



T.C.

SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU'NDA
NÖTROFİL LENFOSİT, PLATELET LENFOSİT, MONOSİT
LENFOSİT ORANLARI; ORTALAMA PLATELET HACMİ VE
SİSTEMİK İMMÜN İNFLAMASYON İNDEKSİNİN
İNCELENMESİ**

Dr. Süleyman Emre ÖZYÜREK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Evrim AKTEPE

ISPARTA – 2024

BEYAN

“Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu’nda Nötrofil Lenfosit, Platelet Lenfosit, Monosit Lenfosit Oranları; Ortalama Platelet Hacmi ve Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksinin İncelenmesi” adlı tıpta uzmanlık tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi SDÜ Tıp Fakültesi Uzmanlık Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesine uygun olarak hazırlanmıştır.

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgilere ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar dizinine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tezi Hazırlayan

Dr. Süleyman Emre ÖZYÜREK

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Evrim AKTEPE

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi birikimi ve klinik tecrübesiyle yoluma ışık tutan, hayata ve insan ruhuna dair çok şey öğrendiğim, mesleki gelişimime büyük katkı sağlayan, tezimin her aşamasında emeğini esirgemeyen ve bana her daim destek olan, bilimsel çalışma disipliniyle meslek hayatımda örnek alacağım, samimiyeti ve sıcaklığıyla beni her zaman cesaretlendiren, Ana Bilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım kıymetli hocam Prof. Dr. Evrim Aktepe'ye,

Eğitim sürecim boyunca bilgi ve deneyimlerini cömertçe paylaşarak akademik ve mesleki becerilerimi geliştirmemde büyük katkılar sunan, proje ve planlama konularında bana yeni ufuklar açan, desteğini her an yanımda hissettiğim, birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli hocam Doç. Dr. Ümit Işık'a,

Hem kıdemli asistanım hem de kısa bir süre de olsa hocam olarak bana değerli klinik tecrübeler kazandıran kıymetli hocam Dr. Öğr. Üyesi Fulya Şimşek'e,

Rotasyon sürecimde bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, Psikiyatri Anabilim Dalı'nın saygıdeğer hocalarına ve tüm kıymetli çalışanlarına,

Asistanlık yıllarımda birlikte birçok anı paylaştığım ve beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Her zaman benimle gurur duyduğunu dile getiren, arkamda dağ gibi duran canım babama, her aradığında “çalışıyorum” desem de aramaktan asla vazgeçmeyen sevgili anneme, ikinci ebeveynlerim olan değerli kayınvalidem ve kayınpederime,

Asistanlık sürecimle yaşıt olan ve tezime sevgi dolu öpücükleriyle katkıda bulunan canım oğlum Mustafa Selim'e, her zaman sonsuz destekçim ve hayat arkadaşım olan sevgili eşim Şaziye Nur'a,

En içten teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Süleyman Emre ÖZYÜREK

Isparta 2024

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA ve SİMGELER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu.....	4
2.1.1. Epidemiyoloji.....	4
2.1.2. Etiyoloji.....	5
2.1.2.1. Genetik Faktörler	5
2.1.2.2. Çevresel Faktörler	6
2.1.3. Tanı ve Klinik Özellikler	9
2.1.4. Eşlik Eden Tanılar.....	13
2.1.5. Prognoz ve Yaşam Kalitesi	14
2.2. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve İnflamasyon	15
2.2.1. İnflamasyonun Fizyopatolojisi.....	16
2.2.2. Nörogelişim ve İnflamasyon	18
2.2.3. İnflamasyon ve Nöropsikiyatrik Bozukluklar.....	19
2.2.4. İnflamasyon ve DEHB	24
2.2.5. Yeni Sistemik İnflamatuvar Belirteçler	26
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	34
3.1. Örneklem.....	34
3.2. Yöntem.....	35
3.3. Çalışmada Kullanılan Gereçler	37
3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu.....	37
3.3.2. Turgay DSM-IV Temelli Çocuk ve Ergen Yıkıcı Davranış Bozuklukları Tarama ve Derecelendirme Ölçeği (T-DSM-IV)	37
3.3.3. Conners Aile Derecelendirme Ölçeği (CADÖ-YK, Conners).....	38
3.3.4. Yenilenmiş Çocuk Ergen Anksiyete Depresyon Ölçeği (ÇADÖ-Y).....	38

3.3.5. Güçler ve Güçlükler Anketi (GGA).....	38
3.3.6. Periferik İnflamatuvar Belirteçler	39
3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi	39
4. BULGULAR	41
4.1. Sosyodemografik ve Klinik Bulgular.....	41
4.2. Psikometrik Ölçümlerle İlgili Bulgular.....	42
4.3. DEHB Olguları ve Kontrollerde Periferik İnflamatuvar Belirteçlerle İlgili Bulgular	44
4.4. DEHB Görünümleri ve Eş Tanı Varlığının Periferik İnflamatuvar Belirteçlere Etkisi.....	45
4.5. DEHB Semptom Şiddeti ve Alt Ölçek Puanları ile Periferik İnflamatuvar Belirteçler Arasındaki İlişkiler	47
4.5.1. T-DSM-IV Alt Ölçek Puanları ve Periferik İnflamatuvar Belirteçler Arasındaki İlişkiler	47
4.5.2. ÇADÖ-Y Alt Ölçek Puanları ve Periferik İnflamatuvar Belirteçler Arasındaki İlişkiler	47
4.5.3. Conners Alt Ölçek Puanları ve Periferik İnflamatuvar Belirteçler Arasındaki İlişkiler	48
4.5.4. GGA Alt Ölçek Puanları ve Periferik İnflamatuvar Belirteçler Arasındaki İlişkiler	48
5. TARTIŞMA	53
5.1. Sosyodemografik ve Klinik Veriler	53
5.2. Psikometrik Ölçümlerle İlgili Veriler	55
5.3. DEHB Olguları ve Kontrollerde Periferik İnflamatuvar Belirteçlerle İlgili Veriler.....	56
5.3.1. DEHB Olguları ve Kontrollerde NLR, MLR ve PLR Oranlarının Karşılaştırılması	56
5.3.2. DEHB Olguları ve Kontrollerde MPV Değerinin Karşılaştırılması	59
5.3.3. DEHB Olguları ve Kontrollerde SII, SIRI ve AISI İndekslerinin Karşılaştırılması	61
5.4. DEHB Görünümleri ve Eş Tanı Varlığının Periferik İnflamatuvar Belirteçlere Etkisiyle İlgili Veriler.....	63
5.4.1. DEHB Görünümlerinin Periferik İnflamatuvar Belirteçlere Etkisi	63
5.4.2. Eş Tanı Varlığının Periferik İnflamatuvar Belirteçlere Etkisi	64
5.5. DEHB Semptom Şiddetinin Periferik İnflamatuvar Belirteçlere Etkisiyle İlgili Veriler.....	65
5.6. DEHB ve Periferik İnflamatuvar Belirteçlerle İlgili Özet Çıkarımlar	67

5.7. Çalışmanın Kısıtlılıkları ve Güçlü Yanları	72
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	74
ÖZET.....	76
ABSTRACT	77
KAYNAKLAR.....	78
EKLER.....	90
Ek 1. Etik Kurul Kararı	90



KISALTMA ve SİMGELER DİZİNİ

AAB	Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu
AISI	Sistemik İnflamasyon Toplam İndeksi
AKB	Alkol Kullanım Bozukluğu
APA	Amerikan Psikiyatri Birliği
BB	Bipolar Bozukluk
BKİ	Beden Kitle İndeksi
CADÖ-YK, Conners	Conners Aile Derecelendirme Ölçeği
CBC	Tam Kan Sayımı
CDI	Children's Depression Scale, Çocuk Depresyon Ölçeği
COVID-19	Koronavirüs Hastalığı 2019
CRF	Kortikotropin Salgılayan Faktör
CRP	C-Reaktif Protein
ÇADÖ-Y	Yenilenmiş Çocuk Ergen Anksiyete Depresyon Ölçeği
DB, DAVB	Davranım Bozukluğu
DE	Dikkat Eksikliği
DEHB	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı
GDB	Gelişimsel Dil Bozukluğu
GGA	Güçler ve Güçlükler Anketi
GWAS	Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları
HIP	Hiperaktivite / Dürtüsellik
IFN- γ	İnterferon-Gamma
IL	İnterlökin
IQR	Çeyrekler Arası Aralık
KOKG	Karşıt Olma Karşı Gelme
KOKGB	Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu
MANOVA	Çok Değişkenli Varyans Analizi

MDB	Majör Depresif Bozukluk
MIA	Maternal Immune Activation, Anne İmmün Aktivasyonu
MLR	Monosit Lenfosit Oranı
MPH	Metilfenidat hidroklorür
MPV	Ortalama Platelet Hacmi
MR	Mental Retardasyon
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey, ABD Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi
NLR	Nötrofil Lenfosit Oranı
NT	Nörotensin
OKB	Obsesif Kompulsif Bozukluk
OSB	Otizm Spektrum Bozukluğu
ÖÖB	Özgül Öğrenme Bozukluğu
PB	Panik Bozukluk
PIV	Pan-immün İnflamasyon Değeri
PLR	Platelet Lenfosit Oranı
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SD	Standart Sapma
SF	Sosyal Fobi
SHR	Spontan Hipertansif Sıçan
SII	Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi
SIRI	Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi
SIRS	Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SK	Sağlıklı Kontroller
SPSS	Statistical Program for Social Sciences
T-DSM-IV	Turgay DSM-IV Temelli Çocuk ve Ergen Yıkıcı Davranış Bozuklukları Tarama ve Derecelendirme Ölçeği
TGF- β	Dönüştürücü Büyüme Faktörü-Beta
TNF- α	Tümör Nekroz Faktörü-Alfa
TSSB	Travma Sonrası Stres Bozukluğu

WBC	Beyaz Kan Hücresi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
YAB	Yaygın Anksiyete Bozukluğu



TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1. DSM-5 tanı ölçütleri	10
Tablo 2.2. DSM-5'e göre görünümeler	13
Tablo 3.1. İnflamatuvar oranların formülleri	39
Tablo 4.1. DEHB tanılı çocukların güncel ve yaşam boyu eş tanıları	41
Tablo 4.2. DEHB tanılı çocukların önde gelen görünümlere göre psikometrik ölçek puanları.....	43
Tablo 4.3. DEHB tanılı ve kontrol grubundaki çocukların periferik inflamatuvar belirteçleri.....	45
Tablo 4.4. DEHB tanılı çocukların alt görünümlere göre periferik inflamatuvar belirteçleri.....	46
Tablo 4.5. DEHB tanılı çocukların değerlendirmeleri sırasında eş tanı varlığına göre periferik inflamatuvar belirteçleri	47
Tablo 4.6. DEHB tanılı çocukların T-DSM-IV alt ölçek puanları ve periferik inflamatuvar belirteçleri arasındaki ilişkiler	49
Tablo 4.7. DEHB tanılı çocukların ÇADÖ-Y alt ölçek puanları ve periferik inflamatuvar belirteçleri arasındaki ilişkiler	50
Tablo 4.8. DEHB tanılı çocukların Conners alt ölçek puanları ve periferik inflamatuvar belirteçleri arasındaki ilişkiler	51
Tablo 4.9. DEHB tanılı çocukların GGA alt ölçek puanları ve periferik inflamatuvar belirteçleri arasındaki ilişkiler	52
Tablo 5.1. DEHB ve periferik inflamatuvar belirteçlerin ilişkisini inceleyen başlıca çalışmalar	69

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. DEHB ve komorbid psikiyatrik bozukluklar ilişkisi	14
Şekil 2.2. İnflamatuvar tetikleyiciler, fizyolojik ve patolojik sonuçları	17
Şekil 3.1. Örneklem şeması	36



1. GİRİŞ

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB); çocukluk çağında ortaya çıkan, dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik ile karakterize, özellikle akademik ve sosyal alanlarda işlevselliği olumsuz etkileyen, kronik seyirli nöropsikiyatrik bir bozukluktur (1–6). DEHB, %5'in üzerinde görülme sıklığı ile çocuk ve ergen psikiyatrisinde en sık görülen bozukluklardan biri, en sık görülen nörogelişimsel bozukluk ve ilkokul çağındaki çocuklarda en sık görülen nörodavranışsal bozukluktur (2,7,8). Nihayetinde çocukluk, ergenlik ve yetişkinlik döneminde ilişkili olduğu morbidite ve işlev kaybı nedeniyle de önemli bir klinik ve halk sağlığı sorunudur (5).

DEHB'nin yüksek prevalansı ve yaygın tedavisi etrafında süregelen tartışmalar, etiyolojisi ve mekanizmaları konusunda hem bilimsel hem de toplumsal ilgiyi artırmaktadır (6). Etiyoloji, riske katkıda bulunan birçok genetik ve çevresel faktörden dolayı karmaşıktır (2,6). DEHB ile bağlantılı genetik faktörlerin anlaşılmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen, çevresel faktörler ve biyobelirteçler hakkındaki bulgular tutarsız olup DEHB ile olan ilişkinin boyutu hâlâ belirsizliğini korumaktadır (9,10).

Günümüzde inflamasyon, hem gelişmekte olan hem de yetişkin beyindeki merkezi sinir sistemi hasarına önemli katkıda bulunan bir faktör olarak giderek daha fazla kabul edilmektedir (11,12). Çalışmalar, sistemik inflamasyonun nörogelişim üzerindeki etkili olduğunu göstermekte ve birçok nörogelişimsel bozukluk, erken yaşamdaki inflamasyonla ilişkili bulunmaktadır (11). Yine bir nörogelişimsel bozukluk olan DEHB de klinik ve etiyolojik çalışmalarda, inflamatuvar hastalıklar ve proinflamatuvar durumlar ile sıkça ilişkilendirilmekte ve yüksek inflamasyon ve bağışıklıkla ilişkili bir hastalık olabileceği dile getirilmektedir (6,13,14).

DEHB patofizyolojisinde nöroinflamasyonun rolüne ilişkin - halen sınırlı olmakla birlikte - birçok kanıt bulunmaktadır. DEHB'nin inflamatuvar ve otoimmün bozukluklarla birlikte görülme ihtimalinin yüksek olması (2,6,9,14), artmış serum sitokinleri ile ilişkisini gösteren çalışmalar (9,13), ilişkili genlerdeki bağlantıyı gösteren genetik çalışmalardan elde edilen ön kanıtlar (6,14), yaşamın erken

dönemlerinde bir dizi çevresel risk faktörüne maruz kalmanın inflamatuvar mekanizmalar yoluyla DEHB riskini artırabileceğine dair ortaya çıkan kanıtlar (2,10) ve annenin bağışıklık aktivasyonunun hayvan modellerinden elde edilen kanıtlar (6) bunlardan bazılarıdır.

İnflamasyonun patofizyolojideki rolünün yanı sıra, periferik inflamatuvar araçların biyobelirteç olarak kullanılma potansiyeli de bilimsel ilgiyi artırmıştır (9,15). Bu doğrultuda son yıllarda birçok çalışma yapılmış, ancak sonuçlar çelişkili kalmıştır (9). Ayrıca, araştırılan belirteçlerin ölçüm zorlukları ve maliyetleri nedeniyle klinik uygulamalarda kullanımı mümkün olmamış ve sonuçta, günümüzde DEHB tanısında klinik olarak yararlanılan bir laboratuvar testi bulunmamaktadır (4,10,16).

Nötrofil lenfosit oranı (NLR), platelet lenfosit oranı (PLR), monosit lenfosit oranı (MLR), ortalama platelet hacmi (MPV), sistemik immün inflamasyon indeksi (SII), sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SIRI) ve sistemik inflamasyon toplam indeksi (AISI); tam kan sayımı testinden hesaplanabilen uygun maliyetli ve ulaşılabilir göstergelerdir ve çok sayıda çalışmada sistemik inflamasyonun göstergesi olarak kullanılmışlardır (17–19). Son dönemde ruh sağlığı alanında da bu parametrelere yönelik artan ilgi ile birlikte, şizofreni (20,21) ve duygu durum bozuklukları (17,22) başta olmak üzere birçok psikiyatrik bozuklukta araştırılmaya tabi tutulmuşlardır. Alan yazında DEHB’li çocuklarda yapılan az sayıda çalışma bulunmakla birlikte, çelişkili sonuçlar bildirilmiş ve parametrelerin tamamı aynı anda incelenmemiştir. Beyindeki inflamatuvar tepkilerin nörodejenerasyon ve çeşitli nörolojik ve psikiyatrik bozukluklardaki davranışlarda kritik rol oynadığı uzun süredir bilinmesine rağmen, bu tepkilerin DEHB’nin gelişimi, tedavisi ve önlenmesindeki rolleri büyük ölçüde göz ardı edilmiştir (15). Bu durum, DEHB ve inflamasyon arasındaki ilişkinin daha ayrıntılı bir şekilde incelenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada; DEHB tanılı çocuklar ile sağlıklı popülasyondaki çocukların, periferik inflamatuvar belirteçler olan nötrofil lenfosit oranı (NLR), platelet lenfosit oranı (PLR), monosit lenfosit oranı (MLR), ortalama platelet hacmi (MPV), sistemik immün inflamasyon indeksi (SII), sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SIRI) ve

sistemik inflamasyon toplam indeksi (AISI) değerleri açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca, DEHB tanılı çocukların önde gelen klinik görünümleri ve semptom şiddetlerine göre bu değerlerin karşılaştırılması da çalışmanın diğer bir amaıdır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), kalıcı ve gelişimsel olarak uygun olmayan düzeyde aşırı aktivite, dikkatsizlik ve dürtüsellik temel alınarak tanı konulan kalıtsal ve kronik özellik gösteren yaygın bir nörodavranışsal bozukluktur (2,4,23). DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, 5. Baskı) sınıflama sisteminde, “Nörogelişimsel Bozukluklar” başlığı altında yaşam boyu süren bir bozukluk vurgusu ile yer alan (24) DEHB; çocukluk, ergenlik ve yetişkinlik döneminde ilişkili olduğu morbidite ve işlev kaybı nedeniyle önemli bir klinik ve halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir (4,5).

DEHB; dikkatsizlik ve hareketlilik/dürtüsellik alanlarındaki örüntüler ve 12 yaş altında semptom başlangıcı ile tanılanır. Yine bu alanlarda karşılanan tanı ölçütlerine göre; dikkatsizliğin baskın olduğu, aşırı hareketliliğin/dürtüsellüğün baskın olduğu ve bileşik görünüm olmak üzere 3 alt görünümde klinik olarak adlandırılır (24).

2.1.1. Epidemiyoloji

DEHB; yüksek prevalansı, diğer nöropsikiyatrik durumlarla komorbiditesi, yaşam kalitesine etkisi, sağlık sistemi ve ekonomik yükü nedeniyle (4,5,25,26), çocuk ve ergen psikiyatrisi alanının en çok araştırılan bozukluklarından biridir. Bu duruma paralel olarak epidemiyolojik çalışmalar da geçmişten günümüze artarak devam etmektedir (27,28).

DEHB dünya çapında karşılaşılan bir olgu gibi görünse de yaygınlık oranları örnekleme ve yöntemle ilgili olarak oldukça değişkenlik göstermektedir (7,28,29). Öyle ki, yapılan çalışmalarda %0,2 ila %27 arasında değişen yaygınlık oranları bildirilmiştir (28). DSM-5 tanı kriterlerini baz alan çalışmalarda DSM-IV’e göre (27), DSM-IV tanı kriterlerini baz alan çalışmalarda da DSM-III-R’ye göre (30); çocuk ve ergenlerde DEHB görülme sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Bu durum, değişen tanı ölçütlerinin farklı bulunan yaygınlık oranlarına etkisini göstermiştir.

Dünya geneli ortalama DEHB yaygınlığını belirlemek amaçlı yapılan iki meta-analiz çalışmasında %5,29 (31) ve %7,2 (30) prevalans değerleri tespit edilmiştir. Bir başka meta-analiz çalışmasında bu oranlara benzer şekilde; 3 ila 12 yaş arası çocukların %7,6'sının ve 12 ila 18 yaş arası gençlerin %5,6'sının DEHB kriterlerini karşıladığı bulunmuştur (27). Son veriler, çalışma yöntemleri tutarlı olduğunda dünya çapında DEHB yaygınlığının istikrarlı olduğunu; bölge ve ırka dayalı nedenlere bağlı farklılık bulunmadığını göstermektedir (29,32–34).

DEHB, toplum çalışmalarında 2-3 kat oranla erkeklerde kadınlara göre daha yaygındır (2,25,27,28,33). Klinik çalışmalarda bu oran çok daha yüksek bulunmakta ve bu da kadınlarda DEHB'nin göreceli olarak daha az tanındığına işaret etmektedir. (28,33). Ayrıca, erkeklerin her üç alt görünüm için de kriterleri karşılama olasılığının kadınlara göre daha yüksek olduğunu gösterilmiştir (34).

Ülkemizde 2019 yılında Ercan ve arkadaşlarının yaptığı kesitsel çok merkezli çalışmada; 6-13 yaş arası çocuklarda, işlev kaybı ile giden DEHB prevalansı %12,4 bulunarak dünya geneline göre çok daha yüksek oranda saptanmıştır. Aynı çalışmada, küresel verilere uygun şekilde erkeklerde (%15,9), kızlara göre (%8,6) daha yüksek oranlar bildirilmiştir (35).

2.1.2. Etiyoloji

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, çocukları ve ergenleri etkileyen en yaygın ve en çok araştırılan gelişimsel durumlardan biri olmasına rağmen, bozukluğun altında yatan etiyoloji hâlâ tam olarak aydınlatılamamıştır (25,36,37). Tüm kompleks bozukluklarda olduğu gibi, DEHB'yi açıklamak için tek bir risk faktörü yeterli değildir. Hem kalıtsal hem de kalıtsal olmayan faktörler etiyolojiye önemli katkıda bulunur ve etkileri birbirine bağlıdır. (25,38,39).

2.1.2.1. Genetik Faktörler

DEHB'nin heterojen doğasının sonucu olarak çalışmalarda her ne kadar farklı etiyolojik faktörler üzerinde durulsa da, hastalığın oluşumunun en temel rolü genetiğin üstlendiği aşikardır (2,23,38). DEHB'nin kalıtlılabirliği %70'in üzerindedir (36,37,40,41) ve kalıtım şekli tek gen etkileşiminden çok multifaktöriyeldir (5,25).

DEHB'de genetik risk faktörlerini değerlendirmek için yapılan çalışmaların çoğu, bu bozukluğun güçlü ailesel doğasını desteklemiştir (41). DEHB hastalarının birinci derece akrabalarında DEHB görülme olasılığının normal bireylere göre 2 ila 8 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (37,41). Ayrıca, DEHB'li çocuklar üzerinde yapılan uluslararası ikiz araştırmalarında kalıtsallığın %70 ila %90 oranlarına varabildiği bildirilmiştir (37,40).

Bozukluğun kalıtsal yönü uzun yıllardır bilinmesine karşın, DEHB'nin fenotipik ifadesinin altında yatan genlerin araştırılması nispeten yavaş olmuştur (36,37). DEHB'nin genetik ve moleküler temeline ilişkin ilk araştırmalar sonucunda, DRD4, DRD5, DAT1, HTR1B, SLC6A4, SNAP25, SLC6A3, DBH gibi spesifik aday genler keşfedilmesine rağmen bunların temel etiyolojideki etkinliği doğrulanmamıştır (2,36,37).

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), genom çapında istatistiksel anlamlılık düzeyinde çeşitli genetik lokusları kapsamış olmasına rağmen (40) ortak genetik varyantlara ilişkin umut verici bulgulara henüz ulaşamamıştır (36,37). Nadir kopya sayısı varyantları üzerinde yapılan çalışmalar da DEHB'nin kalıtsallığının bir kısmına ışık tutmuştur (38,40).

Günümüzde, genlerdeki veya düzenleyici bölgelerdeki DNA değişikliklerinin DEHB riskini artırdığına şüphe yoktur ama hiçbir ortak DNA varyantının DEHB için gerekli ve yeterli neden olmadığı da aynı derecede açıktır (40). Bozuklukta yer alan genetik riskler, genellikle küçük etki boyutlarına sahip olma eğilimindedir veya nadirdir ve sıklıkla diğer birçok psikopatoloji türünün de riskini artırır. Bu nedenle, aile öyküsünün öngördüğünün ötesinde tahmin, genetik test veya teşhis amacıyla kullanılamamaktadırlar (38). Sonuçta; DEHB, ailesel ve kalıtsal yönü oldukça güçlü bir bozukluktur ancak bu kalıtım heterojendir ve etiyolojiyi tek başına açıklayamaz (36).

2.1.2.2. Çevresel Faktörler

DEHB etiyolojisinde ana başlığı kalıtsal faktörler oluşturuyor olsa da DEHB riskinin tümü genetik değildir. DEHB ile ilişkili varyansın %10 ila 40'ının çevresel faktörlerden kaynaklandığı tahmin edilmektedir (25,36).

DEHB patogenezinin zemin hazırlayan çevresel risk faktörleri genel olarak ve ayrı ayrı geniş çapta araştırılmıştır (37,41). Yapılan çalışmalar, çeşitli doğum öncesi ve perinatal faktörlere, çevresel toksinlere, beslenme faktörlerine ve psikososyal etkenlere maruz kalmanın hepsinin DEHB ile ilişkili olduğunu göstermektedir (25). Çevresel faktörler arasında, doğum öncesi risk faktörleri ve annenin doğum öncesinde maruz kaldığı etkiler, özellikle dikkat çekicidir (37).

Yapılan pek çok çalışma, düşük doğum ağırlığıyla ilişkilendirilen prematüre doğumun, DEHB için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (2,25). Özellikle aşırı prematürite, söz konusu olan diğer tüm prenatal risk faktörleri dikkate alındığında DEHB ile en güçlü ilişkiye sahiptir (36). Güncel bir araştırmada, DEHB riski 28. Hafta ve öncesinde doğan bebeklerde %12,7 iken 37 haftadan sonra doğanlarda %3,2 bulunmuş; ayrıca prematüre olmayan çocuklarda da DEHB gelişme riskinin doğum ağırlığı azaldıkça artma eğiliminde olduğu gösterilmiştir (42).

DEHB ile ilişkili olduğu bildirilen diğer pre ve perinatal faktörler arasında maternal ve fetal stres, anne sağlığının kötü olması, ileri anne yaşı, maternal obezite ve hipertansiyon, eklampsi, fetal hipoksi, zor veya uzun doğum, sigara ve alkol kullanımı, toksin (örn. kurşun, asetaminofen) maruziyeti, inflamatuvar ve enfeksiyöz süreçler, ilaçlar (örn. parasetamol) ve yasa dışı maddeler yer almaktadır (2,9,25,38,41,43,44).

Hamilelik sırasında annenin sigara ve alkol kullanımı, kapsamlı olarak incelenen maruziyetlerdendir (44). Bebekler üzerinde yapılan prospektif çalışmalar, annenin alkol kullanımına fetal maruz kalmanın, DEHB belirtileri olarak ortaya çıkabilecek davranışsal, bilişsel ve öğrenme sorunlarına yol açtığını göstermektedir. Yine annenin sigara içmesi yoluyla fetüsün nikotine maruz kalması, gelişim sürecindeki kritik noktalarda beyne zarar verebilir. Anneleri hamilelik sırasında sigara içen çocuklarda yapılan çalışmaların meta-analizleri ve hayvan çalışmaları gebelikte sigara maruziyeti ve DEHB birlikteliğini doğrulamaktadır (2,25).

Beyin gelişiminin hızı şekilde devam ettiği erken çocukluk döneminde maruz kalınan etmenlerin de patofizyolojide rol oynayabileceği düşünülmektedir. Özellikle erken çocukluk döneminde toksinlere (kurşun, organofosfatlı pestisitler ve poliklorlu bifeniller) maruz kalma, alerjik ve inflamatuvar durumlar (egzama, astım) ve nörolojik

enfeksiyonların (ensefalit, menenjit) ilişkiselliği çalışmalarda gösterilmiştir (9,25,38,44).

Araştırılan diğer faktörlerden beslenme eksikliklerinin (örn. çinko, magnezyum ve çoklu doymamış yağ asitleri), bazı besinlerin fazla alımının (örn. şeker ve yapay gıda renklendiricileri) ve düşük veya yüksek IgG'li gıdaların rolü ile ilgili veriler ikna edici değildir (25).

Erken çocukluk döneminde ciddi yoksunluk, anne/baba eğitimsizliği, anne/babada mental bozukluk öyküsü, aile içi çatışmalar, ailenin gelir düzeyi gibi psikososyal koşulların da etkisi özellikle toplum temelli çalışmalarda gösterilmiştir (2,44,45)

Alanda yapılan çalışmalar gün geçtikçe artsa da varsayılan çevresel risk faktörlerinin çoğunun nedensel rolü; değişkenlerin popülasyonda homojen dağılmaması ve karıştırıcı faktörlerin çokluğu ve örneklem seçiminin etkileri nedeniyle henüz tam olarak kanıtlanamamıştır (44,46). Üstelik bazı değişkenler için nedensellik ters yönde olabilir; çünkü DEHB'nin kendisi belirli çevresel faktörlere daha fazla maruz kalınmasına yol açabilir (44). DEHB ile hamilelik sırasında sigara içmek arasındaki güçlü ilişkiler bile, gerçek maruziyetten ziyade genetik ve ailesel düzeydeki faktörlerle daha iyi açıklanıyor gibi görünmektedir. Anne yaşı ile DEHB arasındaki ilişkileri ve hem doğum sırasında hem de doğumdan kısa bir süre sonra annenin çeşitli fiziksel ve ruhsal sağlık sorunlarını vurgulayan çalışmalar için de benzer eleştiriler yapılabilir. Ayrıca, DEHB'yi çeşitli çevresel toksinlere maruz kalma ile ilişkilendiren sınırlı kanıtların yorumlanması zordur ve iyi tasarlanmış daha fazla çalışmaya açıkça ihtiyaç vardır (36). Gelecekte, bu ilişkilerdeki nedenselliklerin daha açık ortaya konulması, risk faktörlerine müdahale edilerek sonucun değiştirebileceği anlamına gelecektir (25).

Son olarak; çevresel faktörler, genetik faktörlerden de bağımsız değildir; aslında bu iki grubun birbiri ile etkileşiminin DEHB patogenezi meydana getirdiği vurgulanmaktadır (36,37). Bazı çevresel faktörler, genetik yatkınlıklar üzerinden etkisini oluşturmakta; ters yönde de çevresel faktörlerin kalıtım üzerine etkileri olabilmektedir. Çok çeşitli olabilecek epigenetik değişikliklerin yanı sıra, de novo

mutasyonların oluşmasında da çevresel risk faktörlerinin olası rolleri öne sürülmekte ancak bu alanda da yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (25).

2.1.3. Tanı ve Klinik Özellikler

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), benzer gelişim düzeyindeki bireylerde tipik olarak gözlemlenenden daha sık ve şiddetli olan kalıcı bir dikkatsizlik ve/veya hiperaktivite ve dürtüsellik ile karakterizedir (46,47). Dikkatsizlik belirtileri; zayıf organizasyon becerileri, dikkatsizce yapılan hatalar, unutkanlık, dinleme güçlüğü ve dikkat dağınıklığı olarak ortaya çıkabilir. Hiperaktif/dürtüsel semptomlar; huzursuzluk, kıpırdanma, aşırı konuşma, sözünü kesme ve küçük çocuklarda yerine oturmada zorluk ve duruma uygun olmayan şekilde etrafta koşma şeklinde ortaya çıkabilir (47,48). Bozukluğun varlığı semptomların varlığından ayırt edilmelidir. Semptomların iki veya daha fazla ortamda (örn. ev ve okul veya ev ve iş) gözlenmesi ve işlevsellikte bozulma, tanı için esastır (48,49).

