

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TANILI
HASTALARDA ZONULİN VE CLAUDİN-5 KAN DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE HASTALIĞIN PATOGENEZİNDEKİ
POTANSİYEL ROLÜ**

DR. PINAR AYDOĞAN AVŞAR

**UZMANLIK TEZİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ ÜMİT IŞIK
DOÇ. DR. EVRİM AKTEPE**

2019 - ISPARTA

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TANILI
HASTALARDA ZONULİN VE CLAUDİN-5 KAN DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE HASTALIĞIN PATOGENEZİNDEKİ
POTANSİYEL ROLÜ**

DR. PINAR AYDOĞAN AVŞAR

UZMANLIK TEZİ

**ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

TEZ DANIŞMANI

DR. ÖĞR. ÜYESİ ÜMİT IŞIK

DOÇ. DR. EVRİM AKTEPE

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Ofisi tarafından
TTU-2019-6954 nolu proje numarası ile desteklenmiştir.**

2019 - ISPARTA

KABUL ve ONAY



TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım boyunca tecrübelerini dinlemekten büyük keyif aldığım, klinik gözlemleri ve yaklaşımları ile mesleki bilgilerime büyük katkısı olan, bölümümüzün kurucusu sayın Doç. Dr. Evrim Aktepe'ye,

Uzmanlık eğitimim süresince ve bu tezin gerçekleştirilmesinde, başlangıcından sonuna kadar gerekli tavsiye ve yönlendirmeleri yapan, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, değerli tez hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Ümit Işık'a,

Uzmanlık eğitimi boyunca mutlu olduğum günler kadar, kötü günlerimde de her zaman yanımda olan, beraber yol aldığım ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm çocuk psikiyatri asistan arkadaşlarıma,

Beraber çok şey paylaştığımız Anabilim dalımızın tüm çalışanlarına ve SDÜ Ruh Sağlığı ve Hastalıkları bölümü hocalarına, asistanlarına ve hemşirelerine,

Hayatta var olmamı sağlayan, beni koşulsuz seven ve en zor şartlara rağmen bugünlere kadar getiren, her an ve her koşulda yanımda olan canım ailem; annem Makbule Aydoğan, babam Ali Aydoğan ve kardeşim Dr.Çiğdem Aydoğan'a,

Sevgisini ve desteğini her zaman hissettiğim, tüm zorlukları beraber aştığımız sevgili eşim Dr. Gökhan Avşar'a,

Araştırmamıza gönüllü olarak destek veren tüm çocuklara ve ailelere,
Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Pınar AYDOĞAN AVŞAR

ÖZET

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TANILI HASTALARDA ZONULİN VE CLAUDİN-5 KAN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE HASTALIĞIN PATOGENEZİNDEKİ POTANSİYEL ROLÜ, PINAR AYDOĞAN AVŞAR, UZMANLIK TEZİ, ISPARTA, 2019

Amaç: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), genetik ve çevresel etkenlerin değişik orandaki katkısıyla ortaya çıkan ve çocuğun ve ailenin yaşam kalitesini bozan etyolojisi henüz tam aydınlatılmamış nörogelişimsel bir bozukluktur. Bu çalışmada DEHB tanılı olgular ve sağlıklı kontrol grubu arasında serum zonulin ve claudin-5 düzeylerinin farklılık gösterip göstermediğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya çocuk ve ergen psikiyatri polikliniğine ilk kez başvuran, DSM-5 tanı ölçütlerine göre DEHB tanısı konan 8-12 yaş arası çocuklar (n=80) ile yaş ve cinsiyet olarak hasta grubuna benzer sağlıklı kontroller (n=40) alınmıştır. Araştırmacı tarafından tüm olgulara sosyodemografik bilgi anket formu ve Okul Çağı Çocuklar İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu-Türkçe Uyarlaması uygulanmıştır. Çalışmaya katılan ebeveynlerden ve öğretmenlerden çocuklar için Turgay DSM-IV'e göre Yıkıcı Davranım Bozuklukları için Tarama Ölçeği (T-DSM-IV-S), ebeveynlerden ayrıca Güçler ve Güçlükler Anketi (GGA) ve Sosyal Cevaplılık Ölçeğini (SCÖ) doldurmaları istenmiştir. Çalışmaya katılan çocuklardan Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (ÇADÖ) ve Reaktif Proaktif Agresyon Ölçeğini (RPAÖ) doldurmaları istenmiştir. Venöz kan örnekleri gece açlığını takiben saat 8:00-10:00 arasında alınmış ve serum örnekleri tıbbi biyokimya anabilim dalında incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda DEHB tanılı grupta serum claudin-5 düzeyleri sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Çalışmada yer alan gruplar arasında serum zonulin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Sonuç: Yüksek serum claudin-5 düzeyleri DEHB tanılı çocuklar için kan beyin bariyerinde bozulmayı gösteriyor ve bozukluğun etiyopatogenezinde yer alıyor olabilir. Claudin-5 ve zonulin ile DEHB arasındaki nedensellik ilişkisi için daha fazla araştırma gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bağırsak-beyin aksı, claudin-5, Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu, kan-beyin bariyeri, zonulin

