer almaktadır. Klinik pratikte DEHB olan bir çocukta farmakolojik tedavi başlandıktan bir süre sonra akademik başarıda artma beklenmektedir, özgül öğrenme bozukluğu ayırıcı tanısı değerlendirilirken bu durum göz önüne alınmalıdır (101). Bipolar duygudurum bozukluğu ve madde kullanım bozukluğunda, DEHB'nin çekirdek semptomları olan dikkat sorunları, hareketlilik ve dürtüsellik görülebilmektedir. Tüm bu veriler göz önüne alındığında tanılama yaparken acele edilmemeli, kesitsel gözlem yerine boylamsal bir değerlendirme yapılmalıdır (102).

Tedavi

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun tedavisinin temelinde farmakolojik ajanlar bulunmakla birlikte tedavide ebeveyn psikoeğitim programları ve çeşitli bilişsel davranışçı müdahaleleri de içeren multimodal yaklaşım önerilmektedir (103). Konuyla ilgili önerilen iki yaklaşım bulunmaktadır. Bu yaklaşımlardan ilki, amfetamin, atomoksetin, metilfenidat, deksmetilfenidat, guanfasin ve klonidinin bulunduğu farmakolojik ajanları içermektedir (104).

Metilfenidat ve amfetamin gibi psikostimülanlar tedavide en sık kullanılan ilaçlardır. Metilfenidat, dopamin ve noradrenalinin reuptake mekanizmasını engelleyip, bu iki nörotransmitterin sinaptik boşluktaki miktarını artırmaktadır (105). Metilfenidatın etki süresi değişen farklı preparatları bulunup oral yoldan kullanılmaktadır. Tedaviye başlanmadan önce kişinin özgeçmiş ve soygeçmişinde kardiyak hastalık öyküsü sorgulanmalıdır. Metilfenidat kullanımı sonrası en sık iştahsızlık, karın ağrısı, baş ağrısı, kilo kaybı, uyku sorunları, sinirlilik ve tik gibi yan etkiler görülmektedir. Bu yan etkiler ilacın önerilen şekilde kullanılmasıyla nispeten azalabilmektedir (106). Yapılan bir çalışmada metilfenidatın DEHB semptomları üzerindeki etkinliği %65-70 olarak hesaplanmıştır (53). Amfetamin ve türevleri dopamin ve norepinefrin geri alımını bloke etmekte aynı zamanda dopamin salınımını sağlamaktadır ancak ülkemizde bulunmamaktadır (105).

Psikostimülan olmayan tedavi seçenekleri arasında ilk sırada atomoksetin bulunmaktadır. Norepinefrin geri alım inhibitörü olan atomoksetin, psikostimülanlarla istenilen tedavi yanıtı elde edilemeyen veya psikostimülan kullanımıyla tolere edilemeyen yan etkiler gözlenen çocuklarda tercih edilmektedir. Ek olarak DEHB tanılı çocuklarda komorbid, anksiyete bozukluğu, madde kullanım bozukluğu veya tik bozukluğu tanıları mevcutsa atomoksetin tercih

edilebilmektedir (107). Halsizlik, sedasyon, dispepsi, iştahsızlık ve sinirlilik en sık bildirilen yan etkilerdendir (108) .

Guanfasin ve klonidin ise prefrontal kortekste noradrenerjik otoreseptörleri uyarak sinaptik aralıkta noradrenalin miktarının artmasını sağlamaktadır (109). Sedasyon, yorgunluk ve hipotansiyon en sık bildirilen yan etkiler arasındadır (110). Bu noktaya kadar bahsedilen ilaçlar dışında çeşitli çalışmalarda fluoksetin, venlafaksin, bupropion, modafinil, tiyoridazin DEHB semptomlarını azaltmada faydalı bulunmuştur (111-113).

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tedavisinde önerilen ikinci yaklaşım davranışçı tedavilerdir. Psikoeğitim, DEHB tanısı, tedavisi ve prognozu hakkında verilen bilgileri içermektedir. Psikoeğitimle, işlevselliği etkileyen davranışların farkına varıp baş etme becerilerini geliştirmek amaçlanmaktadır (114). Bu süreçte aile bireylerinin olumlu pekiştireç ve disiplinize etme yöntemlerini nasıl kullanabilecekleri açıklanmaktadır. Psikoeğitim sürecine çocuğun okulu da dahil edilerek çocuğun dikkat süresini artırmaya yönelik değişiklikler önerilmektedir. Ek olarak düzenli egzersizin DEHB tanılı çocuklarda işlevselliği artırmada fayda sağladığı bilinmektedir (115,116). Farmakolojik ajanlarla birlikte davranışçı tedavilerin uygulanmasının, DEHB tedavisinde en etkili yöntem olduğu düşünülmektedir (117).

Gidiş ve Sonlanım

Çok sayıda çalışmanın değerlendirilmesi sonucunda bozukluğun, ergenlik döneminde %80, erişkinlik döneminde ise %30 ile %60 arasında devam ettiği görülmüştür (118). Konuyla ilişkili literatür tarandığında yapılan bir meta analiz göze çarpmaktadır. Bu meta analize göre, tanılı çocuklar 25 yaşına geldiğinde %15'inin DEHB tanılı olmaya devam ettiği, %65'inin tanı kriterlerini tam karşılamayacak düzeyde semptomların devam ettiği ve %20'sinin ise herhangi bir semptomu olmadığı görülmüştür (119). Çocuklar büyüdükçe, hiperaktivite azalmakta diğer belirtiler ise devam etmektedir (120). DEHB'nin seyrini, semptomların şiddeti, mental düzey, komorbid psikiyatrik bozuklukların olup olmadığı, davranım bozukluğu komorbiditesi, sosyoekonomik düzey, aile içi ilişkiler ve akran etkileşimi belirlemektedir (121). Tanı ve tedavinin erken yaşta başlayıp sürdürülmesinin DEHB prognozunu belirleyen en önemli faktör olduğu düşünülmektedir (122).

DUYUSAL İŞLEMLEME

Tanım ve Tarihçe

Duyusal işleme, santral ve periferik sinir sistemi tarafından uyarının alınıp bilgilerin gruplandırma, düzenlenme ve işleme süreçlerini ifade etmektedir. Duyusal işleminin nörobiyolojik süreci çok sayıda basamaktan oluşmakta ve bu süreç, bilişsel işlemlerin merkezinde yer almaktadır (123).

İşitme gibi özel duyular, ağrı, propriyosepsiyon, sıcaklık ve kaşıntı gibi somatik duyular, visseral ve vestibüler (denge, hareket ve koordinasyon) duyu, vücudumuzda bulunan duyusal bilgi kaynaklarıdır (124).

Duyusal uyarın; bu kaynaklardan alındıktan sonra; bağlam göz önüne alınarak inhibe edilebilmekte veya uyarana uygun yanıt oluşturulmaktadır (125). İnhibisyon, duyusal uyarın ve oluşturabileceği davranışsal yanıt arasında gözlenen bağlantıyı azaltan, fasilitasyon ise bu bağlantıyı artıran bir mekanizmadır. İnhibisyon sistemlerinde oluşabilecek sorunlar sonrası, kişi önemsiz uyarınları baskılamakta zorlanacaktır (126). Günlük hayatta vücudumuzdan ve çevreden aldığımız duyusal bilgilerin %99'undan fazlası önemli kabul edilmemekte, böylece bu bilgiler inhibe edilmektedir. Bununla beraber alınan duyusal bilgiye; uygun yanıt oluşturmak isteniyorsa, beynin motor ve bütünleştirici alanları devreye girmektedir (127). Duyusal işleme yapılırken prefrontal korteks, premotor alan, serebellum, parietal lob, bazal gangliyonlar, süperior temporal sulkus ve süperior kollikulus görev almaktadır (128).

Duyusal işleme süreçleri, günlük rutinlerimizi belirlemektedir. Örneğin, işitsel hassasiyeti olan bir çocuğun ailesi; gün içerisinde vakit geçirmek için, muhtemelen, gürültülü bir ortamdan ziyade sakin bir ortamı tercih edecektir (123). Duyusal işlem kalıpları, duyusal uyarınları algılama eşiğini, düzenleme yöntemlerini ve uyarın sonucu oluşan davranış şekillerini ifade etmektedir (129). Duyusal bilgi alındıktan sonra, motor davranışlar veya diğer kompleks fonksiyonel yanıtları oluşturmak için organize edilmekte ve bu süreç duyu bütünlüğü kavramıyla isimlendirilmektedir. Böylece kişi kendi bedeni ve çevresi ile farkındalık halinde olarak bağlama uygun yanıtlar oluşturabilmektedir (130). Duyusal işleme üç basamakta gerçekleşmektedir:

1. Uyarının saptanması,
2. Uyarının düzenlenmesi,
3. Uyarının ayırt edilmesi (131,132).

Kişiden kişiye değişebilen duyusal işleme süreçlerini tanımlayabilmek için Dunn, 1944 yılında duyusal işleme teorisinden bahsetmiş ve alınan duyusal bilginin işleme şekli

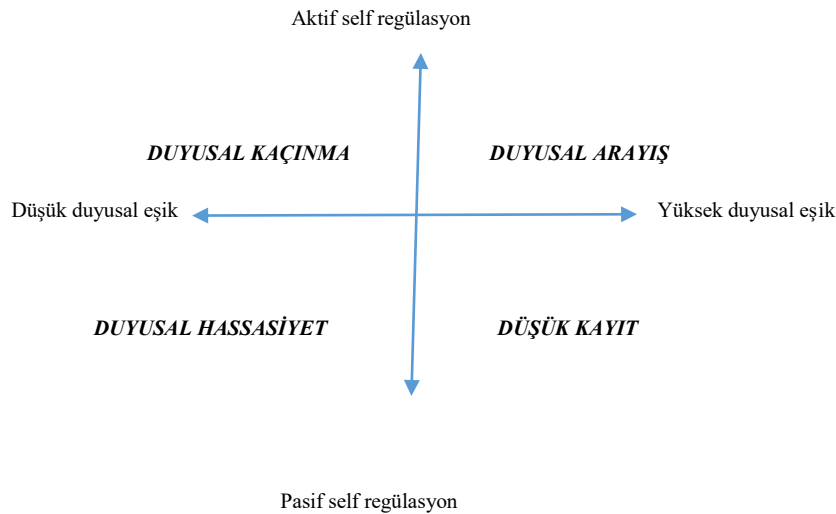
ve bu işleme süreci ile kişinin bireysel özellikleri arasında ilişki kurmuştur (133,134). Dunn'un duyu işleme teorisine göre bir uyarı karşısında verilen tepki, kişinin nörolojik eşiği (duyu bilgisi alma toleransı) ve self regülasyon (uyarıya karşı nasıl cevap verildiği) mekanizmalarını kullanma biçimine bağlı olmaktadır (8).

Nörolojik eşik, kişinin duyu uyarıyı belirleyip yanıt oluşturabilmesi için gerekli olan duyu uyarı miktarına göre belirlenmektedir. Duyu uyarıyı belirleyebilmek için gerekli uyarı miktarına göre; hızlı algılama (düşük eşik) ve yavaş algılama (yüksek eşik) olarak ikiye ayrılmaktadır. Self regülasyon (öz düzenleme) ise duyu uyarı karşısında verilen davranışsal yanıtları sınıflandırmaktadır. Pasif self regülasyon yöntemlerini kullanan çocuklar uyarıyı etkisiz hale getirememekte ve böylece uyarılar alınmaya devam etmektedir. Aktif self regülasyon yöntemlerini kullanan çocuklar ise, uyarıya karşı koymak için uyarıyı denetlemekte ve çeşitli düzenlemeler sonrası tepki oluşturabilmektedir (133).

Nörolojik eşik ve self regülasyon mekanizmaları değerlendirilerek; duyu hassasiyet ve duyu kaçınma, düşük kayıt ve duyu arayış olmak üzere dört duyu profili tanımlanmaktadır. Dunn'un duyu işleme modeli Tablo 1 ve Şekil 1'de gösterilmiştir (135).

Tablo 1. Dunn'un duyu işleme modeli (135)

Nörolojik eşik	Self regülasyon stratejileri	
	Pasif	Aktif
Yüksek eşik	Düşük kayıt	Duyu arayış
Düşük eşik	Duyu hassasiyet	Duyu kaçınma



Şekil 1. Dunn'un Duyu İşleme Modeli (135)

Duyusal arayış: Duyusal uyaranlardan keyif alan ve yeni uyaran arayışında bulunmayı tercih ederek aktivitelerde bulunan çocukları tariflemektedir. Bu çocukların nörolojik eşikleri normalin üzerindedir ve uyaran karşısında aktif tepkide bulunmaktadır. Bu duyu profiline sahip kişiler yoğun koku ve tattan hoşlanırlar. Yüksek ses ve ışıktan rahatsız olmazlar aksine duyusal uyaran arayışındadırlar. Uyaran alabilmek amacıyla, sık sık etraftaki nesnelere dokunma, kendi etrafında dönme gözlemlenebilmektedir (136,137). Duyusal arayışı olan çocuklar aşırı hareketlidir ve sabit bir yerde oturup bir şey dinlemekte zorlanmaktadırlar. Çünkü bu durumda yeterince duyusal uyaran alamamaktadırlar. Bu nedenle sabit durmaları gereken durumlarda uygun olmayan davranış kalıpları gösterebilmektedirler (138).

Duyusal kaçınma: Nörolojik eşikleri normalin altındadır ve uyaran karşısında aktif davranışsal tepkide bulunmaktadır. Katı davranış kalıpları, değişikliğe uyum sağlamakta zorlanma gözlemlenebilmektedir (123). Çevrelerinde az sayıda uyaran olduğunda daha rahat bir şekilde aktivitede bulunabilirler. Örneğin yüksek seslerin bulunduğu bir toplantıda bu durumdan rahatsız olmamak için daha az işitsel uyaran alabilecekleri bir yerde oturabilirler.

Duyusal hassasiyet: Duyusal uyaranlara karşı nörolojik eşikleri düşüktür ancak pasif davranış cevapları sergilemektedirler. Duyusal uyaranlara karşı aşırı hassasiyetleri nedeniyle uyaranlara daha yoğun ve uzun süre tepki verebilmektedirler. Kendilerini neyin rahatsız ettiğinin farkında olamayıp sürekli uyarılmaya hazır durumdadırlar. Yeni bir aktiviteye geçtiklerinde alışmak için daha çok süre geçmesi gerekmektedir. Uyarana maruz kaldıklarında aktif yanıt oluşturmamaktadırlar. Örneğin dışarıdayken çok fazla duyusal uyaranla karşılaşp tepki oluşturmamayan ancak eve geldiğinde davranış sorunları gösteren bir çocuk bu profili düşündürmektedir.

Düşük kayıt: Duyusal uyarana karşı nörolojik eşikleri normalin üstündedir. Bu nedenle, uyaranın farkında değilmiş gibi gözükebilirler. Aynı zamanda uyaranla maruziyet sonrası yanıt oluşturmama veya daha geç yanıt verme gözlemlenebilmektedir. Çevreye karşı ilgisiz ve içe dönük çocuklar olarak tanımlanırlar (136,137).

Duyusal İşleme Bozukluğu

Duyusal işleme bozukluğu (DİB), çeşitli duyusal sistemlerden gelen duyusal bilgilerin oluşturulması, düzenlenmesi, sıralanması ve uyarana uygun davranışsal, bilişsel veya afektif yanıt oluşturulması sürecinde yaşanan zorlukları ifade etmektedir (139). Duyusal işleme bozukluğu olan çocuklarda; duygu düzenlemede, sosyal ilişki kurmada, dikkatini

sağlamada ve günlük yaşam becerilerinde zorlanma, uyku ve iştah sorunları, motor organizasyon ve öğrenme güçlükleri gözlemlenebilmektedir (140-142).

Duyusal işlemlerde herhangi bir bozukluğu olmayan bir çocuk da zaman zaman bazı farklı duysal tepkiler oluşturabilmektedir. Bu durumu bir bozukluk olarak değerlendirmek için, uygun kabul edilmeyen duysal cevapların pek çok kişi tarafından tolere edilebilecek seviyede bulunması, aynı zamanda çocuğun işlevselliğinde bir bozulmaya neden olması gerekmektedir (138). Gelişimsel açıdan herhangi bir bozukluğu olmayan bireylerde, duysal işlemlerde zorluk yaşama sıklığı %2,8-%6,5 olarak saptanmıştır (143). DSM 5-TR’de DİB tanısı bulunmamakta olup konuyla ilgili çalışma sayısı az olduğu için bulunmadığı düşünülmektedir. Erken Çocukluk ve Bebeklik Dönemindeki Gelişimsel ve Ruhsal Bozuklukların Tanısal Sınıflandırılması’nda DİB başlığı yer almaktadır. Duyusal işleme bozukluğu 3 alt kategoriye ayrılmaktadır. Bunlar:

1. Duyusal aşırı duyarlılık bozukluğu
2. Duyusal duyarsızlık bozukluğu
3. Diğer duysal işleme bozukluklarıdır (144).

Duyusal işleme bozukluğu, Dr. Miller ve arkadaşları (138) tarafından duysal modülasyon, diskriminasyon ve duysal temeli olan motor sorunlar olarak sınıflandırılmıştır.

Duyusal modülasyon bozukluğu, kişinin bedeninden ve çevresinden gelen duysal uyarıların yoğunluğu, şiddeti ve doğasına uygun olacak davranışsal yanıt oluşturmada güçlük yaşaması durumudur (138). Duyusal modülasyon bozukluğu, üç grupta incelenmektedir (134). Duyusal aşırı duyarlılığa sahip çocuklar, duysal uyarılara normalin üstünde yanıt verirler. Uyarana verilen aşırı tepki kişinin günlük hayatındaki sosyal etkileşimini ve dikkat, aktivite düzeyi gibi işlevselliği etkileyen pek çok becerisini olumsuz etkilemektedir. Kimi zaman duysal aşırı duyarlılık nedeniyle dürtüsel davranışlar, kaygı ve kaçınma semptomları görülebilmektedir. Duyusal duyarsızlığı olan bireylerin uyarı karşısında uyarılma eşikleri normalin üzerindedir. Günlük uyarılara verdikleri azalmış ve gecikmiş yanıt bu kişilerin apatik ve letarjik olarak isimlendirilmesine neden olabilmektedir. Kendi dünyalarındaymiş izlenimi veren bu çocuklar, komutları gerçekleştirmekte, dikkat ve motor becerilerde güçlük yaşayabilmektedirler. Duyusal arayışa sahip olan çocuklar ise duysal uyarıyı uzun süreli ve yoğun almak istemektedirler. Uyarı arayışı nedeniyle insanlara ve nesnelere sık sık dokunma, sürekli hareket halinde olma, düşme, çarpma ve yüksek sesle konuşma gibi bağlama uygun olmayan davranışlarda bulunabilmektedirler (138,145-147).

Duyusal diskriminasyon (ayırt etme) bozukluğu olan çocuklar, duyusal uyarıyı algılayıp cevap oluşturabilmekte ama uyarının kaynağını ayırt etmede zorlanmaktadırlar. Duyusal uyarı alındığında uygun bir tepki verebilirler ancak uyarının uzamsal ve zamansal özelliklerinde yaşadıkları sorunlar nedeniyle, uyarının nerede olduğunu tanımlamakta ve farklı uyarılar arası benzerlik ve farklılık oluşturma becerilerinde eksiklikler görülebilmektedir. Örneğin; gözleri kapatılıp bir yiyeceğin tadına baktıklarında ne yediklerini anlamayabilir veya yazı yazarken kaleme uyguladıkları kuvveti ayarlamakta güçlük çekebilirler. Yapılan araştırmalar sonucu; vestibüler, taktıl ve proprioseptif sistemlerdeki duyusal diskriminasyon bozukluğu yaşayan çocuklarda motor koordinasyon ve beceri gelişiminde; işitsel ve görsel duyusal diskriminasyon bozukluğu yaşayan çocukların ise öğrenme ve konuşma sorunları bulunabileceği saptanmıştır. Aynı zamanda bu kişilerde düşük özgüven, ilgi görme ihtiyacı ve davranış sorunları bulunabilmektedir (133,138,147).

Hareketle ilgili sorunlar, proprioseptif ve vestibüler sistemde oluşan sorunlar sonucu vücudun pozisyonunu algılamada ve hareketlerin koordinasyonunda yaşanan sorunlarla karakterizedir. Postural kontrolü sağlayabilmek için, proprioseptif ve vestibüler sistemle gözler, baş, gövde ve ekstremitelerin uyum içerisinde çalışması gerekmektedir. Bu sistemlerde yaşanan zorluklar sonrası tonus ve denge sorunları, motor becerilerde yetersizlik ve koordinasyon güçlükleri oluşabilmektedir. Postural kontrolde yaşanan zorluklar postural disfonksiyon terimiyle açıklanmaktadır. Postural disfonksiyonu olan kişiler, vücut stabilizasyonu ve ağırlık aktarımı gibi alanlarda sorun yaşamaktadır. Yemek yerken tabakla olan mesafesini düzenleyemeyerek öne doğru çok eğilme örnek olarak gösterilebilmektedir. Kişi hareket sırasında yaşadığı bu güçlük nedeniyle, daha az hareket etmesi gereken aktiviteleri seçebilmektedir. Dispraksi, hareketle ilgili durumlarda sıralama veya uygulama basamaklarında gözlenen bozukluklardır. Dispraksisi olan çocukların yeni bir şey öğrenmek için daha çok pratik yapması gerekmekte ve daha çok zamana ihtiyaçları olmaktadır. Bu çocuklar hareketin planlamasında ve gerçekleştirilmesinde yaşadıkları zorluklar nedeniyle topla oynanan sporlarda zorlanabilir, sık sık kaza geçirebilirler. Bu nedenle; daha az hareket edecekleri etkinliklerde bulunmayı seçebilmektedirler. Bu kişiler yeni fikirlere uyum sağlamakta zorlanabilir, aynılıkta ısrarcı olabilirler. Çatal-kaşık kullanımı, yemek yapma ve kıyafet giyinme gibi motor koordinasyon gereken becerileri daha uzun sürede tamamlayabilmektedirler. Tüm bu alanlarda yaşadıkları zorluklar nedeniyle daha düşük özgüvenleri olabilmektedir (134,138,148).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Duyusal İşleme ile Olan İlişkisi

Yapılan çalışmalar incelendiğinde, DEHB'li çocukların %40 ile %84 arasında duysal işleme sorunları yaşadığı görülmektedir (149,150). Bu oran genel popülasyon için %2,8 ve %6,5 arasındadır (143,145). Bazı araştırmalardan elde edilen veriler, DİB'in nörogelişimsel bozuklukların etiyolojisinde görevli olabileceğini düşündürmektedir (151). Aynı zamanda çeşitli psikiyatrik bozukluklarda da duysal işleme değişiklikleri gözlemlenebilmektedir (10,152,153). Tourette sendromu olan çocuklarla yapılan bir çalışmada komorbid DEHB'si olanların sadece Tourette sendromlulara göre duysal bilgiyi işlemede daha çok zorlandıkları bildirilmiştir (153).

Literatürde; DEHB'de gözlenebilen duysal işleme zorluklarına karşı ilgi giderek artmaktadır. Son zamanlarda DEHB'de duysal işleme sorunlarının, yürütücü işlevleri etkileyerek davranışları yönlendirme potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir (154). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu alt tipleriyle duysal zorlukların biçimi açısından bir ilişki saptanamamıştır (155). Çeşitli çalışmalarda DEHB'li bireylerde işitsel, taktil ve olfaktör duysal duyarlılık saptanmıştır (156-158). Kısa bir süre önce yapılan bir çalışmada, 1-18 yaş arası 495 otizm spektrum bozukluğu tanılı ve 461 DEHB'li çocuk değerlendirilmiş olup otizm spektrum bozukluğu ve DEHB'lilerde duysal işleme örüntülerinin oldukça benzer olduğu görülmüştür (159). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğuna sahip çocukların bebeklikleri değerlendirildiğinde, günlük hayattaki değişiklikler karşısında adapte olma gücü çektikleri gözlenmiştir (160).

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, DİB ve DEHB+DİB komorbiditesine sahip olan çocuklarla yapılan bir çalışmada, üç grubun da duysal işleme ve duygu düzenleme güçlükleri yaşadığı bildirilmiştir. İki tanıya da sahip olan çocuklarda sadece DEHB'li olanlardan daha fazla duysal işleme zorluğu, sadece DİB'lilerden ise daha fazla dikkat sorunları saptanmıştır. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğuna eşlik eden duysal işleme zorluklarının duygu düzenleme güçlükleri, davranış sorunları ve irritabilite ile ilişkisi kurularak kişinin günlük yaşamdaki işlevselliğini olumsuz etkilediği görülmüştür (161-163).

Literatürde DEHB'ye komorbid karşıt olma karşı gelme bozukluğunun oral duysal hassasiyet artışıyla ilişkilendiren bir çalışma mevcuttur (164). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanılı bireyler uyaranlar karşısında az veya fazla yanıt verebilmekte veya uyaran arayışı içerisinde olabilmektedirler (11). Duyusal hassasiyetleri olan çocuklarda günlük aktivitelere katılım etkilenebilmektedir (165). Duyusal uyaranlara karşı yüksek hassasiyeti bulunan çocuklar, başkaları tarafından fark edilemeyecek bir uyarana karşı da tepki

oluşturabilirler ve bu durum DEHB'nin çekirdek belirtilerinden olan dikkatsizliğe neden olmaktadır. Duyusal uyaranlara hassasiyeti düşük olanlarsa, şiddeti daha düşük olan uyaranlara karşı cevap oluşturmakta zorlanmakla beraber dikkatini sürdürebilmektedirler (162,166,167). Bir çalışmada duyusal aşırı tepkiselliği olan çocukların anksiyete düzeyinin daha fazla olduğu saptanmıştır (168). Aynı zamanda DEHB'lilerde artan duyusal hassasiyet hipotalamo-hipofizer aksı da etkileyerek strese karşı verilen kortizol cevabının artmasına neden olmaktadır (169).

Yetişkin DEHB'lilerle öz bildirim ölçekleriyle yapılan bir çalışmada duyu profilinin tüm alanlarında, topluma göre daha fazla duyusal semptom saptanmış ve bu semptomlar DEHB semptom puanlarıyla korelasyon göstermiştir. Çalışmaya katılan kadınların %43'ünde, erkeklerin %22'sinde duyusal hiposensitivite veya hipersensitivite saptanmıştır (167).

AĞRI

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği tarafından ağrı, hasarla ilişkilendirilen hoş olmayan bir deneyim olarak tariflenmiştir (170). Ağrı, evrensel bir kavram olmakla beraber öznel bir deneyimdir. Her bireyin ağrı eşiği, toleransı ve algıladığı ağrı şiddeti birbirinden farklıdır. Bu öznel deneyim kişinin genetik ve nörolojik yapısıyla ilişkilidir. Aynı zamanda bireyin geçmiş deneyimleri de ağrının öznel yapısına katkı sağlamaktadır (171). Kapı kontrol teorisine göre ağrının bileşenleri bulunmaktadır:

1. Duyusal bileşen: Ağrının süresi, şiddeti ve niteliği gibi fiziksel özelliklerini içermektedir.
2. Duyusal bileşen: Algılanan ağrı sonrası kişide oluşan kaygı, korku ve sıkıntı hissini tanımlamaktadır.
3. Bilişsel bileşen: Kişinin ağrıyla başa çıkma mekanizmaları, ağrıya verdiği anlam, ağrı yaşadığındaki tutumu, inançları ve beklentilerini kapsamaktadır (172).

Yukarıda bahsedildiği üzere ağrı sadece fiziksel bileşenlerden değil, psikolojik faktörlerden de etkilenmektedir. Psikolojik faktörler, kişinin yaşadığı benzer karakterde ağrılara karşı farklı zamanlarda farklı tepki vermesine, ağrıyı farklı şekilde algılamasına neden olabilmektedir. Örneğin bazı kişiler herhangi bir ağrıya karşılaştıklarında sürekli olarak bu ağrıyı düşünmekte, ağrının hiç geçmeyeceğini dile getirmekte, ağrının yoğunluğunu abartmakta ve günlük hayattaki işlevsellikleri etkilenmektedir. Bu durum ağrının felaketleştirilmesi olarak tanımlanmaktadır (173). Ağrının felaketleştirilmesi, bireyde depresif ve anksiyöz yakınmaların oluşmasına ve kişinin sorunlarla başa çıkma mekanizmalarının çökmesine neden olabilmektedir.

Fiziksel ağrı ve olumsuz duygusal deneyimler, merkezi sinir sistemine ait benzer bölgelerde düzenlenmektedir (174,175).

Kişi, dikkatini kendisine acı veren uyarana yönelttiğinde prefrontal ve anterior singulat korteksle talamus aktive olmakta, dikkati bu uyarandan uzaklaştırıldığında ise insular korteksin arka kısmının aktivasyonu gerçekleşmektedir (176,177). Aynı zamanda çeşitli çalışmalar, plasebo ile analjezi sağlanmasının, ağrıya yönlendirilmiş dikkatin ve bilişsel süreçlerin değişimi sayesinde ağrı değerlendirmesinde önemsenmektedir (178). Sonuç olarak, kişinin dikkati dağıtıldığında algıladığı ağrı ve bunun nörolojik karşılığı olan kranial yapılarda değişiklikler oluşmaktadır (179). Çeşitli çalışmalar ağrının azalacağına ilişkin olumlu beklentinin, algılanan ağrı şiddetinde %28,4 azalma sağladığını belirtmiştir. Bu azalma, 0,08 mg/kg morfinin etkisine eşdeğer görülmektedir (180).

Algılanan Ağrının Değerlendirilmesi

Çocuklarda algılanan ağrı şiddetinin nasıl değerlendirileceği çocuğun gelişimsel seviyesiyle oldukça ilişkilidir. Çocuğun beyanı dışında, algılanan ağrıyı değerlendirmemizi sağlayacak çok seçenek bulunmamaktadır. Ağrı şiddetini saptayabilmek için öz bildirim dışında, çocuğun yakınlarından bilgi alınabilmekte, çocuğun o sırada sergilediği yüz buruşturma ya da ağlama gibi davranışsal belirtiler gözlemlenebilmekte ve ağrıya sekonder olarak değişebilen nabız, solunum ve tansiyon değişiklikleri gibi fizyolojik parametreler değerlendirilebilmektedir (181). Bu parametreler içerisinde en güvenilir yöntem hastanın kendi bildirimidir (182).