DEHB tanısı için spesifik bir test veya ölçüm aracı mevcut değildir (23,46). Belirli davranışsal belirtilerin gözlemlenmesi esasına dayalı şekilde klinik değerlendirme, nesnel ölçeklerle birlikte DEHB tanısı koymanın birincil aracıdır (23). DEHB tanısı, kapsamlı bir değerlendirme ve uygun tanı kriterlerinin kullanılmasını gerektirir (50). Klinik değerlendirme; çocuk ve aile ile yapılan psikiyatrik görüşme, çocuğun gelişimsel ve tıbbi öyküsünün alınması, okul öğretmeninden bilgi alınması, ek tanıların değerlendirilmesi ve gereken durumlarda ileri inceleme ve testlerin yapılmasını içerir (46,50,51). Tanı için hastanın fonksiyonel bozukluğunun akranları ile karşılaştırılması da gereklidir (46,52).

Diğer psikiyatrik hastalıklar - özellikle öğrenme bozuklukları, duygudurum bozuklukları, anksiyete, diğer yıkıcı davranış bozuklukları veya madde bağımlılığı - DEHB'yi taklit edebilir ve ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir. Ek olarak; sosyal öyküdeki diğer faktörlerin (örneğin aile çatışması, zorbalık, uyku yoksunluğu) dışlanması, DEHB tanısının güvenilirliğini artırır (52).

DEHB'nin temel semptomlarının yanı sıra semptomların süresi ve işlevsel bozulma derecesinin belirlenmesine yardımcı olmak için özel anketler ve

derecelendirme ölçekleri geliştirilmiştir (50). Bu araçlar, klinik değerlendirmeyle birlikte kullanıldığında değerlendirme sürecini kolaylaştırabilir ve tanıya kadar geçen süreyi kısaltabilirler; ancak hiçbir zaman DEHB tanısı için tek başına kullanılamazlar (46).

Tanımlama sürecinde, Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından belirlenen DSM-5 (24) veya Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından geliştirilen ICD-11 (53) kriterleri takip edilir. DSM-5, çocuklarda DEHB'yi dikkatsizlik ve hareketlilik-dürtüsellik alanlarında veya her ikisinde de altı veya daha fazla semptomun varlığı olarak tanımlamaktadır. Bu semptomların en az iki ortamda görülmesi, kronik seyir göstermesi, 12 yaşından önce başlaması ve işlevselliği bozacak düzeyde olması gerekmektedir [Tablo 2.1].

Tablo 2.1. DSM-5 tanı ölçütleri

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

1. **Dikkatsizlik:** Gelişimsel düzeye göre uygun olmayan ve toplumsal ve okulla ve/veya 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, ayrıntılara özen göstermez ya da okul çalışmalarında (derslerde) iste ya da etkinlikler sırasında dikkatsizce yanlışlar yapar (örn. ayrıntıları gözden geçirir ya da atlar, yaptığı iş yanlıştır).

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

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

d. Çoğu kez, verilen yönergeleri izlemez ve okulda verilen görevleri, sıradan günlük işleri ya da işyeri sorumluluklarını tamamlayamaz (örn. işe başlar ancak hızlı bir biçimde odağını yitirir ve dikkati dağılır).

Tablo 2.1. DSM-5 tanı ölçütleri (devamı)

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

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

g. Çoğu kez, işi ya da etkinlikleri için gerekli nesneleri kaybeder (örn. okul gereçleri, kalemler, kitaplar, gündelik araçlar, cüzdanlar, anahtarlar, yazılar, gözlükler, cep telefonları).

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

i. Çoğu kez, günlük etkinliklerde unutkanır (örn. sıradan günlük işleri yaparken, getir götür işlerini yaparken; yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, telefonla aramalara geri dönmeye, faturaları ödemedi, randevularına uymakta).

2. Aşırı hareketlilik ve dürtüsellik: Gelişimsel düzeye göre uygun olmayan ve toplumsal 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 ellerini ya da ayaklarını vurur ya da oturduğu yerde kıvrılır.

b. Çoğu kez, oturmasının beklendiği durumlarda oturduğu yerden kalkar (örn. sınıfta, ofiste ya da işyerinde ya da yerinde durması gereken diğer durumlarda yerinden 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 etkinliklerini sessiz bir biçimde katılamaz ya da sessiz bir biçimde oyun oynayamaz.

Tablo 2.1. DSM-5 tanı ölçütleri (devamı)

e. Çoğu kez, ‘her an hareket halinde’dir, ‘motor takılmış’ gibi davranır (örn. restoranlar, toplantılar gibi yerlerde uzun bir süre sessiz-sakin duramaz ya da böyle durmaktan rahatsız olur; başkalarının, yerinde duramayan ya da izlemekte güçlük çekilen kişiler olarak görülürler). f. Çoğu kez aşırı konuşur. g. Çoğu kez, sorulan soru tamamlanmadan yanıtını yapıştırır (örn. insanların cümlelerini tamamlar; konuşma sırasında sırasını bekleyemez). h. Çoğu kez sırasını bekleyemez (örn. kuyrukta beklerken). i. Çoğu kez başkalarının sözünü keser ya da araya girer (örn. konuşmaların, oyunların ya da etkinliklerin arasına girer; sormadan ya da izin almadan başka insanların eşyalarını kullanmaya başlayabilir; yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, başkalarının yaptığının arasına girer ya da başkalarının yaptığını birden kendi yapmaya başlar).
B. On iki yaşından önce birkaç dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellik belirtisi olmuştur.
C. Birkaç dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellik belirtisi iki ya da daha çok ortamda vardır (örn. ev, okul ya da işyeri; arkadaşları ya da akrabalarıyla; diğer etkinlikler sırasında).
D. Bu belirtilerin, toplumsal, okulla ya da işle ilgili işlevselliği bozduğuna ya da işlevselliğin niteliğini düşürdüğüne ilişkin açık kanıtlar vardır.
E. Bu belirtiler, yalnızca, şizofreni ya da psikozla giden başka bir bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmaktadır ve başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz (örn. duygudurum bozukluğu, kaygı bozukluğu, çözülme bozukluğu, kişilik bozukluğu, madde eksikliği ya da yoksunluğu).

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (54)

ICD, 11. versiyonda, tanı formülasyonunu DSM-5 ile uyumlu hale getirecek şekilde güncellemiş, DEHB'yi yıkıcı alandan nörogelişimsel bozukluk alanına taşımış, hiperkinetik bozukluk etiketini DEHB ile değiştirmiş ve semptomların dikkatsiz ve hiperaktif-dürtüsel sunumlarını da dahil etmiştir (32). DSM-5 ve ICD-10'dan farklı olarak ICD-11; kesin bir başlangıç yaşı, süresi veya semptom sayısı vermeden, bozukluğun temel özelliklerini tanımlar (53,55).

DSM-IV, DEHB'yi baskın semptomatolojiye (dikkatsizlik, hiperaktif-dürtüsel veya bunların birleşimi) dayanarak üç alt tipe ayırırken; DSM-5, semptom kümelerinin hastalar büyüdükçe değişebileceğini vurgulamak amacıyla “alt tip” terimini “görünüm” ile değiştirmiştir (32) [Tablo 2.2].

Tablo 2.2. DSM-5’e göre görünüm

Bileşik görünüm: Son altı ay içinde, hem A1 (dikkatsizlik), hem de A2 (aşırı hareketlilik/dürtüsellik) tanı ölçütleri karşılanmıştır. Dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm: Son altı ay içinde A1 (dikkatsizlik) tanı ölçütleri karşılanmış, ancak A2 (aşırı hareketlilik/dürtüsellik) tanı ölçütü karşılanmamıştır. Aşırı hareketliliğin/dürtüsellüğün baskın olduğu görünüm: Son altı ay içinde A2 (aşırı hareketlilik/dürtüsellik) tanı ölçütü karşılanmış, ancak A1 (dikkatsizlik) tanı ölçütü karşılanmamıştır.
--

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci Baskı (54)

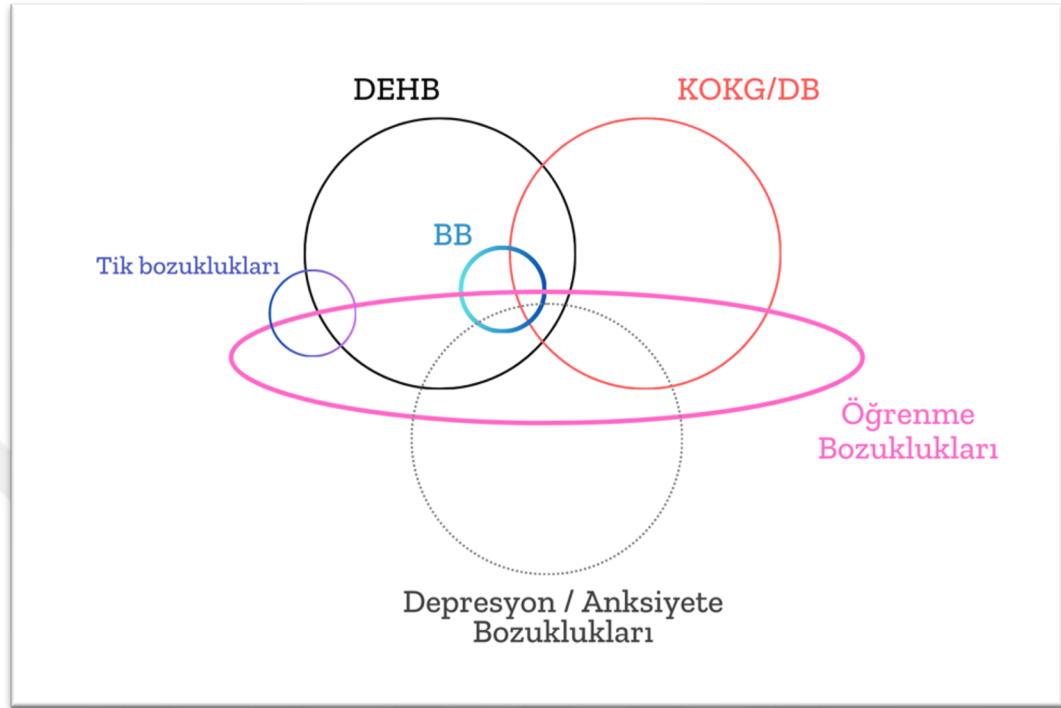
Dikkatsizlik belirtileri ile hiperaktivite/dürtüsellik belirtileri arasındaki görünüm ve denge, yaşla ve bireyler arasında farklılık gösterir; hiperaktivite/dürtüsellik belirtileri genç yaşlarda daha sık görülürken dikkatsizlik belirtileri yetişkinlikte daha baskın hale gelir (51).

2.1.4. Eşlik Eden Tanılar

Hem klinik uygulamalardan hem de epidemiyolojik çalışmalardan, DEHB'li çocukların değerlendirme ve tedavilerini zorlaştıran birçok ek psikiyatrik durumun olduğu açıktır (56,57). Öyle ki, DEHB'li olguların yarısından çoğunda en az bir psikiyatrik bozukluğun eşlik ettiği ortaya konulmuştur (46,57,58).

Araştırmalar, DEHB'li çocuk ve ergenlerin %54 ila %84'ünün karşıt olma-karşı gelme bozukluğu kriterlerini karşılayabildiğini göstermiştir ve bu hastaların önemli bir kısmında davranım bozukluğu gelişmektedir (5,49). DEHB'li hastaların %25 - %35'inde bir öğrenme veya dil sorunu eşlik etmektedir (56) ve yine üçte birinde anksiyete bozuklukları ortaya çıkmaktadır (49,58,59). Bipolar bozukluk, depresif bozukluk, tik bozuklukları, otizm spektrum bozuklukları, entelektüel yeti

yitimi (zihinsel yetersizlik) gibi diğer psikiyatrik eş tanılara da sık rastlanılmaktadır (49,57) [Şekil 2.1].



Şekil 2.1. DEHB ve komorbid psikiyatrik bozukluklar ilişkisi

Pliszka (2003)'ten uyarlanmıştır (57). KOKG: Karşıt olma karşı gelme bozukluğu, DB: Davranım bozukluğu, BB: Bipolar Bozukluk

Türkiye’de ise, Ercan ve arkadaşlarının yaptığı ülke geneli komorbidite çalışmasında, DEHB tanısına en sık eşlik eden psikiyatrik bozukluklar şöyle sıralanmıştır: Karşıt olma karşı gelme bozukluğu (%15,1), noktürnal enürezis (%11,3), basit fobi (%7,8), ayrılık kaygısı (%6,1), tik bozuklukları (%5,2), sosyal kaygı (%3,2) ve majör depresif bozukluk (%3,2) (60).

2.1.5. Prognoz ve Yaşam Kalitesi

DEHB, çocukluk döneminde başlayan ancak çoğunlukla semptomları ve etkileri yetişkinlik çağına kadar süregiden; yaşamın her döneminde ilişkili olduğu mortalite, morbidite ve temel yaşam aktivitelerinde bozulma nedeniyle önemli bir psikiyatrik bozukluktur (5,50,61). Boylamsal çalışmalar, bu bozukluğun bireylerin yaşamında çoklu zihinsel, sosyal ve sağlık açısından zorluklara neden olduğunu göstermektedir (25).

DEHB'li çocuklar ve ergenler, önemli gelişim yıllarını zorlu bir deneyimle geçirirler. Dürtüsel davranışlar ve bilgiyi işleme hızının yavaş olması nedeniyle, standart testlerde düşük performans gösterirler, daha düşük notlar alırlar ve okulu bırakma olasılıkları daha yüksektir (4,50). Standart testlerdeki düşük performansın yanı sıra daha yüksek uzaklaştırma, okul terki ve sınıf tekrarı oranları, DEHB'li çocuklarda akranlarına kıyasla genellikle daha belirgindir (50,62).

DEHB, sosyal hayatı da önemli şekilde etkilemektedir. Tedavi edilmemiş DEHB'li bireylerde, sağlıklı kontrollere göre; benlik saygısı ve sosyal işlevsellikte azalma birçok çalışmada gösterilmiştir (26). DEHB ayrıca; istihdama daha düşük katılım, azalmış eğitim süresi, ilişki kalitesinde bozulma, daha yüksek idari ve adli cezalandırma oranları ile ilişkilendirilmiştir (62).

DEHB'li çocuk ve ergenlerin hem fiziksel hem de cinsel açıdan daha riskli davranışlarda bulunma olasılıkları daha yüksektir ve DEHB tedavisi dışında sağlık hizmetlerinden yararlanma oranları da bu duruma paralel olarak artmıştır (50). Bu nedenlerle, giderek artan sayıda çalışma DEHB'yi erken ölüm riskinde artışla ilişkilendirmektedir (25). Sonuç olarak, DEHB'li bireylerde yaşam beklentisinde ortalama 11,1 yıllık bir azalma hesaplanmaktadır (62). Sonuç olarak DEHB, yaşam boyu işlevsellikte önemli bozulmalar ve uzun vadeli kötü sonuçlarla ilişkilidir (63).

2.2. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve İnflamasyon

İnflamasyon, hem gelişmekte olan hem de yetişkin beyindeki merkezi sinir sistemi hasarına önemli katkıda bulunan bir faktör olarak giderek daha fazla kabul edilmektedir (11,12). Çalışmalar, sistemik inflamasyonun nörogelişim üzerinde etkili olduğunu ve otizm spektrum bozuklukları, zihinsel yetersizlik, serebral palsi, epilepsi ve şizofreni başta olmak üzere birçok nörogelişimsel bozukluğun erken yaşamdaki inflamasyonla ilişkili olduğunu göstermektedir (11). Yine bir nörogelişimsel bozukluk olan DEHB de klinik ve etiyolojik çalışmalarda, inflamatuvar hastalıklar ve proinflamatuvar durumlar ile sıkça ilişkilendirilmektedir. Gideren artan sayıda çalışmada, DEHB'nin yüksek inflamasyon ve bağışıklıkla ilişkili bir hastalık olabileceği dile getirilmektedir (6,13,14).

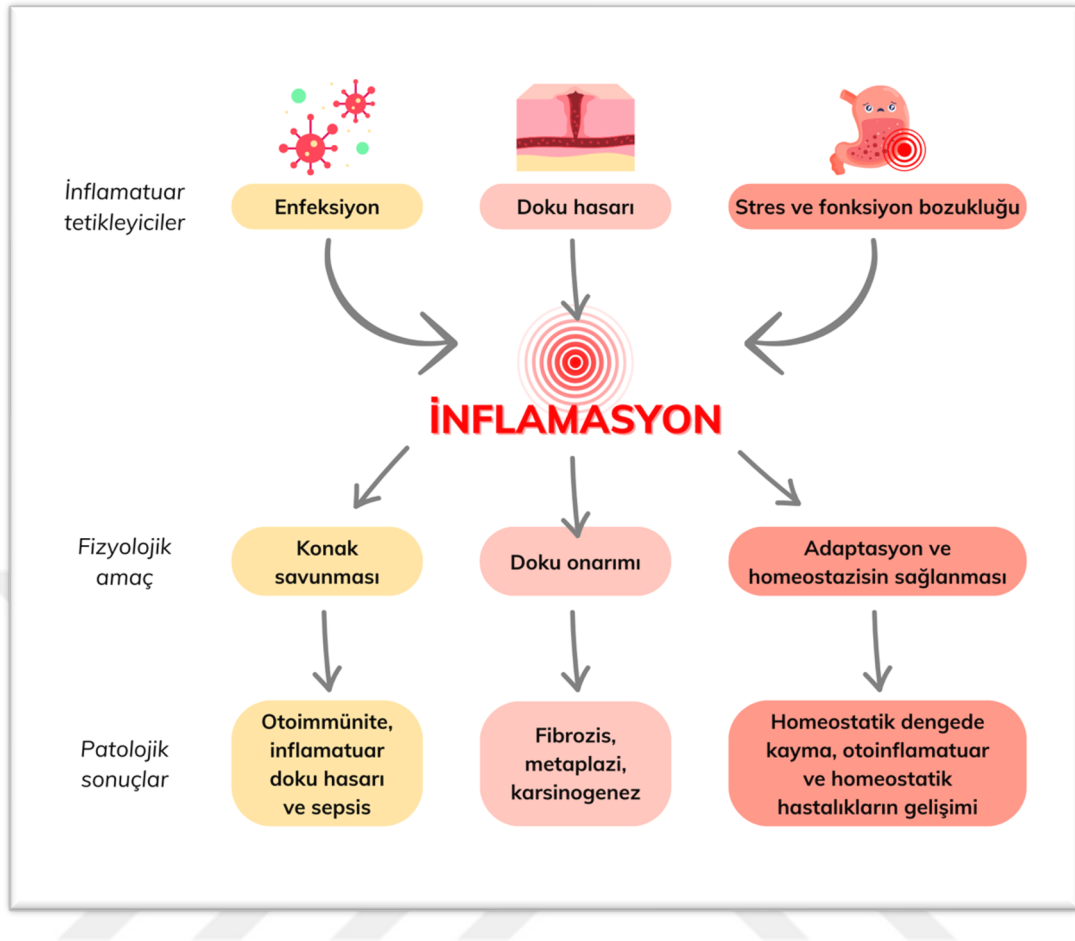
2.2.1. İnflamasyonun Fizyopatolojisi

İnflamasyon, enfeksiyon ve doku hasarı gibi zararlı uyaranlar ve koşullar tarafından tetiklenen adaptif bir yanıt olarak vücudun ilk savunma hatlarından biridir (64,65). İnflamasyon, hayvan biyolojisinin ayrılmaz bir parçasıdır. Homeostazisin korunmasını, doku ve organların fonksiyonel ve yapısal bütünlüğünün güçlenmesini sağlayarak olumsuz çevresel faktörlere karşı kritik koruma sağlar (66).

İnflamasyon, çok çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerin temelini oluşturur (64). İnflamasyon, esasında bir yaralanma sonrasında doku onarımı için mevcut olan temel mekanizmadır ve hasarlı dokuyu uzaklaştırmaya ve yeni doku oluşturmaya hizmet eden hücrel ve mikrovasküler reaksiyon kaskadından oluşur (67,68). Bu klasik inflamatuvar kaskad; mikrodamarlarda artan geçirgenliği, dolaşımdaki hücrelerin hasar bölgesinin yakınındaki damarlara invazyonunu, çeşitli hücre tiplerinin göçünü, hücre apoptozunu ve yeni doku ve kan damarlarının büyümesini içerir (67).

Klasik inflamasyon tetikleyicileri, enfeksiyon ve doku hasarıdır (67). Doku stresi veya homeostatik dengenin kayması sonucu oluşan fonksiyonel bozulma da para-inflamasyon olarak da adlandırılabilen, benzer bir adaptif tepkiye neden olur. Bu yanıt, esas olarak dokuda yerleşik makrofajlara dayanır ve bazal homeostatik durum ile klasik inflamatuvar yanıt arasında orta düzeydedir. Para-inflamasyonun muhtemelen modern hastalıklarla ilişkili kronik inflamatuvar durumlardan sorumlu olduğu düşünülmektedir (64). Tetikleyici ister enfeksiyon veya doku hasarı ister stres ve fonksiyon bozukluğu olsun; bazı fizyolojik ve patolojik sonuçların oluşumuna zemin hazırlar [Şekil 2.2].

İnflamasyonun genellikle ayrı akut ve kronik aşamalardan oluştuğu tanımlanır, ancak bu süreçler arasında örtüşmeler vardır (68). Akut inflamasyon; sıcaklık, ağrı ve şişlik ile karakterize spesifik olmayan bir yanıttır (65). Bu fazda; lökositler (özellikle granülositler), sitokinler ve akut faz proteinlerinin aracılık ettiği organize bir çabayla, kemotaktik bir eğim boyunca yaralanma bölgesine doğru göç eder ve inflamatuvar uyarıyı veya yaralanma nedeniyle hasar gören hücreleri ortadan kaldırarak iyileşmeyi başlatır (65,68).



Şekil 2.2. İnflammatuar tetikleyiciler, fizyolojik ve patolojik sonuçları

Medzhitov (2008) referans alınarak hazırlanmıştır (64).

İnflammatuar süreç, bağışıklık sisteminin merkezi bir rol oynadığı birden fazla fizyolojik sistemi içerir (68). Sitokinlerin, inflamasyonu denetleyen ve düzenleyen anahtar moleküller olarak bağışıklık sisteminde önemli rolleri vardır (65,69). Sitokin terimi, inflammatuar hücrelerin hareketini etkileme yeteneklerinden kaynaklanmaktadır, ancak bağışıklık hücrelerinin olgunlaşmasının, büyümesinin ve yanıt verebilirliğinin dinamik düzenlenmesi başta olmak üzere başka işlevlere de sahiptirler (65,69). Çok çeşitli hücreler (lenfositler, makrofajlar, doğal öldürücü hücreler, mast hücreleri ve stromal hücreler) tarafından üretilen çok sayıda sitokin türü, immün homeostazda farklı rollere sahiptir (69,70). İnflamasyonun başlangıç aşamasında toplanan lökositler tarafından salınan proinflammatuar sitokinler (IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN- γ ve TNF- α), reaksiyonun aşamasına ve uyarıya göre devreye girerek sürece katkı sağlar (70–72). Antiinflammatuar sitokinler ise (IL-1 reseptör

antagonisti, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 ve TGF- β), inflamatuvar sitokinlerin fazlalığını inhibe edebilir ve etkinliklerini sınırlandırabilir (70,71). Otoimmünite, metabolik ve endokrinolojik bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar ve kanserin patofizyolojisine önemli katkıları gösterilen sitokinler; sağlığın önemli bir belirleyicisi olarak birçok hastalık için biyobelirteç görevi de görürler (69,70)

İnflamatuvar yanıt aynı zamanda; aktive edildiğinde hücreleri, bakteri ve parazitleri öldüren karmaşık bir moleküler yapı oluşturmak üzere birleşen bir grup proteinden oluşan kompleman sistemini de içerir (65). Kompleman sistemi; klasik yol, alternatif yol ve lektin yolu aracılığıyla aktive edilen tanıma moleküllerine dayanmaktadır. İmmün hücreler tarafından eksprese edilen kompleman reseptörleri ile ligandları arasındaki etkileşim; metabolik aktivasyon, antikor üretimi, antijen alımı, patojenlerin fagositozu ve immün komplekslerin temizlenmesi gibi çeşitli işlevlere aracılık eder (73). Kompleman sistemi fonksiyon bozukluğu, hem konak savunmasında hem de otoimmüniteye yol açan inflamatuvar yanıtta bir dengesizlik yaratabilir (74).

Yaralanmanın derecesine bağlı olarak akut faz, herhangi bir hasarı gidermek için yeterli olabilir ancak uzun süreli uyarıya maruz kalma veya kendi moleküllerine karşı uygun olmayan bir reaksiyon sonucu olarak kalıcı inflamasyon, doku hasarı ve fibrozisin meydana gelebileceği kronik inflamasyon fazına yol açabilir (68). Kronik inflamasyon; genellikle daha düşük dereceli bir yanıttır, akut inflamasyonun gözle görülür belirtilerinden yoksundur ve lokalize olmak yerine sistemik olabilir (65). Kronik inflamasyon; kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar, endokrinolojik ve otoimmün hastalıklar, çevresel hastalıklar (duman, asbest maruziyeti vb.), diyabet, romatoid artrit, gut, astım, Alzheimer hastalığı ve bazı kanserler dahil olmak üzere birçok kronik hastalığın patofizyolojisinde ve yaşlanmada rol oynar (43,65,67,68).

2.2.2. Nörogelişim ve İnflamasyon

Nörogelişim, yaşamın erken evrelerinde gerçekleşir ve olgunlaşma, sinaps oluşumu ve sinaps budaması da dahil olmak üzere sinirsel bağlantıların sağlamlaştırılmasını içerir (75). Fetal dönem, bebeklik ve erken çocukluk (ilk 24 ay), nörolojik gelişim açısından hem mükemmel fırsatlara hem de hassasiyete sahip bir

yaşam dönemini temsil eder (76,77). İnflamatuvar araçlar, bu gelişim sırasında beyni etkiler (11).

Hamilelikte enfeksiyonlar veya diğer tetikleyici durumların neden olduğu yüksek inflamasyona maruz kalma, çocuklarda nörogelişimsel ve psikiyatrik bozuklukların başlamasıyla ilişkilendirilmiştir (77). Hem akut hem de sistemik kronik inflamasyon tarafından tetiklenen anne immün aktivasyonunun (maternal immune activation, MIA), nörogelişimsel bozuklukların patogeneğinde rol oynayan mekanizmalardan biri olduğu varsayılmaktadır (43). Kemirgen modelleri, bu annesel immün aktivasyonun nörogelişimi nasıl bozduğuna dair benzersiz bilgiler sağlamıştır (77); ancak insan kanıtları düzeyinde durum henüz netlik kazanmamıştır (43). Yüksek inflamasyon düzeyleri, erken çocuklukta da nörogelişimi etkilemektedir. Mevcut veriler; immün aktivasyona bağlı olarak kanda dolaşan sitokin düzeyinin artmasının, yenidoğan döneminde çocuklarda nörogelişimsel bozukluklara neden olabileceğini göstermektedir (75). Ayrıca son çalışmalar, yaşamın erken dönemlerindeki stresin, nöropsikiyatrik bozuklukların gelişmesinden önceki inflamatuvar süreçlerle ilişkili olduğunu belirtmektedir (78).

Epidemiyolojik veriler de artan enfeksiyon oranları ile nörogelişimsel bozukluklar arasında güçlü bir ilişkiye işaret ederek bu etkileşimi doğrulamaktadır (77). Örneğin, influenza ve kızamık pandemilerinin nörogelişimsel bozuklukların görülme sıklığı arttırdığı öne sürülmüştür (79,80). Tutarlı bir şekilde, anneye yönelik çalışmalar, ikinci trimesterde influenza virüsü enfeksiyonu ile 2 ila 8 kat artan şizofreni riski arasında güçlü ilişkiler olduğunu göstermiştir (77).

2.2.3. İnflamasyon ve Nöropsikiyatrik Bozukluklar

Bir savunma sistemi olarak inflamasyon, hayatta kalmak için gereklidir ancak aynı zamanda patolojiyle ve bilinen hemen hemen tüm hastalıklarla da ayrılmaz bir şekilde ilişkilidir (66). Beyin ve vücudun inflamasyon açısından tek bir varlık olduğu giderek daha fazla öne sürülmektedir (78). Son yıllarda yapılan araştırmalar, bağışıklık sistemi ile merkezi sinir sistemi (MSS) arasında önemli etkileşimler meydana geldiğini ve bu etkileşimlerin belirli davranış değişikliklerine yol açtığını ortaya koymuştur (81). Sonuçta, bu karmaşık etkileşimlerin, nöropsikiyatrik bozukluklar için önemli etiyolojik ve terapötik etkileri olabilir (82).

Beynin, kan-beyin bariyerinin arkasında korunan immünolojik olarak ayrıcalıklı bir bölge olduğu yönündeki geleneksel görüşün aksine; son 20 yılda yapılan çalışmalar, bağışıklık sistemi, sistemik inflamasyon ve beyin arasındaki, duygu durum, biliş ve davranışta değişikliklere yol açabilen karmaşık etkileşimlere dikkat çekmiştir (82). Nöropsikiyatrik bozuklukları olan hastaların - dolaşımdaki artan inflamatuvar indükleyiciler, aktive edilmiş reseptörler ve tüm dokuları hedef alan inflamatuvar araçlar dahil olmak üzere - inflamasyonun tüm temel özelliklerini sergilediği gösterilmiştir (78). Sonuçta, inflamasyonun bu bozuklukların patofizyolojisine ve klinik ilerlemesine katkıda bulunabildiği bilinmektedir (75,78).

Nöroinflamasyon, beynin doğal bağışıklık sisteminin bir inflamatuvar uyarıya yanıt olarak aktivasyonu olarak tanımlanır ve beyin içindeki bir dizi hücrel ve moleküler değişikliklerle karakterize edilir (83). Glial aktivasyon, artan oksidatif stres ve değişen nörotransmitter metabolizmasını içeren nöroinflamasyon (83,84); nörodejeneratif hastalıkların ve nöropsikiyatrik bozuklukların (otizm spektrum bozukluğu, DEHB, epilepsi vb.) oluşumunda, tanısında ve tedavisinde hızlandırıcı bir mekanizma ve olası bir belirteç olarak kabul edilir (75,85–87).