Çalışmanın finansal kaynağı Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Ofisi tarafından TTU-2019-6954 nolu proje kodu ile 2019 yılında sağlanmıştır.

ABSTRACT

EVALUATION OF ZONULIN AND CLAUDIN-5 BLOOD LEVELS IN PATIENTS DIAGNOSED WITH ATTENTION DEFİCİT HYPERACTIVITY DISORDER AND THE POTENTIAL ROLE IN PATOGENESIS OF THE DISEASE, PINAR

AYDOĞAN AVŞAR, DISSERTATION, ISPARTA, 2019

Objective: Attention Deficit and Hyperactivity Disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder whose etiology has not been fully elucidated and which is caused by the contribution of genetic and environmental factors at different rates and impair the quality of life of the child and family. The aim of this study was to determine whether serum zonulin and claudin-5 levels differed between ADHD patients and healthy controls.

Materials and Methods: The study included children aged 8-12 years who were admitted to the child and adolescent psychiatry outpatient clinic for the first time and diagnosed as ADHD according to DSM-5 criteria (n = 80) and healthy controls (n = 40) similar to the patient group in terms of age and sex. Socio-demographic characteristics questionnaire and Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children, Present and Lifetime Version (K-SADS-PL) were applied to all subjects by the researcher. Parents and teachers completed the Turgay's DSM-IV-based Disruptive Behaviour Disorders Screening Scale. Parents also completed the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) and Social Responsiveness Scale (SRS). Children also completed the Child Anxiety and Depression Scale (CADS) and the Reactive Proactive Aggression Scale (RPAQ). Venous blood samples were taken between 8:00-10:00 after overnight fasting and serum samples were examined in medical biochemistry department.

Results: Serum claudin-5 levels were significantly higher in ADHD group as compared to healthy controls. Serum zonulin levels did not show significant difference among the study groups.

Conclusion: High serum claudin-5 levels may indicate impairment in the blood brain barrier for children with ADHD and may be involved in the etiopathogenesis of the disorder. The causal relationship between claudin-5, zonulin and ADHD require further investigation.

Keywords: Attention Deficit and Hyperactivity Disorder, blood-brain barrier, claudin-5, gut-brain axis, zonulin

The financial source of the study was provided by Süleyman Demirel University Scientific Research Project Office with the project code TTU-2019-6954 in 2019.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMA VE SİMGELER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu	4
2.1.1 Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunun Tanımı	4
2.1.2 Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunun Tarihçesi ve Tanı Kriterleri.....	4
2.1.3 Epidemiyoloji	7
2.1.4 Etiyoloji.....	7
2.1.5 Klinik Görünüm ve Değerlendirme.....	12
2.1.6 Eş tanı ve Ayırıcı Tanı	13
2.1.7 Tedavi.....	14
2.2 Bağırsak Bariyeri ve Yapısı	16
2.3 Zonulin.....	19
2.4 Bağırsak Geçirgenliği ve İlişkili Hastalıklar	23
2.5 Claudinler.....	25
2.6 Beyin-Bağırsak Aksı.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1 Hasta ve Kontrol Grubu	31
3.2 Yöntem.....	32
3.3 Biyokimyasal Analiz.....	32
3.3.1 Zonulin ELISA Test Prensibi	33
3.3.2 Claudin-5 ELISA Test Prensibi.....	34

3.4 Gereçler.....	34
3.4.1 Sosyodemografik Veri Formu.....	34
3.4.2 Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe Uyarlaması (CDŞG-ŞY-T)	34
3.4.4 Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (ÇADÖ).....	34
3.4.5 Reaktif Proaktif Agresyon Ölçeği (RPAÖ).....	35
3.4.6 Güçler ve Güçlükler Anketi (GGA).....	35
3.4.7 Sosyal Cevaplılık Ölçeği (SCÖ).....	35
3.4.8 Turgay-DSM-IV' e Dayalı Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin Tarama ve Derecelendirme Ölçeği (T- DSM- IV-Ö).....	36
3.5 İstatistiksel Değerlendirme	36
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇ	57
7. KAYNAKLAR.....	58