Ağrının değerlendirilmesinde, çocuğun özelliklerine uygun olan ölçek seçilmektedir. Tek boyutlu ölçekler, ağrının şiddetinin hasta tarafından değerlendirildiği ölçek grubudur ve genellikle akut ağrının tedavi öncesi ve sonrası şiddetinin belirlenmesinde kullanılmaktadırlar. Bu ölçeklerden visüel analog skala (VAS) 100 milimetrelilik bir çizgiden oluşmaktadır, kişiden yaşadığı ağrı şiddetine uygun noktayı işaretlemesi istenmektedir (183). Ağrının 0-10 arası puanlandığı farklı ölçekler de bulunmaktadır (184). Kendini ifade etmekte zorlanan çocuklarda ise seçilen yüz ifadesine göre yaşanan ağrının değerlendirildiği Wong Baker Yüz Ağrı Skalası kullanılan tek boyutlu ölçeklerdendir (185). Kronik ağrı değerlendirilmesinde tek boyutlu ölçekler ağrı hakkında kısıtlı bilgi sağlamaktadır. Bu amaçla, ağrının yeri, süresi, şiddeti ve biçiminin değerlendirilmesini da kapsayan çok boyutlu ölçekler kullanılmaktadır (186,187).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğuyla Ağrı Arasındaki İlişki

Literatür gözden geçirildiğinde, DEHB gibi nörogelişimsel bozuklukların çeşitli nedenlerle kronik ağrı yaşayan çocuklarda daha sık bulunduğu görülmektedir. Aynı zamanda DEHB'li çocukların ebeveynleri çocuklarının ağrısı olduğundan sık sık bahsetmektedirler. Duyusal işleme bozuklukları kısmında bahsedildiği üzere DEHB'lilerde duyuşal işleme değışikliklerinin sıklığının arttığı saptanmıştır (11,12). Serebellum, lokus seruleus, duyuşal motor korteks ve çeşitli nörotransmitterler DEHB'nin ve ağrının etiyolojisinde beraber rol alan etkenlerdir (7). Ağrı ve DEHB ilişkine olan ilgi giderek artış göstermektedir. Konuyla ilgili son çalışmalar, dikkatin düzenlenmesinde rol alan çeşitli bölgelerin, beyin ağları ve inen yolların modülasyonu yoluyla ağrı iletimini düzenlediğini göstermiştir (13,14). Ağrı dikkati ve bilişsel fonksiyonları bozup dürtüsellüğün artmasına neden olabilmektedir (22).

Literatürde yer alan farklı çalışmalar incelendiğinde, dopamin düzensizliğinin hem DEHB nörobiyolojisiyle hem de ağrı duyarlılığıyla ilişkili olduğu görülmüştür (19,20). Başka bir görüş ise opioid sistemindeki düzensizliğin ağrıyı ve dürtüsel davranışları düzenlediğini ileri sürmektedir (21).

NOSİSEPTİN

Nosiseptin/orfanin FQ reseptörü, diğer üç opioid reseptörü mü, delta ve kappadan sonra opioid grubuna dahil edilmiş olan 17-aminoasitli bir nöropeptittir (188). Bu reseptör, G proteini kenetlidir ve klasik opioid reseptörlerine benzemesine rağmen NOP reseptörünün, selektif opioid agonist ve antagonistlere afinitesi oldukça düşüktür (23,189). Bu nedenle yetim (orphan) opioid reseptörü ismiyle de anılmaktadır. Nosiseptin/orfanin FQ reseptörünün özelliklerine ilişkin araştırmalar devam etmektedir.

Nosiseptin, stres düzenlemesiyle ilgili limbik ve kortikal bölgelerde bol miktarda bulunmaktadır (190-193). Hipotalamus, korteks, hipokampus, amigdala, omurilik ventral ve dorsal boynuz, ön beyin, beyin sapı, pontin çekirdekler, lateral septum, interpeduncular çekirdek ve substantia nigra da bulunmaktadır (188,191,194). Santral sinir sisteminde ağrının iletimi, stres, lokomotor aktivite, öğrenme, anksiyete, bellek ve besin alımı gibi fonksiyonları düzenlemektedir (195). Kalpte negatif kronotrop ve iyonotrop, vazodilatör etki, damarlarda vazodilatasyon, inflamasyonun ve gastrointestinal motilitenin azalması nosiseptinin periferik görevlerindendir (25,26,195-197).

Normal koşullar altında; N/OFQ, öncelikle NOP reseptörü aracılığıyla etki ederek hücreşel nöronal aktiviteyi ve diğer nörotransmitterlerin salınımını baskılayan bir inhibitör

nörotransmitter olarak homeostatik dengenin sağlanmasında işlev görmektedir (198). Moleküler düzeyde; NOP reseptöründe N/OFQ etkileri adenilat siklazın inhibisyonu, K^+ iletkenliğinin artması ve Ca^{+2} iletkenliğinin inhibisyonu ile sonuçlanmaktadır (199). Bu sistemde oluşan bozukluklar çeşitli patolojilere yol açmaktadır. Bağımlılık, ağrı ve depresyon nosiseptinle en çok çalışılan konular arasındadır (200,201). Madde kötüye kullanımı beynin ödül devresinin merkezi olan nükleus akumbensteki dopamin seviyelerinde artışa neden olmaktadır (202). Nosiseptinin ekzojen uygulanması nükleus akumbensteki bazal ve madde kaynaklı dopamin salınımını baskılamakta ve böylece madde kullanımının yaratmış olduğu ödüllendirici etki azalmaktadır (203,204). Nosiseptin reseptör agonistlerinin madde kötüye kullanımında faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Nosiseptin reseptör agonistlerinin uygulanmasının uzun süreli hafızayı bozduğu gösterilmiştir (205). Nosiseptin sistemindeki bir bozukluğun kronik stres kaynaklı hafıza sorunlarıyla ilişkili olabileceğini, anksiyöz ve depresif semptomların yanı sıra, NOP reseptörlerinin bloke edilmesinin stresle ilişkili bozukluklardaki bilişsel semptomlar için de yararlı olabileceği hipotezleriyle oluşturulan hayvan modelli çalışmalar devam etmektedir.

Klinik öncesi çalışmalarda, seçici NOP reseptör antagonistleri ile kemirgenlerde antidepresan benzeri davranışsal etkiler oluşturulmuştur (191,206). Nosiseptin reseptör agonistliği ve kronik stres, belirli beyin bölgelerindeki monoamin seviyelerini azaltmaktadır. Nosiseptin reseptör antagonistlerinin kemirgen beyinlerinde stres kaynaklı monoamin seviyesi değişikliklerini düzelttiği gösterilmiştir (207,208). Bu reseptör sistemi hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenin aktivasyonunda ve stres kaynaklı nöroenezisin düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir (209,210).

Nosiseptin reseptörleri ve N/OFQ, kemirgenlerde ve insanlarda stres düzenlemesiyle ilgili kranial bölgelerde bol miktarda bulunmaktadır (190,193). Stres, G proteinine bağlı NOP reseptörünün ligandı olan N/OFQ ilişkili bir nöropeptidi düzenlemektedir. Bu peptidin hafıza üzerinde olumsuz etkileri olduğundan, N/OFQ sisteminin stresin hafıza üzerindeki olumsuz etkilerinin bir aracısı olabileceğini varsayan çalışmalar bulunmaktadır (211). Bu çalışmalarda N/OFQ sistemi, hem hafıza süreçleriyle hem de strese verilen biyolojik tepki ile ilişkilendirmiştir (212,213). Farelere NOP reseptör agonistlerinin uygulanmasının uzun süreli hafızayı bozduğu gösterilmiştir (205,214).

Stres kaynaklı analjezi akut strese yanıt olarak ortaya çıkabilen ağrı duyarlılığındaki azalmayı ifade etmektedir (215). Bu adaptif yanıt, bir organizmanın işlevselliğini sürdürmesini ve olası yaralanma veya ağrıya rağmen tehditlere yanıt vermesini sağlamaktadır. Stres kaynaklı

analjezi, esas olarak akut stres deneyimi sırasında endojen opioidlerin ve endokannabinoidlerin salınmasından kaynaklanmaktadır. Aksine, stres kaynaklı hiperanaljezi ise; kronik strese yanıt olarak ağrıya karşı artan bir duyarlılıktır (216). Stres kaynaklı hiperanaljezinin, fiziksel ve psikolojik stresin kronik ağrı sendromları olan hastalarda, yani ağrı ve inflamasyon ilişkili bozukluklarda ağrıyı şiddetlendirdiği iyi belgelendiğinden klinik önemi bulunmaktadır (217-220). Nörotransmitter salınımının azaltılması, N/OFQ–NOP reseptör sisteminin birçok biyolojik işlevi modülasyonu sağladığı mekanizma olduğu düşünülmektedir (197). Bu nedenle, stres maruziyeti sırasında N/OFQ sisteminin aktivasyonunun, monoaminerjik iletimi ve endojen monoaminlerin analjezik etkilerini etkisiz hale getirerek stres kaynaklı hiperanaljeziyi teşvik edebileceği tahmin edilmektedir (221). Öte yandan, hipotalamopitüiter aks ile N/OFQ–NOP reseptör sistemi arasındaki etkileşimler de bildirilmiştir (222). Bu nedenle çeşitli çalışmalarda, NOP reseptör aktivasyonunun stres kaynaklı hiperanaljeziyi kolaylaştırdığı ve NOP reseptör blokajının hem monoaminerjik hem de hipotalamo-pitüiter aks ile etkileşim yoluyla stres kaynaklı hiperanaljeziden koruduğu hipoteziyle oluşturulan çalışmalar bulunmaktadır (221). Stres ve ağrı algısı arasındaki etkileşimleri göstererek, bu etkileşimlerin N/OFQ–NOP reseptör sistemi tarafından düzenlendiği düşünülmektedir.

Nosiseptin antagonistlerinin, kronik stres modelinde uzun süreli belleği ve konum hafızasını geri kazandırdığı saptanmıştır. Aynı çalışmada ikinci basamakta farelere kronik stresli taklit etmek amacıyla kortikosteroid verilmiştir. Böylece kronik kortikosteroid maruziyeti, fare hipokampusunda endojen N/OFQ ekspresyonu arttırmıştır. Kronik kortikosteroid ve NOP reseptör antagonisti tedavisinin, hipokampusun nöronal aktivitesi üzerinde zıt etkileri bulunduğu ve NOP reseptör antagonisinin, kronik kortikosteroid kaynaklı uzun süreli bellek ve mekansal bellekteki sorunları önlemek için yeterli olduğu sonucuna varılmıştır (211).

Son zamanlarda, N/OFQ sinyalizasyonunun depresif yakınmaları arttırdığı ve hipotalamus-hipofiz-adrenal aksını aşırı aktive ettiği gösterilmiştir (223). Pek çok görevi olduğu anlaşılan nosiseptin/orfanin FQ peptit reseptörüne spesifik bir parsiyel agonist ilaç geliştirme çalışmaları devam etmektedir (224).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızın, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan TÜTF-GOBAEK 2023/393 karar numarası etik onayı bulunmaktadır (Ek 1). Çalışmamız Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri komisyonunun 03.04.2024 tarihli 2024/07 sayılı toplantısında oy birliğiyle alınan kararla desteklenmektedir (Ek-2). Katılımcılara çalışmayla ilgili bilgi verilmiş ve onamları alınmıştır.

ÖRNEKLEM SEÇİMİ

Bu çalışmanın katılımcıları, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine Nisan 2024-Eylül 2024 tarihleri arasında başvuran, yapılan inceleme sonucu herhangi bir psikopatolojisi bulunmayan veya DEHB tanısı saptanan 45'er çocuktan oluşmaktadır.

DEHB Grubunun Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. Yapılan psikiyatrik görüşme sonucunda DEHB tanısının saptanıp ilaç tedavisi kullanmamış olmak.
2. 6-12 yaş ve aralığında olmak.
3. Mental retardasyon veya otizm spektrum bozukluğu tanılarının bulunmaması
4. Fiziksel engeli olmaması (düzeltilmemiş görme-işitme engeli gibi).
5. Katılmak için gönüllü olması.
6. Son bir hafta içerisinde ağrı kesici kullanmamış olmak.

DEHB Grubunda Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. 6-12 yaş aralığında olmamak
2. Tanıya yönelik farmakolojik ajan kullanmak.
3. Mental retardasyon veya otizm spektrum bozukluğu komorbiditesinin bulunması
4. Fiziksel engeli olması (düzeltilmemiş görme-işitme engeli gibi).
5. Katılmak için gönüllü olmamak
6. Son bir hafta içerisinde ağrı kesici kullanmış olmak.

Kontrol Grubunun Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. Yapılan psikiyatrik değerlendirmede psikopatoloji saptanmaması
2. 6-12 yaş ve aralığında olmak.
3. Fiziki engeli olmaması (düzeltilmemiş görme-işitme engeli gibi).
4. Katılmak için gönüllü olmak
5. Son bir hafta içerisinde ağrı kesici kullanmamış olmak.

Kontrol Grubunun Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. Yapılan psikiyatrik görüşmede psikopatoloji saptanması
2. Uygun yaş aralığında olmamak
3. Onam vermemek
4. Okuma yazma bilmemek veya farklı bir nedenle ölçekleri dolduramayacak olmak
5. Son bir hafta içerisinde ağrı kesici kullanmış olmak.

VERİLERİN TOPLANMASI

Araştırmamızda Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde yapılan değerlendirmeler sonucunda DEHB tanısı alan veya herhangi bir psikopatoloji saptanmayan 6-12 yaş arası çocuklar dahil edilmiştir. Katılımcılara çalışmayla ilgili ayrıntılı bilgi verilmiştir. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu grubuna dahil edilen çocuklar, DEHB'ye yönelik herhangi bir psikofarmakolojik ajan kullanmamıştır.

Kan nosiseptin düzeyini değerlendirebilmek amacıyla katılımcılardan, iki saatlik açlığın ardından 2 mililitre periferik kan örneği alınarak Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'na gönderilmiştir. Kan alımından sonra, örnekler 1000 g devirde ve 2-8°C'de 20 dakika santrifüj edildikten sonra -80°C'de muhafaza edilmiştir. Bu örneklerde nosiseptin düzeyi üniversitemiz

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında nosiseptin kitleri kullanılarak, kit prospektüsüne uygun olacak şekilde çalışılmıştır.

Katılımcılara çalışma anlatıldıktan sonra sosyodemografik veri formu (Ek-3) doldurularak klinik görüşmeyle beraber Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu-DSM 5-Türkçe Uyarlaması- (ÇDŞG-ŞY- DSM-5-T) uygulanmıştır. Otizm spektrum bozukluğu veya mental retardasyon tanılarının saptanması durumunda birey çalışmaya dahil edilmemiştir. Sonrasında tüm katılımcıların bakımverenlerine, Dunn Duyu Profili Bakımveren Anketi (DP-1) (Ek-4) ve Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği Yenilenmiş-Kısa Form (ÇADÖY-K) (Ek-5) verilmiş ve ölçeklerin araştırmacı eşliğinde doldurulması istenmiştir.

Ruhsal durum muayenesi ve ölçeklerin doldurulmasından sonra nosiseptin düzeyinin değerlendirilmesi için tüm katılımcılardan kan alınmış, kan alınması sırasında katılımcının yaşadığı ağrıyı değerlendirebilmek için VAS uygulanmıştır. Vizüel analog skala ile çocuğun ağrı şiddetine ilişkin bilgi hem çocuktan hem ebeveyninden alınmıştır. Aynı zamanda uygulama esnasında çocuk ve bakım verenin birbirlerinin işaretlediği yeri görmemeleri sağlanmıştır.

VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

Sosyodemografik Veri Formu

Sosyodemografik veri formu, katılımcılardan alınan bilgilerle doldurulmuştur. Katılımcının yaşı, cinsiyeti, doğum tarihi, kardeş sayısı, aile özellikleri, boy ve kilo gibi sosyodemografik verileri, özgeçmiş ve soygeçmişine ait bilgiler elde edilmiştir. Boy ve kilo bilgisi alındıktan sonra persantil değerleri hesaplanmıştır. Ek olarak, olgu grubuna başvuru yakınması sorulmuştur.

Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu-DSM 5-Türkçe Uyarlaması- (ÇDŞG-ŞY- DSM-5-T)

Psikiyatrik belirtilerin saptanması amacıyla oluşturulmuştur. Kaufman ve arkadaşlarının katkılarıyla DSM-5 tanılarını kapsayacak biçimde güncellenmiş, Ünal ve arkadaşları tarafından güvenilirliğine ait çalışma yapılmıştır. Planlanan görüşme üç bölüme ayrılmıştır. Birinci bölüm yapılandırılmamıştır, katılımcının özgeçmiş ve sosyodemografik özellikleri saptanmaktadır. İkinci bölüm 200'den fazla psikiyatrik belirti için oluşturulmuş tarama sorularından

oluşmaktadır. Tarama görüşmesinde anlamlı bulgu saptanması durumunda üçüncü bölüme geçilmektedir. Üçüncü bölüm ise, çocuk ve ailesinden alınan bilgiler klinisyenin gözlemi birleştirilerek puanlama yapılmaktadır. Böylece DSM-5'te yer alan çok sayıda psikopatoloji taranmaktadır. (225).

Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği- Yenilenmiş Kısa Form (CADÖY: K)

Ölçeğin Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları, Kaner ve arkadaşları (226,227) tarafından, 2013 yılında literatüre dahil edilmiştir. Yenilenen kısa form 27 maddeden oluşmakta olup; dörtlü likert tipinde işaretlenmekte, sonrasında alt ölçek puanlamaları yapılmaktadır (Ek 5).

Duyu Profili

Ergoterapist Winnie Dunn (1999) tarafından geliştirilmiş olup, 3-10 yaş arasında bulunan çocukların duysal işleme becerilerini değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. Ölçek toplam 125 sorudan oluşmaktadır. Çocuğun duysal işleme becerilerini değerlendiren ölçekte 3 ana bölüm, 14 alt bölüm bulunmaktadır. Birinci bölüm duysal işleme olup çocuğun duysal girdilere verdiği tepkileri değerlendirmektedir. İkinci bölüm olan duysal modülasyonda, günlük hayatta karşılaştığı duysal girdileri düzenleyebilme becerileri ölçülmektedir. Üçüncü kısımda bulunan davranışsal ve duygusal tepkiler ise çocuğun duysal uyarı ne kadar iyi işleyebildiğini yansıtabilecek duygusal tepkileri değerlendirilmektedir. Aynı zamanda ölçekte duysal uyarana verilen davranışsal yanıtlar 4 başlıkta toplanarak değerlendirilmektedir. Bunlar duysal arayış, düşük kayıt, duysal kaçınma ve duysal hassasiyettir. İşitsel, görsel, vestibüler, oral, dokunma ve çoklu duysal işlem bölümler gibi duysal modaliteleri değerlendiren kısımlar da bulunmaktadır (134). Test soruları işaretlenirken 1-5 arası işaretleme yapılmakta, alınan puan düştükçe duysal girdilerle ilgili yaşanan sorunlar artmaktadır. Testin Türkçe çevirisi ve geçerlilik güvenilirlik çalışmasını Kayıhan ve arkadaşları (228) 2015 yılında yapmıştır.

Visual Analog Skala

On santimetrelilik düz bir çizgiden oluşmakta olup çocuklar tarafından okul döneminden itibaren anlaşılabilirdi bilinmektedir (229). Değerlendirme yapılırken çocuğa ağrısının şiddeti sorulup uygun yeri işaretlemesi istenmektedir. Çocuğun işaretlediği yerin 0 çizgisine uzaklığı cetvelle ölçülerek ağrı şiddeti saptanmaktadır. Sıfır “hiç ağrı yok”, 10 ise “dayanılmaz ağrı”

olarak değerlendirilmektedir (230). Çalışmamızda çocukların kan alımı sırasında yaşadıkları ağrı VAS aracılığıyla değerlendirilmiştir (Ek 6). Çocuklar ve ebeveynler ise çocuk tarafından deneyimlenen ağrı şiddetini değerlendirmiştir. Önce çocuğa işaretleme yaptırılmış, sonra kan alımı sırasında çocuğun yanında olan ebeveyninden, çocuğun yaşadığı ağrıyı değerlendirmesi istenmiştir.

VERİLERİN ANALİZİ

Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programından yardım alınmıştır (231). Sosyodemografik verilerin incelenmesinde dağılımı normal olan verilerde ortalama ve standart sapma, dağılımı normal olmayan verilerde ortalama, alt çeyrek ve üst çeyrek (Q1-Q3); parametrik olmayan verilerde sıklık ve oran değerlendirilmiştir. Gruplardaki kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Pearson Ki-kare veya Fisher'in Kesin Olasılık testi kullanılmıştır. Değerlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı değerlendirilirken Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. İkili bağımsız gruplarda normal dağılım göstermeyenler için Mann-Whitney U testi, normal dağılım gösteren bağımsız gruplar için Bağımsız Örneklemli T testi kullanılmıştır. Pearson Korelasyon Analizi, dağılımı normal olan verilerin korelasyonunun değerlendirilmesinde, dağılımı normal olmayan verilerde korelasyon değerlendirme Spearman Korelasyon Analizi ile yapılmıştır. Anlamlılık değerlendirilirken toplam tip-1 hata düzeyi %5 olarak kullanılmış olup, p değeri için ise $<0,05$ anlamlı olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Çalışmamıza Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı polikliniğine Nisan 2024-Eylül 2024 tarihleri arasında gelen, 6-12 yaşlarında olup DEHB tanısı saptanan veya herhangi bir psikopatoloji bulunmayan 45'er çocuk dahil edilmiştir.

Çalışmaya katılanların yaş ortalaması vaka grubunda $106,71 \pm 22,36$ ay, kontrol grubunda ise $114,91 \pm 19,98$ ay olarak belirlenmiş, gruplar arasında ortalama yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Katılımcıların yaşları

	Vaka (n=45)	Kontrol (n=45)	p
Yaş (ay)	106,71 $\pm$ 22,363	114,91 $\pm$ 19,98	0,076

Bağımsız İki Örneklemli T testi, * $p < 0,05$

Katılımcıların cinsiyeti değerlendirildiğinde vaka grubunda erkekler %66,67 (n=30), kızlar %33,33 (n=15); kontrol grubunda erkekler %33,33 (n=15), kızlar %66,67 (n=30) oranında dağılım göstermiş, grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,002$) (Tablo 3).

Tablo 3. Katılımcıların cinsiyet dağılımları

Cinsiyet	Vaka (n=45)		Kontrol (n=45)		p
	n	%	n	%	
Kız	15	%33,33	30	%66,67	0,002*
Erkek	30	%66,67	15	%33,33	

Ki Kare testi, * p<0,05

Psikiyatrik soygeçmiş özellikleri sorgulandığında, vaka grubunun %51,1'inin (n=23), kontrol grubunun ise %91,1'inin (n=41) soygeçmişinde herhangi bir psikopatoloji saptanmamıştır. Soygeçmiş özellikleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p < 0,001). Tablo 4'te gösterildiği gibi vaka grubunda soygeçmişte en sık gözlenen psikopatoloji %22,22 ile DEHB olmuştur.

Çalışmamızda katılımcıların doğum şekli değerlendirildiğinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p < 0,05). DEHB grubunda sezaryen oranı %77,78 (n=35), kontrol grubunda %53,33 (n=24) olarak saptanmıştır (Tablo 4). Doğum haftası açısından yapılan değerlendirmede vaka grubunda normal doğum haftasında (38-42 hafta) doğanların oranı %68,89 (n=31), kontrol grubunda ise %82,22 (n=37) olarak saptanmıştır. Katılımcıların doğum haftasına ilişkin detaylı sonuçlar Tablo 4'te gösterilmektedir. Doğum haftası açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup (p < 0,05) vaka grubunda erken haftalarda doğum daha sık gözlenmektedir. Doğum ağırlığı ise; vaka grubunda 3211,94 ± 529,67 gram, kontrol grubunda 3207,79 ± 847,07 gram olarak saptanmıştır (Tablo 5). Gruplar arasında doğum ağırlığı açısından farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Katılımcıların tıbbi komorbiditeleri sorgulanmış olup nosiseptin düzeyini etkileyebilecek karaciğer veya böbrek hastalıkları olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Vaka grubunda komorbid bir hastalık bildirmeyenlerin oranı %73,33 (n=33), kontrol grubunda ise %71,11 (n=32) olarak belirlenmiştir. Tıbbi komorbitesi bulunanların kronik hastalığa yönelik ilaç kullanımı değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p = 0,134) (Tablo 4).

Tablo 4. Katılımcıların soygeçmiş özellikleri

	Vaka (n=45)		Kontrol (n=45)		p
	n	%	n	%	
Soygeçmiş					
Psikopatoloji yok	23	%51,11	41	%91,11	<0,001**
Otizm spektrum bozukluğu	1	%2,22	1	%2,22	
DEHB	10	%22,22	2	%4,44	
Artikülasyon bozukluğu	6	%13,33	1	%2,22	
Mental retardasyon	1	%2,22	0	% 0,00	
Doğum şekli					
Normal spontan vajinal doğum	6	%13,33	20	%44,44	0,002*
Sezaryen	35	%77,78	24	%53,33	
Doğum haftası					
Çok erken (<34 hafta)	0	%0,00	3	%6,67	0,016*
Erken (34-38 hafta)	10	%22,22	3	%6,67	
Normal (39-42 hafta)	31	%68,89	37	%82,22	
Geç (>42 hafta)	4	%8,88	2	%4,44	
Kronik hastalık öyküsü					
Yok	33	%73,33	32	%71,11	0,029*
Var	12	%26,67	13	%28,89	
Kronik hastalığa yönelik ilaç kullanımı					
Yok	37	%82,22	36	%80,00	0,134
Var	8	%17,78	9	%20	

DEHB:Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Ki Kare testi, * p<0,05, **p<0,001

Tablo 5. Katılımcıların doğum ağırlıkları

	Vaka (n=45)	Kontrol (n=45)	p
Doğum ağırlığı (gram)	3211,94 ± 529,673	3207,79 ± 847,066	0,980

Bağımsız İki Örneklemli T testi

Tüm katılımcıların gelişim basamakları sorgulanmıştır. İlk kelime söyleme zamanı vaka grubunda 12 ay (8-12), kontrol grubunda 9,81 ay (8-11); konuşma zamanı; vaka grubunda 25 ay (17,5-31,5), kontrol grubunda 21,43 ay (18-24); yürüme zamanı; vaka grubunda 13,26 ay (11-14), kontrol grubunda 11,77 ay (11-13); tuvalet eğitiminin tamamlanma zamanı; vaka grubunda 29,15 ay (24-36), kontrol grubunda 24,24 ay (23,5-27,5) olarak saptanmıştır (Tablo 6). Gelişim basamakları ay bazında değerlendirildiğinde gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Vaka ve kontrol grubunda vücut kitle indeksi, boy ve kilo persentilleri açısından anlamlı farklılık bulunmamaktadır (Tablo 6). Boy persentili; hasta grubunda 63,36 persentil (40-91),

kontrol grubunda 66,51 persentil (35-93), kilo persentili; hasta grubunda 65,94 persentil (43-84), kontrol grubunda 66,58 persentil (39-97,5) olarak saptanmıştır. Beden Kitle İndeksi (BKİ); hasta grubunda 17,65 kg/m² (15-19), kontrol grubunda 19,14 kg/m² (15-22,75) olarak hesaplanmıştır (p>0,05).

Tablo 6. Katılımcıların gelişimsel özellikleri

	Vaka (n=45)		Kontrol (n=45)		p
	Ortalama	(Q1-Q3)	Ortalama	(Q1-Q3)	
İlk kelimeyi söyleme zamanı (ay)	12	(8 - 12)	9,81	(8 - 11)	0,395
Konuşma zamanı (ay)	25	(17,5- 31,5)	21,43	(18 - 24)	0,793
Yürüme zamanı (ay)	13,26	(11 - 14)	11,77	(11 - 13)	0,174
Tuvalet eğitimi zamanı (ay)	29,15	(24 - 36)	24,24	(23,5 - 27,5)	0,018
Boy persantili	63,36	(40 - 91)	66,51	(35 - 93)	0,434
Kilo persantili	65,94	(43 - 84)	66,58	(39 - 97,5)	0,550
BKİ (kg/m ²)	17,65	(15 - 19)	19,14	(15 - 22,75)	0,242

Q1: Alt Çeyrek, Q3: Üst Çeyrek, Mann-Whitney U testi

Katılımcıların ebeveynlerinin ortalama yaşları değerlendirildiğinde vaka grubunda annelerin ortalama yaşı 37,24 ± 5,89 yıl, babaların ortalama yaşı 41,49 ± 6,31 yıl; kontrol grubunda annelerin ortalama yaşı 38,75 ± 4,63 yıl, babaların ortalama yaşı 41,72 ± 3,744 yıl olarak tespit edilmiştir. Tablo 7’de gösterildiği gibi ebeveyn yaşları açısından yapılan değerlendirmede gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 7. Katılımcıların ebeveyn yaşları

	Vaka (n=45)	Kontrol (n=45)	p
Anne yaşı (yıl)	37,24 ± 5,893	38,75 ± 4,628	0,243
Baba yaşı (yıl)	41,49 ± 6,308	41,72 ± 3,744	0,853

Bağımsız İki Örneklemli T Testi.

Katılımcıların sosyodemografik özellikleri detaylı olarak sorgulandığında her iki grupta da annelerin %100’ü sağ olarak bildirilmiştir. Vaka grubunda annelerin %37,78’i (n=17) ilkokul/ortaokul mezunu, %48,89’u (n=22) lise/yüksekokul/üniversite mezunudur. Kontrol grubunda ise ilkokul/ortaokul mezunu olanlar %51,11 (n=23), lise/yüksekokul/üniversite mezunu olanlar %42,22 (n=19) olarak saptanmıştır (Tablo 8).

Vaka grubunda annelerin %55,56'sı (n=25) çalışmıyor, %20'si (n=9) işçi, %11,11 (n=5) serbest meslek ve %4,44 (n=2) emekli olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda ise %60,00 (n=27) çalışmıyor, %24,44 (n=11) işçi, %2,22 (n=1) serbest meslek ve %2,22 (n=1) emekli olarak saptanmıştır.

Annelerde herhangi bir kronik hastalık bildirmeyenlerin oranı her iki grupta eşit olarak %24,44'tür (n=11) (Tablo 8). Vaka grubunda annelerin %80'i (n=36) psikiyatrik hastalık bildirmemiştir. Vaka grubunun annelerinde en sık görülen psikiyatrik hastalıklar anksiyete bozukluğu (%6,67, n=3), uyum bozukluğu (%2,22 n=1) ve depresyondur (%2,22, n=1). Kontrol grubunda ise annelerin %93,33'ü (n=42) psikiyatrik hastalık bildirmemiştir. Annelerin yaşı, kronik hastalık öyküsü, eğitim düzeyi, mesleği, psikiyatrik hastalık öyküsü açısından gruplar değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 8).

Tablo 8. Katılımcıların annelerinin sosyodemografik özellikleri

	Vaka (n=45)		Kontrol (n=45)		p
	n	%	n	%	
Anne yaşıyor mu					
Sağ	45	%100,00	45	%100,00	1,000
Ölü	0	%0,00	0	%0,00	
Anne eğitim seviyesi					
Okur yazar değil	2	%4,44	2	%4,44	0,668
Okur yazar	0	%0,00	1	%2,22	
İlkokul/ortaokul mezunu	17	%37,78	23	%51,11	
Lise/yüksekokul/üniversite mezunu	22	%48,89	19	%42,22	
Anne iş					
Çalışmıyor	25	%55,56	27	%60,00	0,078
İşçi	9	%20,00	11	%24,44	
Memur	0	%0,00	5	%11,11	
Serbest	5	%11,11	1	%2,22	
Emekli	2	%4,44	1	%2,22	
Anne kronik hastalık öyküsü					
Yok	11	%24,44	11	%24,44	0,643
Var	27	%60,00	34	%75,56	
Anne psikiyatrik hastalık öyküsü					
Yok	36	%80,00	42	%93,33	0,430
Anksiyete bozukluğu	3	%6,67	2	%4,44	
Uyum bozukluğu	1	%2,22	0	%0,00	
Depresif nöbet	1	%2,22	0	%0,00	

Ki Kare testi, Fischer'in Kesin Olasılık testi

Vaka grubunda babaların %84,44'ü (n=38) yaşıyorken kontrol grubunda bu oran %97,78'dir (n=44). Vaka grubunda babaların %62,22'si (n=28) lise/yüksekokul/üniversite mezunu, kontrol grubunda ise lise/yüksekokul/üniversite mezunları %55,56 (n=25) oranında saptanmıştır (Tablo 9).