Beyin, beynin dışında bulunan inflamatuvar hücrelerin nispeten azını içerir (65). MSS'nin yerleşik bağışıklık hücreleri olan mikroglia, nöroinflamasyonun birincil araçları olarak görev yapar (75,88). Mikroglia, periferik inflamatuvar hücrelerle ilişkili olarak bu hücrelerin vücudun geri kalanında oynadığı bazı koruyucu işlevlere hizmet eder (65). Sağlıklı MSS dokusundaki mikroglia, dinlenme durumunda dallanmış bir şekle sahiptir; nörogeneze ve sinaptik homeostazise katkıda bulunan nöroprotektif fonksiyonları yerine getirir (75). Mikroglia aktive edildiğinde; sinapsların budanması ve bakımı, nörotransmitterlerin transferi ve hücre parçalarının ve hasarlı hücrelerin fagositozu görevlerini yerine getirebilmek için ameboid hale gelir (65,75). Aktive edilmiş mikroglia, inflamatuvar sitokinleri ve inflamatuvar yanıtı tetikleyen fagositoz hücrelerini veya proteinlerini üretir (65,75). Glial hücrelerin aşırı aktivasyonu; beyindeki sistemik inflamasyonu tetikler, bu da sinaptik eliminasyona ve işlevsiz sinaptik plastisiteye sonuçta da beyin fonksiyonlarının bozulmasına neden olur (65,75). Otizm spektrum bozukluğu (OSB) tanılı hastaların beyin dokusunda mikroglialının aktif formu gözlemlenmiştir (75).

Nöroinflamasyonda etkili bir diğer hücre olan mast hücreleri; perivasküler bölgede nöronlara ve mikrogliaya yakın olarak, öncelikle leptomeninks, talamus, hipotalamus ve özellikle medyan eminenste bulunur. Kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF), stres altında hipotalamustan salgılanır ve nörotensin (NT) ile birlikte beyin mast hücrelerini uyarak kan-beyin bariyerini bozan, mikrogliaı uyaran ve fokal inflamasyona neden olan inflamatuvar ve nörotoksik araçları serbest bırakmasını sağlayabilir. CRF ve NT'nin, OSB'li çocukların serumunda normotipik kontrollere kıyasla önemli ölçüde arttığı bulunmuştur (86).

Beyindeki sitokin dengesinin bozulması, kronik inflamasyonda önemli diğer bir mekanizmadır. Artan proinflamatuvar sitokin üretimi serbest radikal oluşumunu tetikler ve glutamaterjik nörotransmisyonunda değişikliklere neden olarak nöronal eksitotoksistitede artışa neden olur. IL-6 ve TNF- α dahil pro-inflamatuvar sitokinlerin beyin inflamasyonunda anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (89). Çok sayıda çalışma, şizofreni ve depresyon hastalarının kanındaki inflamatuvar sitokin konsantrasyonlarının yükseldiğini bulmuştur (65,82,90).

Kısa vadede adaptif olmasına rağmen, immün aktivasyon uzun süreli veya şiddetli olduğunda ya da belirli nörogelişimsel bağlamlarda meydana geldiğinde nöropsikiyatrik etkileşime yol açabilir (91). Bu alanda yapılan çalışmalar arttıkça, inflamasyonun depresyon, şizofreni, bipolar bozukluk, OSB, DEHB ve travma sonrası stres bozukluğu dahil olmak üzere birçok yaygın psikiyatrik bozukluğun patogeneğinde giderek daha fazla rol oynadığı görülmektedir (75,84,91). Nöropsikiyatrik bozukluklar ve inflamasyon iç içe geçmiştir ve muhtemelen çift yönlü bir döngüde birbirlerine güç verirler (78).

Şizofreni ile bağışıklık sistemi arasındaki olası bir ilişki bir asırdan fazla süre önce öne sürülmüştü. Bu ilişki, sonraki yıllarda şizofreni ile enfeksiyon ve inflamasyon arasındaki bağlantılara işaret eden epidemiyolojik ve genetik çalışmalarla çokça kez desteklenmişti (82). Bununla birlikte, proinflamatuvar sitokinlerin patofizyolojide rolü, pro ve antiinflamatuvar sitokinlerin triptofan/kinurenin metabolizması üzerindeki belirgin etkileri, sitokinlerin glutamaterjik nörotransmisyon üzerindeki etkileri, görüntüleme çalışmalarının

sonuçları, genetik çalışmalar ve antiinflamatuvar ilaçların şizofrenide faydalı etkilerinin gösterilmesi ile birlikte konuya ilişkin kanıt tabanı büyümüştür (92).

İnflamasyon ve immün fonksiyon bozukluğu; şizofrenide bilişsel, negatif ve pozitif semptomlara katkıda bulunabilir (82). Çok sayıda çalışma, şizofreni hastalarının kanındaki inflamatuvar sitokin konsantrasyonlarının arttığını bulmuştur (65,82). İnterlökin (IL)-1 β , IL-6, dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF- β) ve C-reaktif protein (CRP) konsantrasyonları, şizofreni hastalarında semptomların alevlenmesi sırasında kontrollere göre daha yüksektir. IL-12, interferon-gamma (IFN- γ) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) konsantrasyonları ise; kontrollere göre, hem alevlenme hem de remisyon dönemlerinde daha yüksektir (82). Williams ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir mendel randomizasyon çalışması; genetik olarak belirlenen IL-6'nın, beyin yapısıyla ilişkili olduğunu ve potansiyel olarak şizofreni ve otizm dahil gelişimsel nöropsikiyatrik bozukluklarda rol oynayan alanları etkilediğini göstermiştir (87).

OSB'nin gelişimi ve sürdürümünde nöroinflamasyon ve nöroimmün anormallikler günümüzde açıkça tespit edilmiştir (93,94). Bu değişiklikler sadece eşlik eden hastalıklar için değil, otizme özgü patofizyolojik süreçler olarak da düşünülebilir (93).

İnflamatuvar sitokinler ve akut faz proteinleri gibi inflamasyonun biyobelirteçleri, majör depresif bozukluk (MDB), bipolar bozukluk (BB), anksiyete bozuklukları ve travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) hastalarının önemli bir kısmında yükselmektedir ve davranışsal semptomları tetikleyen nedensel bir faktör olabilir (95). Duygudurum bozuklukları, artan inflamasyonla ilişkilidir ve tedaviden sonra semptomların azalmasına sıklıkla inflamasyon değerlerinde iyileşme eşlik eder (96).

Depresyonun patofizyolojisinde inflamatuvar süreçler suçlanmıştır. Depresyonlu hastalarda hem doğuştan gelen hem de kazanılmış bağışıklık sistemlerinde düzensizliğin meydana geldiği ve olumlu prognozu engellediği artık iyi bilinmektedir. İnflamasyon muhtemelen depresyona yatkınlığı artıran kritik bir hastalık değiştiricidir. Depresyon vakalarında inflamasyonun kontrol edilmesi - erken yaşam travması, daha akut stres tepkisi, mikrobiyom değişiklikleri, genetik zayıflık

veya bunların ve diğer faktörlerin bir kombinasyonuna ikincil olup olmadığına bakılmaksızın - genel bir terapötik fayda sağlayabilir (97).

İnflamatuvar sitokinler üzerine yapılan son araştırmalar, bunların depresyon etiyolojisi ile ilişkisinin nedensel olduğunu göstermektedir. Depresyonda patojenlere ve stres etkenlerine karşı daha güçlü sitokin reaksiyonları vardır. Diğer hazırlayıcı faktörlerle birleştiğinde, tepkiler uzun süreli inflamatuvar süreçlere, çeşitli eksenlerde uzun süreli düzensizliğe, strese, ağrıya, duygu durum değişikliklerine, kaygıya ve depresyona yol açar (98).

Farklı depresif semptomatoloji formlarına sahip bireylerde inflamatuvar belirteçlerin stres yanıtlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur (90). Örneğin, Pace ve arkadaşları erken dönem yaşam olumsuzlukları ve MDB birleşimi olan hastalarda daha yüksek IL-6 yanıtları bulmuşlardır (99). Klinik depresyonu olan hastalarda kontrollere göre daha yüksek IL-6, TNF-alfa ve CRP seviyeleri de bulunmuştur (100). Ayrıca klinik çalışmalar, hem kombine tedavi hem de monoterapi olarak antiinflamatuvar ajanların antidepresan etkilerini göstermiştir (101).

Güncel kanıtlar, depresyon ile inflamatuvar süreçler arasındaki çift yönlü bir bağlantıyı desteklemektedir (101,102). Depresyon ve inflamasyon birbirini besler. İnflamasyon, depresyonun patogeneğinde anahtar bir rol oynar; depresyon, aynı zamanda stres etkenlerine ve patojenlere karşı daha büyük sitokin tepkilerini de tetikler. Predispozan faktörlerle birleştiğinde stres etkenleri ve patojenler, abartılı veya uzun süreli inflamatuvar yanıtlara yol açabilir (98). Çocuklar ve ergenlerde yapılan yirmi iki çalışmanın meta-analizi, depresyonun eşzamanlı ve gelecekteki inflamasyonla pozitif ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (102).

Birleşik Krallık Biobank ve NESDA kohortlarından analiz edilen veriler; inflamasyonu, çökkün duygu durum ve anhedoni gibi temel depresif semptomlarla ve yorgunluk, değişen uyku ve iştah değişiklikleri gibi nörovegetatif semptomlarla ilişkilendirmiştir. Özellikle, IL-6/IL-6R yolu nedensel olarak depresyonla bağlantılı olarak düşünülmüştür. Kaygı için ise daha az tutarlı ilişkiler bulunmuştur (103).

Çocuklarda ve ergenlerde yapılan çalışmalar üzerine gerçekleştirilen sistematik bir inceleme ve meta-analizde; inflamasyon ile anksiyeteye dayalı bozukluklarla ilgili literatür, tutarsızlıklarla karakterize olarak değerlendirilmiştir.

Herhangi bir inflamatuvar veya immün belirteç açısından gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (104).

TSSB ile ilişkili olarak bir dizi kan biyobelirteç çalışması, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, IL-1 β , IL-6, TNF- α ve CRP gibi proinflamatuvar belirteçlerin hasta grubunda anlamlı derecede yüksek düzeyler sergilediğini bildirmiştir. Dahası, çeşitli hayvan ve insan araştırmaları, inflamasyonun sadece TSSB belirtileri ile ilişkili olmadığını, aynı zamanda bozukluğun patogenezinde ve patofizyolojisinde de önemli bir rol oynayabileceğini öne sürmüştür (105). Sonuç olarak; yapılan çalışmalar arttıkça, inflamasyonun birçok psikiyatrik bozukluğun patogenezinde ve gidişatında giderek daha fazla rol oynadığı görülmektedir (75,91).

2.2.4. İnflamasyon ve DEHB

İnflamasyonun DEHB'ye giden yolun bir parçası olduğu hipotezini desteklemek için çeşitli kanıtlar sıralanabilir. İnflamasyonun MSS gelişimi ve işlevi üzerine etkisiyle kurulan sayısız ilişki göz önüne alındığında bu şaşırtıcı değildir (6). DEHB'nin inflamatuvar ve otoimmün bozukluklarla birlikte görülme ihtimalinin yüksek olması (2,6,9,14), artmış serum sitokinleri ile ilişkisini gösteren çalışmalar (9,13), ilişkili genlerdeki bağlantıyı gösteren genetik çalışmalardan elde edilen ön kanıtlar (6,14), yaşamın erken dönemlerinde bir dizi çevresel risk faktörüne maruz kalmanın inflamatuvar bir mekanizma yoluyla DEHB riskini artırabileceğine dair ortaya çıkan kanıtlar (2,10) ve hayvan modellerinden elde edilen maternal immün aktivasyona yönelik kanıtlar (6) bunlardan bazılarıdır.

Meta-analizler de dahil olmak üzere epidemiyolojik çalışmalar; DEHB hastalarının astım, alerjik rinit, atopik dermatit, alerjik konjonktivit, romatoid artrit, tip 1 diyabet ve hipotiroidizm gibi inflamatuvar durumlardan muzdarip olma ihtimalinin kontrol hastalarına göre daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (6,84).

DEHB için erken dönem çevresel risk faktörlerinin birçoğunun intrauterin ortamın inflamatuvar profilini artırması dikkat çekicidir; bu da gelişim sırasında inflamasyona maruz kalmanın nöroinflamasyona yol açtığı ve DEHB patofizyolojisinde rol oynayabileceği hipotezini desteklemektedir (6). Ayrıca, annenin inflamatuvar durumu (örn. obezite, astım, otoimmün hastalık, enfeksiyon ve

psikososyal stres), çocuklarda DEHB dahil olmak üzere nörogelişimsel hastalıkların görülme sıklığını arttırabilir (43,84). Bu, çocuklarda gözlemlenen zihinsel sorunların, önceki nesillerin olumsuzluklara maruz kalmalarından kaynaklandığını öne süren nesiller arası psikiyatri hipoteziyle uyumludur (84).

Son kanıtlar, DEHB semptomolojisi sergileyen hastaların serum sitokin düzeylerinin DEHB olmayan kontrollere göre daha yüksek olduğunu göstermektedir (6). Bu nedenle, sitokinlerin DEHB'nin patofizyolojisinde rol oynadığı ileri sürülmüştür (106). Proinflamatuvar sitokinler, DEHB patogeneğinde yer alan triptofan metabolizmasında ve dopaminerjik yollarda anahtar rol oynamaktadır (89,106) ve nöroinflamasyonun, dopamin eksikliğinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (84). Oades ve ark. proinflamatuvar serum sitokinleri ile DEHB semptom şiddeti arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Yaptıkları çalışmada, IL-16'nın hiperaktivite ile ve IL-13'ün dikkatsizlik ile ilişkileri dikkat çekici bulunmuştur (107). Cortese ve ark. obezitesi olan çocuk ve ergen DEHB hastalarında serum inflamatuvar sitokin düzeyleri ile DEHB semptom şiddeti arasındaki korelasyonu değerlendirmiş ve IL-6 ve TNF- α 'nın DEHB alt ölçekleri ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu gözlemlemiştir (108). Bir meta-analiz çalışmasında, DEHB'li bireylerde TNF- α kan seviyelerinin azalmış; IL-6 kan seviyelerinin yükselmiş olduğu bulunmuştur (109). Başka bir çalışmada, IL-13'ün annesel ekspresyonunun yüksekliği DEHB oluşumuyla ilişkilendirilmiştir (84).

DEHB'de nöroinflamasyon, glial hücre aktivitesini değiştirebilen önemli bir faktördür. Bu, DEHB'li çocuklarda serum IL-6 düzeylerinin sağlıklı çocuklara kıyasla arttığı bulgusu ile desteklenmektedir ve DEHB hastalarının düzensiz inflamatuvar yanıtlara sahip olduğu anlamına gelmektedir (110). Spontan hipertansif sıçan (SHR) modeli, hipertansiyon için geliştirilmiş bir hayvan modeli olmasına rağmen, DEHB modeli olarak kullanılmaktadır. SHR modeli; serumda inflamatuvar sitokinlerin (IL-1 β , IL-6 ve TNF- α) düzeylerinde artış, TGF- β düzeylerinde ise azalma göstermiştir (111). Ayrıca; GWAS çalışmaları, DEHB ile IL-1RA geninin yanı sıra gen ekspresyonunun, hücre yapışmasının ve iltihaplanmanın düzenlenmesinde rol oynayan genler arasındaki ilişkileri tanımlamıştır (6).

Hücrede enerji yaratan normal oksidasyon-redüksiyon reaksiyonları toksik oksidanlar veya reaktif oksijen türleri oluşturur. Normal oksidasyon-indirgeme reaksiyonlarının bu yan ürünleri oldukça kararsızdır. Antioksidanlar oksidanların etkilerini ortadan kaldırır. Antioksidanlar yeterli olmadığında oksidatif stres ortaya çıkar ve hücrel proteinlere, lipitlere, karbonhidratlara ve nükleik asitlere zarar verir. Beyin dokusu özellikle oksidatif strese karşı hassastır. DEHB'de oksidatif strese ilişkin dolaylı kanıtlar; omega-3 yağ asitleri, piknojenol ve N-asetilsistein gibi antioksidan bileşiklerin tedavi etkinliğini gösteren birtakım çalışmalardan gelmektedir (112). DEHB'de oksidatif strese ilişkin bir meta-analiz, DEHB'li hastaların normal düzeyde antioksidan üretimine sahip olduğunu ancak oksidatif strese tepkilerinin yetersiz olduğunu ve bunun da oksidatif hasara yol açtığını ileri sürmüştür (113).

Öte yandan, DEHB tedavisinde önemli bir bileşen olan metilfenidat hidroklorür (MPH) ile tedavi edilen sıçanlarda beyin birçok bölgesinde (insüler korteks, hipokampus ve talamus gibi) mikrogial aktivitede artış gösterdiği rapor edilmiştir (114). Akut MPH ile tedavi edilen fare beyinde proinflamatuvar sitokin genlerinin (IL-6 ve TNF- α) mRNA ekspresyonu da artmaktadır (115). Bu nedenle, MPH tedavisi de DEHB'de beyin inflamasyonu ile ilişkili olarak belirtilmiştir (75).

Sonuçta, DEHB ile inflamasyon birçok yönden ilişkilendirilmiştir. Her ne kadar bu ilişkiler, çalışmalar arasında değişkenlik gösterse ve çalışma kalitesi bazen zayıf olsa da veriler, periferik immün sistem ile DEHB arasındaki bağlantı açısından tutarlıdır (6).

2.2.5. Yeni Sistemik İnflamatuvar Belirteçler

İnflamasyonun patofizyolojilerdeki etkisinin yanı sıra, periferik inflamatuvar araçların biyobelirteç olarak kullanılabilme ihtimalleri de bu alana yönelik bilimsel ilgiyi arttırmıştır (9,15). Son yıllarda çalışmalar, daha hızlı ve kolay tespit edilebilen belirteçlere yönelmiş ve yeni sistemik inflamatuvar belirteçler gündeme gelmiştir.

Nötrofil lenfosit oranı (NLR), monosit lenfosit oranı (MLR) ve platelet lenfosit oranı (PLR); hücre kan sayımı verilerinden kolayca hesaplanabilen, yeni, düşük maliyetli, tekrarlanabilir ve rutin olarak kullanılan sistemik inflamatuvar yanıt

belirteçleridir (116–118). Bu inflamasyon oranları, iki bağışıklık yolunu aynı anda yansıtması nedeniyle muhtemelen karıştırıcı koşullardan daha az etkilenirler ve inflamasyonu değerlendirmede nötrofil, platelet (trombosit), monosit veya lenfosit sayılarından daha iyi öngörücü değere sahip olabilirler (118,119).

Birçok çalışma; bu oranların kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, maligniteler, akut pankreatit, otoimmün hastalıklar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi kronik tıbbi rahatsızlıkları olan hastalarda kötü prognoz veya majör inflamasyonun biyobelirteçleri olarak kullanılma değerine sahip olduğunu kanıtlamıştır (117,118). Bu sonuçları takiben, ruh sağlığı alanında da bu parametrelere artan ilgi ile birlikte şizofreni (20,21) ve duygu durum bozuklukları (17,22) başta olmak üzere birçok psikiyatrik bozuklukta araştırılmaya tabi tutulmuşlardır. Giderek artan çok sayıda çalışma; psikiyatrik bozukluklarda NLR, PLR ve MLR'yi sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek olduklarını göstermiştir (117).

Güncel çalışmalar, şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere (SK) kıyasla yüksek NLR, PLR ve MLR değerlerini işaret etmiştir (120,121). Mazza ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir meta-analiz çalışması; afektif olmayan psikozlu deneklerin, SK ile karşılaştırıldığında heterojenlik tabanlı duyarlılık analiziyle doğrulanan anlamlı derecede daha yüksek NLR ve MLR değerleri olduğunu ve bu oranların inflamatuvar aktivasyonu tespit etmek için yararlı olabileceğini göstermiştir (119).

Duygu durum bozuklukları üzerinde yapılan çalışmalar, bu durumlar için de inflamasyon hipotezini desteklemiştir (118). NLR, PLR ve MLR'nin hepsinin depresyonlu hastalarda yüksek olduğu bulunmuştur (117). Ek olarak NLR değeri, MDB'li hastalarda depresyon şiddetiyle pozitif korelasyon göstermiş (122) ve intihar eğilimi için bir özellik belirteci gibi görünmektedir (123). BB hastalarında, manik epizod sırasında kan hücresi inflamasyon belirteçlerini sağlıklı deneklerle karşılaştırarak incelemiş ve artmış NLR, MLR ve PLR değerleri göstermiştir (120,124). Kalelioğlu ve ark. manik ve ötimik hastalarda NLR ve PLR düzeylerini analiz etmiş ve her iki hasta alt grubunda da SK grubuna kıyasla yükselmiş değerler tespit etmiştir (125). Yine bir meta-analizde; BB'lu deneklerin NLR ve PLR

değerleri ve MDB'li deneklerin NLR değeri, SK grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuş ve duygu durum bozukluklarında oluşan inflamasyonu tespit etmek için faydalı olabilecekleri düşünülmüştür (118).

Periferik kanda ölçülen nötrofil ve lenfosit sayıları arasındaki basit bir oran olarak hesaplanan nötrofil lenfosit oranı (NLR), esas olarak nötrofillerden kaynaklanan doğal bağışıklık tepkisi ve lenfositler tarafından desteklenen adaptif bağışıklık temelinde immün sistemin iki yüzünü birleştiren bir biyobelirteçtir (126,127). Nötrofiller; kemotaksi, fagositoz, reaktif oksijen türlerinin (ROS) salınımı, granüler proteinler ve sitokinlerin üretimi ve serbest bırakılması dahil olmak üzere farklı mekanizmalar yoluyla, istilacı patojenlere karşı birinci basamak konak bağışıklık tepkisinden sorumludur (128). Nötrofiller ayrıca adaptif bağışıklıkta önemli bir düzenleyici rol oynar ve sistemik inflamatuvar yanıt (SIRS) sırasında ana etkili hücrelerdir (129). Nötrofil sayısında izole bir artış ve dolayısıyla yükselmiş bir NLR; bakteriyel veya fungal enfeksiyon, akut inme, miyokard enfarktüsü, ateroskleroz, şiddetli travma, kanser, ameliyat sonrası komplikasyonlar ve SIRS'yi aktive eden doku hasarıyla karakterize durumlar gibi çeşitli patolojilerde gözlemlenebilir (129).

Son yıllarda, NLR'nin maligniteler ve kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere hastalıkların ortaya çıkan bir belirteci olarak değerlendirilmesi biyomedikal araştırmanın ilgi çekici bir alanı haline gelmiştir (127,129). Kesin bir kesme değeri henüz bulunmamış olsa da immün homeostazda işaretçi rolü iyi belirlenmiştir (129). NLR'nin birçok hastalıkta morbidite ve mortalite açısından kanıtlanmış bağımsız bir prognostik değeri vardır ve ek olarak, genel popülasyonda ölüm oranı tahminlerinde kullanılabilir (129). NLR, özellikle bazı spesifik hastalık gruplarında (sepsis, pnömoni, COVID-19, kanser, vb.) ölüm oranıyla bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (127,129,130).

Geldiğimiz süreçte, yüksek NLR değerleri ve psikiyatrik hastalıklar ilişkisi de doğrulanmıştır (117,131). Özellikle şizofreni, depresyon ve bipolar bozukluğu olan hastalarda NLR yüksekliği sıkça gösterilmiştir (131,132). NLR, şizofreni hastalarında antipsikotik tedavinin mevcut veya geçmiş kullanımına bakılmaksızın yüksek ve pozitif belirtilerle anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur (133). Cheng ve

ark. yaptığı meta-analizde; NLR'nin depresyon riskinin artmasıyla anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (117). Başka bir meta-analiz, depresyonun inflamasyonla ilişkili olduğu ve NLR'nin depresyonun bir göstergesi olarak kullanılabileceği hipotezini desteklemiştir (17). Yine farklı çalışmalarda, antidepresan tedavisi almayan hastaların SK gruplarına kıyasla yüksek NLR değerleri taşıdığı bulunmuştur (134,135). BB hastalarında da SK grubuna kıyasla yüksek NLR değerleri tespit edilmiştir (136,137).

Plateletler, esas olarak kemik iliğinde megakaryositlerden sürekli olarak üretilen son derece reaktif kan morfolitik bileşenleridir (138,139). “Trombosit” olarak da adlandırılan ve üç ana kan hücresi tipinin en küçüğü olan plateletler; ortalama 2,5 µm çapa ve diskoid şekle sahiptir (140,141). Çekirdekleri yoktur, sitoplazma parçalarıdır (140). Her şeyden önce fibroz süreçlerinde ve normal hemostazın sürdürülmesinde rol alırlar (139). İnflamatuar yolda kesin olarak yerleştirilmeyen plateletler, hücrel bağışıklık sisteminin bir uzantısı olarak görülebilir. Son kanıtlar, plateletleri normal lökosit biyolojisini ve inflammatuar sinyalleri etkileyen çeşitli inflammatuar süreçlerin ortasına yerleştirir. Plateletler; granülositler, damar duvarları ve patojenlerle etkileşime girerek onları hem antiinflammatuar hem de proinflammatuar mekanizmalar yoluyla etkileyerek inflammatuar yanıtı modüle eder (142). Plateletlerin nöroinflamasyonla ilişkili farklı zihinsel durumlar ortaya çıktığında beyinde meydana gelen belirli biyokimyasal değişiklikleri yansıtabildiği düşünülmektedir (143).

Periferik kanda ölçülen platelet sayısının lenfosit sayısına oranlanması ile hesaplanan platelet lenfosit oranı (PLR), akut inflammatuar ve protrombotik durumlara bağlı olarak platelet ve lenfosit sayımlarındaki değişiklikleri ortaya koyan bilgilendirici bir belirteç olarak ortaya çıkmıştır. Birçok büyük gözlemsel çalışma, sistemik inflamasyonun şiddetini değerlendirmede ve inflammatuar romatizmal hastalıklarda enfeksiyonları ve diğer komorbiditeleri öngörmede PLR'deki değişimlerin değerini göstermiştir. PLR'nin bir inflammatuar belirteç olarak değeri, dalgalanmaları diğer tamamlayıcı hematolojik indekslerle, özellikle de hastalık aktivitesi, nötrofilik inflamasyonun varlığı, enfeksiyöz komplikasyonlar hakkında ek bilgi sağlayan NLR ile birlikte yorumlandığında artar (144).

Platelet boyutunun doğru ölçümü olan ortalama platelet hacmi (MPV), platelet üretimini yansıtan önemli bir endekstir ve dolaylı olarak platelet fonksiyonu ve aktivitesi ile ilişkilidir (145,146). Yüksek MPV değerleri, artan platelet aktivasyonunu veya artan sayıda büyük, hiperagregasyona uğramış plateletleri yansıtabilir (146). Literatür verileri, MPV'nin kardiyovasküler hastalıklar, solunum yolu hastalıkları, romatolojik hastalıklar, diyabet ve neoplastik hastalıklar gibi birçok patolojik durumda seyir ve prognoz hakkında önemli bilgiler sağlayabileceğini göstermektedir (139).

Monositler, doğal bağışıklık sisteminin önemli bir parçası olarak görev yapar ve endojen inflamasyonla ilişkili süreçlerde aktif bir rol oynar. Biyolojik sinyallere yanıt olarak kan dolaşımından farklı dokulara göç etme ve inflamatuvar dendritik hücreler, makrofajlar ve köpük hücreleri dahil olmak üzere çeşitli tiplere farklılaşma yeteneğine sahiptir. Bu süreç proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını, matriks metaloproteinazların üretimini ve reaktif oksitleyici maddelerin oluşumunu tetikler (147). Monositlerin inflamasyondaki bu rolüne paralel olarak yakın zamanda araştırma konusu olan belirteçlerden bir diğeri, monosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle tanımlanan monosit lenfosit oranıdır (MLR). Bu oran da kanser ve kardiyovasküler hastalıklar liste başı olmak üzere inflamasyonla ilişkili hastalıkların öngörülmesinde ve prognozunda önemli rol oynayan yeni bir inflamatuvar belirteç olarak öne sürülmüştür (148,149).

NLR'nin ardından MLR, PLR ve MPV parametrelerinin de psikiyatrik bozukluklar açısından önemi araştırılmıştır. Bipolar bozukluğu olan hastaların önemli bir yüzdesinde anormal (çok düşük veya çok yüksek) platelet düzeyleri saptanmıştır (140). Fusar-Poli ve ark. (hipo)manik dönemde depresif döneme göre; MPV, NLR, PLR ve MLR'nin anlamlı derecede yüksek olduğunu ve lojistik regresyon analizi ile PLR'nin (hipo)maninin bağımsız bir öngörücüsü olabileceğini göstermiştir (150). Yine başka bir çalışmada, manik ataklarda NLR, PLR ve MLR değerlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu; tedavi sonrası remisyon döneminde bu değerlerde azalma olduğu gözlenmiştir (151). Mayda ve ark. ise, manik hasta grubunda NLR değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek, MPV değerlerini anlamlı derecede düşük bulmuştur (152).

16.174 Çinli duygu durum bozukluğu hastasının ve 6681 sağlıklı kontrolün dahil edildiği bir çalışmada, ilk faz ve tekrarlayan MDB hastaları, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde yüksek NLR ve MLR değerleri sergilemiş; MDB hastalarıyla karşılaştırıldığında, bipolar bozukluk hastaları daha yüksek NLR ve MLR ve daha düşük PLR değerleri göstermiştir. Daha ileri analizler; BB manik epizod hastalarının, BB depresif epizotları veya MDB'si olan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek NLR ve MLR değerlerine sahip olduğunu göstermiştir. Bu çalışma, MLR'nin MDB oluşumu için ve NLR ve MLR'nin de bipolar bozukluk oluşumu için risk faktörleri olduğu ortaya koymuştur (153).

Puangsi ve ark. daha önce antidepresan kullanmamış MDB'li toplam 137 ergen ve 56 sağlıklı kontrolün dahil edildiği bir çalışmada, inflamatuvar oranlardaki değişikliklerin, depresyon şiddetinden ziyade intihar eğilimi şiddetiyle daha yakından ilişkili olduğu ortaya çıkarmıştır. Çalışmada, SK ile karşılaştırıldığında MDB'de WBC (beyaz kan hücresi) sayısı, nötrofil yüzdesi, platelet sayısı, NLR ve PLR daha yüksekken, lenfosit yüzdesi daha düşük bulunmuştur. İntihar düşüncesi olmayan MDB ve SK ile karşılaştırıldığında, intihar girişimi olan MDB'de lenfosit yüzdesi azalırken monosit sayısı ve MLR artmıştır. Sonuçta, MDB hastalarında intihar girişimleri, düşük lenfosit yüzdesinin yanı sıra yüksek monosit sayısı ve MLR ile ilişkilendirilmiştir (154).

Bir retrospektif kohort çalışmasında, şizofrenili 72 hastanın ilk psikotik atağı sırasındaki ve 63 bipolar bozukluk hastasının ilk manik atağı sırasındaki platelet parametreleri 64 sağlıklı kontrolle karşılaştırılmış ve şizofreni ve BB gruplarının MPV değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur (155). Wysokiński ve Szczepocka da şizofreni hastalarında yaş ile MPV arasında pozitif korelasyon göstermiştir (140). Bir diğer çalışmada, psikotik atak dönemlerinde NLR, PLR ve MLR değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu ve MLR ve PLR'deki yüksekliğin remisyon döneminde de devam ettiği ortaya konmuştur (156).