KISALTMA VE SİMGELER DİZİNİ

DEHB	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
AAB	Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu
AJ	Adherens Junction (Tutucu Bileşkeler)
APC	Antijen Sunucu Hücreler
ARDS	Akut Respiratuar Distres Sendromu
BBB	Kan-Beyin Bariyeri
BDNF	Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
BMI	Beden Kitle İndeksi
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
ÇADÖ	Çocukluk Çağı Anksiyete Tarama Ölçeği
CDŞG-ŞY-T	Okul Çağı Çocuklar İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu - Türkçe
DA	Dopamin
DAG	Diaçilgliserol
DB	Davranım Bozukluğu
DM	Diabetes Mellitus
DSM	Amerikan Psikiyatri Birliği Psikiyatrik Hastalıklar El Kitabı
EGFR	Epidermal Büyüme Hormonu Reseptörünü
EKT	Elektro-Konvülsif Tedavi
ENS	Enterik Sinir Sistemi
FAA	Serbest Aminoasitler
GABA	Gama-Aminobütirik Asit
GALT	Bağırsak İlişkili Lenfoid Doku
GGA	Güçler Güçlükler Anketi
GİS	Gastrointestinal Sistem
HA	Hiperaktivite
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
HP	Haptoglobulin
HPA	Hipotalamus-Pitüiter-Adrenal Bez

ICD	Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması
IFN-g	İnterferon-g
IgA	İmmünglobulin A
IL-6	İnterlökin 6
IL-12	İnterlökin 12
IL-18	İnterlökin 18
JAM	Kavşak Bağlantı Molekülü
OSB	Otizm Spektrum Bozukluğu
OKB	Obsesif Kompulsif Bozukluk
KGB	Karşıt Olma Karşıt Gelme Bozukluğu
LA/MA	Laktüloz/Mannitol testi
MDB	Majör Depresif Bozukluk
MS	Multiple Skleroz
PAR2	Proteinase Activated Receptor 2
PFK	Prefrontal Korteks
PKC	Protein Kinaz C
PKA	Protein Kinaz A
PPI	Fosfatidil İnositol
SCFA	Kısa Zincirli Yaş Asidi
SCÖ	Sosyal Cevaplılık Ölçeği
SSS	Santral Sinir Sistemi
RPAÖ	Reaktif Proaktif Agresyon Ölçeği
T- DSM- IV-Ö	Turgay-DSM-IV'e Dayalı Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin Tarama ve Derecelendirme Ölçeği
TJ	Tight Junction (Sıkı Bileşke)
TNF- A	Tümör Nekroz Faktör Alfa
ZO	Zonula Okludens
ZOT	Zonula Okludens Toksini
5-HT	5-Hidroksitriptamin (serotonin)

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Bağırsak geçirgenliği ilişkili hastalıklar	24
Tablo 2. DEHB ve kontrol gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması	38
Tablo 3. DEHB ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması	39
Tablo 4. DEHB ve kontrol gruplarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması	40
Tablo 5. DEHB tanılı olguların ek tanı dağılımları	41
Tablo 6. DEHB ve kontrol gruplarının serum zonulin ve claudin-5 düzeyleri.....	43
Tablo 7. DEHB tanılı erkek olguların ve kontrol grubunun serum zonulin ve claudin-5 düzeyleri	45
Tablo 8. DEHB tanılı kız olgularda ve kontrol grubunda serum zonulin ve claudin-5 düzeyleri	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Epitel hücreleri arası özel bağlantılar.....	18
Şekil 2. Sıkı bileşkelerin protein bileşenleri	19
Şekil 3. Bozulmuş bağırsak bariyeri	19
Şekil 4. Zonulinin yapısı	21
Şekil 5. Zonulin etki mekanizmasının şematik görünümü	21
Şekil 6. Zonulin etki mekanizmasının şematik görünümü	22
Şekil 7. Beyin-bağırsak aksı	28
Şekil 8. DEHB ve kontrol gruplarının serum zonulin düzeyleri	43
Şekil 9. DEHB ve kontrol gruplarının serum claudin-5 düzeyleri	44