Vaka grubunda babaların %37,78'i (n=17) işçi, %11,11'i (n=5) memur, %28,89'u (n=13) serbest meslek ve %8,89'u (n=4) emekli olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda ise %40,00'ı (n=18) işçi, %28,89'u (n=13) memur, %20,00'si (n=9) serbest meslek ve %4,44'ü (n=2) emekli olarak saptanmıştır. Babaların yaşı, kronik hastalık öyküsü, eğitim düzeyi, mesleği, psikiyatrik hastalık öyküsü ile karşılaştırmada istatistiksel anlamlılık bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Katılımcıların babalarının sosyodemografik özellikleri

	Vaka (n=45)		Kontrol (n=45)		p
	n	%	n	%	
Baba					
Sağ	38	%84,44	44	%97,78	0,599
Ölü	2	%4,44	1	%2,22	
Baba eğitim seviyesi					
Okur yazar	1	%2,22	2	%4,44	0,402
İlkokul/ortaokul mezunu	11	%24,44	18	%40,00	
Lise/yüksekokul/üniversite mezunu	28	%62,22	25	%55,56	
Baba iş					
Çalışmıyor	0	%0,00	2	%4,44	0,158
İşçi	17	%37,78	18	%40,00	
Memur	5	%11,11	13	%28,89	
Serbest meslek	13	%28,89	9	%20,00	
Emekli	4	%8,89	2	%4,44	
Baba kronik hastalık öyküsü					
Yok	29	%64,44	38	%84,44	0,480
Var	8	%17,78	7	%15,56	
Baba psikiyatrik hastalık öyküsü					
Yok	37	%82,22	44	%97,78	0,730
Tik bozukluğu	1	%2,22	1	%2,22	
Artikülasyon bozukluğu	1	%2,22	0	% 0,00	

Ki Kare testi, Fischer'ın Kesin Olasılık testi

Katılımcıların aile özelliklerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 10). Vaka grubunda anne-baba birlikteliği %77,78 (n=35), kontrol grubunda ise

%93,33'tür (n=42). Vaka grubunda çekirdek aile oranı %62,22 (n=28), kontrol grubunda %84,44 olarak saptanmıştır (Tablo 10).

Vaka ve kontrol grubunun gelir seviyesi değerlendirildiğinde en sık 25-48 bin TL arası aylık gelire sahip oldukları görülmüştür (Tablo 10). Gelir düzeyinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 10. Katılımcıların aile özellikleri

	Vaka (n=45)		Kontrol (n=45)		p
	n	%	n	%	
Anne baba medeni durum					
Evli	35	%77,78	42	%93,33	0,472
Boşanmış	4	%8,89	2	%4,44	
Eşlerden biri vefat etmiş	2	%4,44	1	%2,22	
Ev yapısı					
Çekirdek	28	%62,22	38	%84,44	0,142
Geniş	7	%15,56	3	%6,67	
Tek Ebeveynli	6	%13,33	3	%6,67	
Gelir durumu					
0-12 bin TL	7	%15,56	4	%8,89	0,134
13-24 bin TL	16	%35,56	10	%22,22	
25-48 bin TL	15	%33,33	20	%44,44	
48 bin TL ve üzeri	2	%4,44	8	%17,78	

Fischer'in Kesin Olasılık Testi

Nosiseptin seviyeleri vaka grubunda $316,44 \pm 179,93$ ng/L iken, kontrol grubunda $249,67 \pm 112,27$ ng/L olarak saptanmış, p değeri hesaplandığında 0,038 olduğu görülmüştür. Bu değer istatistiksel açıdan anlamlıdır (Tablo 11).

Tablo 11. Katılımcıların nosiseptin düzeyleri

	Vaka (n=45)	Kontrol (n=45)	p
	Ortalama	Ortalama	
Nosiseptin düzeyi (ng/L)	$316,44 \pm 179,932$	$249,67 \pm 112,269$	0,038*

ng/L:Nanogram/litre, Bağımsız İki Örneklemli T testi * p<0,05

Conners Karşı Gelme Alt Ölçeği puanı, vaka grubunda 8,49 (4,5-13), kontrol grubunda ise 4,2 (2-6) olarak, Conners Dikkatsizlik Alt Ölçeği hasta grubunda 10,51 (7-14), kontrol grubunda 2,43 (0-4) olarak, Conners Hiperaktivite Alt Ölçeği vaka grubunda 7,22 (3,5-10,5), kontrol grubunda 2,28 (0-5) olarak saptanmıştır (Tablo 12). DEHB indeksi ise vaka grubunda 19,68 (14-24), kontrol grubunda ise 5,98 (2-9,75) olarak hesaplanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 12). Gruplar arasında ilgili veriler açısından anlamlı farklılık gözlenmektedir.

Tablo 12. Katılımcıların Conners ebeveyn derecelendirme alt ölçek puanları

	Vaka (n=45)		Kontrol (n=45)		p
	Ortalama	(Q1-Q3)	Ortalama	(Q1-Q3)	
C-Karşı gelme	8,49	(4,5 - 13)	4,2	(2 - 6)	<0,001**
C-Dikkatsizlik	10,51	(7 - 14)	2,43	(0 - 4)	<0,001**
C-Hiperaktivite	7,22	(3,5 - 10,5)	2,28	(0 - 5)	<0,001**
DEHB indeksi	19,68	(14 - 24)	5,98	(2 - 9,75)	<0,001**

DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, **Q1:** Alt Çeyrek, **Q3:** Üst Çeyrek, Mann-Whitney U testi, ** $p<0,001$

Kan alımı sonrasında değerlendirmede VAS puanı vaka grubunda 3,39 (1,3-4,9), kontrol grubunda ise 3,58 (1,9-4,8) olarak saptanmıştır ($p= 0,552$) (Tablo 13). Ebeveynlerin çocukları için değerlendirdiği VAS puanı vaka grubunda 3,35 (1,35-4,78), kontrol grubunda ise 3,8 (1,55-5,8) olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0,454$) (Tablo 13).

Tablo 13. Katılımcıların Vizüel Analog Skala puanları

	Vaka (n=45)		Kontrol (n=45)		p
	Ortalama	(Q1-Q3)	Ortalama	(Q1-Q3)	
Çocuk ağrı	3,39	(1,3 - 4,9)	3,58	(1,9 - 4,8)	0,552
Ebeveyn ağrı	3,35	(1,35 - 4,78)	3,8	(1,55 - 5,8)	0,454

Q1: Alt Çeyrek, **Q3:** Üst Çeyrek, Mann-Whitney U testi

Dunn duyu profilinin duyuusal kadrarları; duyuusal kayıt, duyuusal arayış, duyuusal hassasiyet ve duyuusal kaçınma durumu şeklindedir. Duyusal kayıt, vaka grubunda 57,18 (48-64,5), kontrol grubunda 63,53 (61-69,5) olarak hesaplanmıştır. Duyusal arayış, vaka grubunda 100,91 (88-120), kontrol grubunda 115,78 (111-127,5) olarak hesaplanmıştır. Duyusal hassasiyet, vaka grubunda 78,82 (72,5-90,5), kontrol grubunda 89,89 (86-97,5) olarak

hesaplanmıştır. Duyusal kaçınma, vaka grubunda 121,62 (108,5-134), kontrol grubunda 133,29 (125-145) olarak hesaplanmıştır. Dört duyusal kadran puanları vaka grubunda anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p < 0,001$) (Tablo 14).

Tablo 14. Katılımcıların Dunn Duyu Profili-1 alt parametre puanları

	Vaka (n=45)		Kontrol (n=45)		p
	Ortalama	(Q1-Q3)	Ortalama	(Q1-Q3)	
Duyusal kayıt	57,18	(48 - 64,5)	63,53	(61 - 69,5)	<0,001**
Duyusal arayış	100,91	(88 - 120)	115,78	(111 - 127,5)	<0,001**
Duyusal hassasiyet	78,82	(72,5 - 90,5)	89,89	(86 - 97,5)	<0,001**
Duyusal kaçınma	121,62	(108,5 - 134)	133,29	(125 - 145)	<0,001**

Q1: Alt Çeyrek, Q3: Üst Çeyrek, Mann-Whitney U testi, ** $p < 0,001$

Duyu Profilinin alt boyutları değerlendirildiğinde; işitsel işlem puanları vaka grubunda 30,07 (26,5-35,5), kontrol grubunda 36,27 (34,5-39) olarak saptanmış olup, görsel işlem puanları vaka grubunda 36,31 (33-42), kontrol grubunda 40,13 (35-44,5)'tir.

Vestibüler işlem puanları vaka grubunda 47,62 (42-54), kontrol grubunda 50,84 (48,5-55); dokunma işlemi puanları vaka grubunda 17,47 (17-20), kontrol grubunda 18,29 (17-20), çoklu duyusal işlem puanları vaka grubunda 27,4 (24-31), kontrol grubunda 33,27 (32-35), oral duysal işlem puanları vaka grubunda 45,04 (39-54,5), kontrol grubunda 53,29 (49-60) olarak saptanmıştır.

Endurans/tonusla ilgili duysal işlem puanları vaka grubunda 37,4 (32,5-44), kontrol grubunda 41,53 (40-45), hareket ve vücut pozisyonuyla ilgili düzenleme puanları vaka grubunda 41,8 (39-47,5), kontrol grubunda 45,29 (41-50), aktivite seviyesini etkileyen hareket düzenleme puanları vaka grubunda 23,93 (18-30), kontrol grubunda 29,22 (27-34), duygusal cevapları düzenleyen duyusal girdilerin düzenlenmesine ait puanlar vaka grubunda 15,51 (13-18,5), kontrol grubunda 17,07 (15-20), duygusal cevapları ve aktivite seviyesini etkileyen görsel girdilerin düzenlenmesine ilişkin puanlar vaka grubunda 16,24 (14-20), kontrol grubunda 18,47 (17,5-20), duygusal ve sosyal cevaplara ait puanlar vaka grubunda 60,6 (54-70,5), kontrol grubunda 74,2 (71,5-81,5), duyusal işlemlerin davranışsal sonuçlarını yordayan puanlar vaka grubunda 20,36 (16,5-25,5), kontrol grubunda 27,04 (26-30), tepki verme eşiğini tanımlayan puanlar vaka grubunda 12,31 (11-14), kontrol grubunda 9,33 (9-10) olarak saptanmıştır. Tablo 15'te gösterilen veriler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$).

Tablo 15. Katılımcıların Dunn Duyu Profili-1 alt boyut puanları

	Vaka (n=45)		Kontrol (n=45)		p
	Ortalama	(Q1-Q3)	Ortalama	(Q1-Q3)	
İşitsel işlem	30,07	(26,5 - 35,5)	36,27	(34,5 - 39)	<0,001**
Görsel işlem	36,31	(33 - 42)	40,13	(35 - 44,5)	0,004*
Vestibüler işlem	47,62	(42 - 54)	50,84	(48,5 - 55)	0,031*
Dokunma işlemi	17,47	(17 - 20)	18,29	(17 - 20)	0,004*
Çoklu duysal işlem	27,4	(24 - 31)	33,27	(32 - 35)	0,003*
Oral duysal işlem	45,04	(39 - 54,5)	53,29	(49 - 60)	<0,001**
Endurans/tonusla ilgili duysal	37,4	(32,5 - 44)	41,53	(40 - 45)	0,003*
Hareket ve vücut pozisyonu	41,8	(39 - 47,5)	45,29	(41 - 50)	0,027*
Aktivite seviyesini düzenleyen hareket düzenlemeleri	23,93	(18 - 30)	29,22	(27 - 34)	<0,001**
Duygusal cevapları etkileyen duygusal girdilerin düzenlenmesi	15,51	(13 - 18,5)	17,07	(15 - 20)	0,029*
Duygusal cevapları ve aktivite seviyesini etkileyen görsel girdilerin düzenlenmesi	16,24	(14 - 20)	18,47	(17,5 - 20)	0,002*
Duygusal ve sosyal cevaplar	60,6	(54 - 70,5)	74,2	(71,5 - 81,5)	<0,001**
Duyusal işlemin davranışsal sonuçları	20,36	(16,5 - 25,5)	27,04	(26 - 30)	<0,001**
Tepki verme eşiğini tanımlayan maddeler	12,31	(11 - 14)	9,33	(9 - 10)	<0,001**

Q1: Alt Çeyrek, Q3: Üst Çeyrek, Mann-Whitney U testi, * p<0,05 **p<0,001

Dunn Duyu Profili'nin diğer parametrelerine bakıldığında duygusal girdi arama puanları, vaka grubunda 65,51 (56,5 - 79), kontrol grubunda 78,24 (74,5 - 84), duygusal tepki puanları, vaka grubunda 55,11 (49-65,5), kontrol grubunda 69,04 (64,5-76,5), düşük endurans/tonus puanları, vaka grubunda 37,4 (32,5-44), kontrol grubunda 41,53 (40-45), oral duysal hassasiyet puanları, vaka grubunda 32,24 (25,5-40,5), kontrol grubunda 39,38 (36-45), dikkatsizlik puanları, vaka grubunda 24,02 (22-28), kontrol grubunda 31,6 (30-35), zayıf kayıt puanları, vaka grubunda 34,31 (31,5-39), kontrol grubunda 32,58 (31,5-35), duyu hassasiyeti puanları, vaka grubunda 16,71 (15,5-20), kontrol grubunda 18,49 (18-20) hareketsizlik puanları, vaka grubunda 14,49 (10-18,5), kontrol grubunda 16,31 (14-20), algısal ince motor puanları, vaka grubunda 7,84 (6,5-9,5), kontrol grubunda 9,13 (9-10) olarak hesaplanmıştır. Bu paragrafta bahsedilen verilerde 2 katılımcı grubu arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir (Tablo 16).

Tablo 16. Katılımcıların Dunn Duyu Profili-1 puanları

	Vaka (n=45)		Kontrol (n=45)		p
	Ortalama	(Q1-Q3)	Ortalama	(Q1-Q3)	
Duyusal girdi arama	65,51	(56,5 - 79)	78,24	(74,5 - 84)	<0,001**
Duygusal tepki	55,11	(49 - 65,5)	69,04	(64,5 - 76,5)	<0,001**
Düşük endurans/tonus	37,4	(32,5 - 44)	41,53	(40 - 45)	0,003*
Oral duyu hassasiyet	32,24	(25,5 - 40,5)	39,38	(36 - 45)	<0,001**
Dikkatsizlik	24,02	(22 - 28)	31,6	(30 - 35)	<0,001**
Zayıf kayıt	34,31	(31,5 - 39)	32,58	(31,5 - 35)	0,001**
Duyu hassasiyeti	16,71	(15,5 - 20)	18,49	(18 - 20)	0,017*
Hareketsiz	14,49	(10 - 18,5)	16,31	(14 - 20)	0,027*
Algısal ince motor	7,84	(6,5 - 9,5)	9,13	(9 - 10)	<0,001**

Q1: Alt Çeyrek, **Q3:** Üst Çeyrek, Mann-Whitney U Testi, * p<0,05 **p<0,001

Dunn Duyu Profili'nin duyuusal kadrnaları toplm normlarına göre tipik performans, muhtemel ve kesin fark olarak düzenlenip veriler tekrar incelenmiştir. Duyusal kayıt alt parametresinde; tipik performans gösterenler vaka grubunda %62,22 (n=28), kontrol grubunda %84,44 (n=38), muhtemel fark olanlar vaka grubunda %17,78 (n=8), kontrol grubunda %11,11 (n=5) ve kesin fark olanlar vaka grubunda %20,00 (n=9), kontrol grubunda %4,44 (n=2) olarak değerlendirilmiştir (p=0,002) (Tablo 17).

Duyusal arayış alt parametresinde; tipik performans gösterenler vaka grubunda %55,56 (n=25), kontrol grubunda %77,78 (n=35), muhtemel fark olanlar vaka grubunda %24,44 (n=11), kontrol grubunda %15,56 (n=7), kesin fark olanlar vaka grubunda %20,00 (n=9), kontrol grubunda %6,67 (n=3)'dir (p=0,001) (Tablo 17).

Duyusal hassasiyet alt parametresinde; tipik performans gösterenler vaka grubunda %48,89 (n=22), kontrol grubunda %80,00 (n=36), muhtemel fark olanlar vaka grubunda %22,22 (n=10), kontrol grubunda %15,56 (n=7), kesin fark olanlar vaka grubunda %28,89 (n=13), kontrol grubunda %4,44 (n=2) olduğu görülmüştür (p=0,001) (Tablo 17).

Duyusal kaçınma alt parametresinde; tipik performans gösterenler vaka grubunda %73,33 (n=33), kontrol grubunda %86,67 (n=39), muhtemel fark olanlar vaka grubunda %11,11 (n=5), kontrol grubunda %8,89 (n=4), kesin fark olanlar vaka grubunda %15,56 (n=7), kontrol grubunda %4,44 (n=2) olarak saptanmış olup vaka ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,219) (Tablo 17).

Tablo 17. Katılımcıların Dunn Duyu Profili-1 alt parametrelerinin performansa göre sınıflandırılması

	Vaka (n=45)		Kontrol (n=45)		p
	n	%	n	%	
Duyusal kayıt					
Tipik performans	14	%31,11	31	%68,89	0,002*
Muhtemel fark	14	%31,11	6	%13,33	
Kesin fark	17	%37,78	8	%17,78	
Duyusal arayış					
Tipik performans	22	%48,89	38	%84,44	0,001**
Muhtemel fark	10	%22,22	6	%13,33	
Kesin fark	13	%28,89	1	%2,22	
Duyusal hassasiyet					
Tipik performans	22	%48,89	39	%86,67	0,001**
Muhtemel fark	12	%26,67	3	%6,67	
Kesin fark	11	%24,44	3	% 6,67	
Duyusal kaçınma					
Tipik performans	33	%73,33	39	%86,67	0,219
Muhtemel fark	5	%11,11	4	%8,89	
Kesin fark	7	%15,56	2	%4,44	

Ki Kare testi, * p<0,05, **p<0,001

Duyu Profili Ölçeği alt boyut puanları benzer şekilde tablolandırıldığında; tipik performans gösterenler vaka grubunda %55,56 (n=25), kontrol grubunda %82,22 (n=37), muhtemel fark olanlar vaka grubunda %22,22 (n=10), kontrol grubunda %13,33 (n=6), kesin fark olanlar vaka grubunda 22,22 (n=10), kontrol grubunda %4,44 (n=2) olarak saptanmıştır.

Görsel işlem puanında; tipik performans gösterenler vaka grubunda %62,22 (n=28), kontrol grubunda %86,67 (n=39), muhtemel fark olanlar vaka grubunda %17,78 (n=8), kontrol grubunda %11,11 (n=5), kesin fark olanlar vaka grubunda %20,00 (n=9), kontrol grubunda %2,22 (n=1)'dir. Vestibüler işlem puanında; tipik performans gösterenler vaka grubunda %60,00 (n=27), kontrol grubunda %84,44 (n=38), muhtemel fark olanlar vaka grubunda %20,00 (n=9), kontrol grubunda %13,33 (n=6), kesin fark olanlar vaka grubunda %20,00 (n=9), kontrol grubunda %2,22 (n=1) olduğu görülmüştür (p=0,100) (Tablo 18).

Dokunma işlemi puanında; tipik performans gösterenler vaka grubunda %66,67 (n=30), kontrol grubunda 86,67 (n=39), muhtemel fark olanlar vaka grubunda %17,78 (n=8), kontrol grubunda %11,11 (n=5), kesin fark olanlar vaka grubunda %15,56 (n=7), kontrol grubunda %2,22 (n=1)'dir (p=0,027) (Tablo 18).

Çoklu duysal işlem puanında; tipik performans gösterenler vaka grubunda %57,78 (n=26), kontrol grubunda %82,22 (n=37), muhtemel fark olanlar vaka grubunda %22,22 (n=10), kontrol grubunda %13,33 (n=6), kesin fark olanlar vaka grubunda %20,00 (n=9), kontrol grubunda %4,44 (n=2) olduğu görülmüştür (p=0,001) (Tablo 18).

Oral duysal işlem puanında; tipik performans gösterenler vaka grubunda %51,11 (n=23), kontrol grubunda %82,22 (n=37), muhtemel fark olanlar vaka grubunda %24,44 (n=11), kontrol grubunda %15,56 (n=7), kesin fark olanlar vaka grubunda %24,44 (n=11), kontrol grubunda %2,22 (n=1) olarak saptanmıştır (p=0,010) (Tablo 18).

Tablo 18. Katılımcıların Dunn Duyu Profili-1 puanlarının performansa göre değerlendirilmesi-1

	Vaka (n=45)		Kontrol (n=45)		Ki kare	p
	n	%	n	%		
İşitsel işlem						
Tipik performans	29	%64,44	43	%95,56	14,758	0,001**
Muhtemel fark	8	%17,78	0	%0		
Kesin fark	8	%17,78	2	%4,44		
Görsel işlem						
Tipik performans	35	%77,78	43	%95,56	5,879	0,048*
Muhtemel fark	6	%13,33	1	%2,22		
Kesin fark	4	%8,89	1	%2,22		
Vestibüler işlem						
Tipik performans	27	%60	35	%77,78	4,571	0,100
Muhtemel fark	5	%11,11	5	%11,11		
Kesin fark	13	%28,89	5	%11,11		
Dokunma işlemi						
Tipik performans	34	%75,56	42	%93,33	6,670	0,027*
Muhtemel fark	6	%13,33	3	%6,67		
Kesin fark	5	%11,11	0	%0		
Çoklu duysal işlem						
Tipik performans	29	%64,44	44	%97,78	17,586	0,001**
Muhtemel fark	6	%13,33	1	%2,22		
Kesin fark	10	%22,22	0	%0		
Oral duysal işlem						
Tipik performans	23	%51,11	36	%80	9,086	0,010*
Muhtemel fark	8	%17,78	5	%11,11		
Kesin fark	14	%31,11	4	%8,89		

Ki Kare testi, * p<0,05 **p<0,001

Endurans/tonusla ilgili duysal işlem puanında; tipik performans gösterenler vaka grubunda %60,00 (n=27), kontrol grubunda %80,00 (n=36), muhtemel fark olanlar vaka grubunda %22,22 (n=10), kontrol grubunda %17,78 (n=8), kesin fark olanlar vaka grubunda %17,78 (n=8), kontrol grubunda %2,22 (n=1); hareket ve vücut pozisyonu puanında; tipik performans gösterenler vaka grubunda %64,44 (n=29), kontrol grubunda %86,67 (n=39), muhtemel fark olanlar vaka grubunda %20,00 (n=9), kontrol grubunda % 8,89 (n=4), kesin fark olanlar vaka grubunda %15,56 (n=7), kontrol grubunda %4,44 (n=2); aktivite seviyesini düzenleyen hareket düzenlemeleri puanında; tipik performans gösterenler vaka grubunda %57,78 (n=26), kontrol grubunda %77,78 (n=35), muhtemel fark olanlar vaka grubunda %24,44 (n=11), kontrol grubunda %17,78 (n=8), kesin fark olanlar vaka grubunda %17,78 (n=8), kontrol grubunda %4,44 (n=2); duygusal cevapları etkileyen duysal girdilerin düzenlenmesi puanında; tipik performans gösterenler vaka grubunda %62,22 (n=28), kontrol grubunda %84,44 (n=38), muhtemel fark olanlar vaka grubunda %20,00 (n=9), kontrol grubunda %11,11 (n=5), kesin fark olanlar vaka grubunda %17,78 (n=8), kontrol grubunda %4,44 (n=2) olarak veriler elde edilmiştir. Hareket ve vücut pozisyonu dışındaki verilerde gruplar arası istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (Tablo 19).

Tablo 19. Katılımcıların Dunn Duyu Profili-1 puanlarının performansa göre değerlendirilmesi-2

	Vaka (n=45)		Kontrol (n=45)		p
	n	%	n	%	
Endurans/tonusla ilgili duysal					
Tipik performans	25	%55,56	37	%82,22	0,014*
Muhtemel fark	6	%13,33	4	%8,89	
Kesin fark	14	%31,11	4	%8,89	
Hareket ve vücut pozisyonu					
Tipik Performans	31	% 68,89	35	%77,78	0,075
Muhtemel Fark	5	%11,11	8	%17,78	
Kesin Fark	9	%20	2	%4,44	
Aktivite seviyesini düzenleyen hareket düzenlemeleri					
Tipik performans	24	%53,33	40	%88,89	0,001**
Muhtemel fark	9	%20	4	%8,89	
Kesin fark	12	% 26,67	1	%2,22	
Duygusal cevapları etkileyen duysal girdilerin düzenlenmesi					
Tipik performans	23	%51,11	33	%73,33	0,084
Muhtemel fark	10	%22,22	7	%15,56	
Kesin fark	12	%26,67	5	%11,11	

Ki Kare testi, * p<0,05, **p<0,001

Duygusal cevapları ve aktivite seviyesini etkileyen görsel girdilerin düzenlenmesi puanında; tipik performans gösterenler vaka grubunda %55,56 (n=25), kontrol grubunda %77,78 (n=35), muhtemel fark olanlar vaka grubunda %24,44 (n=11), kontrol grubunda %13,33 (n=6), kesin fark olanlar vaka grubunda %20,00 (n=9), kontrol grubunda %8,89 (n=4); duygusal ve sosyal cevaplar puanında; tipik performans gösterenler vaka grubunda %60,00 (n=27), kontrol grubunda %86,67 (n=39), muhtemel fark olanlar vaka grubunda %24,44 (n=11), kontrol grubunda %8,89 (n=4), kesin fark olanlar vaka grubunda %15,56 (n=7), kontrol grubunda %4,44 (n=2); duyusal işlemin davranışsal sonuçları puanında; tipik performans gösterenler vaka grubunda %53,33 (n=24), kontrol grubunda %82,22 (n=37), muhtemel fark olanlar vaka grubunda %24,44 (n=11), kontrol grubunda %13,33 (n=6), kesin fark olanlar vaka grubunda %22,22 (n=10), kontrol grubunda %4,44 (n=2); tepki verme eşiğini tanımlayan maddeler puanında; tipik performans gösterenler vaka grubunda %60,00 (n=27), kontrol grubunda %80,00 (n=36), muhtemel fark olanlar vaka grubunda %20,00 (n=9), kontrol grubunda %15,56 (n=7), kesin fark olanlar vaka grubunda %20,00 (n=9), kontrol grubunda %4,44 (n=2) olarak elde edilerek bu verilerde gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu görülmektedir (Tablo 20).

Tablo 20. Katılımcıların Dunn Duyu Profili-1 puanlarının performansa göre değerlendirilmesi-3

	Vaka (n=45)		Kontrol (n=45)		p
	n	%	n	%	
Duygusal cevapları ve aktivite seviyesini etkileyen görsel girdilerin düzenlenmesi					
Tipik performans	31	%68,89	41	%91,11	0,007*
Muhtemel fark	7	%15,56	4	%8,89	
Kesin fark	7	%15,56	0	%0	
Duygusal ve sosyal cevaplar					
Tipik performans	23	%51,11	39	%86,67	0,001**
Muhtemel fark	10	%22,22	3	%6,67	
Kesin fark	12	%26,67	3	%6,67	
Duyusal işlemin davranışsal sonuçları					
Tipik performans	22	%48,89	41	%91,11	0,001**
Muhtemel fark	6	%13,33	2	%4,44	
Kesin fark	17	%37,78	2	%4,44	
Tepki verme eşiğini tanımlayan maddeler					
Tipik performans	32	%71,11	0	%0	0,001**
Muhtemel fark	7	%15,56	29	%64,44	
Kesin fark	6	%13,33	16	%35,56	

Ki Kare testi, * p<0,05, **p<0,001

Duyusal girdi arama puanında; tipik performans gösterenler vaka grubunda %66,67 (n=30), kontrol grubunda %82,22 (n=37), muhtemel fark olanlar vaka grubunda %22,22 (n=10), kontrol grubunda %13,33 (n=6), kesin fark olanlar vaka grubunda %11,11 (n=5), kontrol grubunda %4,44 (n=2); duygusal tepki puanında; tipik performans gösterenler vaka grubunda %46,67 (n=21), kontrol grubunda %86,67 (n=39), muhtemel fark olanlar vaka grubunda %31,11 (n=14), kontrol grubunda % 8,89 (n=4), kesin fark olanlar vaka grubunda %22,22 (n=10), kontrol grubunda %4,44 (n=2); düşük endurans puanında; tipik performans gösterenler vaka grubunda %55,56 (n=25), kontrol grubunda %84,44 (n=38), muhtemel fark olanlar vaka grubunda %24,44 (n=11), kontrol grubunda %11,11 (n=5), kesin fark olanlar vaka grubunda %20,00 (n=9), kontrol grubunda %4,44 (n=2); oral duyu hassasiyet puanında; tipik performans gösterenler vaka grubunda %48,89 (n=22), kontrol grubunda %80,00 (n=36), muhtemel fark olanlar vaka grubunda %20,00 (n=9), kontrol grubunda % 13,33 (n=6), kesin fark olanlar vaka grubunda %31,11 (n=14), kontrol grubunda %6,67 (n=3); dikkatsizlik puanında; tipik performans gösterenler vaka grubunda %60,00 (n=27), kontrol grubunda %80,00 (n=36), muhtemel fark olanlar vaka grubunda %22,22 (n=10), kontrol grubunda %15,56 (n=7), kesin fark olanlar vaka grubunda %17,78 (n=8), kontrol grubunda %4,44 (n=2); zayıf kayıt puanında; tipik performans gösterenler vaka grubunda %44,44 (n=20), kontrol grubunda %64,44 (n=29), muhtemel fark olanlar vaka grubunda %28,89 (n=13), kontrol grubunda %22,22 (n=10), kesin fark olanlar vaka grubunda %26,67 (n=12), kontrol grubunda %13,33 (n=6) olarak saptanmıştır (Tablo 21). Zayıf kayıt dışındaki verilerde gruplar arası farklılık gözlenmiştir.

Tablo 21. Katılımcıların Dunn Duyu Profili-1 puanlarının performansa göre değerlendirilmesi-4

	Vaka (n=45)		Kontrol (n=45)		p
	n	%	n	%	
Duyusal girdi arama					
Tipik performans	27	%60	45	%100	0,001**
Muhtemel fark	8	%17,78	0	%0	
Kesin fark	10	%22,22	0	%0	
Duygusal tepki					
Tipik performans	21	%46,67	39	%86,67	0,001**
Muhtemel fark	16	%35,56	5	%11,11	
Kesin fark	8	%17,78	1	%2,22	
Düşük endurans					
Tipik performans	25	%55,56	37	%82,22	0,014*
Muhtemel fark	6	%13,33	4	%8,89	
Kesin fark	14	%31,11	4	%8,89	
Oral duyuusal hassasiyet					
Tipik performans	22	%48,89	36	%80	0,005*
Muhtemel fark	11	%24,44	6	%13,33	
Kesin fark	12	% 26,67	3	%6,67	
Dikkatsizlik					
Tipik performans	27	%60	41	%91,11	0,002*
Muhtemel fark	8	%17,78	3	%6,67	
Kesin fark	10	% 22,22	1	%2,22	
Zayıf kayıt					
Tipik performans	32	%71,11	32	%71,11	0,300
Muhtemel fark	4	%8,89	8	%17,78	
Kesin fark	9	%20	5	%11,11	

Ki Kare testi, * p<0,05 **p<0,001

Duyu hassasiyeti puanında; tipik performans gösterenler vaka grubunda %48,89 (n=22), kontrol grubunda %82,22 (n=37), muhtemel fark olanlar vaka grubunda %20,00 (n=9), kontrol grubunda %11,11 (n=5), kesin fark olanlar vaka grubunda %31,11 (n=14), kontrol grubunda %6,67 (n=3); hareketsizlik puanında tipik performans gösterenler vaka grubunda %55,56 (n=25), kontrol grubunda %88,89 (n=40), muhtemel fark olanlar vaka grubunda %22,22 (n=10), kontrol grubunda %6,67 (n=3), kesin fark olanlar vaka grubunda %22,22 (n=10), kontrol grubunda %4,44 (n=2); algısal ince motor beceriler puanında tipik performans gösterenler vaka grubunda %53,33 (n=24), kontrol grubunda %86,67 (n=39), muhtemel fark

olanlar vaka grubunda %24,44 (n=11), kontrol grubunda %8,89 (n=4), kesin fark olanlar vaka grubunda %22,22 (n=10), kontrol grubunda %4,44 (n=2) olarak saptanmıştır (Tablo 22).