Anksiyete bozukluğu tanısı alan 131 çocuk ve ergenin dahil edildiği bir çalışmada; NLR, MLR ve PLR değerleri yine kontrol grubuna göre anlamlı derecede

yüksek bulunmuştur (157). Zheng ve ark. ise yaptığı araştırmaya; yüksek MLR ve PLR değerleriyle gösterilen sistemik inflamasyonun ergenler arasında intihar amaçlı olmayan kendine zarar verme davranışı ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir (158). Panik bozukluk hastalarında yapılan bir çalışmada, hasta grubunda SK grubuna göre anlamlı derecede düşük MPV değerleri saptanmıştır (159).

Son zamanlarda inflamasyonun derecesi, tam kan sayımındaki çeşitli lökosit alt tiplerinin oranları açısından üç farklı formülle daha da karakterize edilmiştir: Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (Systemic Immune-inflammation Index, SII), Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi (Systemic Inflammation Response Index, SIRI) ve Sistemik İnflamasyon Toplam İndeksi (Aggregate Index of Systemic Inflammation, AISI) (160). Üç bağımsız beyaz kan hücresi alt grubu ve plateletleri birleştiren bu yeni endeksler; trombositoz, inflamasyon ve bağışıklık arasındaki etkileşimi anımsatmaktadır ve bu süreçleri daha iyi gösterdiği düşünülmektedir (160,161).

“(platelet x nötrofil) / lenfosit” formülüyle hesap edilen SII, iki immün inflamatuvar hücre olan lenfositler ve nötrofiller ile plateletleri içerir ve inflamasyon ile buna karşı bağışıklık tepkisi arasındaki dengeyi yansıtır (161,162). Bu nedenle SII’nin konağın inflamasyonu ve immünolojik durumunu daha doğru şekilde temsil ettiği bildirilmektedir (163). Yükselmiş SII değerleri öncelikle, koroner girişim veya kardiyak cerrahi sonrası kalp yetmezliği olan hastalarda koroner arter hastalığı riskinin artması, majör olumsuz kardiyovasküler olay riskinin daha yüksek olması ve malignitelerle ilişkilendirilmiştir (161,163,164). Sonuçta, inflamatuvar hastalıkların yeni bir biyobelirteci olarak kabul edilmektedir (164).

Yeni bir bileşik indeks olan SIRI, üç bağımsız beyaz kan hücresi alt kümesini birleştirerek “(monosit x nötrofil) / lenfosit” formülüyle hesaplanır (165). SIRI, insan vücudunun kronik inflamatuvar durumunu yansıtabilecek iyi bir indeks olarak kabul edilmiştir (166). Başlangıçta tümör prognozunun değerlendirilmesi için kullanılan SIRI için son bulgular; akut koroner sendromdaki olumsuz sonuçlar, kardiyovasküler olay mortalitesi, serebrovasküler olaylar ve majör olumsuz kardiyovasküler olaylarla güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir (161,164–166). Hem SII hem SIRI,

son zamanlarda tüm nedenlere bağı mortalite için bir gösterge olarak araştırılmaktadır (161).

Periferik kan ölçümlerinden hesaplanan inflamatuvar göstergelerden en yenisi olan AISI, “(nötrofil x platelet x monosit) / lenfosit” formülüyle bulunur (167). Sistemik İmmün İnflamasyon Yanıt İndeksi (SIIRI) veya Pan-immün İnflamasyon Değeri (PIV) olarak da adlandırılabilen AISI, üç beyaz kan hücresi alt grubu ve plateletleri birleştirmesi nedeniyle önceki parametrelere göre öne çıkmıştır (160). AISI için de inflamasyon ve mortalite açısından önemli ölçüde ilişki gösterilmiş (163) olsa da henüz çalışmalar emekleme aşamasındadır ve güncel durumda daha çok COVID-19 hastalarına yönelik çalışmalar dikkat çekmektedir (168–170).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Örneklem

Araştırma, son 5 yıl içerisinde (2019 – 2023 yılları arasında), T.C. Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğimize başvuran çocukların poliklinik arşiv dosyaları ve hastane elektronik tıbbi kayıt sistemi bilgileri üzerinden retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Araştırma boyunca elde edilen bilgiler, Kişisel Verilerin Korunması Kanunu kapsamında araştırmacılar tarafından saklanmış olup çalışmaya dahil edilen kişilerin verileri açıklanmayacak şekilde kullanılmıştır.

Çalışmamızda, 2019 – 2023 yılları arasında polikliniğimize başvurup hastane elektronik tıbbi kayıt sistemine DEHB tanısı (ICD-10: F90.0, Aktivite ve dikkat bozukluğu) işaretlenen çocukların çalışma grubu için uygunlukları dahil edilme ve dışlanma kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

Çalışma grubu için dahil edilme kriterleri:

- (1) DEHB tanısının olması
- (2) İlk tanı aldığı tarihte 6-18 yaş aralığında olması
- (3) İlk tanı tarihine ait uygun ve erişilebilir tam kan sayımı testinin bulunması
- (4) Çalışmada kullanılan ölçeklerin hasta dosyasında eksiksiz olarak bulunması

Çalışma grubu için dışlanma kriterleri:

- (1) Kronik sistemik hastalığı bulunması
- (2) Otizm spektrum bozukluğu veya bilişsel yetersizlik tanısı olması
- (3) Değerlendirmeye alınacak testteki inflamatuvar parametrelerde akut yükseklik bulunması
- (4) Tam kan sayımı testinin yapıldığı tarihte akut enfeksiyonla hastane başvurusu olması

Sağlıklı kontrol grubu; 2019 – 2023 yılları arasında polikliniğimize danışmanlık hizmeti almak için başvuran (elektronik tıbbi kayıt sisteminde “ICD-10: Z00.4, Genel psikiyatrik muayene” tanısı işaretlenmiş) ve herhangi bir psikiyatrik şikâyeti veya öyküsü olmayan çocuklardan yaş ve cinsiyet olarak hasta grubuyla uyumlu olanlar eşleştirilerek oluşturulmuştur.

Sağlıklı kontrol grubu için dahil edilme kriterleri:

- (1) Bilinen herhangi bir psikiyatrik tanısı, şikâyeti veya öyküsünün olmaması
- (2) Poliklinik görüşmesinin yapıldığı tarihe ait uygun ve erişilebilir tam kan sayımı testinin bulunması
- (3) Görüşmesinin yapıldığı tarihte 6-18 yaş aralığında olması

Sağlıklı kontrol grubu için dışlanma kriterleri:

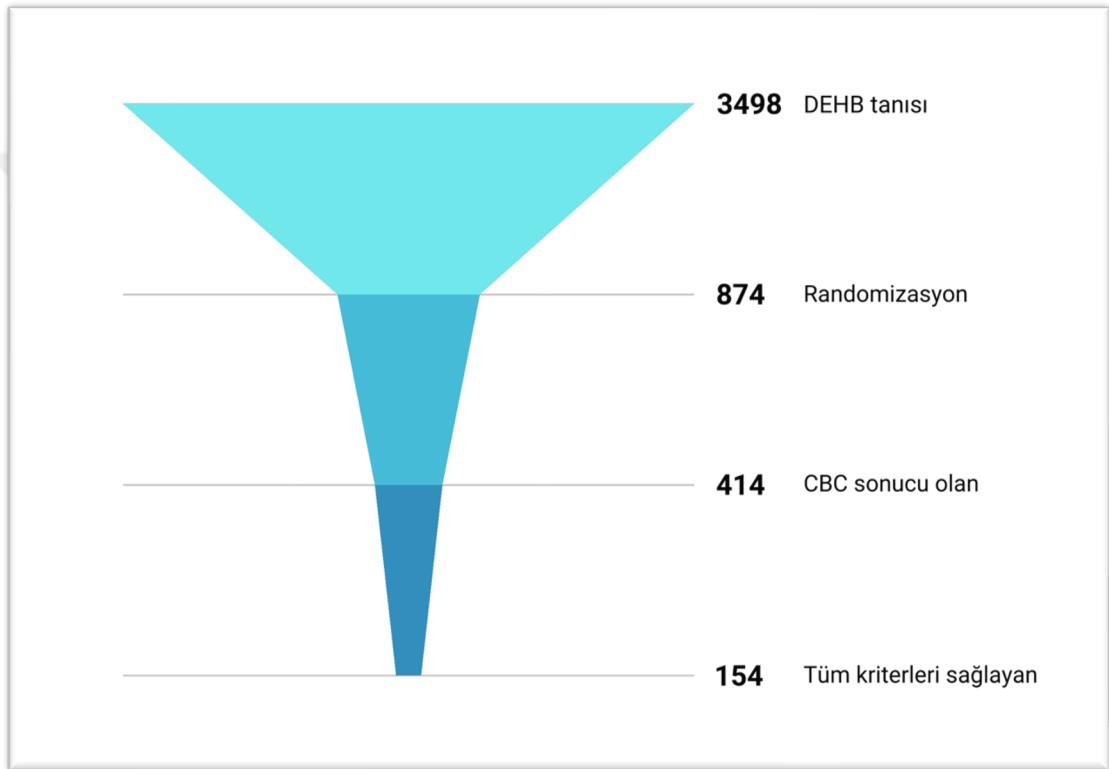
- (1) Kronik sistemik hastalığı bulunması
- (2) Değerlendirmeye alınacak testteki inflamatuvar parametrelerde akut yükseklik bulunması
- (3) Tam kan sayımı testinin yapıldığı tarihte akut enfeksiyonla hastane başvurusu olması

Çalışmamız, T.C. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelenmiş ve 29.12.2023 tarih ve 311 sayılı karar ile onaylanmıştır.

3.2. Yöntem

Çalışma merkezine belirtilen zaman aralığı içerisinde başvurup hastane elektronik tıbbi kayıt sistemine DEHB tanısı (ICD-10: F90.0, Aktivite ve dikkat bozukluğu) işaretlenen 3498 olgu saptanmıştır. Yanlılıkları kontrol edebilmek amacıyla çalışma yıllarına göre orantılı ve rastlantısal örnekleme yapılmıştır. Başvuru sıra numarasına göre, “3 (mod:4)” olan olgular seçilerek sistematik randomizasyon uygulanmıştır.

Randomizasyonla seçilen 874 olgunun, öncelikle elektronik tıbbi kayıtları incelenmiştir. 460 olgu; tanı aldığı tarihe ait ulaşılabilir bir tam kan sayımı sonucu olmaması veya testin akut enfeksiyon özellikleri göstermesi nedeniyle değerlendirmeye uygun olmaması ya da olgunun kronik sistematik hastalık kaydının olması nedeniyle dışlanmıştır. Kalan 414 olgunun arşiv kayıtlarındaki poliklinik dosyası incelenmiştir. 260 olgu; ölçüklerinin yetersiz olması veya dosyada dışlama kriterlerinden birinin saptanması sonucu çalışma dışı bırakılmıştır [Şekil 3.1].



Şekil 3.1. Örneklem şeması

DEHB: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, CBC: Tam kan sayımı

Sağlıklı kontrol grubu; çalışma merkezine belirtilen zaman aralığında başvuran ve elektronik tıbbi kayıt sisteminde “ICD-10: Z00.4, Genel psikiyatrik muayene” tanısı işaretlenmiş olgular arasından basit randomizasyonla seçilmiştir. Olguların tıbbi arşiv kayıtlarından polikliniğe danışmanlık hizmeti almak için başvurduğu ve herhangi bir psikiyatrik şikâyeti ya da öyküsü olmadığı teyit edilmiştir. Poliklinik görüşmesinden 3 ay önce ve 3 ay sonrası aralıkta ulaşılabilir ve uygun (akut enfeksiyon özellikleri göstermeyen) tam kan sayımı sonucu olan ve dışlanma kriterlerine sahip olmayan 77 olgu, kontrol grubuna dahil edilmiştir.

Hasta ve sağlıklı kontrol grubundaki olguların tam kan sayımından elde edilen nötrofil, lenfosit, monosit, platelet ve MPV değerleri kaydedilmiş ve NLR, PLR, MLR, SII, SIRI ve AISI oranları hesaplanmıştır. Her iki grupta, tıbbi kayıtlardan ulaşılan sosyodemografik özellikler not edilmiştir. Ayrıca, hasta grubunda poliklinik dosyalarından elde edilen *Turgay DSM-IV Temelli Çocuk ve Ergen Yıkıcı Davranış Bozuklukları Tarama ve Derecelendirme Ölçeği (T-DSM-IV)*, *Conners Aile Derecelendirme Ölçeği (CADÖ-YK)*, *Yenilenmiş Çocuk Ergen Anksiyete Depresyon Ölçeği (ÇADÖ-Y)* ve *Güçler ve Güçlükler Anketi (GGA)* ölçekleri toplam ve alt ölçek puanları hesaplanmıştır.

3.3. Çalışmada Kullanılan Gereçler

3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Çalışmamıza dahil edilen hasta ve sağlıklı kontrol grubunun sosyodemografik verilerini saptamak için hedefler doğrultusunda tarafımızca yapılandırılmış olan kısa bir bilgi formudur. Form için gerekli olan veriler, elektronik ve arşiv tıbbi kayıtları üzerinden tespit edilerek kaydedilmiştir.

Her iki grup için yaş ve cinsiyet sorgulanmıştır. Hasta grubu için ayrıca; tanı anındaki sınıf, DEHB alt görünümü, başlangıçta ve yaşam boyu ek tanılar kaydedilmiştir.

3.3.2. Turgay DSM-IV Temelli Çocuk ve Ergen Yıkıcı Davranış Bozuklukları Tarama ve Derecelendirme Ölçeği (T-DSM-IV)

Dikkatsizlik için 9, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik için 9, karşıt olma karşı gelme bozukluğu (KOKGB) için 8 ve davranım bozukluğu (DB) için 15 madde içeren ölçekte DSM-IV ölçütleri anlamları değiştirilmeden soru formuna dönüştürülmüştür. Her madde 0 - 3 puan arasında puanlanır. Dikkat eksikliği (T-DSM-IV-DE), hiperaktivite (T-DSM-IV-HIP), karşıt olma karşı gelme bozukluğu (T-DSM-IV-KOKG), davranım bozukluğu (T-DSM-IV-DAVB) ve toplam yıkıcı davranım bozukluğu puanı (T-DSM-IV-Toplam) olmak üzere 5 farklı skor verir (171). Prof. Dr. Atilla Turgay tarafından geliştirilen ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması, 2001 yılında Ercan ve ark. tarafından yapılmıştır

(172). Anne/baba veya öğretmen gözlem ve değerlendirmelerine göre doldurulabilen anket için çalışmamızda öğretmen formları değerlendirmeye alınmıştır.

3.3.3. Conners Aile Derecelendirme Ölçeği (CADÖ-YK, Conners)

Conners Aile Derecelendirme Ölçeğinde sorular ebeveynler tarafından 4'lü likert skalası üzerinden evde gözlenen yıkıcı davranışlara göre cevaplandırılmaktadır. Bilişsel problemler / dikkatsizlik (Conners-DE), Hiperaktivite (Conners-HIP), DEHB İndeksi (Conners-DEHB) ve Karşı Gelme (Conners-KOKG) alt gruplarına sahiptir. Çalışmamızda, ölçeğin 27 maddelik kısa formu kullanılarak alt grup ve toplam puan üzerinden değerlendirmesi yapılmıştır. Kaner ve ark. tarafından 2013 yılında, ölçeğin yenilenmiş kısa formunun Türkiye uyarlama çalışması yapılmıştır (173).

3.3.4. Yenilenmiş Çocuk Ergen Anksiyete Depresyon Ölçeği (ÇADÖ-Y)

2000 yılında araştırmacı Chorpita ve arkadaşları tarafından geliştirilen ölçek, gençlerde depresyon ve anksiyete bozuklukları için DSM-IV baz alınarak oluşturulmuş klinik semptom taramasıdır. Toplam 47 maddeden ve 6 alt boyuttan [(Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu (ÇADÖ-AAB), Sosyal Anksiyete Bozukluğu (ÇADÖ-SF), Obsesif Kompulsif Bozukluk (ÇADÖ-OKB), Panik Bozukluk (ÇADÖ-PB), Yaygın Anksiyete Bozukluğu (ÇADÖ-YAB) ve Majör Depresif Bozukluk (ÇADÖ-MDB)] oluşur. Ölçek sonucunda 6 alt boyut, anksiyete toplam puanı ve anksiyete-depresyon toplam puanı olmak üzere 8 farklı puan hesaplanabilir (174).

Ölçek, Görmez ve ark. tarafından 2017'de Türkçe'ye uyarlanmış olup geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır. Ölçeğin Türkçe'si dörtlü likert yapıda 47 maddeden oluşmaktadır. Ölçeği dolduranlar asla (0), bazen (1), sık sık (2) ve her zaman (3) seçeneklerine puan verirler (175).

3.3.5. Güçler ve Güçlükler Anketi (GGA)

Robert Goodman tarafından 1997 yılında geliştirilmiş olup ergen, ana-baba ve öğretmen formları bulunmaktadır (176). Türkçe'ye uyarlaması Güvenir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (177). Bazıları olumlu, bazıları olumsuz davranış özelliklerini sorgulayan 25 soru ve beş alt boyuttan oluşmaktadır. Alt boyutlar; duygulanım problemleri, davranım problemleri, hiperaktivite, akran problemleri ayrı

ayrı yaşanan güçlüğü gösterdiği gibi, 4'ünün toplamı ile toplam güçlük puanı hesaplanabilmektedir. Ayrıca, davranım problemleri ve hiperaktivite boyutları, dışa yönelim alt ölçeğini; duygulanım problemleri ve akran problemleri boyutları ise, içe yönelim alt ölçeğini oluşturur. Sosyal davranışlar alt boyutu pozitif ölçüt olup gücü ifade etmektedir (176). Çalışmamızda, GGA ana-baba formu kullanılmıştır.

3.3.6. Periferik İnflamatuvar Belirteçler

Periferik inflamatuvar belirteçlerin değerlerinin hesaplanması için gerekli olan parametreler, olguların tıbbi kayıtlarından retrospektif olarak elde edilmiştir. MPV için 7.4 – 10.4 fL referans aralığı alınmıştır. İnflamatuvar oranlar, aşağıdaki tablodaki formüllere göre hesaplanmıştır:

Tablo 3.1. İnflamatuvar oranların formülleri

NLR	nötrofil / lenfosit
MLR	monosit / lenfosit
PLR	platelet / lenfosit
SII	(platelet x nötrofil) / lenfosit
SIRI	(monosit x nötrofil) / lenfosit
AISI	(nötrofil x platelet x monosit) / lenfosit

NLR: nötrofil lenfosit oranı, MLR: monosit lenfosit oranı, PLR: platelet lenfosit oranı, SII: sistemik immün inflamasyon indeksi, SIRI: sistemik inflamasyon yanıt indeksi, AISI: sistemik inflamasyon toplam indeksi

3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışma verileri Statistical Program for Social Sciences (SPSSSTM, IBM Inc., Armonk, NY) versiyon 22.0 ile hazırlanan bir veri tabanına girilmiştir. Nominal veriler sayı ve yüzde, sayısal veriler ise normallik varsayımlarına uyumlarına göre ortalama ve standart sapma veya ortanca ve çeyrekler arası aralık (IQR) olarak özetlemiştir. Normal dağılıma uyumu değerlendirebilmek için Shapiro-wilk testi kullanılmıştır. Sayısal veriler için ikili karşılaştırmalar bağımsız gruplar için t testi veya Mann-whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. Nominal veriler için ikili karşılaştırmalar ki kare testi ile gerçekleştirilmiş, gerektiğinde Yates' ve Fisher düzeltmeleri uygulanmıştır. İkili gruplar arasında çoklu ölçümlerin karşılaştırılması

için çok değişkenli varyans analizi (MANOVA) ve post-hoc ANOVA testleri uygulanmıştır. MANOVA varsayımları Box's M, Shapiro-Wilk çok değişkenli normallik ve Levene testleri ile değerlendirilmiş ve gerektiğinde sonuçlar Pillai's trace yöntemi ile yorumlanmıştır. Etki boyutları, Phi veya kısmi eta kare olarak bildirilmiştir. Korelasyon analizlerinde Spearman non-parametrik korelasyon analizi kullanılmıştır. P, 0.05 olarak alınmıştır.



4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik ve Klinik Bulgular

Çalışmaya belirtilen zaman aralığında, 154 DEHB (n= 86, % 55.8 erkek) olgusu ve 77 kontrol (n= 40, % 51.9 erkek) dahil edilmiştir. Her iki grubun da yaşlarının normal dağılıma uymadıkları (Shapiro-Wilk testi, p=0.000) ve ortanca yaşlarının 11.0 yıl (IQR= 6.0) olduğu görülmüştür. Grupların yaş ortancaları (Mann-Whitney U testi, Z= -0.8, p=0.434) ve cinsiyet oranları ($\chi^2=0.3$, p=0.575, Ki kare testi) bakımından benzer oldukları görülmüştür. DEHB olgularının ilk tanı anındaki sınıflarının ortancası 5.5 (IQR= 5.0) olarak saptanmıştır. Tanı alan olguların yarıdan çoğu, (n= 81, % 52.6) bileşik; geri kalanı ise, (n= 73, % 47.4) dikkat eksikliğinin önde geldiği görünüm olarak değerlendirilmiştir. DEHB olgularının çalışmaya alındıkları sırada ve yaşam boyu eş tanıları Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. DEHB tanılı çocukların güncel ve yaşam boyu eş tanıları

n (%)	Güncel	Yaşam boyu
Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu	53 (34.4)	58 (37.7)
Yaygın Anksiyete Bozukluğu	29 (18.8)	42 (27.3)
Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu	11 (7.1)	12 (7.8)
Özgül Öğrenme Bozukluğu	11 (7.1)	11 (7.1)
Dışa Atım Bozukluğu	9 (5.8)	9 (5.8)
Majör Depresif Bozukluk	6 (3.9)	8 (5.2)
Davranım Bozukluğu	5 (3.2)	7 (4.5)
Obsesif Kompulsif Bozukluk	4 (2.6)	4 (2.6)
Konuşma Bozukluğu	2 (1.3)	2 (1.3)
Tik Bozukluğu	2 (1.3)	4 (2.6)

DEHB olgularının doksan birinin (% 59.9) değerlendirme sırasında, yüz birinin ise (% 65.6) yaşamları boyunca en az bir eş tanılarının olduğu saptanmıştır. Anksiyete / depresyon bozuklukları için bu oranlar; sırasıyla % 24.7 (n= 38) ve % 33.1 (n= 51) olarak bulunmuştur. Hem değerlendirme sırasında hem de yaşam

boyu en sık eş tanıların karşıt olma karşı gelme, yaygın anksiyete ve ayrılık anksiyetesi bozuklukları olduğu görülmüştür.

Değerlendirme sırasında karşıt olma karşı gelme (KOKGB, $n= 40$, % 75.5, $\chi^2= 15.6$, $p=0.000$, Yates' düzeltmesi ile) eş tanısı DEHB bileşik görünümde anlamlı ölçüde daha siktir (Phi=0.33). Diğer yandan ayrılık anksiyetesi (SAB, $n= 9$, % 81.8, $\chi^2= 5.6$, $p=0.026$, Fisher, Phi=0.19) ve anksiyete / depresyon eş tanısının ($n= 27$, % 71.1, $\chi^2= 10.1$, $p=0.001$, Phi=0.27) dikkat eksikliği önde gelen görünümde anlamlı derecede daha sık olduğu saptanmıştır. Yaygın anksiyete bozukluğu (YAB, $n= 19$, % 65.5, $\chi^2= 3.9$, $p=0.050$, Phi=0.18) eş tanısı da dikkat eksikliği önde gelen görünümde saha sık olma eğiliminde olmasına karşın bu fark anlamlılık düzeyinde saptanmamıştır.

Yaşam boyu KOKGB ($n= 42$, % 72.4, $\chi^2= 13.4$, $p=0.000$, Phi= 0.31, Yates' düzeltmesi ile), davranım bozukluğu ($n= 7$, % 100.0, $\chi^2=6.6$, $p=0.014$, Phi= 0.21, Fisher) eş tanıları DEHB bileşik görünümde anlamlı ölçüde daha siktir. Diğer yandan yaşam boyu YAB ($n= 27$, % 64.3, $\chi^2= 5.7$, $p=0.017$, Phi= 0.21, Yates' düzeltmesi ile), SAB ($n=10$, % 83.3, $\chi^2= 6.7$, $p=0.014$, Phi= 0.21, Fisher) ve anksiyete / depresyon ($n= 35$, % 68.6, $\chi^2= 12.5$, $p=0.000$, Yates' düzeltmesi ile, Phi= 0.30) eş tanıları dikkat eksikliğinin önde geldiği görünümde anlamlı ölçüde daha sık bulunmuştur.

4.2. Psikometrik Ölçümlerle İlgili Bulgular

Psikometrik ölçümlerin dağılımı değerlendirildiğinde; dikkat eksikliği önde gelen görünümde, Conners-KOKG ($p=0.082$), Conners-DE ($p=0.156$), Conners-DEHB indeksi ($p=0.444$), Conners-Toplam puan ($p=0.244$), GGA-dışa yönelim ($p=0.304$), GGA-toplam puan ($p=0.163$), T-DSM-IV-DE ($p=0.091$), T-DSM-IV-DEHB puanı ($p=0.071$) dışındaki ölçümlerin normal dağılım varsayımlarını karşılamadığı görülmüştür (Shapiro-Wilk testi). Bileşik görünümde ise; Conners-DEHB indeksi ($p=0.243$), Conners-Toplam puan ($p=0.115$), GGA-toplam puan ($p=0.594$), T-DSM-IV-DE ($p=0.071$), T-DSM-IV-HIP ($p=0.177$), T-DSM-IV-DEHB puanı ($p=0.094$) dışındaki ölçümler normal dağılım göstermemektedir. DE önde gelen ve bileşik alt tipteki psikometrik ölçümler çok değişkenli varyans analizi (MANOVA) ile karşılaştırılmış ve anlamlılık kaynağını

belirlemek için post-hoc ANOVA uygulanmıştır. Kovaryans matrislerinin homojen olmadığı (Box's M, $\chi^2 = 39.0$, $p < 0.001$) ancak çok değişkenli normallik varsayımlarının karşılandığı (Shapiro-Wilk $W = 0.984$, $p = 0.080$) görülmüştür. Conners-DE ($p = 0.020$), Conners-HIP ($p = 0.000$), Conners-Toplam puan ($p = 0.044$), GGA-sosyal güçlükler ($p = 0.005$), GGA-davranım sorunları ve hiperaktivite (her ikisi için de, $p = 0.000$), GGA-akran sorunları ($p = 0.010$), T-DSM-IV tüm alt testleri ($p < 0.05$) için hata varyansları eşit değildir (tümü için Levene testi). Dolayısıyla MANOVA sonuçları Pillai's trace yöntemi ile yorumlanmış ve DEHB alt tiplerinin psikometrik ölçümler açısından anlamlı fark gösterdiği saptanmıştır ($F [26.0, 127.0] = 9.1$, $p = 0.000$, kısmi $\eta^2 = 0.65$) [Tablo 4.2].

Tablo 4.2. DEHB tanılı çocukların önde gelen görünümlere göre psikometrik ölçek puanları

Ortalama (SD)	DE	Bileşik	χ^2	p	Kısmi η^2
	(n= 73)	(n= 81)			
ÇADÖ-SF	10.7 (5.9)	8.6 (5.6)	5.6	0.019	0.04
ÇADÖ-PB	9.1 (6.3)	6.9 (7.0)	4.0	0.047	0.03
ÇADÖ-MDB	12.0 (7.2)	10.2 (7.9)	2.2	0.143	0.01
ÇADÖ-AAB	5.5 (4.2)	5.6 (4.0)	0.1	0.831	0.00
ÇADÖ-YAB	8.0 (4.4)	7.1 (4.2)	1.8	0.185	0.01
ÇADÖ-OKB	7.2 (4.6)	6.0 (3.8)	3.2	0.074	0.02
Conners-KOKG	7.0 (4.2)	10.5 (4.8)	22.2	0.000	0.13
Conners-DE	9.3 (3.9)	10.6 (4.9)	3.2	0.074	0.02
Conners-HIP	2.9 (3.0)	7.9 (4.8)	59.3	0.000	0.28
Conners-DEHB indeksi	18.8 (6.7)	21.6 (7.4)	6.1	0.015	0.04
Conners-Toplam	33.4 (13.2)	45.3 (16.5)	24.0	0.000	0.14
GGA-duygulanım prb.	4.3 (2.8)	4.0 (2.8)	0.3	0.580	0.00
GGA-davranım prb.	2.4 (1.9)	3.8 (2.4)	16.5	0.000	0.10
GGA-hiperaktivite	4.8 (1.9)	6.8 (2.3)	36.2	0.000	0.19
GGA-akran prb.	2.9 (1.9)	3.8 (1.8)	9.8	0.002	0.06
GGA-dışa yönelim	7.2 (3.0)	10.6 (3.9)	37.8	0.000	0.20
GGA-içe yönelim	7.2 (3.9)	7.8 (3.7)	1.2	0.277	0.01
T-DSM-IV-DE	12.8 (5.0)	15.2 (6.4)	6.9	0.010	0.04
T-DSM-IV-HIP	3.3 (3.3)	13.1 (6.4)	137.4	0.000	0.48

T-DSM-IV-KOKG	5.1 (4.6)	10.0 (6.8)	27.0	0.000	0.15
T-DSM-IV-DAVB	0.7 (1.2)	3.4 (4.7)	23.2	0.000	0.13
T-DSM-IV-Toplam	21.9 (10.4)	41.8 (18.7)	65.1	0.000	0.30

SD: Standart sapma, DE: dikkat eksikliği, ÇADÖ: Çocuk Ergen Anksiyete Depresyon Ölçeği, SF: sosyal fobi, PB: panik bozukluk, MDB: majör depresif bozukluk, AAB: ayrılık anksiyetesi bozukluğu, YAB: yaygın anksiyete bozukluğu, OKB: obsesif kompulsif bozukluk, KOKG: karşıt olma karşı gelme, HIP: hiperaktivite/ dürtüsellik, prb: problemleri, GGA: Güçler ve Güçlükler Anketi, T-DSM-IV: Turgay DSM-IV Temelli Çocuk ve Ergen Yıkıcı Davranış Bozuklukları Tarama ve Derecelendirme Ölçeği, DAVB: davranım bozukluğu

Post-hoc karşılaştırmalarda, DE önde gelen görünümün ÇADÖ-SF ve PB puanları ortalamalarının bileşik tipe göre anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu görülmüştür. Diğer yandan; Conners ölçeği KOKG, hiperaktivite, DEHB indeksi ve toplam puanları ise bileşik tipte dikkat eksikliği önde gelen tipe göre anlamlı ölçüde daha yüksektir. GGA davranım problemleri, akran problemleri, hiperaktivite ve dışa yönelim puanları yine bileşik tipte dikkat eksikliği önde gelen görünüme göre anlamlı ölçüde daha yüksektir. Bileşik tipteki olguların T-DSM-IV tüm alt ölçeklerinden dikkat eksikliği önde gelen görünüme göre anlamlı ölçüde daha yüksek puanlar aldıkları saptanmıştır.