1.GİRİŞ

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu çocukluk çağının en sık görülen nörogelişimsel bozukluklarından biridir ve yapılan bir meta-analiz çalışmasında tüm dünyada sıklığının %5,29 olduğu bildirilmiştir (1). Türkiye’de son yıllarda yapılan çok merkezli bir araştırmada da sıklığının %12,4 olduğu tespit edilmiştir (2). Oldukça yaygın olarak görülen bu bozukluğun etyolojisi halen aydınlatılamamış olmakla birlikte multifaktöriyel olduğu ve gelişiminde genetik, çevresel, psikososyal ve nörobiyolojik etmenlerin rol oynadığı öne sürülmüştür. Son yıllarda DEHB’de etyolojiye yönelik biyobelirteç araştırmaları artmıştır. Bu bağlamda ilgi odaklarından biri de bağırsak ve kan beyin bariyeri geçirgenliği olmuştur.

Gastrointestinal sistem (GİS) antijenlerin vücuda girmesi için muhtemel ana yol olup, bağırsaklar bakterilerin geçişi için bir bariyer görevi görmektedir. Disbiyozis bağırsak geçirgenliğine neden olmakta, bu durum da pek çok GİS ve GİS dışı hastalık gelişimine neden olmaktadır. Bağırsak geçirgenliğinin klinik bir göstergesi olan zonulin; 47 kilo dalton ağırlığında serin proteazlara benzer özelliklere sahip bir sinyal proteinidir. Serum konsantrasyonu intestinal geçirgenlik belirteci olan idrarda laktuloz/mannitol oranı ile yakından ilişkilidir (3). Günümüzde zonulinin salınımını uyaran iki temel faktör tanımlanmıştır; glüten ve bakteriler. Zonulin salınımı bağırsak geçirgenliğinin artışı ile sonuçlandığı, parasellüler yolun açılarak bakteriyel geçişin gerçekleştiği ve doğal immün sistem tarafından yanıt meydana geldiği gösterilmiştir (4,5). Zonulin ile çölyak hastalığı, tip 1 diabetes mellitus, astım, ankilozan spondilit ve kanser gibi pek çok hastalığın ilişkisi incelenmiş ve artmış bağırsak geçirgenliğinin bu hastalıkların etyopatogenezinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (6,7). Son yıllarda artmış bağırsak geçirgenliği ile psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkiye yönelik ilgi artmış ve bu bağlamda çeşitli psikiyatrik bozukluklarla dolaşımdaki zonulin düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmalardan birinde, Esnafoğlu ve ark. 32 OSB tanılı olgu ve 33 sağlıklı kontrolün serum zonulin düzeyleri karşılaştırmış; OSB tanılı grubun zonulin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (8). Diğer çalışmalarda Maes ve ark. eksiklik sendromu olan şizofreni hastalarında zonuline karşı IgM cevabını kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit etmiş (9), Barber ve ark.’nın yaptıkları çalışmada ise 98 şizofreni olgusu incelenmiş ve yalnızca %42,9 hastanın serum zonulin değerleri kesme değerinin üzerinde saptanmıştır (10). Alanyazın incelendiğinde ise, DEHB ve zonulin düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen yalnızca bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada Özyurt ve ark. DEHB