Tablo 22. Katılımcıların Dunn Duyu Profili-1 puanlarının performansa göre değerlendirilmesi-5

	Vaka (n=45)		Kontrol (n=45)		Ki kare	p
	n	%	n	%		
Duyu hassasiyeti						
Tipik performans	34	%75,56	42	%93,33	5,146	0,100
Muhtemel fark	4	%8,89	1	%2,22		
Kesin fark	7	%15,56	2	%4,44		
Hareketsiz						
Tipik performans	30	%66,67	39	%86,67	5,690	0,060
Muhtemel fark	6	%13,33	1	%2,22		
Kesin fark	9	%20	5	%11,11		
Algısal ince motor						
Tipik performans	11	%24,44	23	%51,11	12,471	0,002*
Muhtemel fark	17	%37,78	18	%40		
Kesin fark	17	%37,78	4	%8,89		

Ki Kare testi, * p<0,05 **p<0,001

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tipleri Arasındaki Veriler

Vaka grubundaki katılımcıların verileri DEHB görünümüne göre ayrıca değerlendirilmiştir. Vakaların, %44,44'ünün (n=20) DEHB tipinin dikkat eksikliği baskın, %48,89'unun (n=22) kombine ve yalnızca %2,22'sinin (n=1) hiperaktivite baskın görünümde olduğu saptanmıştır (Tablo 23).

Tablo 23. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu görünümünün dağılımı

DEHB görünümü	n	%
Dikkat eksikliği	20	%44,44
Hiperaktivite	1	%2,22
Kombine	22	%48,89

DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

Vaka grubunda yapılan komorbidite analizi sonucunda, vakaların %42,22'sinin (n=19) herhangi bir komorbidite saptanmadığı, %53,33'ünün (n=24) ek psikopatoloji bulunmaktadır (Tablo 24).

Tablo 24. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu grubunun komorbidite özellikleri

Komorbidite	n	%
Yok	19	%42,22
Var	24	%53,33

Yapılan psikiyatrik değerlendirme sonucunda özgül öğrenme bozukluğu en sık saptanan komorbid psikopatolojidir (n=12). Komorbiditeler arasında %24,44 (n=11) karşıt olma karşı gelme, %11,11 (n=5) özgül fobi, %6,67 (n=3) tik bozukluğu, %4,44 (n=2) enkoprezis, %4,44 (n=2) enürezis, %2,22’şer oranlarla (n=1) gözlenen davranım bozukluğu, yeme bozukluğu ve artikülasyon bozukluğu bulunmaktadır (Tablo 25).

Tablo 25. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu grubunun komorbidite tipleri

Komorbidite tipi	n	%
Karşıt olma karşı gelme bozukluğu	11	%24,44
Davranım bozukluğu	1	%2,22
Özgül öğrenme bozukluğu	12	%26,67
Enkoprezis	2	%4,44
Enürezis	2	%4,44
Özgül fobi	5	%11,11
Tik bozukluğu	3	%6,67
Yeme bozukluğu	1	%2,22
Artikülasyon bozukluğu	1	%2,22

Vaka grubunun poliklinik başvurusu sırasında en sık bildirdiği yakınma dikkat dağınıklığı olup, bu durum vakaların %44,44’ünde (n=20) görülmüştür (Tablo 26). Bildirilen diğer yakınmalar arasında hareketlilik, yanlış okuma, sinirlilik bulunmaktadır. Vakaların %39,96’sı başvuru yakınmalarını belirtmemiştir.

Tablo 26. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu grubunun başvuru yakınmaları

Başvuru yakınması	n	%
Dikkat dağınıklığı	20	%44,44
Hareketlilik	2	%4,44
Yanlış okuma	2	%4,44
Sinirlilik	3	%6,66

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu görünimleri arasında nosiseptin düzeyleri açısından farklılık olup olmadığı değerlendirilmiştir. Nosiseptin düzeyi; dikkat eksikliği baskın

görünümde 344,79 (203-409) ng/L, hiperaktivite baskın görünümde 409,59 ng/L, kombine görünümde 297,3 (206-387) ng/L olarak hesaplanmıştır. Gruplar arası anlamlı fark bulunamamıştır ($p = 0,852$) (Tablo 27).

Tablo 27. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu grubunun nosiseptin düzeyleri

	DE baskın tip DEHB (n=20)	HA baskın tip DEHB (n=1)	Kombine tip DEHB (n=22)	p
	Ortalama (Q1-Q3)	Ortalama (Q1-Q3)	Ortalama (Q1-Q3)	
Nosiseptin düzeyi (ng/L)	344,79 (203 - 409)	409,59	297,3 (206 - 387)	0,852

Q1: Alt çeyrek, Q3: Üst çeyrek, Ng/L: Nanogram/litre, DE: Dikkat Eksikliği, HA: Hiperaktivite, Kruskal Wallis testi

Vaka Grubunun Komorbiditeye Göre Değerlendirilmesi

Çalışmamızın bu kısmında DEHB grubundaki çocuklar komorbiditesi bulunan ve bulunmayanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Nosiseptin düzeyi; komorbid herhangi bir psikopatolojisi olmayan grupta 337,06 (208-321) ng/L, komorbiditesi olan grupta 305,36 (203-425) ng/L seviyesindedir ($p = 0,951$). Komorbidite bulunup bulunmamasına göre göre nosiseptin düzeyinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 28).

Tablo 28. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu grubunda komorbidite ve nosiseptin düzeyi arasındaki ilişki

	Komorbiditesi bulunmayan DEHB (n=19) Ortalama (Q1-Q3)	Komorbidite bulunan DEHB (n=24) Ortalama (Q1-Q3)	p
Nosiseptin düzeyi ng/L (nanogram/Litre)	337,06 (208 - 321)	305,36 (203 - 425)	0,951

Dunn Duyu Profili'nin duyuşsal kadran puanları komorbiditesi olan ve olmayan katılımcılar arasında karşılaştırılmıştır. Duyuşsal kayıt; komorbidite olmayan grupta 56,21 (48-65), komorbidite olan grupta 58,79 (54-66); duyuşsal arayış; komorbidite olmayan grupta 103,63 (95-120), komorbidite olan grupta 100,75 (88-120); duyuşsal hassasiyet; komorbidite olmayan grupta 80,05 (73-88), komorbidite olan grupta 78,79 (73-92); duyuşsal kaçınma; komorbidite olmayan grupta 122 (112-133), komorbidite olan grupta 122,54 (107-142) olarak hesaplanmıştır (Tablo 29). Bu veride gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 29. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu grubunda komorbidite ve Dunn Duyu Profili-1 duyuşal kadrn puanları ilişkiş

	Komorbiditesi bulunmayan DEHB (n=19)	Komorbidite bulunan DEHB (n=24)	p
	Ortalama (Q1-Q3)	Ortalama (Q1-Q3)	
Duyusal kayıt	56,21 (48 - 65)	58,79 (54 - 66)	0,339
Duyusal arayış	103,63 (95 - 120)	100,75 (88 - 120)	0,732
Duyusal hassasiyet	80,05 (73 - 88)	78,79 (73 - 92)	0,980
Duyusal kaçınma	122 (112 - 133)	122,54 (107 - 142)	0,713

Nosiseptin düzeyi ile C-karşı gelme ölçeğı arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ilişki, duyuşal girdi arama puanı arasında negatif yönde çok zayıf düzeyde ilişki ve vestibüler işlem, dokunma işlemi ve aktivite seviyesini etkileyen hareket düzenlemeleri puanları arasında negatif yönde zayıf düzeyde ilişki bulunmaktadır (Tablo 30-34).

Çocuk ağrı puanı ile ebeveyn ağrı puanı arasında pozitif yönde orta düzeyde ilişki, dikkatsizlik, hareketsiz ve aktivite seviyesini düzenleyen hareket düzenlemeleri puanları arasında negatif yönde zayıf düzeyde ilişki, duyuşal kayıt, duyu hassasiyeti, algısal ince motor, işitsel işlem, hareket ve vücut pozisyonu ile ilgili düzenlemeler ve duyuşal işlemin davranışsal sonuçlarına ilişkin puanlar arasında negatif yönde çok zayıf düzeyde ilişki saptanmıştır (Tablo 30-34).

Ebeveyn ağrı puanı ile çocuk ağrı puanı arasında pozitif yönde orta düzeyde ilişki, hareket ve vücut pozisyonu ile ilgili düzenlemeler ve tepki verme eşğini tanımlayan maddelere ait puanlar arasında negatif yönde zayıf düzeyde ilişki, duyu hassasiyeti ölçeğı arasında negatif yönde çok zayıf düzeyde ilişki saptanmıştır (Tablo 30-34).

Tablo 30. Nosisseptin düzeyi, çocuk ve ebeveyn ağrı puanlarının korelasyon analizi-1

		Nosisseptin düzeyi	Çocuk ağrı puanı	Ebeveyn ağrı puanı
Nosisseptin düzeyi	r	1	0,140	-0,008
	p		0,203	0,942
C-karşı gelme	r	,260*	0,032	0,015
	p	0,019	0,777	0,898
C-hiperaktivite	r	0,106	0,093	-0,142
	p	0,345	0,417	0,212
C-dikkatsizlik	r	0,176	-0,029	-0,077
	p	0,118	0,799	0,503
C-DEHB indeksi	r	0,136	0,051	-0,147
	p	0,226	0,656	0,197
Çocuk ağrı puanı	r	0,140	1	,572**
	p	0,203		0,000
Ebeveyn ağrı puanı	r	-0,008	,572**	1
	p	0,942	0,000	

Tablo 31. Nosisseptin düzeyi, çocuk ve ebeveyn ağrı puanlarının korelasyon analizi-2

		Nosisseptin düzeyi	Çocuk ağrı puanı	Ebeveyn ağrı puanı
Duyusal kayıt	r	-0,059	-,232*	-0,031
	p	0,582	0,034	0,778
Duyusal arayış	r	-0,144	-0,088	-0,028
	p	0,175	0,428	0,798
Duyusal hassasiyet	r	-0,178	-0,175	-0,055
	p	0,093	0,112	0,618
Duyusal kaçınma	r	-0,157	-0,213	-0,058
	p	0,140	0,052	0,600
Duyusal girdi arama	r	-,236*	-0,107	-0,122
	p	0,025	0,332	0,267
Duyusal tepki	r	-0,188	-0,195	-0,134
	p	0,076	0,075	0,223
Düşük endurans	r	-0,034	-0,200	-0,095
	p	0,752	0,068	0,391
Oral duyusal hassasiyet	r	-0,102	-0,089	-0,095
	p	0,338	0,421	0,388

Tablo 32. Nosisseptin düzeyi, çocuk ve ebeveyn ağrı puanlarının korelasyon analizi-3

		Nosisseptin düzeyi	Çocuk ağrı puanı	Ebeveyn ağrı puanı
Dikkatsizlik	r	-0,190	-,251*	-0,119
	p	0,072	0,022	0,282
Zayıf kayıt	r	0,043	-0,130	-0,096
	p	0,690	0,237	0,383
Duyu hassasiyeti	r	-0,207	-,239*	-,239*
	p	0,051	0,029	0,028
Hareketsiz	r	-0,156	-,293**	-0,026
	p	0,141	0,007	0,816
Algısal ince motor	r	-0,094	-,233*	-0,077
	p	0,381	0,033	0,486
İşitsel işlem	r	-0,181	-,245*	-0,157
	p	0,087	0,025	0,155
Görsel işlem	r	-0,100	-0,173	-0,091
	p	0,350	0,116	0,412
Vestibüler işlem	r	-,329**	-0,138	-0,030
	p	0,002	0,210	0,786

Tablo 33. Nosisseptin düzeyi, çocuk ve ebeveyn ağrı puanlarının korelasyon analizi-4

		Nosisseptin düzeyi	Çocuk ağrı puanı	Ebeveyn ağrı puanı
Vestibüler işlem	r	-,329**	-0,138	-0,030
	p	0,002	0,210	0,786
Dokunma işlemi	r	-,263*	-0,086	-0,017
	p	0,012	0,438	0,878
Çoklu duysal işlem	r	-0,035	0,051	0,064
	p	0,742	0,645	0,566
Oral duysal işlem	r	-0,115	-0,043	-0,081
	p	0,282	0,695	0,464
Endurans/tonusla ilgili duysal	r	-0,034	-0,200	-0,095
	p	0,752	0,068	0,391
Hareket ve vücut pozisyonu ile ilgili düzenlemeler	r	-0,149	-,238*	-,255*
	p	0,162	0,029	0,019
Aktivite seviyesini düzenleyen hareket düzenlemeleri	r	-,252*	-,266*	-0,044
	p	0,016	0,014	0,689

Tablo 34. Nosiseptin düzeyi, çocuk ve ebeveyn ağrı puanlarının korelasyon analizi-5

		Nosiseptin düzeyi	Çocuk ağrı puanı	Ebeveyn ağrı puanı
Duygusal cevapları etkileyen duygusal girdilerin düzenlenmesi	r	-0,126	-0,105	-0,091
	p	0,236	0,341	0,412
Duygusal cevapları ve aktivite seviyesini etkileyen görsel girdilerin düzenlenmesi	r	-0,061	-0,152	-0,012
	p	0,566	0,167	0,912
Duygusal ve sosyal cevaplar	r	-0,168	-0,142	-0,120
	p	0,114	0,199	0,277
Duyusal işlemin davranışsal sonuçları	r	-0,068	-,228*	-0,055
	p	0,522	0,037	0,618
Tepki verme eşiğini tanımlayan maddeler	r	0,079	-0,165	-,272*
	p	0,457	0,134	0,012

TARTIŞMA

DEHB’de yapılan son çalışmalar tanılılarda duyusal arayış, duyusal hassasiyet ve duyusal kaçınma gibi duyusal işleme değişikliklerinin daha sık gözlemlendiğini bildirmiştir. Çeşitli araştırmalar, DEHB’de duyulara duyarlılığı değerlendirmiştir, ancak sonuçlar çelişkilidir (10,11). Değişen duyu profili ve ağrı algısı ile DEHB arasındaki ilişkinin araştırılması gerekmektedir. Nosiseptin ise hem ağrı ile hem de hafıza gibi çeşitli bilişsel işlevlerle ilişkili bir parametredir. Çalışmamızda; DEHB tanılı olguların nosiseptin düzeyleri, duyu profili ve ağrı algılarının, hem hiçbir psikopatolojisi olmayan çocuklarla karşılaştırılması, hem de algılanan ağrı şiddeti ve nosiseptin düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi planlanmıştır. Bu amaçla fakültemize başvuran ve DEHB tanısı alan veya herhangi bir psikopatoloji saptanmayan 6-12 yaş arası toplam 90 çocuk çalışmamıza dahil edilmiştir.

Sosyodemografik Özelliklerin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

Çalışmamızın örneklemini DEHB tanılı 45 çocuk ve herhangi bir psikopatoloji saptanmayan 45 çocuk oluşturmuştur. Vaka grubunda erkekler %66,67 (n=30), kontrol grubunda %33,33 (n=15) oranında dağılım göstermiştir. Literatür incelendiğinde DEHB tanılılar arasında erkek-kız oranı 1:1 ile 4:1 arasında iken, klinik örnekleminde bu oranın 8-9:1 seviyesinde olduğu görülmektedir (45,232,233). Çalışmamızda DEHB grubunda erkek/kız oranı 2:1 olup bu oran literatürden daha düşük bulunmuştur. Öte yandan dahil ettiğimiz kontrol grubunda kızların sayısı erkeklerden fazladır. 6-12 yaş arası çocuk psikiyatri poliklinik başvuruların değerlendirildiği bir çalışmada, hem erkek cinsiyetin daha çok başvurduğu hem de bu grupta nörogelişimsel bozuklukların daha sık gözlemlendiği belirtilmiştir (234). Dolayısıyla

bu yaş grubu göz önüne alındığında, psikopatoloji saptanmayan grupta kız cinsiyetin fazla olması literatürle uyumlu değerlendirilebilir.

Vaka grubunda psikiyatrik soygeçmiş değerlendirildiğinde %51,1’inde (n=23), kontrol grubunun ise %91,1’inde (n=41) herhangi bir psikopatoloji saptanmamıştır. Vakaların soygeçmişinde en sık gözlenen psikopatoloji %22,22 ile DEHB olmuştur. Çeşitli çalışmalarda DEHB’nin kalıtılabilirliği ile ilgili %30 ila %80 arasında değişen sonuçlar mevcuttur (235-237). Çalışmamızda da genetik faktörlerin etiyolojideki yeri bir kez daha görülmüştür.

Doğum şekli değerlendirildiğinde DEHB grubunda sezaryen oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Literatür sezaryenle doğan 675.718 çocuk ve vajinal yolla doğan 1.208.983 çocuğun dahil edildiği bir kohort ile sezaryenle dünyaya getirilen çocuklarda DEHB riskinin arttığını belirtmektedir (238). İsveç’te yapılan başka bir çalışmada, sezaryen doğum ile DEHB arasındaki anlamlı ancak zayıf ilişkinin yalnızca acil sezaryen ile doğan çocuklarda olduğu ancak elektif sezaryen ile doğan çocuklarda olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (239). Başka bir çalışmada sezaryenle nörogelişimsel bozukluklar arasındaki ilişkinin doğumdaki gebelik yaşı kontrol edildikten sonra anlamlı olmadığı bulunmuştur (240). 2022 yılında yapılan bir meta analizde doğum şekli ve DEHB arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Özellikle; DEHB ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu belirlenen risk faktörleri, doğum şekli veya doğum komplikasyonları gibi akut olaylardan ziyade, daha kronik maruziyete yol açan etmenlerdir. Meta analizde saptanan sonuç, DEHB ile daha sık ilişkilendirilen gebelikle ilişkili faktörlerin, kronik olma eğiliminde olduğunu belirten farklı çalışmalarla ve artan maruziyet dozunun önemini vurgulayan çeşitli hipotezlerle de uyumludur (241).

DEHB ile ilişkisi incelenen perinatal faktörlerden biri de doğum haftasıdır. Vaka grubunda erken haftalarda doğum daha sık gözlenmektedir ve bu bulgu literatürle de uyumludur. 13.227 katılımcıyla yapılan bir çalışma, erken preterm doğumu okul öncesi dönemde daha şiddetli DEHB semptomlarıyla, okul döneminde ise dikkatsizlik semptomlarında artışla ilişkilendirmiştir (242). 2023 yılında yapılmış olan bir kohort çalışması preterm doğumun DEHB riskini artırdığını saptamıştır (243). Başka bir çalışma, zamanında (37-41 hafta) doğan çocuklarda, gebelik haftası ile çocuk 9 yaşına geldiğinde öğretmenleri tarafından bildirilen DEHB semptomları arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. İncelemeler sonucu 37. ve 41. gebelik haftası arasında, ilerleyen her bir hafta, % 6 daha düşük hiperaktivite ve %5 daha düşük DEHB ve bilişsel sorunlar/dikkat eksikliği skorlarıyla ilişkilendirilmiştir (244).

Doğum ağırlığının DEHB ile ilişkisi merak edilen başlıklardandır. Çalışmamızda gruplar arasında doğum ağırlığı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Doğum ağırlığının DEHB semptomları üzerine etkisini değerlendiren 88 çalışmanın dahil edildiği bir meta analiz, doğum ağırlığı ile DEHB arasında küçük ama önemli bir negatif ilişkiyi, yani daha düşük doğum ağırlığının DEHB semptomlarında artışa neden olduğunu göstermiştir (245). İsveç'te 9-12 yaş arasında ikizlerle yapılan bir çalışmada düşük doğum ağırlığı ile DEHB semptomları arasında, tüm çevresel ve genetik etkenler kontrol edildikten sonra bile bağımsız bir ilişki saptanmıştır (246). Çalışmamızda doğum ağırlığı ve DEHB arasında ilişki saptanmamış olması katılımcı kısıtlılığıyla ilişkilendirilebilmektedir.

Vaka grubunda tıbbi bir hastalık bildirmeyenlerin oranı %73,33 (n=33), kontrol grubunda ise %71,11 (n=32) olarak belirlenmiştir. Bu bulgu literatürle uyumlu olup, farklı çalışmalarda demografik özelliklere göre ayarlanmış modeller, DEHB'lilerde alerji, astım, baş ağrısı/migren ve ciddi mide veya bağırsak sorunlarının arttığını ortaya bildirmiştir (247). Almanya'da 5-14 yaş arası çocukların değerlendirildiği bir çalışma DEHB'nin kronik hastalıklarla olan ilişkisini desteklemekte ve komorbid hastalıklar açısından farkındalığın artması gerektiğini vurgulamaktadır (248).

Gelişim basamakları açısından yapılan değerlendirmelerde gruplar arası anlamlı farklılık gözlenmemiştir. DEHB grubundaki çocuklar, kontrol grubuna göre konuşma, yürüme ve tuvalet eğitimine sahip olma becerilerini kontrol grubundan birkaç ay sonra edinebilmiştir. Mevcut çalışmaların bir kısmında, DEHB tanılı çocuklarda erken dönemde motor, dil, duyu ve bilişsel becerilerde gecikme saptanmıştır. DEHB tanılı okul öncesi çocukların, DEHB'nin temel semptomlarının yanı sıra nörogelişimsel becerilerde eksikliğe sahip olabileceği ve DEHB semptomları olan okul öncesi çocuklarda, duyu ve motor işlevleri değerlendirmenin önemi vurgulanmaktadır (249). Başka bir çalışma kombine tip DEHB tanılı okul öncesi erkek çocukların sensorimotor yetersizlikler açısından muayene edilmesini önermektedir (250). Literatürde konuyla ilgili fikir ayrılıkları bulunsada DEHB tanısı saptanan bir çocuğun gelişim basamaklarını değerlendirmek oldukça önemlidir.

Çalışmada dahil edilen tüm katılımcıların boy-kilo persantillerine bakılmış ve BKİ hesaplanmıştır. İki grubun da boy-kilo persantilleri ve BKİ'leri normal aralıkta saptanmıştır. DEHB düşük doğum ağırlığıyla ilişkili olmakla beraber çocukluk çağında obeziteyle de ilişkilendirilmiştir. Bu ilişkiye ait verileri elde etmek için planlanan bir çalışma, doğumdan itibaren gelişim boyunca kilo ve DEHB arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Dokuz aylık ile 17 yaş arasındaki 7 ayrı zamanda çocukların kiloları değerlendirilmiş, DEHB grubundaki çocukların

doğum ağırlığının daha düşük; 5 yaşından itibaren ise, obeziteye yakalanma olasılıklarının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Erkek ve kız çocukları için ayrı ayrı yürütülen analizler, 7, 11 ve 14 yaşlarındaki kız çocuklarında saptanan daha yüksek DEHB semptomlarının, sırasıyla 11, 14 ve 17 yaşlarındaki daha yüksek BKİ'yi anlamlı şekilde öngördüğünü göstermiştir. Erkek çocuklarda bu ilişki yalnızca 11 ile 14 yaşları arasında görülmüştür (251). Çalışmamıza 6-12 yaş arası çocuklar dahil edilmiş olup, bu çocukların bazılarında ek tıbbi hastalıklar mevcuttur. Kronik hastalıklar çocuğun boy ve kilo gelişimini etkileyebilmektedir. Konuyla ilgili farklı yaş gruplarından çok sayıda katılımcı ile gerçekleştirilecek prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Ebeveynlerin Sosyodemografik Özelliklerinin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

Tartışmanın bu kısmında katılımcıların ebeveynlerinin sosyodemografik özellikleri yorumlanacaktır. Çalışmamızda vaka grubundaki çocukların ebeveynlerinin ortalama yaşı ile kontrol grubundaki çocukların ebeveynlerinin ortalama yaşı arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Danimarka'da 1991-2005 yılları arasında doğan çocukların dahil edildiği bir çalışmada, 20 yaş ve altı ebeveynler tarafından doğan çocukların, 26 ila 30 yaş arasındaki ebeveynlere sahip çocuklara kıyasla DEHB tanısı alma riskinin iki katından fazla olduğu saptanmıştır (252). Düşük gebelik yaşı ile DEHB semptomları arasındaki ilişki farklı çalışmalarda da raporlanmıştır (253). Konuyu değerlendiren bir meta analiz genç ebeveyn yaşı ile DEHB riski arasında bir ilişki olduğunu desteklemekle beraber, en düşük DEHB riskinin 31-35 yaş aralığında olduğunu saptamıştır (254). 35 yaşından büyük ebeveynlerin çocuklarında DEHB açısından artmış risk bulunmaktadır (255). Çalışmamızda ebeveynlerin mevcut yaşlarına ilişkin veriler dahil edilmiş olup gebelik sırasındaki yaşları hesaplanmamıştır ve bu çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Ebeveyn eğitim düzeyi, mesleği ve kronik hastalık öyküsü değerlendirilen diğer sosyodemografik özelliklerdendir. Çalışmamızda bu özellikler açısından gruplar arasında farklılık bulunmamıştır. DEHB risk faktörleri arasında ebeveynlerin düşük eğitim düzeyinde olması bulunmaktadır (256-258). Çalışmamızda katılımcı sayısı ve coğrafi kısıtlılık nedeniyle ebeveyn eğitim düzeyi açısından gruplar arası istatistiksel açıdan anlamlı farklılığın bulunmadığı düşünülmektedir.

Veriler ebeveynlerde bulunan psikiyatrik hastalıklar açısından değerlendirildiğinde, baba psikopatolojisi açısından gruplar arası farklılık bulunmamakta ancak anne psikopatolojisinde istatistiksel anlamlılık saptanmıştır. Vaka grubunun annelerinin %20'sinde

psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmakta olup en sık anksiyete bozuklukları bildirilmiştir. Bu bulgu literatürle uyumlu olup, DEHB'li çocukların ebeveynlerinde, normal çocukların ebeveynlerine göre daha fazla anksiyöz ve depresif yakınma bulunduğu bilinmektedir (259,260). DEHB'li çocukların anneleri daha fazla ebeveynlik stresi yaşamakta ve yaşanan bu stres çocuğa yansıtılabilmektedir (260). Aynı zamanda, ebeveynin mevcut psikopatolojisi, çocuğun davranışlarını yorumlama ve bunu klinisyene bildirme biçimini etkilemektedir. Klinikte kullanılan pek çok yöntem, öznel ebeveyn bildirimlerine dayalı olmaktadır. Bazı çalışmalarda, çocukta DEHB semptomlarını değerlendirirken ebeveyn psikopatolojisinin de göz önüne alınması gerektiği vurgulanmıştır (261).

Katılımcılar arasında anne ve baba birlikteliği, aynı evde yaşanan kişiler ve aylık gelir miktarı açısından farklılık bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda DEHB etiyolojisinde genetik ve nörobiyolojik faktörler ön planda bulunsa da, etiyojinin sosyoekonomik durumdan etkilendiği görülmektedir (262). Literatürde düşük aylık gelir miktarı ve DEHB arasında ilişki saptayan çok sayıda çalışma bulunmaktadır (263,264). Çalışmamıza Trakya bölgesi gibi, daha dar bir coğrafi alanda yaşayan aileler dahil edilmiştir, bu nedenle gruplar arasında sosyoekonomik açıdan farklılık saptanmadığı düşünülmektedir.

DEHB Tipleri Arasındaki Verilerin Karşılaştırılması

Vaka grubunun DEHB tipi incelendiğinde, çoğunluğun kombine tipte olduğu görülmüştür. Literatür klinik örneklem üzerinden yürütülen çalışmalarda DEHB'nin en fazla bileşik alt tipi saptandığını belirtmektedir (5,265). Bu çalışma, klinik görünüm dağılımları açısından akademik yazın ile uyumludur.

Vaka grubunda yapılan komorbidite analizi sonucunda, vakaların çoğunda komorbidite mevcuttur. DEHB'de komorbidite sıklığıyla ilgili farklı sonuçlar saptanmış olsa da literatür tanımlı çocukların yarısından fazlasında komorbidite bulunduğunu desteklemektedir (266). Vaka grubunda komorbid psikopatolojiler incelendiğinde en sık özgül öğrenme bozukluğunun eşlik ettiği gözlenmiştir. Diğer komorbiditeler arasında karşıt olma karşı gelme bozukluğu, özgül fobi, tik bozukluğu, enkoprezis, enürezis, davranım bozukluğu, yeme bozukluğu ve artikülasyon bozukluğu bulunmaktadır. 4-14 yaş arası 14825 çocuğun dahil edildiği bir çalışmada DEHB'ye eşlik eden psikopatoloji tipleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada en sık komorbidite davranım bozukluğu saptanmış olup (%16,5), bunu özgül öğrenme güçlüğü (%15,4), otizm spektrum bozukluğu (%12) ve zihinsel yetersizliğin (%7,9) takip etmektedir (88). Çalışmamıza otizm spektrum bozukluğu veya mental retardasyon tanımlı DEHB'li bireyler

kariştırıcı faktör olabileceği dūřünölerek dahil edilmemiştir. Hem DEHB tanısı hem de davranış sorunları olan bazı çocukların küçük yaşlardan itibaren antipsikotik tedavi ile izlendiği bilinmektedir (267). Çalışmamızda herhangi bir psikofarmakolojik ajan kullanan çocuklar dahil edilmediği için davranım bozukluğu sıklığının literatüre göre daha düşük saptandığı dūřünölmektedir.

Duyusal İşleme Özelliklerinin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

DEHB tanılı bireylerde duysal işleme farklılıkları değerlendirilirken katılımcıların yaş gruplarına göre farklı metodolojik yöntemlerle çok sayıda çalışma yapılmıştır. DP-1 ölçeği kullanarak yapılan çalışmalar duysal kadran puanları, bölüm puanları veya faktör puanları değerlendirilerek çok çeşitli desenlerle yapılmış olsa da pek çoğunun ortak sonucunda, DEHB tanılı çocuklarda duysal işleme farklılıkları göze çarpmaktadır.

Dunn ve Bennett (268) 2002 yılında DEHB olan 3-15 yaş arasındaki 70 çocuğın duysal işleme özelliklerini, her bir maddenin ve bölümün puanlarını sağlıklı çocuklarla karşılaştırarak değerlendirmiştir. Bu çalışmada DEHB’li çocuklar, duysal uyarılara verdikleri cevaplar açısından, sağlıklı çocuklardan önemli ölçüde farklılık sergilemiştir. 48 DEHB tanılı çocukla yapılan başka bir çalışmada, DEHB’lilerin duysal tepkilerinde, DEHB tanılı olmayan çocuklara kıyasla, 9 faktör puanının 6’sında ve duysal işleme, modölasyon ve davranışsal ve duysal tepkilerinde 14 bölüm puanının 11’inde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır (269).