4.3. DEHB Olguları ve Kontrollerde Periferik İnflamatuar Belirteçlerle İlgili Bulgular

Hem DEHB tanılı çocuklar hem de kontrol grubunda nötrofil lenfosit oranı (NLR), platelet lenfosit oranı (PLR), monosit lenfosit oranı (MLR), ortalama platelet hacmi (MPV), sistemik immün inflamasyon indeksi (SII), sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SIRI) ve sistemik inflamasyon toplam indeksi (AISI) değerlerinin normal dağılmadığı görülmüştür (Shapiro-Wilk testi, $p < 0.001$). DEHB ve kontrol grupları arasında NLR, PLR, MLR, MPV, SII ve SIRI değerleri çok değişkenli varyans analizi ile karşılaştırılmıştır. Kovaryans matrisleri homojen değildir (Box's M testi, $\chi^2 = 247.0$, $p < 0.001$) ve çok değişkenli normallik varsayımı karşılanmamaktadır (Shapiro-Wilk testi, $W = 0.597$, $p < 0.001$). MLR ($p = 0.117$) ve AISI ($p = 0.063$) dışında hata varyansları eşit değildir (Levene testi). Dolayısıyla MANOVA sonuçları Pillai's trace yöntemi ile yorumlanmış ve grupların periferik inflamatuvar belirteçler bakımından anlamlı fark göstermediği saptanmıştır ($F [7.0, 223.0] = 1.6$, $p = 0.126$, kısmi $\eta^2 = 0.05$) [Tablo 4.3].

Tablo 4.3. DEHB tanılı ve kontrol grubundaki çocukların periferik inflamatuvar belirteçleri

Ortalama (SD)	DEHB	Kontrol	F	p	Kısmi η^2
	(n= 154)	(n= 77)			
Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR)	2.1 (1.9)	1.8 (0.9)	1.6	0.205	0.01
Monosit Lenfosit Oranı (MLR)	0.2 (0.2)	0.3 (0.1)	0.7	0.417	0.00
Platelet Lenfosit Oranı (PLR)	140.3 (81.8)	137.7 (46.0)	0.1	0.795	0.00
Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (SII)	611.6 (530.5)	516.0 (275.6)	2.2	0.139	0.01
Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi (SIRI)	1.1 (1.1)	1.0 (0.7)	0.6	0.443	0.00
Sistemik İnflamasyon Toplam İndeksi (AISI)	328.2 (329.9)	290.7 (210.7)	0.8	0.365	0.00
Ortalama Platelet Hacmi (MPV)	8.2 (1.2)	8.2 (0.9)	0.0	0.960	0.00

SD: Standart sapma

4.4. DEHB Görünümleri ve Eş Tanı Varlığının Periferik İnflamatuvar Belirteçlere Etkisi

DEHB tanılı çocukların önde gelen görünümüne göre nötrofil lenfosit oranı (NLR), platelet lenfosit oranı (PLR), monosit lenfosit oranı (MLR), ortalama platelet hacmi (MPV), sistemik immün inflamasyon indeksi (SII), sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SIRI) ve sistemik inflamasyon toplam indeksi (AISI) değerlerinin normal dağılmadığı görülmüştür (Shapiro-Wilk testi, $p < 0.001$). Kovaryans matrisleri homojen değildir (Box's M, $\chi^2 = 421.0$, $p < 0.001$) ve çok değişkenli normallik varsayımı karşılanmamaktadır (Shapiro-Wilk testi, $W = 0.597$, $p < 0.001$). NLR dışında ($p = 0.011$) diğer inflamatuvar belirteçler için hata varyanslarının eşit olduğu görülmüştür (Levene testi). Dolayısıyla DEHB'nin klinik görünümleri arasında periferik inflamatuvar belirteçlerin anlamlı fark gösterip göstermediği MANOVA ile değerlendirilmiş ve sonuçlar Pillai's trace yöntemine göre yorumlanmıştır. Sonuç olarak DEHB baskın görünümünün periferik inflamatuvar belirteçler açısından

anlamlı fark göstermediği görülmüştür (F [7.0, 146.0]= 0.6, p=0.752, kısmi η^2 =0.03) [Tablo 4.4].

Tablo 4.4. DEHB tanılı çocukların alt görünümlere göre periferik inflamatuvar belirteçleri

Ortalama (SD)	DE	Bileşik	F	p	Kısmi η^2
	(n= 73)	(n= 82)			
Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR)	1.9 (1.4)	2.2 (2.3)	1.4	0.239	0.01
Monosit Lenfosit Oranı (MLR)	0.2 (0.1)	0.3 (0.2)	1.6	0.211	0.01
Platelet Lenfosit Oranı (PLR)	129.1 (56.6)	150.4 (98.5)	2.6	0.106	0.02
Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (SII)	566.1 (473.3)	652.7 (577.1)	1.0	0.314	0.01
Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi (SIRI)	1.0 (1.0)	1.2 (1.2)	0.6	0.424	0.00
Sistemik İnflamasyon Toplam İndeksi (AISİ)	309.6 (329.9)	345.0 (331.1)	0.4	0.508	0.00
Ortalama Platelet Hacmi (MPV)	8.3 (1.1)	8.2 (1.2)	0.5	0.496	0.00

SD: Standart sapma

Son olarak, DEHB tanılı çocuklarda çalışma sırasında eş tanı varlığının periferik inflamatuvar belirteçlere etkisi çok değişkenli varyans analizi ile değerlendirilmiştir. Kovaryans matrisleri homojen değildir (Box's M, χ^2 = 483.0, p< 0.001) ve çok değişkenli normallik varsayımı karşılanmamaktadır (Shapiro-Wilk testi, W= 0.597, p<0.001). Monosit lenfosit oranı (MLR, p=0.015), Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi (SIRI, p=0.015) ve Sistemik İnflamasyon Toplam İndeksi (AISİ, p=0.023) dışında hata varyansları eşittir (Levene testi). Dolayısıyla DEHB tanılı katılımcıların çalışma sırasında eş tanı varlığı ile periferik inflamatuvar belirteçlerin anlamlı fark gösterip göstermediği, MANOVA ile değerlendirilmiş ve sonuçlar Pillai's trace yöntemine göre yorumlanmıştır. Sonuç olarak değerlendirme sırasında eş tanı varlığının periferik inflamatuvar belirteç düzeylerini etkilemediği ancak sistemik inflamasyon toplam indeksini etkileyebileceği görülmüştür (F [7.0, 146.0]= 1.6, p=0.146, kısmi η^2 =0.07) [Tablo 4.5].

Tablo 4.5. DEHB tanılı çocukların değerlendirmeleri sırasında eş tanı varlığına göre periferik inflamatuvar belirtiçleri

Ortalama (SD)	Eş tanı var	Eş tanı yok	F	p	Kısmi η^2
	(n= 91)	(n= 63)			
Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR)	2.1 (2.0)	2.1 (1.9)	0.0	0.986	0.0
Monosit Lenfosit Oranı (MLR)	0.2 (0.1)	0.3 (0.2)	1.6	0.211	0.01
Platelet Lenfosit Oranı (PLR)	136.4 (65.7)	145.9 (100.9)	0.5	0.480	0.00
Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (SII)	586.4 (531.6)	648.1 (530.9)	0.5	0.479	0.00
Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi (SIRI)	1.0 (0.9)	1.2 (1.3)	2.1	0.146	0.01
Sistemik İnflamasyon Toplam İndeksi (AISI)	284.1 (283.8)	392.0 (380.4)	4.1	0.046	0.03
Ortalama Platelet Hacmi (MPV)	8.2 (1.2)	8.3 (1.2)	0.1	0.769	0.00

SD: Standart sapma

4.5. DEHB Semptom Şiddeti ve Alt Ölçek Puanları ile Periferik İnflamatuvar Belirtiçler Arasındaki İlişkiler

4.5.1. T-DSM-IV Alt Ölçek Puanları ve Periferik İnflamatuvar Belirtiçler Arasındaki İlişkiler

T-DSM-IV alt ölçek puanları ile belirtilen DEHB ve ilişkili bozuklukların semptom şiddetleri ve periferik inflamatuvar belirtiçler arası ilişkiler Spearman non-parametrik korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir [Tablo 4.6]. Analizler sonucunda, sadece MPV ile dikkat eksikliği semptomları arasında zayıf, pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

4.5.2. ÇADÖ-Y Alt Ölçek Puanları ve Periferik İnflamatuvar Belirtiçler Arasındaki İlişkiler

ÇADÖ-Y alt ölçek puanları ve periferik inflamatuvar belirtiçler arası ilişkiler Spearman non-parametrik korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir [Tablo 4.7].

Analizler sonucunda, sadece NLR ile majör depresif bozukluk ve yaygın anksiyete bozukluğu belirti puanları arasında zayıf, pozitif ve istatistik olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

4.5.3. Connors Alt Ölçek Puanları ve Periferik İnflamatuvar Belirteçler Arasındaki İlişkiler

Connors alt ölçek puanları ve periferik inflamatuvar belirteçler arası ilişkiler Spearman non-parametrik korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir [Tablo 4.8]. Analizler sonucunda, sadece PLR ile hiperaktivite / dürtüsellik belirti puanları arasında zayıf, pozitif ve istatistik olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

4.5.4. GGA Alt Ölçek Puanları ve Periferik İnflamatuvar Belirteçler Arasındaki İlişkiler

GGA alt ölçek puanları ve periferik inflamatuvar belirteçler arası ilişkiler Spearman non-parametrik korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir [Tablo 4.9]. Analizler sonucunda, GGA alt ölçek puanları ve periferik inflamatuvar belirteçler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Tablo 4.6. DEHB tanılı çocukların T-DSM-IV alt ölçek puanları ve periferik inflamatuvar belirtilerleri arasındaki ilişkiler

	Rho	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	T-DSM-IV-DE	-										
2	T-DSM-IV-HIP	0.27†	-									
3	T-DSM-IV-KOKG	0.39†	0.59†	-								
4	T-DSM-IV-DAVB	0.32†	0.55†	0.74†	-							
5	NLR	0.01	0.02	0.02	0.03	-						
6	MLR	0.02	0.08	0.05	0.06	0.70†	-					
7	PLR	0.02	0.10	0.06	0.06	0.66†	0.55†	-				
8	SII	0.01	0.07	0.03	0.00	0.89†	0.60†	0.77†	-			
9	SIRI	0.02	0.08	0.02	0.01	0.85†	0.84†	0.49†	0.82†	-		
10	AISI	0.00	0.11	0.06	0.04	0.76†	0.73†	0.57†	0.89†	0.93†	-	
11	MPV	0.17*	0.03	-0.04	0.01	0.14	0.14	0.02	0.02	0.11	0.01	-

T-DSM-IV: Turgay DSM-IV Temelli Çocuk ve Ergen Yıkıcı Davranış Bozuklukları Tarama ve Derecelendirme Ölçeği, DE: dikkat eksikliği, HIP: hiperaktivite/dürtüsellik, KOKG: karşıt olma karşı gelme bozukluğu, DAVB: davranım bozukluğu, NLR: nötrofil lenfosit oranı, MLR: monosit lenfosit oranı, PLR: platelet lenfosit oranı, SII: sistemik immün inflamasyon indeksi, SIRI: sistemik inflamasyon yanıt indeksi, AISI: sistemik inflamasyon toplam indeksi, MPV: ortalama platelet hacmi, *: p<0.05, †: p<0.01

Tablo 4.7. DEHB tanımlı çocukların ÇADÖ-Y alt ölçek puanları ve periferik inflammatuar belirteçleri arasındaki ilişkiler

Rho	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	ÇADÖ-SF	-											
2	ÇADÖ-PB	0.61†	-										
3	ÇADÖ-MDB	0.68†	0.73†	-									
4	ÇADÖ-AAB	0.52†	0.44†	0.42†	-								
5	ÇADÖ-YAB	0.75†	0.63†	0.70†	0.50†	-							
6	ÇADÖ-OKB	0.67†	0.69†	0.66†	0.46†	0.71†	-						
7	NLR	0.07	0.14	0.19*	0.02	0.10	-						
8	MLR	0.01	0.01	0.05	0.00	0.03	0.70†	-					
9	PLR	0.08	0.04	0.14	0.10	0.02	0.66†	0.55†	-				
10	SII	0.01	0.10	0.13	0.07	0.05	0.89†	0.60†	0.77†	-			
11	SIRI	0.01	0.08	0.08	0.01	0.04	0.85†	0.84†	0.49†	0.82†	-		
12	AISI	0.05	0.04	0.03	0.04	0.01	0.76†	0.73†	0.57†	0.89†	0.93†	-	
13	MPV	0.00	0.10	0.06	0.15	0.04	0.14	0.14	0.02	0.02	0.11	0.00	-

ÇADÖ: Çocuk Ergen Anksiyete Depresyon Ölçeği, SF: sosyal fobi, PB: panik bozukluk, MDB: majör depresif bozukluk, AAB: ayrılık anksiyetesi bozukluğu, YAB: yaygın anksiyete bozukluğu, OKB: obsesif kompulsif bozukluk, NLR: nörofil lenfosit oranı, MLR: monosit lenfosit oranı, PLR: platelet lenfosit oranı, SII: sistemik immün inflamasyon indeksi, SIRI: sistemik inflamasyon yanıt indeksi, AISI: sistemik inflamasyon toplam indeksi, MPV: ortalama platelet hacmi, *: p<0.05, †: p<0.01

Tablo 4.8. DEHB tanılı çocukların Conners alt ölçek puanları ve periferik inflamatuvar belirteçleri arasındaki ilişkiler

Rho	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1												
Conners-KOKG	-											
2	<i>0.55†</i>											
Conners-DE		-										
3	<i>0.64†</i>	<i>0.54†</i>	-									
Conners-HIP												
4	<i>0.61†</i>	<i>0.86†</i>	<i>0.61†</i>	-								
Conners-DEHB indeksi												
5	<i>0.83†</i>	<i>0.85†</i>	<i>0.80†</i>	<i>0.91†</i>	-							
Conners-Toplam												
6	0.08	0.02	0.02	0.01	0.03	-						
NLR												
7	0.12	0.06	0.09	0.05	0.03	<i>0.70†</i>	-					
MLR												
8	0.15	0.09	<i>0.18*</i>	0.09	0.14	<i>0.66†</i>	<i>0.55†</i>	-				
PLR												
9	0.08	0.01	0.09	0.02	0.04	<i>0.89†</i>	<i>0.60†</i>	<i>0.77†</i>	-			
SII												
10	0.07	0.07	0.07	0.09	0.00	<i>0.85†</i>	<i>0.84†</i>	<i>0.49†</i>	<i>0.82†</i>	-		
SIRI												
11	0.06	0.08	0.10	0.09	0.00	<i>0.76†</i>	<i>0.73†</i>	<i>0.57†</i>	<i>0.89†</i>	<i>0.93†</i>	-	
AISI												
12	0.01	-0.03	-0.05	0.01	0.01	0.14	0.14	0.02	0.02	0.11	0.01	-
MPV												

KOKG: karışık olma karşı gelme bozukluğu, DE: dikkat eksikliği, HIP: hiperaktivite/ dürtüsellik, NLR: nötrofil lenfosit oranı, MLR: monosit lenfosit oranı, PLR: platelet lenfosit oranı, SII: sistemik immün inflamasyon indeksi, SIRI: sistemik inflamasyon yanıt indeksi, AISI: sistemik inflamasyon toplam indeksi, MPV: ortalama platelet hacmi, *: p<0.05, †: p<0.01

Tablo 4.9. DEHB tanılı çocukların GGA alt ölçek puanları ve periferik inflamatuvar belirteçleri arasındaki ilişkiler

	Rho	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	GGA-duygulanım prb.	-												
2	GGA-davranım prb.	0.35†	-											
3	GGA-hiperaktivite	0.16	0.46†	-										
4	GGA-akran prb.	0.25*	0.38†	0.24*	-									
5	GGA-dışa yönelim	0.28†	0.83†	0.86†	0.37†	-								
6	GGA-içe yönelim	0.88†	0.45†	0.23*	0.66†	0.39†	-							
7	NLR	0.05	0.07	0.01	0.02	0.04	0.06	-						
8	MLR	0.06	0.13	0.03	0.06	0.09	0.09	0.70†	-					
9	PLR	0.06	0.14	0.07	0.14	0.13	0.12	0.66†	0.55†	-				
10	SII	0.05	0.08	0.01	0.05	0.06	0.09	0.89†	0.60†	0.77†	-			
11	SIRI	0.04	0.08	0.01	0.01	0.06	0.06	0.85†	0.84†	0.49†	0.82†	-		
12	AISI	0.05	0.08	0.02	0.04	0.06	0.09	0.76†	0.73†	0.57†	0.89†	0.93†	-	
13	MPV	0.01	0.01	0.10	0.15	0.07	0.06	0.14	0.14	0.02	0.02	0.11	0.01	-

GGA: Güçler ve Güçlükler Anketi, prb: problemleri, NLR: nötrofil lenfosit oranı, MLR: monosit lenfosit oranı, PLR: platelet lenfosit oranı, SII: sistemik immün inflamasyon indeksi, SIRI: sistemik inflamasyon yanıt indeksi, AISI: sistemik inflamasyon toplam indeksi, MPV: ortalama platelet hacmi, *: p<0.05, †: p<0.01

5. TARTIŞMA

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, yaşam boyu ilişkilendirildiği morbidite ve işlev kaybı nedeniyle hem klinik hem de halk sağlığı açısından önemli bir sorun teşkil etmektedir (5). Boylamsal araştırmalar, bu bozukluğun bireylerin yaşamında zihinsel, sosyal ve sağlık alanlarında çok sayıda zorluğa yol açtığını ortaya koymaktadır (25). DEHB'nin yaygınlığı ve yaşam kalitesine olan ciddi etkileri göz önüne alındığında, bu bozukluğun etiyolojisi ve tanısına yönelik çalışmalar hız kesmeden devam etmektedir (25,37).

Çalışmamızda; DEHB tanılı bireylerde periferik inflamatuvar belirteçlerin sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak farklılık gösterip göstermediğinin belirlenmesi ile DEHB ve inflamasyon ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca, çalışmamızın bir diğer amacı, DEHB tanılı çocukların önde gelen alt görünümeleri ve semptom şiddetine göre inflamatuvar belirteçler açısından karşılaştırılmasıdır.

5.1. Sosyodemografik ve Klinik Veriler

Yapılan epidemiyolojik ve klinik çalışmalar, DEHB'nin erkeklerde daha sık görüldüğünü ortaya koymaktadır (28,33). Benzer şekilde, çalışmamıza alınan 154 DEHB olgusunun % 55.8'inin (n= 86) erkek, % 44.2'sinin (n= 68) kız olgulardan oluştuğu görülmüştür. Tanı alan olguların klinik olarak yarıdan fazlasının (% 52.6, n= 81) bileşik görünümde, geri kalanının ise (% 47.4, n= 73) dikkat eksikliğinin önde gelen görünümde olduğu tespit edilmiştir. Toplum bazlı çalışmalarda, dikkat eksikliği önde gelen görünümün daha sık gözleendiği bildirilirken (1,60,178); kliniğe başvuran olgularda bileşik görünümün daha yaygın olduğu saptanmaktadır (34,179). Bu yönüyle çalışmamız, klinik çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda, DEHB ve SK grubunun her ikisinde ortanca yaşın 11.0 yıl olduğu (DEHB ortalaması: 11.21 ± 3.19 , SK ortalaması: 11.57 ± 3.40) belirlenmiştir. Benzer çalışmalarla (180–182) kıyaslandığında, çalışmamıza dahil edilen grupların ortalama olarak 2 yaş daha büyük olduğu görülmektedir. Bu fark, çalışmamızın retrospektif tasarımı nedeniyle, eksik verileri olan vakaların hariç bırakılması (ölçek ve tam kan sayımı sonuçlarının büyük çocuklarda daha eksiksiz olarak elde edilmesi) ile açıklanabilir.

Komorbidite çalışmaları, DEHB’li olguların yarısından çoğunda en az bir psikiyatrik bozukluğun eşlik ettiğini ortaya koymaktadır (46,57,58). Çalışmamızda, DEHB olgularının % 59.9’unun değerlendirme sırasında, % 65.6’sının ise yaşamları boyunca en az bir eş tanılarının olduğu saptanmıştır. Hem değerlendirme sırasında hem de yaşam boyu en sık görülen eş tanılar arasında; karşıt olma karşı gelme bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu, ayrılık anksiyetesi bozukluğu, özgül öğrenme bozukluğu ve dışa atım bozuklukları yer almıştır. Ülkemizde Ercan ve ark. yaptığı prevalans ve komorbidite çalışmasında ise; karşıt olma karşı gelme bozukluğu, noktürnal enürezis, basit fobi ve ayrılık anksiyetesi bozukluğu en sık eş tanılar olarak bulunmuştur (60). Bulgularımızdaki en sık eş tanılar, literatürle genel olarak örtüşmektedir. Çalışmamızda tıbbi kayıtlar üzerinden retrospektif değerlendirme yapılmış olması nedeniyle, yalnızca, basit fobi gibi bazı spesifik tanıların klinik olarak yeterince işaretlenmemiş olabileceği düşünülebilir.

DEHB’ye sıklıkla eşlik eden bozukluklar olarak karşıt olma karşı gelme bozukluğu ve/veya davranım bozukluğu’nun hem epidemiyolojik hem de klinik örneklerde, DEHB vakalarının %30-50’sinde birlikte görüldüğü bilinmektedir (5). Çalışmamızda da KOKGB için tanı anında % 34.4 (yaşam boyu % 37.7), DB için tanı anında % 3.2 (yaşam boyu % 4.5) eş tanı saptanmıştır. Bu oranlar, ülkemizde 1000 DEHB’li çocuk üzerinde yapılan bir çalışmayla (KOKGB: % 37.4, DB: % 7.6) uyumluluk göstermektedir ve bu bulgular çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir (1).

Çalışmamızda; yaşam boyu KOKGB ve DB eş tanıları DEHB’nin bileşik görünümde anlamlı ölçüde derecede daha sık gözlemlenmiştir. Diğer yandan yaşam boyu YAB, SAB ve anksiyete / depresyon eş tanıları dikkat eksikliğinin önde geldiği görünümde anlamlı ölçüde daha sık bulunmuştur. Literatürde de KOKGB ve DB gibi dışsallaştırma problemlerinin bileşik tipte daha sık gözlemlendiği belirtilmektedir (1,179,183). Bu durumun, bileşik tipin daha yüksek semptom şiddeti ve duygusal düzenlemede yaşanan zorluklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (184). Benzer şekilde, birçok çalışma anksiyete ve depresyon belirtilerinin dikkat eksikliğinin önde geldiği görünümde daha sık ortaya çıktığını göstermektedir (1,179,185,186).

5.2. Psikometrik Ölçümlerle İlgili Veriler

Post-hoc karşılaştırmalarımızda, Conners Aile Derecelendirme Ölçeği KOKG, hiperaktivite, DEHB indeksi ve toplam puanlarının bileşik görünümde, dikkat eksikliği önde gelen görünüme göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca, Güçler ve Güçlükler Anketiyle değerlendirilen davranım problemleri, akran problemleri, hiperaktivite ve dışa yönelim puanları da bileşik görünümdeki olgularda anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Son olarak, bileşik görünümdeki olguların Turgay DSM-IV Temelli Çocuk ve Ergen Yıkıcı Davranış Bozuklukları Tarama ve Derecelendirme Ölçeği tüm alt alanlarında, anlamlı derecede daha yüksek puanlar aldıkları görülmüştür. Öte yandan, dikkat eksikliği önde gelen görünümün Yenilenmiş Çocuk Ergen Anksiyete Depresyon Ölçeği sosyal anksiyete bozukluğu (ÇADÖ-SF) ve panik bozukluk (ÇADÖ-PB) puan ortalamalarının, bileşik görünüme göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

2021 yılında yayımlanan bir uzmanlık tezinde, T-DSM-IV ve ÇADÖ ölçek puanları DEHB alt görünümlerine göre değerlendirilmiştir. Bu çalışmada yapılan post-hoc karşılaştırmalar sonucunda, T-DSM-IV'ün hiperaktivite/dürtüsellik ve karşıt olma karşı gelme alt bölümlerinde, bileşik görünümdeki olguların dikkat eksikliği önde gelen görünüme göre anlamlı derecede daha yüksek ortalama puanlara sahip olduğu gözlemlenmiştir. Ancak, dikkat eksikliği ve davranım bozukluğu alt bölümlerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. ÇADÖ puanlarında ise, hiçbir alt ölçekte anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (187). Bu çalışmanın sonuçları, bizim çalışmamızla bazı yönlerde benzerken bazı alanlarda ayrılmaktadır.

Willcutt ve ark. yaptıkları meta-analiz çalışmasında, bileşik görünümdeki çocuk ve ergenlerin; daha şiddetli semptomlar gösterdiğini ve genel bozukluk, genel sosyal işlevsellik, sosyal davranışlar ve akranlar tarafından sevilme eğilimi gibi işlevsellik yönlerinde diğer alt görünümlere kıyasla daha fazla bozulma yaşadıklarını belirtmiştir. Ayrıca, bu çalışmada dikkat eksikliği önde gelen görünümün, bileşik görünüme kıyasla daha yüksek düzeyde utangaç ve pasif sosyal davranışlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (188). Sonuç olarak, çalışmamızın bulguları literatürdeki araştırmalarla büyük ölçüde uyumlu olup, DEHB'nin bileşik görünümünün, dikkat

eksikliği önde gelen görünümüne kıyasla daha şiddetli bir semptomatoloji ve daha yüksek psikiyatrik ölçek puanları ile karakterize olduğunu ortaya koymaktadır.

5.3. DEHB Olguları ve Kontrollerde Periferik İnflamatuvar Belirteçlerle İlgili Veriler

Periferik inflamatuvar araçların biyobelirteç olarak kullanılabilme potansiyeli, bu alana yönelik bilimsel ilgiyi arttırmıştır (9,15). Son yıllarda çalışmalar, daha hızlı ve kolay tespit edilebilen belirteçlere yönelmiş ve yeni sistemik inflamatuvar belirteçler ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır.

5.3.1. DEHB Olguları ve Kontrollerde NLR, MLR ve PLR Oranlarının Karşılaştırılması

Nötrofil lenfosit oranı (NLR), monosit lenfosit oranı (MLR) ve platelet lenfosit oranı (PLR); hücre kan sayımı verilerinden kolayca hesaplanabilen, yeni ve düşük maliyetli sistemik inflamatuvar yanıt belirteçleridir (116–118). Bu inflamasyon oranlarının, iki farklı bağışıklık yolunu aynı anda yansıtmaması nedeniyle inflamasyonu değerlendirmede iyi bir öngörücü değere sahip olabileceği düşünülmektedir (118,119). Bu periferik kan hücresi oranlarındaki değişikliklerin; kanserler, serebrovasküler, kardiyovasküler veya otoimmün hastalıklar gibi çeşitli patolojilerde immün-inflamatuvar süreçlerin veya kötü prognozların potansiyel biyobelirteçleri olarak hizmet ettiği gösterilmiştir (189). Dahası bu değerler, giderek artan çok sayıda çalışmada; şizofreni (20,21) ve duyu durum bozuklukları (17,22) başta olmak üzere birçok psikiyatrik bozuklukta sağlıklı kontrollerle karşılaştırmaya tabi tutulmuştur (117).

Bugüne kadar, NLR, MLR, PLR ve DEHB arasındaki bağlantı, birkaç çalışmada araştırılmış ancak bulgular tutarsız kalmıştır (189). Bazı çalışmalar, DEHB'li bireylerde bu oranları daha yüksek olarak bildirmiş ve bu durumun bozukluğun patofizyolojisinde inflamasyonun potansiyel rolünü yansıttığını öne sürmüştür (157,182). Öte yandan, bazı çalışmalar ise DEHB hastaları ile sağlıklı kontroller arasında bu parametreler açısından anlamlı bir fark bulunamadığını belirtmiş ve bu durum, patogenezdaki immün-inflamatuvar mekanizmaların karmaşıklığına işaret etmiştir (181,190).

Analizlerimiz sonucunda, DEHB tanılı çocuklar ile sağlıklı kontroller (SK) arasında NLR, MLR ve PLR değerleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızda elde edilen bu sonuçların aksine, Avcil tarafından 2018 yılında gerçekleştirilen çalışma (180) ve sonrasında yapılan birkaç çalışmada (182,191–193), bu değerlerin bazılarının veya hepsinin DEHB’li olgularda anlamlı derecede daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Avcil tarafından yapılan ve NLR, MLR ve PLR’nin incelendiği öncü çalışmaya (180), çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine başvuran, DSM-5 tanı ölçütlerine göre yeni DEHB tanısı almış ve bu nedenle henüz herhangi bir ilaç tedavisi kullanmayan, 6-16 yaş aralığındaki toplam 82 olgu dahil edilmiştir. Çalışma sonucunda, her üç inflamatuvar belirteç de hasta grubunda anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur.

Araştırmamız, Avcil’in çalışmasından (180) bazı özellikleri ile farklılıklar göstermektedir: çalışmamızın retrospektif tasarımda olması, cinsiyet dağılımındaki farklılıklar (Avcil: % 79.2 erkek) ve çalışmamızda ek tanıların dahil edilmiş olması. Bu bilgi doğrultusunda, Avcil’in yaptığı çalışma ve sonraki diğer çalışmalarda bulunan farklı sonuçları öncelikle metodolojik farklılıklar yönüyle tartışmak faydalı olabilir.

Araştırmamızın örnekleme, ek tanıları açısından literatürle büyük ölçüde uyumludur ve istatistiksel değerlendirmelerimiz sonucunda DEHB’de eş tanı varlığının inflamatuvar parametreleri etkilemediği belirlenmiştir. Bu nedenle, iki çalışma arasındaki farklı sonuçları eş tanıların etkisiyle yorumlamak olası görünmemektedir. Topal ve ark. (194); DEHB, OSB ve SK olmak üzere üç grup karşılaştırdığı çalışmalarında, çalışmamıza benzer şekilde, eş tanıları dışlamamış ve analizler sonucunda NLR’nin her iki hasta grubunda da kontrollere göre yüksek olduğu, ancak MLR ve PLR açısından anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir. Çalışmalardaki bu farklı sonuçlar, nörogelişimsel bozuklukların karmaşık etiyoloji ve mekanizmalarına bir işaret olarak yorumlanabilir.

Yapılan çalışmalarda, hasta gruplarındaki cinsiyet dağılımları farklılık gösterebilmektedir. Ancak hem Avcil’in çalışmasında hem de Abdel Samei ve ark. tarafından gerçekleştirilen yakın tarihli bir çalışmada (191), yükselen inflamatuvar

değerler açısından cinsiyet farklılığı bulunmamıştır. Ayrıca, Aksu & Dağ'ın gerçekleştirdiği ve inflamatuvar oranlarda anlamlı farklılık izlenmeyen bir çalışmada da (181) kız ya da erkek cinsiyet, bu oranlar için sonuçları etkilememiştir. Bu bulgular ışığında, cinsiyet dağılımlarındaki farklılıkların sonuçlar üzerinde açıklayıcı bir etkisinin olmadığı düşünülebilir.