grubunda zonulin düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek tespit etmişlerdir (11). Yazarlar, DEHB tanılı olgularda artan bağırsak geçirgenliği nedeni ile bağırsak bakterileri tarafından oluşturulan metabolitlerin veya bazı diyetler antijenlerin bağırsaktan kana, kandan beyine geçişinin artabileceği ve olası immün/otoimmün mekanizmaları uyararak ve nöroinflamasyona yol açarak hastalığın gelişiminde etkili olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Claudinler; epitel hücre tabakalarındaki hücreler arasındaki sıkı bağlantılarda (TJ) bulunan hücre-hücre adezyon molekülleridir. Memelilerdeki claudin ailesi, 27 üyeye sahiptir ve dört transmembran proteininden meydana gelir (12). Temel olarak, sıkı bağlantıların yapısına katılarak, çözünen maddelerin ve iyonların parasellüler boşluktan yayılmasını önlemek için ayrı ayrı hücreler arasında mekanik bir bağlantı oluştururlar. Claudin-5 özellikle beyin, akciğer, karaciğer, böbrek, bağırsak ve derideki endotel ve epitelyal hücre tabakasına lokalize olmakla birlikte primer olarak kan-beyin bariyerinde görev aldığı bilinmektedir (13,14). Claudin-5 kan-beyin bariyerinde 800 Da'dan küçük moleküllerin geçişini kontrol eder. Claudin-5 geni olmayan mutant farelerin kan-beyin bariyerinde bozulma ve geçirgenlikte artış olduğu saptanmış ve doğumdan sonra saatler içinde öldükleri tespit edilmiştir (15). Literatürde claudin-5 ile ilgili yapılan araştırmalar sınırlı olmakla birlikte çeşitli otoimmün, nörolojik ve psikiyatrik bozukluklarda, epitelyal/endotelyal disfonksiyon ve inflamasyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (16,17). Schlingmann ve ark. kronik alkol kullanımı sonucu ortaya çıkan artmış akciğer geçirgenliğinde claudin-5 düzeyinin arttığını tespit etmişlerdir (18). Yücel ve ark. yapmış oldukları çalışmada ise migren hastalarının atak dönemlerindeki serum claudin-5 düzeyleri, atak olmayan dönem ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırılmış; atak döneminde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (17). Sapone ve ark. OSB'li bireyler ile sağlıklı kontrollerin postmortem korteks ve serebellumları incelenmiş claudin-5 proteini ve claudin-5 gen ekspresyonu düzeyini OSB'li bireylerin beyin parankiminde ve serebellumlarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek saptamışlardır (19). Bilgimize göre OSB gibi nörogelişimsel psikiyatrik bozukluk olan DEHB ile claudin-5 arasında ilişkiyi inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Alanyazın incelendiğinde DEHB tanılı olgularda intestinal permeabilite göstergesi olan zonulin düzeylerini inceleyen sadece bir çalışma bulunmakta olup, kan beyin bariyeri geçirgenlik göstergesi olan claudin-5 düzeyini inceleyen ise herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda DEHB tanılı olgularla sağlıklı kontrollerin serum zonulin ve claudin-5 düzeyleri incelenmiş ve bu parametreleri etkilediği bilinen yaş, cinsiyet ve

vücut kitle indeksi (body mass index, BMI) persentili gibi parametreler kontrol edilmiştir. Ayrıca çalışmamızda DEHB tanılı olgularda serum zonulin ve claudin-5 düzeyleri ile DEHB belirtileri ve DEHB'ye sıklıkla eşlik depresyon, anksiyete, agresyon ve otistik özellikler gibi klinik parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi hedeflenmiştir. Serum zonulin ve claudin-5 düzeylerinin DEHB tanılı grupta, kontrol grubuna göre daha yüksek olacağı hipotezi kurulmuştur.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

2.1.1 Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunun Tanımı

Dikkat, bireyin çevreden gelen ve beş duyu organı aracılığı ile algıladığı uyarılardan seçici olarak birine odaklanabilmesi, bunu sürdürebilmesi ve diğer uyarıları belli bir süre boyunca dışta bırakabilmesidir (20). Hareketlilik, bir bireyin yaşından ve sosyal durumundan beklenenden çok daha fazla hareketli olması durumudur. Dürtüsellik ise, bireyin yeterince plan yapmadan harekete geçtiği, genellikle istenmeyen sonuçlara neden olan, kendisini ve çevresini zor durumda bırakabilen, kısa vadede kişiyi rahatlatır da uzun dönemdeki zararlarını düşünmeden yaptığı davranışlardır (21).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), belirtilerin 12 yaşından önce başladığı, en az 6 aydır devam eden, akademik ve sosyal işlevlerde bozulmaya yol açan, çocuğun gelişimine uygun olmayan yetersiz dikkat süresi, yaşına uygun olmayan aşırı hareketlilik ve dürtüsellik veya her iki durumla birlikte tanımlanan bir bozukluktur (22).

2.1.2 Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunun Tarihçesi ve Tanı Kriterleri

Literatür incelendiğinde ilk olarak 1902’de Sir George Frederic Still, tarafından tanımlanmıştır (23). Still altta yatan organik bir hastalığı olmayan aşırı hareketli, yoğunlaşma ve öğrenme güçlükleri olan ve davranım sorunları gösteren 20 çocukta 9 farklı semptom ile (*tutkulu olma, kusurluluk – zulüm, kıskançlık, kanunsuzluk, sahtekârlık, yaramazlık-yıkıcılık, utanmazlık – arsızlık, cinsel ahlak dışılık ve kısırlık*) DEHB’yi tanımlamıştır. Bu belirtiler bütününe “Ahlaki Kontrol Bozukluğu” ismini vermiştir. Tanımlanan 20 hastadan 15’nin erkek olması günümüzdeki verilerle de uyumludur (24).