DEHB’nin yanı sıra otizmde de duysal işleme bozuklukları klinik ilgi odağı haline gelmiştir. DEHB, OSB ve sağlıklı kontrollerin duysal işleme özelliklerini değerlendiren bir çalışma, DP-1 ölçeğinde mevcut olan 125 sorunun her bir maddesini ayrı ayrı değerlendirmiştir. Kontrol grubunun DEHB tanılı çocuklardan daha iyi işitsel işlemeye sahip olduğu, görsel işlemede kontrol grubundaki çocukların DEHB’lilere göre daha yüksek skorlara sahip olduğu bildirilmiştir (270). Farklı çalışmalarda DP-1 tarafından değerlendirilen tat ve koku işleme, pozisyon, hareket ve dokunma alt ölçeklerinde, kontrol grubunun puanları DEHB’lilere göre daha yüksek saptanmıştır, bu bulgu DEHB’lilerin duysal işlemede daha çok sorun yaşadıklarını desteklemektedir (270).

2022 yılında yapılan sistematik bir incelemede, 1980’den 2020’ye kadar önceden belirlenmiş bir arama dizisi kullanılarak, üç veritabanından 25 çalışma değerlendirilmiş ve 3-15 yaş arasındaki DEHB’li çocuklardan duysal işleme özellikleri hakkında önemli bilgiler elde edilmiştir. Çalışmanın amacı DEHB’li çocuklarda duysal işlemenin nasıl

değerlendirildiğini ve ölçüm seçiminin bu popülasyonda duyuşal işleme bozukluklarının tespitinde bir etkisi olup olmadığını belirlemektir (271). Çalışmaların on dokuzunda, DEHB’li çocukları tipik olarak gelişen kontrollerle karşılaştırmak için vaka kontrol tasarımı kullanılmıştır. Üç çalışmada, eşleştirilmiş kontroller olmadan DEHB’li tek bir çocuk grubu incelenmiş, bir çalışma temsili bir doğum kohortuyla yürütölmüş ve 2 çalışmada duyuşal işleme sorunları olan ve DEHB’li çocuklar karşılaştırılmıştır. 25 çalışmadan 24’ü duyuşal profilini değerlendirmek için ebeveyn bildirimini ve 1’i öz bildirimi kullanmıştır. Beş çalışma ayrıca fizyolojik bir ölçüm yöntemi de içerirken, bir çalışma hem ebeveyn bildirimi hem de davranışsal yöntemleri içermektedir. Sadece bir çalışmada ebeveyn bildirimi, fizyolojik ve davranışsal yöntemler bir arada kullanılmıştır. Cheung ve Siu sekiz alt ölçek içeren Çin Duyusal Profilini kullanmış, sonuçlarını madde bazında analiz etmiştir (270). Aynı ölçeğı kullanan başka bir çalışmada sonuçları Z puanlarına dönüştürmüştür (272). Dunn ve Bennett ise sonuçlarını hem madde bazında ve hem de bölüm puanlarına göre analiz etmiştir (268). Sonuçları faktör puanlarına, faktör ve bölüm puanlarına veya duyuşal kadran puanlarına göre inceleyen farklı çalışmalar bulunmaktadır (269,273-275). Puanlamada farklılıklar mevcut olsa da yedi çalışmanın hepsinde DEHB’li çocuklar ile normal gelişim gösteren çocuklar arasında önemli farklılıklar gözlemlenmiş, DEHB grubundaki çocuklar alt ölçeklerin bir kısmında veya tümünde duyuşal işlemede daha düşük puanlar elde etmiştir. DEHB ve kontrol grupları arasında duyuşal duyarlılıkta anlamlı bir fark gözlemlenmeyen çalışmalar da bulunmaktadır (269,272,274). Ermer ve Dunn diskriminant analizi ile DEHB’li çocukların kontrollerden duyuşal arama, dikkatsizlik/dikkat dağınıklığı, oral hassasiyet ve ince motor/algı ile ayırt edildiğini saptamıştır (273). Yukarıda bahsedilen 2 çalışmada oral duyarlılıkta farklılık bulunmamıştır (272,274). Benzer şekilde, Iyer ve arkadaşları çalışmalarında, DEHB grubunun duyuşal aramada düşük puanlar aldığını belirtmiştir (275). Duyusal işlemeı değerlendirmek için farklı bir ölçekle yapılmış 5 çalışma değerlendirildiğinde, 4 çalışmada DEHB grubundaki çocuklar ile kontrol grubundaki çocuklar arasında yedi alt ölçekten en az beşinde, 1 çalışmada ise hepsinde DEHB grubundakiler kontrol grubundakilere göre daha düşük puanlar almıştır (11,149,155,161,276).

Genel olarak, vaka-kontrol tasarımına sahip tüm çalışmalar, DEHB’li çocukların bir kısmının atipik duyuşal modölasyon gösterdiğini bildirmiştir. Bu incelemenin temel bulgusu, kullanılan değerlendirme türünün bu farklılıkların tespitini etkilediğı, bakım veren raporlarının ve öz bildirim ölçekleri kullanılarak yapılan çalışmalarda DEHB’li çocuklar ile tipik olarak gelişen çocuklar arasında farklılık gözlemlenme olasılığının daha yüksek olduğunu, fizyolojik

ölçümlerden elde edilen sonuçların ise böyle olmadığını göstermektedir. Literatür gözden geçirildiğinde ebeveyn bildirimi ile fizyolojik ölçümler arasında benzer tutarsızlıklar, DEHB tanılı çocuklarda uyku sorunlarının veya invaziv işlemler sonrası kanserli çocukların yaşadığı sıkıntının değerlendirilmesi gibi farklı alanlarda yapılan çalışmalarda da bildirilmiştir (277,278).

Ölçümler arasındaki bu tutarsızlık, değerlendirmelerin geçerliliği ve tutarlılığının daha fazla incelenmesini gerektirmektedir. Bu çalışmalarda kullanılan ölçeklerdeki birçok madde ayrıca DEHB ve diğer DSM bozuklukları için tanı kriterlerinde yer alan davranışlarla örtüşmektedir (168). Duyu profilinin kılavuzunda, 125 maddeden 43'ünün (%34,4) DEHB'de daha sık görülen davranışları temsil ettiğini bildirmektedir (136). Duyusal işleme ölçeğinde de benzer bir örtüşme sorunu ortaya çıkmaktadır (279). Bu ölçekte mevcut olan “eşyalarını toplamaz veya yaklaşan otobüs durağına dikkat etmez” maddesi, DSM'nin “görevleri ve aktiviteleri organize etmede sıklıkla sorun yaşar” kriterleriyle yakından ilişkili olduğu gözlenmektedir. Bu kavramsal örtüşme, bakım veren raporlarında fizyolojik ölçümler açısından DEHB ve kontrol grupları arasındaki farklılıkları açıklayabilmektedir.

Duyusal işleme sorunları ile DEHB tanısıyla bağlantılı semptomlar arasında ayırım yapmak zaman zaman zor olabilmektedir. Özellikle, duysal arama kalıbı ve DEHB hiperaktivite baskın tipi sıklıkla bağlama uygun olmayan davranışlar sergileyebilmekte; aşırı tepki kalıbı ve DEHB dikkat eksikliği baskın tipi her ikisi de dikkat dağınıklığı ve odaklanma zorluğu semptomları göstermekte; tepkisiz kalıp ve dikkat eksikliği baskın tip DEHB'nin her ikisi de konuşulurken veya talimatları izlerken farkındalık eksikliği yaşayabilmektedir. Aynı zamanda duysal işleme güçlükleri, DEHB'li çocukların zaten deneyimlediği işlevsel bozuklukların daha da kötüleşmesine neden olabilmektedir. DEHB'li çocuklarda gözlenen duysal işleme güçlükleri, sosyal katılımın zayıflaması, anksiyete, suç işleme ve saldırganlık riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (11,280). Duyusal modülasyon zorluklarının erken tespiti ve yönetiminin DEHB'li çocuklarda günlük işlevselliğin iyileştirilmesine yardımcı olabileceği düşünülmektedir (281).

Dunn duyu profilinin alt kadranları duysal kayıt, arayış, hassasiyet ve kaçınma durumu şeklindedir. Çalışmamızda duysal kadranlar açısından gruplar arası farklılık mevcuttur. Ek olarak çalışmamızda Duyu Profili Ölçeği alt parametre ve kadran puanları performansına göre değerlendirildiğinde gruplar arası anlamlılık devam etmektedir. Çalışmamızda vaka grubunda saptanan DP-1 puanları literatürle uyumlu olarak değerlendirilmektedir.

Algılanan Ağrının Şiddetinin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

Çalışmamızda kan alımı sırasında çocukların yaşadığı ağrının şiddeti değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürde çocuk büyüdükçe ağrı duyarlılığının değiştiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (282,283). Kronik ağrıyı değerlendiren çalışmalarda, kronik ağrısı olan gençler arasında daha yüksek DEHB yaygınlığı ve DEHB’li gençlerde daha sık kronik ağrı saptandığı bilinmektedir (284). 10-17 yaşlar arasında DEHB ve DEHB+davranım bozukluğu komorbiditesi olan 183 erkek çocukta ağrı duyarlılığı değerlendirilmiştir. DEHB ve davranış bozukluğu olan erkek çocuklarda, yalnızca DEHB olanlara kıyasla ağrı duyarlılığının azaldığı saptanmıştır (285). Yakın zamanda konuyla ilgili yapılan başka bir çalışmada, artan ağrı duyarlılığının DEHB’li çocuklarda artan duygusal düzensizlik şiddetiyle ilişkili olduğu bulunmuştur (286).

Başka bir çalışma, 5 ile 18 yaş arasındaki çocuklarda DEHB tanısı öncesinde ağrıyla ilişkili tanıların yaygınlığını değerlendirmek amacıyla 18.756 DEHB’li ve 37.512 sağlıklı çocuk ile oluşturulmuştur. Sosyodemografik özellikler açısından vaka ve kontroller tam olarak eşleştirilmiştir. Vaka grubunda baş ağrısı, kulak ağrısı ve boğaz ağrısı ve yaralanmayla ilişkili olan (burkulma ve incinme) dahil olmak üzere ağrı yakınmasıyla hastane başvurusu daha sık saptanmıştır. Özellikle parasetamol ve ibuprofen olmak üzere ağrı kesici kullanımı, DEHB’li bireyler tarafından daha sık bildirilmiştir. Böylece DEHB ile pediatrik ağrı arasında potansiyel bir bağlantı olduğu hipotezi desteklenmiştir (287).

DEHB’li yetişkinler arasında ağrı yaygınlığının yüksek olduğunu belirten çalışmalarla beraber konuya ilgi giderek artmaktadır (18,288,289). Hatta DEHB’li yetişkinlerin değerlendirildiği bir çalışmada bildirilen ağrı sıklığı %80 olarak raporlanmıştır (18). Erişkin fibromiyalji hastalarının çocukluklarında DEHB tanısına sahip olma olasılıklarının topluma göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (290). Kanada’da yapılan başka bir çalışma, DEHB tanılı yetişkin kadınların, bir önceki yılda ağrı kesici ilaç kullanma olasılıklarının daha yüksek olduğunu göstermiştir (291). İngiltere’de yetişkinlerde DEHB belirtileri ve ağrı arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla 16 yaş ve üstü katılımcılarla yapılan bir çalışmada DEHB semptomları ve ağrıyla ilişki kurulmuş, daha şiddetli DEHB semptomları olan bireylerin daha az şiddetli DEHB semptomları olanlara kıyasla, aşırı ağrı bildirme olasılıkları üç kat daha fazla bulunmuştur (292). En son yapılan çalışmalarda da, DEHB semptomu daha şiddetli olan katılımcıların kronik ağrı açısından daha riskli olduğunu desteklemektedir (293).

Çeşitli hayvan modelleri, DEHB’li farelerde ağrı duyarlılığının arttığını göstermiştir. Artan ağrı duyarlılığı, hem normal koşullar altında hem de inflamatuvar bir madde içeren bir ağrı

uyaranının uygulanması sonrasında gözlemlenmiştir. Klinik öncesi çalışmaları, DEHB varlığının, ağrı semptomlarını şiddetlendirdiğini, uzun süreli ağrının ise DEHB'ye özgü semptomları (dikkat semptomları, hafıza ve öğrenme yeteneği) etkilemediğini göstermektedir (294,295).

DEHB'lilerde ağrıyla ilişkili farklı metodolojik yöntemlerle yapılan çeşitli çalışmalar hem ağrı duyarlılığının hem de kronik ağrı sıklığının arttığı fikrini desteklemektedir. Çalışmamızda kan alımı sırasında kesitsel olarak algılanan ağrı şiddeti değerlendirilmiştir. Bu nedenle DEHB ve kontrol grubu arasında algılanan ağrı şiddeti arasında ilişki saptanamamış olabilmektedir. Aynı zamanda katılımcı adaylarına yapılan bilgilendirmede kan alınacağını öğrenen bazı çocuklar çalışmamıza katılmayı reddetmiştir. Enjeksiyon ve ağrı ile ilgili olumsuz bir deneyimi olanların çalışmamıza katılmayı reddetmiş olduğu düşünülmektedir. Ağrı eşiğini ölçen algometre gibi cihazlarla veya katılımcı sayısının artırılarak boylamsal olarak yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Aynı zamanda çalışmamız 6-12 yaş arası bireyleri kapsamaktadır, gelecekte algılanan ağrı şiddetinin daha geniş yaş gruplarına odaklandığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Nosiseptin Seviyelerinin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

Nosiseptin seviyeleri vaka grubunda $316,44 \pm 179,93$ ng/L iken, kontrol grubunda $249,67 \pm 112,27$ ng/L olarak saptanmış olup bu değerlerde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p = 0,038$). Nosiseptin reseptörleri ödül, motivasyon, bağımlılık, ağrı, öğrenme ve hafıza ile ilişkili yolları düzenlemektedir (196,208,296). Nosiseptinin bu yollarındaki görevi ve bu görevin DEHB etiyolojisiyle ilişkisi değerlendirilmiştir.

Mezolimbik bölgede N/OFQ ödül ve motivasyonun düzenlenmesinde görev almaktadır (297). Ventral tegmental alandan nükleus akumbense giden dopaminerjik yolların aktivasyonu ödül sistemini düzenlemektedir (298). Dopaminerjik sistem disfonksiyonu ödül arayışında bozulma ile ilişkilendirilmiştir (299). Nosiseptin ventral tegmental alanda dopamin iletimini olumsuz etkilemektedir. Nükleus akumbensteki NOP reseptör aktivasyonu ödülle ilişkili davranışların düzenlenmesinde ve ilaç kullanımının pekiştirici özelliklerinin ortaya çıkmasında rol oynamaktadır (300). Bazı çalışmalarda nosiseptin antagonistlerinin gama amino bütirik asit aracılığıyla dopamin aktivitesini azalttığı belirtilmiştir (301). Sıçanlarda yapılan çeşitli çalışmalarda N/OFQ uygulamasının metamfetamin, kokain, morfin ve alkolün ödüllendirici etkisini ortadan kaldırdığı gösterilmiştir (302,303). Nosiseptin reseptöründe delesyon olan sıçanların, nikotin, alkol, kokain ve eroin gibi bağımlılık yapan

maddeleri alma eğilimi azalmaktadır (304,305). Aynı zamanda alkol etkisiyle nükleus akumbenste oluşan dopamin salınımı, seçici bir NOP reseptör antagonisti uygulanarak engellenebilmektedir (306). Alkol bağımlılarında yapılan postmortem çalışmalarda, bu kişilerin kranial NOP reseptör ekspresyonunun azaldığı saptanmıştır (307). Dopaminerjik sistem işlev bozukluğu, DEHB etiolojisinde yer almakla beraber metilfenidat ve amfetamin de dopamin düzeyini etkileyerek tedaviye fayda sağlamaktadır (308). Ek olarak fonksiyonel manyetik rezonans yöntemiyle yapılan bir çalışma, DEHB'lilerde ödülle ilişkili ventral striatum aktivasyonunun azaldığını göstermiştir (309). Nosisseptinin ödül ve dopamin sistemlerine olan etkileri DEHB'nin etiolojisinde yer alan striatal ve dopaminerjik disfonksiyonlar ile örtüşmektedir.

Nosisseptin katekolaminerjik sistemi de düzenlemektedir. Sıçanlarda nosisseptin uygulamasının norepinefrin salınımını azalttığı görülmüştür (310). Farklı çalışmalarla nosisseptinin prefrontal korteks ve amigdalada norepinefrin salınımının azalttığı desteklenmiştir (311,312). Seçici NOP reseptör antagonizması, N/OFQ'nun intrakranial uygulanmasıyla ortaya çıkan katekolaminerjik inhibisyonu önlemektedir (300,313). Dopamin ve norepinefrine etkisinin yanı sıra nosisseptin reseptör blokajı, glutamati azaltıp nigrostriatal yolda gama amino bütirik asit salınımını artırmaktadır (314,315). Özetlemek gerekirse NOP reseptörünün N/OFQ tarafından aktive edilmesi, postsinaptik NOP reseptörleri aracılığıyla nöronal uyarılabilirliği inhibe etmekte veya presinaptik NOP reseptörleri aracılığıyla nörotransmitter (glutamat, GABA, P maddesi, noradrenalin) salınımını azaltmaktadır (316-318). Norepinefrinin görevlerinden biri prefrontal kortikal fonksiyonları düzenlemektir. Dopaminerjik ve noradrenerjik sistem disfonksiyonu, prefrontal korteks ve bazal ganglionlardaki nöronları etkileyerek dikkat dağınıklığı, dürtüsellik ve hiperaktiviteye yol açmaktadır (319). Nosisseptin görevli olduğu dopaminerjik ve noradrenerjik sistem DEHB'de gözlenen nörotransmitter disfonksiyonunun temelini oluşturmaktadır.

Nosisseptinin nörotransmitterler üzerindeki etkilerinin yanında analjezik özellikleri dikkat çekmektedir. Nosisseptinin beyinde hiperaljezik, spinal kordda analjezik etkiler ürettiği düşünülmektedir (320). Ancak sıçanlarda yapılan son çalışmalar nosisseptin ligandlarının uygulanan doz ve uygulama yollarından (spinal veya supraspinal) bağımsız olarak antinosiseptif etkiler gösterdiğini bildirmiştir (321). Farklı türlerde NOP reseptörünün ağrı işlemede zıt etkilere sahip olma nedeninin türlerin nörolojik farklılıkları olduğu düşünülmektedir (197,322). Sıçanlarda ve maymunlarda yapılan çalışmalarda nosisseptin doz bağımlı analjezi oluşturduğu ve morfinin antinosiseptif etkisini desteklediği görülmüştür (323-

325). Opioidlerin aşırı dozda solunum depresyonu riski ve bağımlılık yapma potansiyeli nedeniyle N/OFQ opioidlere alternatif bir analjezik olarak görülmektedir. Nosiseptin sistemini aktive eden ilaçların, kötüye kullanılma riski düşük olup analjezik etkiye sahip oldukları düşünülmektedir (326). Aynı zamanda NOP reseptörleri merkezi ve periferik sinir sisteminde yaygın olarak dağılmıştır. Tüm bu veriler sayesinde nosiseptin sistemini hedef alan bir analjezik ajan geliştirme çalışmaları devam etmektedir ancak ilgili ajanların biyoyararlanımlarının düşük olması çalışmaları sınırlamaktadır (321). Nosiseptin sistemini hedef alan ajanlardan biri olan Buprenorfin, ağrı ve madde bağımlılığını tedavi etmek için klinik olarak onaylanmış bir NOP reseptörü parsiyel agonistidir. Buprenorfinin yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda ağrı kontrolünde oksikodon kadar etkili olduğu saptanmıştır (327). Sedranopadol ise NOP reseptör agonisti etkisi de bulunan bir ajan olup yapılan çalışmalarda morfinden farklı olarak solunum hızını azaltmamış, ilaca tolerans gelişmemiş veya kişinin motor koordinasyonu bozulmamıştır (328). Yapılan faz III klinik denemelerde, orta ila şiddetli kronik ağrı çeken kanser hastalarına oral yoldan sebranopadol uygulanmış ve etkililiği, güvenliği ve tolere edilebilirliği kanıtlanmıştır (329,330). Bu çalışmaların birinin 26 haftalık değerlendirme sürecini içermesi önem arz etmektedir (330). Farklı hasta grupları hedef alınarak postoperatif ağrı ve kronik sırt ağrısı olan katılımcılarla yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (331,332). Postoperatif ağrıda hem sebranopadol hem de morfin yeterli analjezik etki sağlamıştır. Ancak, sebranopadol hastalar tarafından daha iyi tolere edilmiştir (332). Bel ağrısı olan hastalarda 12 haftalık takip boyunca sebranopadol hem uykuyu hem işlevselliği olumlu yönde etkilemiştir. Sebranopadol ile oluşturulmuş tedavi periyodunun sonunda ajan aniden kesilmiş ve hastaların sadece %4,6-6,5’inde hafif yoksunluk semptomları saptanmıştır (333). Sunobinop ise, NOP reseptörünün seçici parsiyel agonisti olup ajanla ilgili araştırmalar devam etmektedir. Bu çalışmalardan biri toplam 70 kişiyle oluşturulmuş faz 1 çalışmasıdır. Sunobinopun, sağlıklı katılımcılarda genel olarak iyi tolere edildiği ve güvenli olduğu raporlanmıştır (224). DEHB’lilerin daha sık ağrı yaşadığı bilinmektedir (15). Nosiseptinin analjezik özellikleri göz önüne alınarak çalışmamızda hem nosiseptin düzeyi bakılmış hem de kan alımı sırasında bildirilen ağrı şiddeti değerlendirilmiştir. Nosiseptinin analjezik özelliklerinin yanı sıra dopamin ve norepinefrin nörotransmitterlerine olan etkileri sayesinde DEHB tedavisinde potansiyel bir seçenek olarak düşünülebilir.

Literatür analjezik özelliklerine odaklanmış olsa da çalışmamız için N/OFQ’nun bilişsel işlevler üzerine olan etkileri de önem arz etmektedir. Çünkü DEHB tanılı bireylerde bilişsel işlev sorunları saptanmakta ve bu işlevlerde rolü olan hipokampusta hacim azalması olduğu

bilinmektedir (59). Bilişsel işlevlerden biri olan çalışma belleği sorunları DEHB tanısına sahip bireylerde saptanabilmektedir (334). DEHB’li farelerde çalışma belleği kusurları hipokampusun görevlerinden olan uzun süreli potansiyasyonun azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. (335). Bilişsel işlevlerin düzenlenmesini sağlayan N/OFQ da hipokampus üzerinden etki etmektedir (23). Nosisseptinin nöronal uyarılabilirliği düzenleyerek hipokampusta uzun süreli potansiyasyonu etkilediği, dopamin, noradrenalin, gama amino bütirik asit ve glutamat dahil olmak üzere nörotransmitter salınımını inhibe ettiği düşünülmektedir (199,336). Nosisseptin peptit reseptör agonizmi öğrenme ve hafızayı bozmakta, antagonizması bu etkiyi engellemektedir (337). Farelerde NOP reseptör aktivasyon azalmasıyla hafızanın güçlendiği saptanmıştır (23). Çeşitli çalışmalarda hipokampusta up regüle edilmiş NOP reseptör ekspresyonunun bozulmuş bilişsel işlevlerle ilişkili olduğu ancak altta yatan mekanizmaların bilinmediği raporlanmıştır (338). Farelerde NOP reseptörünün silinmesinin, hipokampal işlevlerle büyük ölçüde bağlantılı olan hafıza testlerindeki performansı iyileştirdiği ortaya koyulmuştur (307). Ek olarak nosisseptinin çok yüksek dozlarının hipokampusta mekansal öğrenmeyi bozduğu tespit edilmiştir. Nosisseptin peptit reseptörünün hipoaktivitesinin gelişmiş hafıza ile ilişkili olduğu, hiperaktivitesinin ise hafızayı bozduğu öne sürülmektedir (339,340). Nosisseptinin hafızayı bozduğuyla ilgili çok sayıda çalışma bulunsa da sıçanlara NOP reseptör parsiyel agonisti uygulanarak yapılan bir araştırmada, öğrenme, hafıza ve ödül analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler kaydedilmemiştir (341).

DEHB’nin çekirdek semptomlarından birinin hiperaktivite olduğu bilinmektedir, bu nedenle çalışmamız planlanırken N/OFQ’nun psikomotor aktiviteye etkisine ilişkin literatür taranmıştır. Nosisseptinin lokomotor aktiviteye etkisine ilişkin çelişkili sonuçlar mevcuttur. Literatür incelendiğinde, farelere uygulanan nosisseptin antagonistlerinin azalmış hareketsizlik süresi ile ilişkili olduğu ancak genel lokomotor aktivite üzerinde etkisi olmadığını bildiren çalışmalar bulunduğu gibi, nosisseptin fonksiyonun lokomotor aktivitede önemli değişikliklere neden olmadığını ortaya koyan çalışmalar da bulunmaktadır (342,343). Başka bir çalışmada nükleus akumbense enjekte edilen nosisseptin sonrası, farelerin hareketliliğin azaldığı raporlanmıştır (344). Çalışmamızda nosisseptin düzeyi DEHB görünümüne göre değerlendirilmiş olup farklı DEHB görünümleri arasında nosisseptin düzeyinde anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamız DEHB tanılı çocuklarda hem nosisseptin düzeyi hem de duyuşsal işleme farklılıklarını saptayarak literatüre katkıda bulunmaktadır. Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri katılımcı sayısı olmakla beraber, katılımcıların komorbid patolojileri bulunmaktadır. Ebeveyn

psikopatolojilerinin elde edilen verilere muhtemel etkileri önceki sayfalarda tartışılmıştır. Aynı zamanda ağrı şiddeti değerlendirmesi için algometre gibi daha objektif yöntemler bulunmaktadır. Literatür gözden geçirildiğinde, komorbid psikopatolojisi bulunmayan daha fazla sayıda DEHB’li katılımcıyla, elde edilecek veri kaynakları genişletilerek ağrı algometre gibi daha objektif yöntemlerle ağrı ve nosiseptin düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirecek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



SONUÇLAR

Çalışmamız üniversitemize Nisan 2024-Eylül 2024 tarihleri arasında başvurmuş, 6 ve 12 arası yaşlarda olup DEHB tanılı veya psikopatoloji saptanmayan 45'er çocuktan oluşmaktadır. 90 çocuğun duyu profili özellikleri incelenerek nosiseptin düzeyi, algılanan ağrı şiddeti, DEHB özellikleri açısından çocuklar değerlendirilmiştir. Saptadığımız sonuçlar şu şekildedir:

1. Nosiseptin seviyeleri vaka grubunda $316,44 \pm 179,93$ ng/L iken, kontrol grubunda $249,67 \pm 112,27$ ng/L olarak saptanmış olup bu değer anlamlı bulunmuştur ($p = 0,038$).
2. Nosiseptin düzeyleri ile DEHB görünümleri arasında ilişki kurulamamıştır.
3. Duyu Profilinin alt boyut puanları değerlendirildiğinde; gruplar arası farklılık devam etmektedir.
4. Kan alımı sonrasında yapılan VAS değerlendirmesinde gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenememiştir.
5. Çocuk ağrı puanı ile ebeveyn ağrı puanı ilişkisi pozitif yönde orta düzeydedir.
6. Doğum haftası açısından yapılan değerlendirmede, vaka grubunda erken haftalarda doğum daha sık gözlenmektedir.
7. Vaka grubunun psikiyatrik soygeçmişinde psikopatoloji sıklığı kontrol grubuna göre daha fazladır.
8. Vaka grubunun %53,33'ünde komorbid psikopatoloji saptanmıştır.

ÖZET

Çalışmamızda; DEHB tanılı olguların nosiseptin düzeyleri, duyu profili ve algılanan ağrı şiddetinin, hem hiçbir psikopatolojisi olmayan çocuklarla karşılaştırılması ve hem de algılanan ağrı şiddeti ve nosiseptin düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi planlanmıştır. Bilindiği kadarıyla, literatürde DEHB tanılı çocuklarda duyu profilini değerlendiren çalışmalar mevcut olmakla birlikte, duysal değişiklikleri herhangi bir mediyatörle ilişkilendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda katılımcıların kan nosiseptin düzeyine ait verilerin elde edilmesi amaçlanmış olup, gruplar arasında nosiseptin düzeyi ve duyu profili farklılıkları, DEHB tipi ve nosiseptin düzeyi arasındaki ilişki ve duysal hassasiyet ile nosiseptin düzeyi arasındaki ilişkinin saptanması hedeflenmektedir.

Araştırmamızda çocuk psikiyatri polikliniğine başvuru sonrası DEHB tanısı saptanan veya herhangi bir psikopatoloji gözlenmeyen 6-12 yaş arası çocuklar dahil edilmiştir. DEHB grubuna dahil edilen çocukların, DEHB'ye yönelik herhangi bir psikofarmakolojik ajan kullanmamış olması kriteri belirlenmiştir. Kan nosiseptin düzeyini değerlendirebilmek için, iki saatlik açlığın ardından 2 ml periferik kan örneği, uygun kitler kullanılarak, kit prospektüsüne uygun olacak şekilde çalışılmıştır. Dahil edilme kriterlerini karşılayan katılımcıların bakımverenlerine, DP-1 ve CADÖY-K verilmiş ve ölçeklerin araştırmacı eşliğinde doldurulması istenmiştir.

Vaka ve kontrol grupları arasında nosiseptin seviyeleri vaka grubunda $316,44 \pm 179,93$ ng/L iken, kontrol grubunda $249,67 \pm 112,27$ ng/L olarak saptanmış olup bu değer vaka grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Nosiseptin düzeyleri DEHB görünümleri arasında ise ilişki kurulamamıştır. Kan alımı sonrasında yapılan VAS sonucunda, vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çocuk ağrı puanı ile ebeveyn

ağrı puanı orta düzeyde pozitif yönde ilişkilendirilmiştir. Dunn duyu profilinin duyusal kadrnlarında vaka ve kontrol grubu arası farklılık bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: dikkat eksikliği hiperaktivite eksikliği, duyu profili, nosiseptin, ağrı



EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN SENSORY PROFILE, PAIN AND NOCIEPTIN LEVELS IN CHILDREN WITH ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER

SUMMARY

In our study, it was planned to compare the nociceptin levels, sensory profile and perceived pain intensity of cases diagnosed with ADHD with children without any psychopathology and to evaluate the relationship between perceived pain intensity and nociceptin levels. As far as is known, although there are studies in the literature evaluating the sensory profile in children diagnosed with ADHD, there is no study that associates sensory changes with any mediator. Our study aimed to obtain data on the blood nociceptin levels of the participants and to determine the differences in nociceptin levels and sensory profiles between the groups, the relationship between ADHD type and nociceptin levels and the relationship between sensory sensitivity and nociceptin levels.

Children between the ages of 6-12 who were diagnosed with ADHD or who did not have any psychopathology after applying to the child psychiatry clinic were included in our study. The criterion for children included in the ADHD group was that they had not used any psychopharmacological agents for ADHD. In order to evaluate blood nociceptin levels, 2 ml of peripheral blood samples were taken after two hours of fasting using appropriate kits and in accordance with the kit leaflet. The caregivers of the participants who met the inclusion criteria

were given Dunn Sensory Profile and The Conners's Parent Rating Scale-Revised Short Form and were asked to fill out the scales under the supervision of the researcher.

Nociceptin levels were found to be 316.44 ± 179.93 ng/L in the case group and 249.67 ± 112.27 ng/L in the control group, and this value was found to be significantly higher in the case group. No relationship was established between nociceptin levels and ADHD manifestations. No significant difference was found between the case and control groups in the VAS result performed after blood collection. Child pain score and parent pain score were moderately positively correlated. Differences were found between the case and control groups in the sensory quadrants of the Dunn sensory profile.