Araştırma yöntemi açısından ele aldığımızda, araştırmamıza benzer şekilde retrospektif inceleme yapılan ve 2021 yılında yayımlanan iki çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların ilkinde; Önder ve ark, çocuk (6-11 yaş) ve ergen (12-17 yaş) gruplarının her ikisinde de NLR ve PLR değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptamıştır. Çalışmada, MLR değeri incelenmemiştir (182). Akıncı & Uzun'un yaptığı diğer çalışmada ise, yine 6-17 yaş arası çocuk ve ergenler incelenmiş ve NLR ve PLR değerlerinde anlamlı yükseklik bulunurken, MLR değerlerinde anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir (157). İki çalışmada esas alınan zaman aralıkları ve coğrafi bölgeler (Önder: Ocak - Haziran 2019, Antalya/Türkiye; Akıncı: Şubat 2019 - Nisan 2020, Konya/Türkiye) ile, çalışmamızın örnekleminde başlangıç olarak belirlen tarih ve bölge (Ocak 2019, Isparta/Türkiye) yakınlık göstermektedir. Bu benzerlikler, araştırmamızın sonuçları ile diğer çalışmaların sonuçları arasındaki farklılığı, yöntem ve örneklem seçilimine bağlamayı zorlaştırmaktadır.

Öte yandan, çalışmamıza benzer şekilde, DEHB ve kontrol grupları arasında inflamatuvar oranlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Binici & Kutlu'nun (190) 25'i kız (%38.4), 40'ı (%61.5) erkek, toplam 65 DEHB'li çocuk ile yaş ve cinsiyet açısından bire bir eşleştirilen 65 sağlıklı çocuğun (tüm olguların yaş ortalaması 7.81 ± 1.39) dahil edildiği çalışmasında, hasta grubunun çoğunluğunu birleşik tip (%72.3) hastalar oluşturmakta ve hastaların %49.2'sinde KOKGB eş tanısı bulunmaktaydı. Bu özellikleri açısından çalışmamızla benzerlik gösteren araştırmada; SK ve DEHB grupları arasında NLR, PLR ve diğer kan parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olup MLR değeri incelenmemiştir. Binici & Kutlu, çalışma sonuçlarını; DEHB'nin etiyopatolojisinde, immunogenetik yatkınlıkla beraber çevresel risk etkenlerinin tetikleyici olabildiği artmış inflamatuvar yanıtın egemen olduğu bir hasta grubundan söz edilebileceği; ancak hastalığın tüm

patofizyolojisini tek başına bu bakış açısıyla açıklamanın olası görünmediği perspektifinden yorumlamıştır (190).

Aksu & Dağ (181) tarafından 31.06.2018-31.12.2018 tarihleri arasında polikliniğe başvuran 6-18 yaş arası çocuk ve ergenlerde gerçekleştirilen çalışmaya, yaş ortalamaları sırasıyla 9.68 ± 2.98 ve 10.33 ± 3.15 yıl olan 169 DEHB hastası ve 59 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir. Çalışmaya, KOKGB eş tanıılı çocuklar dahil edilirken, diğer psikiyatrik tanılar dışlanmıştır. İstatistiksel analizler sonucunda, her üç oran (NLR, MLR, PLR) için de gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (181). Literatürdeki çelişkili sonuçlar, konunun daha kapsamlı ve çeşitli yönleriyle ele alınması gerektiğine işaret edebilir.

Literatürde, spesifik gruplarda yapılan çalışmalar da bulunmaktadır. Fahiem & Mekkawy (192), çalışmasında hasta grubunu gecikmiş dil gelişimi öyküsü olan 70 DEHB'li çocuktan oluşturmuş ve bu grubu sağlıklı kontrollerle kıyaslamıştır. Çalışmada, hasta grubunda NLR, MLR ve PLR oranlarında istatistiksel olarak oldukça anlamlı yükseklikler saptanmış ve yazarlar, bu oranların DEHB vakalarının erken tespiti ve teşhisinin doğrulanması için yeni bir nesnel yol olabileceğini öne sürmüştür (192). Çalışmamızda ise, tıbbi kayıtlarda artikülasyon bozukluğu eş tanısı işaretlenmiş iki çocuk tespit edilmiştir. Gecikmiş dil gelişimi öyküsü bulunan çocuklar kayıtlarda belirtilmediğinden, alt grup değerlendirmesi yapılamamıştır.

Yektaş ve ark ise, Özgül Öğrenme Bozukluğu (ÖÖB) eş tanısı için değerlendirme gerçekleştirmiştir. Çalışmaya, 80 DEHB ve ÖÖB'li, 20 saf ÖÖB'li toplam 100 hasta ve 75 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. ÖÖB'li vakalarda, DEHB tanısının NLR, MLR veya PLR üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı bulunmuştur. Çalışmamızda da eş tanı varlığının bu değerleri etkilemediği gözlemlenmiştir. Spesifik eş tanılarla ilgili yapılacak daha kapsamlı çalışmalar, konunun aydınlatılmasında önemli katkılar sağlayabilir.

5.3.2. DEHB Olguları ve Kontrollerde MPV Değerinin Karşılaştırılması

Ortalama platelet hacmi (MPV), platelet boyutunun doğru bir ölçümü olarak, platelet üretimini yansıtan önemli bir endekstir ve dolaylı olarak platelet fonksiyonu ve aktivitesi ile ilişkilidir (145,146). Daha büyük trombositlerin normal boyuttaki

trombositlere kıyasla homeostatik olarak daha reaktif olduğu ve bunun da tromboza eğilimi artırdığı bilinmektedir (146,195). Çalışmalar; MPV'nin kardiyovasküler hastalıklar, solunum yolu hastalıkları, romatolojik hastalıklar, diyabet ve neoplastik hastalıklar başta olmak üzere birçok patolojik durumda seyir ve prognoz hakkında önemli bilgiler sağlayabileceğini göstermektedir (139). Son yıllarda, psikiyatrik bozukluklar ve MPV seviyeleri arasındaki ilişki de incelemeye tabi tutulmuştur.

MPV ve DEHB ilişkisini inceleyen ilk çalışmalardan biri, Yorbik ve ark. (196) tarafından 2014 yılında gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, 6-16 yaş aralığında 70 DEHB'li hasta ve 41 sağlıklı kontrol yer almıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre, DEHB grubunda ortalama MPV değeri (8.35 fL), sağlıklı kontrol grubuna (7.90 fL) kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Çalışmanın MPV referans aralığı (6.9 - 10.8 fL), çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda ise, hem DEHB hem SK grubu için aynı ortalama MPV değeri (8.2 ± 1.2 fL) saptanmıştır. DEHB grubunda MPV ortalaması, Yorbik ve ark. çalışmasındaki ortalamaya yakinken, SK grubu çalışmamızda ayrılmamıştır. Çalışmamızda, SK grubunun seçiliminde kullanılan yöntem, bu sonucun olası nedenleri arasında tartışılabilir.

Yıllar içinde yapılan birkaç çalışmada daha DEHB grubunda anlamlı derecede yüksek MPV değerleri saptanmıştır (157,180,181,191). Ancak, bu çalışmalardaki metodolojik farklılıklar ve referans aralıklarındaki çeşitlilik, ortak bir yorum oluşturmayı zorlaştırmaktadır. Diğer taraftan, Topal ve ark. çalışmasında (194), araştırmamıza benzer şekilde DEHB grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında MPV açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Binici & Kutlu'nun çalışmasında ise, DEHB grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla MPV'nin anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiş; ancak beden kitle indeksi (BKİ) ve eş tanı varlığı gibi faktörler kontrol edildiğinde bu anlamlılık kaybolmuştur (190). MPV değerinin çeşitli vücut değişkenlerinden etkilenme potansiyeli göz önüne alındığında, bu değişkenlerin kontrol edildiği daha kapsamlı çalışmaların literatüre önemli katkılar sağlayabileceği düşünülebilir.

5.3.3. DEHB Olguları ve Kontrollerde SII, SIRI ve AISI İndekslerinin Karşılaştırılması

Son zamanlarda; lenfosit, nötrofil, monosit ve plateletleri birleştiren üç yeni indeks - SII: sistemik immün inflamasyon indeksi, SIRI: sistemik inflamasyon yanıt indeksi, AISI: sistemik inflamasyon toplam indeksi - çalışmalarda araştırılmaya başlanmıştır. Trombositoz, inflamasyon ve bağışıklık arasındaki etkileşimi anımsatan ve bu süreçleri daha iyi gösterdiği düşünülen (160,161) bu değerlerle ilgili araştırmalar gün geçtikçe artmaktadır. Bu oranlar, özellikle kardiyak bozukluklar, maligniteler ve kronik inflamatuvar olaylarla ilişkilendirilmekte ve inflamatuvar hastalıkların yeni bir biyobelirteci olarak kabul edilmektedirler (163,164,166,167).

Diğer oranlara kıyasla daha yeni olan SII, SIRI ve AISI indeksleri; literatürde öncelikle sistemik hastalıklar, maligniteler ve mortalite çalışmalarına konu olmakta (161,163,164), daha sonra psikiyatrik bozukluklar açısından da incelemeleri yapılmaktadır (21,197). DEHB’de, SII indeksini inceleyen iki araştırma mevcuttur. Öz ve ark. (198), 22 DEHB’li ve 21 sağlıklı çocukla gerçekleştirdikleri çalışmada; NLR, MLR, PLR değerleriyle birlikte SII indeksini de değerlendirmiştir. Sonuç olarak, NLR, PLR ve SII oranlarının hasta grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Diğer bir çalışmada ise, Ceyhun & Gürbüz (199), genç erişkinlerde (DEHB grubu yaş ortalaması: 25.22 ± 6.75) SII indeksini incelemiştir. Bu çalışmada, DEHB grubunda NLR, PLR, MLR ve SII oranları ile MPV değerlerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da DEHB grubu (ortalama SII: 611.6) ile sağlıklı kontrol grubu (ortalama SII: 516.0) arasında SII değeri açısından anlamlı bir fark görülmemiştir.

Ulaşılabilir kaynaklar arasında, DEHB’de - herhangi bir yaş grubunda - SIRI ve AISI indekslerini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. ABD Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi'nden (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) alınan verilere dayalı olarak 29,001 yetişkinin dahil edildiği bir çalışmada, SIRI'deki her bir birimlik artışın depresyon riskini %6 oranında artırdığı bildirilmiştir (197). Ayrıca, 2024 yılında yayımlanan ve alkol kullanım bozukluğu (AKB) olan hastalar ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı retrospektif bir

çalışmada, SIRI düzeylerinin AKB grubunda anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (200). Murata ve ark. ise, tedaviye dirençli bipolar depresyon hastalarında tedavi öncesi ve sonrası SIRI değerlerini incelemiştir. Sonuçta, başlangıçta hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında SIRI açısından bir fark olmadığı ancak tedavi öncesi yüksek SIRI değerlerinin, başlangıçta yüksek depresyonu olan hastalarda daha kötü depresif sonuçları öngörebileceği bulunmuştur (201).

SIRI indeksi, COVID-19 (Koronavirüs Hastalığı 2019) nedeniyle hastaneye yatış sırasında şiddetli belirtiler ve düşük sağ kalımı öngörme gücüyle ilişkilendirilmesi (202) sonucu, akut ve kronik inflamatuvar durumlarda bilimsel ilgiyi üzerine çeken bir değerdir. Çalışmamız, çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları alanında SIRI değerini inceleyen öncü çalışma olma özelliği taşımaktadır. Analizlerimiz sonucunda, hasta ve SK grubu arasında SIRI açısından anlamlı bir fark görülmemesine karşın diğer bozukluklar ve farklı metodolojilerle yapılacak çalışmalar, SIRI'nin psikiyatrik durumlarda öngörücü rolü hakkında yeni bilgiler sağlayacaktır.

COVID-19 pandemisinin ciddi vaka sayılarına ulaştığı dönemde; farklı hematolojik hücre tiplerinin birleşik indekslerinin, sistemik inflamasyon ile COVID-19 arasındaki bağlantıyı araştırmak için umut verici görünmesi ve AISI'nin de farklı hastalık şiddetleri ve sağ kalım sonuçlarına sahip hastalar arasında etkili bir şekilde ayırım yapabildiğinin gösterilmesi (169), indeksin farklı hastalıklar yönünden incelenmesinin kapısını aralamıştır. Örneğin, hipertansiyonlu yetişkinlerde yüksek AISI düzeylerinin kardiyovasküler mortalite riskinin artmasıyla anlamlı derecede ilişkili olduğu ve kötü prognoz için erken uyarı parametresi olarak hizmet edebileceği bildirilmiştir (167). Başka bir çalışmada, yüksek AISI değerlerinin Tip 2 diyabet hastalarında periferik arter hastalığı riskini belirttiği bulunmuştur (203). Ayrıca, Tip 2 diyabet hastalarında AISI seviyelerinin tiroit nodüllerinin gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (204).

Çalışmamız, ulaşabildiğimiz kaynaklar arasında psikiyatrik bozukluklarda AISI değerini inceleyen ilk çalışmadır. Analizlerimiz sonucunda, DEHB ve SK grubu arasında AISI değerinin anlamlı farklılık göstermediği, ancak eş tanı varlığının değeri etkileyebileceği görülmüştür. İnflamatuvar sürecin tamamını içermesi

nedeniyle, AISI indeksinin daha ileri arařtırmalara konu olması gerektięi dūřūnūlebilir.

5.4. DEHB Görünümleri ve Eş Tanı Varlığının Periferik İnflamatuvar Belirteçlere Etkisiyle İlgili Veriler

DEHB hastaları, DSM-5'te; dikkatsizliğin baskın olduğu, aşırı hareketliliğin / d rt selliğin baskın olduğu ve bileşik görünüm olmak üzere üç alt gruba ayrılmaktadır (54). Ayrıca, DEHB'li olguların yarısından çoğunda en az bir psikiyatrik bozukluk eş tanısının bulunduğu bilinmektedir (46,57). Çalışmamızda, DEHB'nin heterojen etiyolojisine yönelik açıklamalar getirebilmek amacıyla, baskın görünümlerin ve eş tanı varlığının periferik inflamatuvar belirteçler üzerindeki etkileri analiz edilmiştir.

5.4.1. DEHB Görünümlerinin Periferik İnflamatuvar Belirteçlere Etkisi

Çalışmamızda, DEHB tanılı çocukların önde gelen görünümlerine göre; NLR, MLR, PLR, MPV, SII, SIRI ve AISI değerlerinin değişkenliği analiz edilmiştir. Elde edilen sonuçlar, tüm değerler için baskın görünümlerin anlamlı fark göstermediğini ortaya koymuştur.

Avcil'in çalışmasında (180), hasta grubunun %67'si bileşik, %30.5'i dikkatsizlik baskın, %2.5'i hareketlilik / dürtüsellik baskın görünümden oluşmaktaydı. Önde gelen görünüm dağılımları, çalışmamızla benzerlik gösteren bu araştırmada, bileşik ve dikkatsizlik baskın görünümler arasında NLR, PLR, MLR ve MPV değerleri açısından herhangi bir farklılık saptanmamıştır. Ayrıca, daha sonra yapılan dört çalışmada daha görünümler arası anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir (181,182,191,192). Sadece Akıncı ve ark. yaptıkları post hoc analizlerde, MPV'nin dikkatsizlik baskın görünümde, hareketlilik / dürtüsellik baskın görünüme göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (157). Sonuçlar bütünüyle ele alındığında, inflamatuvar zeminin hastalığın alt görünümleri ile değil, hastalığın geneliyle ilişkili olabileceğine ve çalışmalarda bildirilen artan ya da değişmeyen inflamatuvar değerlerin farklı heterojen özellikler yönünden değerlendirilmesi gerektiğine yorumlanabilir.

Çalışmamızda literatürdeki bilgilere ek olarak, SII, SIRI ve AISI oranları da değerlendirilmiştir. Mevcut bilgilerle uyumlu olarak bu değerlerde de önde gelen görünümeler açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Önceki inflamatuvar değerlere göre (NLR, MLR, PLR, MPV), daha net bilgiler sunma potansiyeli olan bu oranların da görünümeler arasında farklılık göstermemesi dikkat çekici olup oranların gelecekteki araştırmalarda tekrar test edilmesi, alana önemli katkılar sağlayabilir.

5.4.2. Eş Tanı Varlığının Periferik İnflamatuvar Belirteçlere Etkisi

Depresyon ve anksiyete bozuklukları dahil birçok psikiyatrik bozuklukta periferik inflamatuvar belirteçlerin yükselebilmesi (117,157), DEHB'nin heterojen karakteristiği ve eş tanı oranlarının yüksekliği göz önüne alındığında (56,57) eş tanı grubunun karşılaştırmalarının yapılması konunun daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacaktır. Çalışmamızda bu amaçla, DEHB tanılı çocuklarda eş tanı varlığının periferik inflamatuvar belirteçlere etkisi analizlerle değerlendirilmiştir. Sonuç olarak değerlendirme sırasında eş tanı varlığının periferik inflamatuvar belirteç düzeylerinin çoğunluğunu etkilemediği ancak sistemik inflamasyon toplam indeksini (AISİ) etkileyebileceği görülmüştür.

Konuyu değerlendiren çalışmaların bazılarında pür DEHB olguları değerlendirmeye alınmış ve eş tanılı olgular dışlanmıştır (191,192). Eş tanıları değerlendiren bir çalışmada ise, eş tanı varlığının NLR ve PLR değerleri üzerine etkisinin olmadığı belirlenmiştir (190).

Çalışmamız; MLR, MPV, SII, SIRI ve AISI değerlerini ek tanıları açısından inceleyen öncü bir çalışma niteliği taşımaktadır. Pan-immün inflamasyon değeri olarak adlandırılan ve üç beyaz kan hücresi alt grubu ile plateletleri birleştirdiği için önceki parametrelere göre öne çıkarak inflamatuvar süreçleri en iyi yansıtmaya potansiyeli olduğu düşünülen (160) AISİ indeksinin, eş tanıları açısından anlamlı fark oluşturması, gelecekteki araştırmalar için önemli bir değerlendirme alanı sunabilir. Çalışmamızda, hem tanı anında hem de yaşam boyu en sık eş tanıların karşıt olma karşı gelme, yaygın anksiyete, ayrılık anksiyetesi ve özgül öğrenme bozuklukları olduğu görülmüştür. Bu bozuklukların periferik inflamatuvar belirteçler ve özellikle AISİ açısından incelenmesi çalışmamıza tamamlayıcı veriler oluşturabilir.

5.5. DEHB Semptom Şiddetinin Periferik İnflamatuvar Belirteçlere Etkisiyle İlgili Veriler

DEHB olgularının heterojenitesinin bir belirleyicisi de hastalık şiddetidir. Çalışmamızda DEHB semptom şiddetini belirlemek amacıyla, öğretmenler tarafından doldurulan DSM-IV Temelli Çocuk ve Ergen Yıkıcı Davranış Bozuklukları Tarama ve Derecelendirme Ölçeği (T-DSM-IV) ve ebeveynler tarafından doldurulan Conners Aile Derecelendirme Ölçeği (CADÖ-YK, Conners) kullanılmıştır. Ayrıca, eşlik eden diğer psikiyatrik durumları ve bireyin güç ve zorluklarını tespit etmek amacıyla, Yenilenmiş Çocuk Ergen Anksiyete Depresyon Ölçeği (ÇADÖ-Y) öz bildirimleri ve Güçler ve Güçlükler Anketi (GGA) ebeveyn bildirimleri değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda, MPV değeri ile T-DSM-IV dikkat eksikliği semptom puanları arasında ve PLR oranı ile Conners hiperaktivite / dürtüsellik belirti puanları arasında zayıf, pozitif ve istatistik olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Avcil'in gerçekleştirdiği araştırmada, inflamatuvar belirteçler (NLR, MLR, PLR ve MPV) ile T-DSM-IV ve Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği puanları arasında bir ilişki bulunmamıştır (180). Yine Önder ve ark. çalışmasında, T-DSM-IV puanları ile NLR ve PLR değerleri arasında ilişki gösterilmemiştir (182).

Abdel Samei ve ark. (191) çalışmasında, Conners Aile Derecelendirme Ölçeği – Uzun Formunu ve DSM-IV temelli belirtileri alt bölümleri ile birlikte değerlendirmeye almıştır. Sonuçta; yalnızca Conners ölçeğinde, NLR ve PLR değerleri ile kaygılı/utangaç alt bölüm puanı arasında ve MPV değeri ile mükemmeliyetçilik ve karşıt olma alt bölüm puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Bu bağlamda, inflamatuvar belirteçlerin DEHB semptom şiddetiyle (dikkat eksikliği ve hiperaktivite belirtileri) anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır.

Yektaş ve ark. çalışmasında (205) ise; ebeveynler ve öğretmenler tarafından derecelendirilen T-DSM-IV hiperaktivite / dürtüsellik belirti puanları, PLR değeri ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur. Bu sonuçlar, PLR oranı ile hiperaktivite / dürtüsellik semptomlarını ilişkilendirmesi nedeniyle çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Çalışmamız, Yektaş ve ark. çalışması (205) ile birlikte, periferik inflamatuvar belirteçlerle çekirdek DEHB semptom şiddet puanları (dikkat eksikliği ve hiperaktivite / dürtüsellik) arasında korelasyon gösteren nadir çalışmalardan biridir. Sonuçlarımızda, korelasyonun zayıf olması ve literatürde semptom şiddetine yönelik çalışmaların sınırlı sayıda bulunması, bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğunu ortaya koymaktadır.

Analizlerimiz sonucunda, NLR oranı ile ÇADÖ-Y ölçeği majör depresif bozukluk ve yaygın anksiyete bozukluğu belirti puanları arasında zayıf, pozitif ve istatistik olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Uçar ve ark. (206), 103 MDB'li ergen ve 41 kontrol ile gerçekleştirdiği çalışmasında; NLR ve MPV değerlerini hasta grubunda daha yüksek tespit etmiştir. Çalışmada ayrıca, Çocuk Depresyon Ölçeği (Children's Depression Scale, CDI) skorları ile NLR ve MPV değerleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu durum, NLR değerini çalışma grubumuzun DEHB tanısına bağlı özelliklerinden çok depresif belirtileriyle ilişkilendirebilir. Öte yandan, 9-16 yaş arası MDB'li çocuklarda yapılan başka bir çalışmada; PLR değeri, hasta grubunda daha yüksek saptanmasına rağmen NLR ve MPV değerlerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiş ve ayrıca, inflamasyon parametreleri ile CDI ölçek puanı arasında da anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (207).

Uzun & Akıncı (157), 131 anksiyete bozukluğu tanıılı çocuk ve ergen ile sağlıklı kontrolleri inflamatuvar parametreler açısından karşılaştırmıştır. Çalışmada; NLR, MLR ve PLR değerleri hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur. Özyurt & Binici ise, obsesif kompulsif bozukluk vakalarında, anksiyete eş tanısı varlığının inflamatuvar cevabı artırabileceğini ve NLR değerini etkileyebileceğini göstermiştir (208). Çalışmamızda, DEHB'li çocuklarda yaygın anksiyete bozukluğu alt ölçek skorları ile NLR değeri arasında ilişki tespit edilmiş olması, anksiyetenin DEHB etiyopatogenezindeki inflamatuvar süreçleri pozitif yönde etkileyebileceği şeklinde yorumlanabilir.

Ulaşabildiğimiz kaynaklar arasında, ÇADÖ ve inflamatuvar oranların ilişkisini inceleyen bir araştırma bulunmamaktadır. Toplam 47 maddeden ve 6 alt boyuttan oluşan ve 8 farklı puan hesaplanabilen (174) bu ölçeğin farklı gruplarda incelenmesi,

anksiyete ve depresyon belirtileri ile inflamasyon arasındaki muhtemel pozitif ilişkilere ışık tutabilir.

Roberts ve ark. (209), çocukluk çağında akran zorbalığı ve stresli yaşam olaylarının ruh sağlığı üzerindeki etkilerinde inflamasyonun rolünü araştırdıkları çalışmalarında; bir proinflamatuvar sitokin olan IL-6'nın, akran zorbalığı mağduriyeti ile GGA akran problemleri alt ölçeği arasındaki ilişkide aracı rol aldığını göstermiştir. Alan yazında, ulaşabildiğimiz çalışmalar arasında GGA ile periferik inflamatuvar oranlar arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk araştırma olan çalışmamızda, GGA alt ölçek puanları ve periferik inflamatuvar belirteçler arası anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu alanda yapılacak daha fazla çalışma, çocuk ve gençlerin güçler ve güçlükleri ile inflamatuvar süreçler arasındaki ilişkiye dair yeni yorumlar geliştirebilir.

5.6. DEHB ve Periferik İnflamatuvar Belirteçlerle İlgili Özet Çıkarımlar

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, birçok etkenin rol oynadığı karmaşık ve henüz tam olarak aydınlatılamamış bir etiyolojiye sahiptir (189,210). Her ne kadar etiyolojinin büyük kısmını kalıtsal faktörler oluşturuyor olsa da tek başına tüm değişkenleri açıklamaya yeterli gelmemektedir. Bu nedenle, DEHB ile ilişkili varyansın %10 ila 40'ının çevresel faktörlerden kaynaklandığı tahmin edilmektedir (25,36). Bu bağlamda, güncel veriler, hem kalıtsal hem de kalıtsal olmayan faktörlerin etiyolojiye önemli katkılarda bulunduğunu ve etkilerinin birbirine sıkıca bağlı olduğunu göstermektedir (25,38,39).

Son yıllarda, sistemik inflamasyon ve immün disregülasyonun DEHB patogeneziindeki rolünü araştırmaya yönelik bilimsel ilgi artmış ve birçok veri ortaya konulmuştur (6,13). Egzama, astım, romatoid artrit, tip 1 diyabet ve hipotiroidizm gibi inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların DEHB ile birlikte görülme sıklığı belirgin şekilde yüksek bulunmuştur (9,211). DEHB'li hastalar, sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek inflamatuvar sitokin seviyelerine sahiptir (13,110,212) Ayrıca, psikostimülan tedavi gören hastaların daha düşük inflamatuvar belirteç düzeyleri gösterdiği belirlenmiştir (107). Genetik çalışmalardan elde edilen bulgular, inflamatuvar yollarla ilişkili genlerdeki polimorfizmler ile DEHB arasında bağlantılar olduğunu göstermiştir (6,14). Ek olarak, yaşamın erken dönemlerinde çevresel risk faktörlerine

maruz kalmanın inflamatuvar mekanizmalar yoluyla DEHB riskini artırabileceğine dair kanıtlar (2,10) ve maternal immün aktivasyonun etkilerine yönelik farklı bulgular (6) öne sürülmüştür.

Bu verilerden sonra, kan sayımı ölçümlerinden kolaylıkla hesaplanabilen, yeni, düşük maliyetli, tekrarlanabilir ve rutin olarak kullanılan sistemik inflamatuvar yanıt belirteçleri önem kazanmaya başlamıştır (116–118). Yapılan çalışmalarda, NLR, MLR ve PLR gibi çeşitli periferik kan hücresi oranlarının; kanserler, serebrovasküler, kardiyovasküler veya otoimmün hastalıklar gibi çeşitli patolojilerde immün-inflamatuvar süreçlerin veya prognoz potansiyel biyobelirteçleri olabileceği bildirilmiştir (117,118). Sonrasında, bu değerler psikiyatrik bozukluklarla inflamatuvar süreçlerin ilişkisinin değerlendirilmesinde de incelenmeye başlanmıştır (17,20–22). İlerleyen süreçte, MPV değeri ve SII, SIRI ve AISI gibi yeni oranlar da çalışmalara dahil edilmiştir.

Yakın zamanlarda, bu değerlerin bazıları DEHB için çeşitli çalışmalarda test edilmiştir. Örneklem seçimi ve metodolojileri ile farklılıklar gösteren bu çalışmalar, sonuç olarak bazen yakın bazen ise çelişkili bulgular sunmuştur. Çalışmamızda, diğer araştırmalarda sıklıkla incelenen NLR, MLR, PLR ve MPV gibi değerlerin yanı sıra, yeni incelemeye alınan SII indeksi ve henüz incelenmemiş SIRI ve AISI indeksleri de değerlendirilmiştir. Ayrıca, diğer çalışmalarda konu edilen eş tanımlar, alt görünüm ve hastalık şiddetinin etkisi tek çalışmada ele alınmıştır.

Analizlerimiz sonucunda, genel olarak hasta ve kontrol grupları arasında periferik inflamatuvar belirteçler açısından anlamlı farklılıklar görülmemiştir. Bu bağlamda, bulgularımız, literatürdeki bazı çalışmalarla uyumluyken diğer bazı çalışmalarla farklılık göstermektedir. Eş tanı ve semptom şiddeti ile ilgili olarak bazı alt gruplarda korelasyonlar saptanmış olup, literatürde bu başlıkları inceleyen çalışmalara katkı sunulmuştur. Verilerimiz önceki bölümlerde [bkz. Bölüm 5.3 – 5.5] güncel literatür eşliğinde tartışılmıştır. Ayrıca - birçok kısaltma ve parametrenin olduğu bu konunun daha iyi anlaşılabilmesi ve alana ek katkı sağlamak amacıyla - çocuk ve ergenlerde DEHB ile periferik inflamatuvar belirteçlerin ilişkisini inceleyen çalışmalar, tarafımızca derlenerek sonuçları ve önemli ek bulguları ile birlikte Tablo 5.1’de sunulmuştur.