1917-1928 yılları arasında, yaklaşık 20 milyon çocuğu etkileyen influenza virüsü salgını sonrası gelişen ve “Ensefalitis Letargika” olarak adlandırılan viral ensefalit sonrası sağ kalan çocuklarda, Still’in tanımına benzer şekilde; duygusal istikrarsızlık, bilişsel açıklar, öğrenme güçlükleri, uyku bozuklukları, tikler, depresyon ve zayıf motor kontrolü gibi önemli değişiklikler gözlenmiş ve bu durum “Postensefalitik Davranış Bozukluğu” olarak adlandırılmıştır. Bu çocukların genel olarak aşırı derecede hareketli, dikkatleri kolayca çelinen, antisosyal, yıkıcı ve beceriksiz davranışlar gösterdiği gözlenmiştir (25).

1947 yılında Strauss ve arkadaşları tarafından “Minimal Beyin Zedelenmesi Sendromu” olarak adlandırılmıştır (26,27). 1960’lı yıllara gelindiğinde İngiliz araştırmacılar her beyin hasarı olan çocukta hiperaktivite görülmediğini ortaya koymuştur ve belirlenmiş

nörolojik bozukluğu bulunamayan bu durum için “Minimal Beyin Disfonksiyonu” tanımı kullanılmıştır (28).

Uyarılma düzeyinin normal olmadığı, duyguları ayarlama yetersizliğin söz konusu olduğu ve genetik temelli bir durum olduğu şeklindeki çeşitli varsayımlar, bozukluğun nedenini açıklamaya yönelik olarak ortaya atılmıştır. Nihayet 1968’de, hiperaktivite kavramı, Zihinsel Bozuklukların Teşhis ve İstatistiksel El Kitabı’nın ikinci baskısında (DSM-II) yer almıştır. Bu durum "Çocukluğun Hiperkinetik Reaksiyonu" olarak adlandırılmış ve "Bozukluk özellikle küçük çocuklarda aşırı aktivite, huzursuzluk, dağınıklık ve kısa dikkat süresi ile karakterizedir; davranış genellikle ergenlik döneminde azalır" şeklinde tanımlanmıştır (29). DSM-III’te bozukluk tekrar tanımlanarak “Dikkat Eksikliği Bozukluğu” olarak adlandırılmış ve hiperaktivitesi olan/ hiperaktivitesi olmayan şeklinde iki alt gruba ayrılmıştır (30). DSM-IV’te “Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları” başlığı altında yer almış ve dikkat eksikliğinin ön planda olduğu tip, hiperaktivite/impulsivitenin ön planda olduğu tip ve bileşik tip olmak üzere üç farklı alt tip sınıflandırılmıştır (31,32). Bu bozukluk ICD-10’da ise “Hiperkinetik Bozukluk” olarak tanımlanmıştır (33).

DEHB son olarak DSM-5’de ‘Nörogelişimsel Bozukluklar’ başlığı altında yer almıştır ve belirtiler iki grupta ele alınmış olup, dikkatsizlik ve hiperaktivite/dürtüsellik belirtilerinin her birinde 9’ar belirtiler yer alır. Bu iki gruptan en az birinde 6 ya da daha fazla belirtiler varlığı tanı koyabilmek için gereklidir. Dikkatsizlik belirtilerinden 6 ya da daha fazlasının bulunduğu, ancak hiperaktivite/dürtüsellik belirtilerinin 5 ya da daha az sayıda olduğu durumda tanı; dikkat eksikliğinin baskın olduğu görünüm (DEHB-DE), hiperaktivite/dürtüsellik belirtilerinden 6 ya da daha fazlasının bulunduğu, ancak dikkatsizlik belirtilerinin 5 ya da daha az sayıda olduğu durumda ise tanı; hiperaktivite/dürtüsellik baskın olduğu görünüm (DEHB-HA) olarak belirlenir. Her iki belirtiler grubundan da 6 ve daha fazla belirtiler varlığında ise DEHB bileşik görünüm tanısı koyulur (DEHB-B). DSM-5’te gözlenen farklar; belirtilerin ortaya çıktığı yaş sınırının 7’den 12’ye yükseltilmiş olması, alt tip yerine görünüm teriminin tercih edilmesi, otizm spektrum bozukluğunun dışlama kriteri olamayacağı ve 17 yaş altı için 9 kriterden 6’sı şart koşularken 17 yaştan büyük bireyler için 5’nin olmasının yeterli kabul edilmesidir (22,34).