Keywords: attention deficit hyperactivity disorder, sensory profile, nociceptin, pain



KAYNAKLAR

1. Do Austerman J. ADHD and behavioral disorders: Assessment, management, and an update from DSM-5. *Cleve Clin J Med* 2015;82:3.
2. Vasileva M, Graf RK, Reinelt T, Petermann U, Petermann F. Research review: A meta-analysis of the international prevalence and comorbidity of mental disorders in children between 1 and 7 years. *J Child Psychol Psychiatry* 2021;62(4):372-81.
3. Faraone SV, Banaschewski T, Coghill D, Zheng Y, Biederman J, Bellgrove MA, et al. The world federation of ADHD international consensus statement: 208 evidence-based conclusions about the disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;128:789-818.
4. Yadegari N, Sayehmiri K, Azodi MZ, Sayehmiri F, Modara F. The prevalence of attention deficit hyperactivity disorder among Iranian children: A meta-analysis. *Iranian J Psychiatry Beha Sci* 2018;12(4):8.
5. Zorlu A, Unlu G, Cakaloz B, Zencir M, Buber A, Isildar Y. The prevalence and comorbidity rates of ADHD among school-age children in Turkey. *J Attent Disord* 2020;24(9):1237-45.
6. Bralten J, Greven CU, Franke B, Mennes M, Zwiers MP, Rommelse NN, et al. Voxel-based morphometry analysis reveals frontal brain differences in participants with ADHD and their unaffected siblings. *J Psychiatry Neurosci* 2016;41(4):272-9.
7. Kerekes N, Sánchez-Pérez AM, Landry M. Neuroinflammation as a possible link between attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and pain. *Med Hypotheses*. 2021;157:110717.
8. Dunn W. The impact of sensory processing abilities on the daily lives of young children and their families: A conceptual model. *Infants Young Child* 1997;9(4):23-35.
9. Purpura G, Cerroni F, Carotenuto M, Nacinovich R, Tagliabue L. Behavioural differences in sensorimotor profiles: a comparison of preschool-aged children with sensory processing disorder and autism spectrum disorders. *Children* 2022;9(3):408.

10. Dellapiazza F, Michelon C, Vernhet C, Muratori F, Blanc N, Picot M-C, et al. Sensory processing related to attention in children with ASD, ADHD, or typical development: Results from the ELENA cohort. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2021;30:283-91.
11. Mangeot SD, Miller LJ, McIntosh DN, McGrath-Clarke J, Simon J, Hagerman RJ, et al. Sensory modulation dysfunction in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Develop Med Child Neurol* 2001;43(6):399-406.
12. Parush S, Sohmer H, Steinberg A, Kaitz M. Somatosensory function in boys with ADHD and tactile defensiveness. *Physiol Behav* 2007;90(4):553-8.
13. Kucyi A, Salomons TV, Davis KD. Mind wandering away from pain dynamically engages antinociceptive and default mode brain networks. *Proceed Nat Acad Sci* 2013;110(46):18692-7.
14. Villemure C, Bushnell MC. Cognitive modulation of pain: how do attention and emotion influence pain processing? *Pain* 2002;95(3):195-9.
15. Cortese S, Sun S, Zhang J, Sharma E, Chang Z, Kuja-Halkola R, et al. Association between attention deficit hyperactivity disorder and asthma: a systematic review and meta-analysis and a Swedish population-based study. *Lancet Psychiatry* 2018;5(9):717-26.
16. Strom M, Fishbein A, Paller A, Silverberg J. Association between atopic dermatitis and attention deficit hyperactivity disorder in US children and adults. *British J Dermatol* 2016;175(5):920-9.
17. Wolff N, Rubia K, Knopf H, Hölling H, Martini J, Ehrlich S, et al. Reduced pain perception in children and adolescents with ADHD is normalized by methylphenidate. *Child Adolescent Psychiatry Mental Health* 2016;10:1-10.
18. Stray LL, Kristensen Ø, Lomeland M, Skorstad M, Stray T, Tønnessen FE. Motor regulation problems and pain in adults diagnosed with ADHD. *Behav Brain Funct* 2013;9:1-10.
19. Tripp G, Wickens JR. Neurobiology of ADHD. *Neuropharmacology* 2009;57(7-8):579-89.
20. Wood PB. Role of central dopamine in pain and analgesia. *Expert Rev Neurotherapeut* 2008;8(5):781-97.
21. Blum K, Braverman ER, Holder JM, Lubar JF, Monastra VJ, Miller D, et al. The reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive and compulsive behaviors. *J Psychoact Drugs* 2000;32(1):1-112.
22. Kasahara S, Niwa S-I, Matsudaira K, Sato N, Oka H, Yamada Y. Attention-deficit/hyperactivity disorder and chronic pain. *Psychosomatic Med* 2020;82(3):346-7.
23. Andero R. Nociceptin and the nociceptin receptor in learning and memory. *Progress Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2015;62:45-50.
24. Ertsey C, Hantos M, Bozsik G, Tekes K. Circulating nociceptin levels during the cluster headache period. *Cephalalgia* 2004;24(4):280-3.

25. Malfacini D, Ambrosio C, Gro' M, Sbraccia M, Trapella C, Guerrini R, et al. Pharmacological profile of nociceptin/orphanin FQ receptors interacting with G-proteins and β -arrestins 2. *PloS One* 2015;10(8):e0132865.
26. Lambert DG. The nociceptin/orphanin FQ receptor: a target with broad therapeutic potential. *Nature Reviews Drug Discover* 2008;7(8):694-710.
27. American Psychiatric Association D, American Psychiatric Association D. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5: American psychiatric association Washington, DC; 2013:33-29.
28. Barkley RA, Peters H. The earliest reference to ADHD in the medical literature? Melchior Adam Weikard's description in 1775 of "attention deficit"(Mangel der Aufmerksamkeit, Attentio Volubilis). *J Attent Disord* 2012;16(8):623-30.
29. Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *Attention Deficit Hyperactivity Disorders* 2010 Dec;2(4):241-55.
30. Conners CK. Attention-deficit/hyperactivity disorder—historical development and overview. *J Attent Disord* 2000;3(4):173-191.
31. Reid AH, McCall S, Henry JM, Taubenberger JK. Experimenting on the past: the enigma of von Economo's encephalitis lethargica. *J Neuropathol Experimental Neurol* 2001;60(7):663-70.
32. Stubbe DE. Attention-deficit/hyperactivity disorder overview: Historical perspective, current controversies, and future directions. *Child Adolescent Psychiatr Clin North Am* 2000;9(3):469-79.
33. Tuğlu C, Şahin ÖÖ. Erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu: Nörobiyoloji, tanı sorunları ve klinik özellikler. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2010;2(1):75-116.
34. Epstein JN, Loren RE. Changes in the definition of ADHD in DSM-5: subtle but important. *Neuropsychiatry* 2013;3(5):455.
35. Polanczyk G, Jensen P. Epidemiologic considerations in attention deficit hyperactivity disorder: a review and update. *Child Adolescent Psychiatr Clin North Am* 2008;17(2):245-60.
36. Doyle R. The history of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatric Clinics* 2004;27(2):203-14.
37. Polanczyk G, Rohde LA. Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20(4):386-92.
38. 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. *J Child Psychol Psychiatry* 2015;56(3):345-65.
39. Thomas R, Sanders S, Doust J, Beller E, Glasziou P. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2015;135(4):e994-e1001.

40. 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. *Italian J Pediatr* 2023;49(1):48.
41. 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 Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2013;7:1-10.
42. Erşan EE, Doğan O, Doğan S, Sümer H. The distribution of symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder in school age children in Turkey. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004;13:354-61.
43. 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. *Bull Clin Psychopharmacol* 2010;20(1):50-6.
44. Sprich S, Biederman J, Crawford MH, Mundy E, Faraone SV. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39(11):1432-7.
45. Skounti M, Philalithis A, Galanakis E. Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. *Eur J Pediatr* 2007;166(2):117-23.
46. Daley D, Jones K, Hutchings J, Thompson M. Attention deficit hyperactivity disorder in pre-school children: current findings, recommended interventions and future directions. *Child: Care Health Develop* 2009;35(6):754-66.
47. Sharma A, Couture J. A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Ann Pharmacotherap* 2014;48(2):209-25.
48. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57(11):1313-23.
49. Dark C, Homman-Ludiye J, Bryson-Richardson RJ. The role of ADHD associated genes in neurodevelopment. *Develop Biol* 2018;438(2):69-83.
50. Biederman J, Faraone SV, Keenan K, Knee D, Tsuang MT. Family-genetic and psychosocial risk factors in DSM-III attention deficit disorder. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29(4):526-33.
51. Schachar R, Wachsmuth R. Hyperactivity and parental psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry* 1990;31(3):381-92.
52. Khan SA, Faraone SV. The genetics of ADHD: a literature review of 2005. *Curr Psychiatry Rep* 2006;8(5):393-7.
53. Stahl SM, Stahl SM. Essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications: Cambridge University Press; 2000:258-250.

54. Faraone SV. The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities. *Neurosci Biobehav Rev* 2018;87:255-70.
55. Asherson P, Brookes K, Franke B, Chen W, Gill M, Ebstein RP, et al. Confirmation that a specific haplotype of the dopamine transporter gene is associated with combined-type ADHD 2007;164(4):674-7.
56. Li Z, Chang S-h, Zhang L-y, Gao L, Wang J. Molecular genetic studies of ADHD and its candidate genes: a review. *Psychiatry Res* 2014;219(1):10-24.
57. Bacanlı A, Ercan E. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun etiyolojisinde genetik etkenler. *NM Mukaddes İçinde, Nörogelişimsel Bozukluklar (S 71-84) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.* 2018:125-111.
58. Williams NM, Zaharieva I, Martin A, Langley K, Mantripragada K, Fossdal R, et al. Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis. *Lancet* 2010;376(9750):1401-8.
59. Hoogman M, Bralten J, Hibar DP, Mennes M, Zwiers MP, Schweren LS, et al. Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *Lancet Psychiatr* 2017;4(4):310-9.
60. Hoogman M, Muetzel R, Guimaraes JP, Shumskaya E, Mennes M, Zwiers MP, et al. Brain imaging of the cortex in ADHD: a coordinated analysis of large-scale clinical and population-based samples. *Am J Psychiatry* 2019;176(7):531-42.
61. Castellanos FX, Proal E. Large-scale brain systems in ADHD: beyond the prefrontal-striatal model. *Trends Cognitive Sci* 2012;16(1):17-26.
62. Hart H, Radua J, Mataix-Cols D, Rubia K. Meta-analysis of fMRI studies of timing in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36(10):2248-56.
63. Dinn WM, Robbins NC, Harris CL. Adult attention-deficit/hyperactivity disorder: neuropsychological correlates and clinical presentation. *Brain Cognition* 2001;46(1-2):114-21.
64. Durston S, Casey B. What have we learned about cognitive development from neuroimaging? *Neuropsychologia* 2006;44(11):2149-57.
65. D'Agati E, Casarelli L, Pitzianti MB, Pasini A. Overflow movements and white matter abnormalities in ADHD. *Progress Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34(3):441-5.
66. Castellanos FX. Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivint disorder. *Clin Pediatr* 1997;36(7):381-93.
67. Sagvolden T, Johansen EB, Aase H, Russell VA. A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *Behav Brain Sci* 2005;28(3):397-418.

68. Pliszka SR, McCracken JT, Maas JW. Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: current perspectives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35(3):264-72.
69. Edden RA, Crocetti D, Zhu H, Gilbert DL, Mostofsky SH. Reduced GABA concentration in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69(7):750-3.
70. Halmøy A, Klungsøyr K, Skjærven R, Haavik J. Pre-and perinatal risk factors in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2012;71(5):474-81.
71. Gurevitz M, Geva R, Varon M, Leitner Y. Early markers in infants and toddlers for development of ADHD. *J Attent Disord* 2014;18(1):14-22.
72. Galéra C, Côté SM, Bouvard MP, Pingault J-B, Melchior M, Michel G, et al. Early risk factors for hyperactivity-impulsivity and inattention trajectories from age 17 months to 8 years. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68(12):1267-75.
73. Şair YB, Sevinçok D, Kutlu A, Çakaloğlu B, Sevinçok L. The affective temperament traits and pregnancy-related depression in mothers may constitute risk factors for their children with attention deficit and hyperactivity disorder. *J Obstet Gynaecol* 2020;40(8):1079-84.
74. McLaughlin KA, Sheridan MA, Winter W, Fox NA, Zeanah CH, Nelson CA. Widespread reductions in cortical thickness following severe early-life deprivation: a neurodevelopmental pathway to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2014;76(8):629-38.
75. Froehlich TE, Anixt JS, Loe IM, Chirdkiatgumchai V, Kuan L, Gilman RC. Update on environmental risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2011;13:333-44.
76. Oner O, Oner P, Bozkurt OH, Odabas E, Keser N, Karadag H, et al. Effects of zinc and ferritin levels on parent and teacher reported symptom scores in attention deficit hyperactivity disorder. *Child Psychiatry Human Develop* 2010;41:441-7.
77. Barkley RA, Cunningham CE, Gordon M, Faraone SV, Lewandowski L, Murphy KR. ADHD symptoms vs. impairment: revisited. *The ADHD Report: Special Issue Focus on Ass* 2006;14(2):1-9.
78. Tahıllıoğlu A, Bilaç Ö, Uysal T, Ercan ES. Who predict ADHD with better diagnostic accuracy?: Parents or teachers? *Nordic J Psychiatry* 2021;75(3):214-23.
79. Felt BT, Biermann B, Christner JG, Kochhar P, Van Harrison R. Diagnosis and management of ADHD in children. *Am Family Physician* 2014;90(7):456-64.
80. Woodrow H. The measurement of attention. *The psychological monographs*. 1914;17(5):i-158.
81. Gündoğdu ÖY, Tas FV, Özyurt EY, Dönder F, Memik NÇ. Okul öncesi dönemde DEHB: Psikososyal tedavi yaklaşımlarının gözden geçirilmesi/ADHD in preschool children: review of psychosocial interventions. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2016;17(2):143.
82. Korkmaz B. Dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu ve tedavisi. *Turkish J Family Pract* 2000;4(1):5-10.

83. Karakuş G. Dürtüsellik. Türkiye Klinikleri Psychiatry-Special Topics 2009;2(1):10-9.
84. Öner P, Öner Ö, Aysev A. Dikkat eksikliği hiperaktive bozukluğu. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 2003;12(3):97-9.
85. Fergusson DM, Horwood LJ, Ridder EM. Conduct and attentional problems in childhood and adolescence and later substance use, abuse and dependence: results of a 25-year longitudinal study. Drug Alcohol Dependence 2007;88:S14-S26.
86. Larson K, Russ SA, Kahn RS, Halfon N. Patterns of comorbidity, functioning, and service use for US children with ADHD, 2007. Pediatrics 2011;127(3):462-70.
87. Yoshimasu K, Barbaresi WJ, Colligan RC, Voigt RG, Killian JM, Weaver AL, et al. Childhood ADHD is strongly associated with a broad range of psychiatric disorders during adolescence: A population-based birth cohort study. J Child Psychol Psychiatry 2012;53(10):1036-43.
88. Jensen CM, Steinhausen H-C. Comorbid mental disorders in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder in a large nationwide study. Attention deficit and hyperactivity disorders. 2015;7:27-38.
89. Jensen PS, Hinshaw SP, Kraemer HC, Lenora N, Newcorn JH, Abikoff HB, et al. ADHD comorbidity findings from the MTA study: comparing comorbid subgroups. Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001;40(2):147-58.
90. Kadesjö B, Gillberg C. Attention deficits and clumsiness in Swedish 7-year-old children. Develop Med Child Neurol 1998;40(12):796-804.
91. Gillberg C, Gillberg IC, Rasmussen P, Kadesjö B, Söderström H, Råstam M, et al. Co-existing disorders in ADHD—implications for diagnosis and intervention. Eur Child Adolesc Psychiatry 2004;13:80-92.
92. Larsson H, Anckarsater H, Råstam M, Chang Z, Lichtenstein P. Childhood attention-deficit hyperactivity disorder as an extreme of a continuous trait: A quantitative genetic study of 8,500 twin pairs. J Child Psychol Psychiatry 2012;53(1):73-80.
93. Altay MA, Görker I, Şipka BD, Bozatlı L, Ataş T. Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Psychiatric Comorbidities. Eurasian J Famil Med 2020;9(1):27-34.
94. Charach A, Yeung E, Climans T, Lillie E. Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder and future substance use disorders: comparative meta-analyses. Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2011;50(1):9-21.
95. Wilens TE, Faraone SV, Biederman J, Gunawardene S. Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. Pediatrics 2003;111(1):179-85.
96. Mukaddes NM. Yaşam boyu dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve eşlik eden durumlar. İstanbul: Nobel Tıp; 2015.
97. Kayaalp L. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi. İstanbul; 2008;62:147-52.

98. Courage ML, Setliff AE. When babies watch television: Attention-getting, attention-holding, and the implications for learning from video material. *Developmental Rev* 2010;30(2):220-38.
99. Swaab-Barneveld H, De Sonnevile L, Cohen-Kettenis P, Gielen A, Buitelaar J, Van Engeland H. Visual sustained attention in a child psychiatric population. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39(5):651-9.
100. Pratt HD, Greydanus DE. Intellectual disability (mental retardation) in children and adolescents. *Primary Care: Clin Office Pract* 2007;34(2):375-86.
101. Pham AV, Riviere A. Specific learning disorders and ADHD: current issues in diagnosis across clinical and educational settings. *Curr Psychiatry Rep* 2015;17:1-7.
102. Salvi V, Ribuoli E, Servasi M, Orsolini L, Volpe U. ADHD and bipolar disorder in adulthood: clinical and treatment implications. *Medicina* 2021;57(5):466.
103. Bolea-Alamañac B, Nutt DJ, Adamou M, Asherson P, Bazire S, Coghill D, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2014;28(3):179-203.
104. Spetie L, Arnold E. Attention-deficit hyperactivity disorder. A Martin, MH Bloch, FR Volkmar (Eds.), *Lewis's Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018.
105. McVoy M, Stepanova E, Findling RL. Clinical manual of child and adolescent psychopharmacology: American Psychiatric Pub; 2023:250-234.
106. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder SCoQI, Management. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. American Academy of Pediatrics Elk Grove Village, IL, USA; 2011. p. 1007-22.
107. Biederman J, Spencer T, Wilens T. Evidence-based pharmacotherapy for attention-deficit hyperactivity disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004;7(1):77-97.
108. Michelson D, Adler L, Spencer T, Reimherr FW, West SA, Allen AJ, et al. Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. *Biol Psychiatry* 2003;53(2):112-20.
109. Arnsten AF, Li B-M. Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biol Psychiatry* 2005;57(11):1377-84.
110. Sallee FR, Kollins SH, Wigal TL. Efficacy of guanfacine extended release in the treatment of combined and inattentive only subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolescent Psychopharmacol* 2012;22(3):206-14.
111. Pliszka SR. Non-stimulant treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Cns Spectrums* 2003;8(4):253-8.

112. Biederman J, Swanson JM, Wigal SB, Kratochvil CJ, Boellner SW, Earl CQ, et al. Efficacy and safety of modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose study. *Pediatrics* 2005;116(6):e777-e84.
113. Dopheide JA, Pliszka SR. Attention-deficit-hyperactivity disorder: an update. *Pharmacotherapy: J Human Pharmacol Drug Therap* 2009;29(6):656-79.
114. Gleason MM, Goldson E, Yogman MW, Lieser D, DelConte B, Donoghue E, et al. Addressing early childhood emotional and behavioral problems. *Pediatrics* 2016;138(6).
115. Waschbusch DA, Pelham Jr WE, Massetti G, Children NPiAf, Youth. The Behavior Education Support and Treatment (BEST) school intervention program: Pilot project data examining schoolwide, targeted-school, and targeted-home approaches. *J Attent Disord* 2005;9(1):313-22.
116. Ng QX, Ho CYX, Chan HW, Yong BZJ, Yeo W-S. Managing childhood and adolescent attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) with exercise: A systematic review. *Complementary Therap Med* 2017;34:123-8.
117. Hack M, Youngstrom EA, Cartar L, Schluchter M, Taylor HG, Flannery D, et al. Behavioral outcomes and evidence of psychopathology among very low birth weight infants at age 20 years. *Pediatrics* 2004;114(4):932-40.
118. Pliszka S, Issues AWGoQ. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(7):894-921.
119. Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychological Med* 2006;36(2):159-65.
120. Sadock BJ, Sadock VA, Türkbay T. Kaplan ve Sadock çocuk ve ergen psikiyatrisi kısaltılmış temel kitabı: Güneş Tıp Kitabevleri; 2012.
121. Caye A, Swanson J, Thapar A, Sibley M, Arseneault L, Hechtman L, et al. Life span studies of ADHD—conceptual challenges and predictors of persistence and outcome. *Curr Psychiatry Rep* 2016;18:1-11.
122. Mannuzza S, Klein RG. Long-term prognosis in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolescent Psychiatr Clin North Am* 2000;9(3):711-26.
123. Dunn W. Supporting children to participate successfully in everyday life by using sensory processing knowledge. *Infants Young Child* 2007;20(2):84-101.
124. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum S, Hudspeth AJ, Mack S. Principles of neural science: McGraw-hill New York; 2000.
125. Ayres AJ. Types of sensory integrative dysfunction among disabled learners. *Am J Occup Ther* 1972;26(1):13-8.

126. Brown C. Adolescent/adult sensory profile. *Assessments in Occupational Therapy Mental Health*: Routledge; 2024. p. 445-56.
127. Hall JE. *Pocket Companion to Guyton & Hall Textbook of Medical Physiology E-Book: Pocket Companion to Guyton & Hall Textbook of Medical Physiology E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2015.
128. Driver J, Noesselt T. Multisensory interplay reveals crossmodal influences on ‘sensory-specific’ brain regions, neural responses, and judgments. *Neuron* 2008;57(1):11-23.
129. Brown C, Tollefson N, Dunn W, Cromwell R, Fillion D. The adult sensory profile: Measuring patterns of sensory processing. *Am J Occup Therap* 2001;55(1):75-82.
130. Ayres AJ. Reading-A product of sensory integrative processes. *Perception Reading* 1968:77-82.
131. Miller SR, Miller CJ, Bloom JS, Hynd GW, Craggs JG. Right hemisphere brain morphology, attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) subtype, and social comprehension. *J Child Neurol* 2006;21(2):139-44.
132. Mailloux Z, Mulligan S, Roley SS, Blanche E, Cermak S, Coleman GG, et al. Verification and clarification of patterns of sensory integrative dysfunction. *Am J Occup Therap* 2011;65(2):143-51.
133. Metz AE, Boling D, DeVore A, Holladay H, Liao JF, Vlutch KV. Dunn’s model of sensory processing: an investigation of the axes of the four-quadrant model in healthy adults. *Brain Sci* 2019;9(2):35.
134. Dunn W. *Sensory Profile [psychological Test]*: Psychological Corporation; 1999.
135. Dunn W. The sensations of everyday life: Empirical, theoretical, and pragmatic considerations. *Am J Occup Therap* 2001;55(6):608-20.
136. Dunn W. *Child Sensory Profile–2 user’s manual*. Bloomington, MN: Pearson. 2014.
137. Daniels DB, Dunn WW. Development of the infant-toddler sensory profile. *The Occup Therap J Res* 2000;20(1):86-90.
138. Miller LJ, Anzalone ME, Lane SJ, Cermak SA, Osten ET. Concept evolution in sensory integration: A proposed nosology for diagnosis. *The American Occupational Therapy Association, Inc.*; 2007. p. 135-40.
139. May-Benson TA, Koomar J, Teasdale A. Incidence of pre-, peri-, and post-natal birth and developmental problems of children with sensory processing disorder and children with autism spectrum disorder. *Frontiers Integrative Neurosci* 2009;3:596.
140. Degangi GA, Dipietro JA, Greenspan SI, Porges SW. Psychophysiological characteristics of the regulatory disordered infant. *Infant Behav Development* 1991;14(1):37-50.
141. Bundy AC, Shia S, Qi L, Miller LJ. How does sensory processing dysfunction affect play? *Am J Occup Therap* 2007;61(2):201-8.

- 142.Koenig KP, Rudney SG. Performance challenges for children and adolescents with difficulty processing and integrating sensory information: A systematic review. *Am J Occup Therap* 2010;64(3):430-42.
- 143.Goldsmith HH, Van Hulle CA, Arneson C, Schreiber J, Gernsbacher M. A population-based twin study of parentally reported tactile and auditory defensiveness in young children. *J Abnormal Child Psychol* 2006;34:378-92.
- 144.Zeanah CH, Carter AS, Cohen J, Egger H, Gleason MM, Keren M, et al. Diagnostic classification of mental health and developmental disorders of infancy and early childhood dc: 0–5: selective reviews from a new nosology for early childhood psychopathology. Wiley Online Library; 2016. p. 471-5.
- 145.Jorquera-Cabrera S, Romero-Ayuso D, Rodriguez-Gil G, Triviño-Juárez J-M. Assessment of sensory processing characteristics in children between 3 and 11 years old: A systematic review. *Frontiers Pediatrics* 2017;5:57.
- 146.Bar-Shalita T, Vatine JJ, Parush S. Sensory modulation disorder: A risk factor for participation in daily life activities. *Develop Med Child Neurol* 2008;50(12):932-7.
- 147.Schaaf RC, Miller LJ. Occupational therapy using a sensory integrative approach for children with developmental disabilities. *Mental Retardation Developmental Disabilities Res Rev* 2005;11(2):143-8.
- 148.Asher AV, Parham LD, Knox S. Interrater reliability of Sensory Integration and Praxis Tests (SIPT) score interpretation. *Am J Occup Therap* 2008;62(3):308-19.
- 149.Mimouni-Bloch A, Offek H, Rosenblum S, Posener I, Silman Z, Engel-Yeger B. Association between sensory modulation and daily activity function of children with attention deficit/hyperactivity disorder and children with typical development. *Res Developmental Disabilities* 2018;83:69-76.
- 150.Hassan DM, Azzam H. Sensory integration in attention deficit hyperactivity disorder: Implications to postural control. *Contemporary trends in ADHD research: IntechOpen*; 2012.
- 151.Marco EJ, Hinkley LB, Hill SS, Nagarajan SS. Sensory processing in autism: a review of neurophysiologic findings. *Pediatric Res* 2011;69(8):48-54.
- 152.Isaacs D, Key AP, Cascio CJ, Conley AC, Walker HC, Wallace MT, et al. Sensory hypersensitivity severity and association with obsessive-compulsive symptoms in adults with tic disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2020:2591-601.
- 153.Jewers R, Staley D, Shady G. Sensory processing differences in children diagnosed with Tourette's disorder. *Occupational Therapy in Mental Health* 2013;29(4):385-94.
- 154.Owen A, Cruz S, Pozo-Rodriguez M, Conde-Pumpido S, Tubío-Fungueiriño M, Sampaio A, et al. Sensory processing, executive function, and behavior in children with ADHD. *Child Neuropsychol* 2024:1-18.

- 155.Engel-Yeger B, Ziv-On D. The relationship between sensory processing difficulties and leisure activity preference of children with different types of ADHD. *Res Dev Disabil* 2011;32(3):1154-62.
- 156.Ghanizadeh A. Screening signs of auditory processing problem: does it distinguish attention deficit hyperactivity disorder subtypes in a clinical sample of children? *Int J Pediatric Otorhinolaryngol* 2009;73(1):81-7.
- 157.Crow AJ, Janssen JM, Vickers KL, Parish-Morris J, Moberg PJ, Roalf DR. Olfactory dysfunction in neurodevelopmental disorders: A meta-analytic review of autism spectrum disorders, attention deficit/hyperactivity disorder and obsessive-compulsive disorder. *J Autism Develop Disord* 2020;50:2685-97.
- 158.Tien Y-M, Chen VC-H, Lo T-S, Hsu C-F, Gossop M, Huang K-Y. Deficits in auditory sensory discrimination among children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2019;28:645-53.
- 159.Scheerer NE, Pourtousi A, Yang C, Ding Z, Stojanoski B, Anagnostou E, et al. Transdiagnostic patterns of sensory processing in autism and ADHD. *J Autism Develop Disord* 2024;54(1):280-92.
- 160.Sadock BJ. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry: Wolters Kluwer Philadelphia, PA; 2015.
- 161.Miller LJ, Nielsen DM, Schoen SA. Attention deficit hyperactivity disorder and sensory modulation disorder: a comparison of behavior and physiology. *Res Dev Disabil* 2012;33(3):804-18.
- 162.Rani I, Agarwal V, Arya A, Mahour P. Sensory processing in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *J Attent Disord* 2023;27(2):145-51.
- 163.Engel-Yeger B, Mevorach Shimoni M. The contribution of atypical sensory processing to executive dysfunctions, anxiety and quality of life of children with ADHD. *Occup Therap Mental Health*. 2024;40(2):103-22.
- 164.Ghanizadeh A. Tactile sensory dysfunction in children with ADHD. *Behav Neurol* 2008;20(3-4):107-12.
- 165.Reynolds S, Lane SJ. Diagnostic validity of sensory over-responsivity: A review of the literature and case reports. *J Autism Develop Disord* 2008;38:516-29.
- 166.Kamath M, Dahm C, Tucker J, Huang-Pollock C, Etter N, Neely K. Sensory profiles in adults with and without ADHD. *Res Dev Disabil* 2020;104:103696.
- 167.Bijlenga D, Tjon-Ka-Jie J, Schuijers F, Kooij J. Atypical sensory profiles as core features of adult ADHD, irrespective of autistic symptoms. *European Psychiatry* 2017;43:51-7.
- 168.Lane SJ, Reynolds S. Sensory over-responsivity as an added dimension in ADHD. *Frontiers Integrative Neurosci* 2019;13:40.

- 169.Reynolds S, Lane SJ, Gennings C. The moderating role of sensory overresponsivity in HPA activity: A pilot study with children diagnosed with ADHD. *J Attent Disord* 2010;13(5):468-78.
- 170.Kutsal Y, Varlı K, Çeliker R, Özer S, Orer H, Aypar Ü, et al. Ağrıya multidisipliner yaklaşım. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2005;36(2):111-28.
- 171.Büken NÖ. Ağrı yönetiminde etik konular. *Türkiye Klinikleri Anesthesiology Reanimation Special Topics*. 2021;14(1):31-8.
- 172.Yang S, Chang MC. Chronic pain: structural and functional changes in brain structures and associated negative affective states. *Int J Mol Sci* 2019;20(13):3130.
- 173.Quartana PJ, Campbell CM, Edwards RR. Pain catastrophizing: a critical review. *Expert Rev Neurotherapeut* 2009;9(5):745-58.
- 174.Ochsner KN, Gross JJ. The cognitive control of emotion. *Trends Cognitive Sci* 2005;9(5):242-9.
- 175.Petrovic P, Ingvar M. Imaging cognitive modulation of pain processing. *Pain*. 2002;95(1-2):1-5.
- 176.Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin Clinical Neurophysiol* 2000;30(5):263-88.
- 177.Terkelsen AJ, Andersen OK, Mølgaard H, Hansen J, Jensen T. Mental stress inhibits pain perception and heart rate variability but not a nociceptive withdrawal reflex. *Acta Physiol Scand* 2004;180(4):405-14.
- 178.Wiech K, Ploner M, Tracey I. Neurocognitive aspects of pain perception. *Trends Cognitive Sci* 2008;12(8):306-13.
- 179.Valet M, Sprenger T, Boecker H, Wiloach F, Rummeny E, Conrad B, et al. Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain—an fMRI analysis. *Pain* 2004;109(3):399-408.
- 180.Price D, Von der Gruen A, Miller J, Rafii A, Price C. A psychophysical analysis of morphine analgesia. *Pain* 1985;22(3):261-9.
- 181.Brand K, Thorpe B. Pain assessment in children. *Anaesthesia Intensive Care Med* 2016;17(6):270-3.
- 182.Stinson JN, Kavanagh T, Yamada J, Gill N, Stevens B. Systematic review of the psychometric properties, interpretability and feasibility of self-report pain intensity measures for use in clinical trials in children and adolescents. *Pain* 2006;125(1-2):143-57.
- 183.Subcommittee A, Group IAW. Advanced trauma life support (ATLS®): the ninth edition. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;74(5):1363-6.
- 184.Bird H, Dixon J. The measurement of pain. *Bailliere's Clinical Rheumatology* 1987;1(1):71-89.