Tablo 5.1. DEHB ve periferik inflamatuvar belirteçlerin ilişkisini inceleyen başlıca çalışmalar

Referans Y. Yılı Ülke	Tanı Kriteri A. Tarihi	DEHB Grubu		SK Grubu		NLR	MLR	PLR	MPV	SII	Psikiyatrik eş tanılar	Alt görünüm ve semptom şiddetinin etkisi
		n % E	Ort. yaş	n % E	Ort. yaş							
Yorbik ve ark. 2014 Türkiye (196)	DSM-IV ?	70 %70	9.9 ± 2.4	41 %65.9	9.5 ± 2.7	-	-	-	↑	-	MR, OSB, davranım bozukluğu ve psikotik bozukluklar dışlanmış	-
Avcil 2018 Türkiye (180)	DSM-5 Kesitsel ?	82 %79.3	8.9 ± 1.96	70 %85.7	9.2 ± 2.03	↑	↑	↑	↑	-	Eş tanımlı vakalar dışlanmış	Semptom şiddeti (T-DSM-IV, CTRS) ile ilişki yok
Binici & Kutlu 2019 Türkiye (190)	K-SADS-PL, DSM-5 Ocak - Haziran 2016	65 %61.5	7.81 ± 1.39 *	65 %61.5	7.81 ± 1.39 *	→	-	→	↑†	-	KOKGB, davranım bozukluğu ve ÖÖB tanımları dahil Diğer tüm psikiyatrik tanımlar hariç Eş tanı varlığının NLR ve PLR üzerine etkisi bulunmamış	-
Aksu & Dağ 2020 Türkiye (181)	DSM-5 Retrospektif ve kesitsel Temmuz - Aralık 2018	169 %76.9	9.68 ± 2.98	59 %81.4	10.33 ± 3.15	→	→	→	↑	-	KOKGB dahil Diğer psikiyatrik bozukluklar hariç	Alt görünüm ile NLR, MLR, PLR ve MPV ilişkisi yok
Önder ve ark. 2021 Türkiye (182)	DSM-5 Retrospektif ve kesitsel Ocak - Haziran 2019	100 %83	9.76 ± 2.65	99 %82.8	10.21 ± 2.74	↑	-	↑	-	-	Psikotik bozukluklar, MR, OSB, duygudurum ve anksiyete bozuklukları dışlama kriterleri arasında	NLR ve PLR ile alt görünüm ve semptom şiddeti (T-DSM-IV) ilişkisi yok
Akınç & Uzun 2021 Türkiye (193)	DSM-5 Retrospektif ve kesitsel Şubat 2019 - Nisan 2020	347 %76.1	9.68 ± 2.63	205 %73.2	9.69 ± 2.56	↑	→	↑	↑	-	Eş tanımlı vakalar dışlanmış	Sadece MPV alt görünümle anlamlı olarak ilişkili

Topal ve ark. 2022 Türkiye (194)	K-SADS-PL, DSM-5 Kesitsel Ocak - Haziran 2020	61 %75.4	8.7 ± 1.5	70 %70	8.4 ± 3.8	↑	→	→	→	→	-	Eş tanımlar kontrol edilmedi	Semptom şiddeti ile anlamlı farklılık yok
Fahiem & Mekkawy 2022 Mısır (192)	DSM-5 Vaka-kontrol Aralık 2020 - Şubat 2021	70 %70	8.7 ± 1.9	44 %68.2	8.3 ± 1.7	↑	↑	↑	-	-	-	Sadece DEHB ve GDB tanımlı hastalar dahil Diğer psikiyatrik bozukluklar hariç	NLR, MLR ve PLR ile alt görünümlerin ilişkisi yok
Yektaş ve ark. 2022 Türkiye (205)	DSM-5 Kesitsel Ekim 2019 - Kasım 2020	100 %68	9.1 ± 1.6	75 %66.7	9.3 ± 1.5	**	**	**	↑	-	-	Yalnızca ÖÖB ve DEHB'li hastalar dahil edilmiş MR, OSB, psikotik bozukluklar hariç tutulmuş	Ebeveyn ve öğretmen T-DSM-IV ölçekleri ile PLR ilişkili
Öz ve ark. 2023 Türkiye (198)	DSM-5 Vaka kontrol Ocak - Nisan 2023	22 %63.6	8.6 ± 2.2	21 %54.2	7.8 ± 5.1	↑	→	↑	→	↑	↑	OSB, MR, OKB, KOKGB, depresyon eş tanımları dışlanmış	-
Abdel Samei ve ark. 2024 Mısır (191)	DSM-5 MINI KID Kesitsel ?	50 %68.0	8.32 ± 1.71	50 %52.0	9.00 ± 1.97	↑	-	↑	↑	-	-	Eş tanımlı vakalar dışlanmış	NLR, MLR ve MPV ile alt görünümlerin ilişkisi yok MPV ile mükemmeliyetçilik ve karşıt olma ilişkili (CPRS)
Mevcut çalışmamız - Türkiye	DSM-5 Retrospektif ve kesitsel 2019 - 2023	154 %55.8	11.21 ± 3.19	77 %51.9	11.57 ± 3.40	→	→	→	→	→	→	Eş tanımlar dahil edildi Sadece AISI değeri, eş tanı varlığından etkilendi	NLR, MLR, PLR, MPV, SII, SIRI ve AISI ile alt görünümlerin ilişkisi yok MPV ile T-DSM-IV dikkat eksikliği semptom puanları arasında; PLR ile CPRS hiperaktivite / dürtüsellik belirti puanları arasında ilişki var

Y. yılı: çalışmanın yayımlandığı yıl, A. Tarihi: araştırmanın örneklem tarih aralığı, n: toplam sayı, % E: erkek cinsiyet oranı, Ort: Ortalama, DEHB: dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, SK: sağlıklı kontrol, NLR: nötrofil lenfosit oranı, MLR: monosit lenfosit oranı, PLR: platelet lenfosit oranı, SII: sistemik immün inflamasyon indeksi, SIRI: sistemik inflamasyon yanıt indeksi, AISI: sistemik inflamasyon toplam indeksi, MPV: ortalama platelet hacmi, DSM: Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, K-SADS-PL: Çocuk ve Gençler için Duygulanım Bozukluğu ve Şizofreni Ölçeği Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu, MINI KID: Çocuk ve Ergenler için Kısa Uluslararası Nöropsikiyatrik Görüşme, T-DSM-IV: DSM-IV Temelli Çocuk ve Ergen Yıkıcı Davranış Bozuklukları Tanıma ve Derecelendirme Ölçeği, CTRS: Connors Öğretmen Derecelendirme Ölçeği, CPRS: Connors Aile Derecelendirme Ölçeği, OSB: otizm spektrum bozuklukları, MR: mental retardasyon, GDB: gelişimsel dil bozukluğu, ÖÖB: özgün öğrenme bozuklukları, KOKGB: karşıt olma karşı gelme bozukluğu. *Çalışmada, yaş dağılımı SK grubunda birebir eşleştirilmiş ve tüm olguların yaş ortalaması verilmiştir. †ANCOVA analizinde, beden kitle indeksi (BKİ) ve eş tanı varlığının etkisi eşitlendiğinde, bu anlamlılık ortadan kalkmıştır. **NLR, MLR, PLR değerleri, DEHB ve SK gruplarında sırasıyla şu şekildedir: NLR 1,8'e karşı 1,3; MLR 0,2'ye karşı 0,2; PLR 124,4'e karşı 111,0. † : anlamlı yükseklik var, → : anlamlı fark yok, - : değer araştırılmamış.

Konu ile ilgili bugüne kadar gerçekleştirilen araştırmalar incelendiğinde, genel olarak DEHB'de inflamatuvar oranların daha yüksek seviyelerde olduğu bildirilmiştir. Ancak, anlamlı bir fark saptamayan veya inflamatuvar parametrelerin sonuçlarının değişkenlik gösterdiğini belirten çalışmalar da mevcuttur. Yapılan çalışmaların metodolojik farklılıkları (araştırma türü, tanı kriterleri, incelenen parametreler, eş tanıların ve hastalık şiddetinin değerlendirilmesi) ve boylamsal bir çalışmanın henüz yapılmamış olması bu alandaki araştırmaların sınırlılıkları arasında yer almaktadır. Çalışmamız da retrospektif ve kesitsel bir tasarıma sahip olduğu için nedensellik ilişkilerini net bir şekilde ortaya koyamamaktadır ve birçok karıştırıcı faktörün sonuçlar üzerindeki etkisine açıktır. Ancak, önceki bölümlerde daha ayrıntılı tartışıldığı üzere, çalışmalar arasındaki farklı sonuçları sadece metodolojik farklılıklarla açıklamak yeterli değildir. Çünkü, aynı araştırma yapısıyla gerçekleştirilen çalışmalarda ya da karıştırıcı faktörler kontrol altına alındığında dahi farklı sonuçlar elde edilebilmiştir.

DEHB, bireyler arasında çeşitlilik gösteren nedenlerle ortaya çıkabilen ve tek bir faktörden ziyade, birçok farklı etkenin bir araya gelmesiyle şekillenen karmaşık bir bozukluktur. Bu çerçevede, DEHB, çeşitli etiyopatolojik süreçlerin ortak belirtilerini yansıtan bir durum olarak değerlendirilebilir (4). Erken gelişim döneminde çevresel faktörlerin tetiklediği inflamatuvar yanıtın, beyin gelişiminde yapısal ve/veya işlevsel değişikliklere yol açarak DEHB kliniğinin ortaya çıkmasına katkıda bulunabileceği bilinmektedir (6,15). Sonuç olarak, DEHB'nin etiyopatogenezinde, immünogenetik yatkınlık ile birlikte çevresel risk faktörlerinin tetikleyici olabileceği ve artmış inflamatuvar yanıtın belirgin olduğu bir hasta grubu mevcut olabilir; ancak bu perspektif, hastalığın tüm patofizyolojisini tek başına açıklamak için yetersiz kalmaktadır. Genetik yatkınlıkların bozukluk riskini ve klinik görünümü nasıl şekillendirdiğini anlamak için çevresel faktörlerle etkileşimlerinin altında yatan mekanizmaların daha derinlemesine araştırılması gerekmektedir. DEHB'nin karmaşık ve heterojen etiyopatogenezine eşlik eden bu yolakların daha iyi anlaşılması, tanılama ve prognoz belirleme süreçlerinde ve yeni koruyucu veya tedavi edici stratejilerin geliştirilmesinde faydalı olabilir. Ayrıca, tüm bu verilerin ışığında, yeni periferik inflamatuvar belirteçlerin daha fazla araştırmada değerlendirilmesinin, bu alandaki yorumları daha açıklayıcı kılacağı düşünölmüştür.

5.7. Çalışmanın Kısıtlılıkları ve Güçlü Yanları

Araştırmamızın değerlendirilmesinde göz önünde bulundurulması gereken bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Bunların başında, çalışmamızın retrospektif ve kesitsel bir tasarıma sahip olması gelmektedir. Veriler, geriye dönük olarak tıbbi kayıtlar üzerinden incelenmiş olup, yapılandırılmış bir klinik görüşme yapma olanağı bulunmamıştır. Ayrıca, çalışmada kullanılan ölçeklerin doldurulması ve kan numunelerinin toplanması ile analizi üzerinde herhangi bir kontrol sağlanamamıştır. Tıbbi kayıtlar aracılığıyla inflamatuvar parametreleri etkileyebilecek akut ve kronik durumlar kontrol edilmeye çalışılmış olsa da; ailede immünolojik hastalık öyküsü, yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon öyküsü, travmatik olaylar, yaşam ve beslenme tarzı gibi immün sistemi etkileyebilecek fizyolojik ve ruhsal stresörler değerlendirilememiştir. Bunların yanı sıra, kesitsel tasarım, incelenen değişkenler arasındaki ilişkinin yönünü belirlemeyi ve bir neden-sonuç ilişkisi kurmayı zorlaştırmaktadır.

Çalışmaya dahil edilen sağlıklı kontrol grubu, polikliniğe danışmanlık hizmeti almak amacıyla başvuran çocuk ve ergenler arasından retrospektif olarak seçilmiştir. Bu nedenle, katılımcıların psikiyatrik sağlıklılık durumu yapılandırılmış bir görüşme ile net bir şekilde doğrulanmamıştır. Ayrıca, bu gruptaki bireylerde gelecekte gelişebilecek DEHB gibi nörogelişimsel ve diğer psikiyatrik bozukluklar açısından boylamsal gözlem yapılması mümkün olmamıştır.

Çalışmamızda kullanılan veriler tıbbi kayıtlardan elde edildiği için birçok sosyodemografik değişken çalışmaya dahil edilememiştir. Ayrıca, sitokinler, immünoglobulinler ve akut faz reaktanları gibi diğer inflamatuvar parametreler değerlendirme kapsamına alınmamıştır. Analizler sırasında, MANOVA'nın bazı varsayımlarının karşılanmaması nedeniyle sonuçlar Pillai's trace yöntemine göre yorumlanmıştır. Ek olarak, nötrofillerin kısa yaşam süresi ve bireyler arasındaki sayısal farklılıklar, inflamatuvar oranları etkileyebilecek bir faktör olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızın bazı güçlü yanları bulunmaktadır. İlk olarak, hasta ve sağlıklı kontrol grubunun yaş ve cinsiyet açısından iyi eşleştirilmiş olması, değişkenlerin görece birbirine yakın iki grupta karşılaştırılmasına olanak tanımıştır. Ayrıca,

periferik inflamatuvar belirteçlerin alt görünüm, eş tanı varlığı, semptom şiddeti ve ölçek puanları gibi değişkenlerin tümüyle birlikte ele alınmış olması, çalışmamızın önemli bir avantajıdır. Araştırmamız, sistemik inflamasyon yanıt indeksini (SIRI) dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu bağlamında ve sistemik inflamasyon toplam indeksini (AISİ) tüm psikiyatrik bozukluklar açısından değerlendiren ilk çalışma olma niteliğini taşımaktadır.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

İmmün-inflamatuar olayların psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi uzun süredir araştırmaların odak noktası olmuştur. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), etiyopatogeneziyle ilgili olası bağlantılar nedeniyle son yıllarda inflammatuar belirteçler açısından yoğun bir şekilde incelenmektedir. Tam kan sayımı, inflammatuar süreçlere dair sağlık profesyonellerine önemli ipuçları sunabilen ekonomik ve kolay erişilebilir bir biyokimyasal testtir.

Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda; tam kan sayımından elde edilebilen periferik inflammatuar belirteçlerin, DEHB tanılı bireylerde, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında farklılık gösterip göstermediğinin belirlenmesi ve DEHB ile inflamasyon arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca, çalışmamızın bir diğer amacı, DEHB tanılı çocukların önde gelen görünümüleri ve semptom şiddetine göre aynı inflammatuar belirteçler açısından karşılaştırılmasıdır. Bu amaçlar doğrultusunda, DEHB tanılı çocuk ve ergenler, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerle birlikte tıbbi kayıtlar üzerinden retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar ise şu şekildedir:

1. **Periferik inflammatuar belirteçler:** DEHB'li çocuk ve ergenler ile sağlıklı kontroller arasında, NLR, MLR, PLR, MPV, SII, SIRI ve AISI değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.
2. **DEHB alt görünümüleri:** Dikkat eksikliği baskın ve kombine görünümüleri, periferik inflammatuar belirteç seviyelerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmamıştır.
3. **Eş tanılar:** DEHB'de eş tanı varlığı, genel olarak periferik inflammatuar belirteçlere etki etmemiş; yalnızca sistemik inflamasyon toplam indeksi (AISİ) eş tanılardan etkilenmiştir.
4. **Semptom şiddeti:** MPV değeri ile dikkat eksikliği semptomları (T-DSM-IV), PLR oranı ile hiperaktivite / dürtüsellik semptomları (Conners); zayıf, pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon göstermiştir.

5. **Anksiyete ve depresyon skorları:** NLR oranı ile majör depresif bozukluk ve yaygın anksiyete bozukluğu ölçek puanları (ÇADÖ-Y) arasında zayıf, pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

Çalışmamızdan elden edilen bu sonuçlar, literatürle karşılaştırıldığında; bazı çalışmalarla uyumluluk gösterirken, bazı alanlarda ise farklılıklar sergilemektedir. Çalışmamızda her ne kadar, inflamatuvar belirteçler ile gruplar arasında anlamlı farklar saptanmamış olsa da sonuçlar birçok karıştırıcı faktörün etkisine açıktır. İnflamatuvar bağlantıların patofizyolojide rol oynadığı diğer birçok hastalıkta, bu belirteçlerin önemli araçlar olarak değerlendirilmeleri ve maliyet ile ulaşılabilirlik açısından avantajlı olmaları göz önüne alındığında, yeni çalışmalarda bu değerlerin tekrar test edilmesinin önemli olduğu düşünülebilir.

DEHB ile inflamasyon arasındaki ilişki günümüzde hâlâ tam olarak aydınlatılamamış olsa da, yapılan her yeni araştırma bu konuda bilgilerimizi çeşitlendirmekte ve derinleştirmektedir. Bu ilişkinin netleştirilmesi, patogeneze dair önemli açıklamalar sunabileceği gibi teşhis, prognoz belirleme ve tedavi süreçlerinde kritik yararlar sağlayabilir. Bu bağlamda, karıştırıcıların daha iyi kontrol edildiği ve geniş örneklem gruplarıyla gerçekleştirilen boylamsal çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

ÖZET

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nda Nötrofil Lenfosit, Platelet Lenfosit, Monosit Lenfosit Oranları; Ortalama Platelet Hacmi ve Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksinin İncelenmesi

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) patofizyolojisinde, sistemik inflamasyon, önemli bir faktör olarak giderek daha fazla tanınmaktadır. Ancak, tam kan sayımlarından türetilen periferik inflamatuvar biyobelirteçlerin DEHB'deki yararlılığını araştıran çalışmalar sınırlı kalmaya devam etmektedir. Bu çalışmada; DEHB tanılı çocuklar ile sağlıklı popülasyondaki çocukların, nötrofil lenfosit oranı (NLR), platelet lenfosit oranı (PLR), monosit lenfosit oranı (MLR), ortalama platelet hacmi (MPV), sistemik immün inflamasyon indeksi (SII), sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SIRI) ve sistemik inflamasyon toplam indeksi (AISI) değerleri açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır. DEHB tanılı çocukların önde gelen klinik görünüşleri ve semptom şiddetlerine göre bu değerlerin incelenmesi de çalışmanın diğer bir amacıdır.

Çalışmamız, 2019-2023 yılları arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran ve DEHB tanısı alan 6-18 yaş arası çocuk ve ergen olgular (n=154) ile sağlıklı kontrol grubunun (n=77) tıbbi kayıtlarının retrospektif olarak incelenmesiyle gerçekleştirilmiştir. Olgu ve kontrollerin tam kan sayımı testlerinden elde edilen inflamatuvar belirteçler analiz edilmiştir. Ayrıca, olguların Turgay DSM-IV Temelli Çocuk ve Ergen Yıkıcı Davranış Bozuklukları Tarama ve Derecelendirme Ölçeği, Connors Aile Derecelendirme Ölçeği, Güçler ve Güçlükler Anketi ve Yenilenmiş Çocuk Ergen Anksiyete Depresyon Ölçeği sonuçları kaydedilmiştir.

DEHB'li çocuk ve ergenler ile sağlıklı kontroller arasında NLR, MLR, PLR, MPV, SII, SIRI ve AISI değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca, dikkat eksikliği baskın ve kombine görünüşler de periferik inflamatuvar belirteç seviyelerinde anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. MPV değeri ile dikkat eksikliği ve PLR oranı ile hiperaktivite/dürtüsellik semptom şiddeti arasında zayıf bir korelasyon tespit edilmiştir. NLR oranı, majör depresif bozukluk ve yaygın anksiyete bozukluğu ölçek puanlarıyla zayıf bir korelasyon göstermiştir.

Çalışmamız, yeni inflamasyon oranlarından SIRI ve AISI'nin DEHB hastalarında değerlendirildiği ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Sonuçlarımızda, inflamatuvar belirteçler ile gruplar arasında anlamlı farklar tespit edilmemiş olsa da, bu sonuçların birçok karıştırıcı faktörden etkilenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle, daha geniş örneklem gruplarıyla yapılacak boylamsal çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, nötrofil lenfosit oranı, monosit lenfosit oranı, platelet lenfosit oranı, sistemik immün inflamasyon indeksi

ABSTRACT

Evaluation of Neutrophil-to-Lymphocyte, Platelet-to-Lymphocyte, Monocyte-to-Lymphocyte Ratios, Mean Platelet Volume, and Systemic Immune Inflammation Indices in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder

Systemic inflammation has been increasingly recognized as a significant factor in the pathophysiology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). However, studies investigating the utility of peripheral inflammatory biomarkers, such as those derived from complete blood counts, remain limited. This study aims to compare children diagnosed with ADHD to healthy controls in terms of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR), mean platelet volume (MPV), systemic immune inflammation index (SII), systemic inflammation response index (SIRI), and aggregate index of systemic inflammation (AISI). Another aim of the study was to investigate these values based on the predominant clinical presentations and symptom severity in children with ADHD.

A retrospective analysis was conducted on medical records of 154 children and adolescents diagnosed with ADHD, and 77 healthy controls, who presented to the Child and Adolescent Psychiatry Clinic of Suleyman Demirel University Hospital from 2019-2023. Inflammatory markers were obtained from complete blood count tests. Clinical data, including results from the Turgay DSM-IV Based Child and Adolescent Disruptive Behavior Disorders Screening and Rating Scale, the Conners' Parent Rating Scale, the Strengths and Difficulties Questionnaire, and the Revised Child Anxiety and Depression Scale, were also analyzed.

There were no statistically significant differences in NLR, MLR, PLR, MPV, SII, SIRI, or AISI between children with ADHD and healthy controls. Moreover, no significant differences were found in inflammatory marker levels between children with predominantly inattentive and combined ADHD presentations. A weak but statistically significant correlation was identified between MPV and attention-deficit symptom severity, as well as between PLR and hyperactivity/impulsivity symptom severity. Additionally, NLR showed a weak positive correlation with scores on scales for major depressive disorder and generalized anxiety disorder.

This study is the first to evaluate novel inflammatory indices, such as SIRI and AISI, in the context of ADHD. Although no significant differences were observed in these markers between ADHD patients and healthy controls, it should be considered that these results may be influenced by several confounding factors. Consequently, there is a need for longitudinal studies with larger sample sizes to further elucidate these associations.

Keywords: Attention deficit hyperactivity disorder, neutrophil-to-lymphocyte ratio, monocyte-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, systemic immune inflammation indices

KAYNAKLAR

1. Inci SB, Ipci M, Akyol Ardiç U, Ercan ES. Psychiatric Comorbidity and Demographic Characteristics of 1,000 Children and Adolescents With ADHD in Turkey. *J Atten Disord*. 2019;23(11):1356–67.
2. Biederman J, Faraone S V. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2005;366(9481):237–48.
3. Antshel KM, Barkley R. Attention deficit hyperactivity disorder. 1. baskı. C. 174, *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2020. 37–45 s.
4. Sharma A, Couture J. A Review of the Pathophysiology, Etiology, and Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Ann Pharmacother*. 2014;48(2):209–25.
5. Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder : Diagnosis , Lifespan , Comorbidities , and Neurobiology. 2007;32(6):631–42.
6. Dunn GA, Nigg JT, Sullivan EL. Neuroinflammation as a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder. *Pharmacol Biochem Behav*. 2019;182(503):22–34.
7. Drechsler R, Brem S, Brandeis D, Grünblatt E, Berger G, Walitza S. ADHD: Current concepts and treatments in children and adolescents. *Neuropediatrics*. 2020;51(5):315–35.
8. Cortese S, Coghill D. Twenty years of research on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): looking back, looking forward. *Evid Based Ment Heal*. Kasım 2018;21(4):173–6.
9. Kim JH, Kim JY, Lee J, Jeong GH, Lee E, Lee S, vd. Environmental risk factors, protective factors, and peripheral biomarkers for ADHD: an umbrella review. *The Lancet Psychiatry*. Kasım 2020;7(11):955–70.
10. Faraone S V., Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, vd. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Prim*. 2015;1.
11. Jiang NM, Cowan M, Moonah SN, Petri WA. The Impact of Systemic Inflammation on Neurodevelopment. *Trends Mol Med*. Eylül 2018;24(9):794–804.
12. Deverman BE, Patterson PH. Cytokines and CNS Development. *Neuron*. Ekim 2009;64(1):61–78.
13. Saccaro LF, Schilliger Z, Perroud N, Piguet C. Inflammation, Anxiety, and Stress in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biomedicines*. 24 Eylül 2021;9(10):1313.
14. Zhou RY, Wang JJ, Sun JC, You Y, Ying JN, Han XM. Attention deficit hyperactivity disorder may be a highly inflammation and immune-associated disease (review). *Mol Med Rep*. 2017;16(4):5071–7.
15. Donev R, Thome J. Inflammation: Good or bad for ADHD? *ADHD Atten Deficit Hyperact Disord*. 2010;2(4):257–66.
16. Berger I. Diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder: much ado about something. *Isr Med Assoc J*. Eylül 2011;13(9):571–4.
17. Su M, Ouyang X, Song Y. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and monocyte to lymphocyte ratio in depression: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 01 Temmuz 2022;308:375–83.
18. Batmaz S. Simple markers for systemic inflammation in pediatric atopic dermatitis patients. *Indian J Dermatol*. 2018;63(4):305.
19. Song Y, Guo W, Li Z, Guo D, Li Z, Li Y. Systemic immune-inflammation index is associated with hepatic steatosis: Evidence from NHANES 2015-2018. *Front Immunol*. 2022;13(November):1–9.

20. Zhu X, Zhou J, Zhu Y, Yan F, Han X, Tan Y, vd. Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios in schizophrenia. *Australas Psychiatry*. 2022;30(1):95–9.
21. Zhu X, Li R, Zhu Y, Zhou J, Huang J, Zhou Y, vd. Changes in Inflammatory Biomarkers in Patients with Schizophrenia: A 3-Year Retrospective Study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2023;19(July):1597–604.
22. Marazziti D, Torrigiani S, Carbone MG, Mucci F, Flamini W, Ivaldi T, vd. Neutrophil/Lymphocyte, Platelet/Lymphocyte, and Monocyte/Lymphocyte Ratios in Mood Disorders. *Curr Med Chem*. 2021;29(36):5758–81.
23. Tripp G, Wickens JR. Neurobiology of ADHD. *Neuropharmacology*. 2009;57(7–8):579–89.
24. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision. Textbook of Psychiatry for Intellectual Disability and Autism Spectrum Disorder. Washington; 2022.
25. Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2016;387(10024):1240–50.
26. Harpin V, Mazzone L, Raynaud JP, Kahle J, Hodgkins P. Long-Term Outcomes of ADHD: A Systematic Review of Self-Esteem and Social Function. *J Atten Disord*. 2016;20(4):295–305.
27. Salari N, Ghasemi H, Abdoli N, Rahmani A, Shiri MH, Hashemian AH, vd. The global prevalence of ADHD in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr*. 20 Nisan 2023;49(1):48.
28. Polanczyk G, Jensen P. Epidemiologic Considerations in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Review and Update. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2008;17(2):245–60.
29. Polanczyk G V., Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA. ADHD prevalence estimates across three decades: An updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol*. 2014;43(2):434–42.
30. 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):e994–1001.
31. 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*. Haziran 2007;164(6):942–8.
32. Posner J, Polanczyk G V., Sonuga-Barke E. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. Şubat 2020;395(10222):450–62.
33. Sayal K, Prasad V, Daley D, Ford T, Coghill D. ADHD in children and young people: prevalence, care pathways, and service provision. *The Lancet Psychiatry*. 2018;5(2):175–86.
34. Willcutt EG. The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Neurotherapeutics*. 2012;9(3):490–9.
35. Ercan ES, Polanczyk G, Akyol Ardic U, Yuce D, Karacetin G, Tufan AE, vd. The prevalence of childhood psychopathology in Turkey: a cross-sectional multicenter nationwide study (EPICPAT-T). *Nord J Psychiatry*. 2019;73(2):132–40.
36. Sciberras E, Mulraney M, Silva D, Coghill D. Prenatal Risk Factors and the Etiology of ADHD—Review of Existing Evidence. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(1).
37. Kian N, Samieefar N, Rezaei N. Prenatal risk factors and genetic causes of ADHD in children. *World J Pediatr*. 2022;18(5):308–19.
38. Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K. Practitioner review: What have we learnt about the causes of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 2013;54(1):3–16.
39. Kiely B, Adesman A. What we do not know about ADHD.. yet. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27(3):395–404.

40. Faraone S V., Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 2019;24(4):562–75.
41. Banerjee T Das, Middleton F, Faraone S V. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2007;96(9):1269–74.
42. Perapoch J, Vidal R, Gómez-Lumbreras A, Hermosilla E, Riera L, Cortés J, vd. Prematurity and ADHD in Childhood: An Observational Register-Based Study in Catalonia. *J Atten Disord*. 2021;25(7):933–41.
43. Han VX, Patel S, Jones HF, Nielsen TC, Mohammad SS, Hofer MJ, vd. Maternal acute and chronic inflammation in pregnancy is associated with common neurodevelopmental disorders: a systematic review. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1).
44. Banaschewski T, Becker K, Döpfner M, Holtmann M, Rösler M, Romanos M. Attention-deficit/hyperactivity disorder-a current overview. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(9):149–58.
45. Østergaard SD, Trabjerg BB, Als TD, Climent CA, Privé F, Vilhjálmsson BJ, vd. Polygenic risk score, psychosocial environment and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1).
46. Faraone S V., Bellgrove MA, Brikell I, Cortese S, Hartman CA, Hollis C, vd. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Prim*. 2024;10(1):1–21.
47. Zimmerman ML. Attention-deficit hyperactivity disorders. *Nurs Clin North Am*. 2003;38(1):55–66.
48. Schweitzer JB, Fassbender C, Lit L, Reeves GM, Powell SPH. Attention-deficit/hyperactivity disorder. 1. baskı. C. 106, *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2012. 391–405 s.
49. Aacap Official Action. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(7):894–921.
50. Smoot LC, Boothby LA, Gillett RC. Clinical assessment and treatment of ADHD in children. *Int J Clin Pract*. 2007;61(10):1730–8.
51. Dobrosavljevic M, Larsson H, Cortese S. The diagnosis and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) in older adults. *Expert Rev Neurother*. 2023;23(10):883–93.
52. Austerman J. ADHD and behavioral disorders: Assessment, management, and an update from DSM-5. *Cleve Clin J Med*. 2015;82:2–7.
53. World Health Organization (WHO). *International Classification of Diseases, Eleventh Revision (ICD-11)*. 2021.
54. Amerikan Psikiyatri Birliği - Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı'ndan çev. Köroğlu E. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5). Hekimler Yayın Birliği. Ankara; 2013.
55. Reed GM, First MB, Kogan CS, Hyman SE, Gureje O, Gaebel W, vd. Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders. *World Psychiatry*. 2019;18(1):3–19.
56. Pliszka SR. Comorbidity of attention-deficit/hyperactivity disorder with psychiatric disorder: An overview. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(SUPPL. 7):50–8.
57. Pliszka SR. Psychiatric Comorbidities in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Implications for Management. *Pediatr Drugs*. 2003;5(11):741–50.
58. Biederman J, Newcorn J, Sprich S. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. *Am J Psychiatry*. 1991;148(5):564–77.
59. Schatz DB, Rostain AL. ADHD with comorbid anxiety. A review of the current literature. *J Atten Disord*. 2006;10(2):141–9.

60. Ercan ES, Unsel-Bolat G, Tufan AE, Karakoc Demirkaya S, Bilac O, Celik G, vd. Effect of Impairment on the Prevalence and Comorbidities of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in a National Survey: Nation-Wide Prevalence and Comorbidities of ADHD. *J Atten Disord.* 2022;26(5):674–84.
61. Faraone S V., Banaschewski T, Coghill D, Zheng Y, Biederman J, Bellgrove MA, vd. The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based conclusions about the disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* Eylül 2021;128(5):789–818.
62. Pagán AF, Huizar YP, Short TR, Gotcher Z, Schmidt AT. Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: a Narrative Review of Biological Mechanisms, Treatments, and Outcomes. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2023;23(8):451–60.
63. Tarver J, Daley D, Sayal K. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): An updated review of the essential facts. *Child Care Health Dev.* 2014;40(6):762–74.
64. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature.* 2008;454(7203):428–35.
65. Kirkpatrick B, Miller BJ. Inflammation and schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2013;39(6):1174–9.
66. Medzhitov R. The spectrum of inflammatory responses. *Science* (80-). 2021;374(6571):1070–5.
67. Schmid-Schönbein GW. Analysis of inflammation. *Annu Rev Biomed Eng.* 2006;8:93–151.
68. Germolec DR, Shipkowski KA, Frawley RP, Evans E. Markers of inflammation. *Methods Mol Biol.* 2018;1803:57–79.
69. Liu C, Chu D, Kalantar-Zadeh K, George J, Young HA, Liu G. Cytokines: From Clinical Significance to Quantification. *Adv Sci.* 2021;8(15).
70. Wautier JL, Wautier MP. Pro- and Anti-Inflammatory Prostaglandins and Cytokines in Humans: A Mini Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(11).
71. Akdoğan M, Yöntem M. Sitokinler. *Online Türk Sağlık Bilim Derg.* 2018;36–45.
72. Zhang J-M, An J. Cytokines, Inflammation, and Pain. *Int Anesthesiol Clin.* 2007;45(2):27–37.
73. Elieh Ali Komi D, Shafaghat F, Kovanen PT, Meri S. Mast cells and complement system: Ancient interactions between components of innate immunity. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2020;75(11):2818–28.
74. Conigliaro P, Triggianese P, Ballanti E, Perricone C, Perricone R, Chimenti MS. Complement, infection, and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31(5):532–41.
75. Kim YS, Choi J, Yoon B. Neuron-Glia Interactions in Neurodevelopmental Disorders. *Cells.* 27 Eylül 2020;9(10):2176.
76. Krebs NF, Lozoff B, Georgieff MK. Neurodevelopment: The impact of nutrition and inflammation during infancy in low-resource settings. *Pediatrics.* 2017;139(April):S50–8.
77. Kwon HK, Choi GB, Huh JR. Maternal inflammation and its ramifications on fetal neurodevelopment. *Trends Immunol.* 2022;43(3):230–44.
78. Bauer ME, Teixeira AL. Inflammation in psychiatric disorders: What comes first? *Ann N Y Acad Sci.* 2019;1437(1):57–67.
79. Chess S. Autism in children with congenital rubella. *J Autism Child Schizophr.* 1971;1(1):33–47.
80. Kendell RE, Kemp IW. Maternal Influenza in the Etiology of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 01 Ekim 1989;46(10):878–82.
81. Salim S, Chugh G, Asghar M. Inflammation in anxiety. 1. baskı. C. 88, *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology.* Elsevier Inc.; 2012. 1–25 s.