DSM-5'e Göre DEHB Tanı Kriterleri

A. Aşağıdakilerden (1) ya da (2)'si vardır.

(1) Aşağıdaki dikkatsizlik belirtilerinden altısı ya da daha fazlası en az altı ay uyumsuzluk doğurucu ya da ve gelişim düzeyine göre aykırı bir derecede sürmüştür:

- (a) Çoğu zaman dikkatini ayrıntılara veremez ya da okul ödevlerinde, işlerinde ya da diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yapar.
- (b) Çoğu zaman üzerine aldığı görevlerde ya da oynadığı etkinliklerde dikkati dağılır.
- (c) Doğrudan kendisine konuşulduğunda çoğu zaman dinlemiyormuş gibi görünür.
- (d) Çoğu zaman yönergeleri izlemez ve okul ödevlerini, ufak tefek işleri ya da iş yerindeki görevlerini tamamlayamaz (karşıt olma bozukluğuna ya da yönergeleri anlayamamaya bağlı değildir).
- (e) Çoğu zaman üzerine aldığı görevi ve etkinlikleri düzenlemekte zorluk çeker.
- (f) Çoğu zaman sürekli mental aktivite gerektiren görevlerden kaçınır, bunları sevmez ya da bunlarda yer almaya karşı isteksizdir.
- (g) Çoğu zaman üzerine aldığı görev ya da etkinlikler için gerekli olan şeyleri kaybeder.
- (h) Çoğu zaman dikkati dış uyaranlarla kolayca dağılır.
- (i) Günlük etkinliklerinde çoğu zaman unutkandır.

(2) Aşağıdaki hiperaktivite-impulsivite belirtilerinden altısı (ya da daha fazlası) en az altı ay süreyle uyumsuzluk doğurucu ve gelişim düzeyine göre aykırı bir derecede sürmüştür:

- (a) Çoğu zaman elleri, ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanıp durur.
- (b) Çoğu zaman sınıfta ya da oturması beklenen diğer durumlarda oturduğu yerden kalkar.
- (c) Çoğu zaman uygunsuz olan durumlarda koşturup durur ya da tırmanır.
- (d) Çoğu zaman sakin bir biçimde boş zamanları geçirme etkinliklerine katılma ya da oyun oynama zorluğu vardır.
- (e) Çoğu zaman hareket halindedir ya da bir motor tarafından sürülüyormuş gibi davranır.
- (f) Çoğu zaman çok konuşur.
- (g) Çoğu zaman sorulan soru tamamlanmadan cevabını yapıştırır.
- (h) Çoğu zaman sırasını beklemede güçlüğü vardır.
- (i) Çoğu zaman başkalarının sözünü keser ya da başkalarının yaptıklarının arasına girer.

B. Bozulmaya yol açmış olan dikkatsizlik ve hiperaktif-impulsif belirtilerin çoğu 12 yaşından önce de vardır.

C. İki ya da daha fazla ortamda belirtilerden kaynaklanan bir bozulma vardır.

D. Toplumsal, okuldaki ya da mesleki işlevsellikte klinik açıdan belirgin bozulma olduğunun açık kanıtları olmalıdır.

E. Bu belirtiler sadece bir Yaygın Gelişimsel Bozukluk, Şizofreni ya da diğer bir Psikotik Bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

2.1.3 Epidemiyoloji

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), tüm dünyada çocukluk çağının en sık görülen nörogelişimsel bozukluklarından biridir. Yapılan çalışmalarda DEHB prevalansı ile ilgili olarak %1'den %18'e kadar değişen oranlar saptanmıştır. Farklı sonuçlar elde edilmesinin nedeni kullanılan tanı ölçütleri, bilginin kimlerden alındığı, yapılandırılmış ya da yarı yapılandırılmış görüşme şekli, hastanın yaşadığı toplum, klinisyenin kullandığı psikometrik ölçeklerin kesim noktalarının farklı olması ile ilişkili olabilir (1,35,36). Polanczyk ve ark.'nın 2007 yılında yaptığı meta-analiz çalışmasında DEHB prevalansını tüm dünyada %5,29 olarak, Willcutt ise 2012 yılında yayınladığı bir diğer meta-analiz çalışmasında % 5,9-7,1 olarak bulmuştur (37,38).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada DEHB sıklığı %5-8,1 olarak belirtilmiştir (39). Bu çalışmada sadece ölçeklerden bilgi alınarak sıklık bildirilmesi nedeniyle kısıtlılığı bulunmaktadır. 2010 yılında yapılan bir diğer çalışmada, ilköğretim öğrencilerine yapılandırılmış görüşme uygulanmış ve olguların ebeveyn ve öğretmenlerinden bilgi alınmıştır. Çalışmaya katılan 1455 olgudan elde edilen verilerin analizi sonucunda DEHB prevalansı %13,38 olarak saptanmıştır. Tanı alan olguların % 23,6'sı kız ve % 76,4'ü erkektir (erkek/ kız=3,23). Çalışmanın ikinci yılında DEHB prevalansı %12,64 ve erkek/kız oranı 3,4: 1 olarak bulunmuştur (40). 2019 yılında yayınlanan, çocukluk çağı psikopatoloji sıklığının araştırıldığı çok merkezli prevalans çalışmasında, ülkemizde çocukluk çağı tüm psikopatoloji sıklığı %37,6 olarak bulunurken, DEHB prevalansı işlevsellikte bozulma göz önüne alındığında %12,4 olarak bulunmuştur. En sık konulan tanının DEHB olduğu belirtilmiştir (2).