- 185.Erdine S. Ağrı mekanizmaları ve ağrıya genel yaklaşım: İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2007;3:37-49.
- 186.Yeşilyurt M, Faydalı S. Ağrı değerlendirmesinde tek boyutlu ölçeklerin kullanımı. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi. 2020;23(3):444-51.
- 187.Erdine S. Ağrının Kitabı, Hayy Kitabevi. İstanbul; 2012.
- 188.Mollereau C, Parmentier M, Mailleux P, Butour J-L, Moisand C, Chalon P, et al. ORL1, a novel member of the opioid receptor family: cloning, functional expression and localization. FEBS Letters 1994;341(1):33-8.
- 189.Terenius L, Sandin J, Sakurada T. Nociceptin/orphanin FQ metabolism and bioactive metabolites. Peptides 2000;21(7):919-22.
- 190.Berthele A, Platzer S, Dworzak D, Schadrack J, Mahal B, Büttner A, et al. [3H]-nociceptin ligand-binding and nociceptin opioid receptor mRNA expression in the human brain. Neuroscience. 2003;121(3):629-40.
- 191.Neal Jr CR, Mansour A, Reinscheid R, Nothacker HP, Civelli O, Akil H, et al. Opioid receptor-like (ORL1) receptor distribution in the rat central nervous system: Comparison of ORL1 receptor mRNA expression with 125I-[14Tyr]-orphanin FQ binding. J Comparative Neurol 1999;412(4):563-605.
- 192.Neal Jr CR, Mansour A, Reinscheid R, Nothacker HP, Civelli O, Watson Jr SJ. Localization of orphanin FQ (nociceptin) peptide and messenger RNA in the central nervous system of the rat. J Comparative Neurol 1999;406(4):503-47.
- 193.Ozawa A, Brunori G, Mercatelli D, Wu J, Cippitelli A, Zou B, et al. Knock-in mice with NOP-eGFP receptors identify receptor cellular and regional localization. J Neurosci 2015;35(33):11682-93.
- 194.Noda Y, Mamiya T, Manabe T, Nishi M, Takeshima H, Nabeshima T. Role of nociceptin systems in learning and memory. Peptides 2000;21(7):1063-9.
- 195.Leggett J, Dawe K, Jessop D, Fulford A. Endogenous nociceptin/orphanin FQ system involvement in hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses: Relevance to models of inflammation. J Neuroendocrinol 2009;21(11):888-97.
- 196.Witkin JM, Statnick MA, Rorick-Kehn LM, Pintar JE, Ansonoff M, Chen Y, et al. The biology of Nociceptin/Orphanin FQ (N/OFQ) related to obesity, stress, anxiety, mood, and drug dependence. Pharmacol Therapeutics 2014;141(3):283-99.
- 197.Toll L, Bruchas MR, Cox BM, Zaveri NT. Nociceptin/orphanin FQ receptor structure, signaling, ligands, functions, and interactions with opioid systems. Pharmacological Rev 2016;68(2):419-57.
- 198.Yu TP, Fein J, Phan T, Evans CJ, Xie CW. Orphanin FQ inhibits synaptic transmission and long-term potentiation in rat hippocampus. Hippocampus 1997;7(1):88-94.
- 199.Hawes BE, Graziano MP, Lambert DG. Cellular actions of nociceptin: transduction mechanisms. Peptides 2000;21(7):961-7.

- 200.Marti M, Mela F, Budri M, Volta M, Malfacini D, Molinari S, et al. Acute and chronic antiparkinsonian effects of the novel nociceptin/orphanin FQ receptor antagonist NiK-21273 in comparison with SB-612111. *British J Pharmacol* 2013;168(4):863-79.
- 201.Chen Y, Sommer C. Activation of the nociceptin opioid system in rat sensory neurons produces antinociceptive effects in inflammatory pain: involvement of inflammatory mediators. *J Neurosci Res* 2007;85(7):1478-88.
- 202.Chau DT, Roth RM, Green AI. The neural circuitry of reward and its relevance to psychiatric disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2004;6(5):391-9.
- 203.Di Giannuario A, Pieretti S. Nociceptin differentially affects morphine-induced dopamine release from the nucleus accumbens and nucleus caudate in rats. *Peptides*. 2000;21(7):1125-30.
- 204.Kotlinska J, Rafalski P, Biala G, Dylag T, Rolka K, Silberring J. Nociceptin inhibits acquisition of amphetamine-induced place preference and sensitization to stereotypy in rats. *European J Pharmacol* 2003;474(2-3):233-9.
- 205.Goeldner C, Reiss D, Wichmann J, Meziane H, Kieffer BL, Ouagazzal A-M. Nociceptin receptor impairs recognition memory via interaction with NMDA receptor-dependent mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase signaling in the hippocampus. *J Neurosci* 2008;28(9):2190-8.
- 206.Gavioli E, Marzola G, Guerrini R, Bertorelli R, Zucchini S, De Lima TM, et al. Blockade of nociceptin/orphanin FQ–NOP receptor signalling produces antidepressant-like effects: pharmacological and genetic evidences from the mouse forced swimming test. *European J Neurosci* 2003;17(9):1987-90.
- 207.Vitale G, Ruggieri V, Filaferro M, Frigeri C, Alboni S, Tascetta F, et al. Chronic treatment with the selective NOP receptor antagonist [Nphe 1, Arg 14, Lys 15] N/OFQ-NH 2 (UFP-101) reverses the behavioural and biochemical effects of unpredictable chronic mild stress in rats. *Psychopharmacol* 2009;207:173-89.
- 208.Gavioli EC. Nociceptin/orphanin FQ receptor antagonists as innovative antidepressant drugs. *Pharmacol Therapeutics* 2013;140(1):10-25.
- 209.Gavioli EC, Calo' G. Antidepressant-and anxiolytic-like effects of nociceptin/orphanin FQ receptor ligands. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2006;372:319-30.
- 210.Fernandez F, Misilmeri MA, Felger JC, Devine DP. Nociceptin/orphanin FQ increases anxiety-related behavior and circulating levels of corticosterone during neophobic tests of anxiety. *Neuropsychopharmacology* 2004;29(1):59-71.
- 211.D'Oliveira da Silva F, Robert C, Lardant E, Pizzano C, Bruchas MR, Guiard BP, et al. Targeting Nociceptin/Orphanin FQ receptor to rescue cognitive symptoms in a mouse neuroendocrine model of chronic stress. *Molecular Psychiatry* 2024;29(3):718-29.
- 212.Moulédous L. The nociceptin/orphanin FQ system and the regulation of memory. *The Nociceptin/Orphanin FQ Peptide Receptor* 2019:259-78.

213. Ubaldi M, Cannella N, Borruto AM, Petrella M, Micioni Di Bonaventura MV, Soverchia L, et al. Role of nociceptin/orphanin FQ-NOP receptor system in the regulation of stress-related disorders. *Int J Mol Sci* 2021;22(23):12956.
214. Sandin J, Georgieva J, Schött PA, Ögren SO, Terenius L. Nociceptin/orphanin FQ microinjected into hippocampus impairs spatial learning in rats. *European J Neurosci* 1997;9(1):194-7.
215. Butler RK, Finn DP. Stress-induced analgesia. *Progress Neurobiol* 2009;88(3):184-202.
216. Jennings EM, Okine BN, Roche M, Finn DP. Stress-induced hyperalgesia. *Progress Neurobiol* 2014;121:1-18.
217. Bazzichi L, Giorgi V, Di Franco M, Iannuccelli C, Bongiovanni S, Batticciotto A, et al. Environmental factors and fibromyalgia syndrome: A narrative review. *Clin Exp Rheumatol* 2024;42:1240-7.
218. Belei O, Basaca D-G, Olariu L, Pantea M, Bozgan D, Nanu A, et al. The interaction between stress and inflammatory bowel disease in pediatric and adult patients. *Journal Clin Med* 2024;13(5):1361.
219. Taylor S-S, Noor N, Urits I, Paladini A, Sadhu MS, Gibb C, et al. Complex regional pain syndrome: a comprehensive review. *Pain Therap* 2021;10(2):875-92.
220. Davis JA, Robinson RL, Le TK, Xie J. Incidence and impact of pain conditions and comorbid illnesses. *J Pain Res* 2011:331-45.
221. Pola P, Frezza A, Gavioli EC, Calò G, Ruzza C. Effects of Stress Exposure to Pain Perception in Pre-Clinical Studies: Focus on the Nociceptin/Orphanin FQ–NOP Receptor System. *Brain Sci* 2024;14(9):936.
222. Gavioli EC, Holanda VA, Calo G, Ruzza C. Nociceptin/orphanin FQ receptor system blockade as an innovative strategy for increasing resilience to stress. *Peptides* 2021;141:170548.
223. Holanda VA, de Almeida RN, de Oliveira MC, da Silva Junior ED, Galvão-Coelho NL, Calo' G, et al. Activation of NOP receptor increases vulnerability to stress: role of glucocorticoids and CRF signaling. *Psychopharmacology* 2024:1-10.
224. Cipriano A, Kapil RP, Zhou M, Shet MS, Whiteside GT, Willsie SK, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of single-and multiple-ascending doses of sunobinop in healthy participants. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2024 Jul;13(7):790-800.
225. Ünal F, Öktem F, Çetin Çuhadaroğlu F, Çengel Kültür SE, Akdemir D, Foto Özdemir D, et al. Okul çağı çocukları için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi-şimdi ve yaşam boyu şekli-DSM-5 Kasım 2016-Türkçe uyarlamasının (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T) geçerlik ve güvenilirliği. *Turk Psikiyatri Derg.* 2019;30(1):42-50.
226. Conners CK, Sitarenios G, Parker JD, Epstein JN. The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. *J Abnormal Child Psychol* 1998;26:257-68.

- 227.Kaner S, Büyüköztürk Ş, İşeri E. Conners anababa dereceleme ölçeği-yenilenmiş kısa: Türkiye standardizasyon çalışması. 2013.
- 228.Kayihan H, Akel BS, Salar S, Huri M, Karahan S, Turker D, et al. Development of a Turkish version of the sensory profile: Translation, cross-cultural adaptation, and psychometric validation. *Perceptual Motor Skill* 2015;120(3):971-86.
- 229.So J, Ryoo E, Kim JJ, Yang HJ, Lee G, Hwang SY, et al. Effectiveness of the visual analogue scale (VAS) as a method of pain measurement in children and adolescents who visit the pediatric emergency department. *Journal of the Korean Society of Emergency Medicine*. 2009;20(2):204-9.
- 230.Eti Aslan F, Uslu Y. Ağrı doğası ve kontrolü. Fatma Eti Aslan, Editör, Akademisyen Tıp Kitabevi, 2014. Ankara, s.57-66
- 231.Haryono E, Slamet M, Septian D. *Statistika SPSS 28*. 2023.
- 232.Polanczyk G, De Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry* 2007;164(6):942-8.
- 233.Martin J. Why are females less likely to be diagnosed with ADHD in childhood than males? *Lancet Psychiatry* 2024;11(4):303-10.
- 234.Görmez V, Örengül AC, Baljinnyam S, Aliyeva N. Çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine başvuran hastalarda tanı dağılımı ve demografik özellikler. *J Mood Disord* 2017;7(1):41-6.
- 235.Li L, Taylor MJ, Bälter K, Kuja-Halkola R, Chen Q, Hegvik TA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and dietary habits in adulthood: A large population-based twin study in Sweden. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genet* 2020;183(8):475-85.
- 236.Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2019;24(4):562-75.
- 237.Knyspel J, Morneau-Vaillancourt G, Eley TC. Using Bifactor Twin Modeling to Assess the Genetic and Environmental Dimensionality of Adult ADHD Symptoms. *Behav Genet* 2024;1-11.
- 238.Lin P-Y, Chen Y-L, Hsiao RC, Chen H-L, Yen C-F. Risks of attention-deficit/hyperactivity disorder, autism spectrum disorder, and intellectual disability in children delivered by caesarean section: a population-based cohort study. *Asian J Psychiatry*. 2023;80:103334.
- 239.Curran EA, Khashan AS, Dalman C, Kenny LC, Cryan JF, Dinan TG, et al. Obstetric mode of delivery and attention-deficit/hyperactivity disorder: a sibling-matched study. *Int J Epidemiol* 2016;45(2):532-42.
- 240.Chen G, Chiang W-L, Shu B-C, Guo YL, Chiou S-T, Chiang T-l. Associations of caesarean delivery and the occurrence of neurodevelopmental disorders, asthma or obesity in childhood based on Taiwan birth cohort study. *BMJ Open* 2017;7(9):e017086.

241. Bitsko RH, Holbrook JR, O'Masta B, Maher B, Cerles A, Saadeh K, et al. A systematic review and meta-analysis of prenatal, birth, and postnatal factors associated with attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Prevention Sci* 2024;25(2):203-24.
242. Ask H, Gustavson K, Ystrom E, Havdahl KA, Tesli M, Askeland RB, et al. Association of gestational age at birth with symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *JAMA Pediatr* 2018;172(8):749-56.
243. Crump C, Sundquist J, Sundquist K. Preterm or early term birth and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder: a national cohort and co-sibling study. *Ann Epidemiol* 2023;86:119-25. e4.
244. Lingasubramanian G, Corman H, Noonan K, Reichman NE. Gestational age at term and teacher-reported attention-deficit hyperactivity disorder symptom patterns. *J Pediatrics* 2022;251:120-6. e4.
245. Momany AM, Kamradt JM, Nikolas MA. A meta-analysis of the association between birth weight and attention deficit hyperactivity disorder. *J Abnormal Child Psychol* 2018;46:1409-26.
246. Pettersson E, Sjölander A, Almqvist C, Anckarsäter H, D'Onofrio BM, Lichtenstein P, et al. Birth weight as an independent predictor of ADHD symptoms: a within-twin pair analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 2015;56(4):453-9.
247. Jameson ND, Sheppard BK, Lateef TM, Vande Voort JL, He J-P, Merikangas KR. Medical comorbidity of attention-deficit/hyperactivity disorder in US adolescents. *J Child Neurol* 2016;31(11):1282-9.
248. Akmatov MK, Ermakova T, Bätzing J. Psychiatric and nonpsychiatric comorbidities among children with ADHD: an exploratory analysis of nationwide claims data in Germany. *J Attent Disord* 2021;25(6):874-84.
249. Yochman A, Ornoy A, Parush S. Co-occurrence of developmental delays among preschool children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Develop Med Child Neurol* 2006;48(6):483-8.
250. Iwanaga R, Ozawa H, Kawasaki C, Tsuchida R. Characteristics of the sensory-motor, verbal and cognitive abilities of preschool boys with attention deficit/hyperactivity disorder combined type. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006;60(1):37-45.
251. Reed C, Cortese S, Golm D, Brandt V. Longitudinal Associations Between ADHD and Weight From Birth to Adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2024;5:0890-8567(24)01975-0
252. Hvolgaard Mikkelsen S, Olsen J, Bech BH, Obel C. Parental age and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Int J Epidemiol* 2017;46(2):409-20.
253. Salontaji K, Haftorn KL, Sanders F, Page CM, Walton E, Felix JF, et al. Gestational epigenetic age and ADHD symptoms in childhood: a prospective, multi-cohort study. *Molecular Psychiatry* 2024 ;29(9):2911-8.

- 254.Min X, Li C, Yan Y. Parental age and the risk of ADHD in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environmental Res Public Health* 2021;18(9):4939.
- 255.Kim KM, Choi YJ, Lim MH, Ha M, Kwon H-J. Parental age at childbirth and risk for attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring. *J Psychiatric Res* 2020;131:180-6.
- 256.Sauver JLS, Barbaresi WJ, Katusic SK, Colligan RC, Weaver AL, Jacobsen SJ, editors. Early life risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder: a population-based cohort study. *Mayo Clinic Proceedings*; 2004: Elsevier.
- 257.Leusin F, Damiano RF, Mendes LST, Hoffmann MS, Manfro AG, Pan PM, et al. Perinatal and neonatal factors and mental disorders in children and adolescents: looking for the contributions of the early environment to common and dissociable aspects of psychopathology. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2024;1-11.
- 258.Hughes AM, Torvik FA, van Bergen E, Hannigan LJ, Corfield EC, Andreassen OA, et al. Parental education and children's depression, anxiety, and ADHD traits, a within-family study in MoBa. *npj Science of Learning*. 2024;9(1):46.
- 259.Cussen A, Sciberras E, Ukoumunne OC, Efron D. Relationship between symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and family functioning: a community-based study. *Eur J Pediatr* 2012;171:271-80.
- 260.Johnston C, Mash EJ. Families of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: Review and recommendations for future research. *Clinical Child Family Psychol Rev* 2001;4:183-207.
- 261.Agha SS, Zammit S, Thapar A, Langley K. Parent psychopathology and neurocognitive functioning in children with ADHD. *J Attent Disord* 2020;24(13):1836-46.
- 262.Russell G, Ford T, Rosenberg R, Kelly S. The association of attention deficit hyperactivity disorder with socioeconomic disadvantage: alternative explanations and evidence. *J Child Psychol Psychiatry* 2014;55(5):436-45.
- 263.Lingineni RK, Biswas S, Ahmad N, Jackson BE, Bae S, Singh KP. Factors associated with attention deficit/hyperactivity disorder among US children: results from a national survey. *BMC Pediatr* 2012;12:1-10.
- 264.Deng X, Ren H, Wu S, Jie H, Gu C. Exploring the genetic and socioeconomic interplay between ADHD and anxiety disorders using Mendelian randomization. *Frontiers Psychiatry* 2024;15:1439474.
- 265.Ercan ES, Bilaç Ö, Uysal Özaslan T, Rohde LA. Is the prevalence of ADHD in Turkish elementary school children really high? *Soc Psychiatry Psychiatric Epidemiol* 2015;50:1145-52.
- 266.Coşkun M, Kaya İ. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve diğer komorbid durumlar. *Türkiye Klinikleri Child Psychiatry-Special Topics*. 2015;1(1):68-76.
- 267.Matos M, Bauermeister JJ, Bernal G. Parent-child interaction therapy for Puerto Rican preschool children with ADHD and behavior problems: A pilot efficacy study. *Family Process* 2009;48(2):232-52.

- 268.Dunn W, Bennett D. Patterns of sensory processing in children with attention deficit hyperactivity disorder. *OTJR: Occupation, Participation and Health*. 2002;22(1):4-15.
- 269.Yochman A, Parush S, Ornoy A. Responses of preschool children with and without ADHD to sensory events in daily life. *Am J Occup Therap* 2004;58(3):294-302.
- 270.Cheung PP, Siu AM. A comparison of patterns of sensory processing in children with and without developmental disabilities. *Res Dev Disabil* 2009;30(6):1468-80.
- 271.Keating J, Gaffney R, Bramham J, Downes M. Sensory modulation difficulties and assessment in children with attention deficit hyperactivity disorder: A systematic review. *European J Developmental Psychol* 2022;19(1):110-44.
- 272.Lin C-Y, Yang A-L, Su C-T. Objective measurement of weekly physical activity and sensory modulation problems in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Res Dev Disabil* 2013;34(10):3477-86.
- 273.Ermer J, Dunn W. The Sensory Profile: A discriminant analysis of children with and without disabilities. *Am J Occup Therap* 1998;52(4):283-90.
- 274.Shimizu VT, Bueno OF, Miranda MC. Sensory processing abilities of children with ADHD. *Brazilian J Physical Therap* 2014;18:343-52.
- 275.Iyer PR, Chavan SR, Rege S. Sensory processing and organisational abilities in children with inattentive-hyperactive behaviours. *Int J Therap Rehabilitation* 2020;27(1):1-10.
- 276.Yochman A, Alon-Beery O, Sribman A, Parush S. Differential diagnosis of sensory modulation disorder (SMD) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): participation, sensation, and attention. *Frontiers Human Neurosci* 2013;7:862.
- 277.Walco GA, Conte PM, Labay LE, Engel R, Zeltzer LK. Procedural distress in children with cancer: self-report, behavioral observations, and physiological parameters. *Clin J Pain* 2005;21(6):484-90.
- 278.Corkum P, Tannock R, Moldofsky H. Sleep disturbances in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37(6):637-46.
- 279.Parham LD, Ecker CL, Kuhaneck HM, Henry DA, Glennon TJ. Sensory processing measure, (SPM-2). 2021.
- 280.Reynolds S, Lane SJ. Sensory overresponsivity and anxiety in children with ADHD. *Am J Occup Therap* 2009;63(4):433-40.
- 281.Ghanizadeh A. Sensory processing problems in children with ADHD, a systematic review. *Psychiatry Investigat* 2010;8(2):89.
- 282.Lu Q, Tsao JC, Myers CD, Kim SC, Zeltzer LK. Coping predictors of children's laboratory-induced pain tolerance, intensity, and unpleasantness. *J Pain* 2007;8(9):708-17.
- 283.Lue YJ, Wang HH, Cheng KI, Chen CH, Lu YM. Thermal pain tolerance and pain rating in normal subjects: Gender and age effects. *European J Pain* 2018;22(6):1035-42.

284. Battison EA, Brown PC, Holley AL, Wilson AC. Associations between chronic pain and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) in youth: a scoping review. *Children* 2023;10(1):142.
285. Northover C, Thapar A, Langley K, van Goozen SH. Pain sensitivity in adolescent males with attention-deficit/hyperactivity disorder: Testing for associations with conduct disorder and callous and unemotional traits. *PloS One* 2015;10(7):e0134417.
286. Bruton AM, Senders A, Tost G, Ast H, Robinette LM, Leung B, et al. Pain sensitivity and perceptual sensitivity are associated with severity of emotional dysregulation in children with ADHD: a cross-sectional analysis using the Temperament in Middle Childhood Questionnaire. *Disabil Rehabil* 2023;45(5):848-56.
287. Merzon E, Magen E, Levy Y, Ashkenazi S, Manor I, Weizman A, et al. Pain-Associated Diagnoses in Childhood Before the Diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Population-Based Study. *Children* 2024;11(11):1388.
288. Kessler R, Lane M, Stang P, Van Brunt D. The prevalence and workplace costs of adult attention deficit hyperactivity disorder in a large manufacturing firm. *Psychological Med* 2009;39(1):137-47.
289. Lensing MB, Zeiner P, Sandvik L, Opjordsmoen S. Quality of life in adults aged 50+ with ADHD. *J Attent Disord* 2015;19(5):405-13.
290. Reyero F, Ponce G, Rodriguez-Jimenez R, Fernandez-Dapica P, Taboada D, Martin V, et al. High frequency of childhood ADHD history in women with fibromyalgia. *European Psychiatry* 2011;26(8):482-3.
291. Vingilis E, Erickson PG, Toplak ME, Kolla NJ, Mann RE, Seeley J, et al. Attention deficit hyperactivity disorder symptoms, comorbidities, substance use, and social outcomes among men and women in a Canadian sample. *BioMed Res Int* 2015;2015(1):982072.
292. Stickley A, Koyanagi A, Takahashi H, Kamio Y. ADHD symptoms and pain among adults in England. *Psychiatry Res* 2016;246:326-31.
293. Brown PC, Feldstein Ewing SW, Wilson AC. ADHD (Attention-Deficit Hyperactivity Disorder) Symptoms Are Associated With Chronic Pain Interference: Results From a Prospective Cohort Study. *Child: Care, Health Develop* 2025;51(1):e70016.
294. Kerekes N, Lundqvist S, Schubert Hjalmarsson E, Torinsson Naluai Å, Kantzer A-K, Knez R. The associations between ADHD, pain, inflammation, and quality of life in children and adolescents—a clinical study protocol. *Plos One* 2022;17(9):e0273653.
295. Bouchatta O, Manouze H, Bouali-Benazzouz R, Kerekes N, Ba-M'hamed S, Fossat P, et al. Neonatal 6-OHDA lesion model in mouse induces Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)-like behaviour. *Scientific Rep* 2018;8(1):15349.
296. New DC, Wong YH. The ORL1 receptor: molecular pharmacology and signalling mechanisms. *Neurosignals* 2002;11(4):197-212.

- 297.2019;187-212. Ciccocioppo R, Borruto AM, Domi A, Teshima K, Cannella N, Weiss F. NOP-Related Mechanisms in Substance Use Disorders. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;254:187-212.
- 298.Di Chiara G, Imperato A. Opposite effects of mu and kappa opiate agonists on dopamine release in the nucleus accumbens and in the dorsal caudate of freely moving rats. *J Pharmacol Exper Therapeut* 1988;244(3):1067-80.
- 299.Morales M, Margolis EB. Ventral tegmental area: cellular heterogeneity, connectivity and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2017;18(2):73-85.
- 300.Koizumi M, Midorikawa N, Takeshima H, Murphy NP. Exogenous, but not endogenous nociceptin modulates mesolimbic dopamine release in mice. *J Neurochem* 2004;89(1):257-63.
- 301.Petrella M, Borruto AM, Curti L, Domi A, Domi E, Xu L, et al. Pharmacological blockage of NOP receptors decreases ventral tegmental area dopamine neuronal activity through GABAB receptor-mediated mechanism. *Neuropharmacology* 2024;248:109866.
- 302.Murphy NP, Lee Y, Maidment NT. Orphanin FQ/nociceptin blocks acquisition of morphine place preference. *Brain Res* 1999;832(1-2):168-70.
- 303.Zaveri NT, Marquez PV, Meyer ME, Hamid A, Lutfy K. The nociceptin receptor (NOP) agonist AT-312 blocks acquisition of morphine-and cocaine-induced conditioned place preference in mice. *Frontiers Psychiatry* 2018;9:638.
- 304.Domi A, Lunerti V, Petrella M, Domi E, Borruto AM, Ubaldi M, et al. Genetic deletion or pharmacological blockade of nociceptin/orphanin FQ receptors in the ventral tegmental area attenuates nicotine-motivated behaviour. *British J pharmacol* 2022;179(11):2647-58.
- 305.Kallupi M, Scuppa G, de Guglielmo G, Calò G, Weiss F, Statnick MA, et al. Genetic deletion of the nociceptin/orphanin FQ receptor in the rat confers resilience to the development of drug addiction. *Neuropsychopharmacology* 2017;42(3):695-706.
- 306.Rorick-Kehn LM, Ciccocioppo R, Wong CJ, Witkin JM, Martinez-Grau MA, Stopponi S, et al. A novel, orally bioavailable nociceptin receptor antagonist, LY2940094, reduces ethanol self-administration and ethanol seeking in animal models. *Alcoholism: Clin Experimental Res* 2016;40(5):945-54.
- 307.Kuzmin A, Bazov I, Sheedy D, Garrick T, Harper C, Bakalkin G. Expression of pronociceptin and its receptor is downregulated in the brain of human alcoholics. *Brain Res* 2009;1305:S80-S5.
- 308.Wu J, Xiao H, Sun H, Zou L, Zhu L-Q. Role of dopamine receptors in ADHD: a systematic meta-analysis. *Mol Neurobiol* 2012;45:605-20.
- 309.Scheres A, Milham MP, Knutson B, Castellanos FX. Ventral striatal hypo-responsiveness during reward anticipation in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2007;61(5):720-4.

310. Werthwein S, Bauer U, Nakazi M, Kathmann M, Schlicker E. Further characterization of the ORL1 receptor-mediated inhibition of noradrenaline release in the mouse brain in vitro. *British J Pharmacol* 1999;127(1):300-8.
311. Yoshitake S, Ijiri S, Kehr J, Yoshitake T. Concurrent modulation of extracellular levels of noradrenaline and cAMP during stress and by anxiogenic-or anxiolytic-like neuropeptides in the prefrontal cortex of awake rats. *Neurochemistry Int* 2013;62(3):314-23.
312. Kawahara Y, Hesselink MB, van Scharrenburg G, Westerink BH. Tonic inhibition by orphanin FQ/nociceptin of noradrenaline neurotransmission in the amygdala. *European J Pharmacol* 2004;485(1-3):197-200.
313. Okawa H, Kudo M, Kudo T, Guerrini R, Lambert DG, Kushikata T, et al. Effects of nociceptinNH₂ and [Nphe¹] nociceptin (1–13) NH₂ on rat brain noradrenaline release in vivo and in vitro. *Neurosci Letters* 2001;303(3):173-6.
314. Mabrouk OS, Marti M, Morari M. Endogenous nociceptin/orphanin FQ (N/OFQ) contributes to haloperidol-induced changes of nigral amino acid transmission and parkinsonism: a combined microdialysis and behavioral study in naive and nociceptin/orphanin FQ receptor knockout mice. *Neuroscience* 2010;166(1):40-8.
315. Marti M, Trapella C, Morari M. The novel nociceptin/orphanin FQ receptor antagonist Trap-101 alleviates experimental parkinsonism through inhibition of the nigro-thalamic pathway: Positive interaction with L-DOPA. *J Neurochem* 2008;107(6):1683-96.
316. Calo' G, Guerrini R. Medicinal chemistry, pharmacology, and biological actions of peptide ligands selective for the nociceptin/orphanin FQ receptor. *Research and development of opioid-related ligands*: ACS Publications; 2013. p. 275-325.
317. Schlicker E, Morari M. Nociceptin/orphanin FQ and neurotransmitter release in the central nervous system. *Peptides* 2000;21(7):1023-9.
318. Moran TD, Abdulla FA, Smith PA. Cellular neurophysiological actions of nociceptin/orphanin FQ. *Peptides* 2000;21(7):969-76.
319. Ilipilla G, Arnold LE. The role of adrenergic neurotransmitter reuptake inhibitors in the ADHD armamentarium. *Expert Opin Pharmacotherap* 2024;1-12.
320. Fioravanti B, Vanderah TW. The ORL-1 receptor system: are there opportunities for antagonists in pain therapy? *Curr Topics Med Chem* 2008;8(16):1442-51.
321. El Daibani A, Che T. Spotlight on nociceptin/orphanin FQ receptor in the treatment of pain. *Molecules* 2022;27(3):595.
322. Toll L, Ozawa A, Cippitelli A. NOP-related mechanisms in pain and analgesia. The Nociceptin/Orphanin FQ Peptide Receptor. 2019:165-86.
323. Xu X-J, Hao J, Wiesenfeld-Hallin Z. Nociceptin or antinociceptin: potent spinal antinociceptive effect of orphanin FQ/nociceptin in the rat. *Neuroreport* 1996;7(13):2092-4.