82. Khandaker GM, Cousins L, Deakin J, Lennox BR, Yolken R, Jones PB. Inflammation and immunity in schizophrenia: Implications for pathophysiology and treatment. *The Lancet Psychiatry*. 2015;2(3):258–70.
83. Milatovic D, Zaja-Milatovic S, Breyer RM, Aschner M, Montine TJ. Neuroinflammation and Oxidative Injury in Developmental Neurotoxicity. *Çinde: Reproductive and Developmental Toxicology*. Elsevier; 2017. s. 1051–61.
84. Kerekes N, Sánchez-Pérez AM, Landry M. Neuroinflammation as a possible link between attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and pain. *Med Hypotheses*. 2021;157(September):1–8.
85. Jayanti S, Dalla Verde C, Tiribelli C, Gazzin S. Inflammation, Dopaminergic Brain and Bilirubin. *Int J Mol Sci*. 2023;24(14).
86. Theoharides TC, Stewart JM, Panagiotidou S, Melamed I. Mast cells, brain inflammation and autism. *Eur J Pharmacol*. 2016;778:96–102.
87. Williams JA, Burgess S, Suckling J, Lalouis PA, Batool F, Griffiths SL, vd. Inflammation and Brain Structure in Schizophrenia and Other Neuropsychiatric Disorders: A Mendelian Randomization Study. *JAMA Psychiatry*. 2022;79(5):498–507.
88. Leng F, Edison P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? *Nat Rev Neurol*. 2021;17(3):157–72.
89. Elhady M, Elattar RS, Elaidy AMA, Abdallah NA, Elmalt HA. Role of inflammation in childhood epilepsy and ADHD comorbidity. *Appl Neuropsychol Child*. 2022;11(3):291–6.
90. Rohleder N. Stress and inflammation – The need to address the gap in the transition between acute and chronic stress effects. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;105(February):164–71.
91. Savitz J, Harrison NA. Interoception and Inflammation in Psychiatric Disorders. *Biol psychiatry Cogn Neurosci neuroimaging*. Haziran 2018;3(6):514–24.
92. Müller N. Inflammation in schizophrenia: Pathogenetic aspects and therapeutic considerations. *Schizophr Bull*. 2018;44(5):973–82.
93. Siniscalco D, Schultz S, Brigida AL, Antonucci N. Inflammation and neuro-immune dysregulations in autism spectrum disorders. *Pharmaceuticals*. 2018;11(2):1–14.
94. Ratajczak H V. Theoretical aspects of autism: Causes-A review. *J Immunotoxicol*. 2011;8(1):68–79.
95. Felger JC. Imaging the role of inflammation in mood and anxiety-related disorders. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2017;15:533–58.
96. Guo B, Zhang M, Hao W, Wang Y, Zhang T, Liu C. Neuroinflammation mechanisms of neuromodulation therapies for anxiety and depression. *Transl Psychiatry*. 2023;13(1).
97. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron*. 22 Temmuz 2020;107(2):234–56.
98. Harsanyi S, Kupcova I, Danisovic L, Klein M. Selected Biomarkers of Depression: What Are the Effects of Cytokines and Inflammation? *Int J Mol Sci*. 2023;24(1).
99. Pace TWW, Mletzko TC, Alagbe O, Musselman DL, Nemeroff CB, Miller AH, vd. Increased Stress-Induced Inflammatory Responses in Male Patients With Major Depression and Increased Early Life Stress. *Am J Psychiatry*. Eylül 2006;163(9):1630–3.
100. Weinstein AA, Deuster PA, Francis JL, Bonsall RW, Tracy RP, Kop WJ. Neurohormonal and inflammatory hyper-responsiveness to acute mental stress in depression. *Biol Psychol*. 2010;84(2):228–34.
101. Köhler O, Krogh J, Mors O, Benros ME. Inflammation in Depression and the Potential for Anti-Inflammatory Treatment. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2016;14:732–42.

102. Colasanto M, Madigan S, Korczak DJ. Depression and inflammation among children and adolescents: A meta-analysis. *J Affect Disord.* 2020;277(June):940–8.
103. Milaneschi Y, Kappelmann N, Ye Z, Lamers F, Moser S, Jones PB, vd. Association of inflammation with depression and anxiety: evidence for symptom-specificity and potential causality from UK Biobank and NESDA cohorts. *Mol Psychiatry.* 2021;26(12):7393–402.
104. Parsons C, Roberts R, Mills NT. Review: Inflammation and anxiety-based disorders in children and adolescents – a systematic review and meta-analysis. *Child Adolesc Ment Health.* 2021;26(2):143–56.
105. Hori H, Kim Y. Inflammation and post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2019;73(4):143–53.
106. Takahashi N, Ishizuka K, Inada T. Peripheral biomarkers of attention-deficit hyperactivity disorder: Current status and future perspective. *J Psychiatr Res.* 2021;137:465–70.
107. Oades RD, Myint AM, Dauvermann MR, Schimmelmann BG, Schwarz MJ. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: An exploration of associations of cytokines and kynurenine metabolites with symptoms and attention. *Behav Brain Funct.* 2010;6:1–19.
108. Cortese S, Angriman M, Comencini E, Vincenzi B, Maffei C. Association between inflammatory cytokines and ADHD symptoms in children and adolescents with obesity: A pilot study. *Psychiatry Res.* 2019;278(December 2018):7–11.
109. Misiak B, Wójta-Kempa M, Samochowiec J, Schiweck C, Aichholzer M, Reif A, vd. Peripheral blood inflammatory markers in patients with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A systematic review and meta-analysis. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2022;118(April).
110. Darwish AH, Elgohary TM, Nosair NA. Serum Interleukin-6 Level in Children With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *J Child Neurol.* 2019;34(2):61–7.
111. Kozłowska A, Wójta P, Równiak M, Kolenkiewicz M, Huang ACW. ADHD pathogenesis in the immune, endocrine and nervous systems of juvenile and maturing SHR and WKY rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2019;236(10):2937–58.
112. Faraone S V., Bonvicini C, Scassellati C. Biomarkers in the Diagnosis of ADHD – Promising Directions. *Curr Psychiatry Rep.* 2014;16(11).
113. Joseph N, Zhang-James Y, Perl A, Faraone S V. Oxidative stress and ADHD: A meta-analysis. *J Atten Disord.* 2015;19(11):915–24.
114. Carias E, Hamilton J, Robison LS, Delis F, Eiden R, Quattrin T, vd. Chronic oral methylphenidate treatment increases microglial activation in rats. *J Neural Transm.* 20 Aralık 2018;125(12):1867–75.
115. Sadasivan S, Pond BB, Pani AK, Qu C, Jiao Y, Smeyne RJ. Methylphenidate exposure induces dopamine neuron loss and activation of microglia in the basal ganglia of mice. *PLoS One.* 2012;7(3).
116. Zawiah M, Hayat Khan A, Abu Farha R, Usman A, Bitar AN. Neutrophil-lymphocyte ratio, monocyte-lymphocyte ratio, and platelet-lymphocyte ratio in stroke-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2023;39(3):475–82.
117. Cheng Y, Wang Y, Wang X, Jiang Z, Zhu L, Fang S. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and Monocyte-to-Lymphocyte Ratio in Depression: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychiatry.* 2022;13(June).
118. Mazza MG, Lucchi S, Tringali AGM, Rossetti A, Botti ER, Clerici M. Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in mood disorders: A meta-analysis. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 08 Haziran 2018;84(January):229–36.
119. Mazza MG, Lucchi S, Rossetti A, Clerici M. Neutrophil-lymphocyte ratio, monocyte-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in non-affective psychosis: A meta-analysis and systematic review. *World J Biol Psychiatry.* 2020;21(5):326–38.

120. Özdin S, Sarisoy G, Böke Ö. A comparison of the neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte and monocyte-lymphocyte ratios in schizophrenia and bipolar disorder patients—a retrospective file review. *Nord J Psychiatry*. 03 Ekim 2017;71(7):509–12.
121. Semiz M, Yildirim O, Canan F, Demir S, Hasbek E, Tuman TC, vd. Elevated neutrophil/lymphocyte ratio in patients with schizophrenia. *Psychiatr Danub*. 2014;26(3):220–5.
122. Sunbul EA, Sunbul M, Yanartas O, Cengiz F, Bozbay M, Sari I, vd. Increased neutrophil/lymphocyte ratio in patients with depression is correlated with the severity of depression and cardiovascular risk factors. *Psychiatry Investig*. 2016;13(1):121–6.
123. Ekinci O, Ekinci A. The connections among suicidal behavior, lipid profile and low-grade inflammation in patients with major depressive disorder: a specific relationship with the neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Nord J Psychiatry*. 2017;71(8):574–80.
124. Mert DGG, Terzi H. Mean platelet volume in bipolar disorder: The search for an ideal biomarker. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 16 Ağustos 2016;12:2057–62.
125. Kalelioglu T, Akkus M, Karamustafalioglu N, Genc A, Genc ES, Cansiz A, vd. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as inflammation markers for bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 30 Ağustos 2015;228(3):925–7.
126. Song M, Graubard BI, Rabkin CS, Engels EA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population. *Sci Rep*. 2021;11(1):1–9.
127. Huang Z, Fu Z, Huang W, Huang K. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2020;38(3):641–7.
128. Mortaz E, Alipoor SD, Adcock IM, Mumby S, Koenderman L. Update on neutrophil function in severe inflammation. *Front Immunol*. 2018;9(OCT):1–14.
129. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7).
130. Cupp MA, Cariolou M, Tzoulaki I, Aune D, Evangelou E, Berlanga-Taylor AJ. Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *BMC Med*. 2020;18(1):1–16.
131. Zulfić Z, Weickert CS, Weickert TW, Liu D, Myles N, Galletly C. Neutrophil–lymphocyte ratio – a simple, accessible measure of inflammation, morbidity and prognosis in psychiatric disorders? *Australas Psychiatry*. 2020;28(4):454–8.
132. Bhikram T, Sandor P. Neutrophil-lymphocyte ratios as inflammatory biomarkers in psychiatric patients. *Brain Behav Immun*. 2022;105(October 2021):237–46.
133. Sandberg AA, Steen VM, Torsvik A. Is Elevated Neutrophil Count and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio a Cause or Consequence of Schizophrenia?—A Scoping Review. *Front Psychiatry*. 2021;12(September).
134. Demir S, Atli A, Bulut M, İbiloğlu AO, Ggüneş M, Kaya MC, vd. Neutrophil–lymphocyte ratio in patients with major depressive disorder undergoing no pharmacological therapy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 27 Ağustos 2015;11:2253–8.
135. Demircan F, Gözel N, Kılınç F, Ulu R, Atmaca M. The Impact of Red Blood Cell Distribution Width and Neutrophil/Lymphocyte Ratio on the Diagnosis of Major Depressive Disorder. *Neurol Ther*. 01 Haziran 2016;5(1):27–33.
136. Çakır U, Tuman TC, Yildirim O. Increased neutrophil/lymphocyte ratio in patients with bipolar disorder: A preliminary study. *Psychiatr Danub*. 2015;27(2):180–4.
137. Ivković M, Pantović-Stefanović M, Dunjić-Kostić B, Jurišić V, Lačković M, Totić-Poznanović S, vd. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicting suicide risk in euthymic patients with bipolar disorder: Moderatory effect of family history. *Compr Psychiatry*. 01 Nisan 2016;66:87–95.

138. van der Meijden PEJ, Heemskerk JWM. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(3):166–79.
139. Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J, Kemona H, Dymicka-Piekarska V. Mean platelet volume (MPV): New perspectives for an old marker in the course and prognosis of inflammatory conditions. *Mediators Inflamm.* 2019;2019.
140. Wysokiński A, Szczepocka E. Platelet parameters (PLT, MPV, P-LCR) in patients with schizophrenia, unipolar depression and bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2016;237:238–45.
141. Machlus KR, Thon JN, Italiano JE. Interpreting the developmental dance of the megakaryocyte: A review of the cellular and molecular processes mediating platelet formation. *Br J Haematol.* 2014;165(2):227–36.
142. Franco AT, Corken A, Ware J. Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer. *Blood.* 2015;126(5):582–8.
143. Camacho A, Dimsdale JE. Platelets and psychiatry: Lessons learned from old and new studies. *Psychosom Med.* 2000;62(3):326–36.
144. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The platelet-to-lymphocyte ratio as an inflammatory marker in rheumatic diseases. *Ann Lab Med.* 2019;39(4):345–57.
145. Zheng Y ying, Wang L, Shi Q. Mean platelet volume (MPV) and platelet distribution width (PDW) predict clinical outcome of acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci.* 2022;101(43):221–7.
146. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: Methodological issues. *Platelets.* 2002;13(5–6):301–6.
147. Tudurachi BS, Anghel L, Tudurachi A, Sascău RA, Stătescu C. Assessment of Inflammatory Hematological Ratios (NLR, PLR, MLR, LMR and Monocyte/HDL–Cholesterol Ratio) in Acute Myocardial Infarction and Particularities in Young Patients. *Int J Mol Sci.* 2023;24(18).
148. Wang H, Guo Z, Xu Y. Association of monocyte-lymphocyte ratio and proliferative diabetic retinopathy in the U.S. population with type 2 diabetes. *J Transl Med.* 2022;20(1):1–8.
149. Vakhshoori M, Nemati S, Sabouhi S, Shakarami M, Yavari B, Emami SA, vd. Prognostic impact of monocyte-to-lymphocyte ratio in coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res.* 2023;51(10).
150. Fusar-Poli L, Natale A, Amerio A, Cimpoesu P, Filioli PG, Aguglia E, vd. Neutrophil-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte and monocyte-to-lymphocyte ratio in bipolar disorder. *Brain Sci.* 2021;11(1):1–10.
151. Özdin S, Usta MB. A comparison of inflammatory markers in manic and euthymic states of bipolar disorder. *Nord J Psychiatry.* 2021;75(2):124–9.
152. Mayda H, Ahsen A, Bağcıoğlu E, Öztürk A, Bahçeci B, Soyuçok E, vd. Effect of increased neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and decreased mean platelet volume (MPV) values on inflammation in acute mania. *Noropsikiyatri Ars.* 2016;53(4):317–20.
153. Wei Y, Feng J, Ma J, Chen D, Chen J. Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios in patients with affective disorders. *J Affect Disord.* 2022;309(March):221–8.
154. Puangsri P, Ninla-aesong P. Potential usefulness of complete blood count parameters and inflammatory ratios as simple biomarkers of depression and suicide risk in drug-naïve, adolescents with major depressive disorder: Simple peripheral markers for inflammation in drug-naïve, adoles. *Psychiatry Res.* 2021;305(May):114216.
155. Almış BH, Eğilmez OB. Platelet Parameters in First-Episode Patients with Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Psychiatry Clin Psychopharmacol.* 2021;31(3):339–43.

156. Özdin S, Böke Ö. Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios in different stages of schizophrenia. *Psychiatry Res.* 01 Ocak 2019;271(June 2018):131–5.
157. Uzun N, Akıncı MA. Hemogram parameters in childhood anxiety disorders: Could anxiety disorders be related with inflammation? *Med Hypotheses.* 2021;146(October 2020):110440.
158. Zheng Q, Liu J, Ji YJ, Zhang Y, Chen XC, Liu BS. Elevated levels of monocyte-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in adolescents with non-suicidal self-injury. *BMC Psychiatry.* 2022;22(1):1–8.
159. Gül IG, Eryılmaz G, Özten E, Sayar GH. Decreased mean platelet volume in panic disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:1665–9.
160. Tuzimek A, Dziedzic EA, Beck J, Kochman W. Correlations Between Acute Coronary Syndrome and Novel Inflammatory Markers (Systemic Immune-Inflammation Index, Systemic Inflammation Response Index, and Aggregate Index of Systemic Inflammation) in Patients with and without Diabetes or Prediabetes. *J Inflamm Res.* 2024;17(March):2623–32.
161. Xia Y, Xia C, Wu L, Li Z, Li H, Zhang J. Systemic Immune Inflammation Index (SII), System Inflammation Response Index (SIRI) and Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality: A 20-Year Follow-Up Cohort Study of 42,875 US Adults. *J Clin Med.* 2023;12(3):1–14.
162. Zhou YX, Li WC, Xia SH, Xiang T, Tang C, Luo JL, vd. Predictive Value of the Systemic Immune Inflammation Index for Adverse Outcomes in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Front Neurol.* 2022;13(March):1–11.
163. Zhang J, Fan X, Xu Y, Wang K, Xu T, Han T, vd. Association between inflammatory biomarkers and mortality in individuals with type 2 diabetes: NHANES 2005–2018. *Diabetes Res Clin Pract.* 2024;209(January):111575.
164. Wang RH, Wen WX, Jiang ZP, Du ZP, Ma ZH, Lu AL, vd. The clinical value of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), systemic immune-inflammation index (SII), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the occurrence and severity of pneumonia in patients wi. *Front Immunol.* 2023;14(February):1–10.
165. Gu L, Xia Z, Qing B, Wang W, Chen H, Wang J, vd. Systemic Inflammatory Response Index (SIRI) is associated with all-cause mortality and cardiovascular mortality in population with chronic kidney disease: evidence from NHANES (2001–2018). *Front Immunol.* 2024;15(March):1–13.
166. Zhao S, Dong S, Qin Y, Wang Y, Zhang B, Liu A. Inflammation index SIRI is associated with increased all-cause and cardiovascular mortality among patients with hypertension. *Front Cardiovasc Med.* 2023;9.
167. Xiu J, Lin X, Chen Q, Yu P, Lu J, Yang Y, vd. The aggregate index of systemic inflammation (AISI): a novel predictor for hypertension. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10(May):1–9.
168. Ercan Z, Öztöpe KE, Pinar M, Varim C, Dheir H, Karacaer C, vd. The aggregate index of systemic inflammation may predict mortality in COVID-19 patients with chronic renal failure. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023;27(8):3747–52.
169. Zinellu A, Paliogiannis P, Mangoni AA. Aggregate Index of Systemic Inflammation (AISI), Disease Severity, and Mortality in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2023;12(14).
170. Hosseini S, Ghobadi H, Garjani K, Hosseini SAH, Aslani MR. Aggregate index of systemic inflammation (AISI) in admission as a reliable predictor of mortality in COPD patients with COVID-19. *BMC Pulm Med.* 2023;23(1):1–9.
171. Turgay A. Disruptive Behavior Disorders Child and Adolescent Screening and Rating Scales for Children. Adolescents, Parents, and Teachers West Blomfield. Integrative Therapy Institute Publication; 1994.

172. Ercan E, Amado S, Somer O, Çıkoğlu S. Development of a test battery for the assessment of attention deficit hyperactivity disorder. *Turk J Child Adolesc Psychiatry*. 2001;8:132–44.
173. Kaner, S., Büyüköztürk, Ş., & Işeri E. Conners Anababa Dereceleme Ölçeği-Yenilenmiş Kısa : Türkiye Standardizasyon Çalışması Conners Parent Rating Scale-Revised Short : Turkish Standardization Study. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 2013;100–10.
174. Chorpita BF, Yim L, Moffitt C, Umemoto LA, Francis SE. Assessment of symptoms of DSM-IV anxiety and depression in children: a revised child anxiety and depression scale. *Behav Res Ther*. Ağustos 2000;38(8):835–55.
175. Gormez V, Kilincaslan A, Ebesutani C, Orenkul AC, Kaya I, Ceri V, vd. Psychometric Properties of the Parent Version of the Revised Child Anxiety and Depression Scale in a Clinical Sample of Turkish Children and Adolescents. *Child Psychiatry Hum Dev*. 01 Aralık 2017;48(6):922–33.
176. Goodman R. The strengths and difficulties questionnaire: A research note. *J Child Psychol Psychiatry*. 1997;
177. Güvenir T, Ozbek A, Baykara B. Güçler ve güçlükler anketinin (GGA) Türkçe uyarlamasının psikometrik özellikleri. 2008;(February).
178. Ayano G, Demelash S, Gizachew Y, Tsegay L, Alati R. The global prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: An umbrella review of meta-analyses. *J Affect Disord*. 2023;339(July):860–6.
179. İpçi M, İnci İzmir SB, Türkçapar MH, Özdel K, Akyol Ardiç Ü, Ercan ES. Psychiatric comorbidity in the subtypes of adhd in children and adolescents with adhd according to dsm-iv. *Nöropsikiyatri Ars*. 2020;57(4):283–9.
180. Avcil S. Evaluation of the neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as inflammatory markers in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;72(7):522–30.
181. Aksu GG, Dağ P. Evaluation of the indicators of inflammation in children and adolescents with attention deficit and hyperactivity disorder: Effect of sex and subtype. *Düzce Med J*. 2020;22(2):84–90.
182. Önder A, Gizli Çoban Ö, Sürer Adanır A. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 01 Mart 2021;25(1):43–8.
183. 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 Atten Disord*. 2020;24(9):1237–45.
184. Faraone S V, Biederman J, Jetton JG, Tsuang MT. Attention deficit disorder and conduct disorder: longitudinal evidence for a familial subtype. *Psychol Med*. Mart 1997;27(2):291–300.
185. Sevincok D, Ozbay HC, Ozbek MM, Tunagur MT, Aksu H. ADHD symptoms in relation to internalizing and externalizing symptoms in children: the mediating role of sluggish cognitive tempo. *Nord J Psychiatry*. 2020;74(4):265–72.
186. Gerhand S, Saville CWN. ADHD prevalence in the psychiatric population. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2022;26(2):165–77.
187. Balta B, Tufan AE. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan çocuk olguların özgün alt tiplerine göre eşlik eden dışa yönelim ve içe yönelim sorunlarının kronotip açısından farklılık gösterip göstermediğinin değerlendirilmesi. *Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıpta Uzmanlık Tezi*. 2021.
188. Willcutt EG, Nigg JT, Pennington BF, Solanto M V, Rohde LA, Tannock R, vd. Validity of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. *J Abnorm Psychol*. Kasım 2012;121(4):991–1010.

189. Gędek A, Modrzejewski S, Gędek M, Antosik AZ, Mierzejewski P, Dominiak M. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and monocyte to lymphocyte ratio in ADHD: a systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2023;14(November).
190. Cevher Binici N, Kutlu A. Is ADHD an inflammation-related disorder? *Anadolu Psikiyatr Derg*. 2019;20(3):313–20.
191. Abdel Samei AM, Mahmoud DAM, Salem Boshra B, Abd El Moneam MHED. The Interplay Between Blood Inflammatory Markers, Symptom Domains, and Severity of ADHD Disorder in Children. *J Atten Disord*. 2024;28(1):66–76.
192. Fahiem RA, Mekawy LH. A New Perspective of Attention Deficit Hyperactivity Disorder Associated With Delayed Language Development: An Egyptian Sample. *Psychiatry Investig*. 25 Mart 2022;19(3):164–70.
193. Akinci MA, Uzun N. Evaluation of hematological inflammatory markers in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder. *Bratislava Med J*. 2021;122(04):256–62.
194. Topal Z, Tufan AE, Karadag M, Gokcen C, Akkaya C, Sarp AS, vd. Evaluation of peripheral inflammatory markers, serum B12, folate, ferritin levels and clinical correlations in children with autism spectrum disorder (ASD) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Nord J Psychiatry*. 2022;76(2):150–7.
195. Thompson C, Jakubowski J, Quinn P, Deykin D, Valeri C. Platelet size and age determine platelet function independently. *Blood*. 1984;63(6):1372–5.
196. Yorbik O, Mutlu C, Tanju IA, Celik D, Ozcan O. Mean platelet volume in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Med Hypotheses*. 2014;82(3):341–5.
197. Li X, Huan J, Lin L, Hu Y. Association of systemic inflammatory biomarkers with depression risk: Results from National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2018 analyses. *Front Psychiatry*. 2023;14(February):1–8.
198. Öz E, Parlak ME, Kapıcı Y, Balatacı U, Küçükkelepçe O, Kurt F. Pre- and post-treatment evaluation of routine blood analysis in patients with attention deficit hyperactivity disorder and comparison with the healthy control group. *Sci Rep*. 2023;13(1):1–8.
199. Ceyhun HA, Gürbüz N. New Hematological Parameters as Inflammatory Biomarkers: Systemic Immune Inflammation Index, Platerthrititis, and Platelet Distribution Width in Patients with Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Adv Neurodev Disord*. 2022;6(2):211–23.
200. Kok Kendirlioglu B, Arat Celik HE, Buyuksandalyaci Tunc AE, Ozmen M, Corekli Kaymakçı E, Demir S, vd. Lymphocyte-related ratios, systemic immune-inflammatory and systemic inflammatory response index in alcohol use disorder. *J Immunoassay Immunochem*. Ocak 2024;45(1):38–49.
201. Murata S, Baig N, Decker K, Halaris A. Systemic Inflammatory Response Index (SIRI) at Baseline Predicts Clinical Response for a Subset of Treatment-Resistant Bipolar Depressed Patients. *J Pers Med*. 2023;13(9).
202. Gutiérrez-Pérez IA, Buendía-Roldán I, Pérez-Rubio G, Chávez-Galán L, Hernández-Zenteno R de J, Aguilar-Duran H, vd. Outcome predictors in COVID-19: An analysis of emergent systemic inflammation indices in Mexican population. *Front Med*. 2022;9(October):1–11.
203. Song Y, Zhao Y, Shu Y, Zhang L, Cheng W, Wang L, vd. Combination model of neutrophil to high-density lipoprotein ratio and system inflammation response index is more valuable for predicting peripheral arterial disease in type 2 diabetic patients: A cross-sectional study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14(February):1–11.
204. Cao C, Li C, Li X, Sun W, Wang Y. Association of systemic immune-inflammation index (SII) and aggregate index of systemic inflammation (AISI) with thyroid nodules in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective study. *BMC Endocr Disord*. 2023;23(1):1–9.

205. Yektas C, Tufan A, Kilicaslan O, Yazici M, Karakaya S, Sarigedik E. Elevated Monocyte Levels Maybe a Common Peripheral Inflammatory Marker in Specific Learning Disorders and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Psychiatry Behav Sci.* 2022;12(3):125.
206. Uçar HN, Eray Ş, Murat D. Simple peripheral markers for inflammation in adolescents with major depressive disorder. *Psychiatry Clin Psychopharmacol.* 2018;28(3):254–60.
207. Önen Ö, Erkuran HÖ, Bağ Ö, Abacıgil F. Blood Count Parameters as Inflammation Indicators in Children and Adolescents Diagnosed with Depressive Disorder. *Psychiatry Clin Psychopharmacol.* 2021;31(4):425–33.
208. Özyurt G, Binici NC. The neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in adolescent obsessive-compulsive disorder: Does comorbid anxiety disorder affect inflammatory response? *Psychiatry Res.* 2019;272(February 2018):311–5.
209. Roberts E, Francesconi M, Flouri E. The role of inflammation in the effects of peer victimisation and stressful life events on mental health in childhood. *Brain, Behav Immun - Heal.* 2023;34(October):100695.
210. Leffa DT, Torres ILS, Rohde LA. A review on the role of inflammation in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroimmunomodulation.* 2019;25(5–6):328–33.
211. Lin YT, Chen YC, Gau SSF, Yeh TH, Fan HY, Hwang YY, vd. Associations between allergic diseases and attention deficit hyperactivity/oppositional defiant disorders in children. *Pediatr Res.* 2016;80(4):480–5.
212. Donfrancesco R, Nativio P, Borrelli E, Giua E, Andriola E, Villa MP, vd. Serum cytokines in pediatric neuropsychiatric syndromes: focus on Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Minerva Pediatr.* Kasım 2021;73(5).

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Kararı



T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : 72867572-050.01.04-855090

Konu : Etik Kurul Kararı

Sayın Prof.Dr. Evrim AKTEPE
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi
Isparta

Sorumlu araştırmacı olduğunuz "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Nötrofil/Lenfosit, Platelet/Lenfosit, Monosit/Lenfosit Oranları, Ortalama Platelet Hacmi ve Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksinin İncelenmesi " isimli çalışmanızın kurulumuz tarafından uygun görüldüğüne ilişkin 29.12.2023 tarih ve 311 sayılı Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı yazımız ekinde gönderilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Mekin SEZİK

Etik Kurul Başkanı

Eki :Etik Kurul Kararı (2 Sayfa)

S.D.Ü. Tıp Fakültesi Dekanlığı Doğu Kampüsü 32260-İSPARTA

Bilgi İçin : Dilek TOLA OLGUN
Bilgisayar İşletmeni

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARAR FORMU

Araştırmanın Açık Adı Araştırmanın Protokolü Kodu		Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Nötrofil/Lenfosit, Platelet/Lenfosit, Monosit/Lenfosit Oranları, Ortalama Platelet Hacmi ve Sistemik İnflamasyon İndeksinin İncelenmesi (29.12.2023 tarih ve 17/311 sayılı karar)			
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı - (2012-KAEK-38)			
	AÇIK ADRESİ	S.D.Ü. Doğu Kampüsü Tıp Fakültesi Dekanlığı Binası – ISPARTA			
	TELEFON				
	FAKS				
	FAKS				
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr. Evrim AKTEPE			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Hastalıkları Ana Bilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ GÖREV YAPTIĞI BİRİM	Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Hastalıkları Ana Bilim Dalı			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ1	FAZ2	FAZ3	FAZ4
		Gözlensel ilaç çalışması			☐
		Tıbbi cihaz klinik araştırması			☐
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları				☐	
İlaç dışı klinik araştırma				☐	
Diğer ise belirtiniz : Retrospektif Araştırma					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	X Tek Merkez		Çok Merkez	X Ulusal	Uluslararası
DEĞERLENDİRİLEN BELGİLER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe	İngilizce Diğer
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe	İngilizce Diğer
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe	İngilizce Diğer
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe	İngilizce Diğer
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGİLER	Belge Adı	Açıklama			
	SİGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	Bütçe taahhütnamesi		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
DİĞER	☐	Ana Bilim Dalı Kurul Kararı			

Prof. Dr. Mevin SEZİK
Etik Kurul Başkanı