- 324.Ko M-C, Naughton NN. Antinociceptive effects of nociceptin/orphanin FQ administered intrathecally in monkeys. *J Pain* 2009;10(5):509-16.
- 325.Ko MH, Wei H, Woods JH, Kennedy RT. Effects of intrathecally administered nociceptin/orphanin FQ in monkeys: behavioral and mass spectrometric studies. *J Pharmacol Exper Therapeut* 2006;318(3):1257-64.
- 326.Mannelli LDC, Micheli L, Ghelardini C. Nociceptin/orphanin FQ receptor and pain: feasibility of the fourth opioid family member. *European J Pharmacol* 2015;766:151-4.
- 327.Patanwala AE, Moran B, Johnstone C, Koelzow H, Penm J. Effectiveness of sublingual buprenorphine for pain control in the ICU. *Critical Care Med* 2023;51(12):1650-8.
- 328.Rizzi A, Cerlesi MC, Ruzza C, Malfacini D, Ferrari F, Bianco S, et al. Pharmacological characterization of cebranopadol a novel analgesic acting as mixed nociceptin/orphanin FQ and opioid receptor agonist. *Pharmacol Res Perspect* 2016;4(4):e00247.
- 329.Eerdeken MH, Kapanadze S, Koch ED, Kralidis G, Volkers G, Ahmedzai SH, et al. Cancer-related chronic pain: Investigation of the novel analgesic drug candidate cebranopadol in a randomized, double-blind, noninferiority trial. *European J Pain* 2019;23(3):577-88.
- 330.Koch ED, Kapanadze S, Eerdeken M-H, Kralidis G, Létal J, Sabatschus I, et al. Cebranopadol, a novel first-in-class analgesic drug candidate: first experience with cancer-related pain for up to 26 weeks. *J Pain Symptom Management* 2019;58(3):390-9.
- 331.Christoph A, Eerdeken M-H, Kok M, Volkers G, Freynhagen R. Cebranopadol, a novel first-in-class analgesic drug candidate: first experience in patients with chronic low back pain in a randomized clinical trial. *Pain* 2017;158(9):1813-24.
- 332.Scholz A, Bothmer J, Kok M, Hoschen K, Daniels S. Cebranopadol: a novel, first-in-class, strong analgesic: results from a randomized phase IIa clinical trial in postoperative acute pain. *Pain physician* 2018;21(3):E193.
- 333.Tzschentke TM, Linz K, Koch T, Christoph T. Cebranopadol: A novel first-in-class potent analgesic acting via NOP and opioid receptors. *The Nociceptin/Orphanin FQ Peptide Receptor* 2019:367-98.
- 334.Martinussen R, Hayden J, Hogg-Johnson S, Tannock R. A meta-analysis of working memory impairments in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44(4):377-84.
- 335.Piña R, Rozas C, Contreras D, Hardy P, Ugarte G, Zeise ML, et al. Atomoxetine reestablishes long term potentiation in a mouse model of attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuroscience* 2020;439:268-74.
- 336.Bongsebandhu-phubhakdi S, Manabe T. The neuropeptide nociceptin is a synaptically released endogenous inhibitor of hippocampal long-term potentiation. *J Neurosci* 2007;27(18):4850-8.
- 337.Sardari M, Rezayof A, Khodaghohi F. Hippocampal signaling pathways are involved in stress-induced impairment of memory formation in rats. *Brain Res* 2015;1625:54-63.

- 338.Ke X, Huang Y, Fu Q, Majnik A, Sampath V, Lane RH. Adverse maternal environment alters Oprl1 variant expression in mouse hippocampus. *Anatomical Record* 2023;306(1):162-75.
- 339.Sandin J, Ögren SO, Terenius L. Nociceptin/orphanin FQ modulates spatial learning via ORL-1 receptors in the dorsal hippocampus of the rat. *Brain Res* 2004;997(2):222-33.
- 340.Redrobe J, Calo G, Guerrini R, Regoli D, Quirion R. [Nphe1]-Nociceptin (1-13)-NH₂, a nociceptin receptor antagonist, reverses nociceptin-induced spatial memory impairments in the Morris water maze task in rats. *British J Pharmacol* 2000;131(7):1379-84.
- 341.Whiteside GT, Kyle DJ, Kapil RP, Cipriano A, He E, Zhou M, et al. The nociceptin/orphanin FQ receptor partial agonist sunobinop promotes non-REM sleep in rodents and patients with insomnia. *J Clin Invest* 2024;134(1):e171172.
- 342.Rizzi A, Gavioli EC, Marzola G, Spagnolo B, Zucchini S, Ciccocioppo R, et al. Pharmacological characterization of the nociceptin/orphanin FQ receptor antagonist SB-612111 [(–)-cis-1-methyl-7-[[4-(2, 6-dichlorophenyl) piperidin-1-yl] methyl]-6, 7, 8, 9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol]: in vivo studies. *J Pharmacol Experimental Therapeut* 2007;321(3):968-74.
- 343.Redrobe JP, Calo' G, Regoli D, Quirion R. Nociceptin receptor antagonists display antidepressant-like properties in the mouse forced swimming test. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2002;365:164-7.
- 344.Wilson L, Klausner M, Chuang S, Patel S, Pratt WE. An examination of the effects of nucleus accumbens core nociceptin on appetitive and consummatory motivation for food. *Behavioural Brain Res* 2024;462:114895.

EKLER

EK 1. Etik Kurul Onayı

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI GİRİŞİMSEL OLMAYAN BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU		TUTF-GOBAEK 2023/393	
	PROTOKOL ADI		Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Duyu Profili, Ağrı ve Nosiseptin Düzeyleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI / ADI		Dr. Öğr. Üyesi Leyla BOZATLI	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ			
	DESTEKLEYİCİ			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER		Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:16/10		Tarih:23.10.2023	
	Fakültemiz Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Leyla BOZATLI'nın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Cansu ÇINAR'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.			
ETİK KURUL BİLGİLERİ				
ÇALIŞMA ESASI		Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TUTF-GOBAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ONAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Selçuk KORKMAZ Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Mehmet Erdal VARDAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMIT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sernaz TOPALOĞLU Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Sezgi SARIKAYA SOLAK Üye	Deri ve Zührevi Hastalıklar	T.Ü.T.F. Deri ve Zührevi Hastalıklar A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Filiz TÖTÜNCÜLER KÖKENLİ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Doğan ALBAYRAK Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Ayşegül KURT Üye	Protetik Diş	T.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hilal KEKLİCEK Üye	Protez-Ortez ve Biyomekani	T.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi	K	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye	Emekli Öğretmen	Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki

**Toplantıda Bulunma

EK 2. TÜBAP Kabul Yazısı



T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
İdari ve Mali İşler Daire Başkanlığı



Sayı : E-59803669-604.99-632984
Konu : Sözleşme

22.04.2024

Sayın Dr.   r. Üyesi Leyla BOZATLI
Trakya Üniversitesi
Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Yöneticiliğini yapmış olduğunuz ve tıpta uzmanlık  ğrencisi Dr. Cansu ÇINAR'ın "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Duyu Profili, Ağrı ve Nosiseptin Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi" başlıklı tıpta uzmanlık projesinin 15 (on beş) ay süre ve 76.500,00 TL ile desteklenmesine, Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'nun 03.04.2024 tarih ve 2024/07 sayılı toplantısında mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilimsel Araştırma Projeleri Yönergesi'nin 8. maddesinin 4. bendi uyarınca düzenlenen Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Sözleşmesi'nin tarafınızca imzalanarak 1 (bir) hafta içinde Rektörlüğe iletilmesi hususunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Osman Nuri HATİPOğLU
Rektör Yardımcısı

Ek:Protokol sözleşmesi (2 sayfa)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSFA28N5H9 Pin Kodu :26642

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/trakya-universitesi-ebys>

Adres : Trakya Üniversitesi Rektörlüğü İdari ve Mali İşler Daire Başkanlığı Balkan Yerleşkesi Edirne
22030

Telefon : 2842234210 Faks : 2842235507

e-Posta: idamali@trakya.edu.tr Web: <https://imdb.trakya.edu.tr>

Ke  Adresi : trakyauni@hs01.ke .tr

Bilgi için : Gizem UZUN

 vanı : Büro Personeli



EK 3. Sosyodemografik Veri Formu

TARİH:

FORMU DOLDURAN KİŞİ: Anne / Baba

TELEFON NUMARASI: Anne Cep:

Baba Cep:

ÇOCUĞUNUZUN ADI-SOYADI:

DOĞUM TARİHİ:

KARDEŞ SAYISI: 1 / 2 / 3 / 4 / 5 ve üstü

AİLENİN KAÇINCI ÇOCUĞU: 1 / 2 / 3 / 4 / 5 ve üstü

KAÇINCI SINIF ÖĞRENCİSİ:

AİLE VEYA AKRABALARDA BİR DOKTOR TARAFINDAN TANISI KONULMUŞ AŞAĞIDAKİ NÖROGELİŞİMSEL BOZUKLUKLARDAN BİRİ VAR MI? Varsa lütfen yakınlık derecesini açıklayınız.

1) Otizm:

2) Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu:

3) Konuşma Bozukluğu:

4) Zeka Geriliği:

5) Tik Bozukluğu:

DOĞUM ŞEKLİ:

1) NSVY/Normal yolla doğum

2) Sezaryen

DOĞUM HAFTASI:

1) Çok Erken (<34 hafta)

2) Erken(34-38 hafta)

3) Normal(38-42 hafta)

4) Geç (>42 hafta)

DOĞUM AĞIRLIĞI:.....

ÇOCUĞUN GELİŞİM BASAMAKLARI:

İlk kelimeyi söylediği ay:

İlk cümleyi söylediği ay:

Yürümeyi öğrendiği ay:

Tuvalet eğitimini aldığı ay:

ÇOCUĞUNUZUN BİLİNEREN TIBBİ HASTALIĞI VAR MI?

1-Var (Belirtiniz:.....)

2- Yok

ÇOCUĞUNUZUN BİLİNEREN PSİKİYATRİK BİR HASTALIĞI VAR MI?

1-Var (Belirtiniz:.....)

2- Yok

ÇOCUĞUNUZUN BİLİNEREN NÖROLOJİK BİR HASTALIĞI VAR MI?

1-Var (Belirtiniz:.....)

2- Yok

ÇOCUĞUNUZUN DÜZELTİLMEMİŞ İŞİTME BOZUKLUĞU VAR MI?

1-Var (Belirtiniz:.....)

2- Yok

ÇOCUĞUNUZUN DÜZELTİLMEMİŞ GÖRME BOZUKLUĞU VAR MI?

1-Var (Belirtiniz:.....)

2- Yok

ÇOCUĞUNUZUN KULLANDIĞI HERHANGİ BİR İLAÇ VAR MI?

1) Var (Belirtiniz:.....)

2) Yok

ANNENİN;

ADI-SOYADI:

ANNE:

1)Sağ

2)Ölü - Anne ölüm nedeni:.....

YAŞI:

ANNENİN ÖĞRENİM DURUMU:

1) Okur yazar değil 2) Okur yazar 3) İlkokul/ortaokul 4) Lise, yüksekokul veya üniversite

ANNE:

1.Çalışmıyor 2. İşçi 3.Memur 4.Serbest meslek 5. Emekli

ANNEDE BİLİNEREN TIBBİ HASTALIK VAR MI?

1-Var (Tanılarınız ve kullanmakta olduğunuz tedaviler:.....)

2- Yok

ANNEDE PSİKIYATRİK HASTALIK:

1- Var (Tanılarınız ve kullanmakta olduğunuz tedaviler:.....)

2- Yok

BABANIN ADI-SOYADI:

BABA:

1)Sağ

2)Ölü - baba ölüm nedeni:.....

YAŞI:

BABANIN ÖĞRENİM DURUMU:

1) Okur yazar değil 2) Okur yazar 3) İlkokul/ortaokul 4) Lise, yüksekokul veya üniversite

BABANIN MESLEĞİ:

1.Çalışmıyor 2. İşçi 3.Memur 4.Serbest meslek 5. Emekli

BABADA BİLİNEREN TIBBİ HASTALIK VAR MI?

1) Var (Tanılarınız ve kullanmakta olduğunuz tedaviler:.....)
2) Yok

BABADA PSİKIYATRİK HASTALIK:

1) Var (Tanılarınız ve kullanmakta olduğunuz tedaviler:.....)
2) Yok

ANNE -BABANIN BİRLİKTELİK DURUMU:

1) Evli
2) Boşanmışlar
3) Anne ya da babadan biri ölmüş

AİLENİN YAPISI:

1) Çekirdek aile (anne, baba ve çocuklar olarak)
2) Geniş aile (anne, baba ve çocuklarla birlikte diğer akrabalarından bir veya birkaçı ile birlikte)
3) Tek ebeveynli (anne ile beraber / baba ile beraber) 4) Diğer
(.....)

AİLENİN GELİR DURUMU:

1) 0-12 bin TL
2) 13-24 bin TL
3) 25-48 bin TL

4) 48 bin TL ve üzeri

AİLEDE TIBBİ HASTALIK ÖYKÜSÜ:.....

1- Var

2- Yok

AİLEDE RUHSAL HASTALIK ÖYKÜSÜ:

1- Var

2- Yok

ÖLÇÜMLER:

Kilo :

Boy:

Ek 4. Dunn Duyu Profili-1

DUYU PROFİLİ

Winnie Dunn, PhD, OTR, FAOTA

Bakım Veren Anketi

Çocuğun adı			
Dolduran kişi			
Hizmet veren kişi			
Doğum tarihi		Tarih	
Çocuğa yakınlığı			
Kurum			

AÇIKLAMA

Lütfen çocuğunuzun ankette belirtilen davranışları ne kadar sıklıkla yaptığını en iyi tanımlayan kutuyu işaretleyin. Lütfen tüm ifadeler için cevap verin. Eğer hiç gözlemlemediğiniz veya çocuğunuza hiç uymadığını düşündüğünüz bir davranış olduğu için yorum yapamıyorsanız, o soru sayısının üzerine X işareti koyun. Her bölümün sonuna düşüncelerinizi yazın. Lütfen toplam ham skor satırına yazmayın.

Cevapları işaretlemek için Aşağıdaki Kılavuzu Kullanın:

Her zaman	Fırsat sunulduğu zaman çocuğunuz her zaman bu şekilde yanıt verir; zamanın %100'ünde
Sıklıkla	Fırsat sunulduğu zaman çocuğunuz sıklıkla bu şekilde yanıt verir; zamanın yaklaşık %75'inde
Ara sıra	Fırsat sunulduğu zaman çocuğunuz ara sıra bu şekilde yanıt verir; zamanın yaklaşık %50'sinde
Nadiren	Fırsat sunulduğu zaman çocuğunuz nadiren bu şekilde yanıt verir; zamanın yaklaşık %25'inde
Hiçbir zaman	Fırsat sunulduğu zaman çocuğunuz hiçbir zaman bu şekilde yanıt vermez; zamanın %0'ında

DUYUSAL İŞLEM

	A.İŞİTSEL İŞLEM	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman
L1	Beklenmedik ya da yüksek gürültüye karşı olumsuz cevap verir (Örneğin elektrikli süpürge, köpek havlaması ya da saç kurutma makinesinden çıkan sestten dolayı ağlar ya da saklanır)					
L2	Sesten korumak için kulaklarını elleriyle kapatır					
L3	Radio açık olduğu zaman verilen görevi tamamlamakta zorluk çeker.					
L4	Etrafta çok fazla gürültü var ise dikkati dağılır ya da işlerini yaparken zorlanır.					
L5	Geri plandan ses geldiğinde çalışamaz (örneğin vantilatör ya da buzdolabı)					
H6	Söylediklerinizi duymamış gibi davranır (örneğin söylenenlere uyum göstermez, sizi yok sayar).					
H7	İsmi söylendiğinde cevap vermez fakat siz çocuğunuzun işitmesinin normal olduğunu bilirsiniz					
H8	Tuhaf seslerden hoşlanır/sırf gürültü çıkarmak için gürültü yapar					
Bölüm ham toplam skoru						

	B.GÖRSEL İŞLEM	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman
L9	Karanlıkta olmayı tercih eder					
L10	Parlak ışıktan kaçınır ya da rahatsız olduğunu ifade eder (örneğin araba camından vuran güneş ışığından kaçınır)					
L11	Karanlıkta olmaktan mutluluk duyar					
L12	Karışık zemin üzerindeki objeleri bulmaya çalışırken huzursuz olur (örneğin karışık bir çekmece)					
L13	Yapbozun parçalarını birleştirmede zorlanır (aynı yaştaki çocuklarla karşılaştırıldığında)					
L14	Diğer kişiler parlak ışığa adapte olurken, o parlak ışıktan rahatsız olur					
L15	Işıktan gözlerini korumak için gözlerini kapatır ya da kısarak bakar					
H16	Objelere/insanlara yoğun ya da dikkatli bakar (örneğin gözlerini diker)					
H17	Karışık zemin üzerindeki objeleri bulmaya çalışırken zorlanır (örneğin dağınık bir odadaki ayakkabıyı ya da karışık bir çekmecedeki en sevdiği oyuncakı bulma)					
Bölüm ham toplam skoru						

	C.VESTİBULAR İŞLEM	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman
L18	Ayaklarının yerle teması kesildiğinde endişeli ve stresli olur					
L19	Tepetaklak olduğu aktivitelerden hoşlanmaz (örneğin takla atmak, güreşmek)					
L20	Oyun parkındaki araçlardan ya da hareket eden oyuncaklardan kaçınır (örneğin salıncak, atlıkarınca)					
L21	Arabanın içindeyken sürülmesinden hoşlanmaz					
L22	Eğildiğinde ya da sarktığında bile başını dik pozisyonda tutar (örneğin aktivite sırasında sabit pozisyon/postürünü korur)					
L23	Masa ya da lavaboya eğildikten sonra yönünü şaşırır (örneğin düşer ya da sendeler)					
H24	Sürekli hareket ister ve bunu günlük işlerine karıştırır (örneğin düzgün oturamaz, huzursuz olur)					
H25	Sürekli hareketli aktivite ister (örneğin erişkin biri tarafından döndürülmek, atlıkarıncaya binmek, oyun parkı araçları ve hareket eden oyuncaklar)					
H26	Gün boyunca sıklıkla kendi kendine döner (örneğin baş dönmesi hissinden hoşlanır)					
H27	Bilinçsizce sallanır (örneğin televizyon izlerken)					
H28	Sandalye/sıra/zemin üzerinde sallanır					
Bölüm ham toplam skoru						



	D.DOKUNMA İŞLEMİ	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman
L29	Düzensiz/kirli olmaktan kaçınır (örneğin hamur, kum, parmak boyası, yapıştırıcı ve bant kullanmaktan kaçınma)					
L30	Kendine bakım aktiviteleri sırasında huzursuz/stresli olduğunu ifade eder (örneğin saç kesimi, yüz yıkama, tırnak kesimi sırasında ağlar ya da kavga eder)					
L31	Ilık havalarda uzun kollu giyinmeyi ya da soğuk günlerde kısa kollu giyinmeyi tercih eder					
L32	Diş bakımı ya da diş fırçalama sırasında huzursuzlaşır (örneğin ağlama ya da kavga etme)					
L33	Belli kumaşlara karşı hassastır (örneğin özellikle belirli bazı kıyafetlere ya da yatak çarşaflarına karşı)					
L34	Ayakkabılardan ya da çoraplardan rahatsız olur					
L35	Yalınayak dolaşmaktan kaçınır, özellikle kumda ya da çimenlerin üstünde					
L36	Dokunmaya karşı duygusal ya da saldırgan davranır					
L37	Su sıçramasından kaçınır					
L38	Sıraya girmekte ya da diğer insanlara yakın durmakta zorlanır					
L39	Başkası tarafından dokunulan bir yeri ovar ya da çizir					
H40	Başkalarına rahatsızlık verecek ölçüde insanlara ve objelere dokunur					
H41	Belli oyuncaklara, yüzeylere ve dokulara dokunmak için alışılmamış şekilde istek gösterir (örneğin sürekli objelere dokunmak)					
H42	Ağrı ve ısı farkındalığı azalmıştır					
H43	Herhangi biri sırtına ya da koluna dokunduğunda fark etmemiş gibi gözükür (örneğin farkında olmaz)					
H44	Ayakkabı giymekten kaçınır, yalınayak olmaktan hoşlanır					
H45	İnsanlara ve objelere dokunur					
H46	Elleri ya da yüzü kirli olduğunda, bunun farkında değilmiş gibi görünür					
Bölüm ham toplam skoru						

	E.ÇOKLU DUYSAK İŞLEM	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman
47	Kolayca kaybolur (Tanıdık yerlerde bile)					
48	Dikkatini toplamada zorlanır					
L49	Odadaki bitenleri fark edebilmek için önündeki işlerden başka yerlere bakar					
H50	Aktif (hareketli) bir ortamda iken ilgisiz gözükür (örneğin aktivitenin farkında değilmiş gibi olmak)					
H51	Tanıdık bir çevrede bile insanlara, mobilyalara ya da objelere asılır					
H52	Parmak ucunda yürür					
H53	Üstündeki kıyafetleri buruşuk bırakır					
Bölüm ham toplam skoru						

	F.ORAL DUYSAK İŞLEM	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman
L54	Ağızdaki yemeğin dokusundan ya da çatal-kaşık benzeri gereçler yüzünden kolaylıkla öğürür					
L55	Çocuk yiyeceklerinin parçası olan belirli tatlardan ya da yemek kokularından kaçınır					
L56	Sadece bazı belirli tatları yer (liste:.....)					
L57	Kendini belirli yemek kıvamı ve ısısına göre sınırlar (liste:.....)					
L58	Yemek seçicidir, özellikle yiyecek pürüzleri konusunda					
L59	Yenilmeyecek objeleri alışkanlık olarak koklar					
H60	Belli kokuları özellikle tercih eder (liste:.....)					
H61	Belli tatları özellikle tercih eder (liste:.....)					
H62	Belirli yemekleri çok fazla ister (liste:.....)					
H63	Belirli bazı kokuları ya da tatları arayıp bulur. (liste:.....)					
H64	Yenilmeyecek objeleri çiğner ya da yalar					
H65	Objeleri ağızına alır (örneğin kalem, eller)					
Bölüm ham toplam skoru						

MODÜLASYON

	G.ENDURANSLA/TONUSLA İLGİLİ DUYSAL İŞLEM	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman
66	Vücudunu kalıp gibi tutarak hareket eder					
H67	Kolaylıkla yorulur, özellikle ayakta dururken veya belli bir vücut pozisyonunu korurken					
H68	Sağlam durmak için eklemelerini kitler (örneğin dirsekler, dizler)					
H69	Zayıf kaslara sahip gibi görünür					
H70	Zayıf kavraması vardır					
H71	Ağır objeleri kaldıramaz (örneğin aynı yaştaki çocuklarla karşılaştırıldığında güçsüzdür)					
H72	Kendini desteklemek için bir yerlere dayanır (aktivite sırasında bile)					
H73	Dayanıklılığı azdır/kolayca yorulur					
H74	Uyuşuk gözükür (örneğin enerjisi yoktur, ağır hareket eder)					
Bölüm ham toplam skoru						

	H. HAREKET VE VÜCUT POZİSYONU İLE İLGİLİ DÜZENLEMELER	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman
75	Kaza yapmaya veya geçirmeye yatkın görünür					
76	Kaldırım ya da basamak inip çıkma konusunda tereddütlüdür (örneğin temkinlidir, hareket etmeden önce durur)					
L77	Düşmekten ya da yüksekte korkar					
L78	Tırmanmaktan /atlamaktan kaçınır veya pürüzlü/engebeli zeminlerden kaçınır					
L79	Duvar ya da trabzandan tutunur (örneğin yapıtır)					
H80	Oyun sırasında aşırı risk alır (örneğin ağacın tepesine tırmanma, mobilyaların tepesinden atlama)					
H81	Oyun sırasında kendi güvenliğini tehlikeye atacak şekilde hareket veya tırmanma riski alır					
H82	Size bakmak için tüm vücuduyla döner					
H83	Kişisel güvenliğini kollamaksızın düşmek için sebep yaratır					
H84	Düşmekten hoşlanır gibi görünür					
Bölüm ham toplam skoru						

	I. AKTİVİTE SEVİYESİNİ ETKİLEYEN HAREKET DÜZENLEMELERİ	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman
L85	Günün çoğunu sabit basit oyunlarla geçirir (örneğin sessiz şeyler yapar)					
L86	Sessizliği, basit/sakin oyunları tercih eder (örneğin televizyon seyretmek, kitap okumak, bilgisayar izlemek)					
L87	Yerinden kalkmadan oynayacağı oyunları ister					
L88	Yerinden kalkmayacağı aktiviteleri tercih eder					
H89	Hareketli aktivite sırasında aşırı heyecanlanır					
H90	Sürekli hareket halindedir					
H91	Sessiz oyun aktivitelerinden kaçınır					
Bölüm ham toplam skoru						

	J. DUYGUSAL CEVAPLARINI ETKİLEYEN DUYUSAL GİRDİLERİN DÜZENLENMESİ	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman
92	Diğer çocuklara göre korunmaya daha azla gereksinimi vardır (Örneğin duygusal ve fiziksel olarak savunmasızdır)					
L93	Kişisel hijyen konusunda katı kuralları vardır					
H94	Başkalanna aşırı sevgi gösterir					
H95	Yüz ifadelerini ve vücut dilini algılayamaz (örneğin yorumlayamaz)					
Bölüm ham toplam skoru						

	K. DUYGUSAL CEVAPLARI VE AKTİVİTE SEVİYESİNİ ETKİLEYEN GÖRSEL GİRDİLERİN DÜZENLENMESİ	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman
92	Göz temasından kaçınır					
L93	Objelere ve insanlara gözünü dikip bakar					
H94	Oda içerisinde hareket eden herkesi izler					
H95	Kişiler odaya girdiğinde farkına varmaz					
Bölüm ham toplam skoru						

DAVRANIŞSAL VE DUYGUSAL CEVAPLAR

	L.DUYGUSAL VE SOSYAL CEVAPLAR	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman
100	Kendini sevmek konusunda zorlanır (Örneğin, kendine güveni düşük)					
101	Olgunlaşmada zorlanır (Örneğin, bazı durumlarda olgunlaşmamış davranış gösterir)					
102	Eleştirilere hassastır.					
103	Belirgin korkuları vardır (Örneğin, korkuları tahmin edilebilir)					
104	Endişeli gözükür					
105	Bir işte başarısız olduğunda aşırı duygusal tepkiler verir					
106	Duygularını ifade etmeyi zayıflık olarak kabul eder					
107	Dik başlıdır ve işbirliği yapmaz					
108	Öfke nöbetleri yaşar					
109	Hayal kırıklığına karşı zayıf toleransı vardır					
110	Kolayca ağlar					
111	Aşırı ciddidir					
112	Arkadaş edinmede zorlanır(Örneğin grup oyununa katılamaz veya iletişim gösteremez)					
113	Kabus görür					
114	Günlük rutin işleri sekteye uğratan korkuları vardır					
115	Mizah duygusu yoktur					
116	Duygularını ifade edemez					
Bölüm ham toplam skoru						

	M. DUYUSAL İŞLEMİN DAVRANIŞSAL SONUÇLARI	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman
117	İş yaparken kendi kendine konuşur					
118	Yazısı okunamaz					
119	Yazı yazarken ya da boyama yaparken çizgilerin dışına taşmamak için bir hayli zorlanır					
120	Bir şeyler yaparken etkili olmayan yolları kullanır (örneğin, boşa zaman harcar, yavaş hareket eder, işleri gerektiğinden daha zor bir yolla yapar)					
L121	Plan ve beklentilerdeki değişikliklere uyum göstermede zorlanır					
L122	Alışılmışın dışındaki değişiklikleri tolere etmede zorlanır					
Bölüm ham toplam skoru						

	N.TEPKİ VERME EŞİĞİNİ TANIMLAYAN MADDELER	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman
123	Oyununu engelleyecek şekilde bir aktiviteden diğerine geçer					
H124	Dikkatli bir şekilde objeleri koklar					
H125	Güçlü kokuları koklamaz gibi gözükür					
Bölüm ham toplam skoru						

Ek 5. Yenilenmiş Connors Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği

YENİLENMİŞ CONNERS EBEVEYN DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ-KISA (3-17 YAŞ)

Çocuğun adı -----	Cinsiyeti: <u>K</u> <u>E</u> (daire içine alınız)		
Doğum tarihi -----/-----/-----	Yaşı: -----	Sınıfı: -----	
Av	Gün	Yıl	
Anne ya da Babanın Adı: -----	Bugünün Tarihi : -----/-----/-----		
	Av	Gün	Yıl

Yönerge: Aşağıda çocukların yaşadıkları yaygın pek çok sorun vardır. Lütfen her bir maddeyi, çocuğunuzun son bir ay içerisindeki davranışlarına göre derecelendiriniz. Her bir madde için kendinize ‘Son bir ay içinde bu sorunun ne kadar görüldüğü’ sorusunu sorunuz ve her madde için en uygun yanıtı yuvarlak içine alınız. Eğer o davranış hiçbir zaman görülmüyorsa ya da çok seyrek, nadiren görülüorsa 0’ı işaretleyiniz. Eğer çok sık görülüorsa 3 ü işaretleyiniz. Bu iki arasıda kalan derecelendirmeler için 1’i ya da 2’yi işaretleyiniz. Lütfen bütün maddeleri yanıtlayınız.

]

		HİÇ DOĞRU DEĞİL (Hiçbir zaman, nadiren)	BİRAZ DOĞRU (Bazen)	OLDUKÇA DOĞRU (Çoğu kez, Sık sık)	ÇOK DOĞRU (Pek çok kez, Çok sık sık)
1	Dikkatsizdir, dikkati kolayca dağılır.	0	1	2	3
2	Öfkeli ve alıngandır.	0	1	2	3
3	Ev ödevlerini yapmada ya da tamamlamada güçlük çeker	0	1	2	3
4	Sürekli hareket halindedir ya da bir motor tarafından sürülüyormuş gibi hareket eder.	0	1	2	3
5	Dikkat süresi kısadır.	0	1	2	3
6	Yetişkinlerle tartışır.	0	1	2	3
7	Ürkektir, kolayca korkar	0	1	2	3
8	Ödevlerini tamamlamayı başaramaz	0	1	2	3
9	Çarşıda ya da marketlerde alışveriş sırasında kontrolü zordur	0	1	2	3
10	Evinde ya da okulda dağınık ya da düzensizdir.	0	1	2	3
11	Hiddetlenir.	0	1	2	3

12	~~Ödevlerini yaparken vakıdan denetlemesi gerekir.~~	0	1	2	3
13	Yalnızca gerçekten ilgi duyduğu şeylere dikkatini verir	0	1	2	3
14	Uygun olmayan ortamlarda aşırı bir şekilde koşuşturur ya da tırmanır.	0	1	2	3
15	Dikkatinin dağınıklığı ya da dikkatinin süresi sorun yaratır.	0	1	2	3
16	Sinirlidir.	0	1	2	3
17	Uzun süreli zihinsel çaba göstermeyi gerektiren görevlerden (okul çalışmaları ya da ev ödevleri gibi) kaçınır, isteksizlik gösterir ya da yapmakta zorlanır	0	1	2	3
18	Kıpır kıpırdır, ~~huzursuzdur.~~	0	1	2	3
19	Bir şey yapması için yönergeler verildiğinde dikkati dağılır	0	1	2	3
20	Yetişkinlerin isteklerine açıkça karşı gelir ya da uymayı ~~reddeder.~~	0	1	2	3
21	Sınıfta dikkatini toplamada sorunu vardır.	0	1	2	3
22	Sırada beklemekte ya da oyunlarda ve grup etkinliklerinde sıranın kendisine gelmesini beklemekte güçlüğü vardır.	0	1	2	3
23	~~Sınıfta da oturması beklenen diğer durumlarda yerinden kalkar.~~	0	1	2	3
24	Başkalarını kızdıran şeyleri kasıtlı olarak yapar.	0	1	2	3
25	Yönergeleri izlemez ve okul çalışmalarını, günlük ev işlerini ya da iş yerindeki görevlerini bitiremez (karşı gelme davranışından ya da yönergeleri ~~anlamadığından değil~~)	0	1	2	3
26	Sakin bir biçimde oyun oynamakta ya da boş zaman etkinliklerine katılmakta güçlük çeker.	0	1	2	3
27	Çabalamaktan çabuk vazgeçer	0	1	2	3

EK 6. Vizüel Analog Skala