2.1.4 Etiyoloji

Etiyoloji kesin olarak ortaya konulamamış olsa da multifaktöriyel bir bozukluk olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda hastalığın meydana gelişinden çeşitli genetik, çevresel ve sosyal faktörler sorumlu tutulmuştur (41–43). Genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin bir araya gelmesi, beyinde prefrontostriatal bölgeyi etkileyerek klinik semptomların oluşumuna sebep olmaktadır.

Günümüze kadar yapılan bilimsel araştırmalar genetik, nöro-görüntüleme ve tedavi üzerine yoğunlaşmakla beraber bizim araştırmamızda konu aldığımız etiyolojide bağırsak geçirgenliği ve beyin-bağırsak aksının araştırıldığı çok az sayıda çalışma vardır.

2.1.4.1 Genetik Faktörler

Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları, davranışsal genetik çalışmalar, moleküler genetik çalışmaları ve aday gen çalışmaları DEHB'nin temel nedeninin genetik olduğunu göstermiştir. Bu çalışmaların sonucunda DEHB'de kalıtılabilirlik %76 oranında tahmin edilmektedir ve bu oranın otizm ve şizofreni gibi psikiyatrik rahatsızlıkların genetik geçişine yakın olduğu saptanmıştır (44,45). DEHB belirtileri için tek yumurta ikizlerinde konkordans %59-92, çift yumurta ikizlerinde ise %29-42 olarak bildirilmiştir (46). DEHB tanısı alan çocukların ebeveynlerinde 2-8 kat, kardeşlerinde ise 3-5 kat DEHB riskinin arttığı, DEHB tanılı ebeveynlerinin çocuklarında ise tanı kriterlerinin %57 oranda sağlandığı tespit edilmiştir (47). Yalnızca bir ebevevnde DEHB tanısı var ise çocuklarda oran %20-54 olarak bildirilirken, her iki ebevevnde DEHB olması halinde bu oranın %57'ye çıktığı saptanmıştır (48-50).

DEHB'de genetiğin fenotipe katkısı yaklaşık % 65 oranında saptanmış olup, aday genlerden sadece birkaçının DEHB ile ilişkisi olduğu bulunmuş ve bu genlerin fenotipe etkisinin % 3 kadar az olduğu tespit edilmiştir. Etkinin büyük kısmının çeşitli gen-gen, gen-çevre etkileşimi ve genlerdeki tanımlanmamış küçük ama etki oluşturan mutasyonlar sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (51-54). DEHB'nin etiyolojisinden sorumlu tutulan dopaminerjik yolakta yer alan dopamin D4 reseptörünü (DRD4) kodlayan genler incelenmiştir. Bir meta analizde DEHB tanılı hastalarda DRD4 genin 7 allelinde istatistiksel olarak anlamlı bir tekrarlamaya bulunmuştur (55). Diğer kapsamlı bir meta-analiz çalışmasında birçok gen içerisinde DAT1, DRD4, DRD5, 5HTT, HTR1B ve SNAP25 genleri çocukluk çağı DEHB'si ile ilişkili bulunmuştur (56).

2.1.4.2 Perinatal ve Çevresel Etkenler

Çevresel, kimyasal ve toksinlerin, dinamik ve gelişmekte olması nedeniyle özellikle çocukların santral sinir sistemini daha fazla etkilemektedir. Nörogelişimsel bozuklukların sıklığının giderek arttığı yapılan araştırmalar ile gösterilmiştir (57,58). Burada kalıtılan genetik faktörlerin yanı sıra çevresel etmenler, genetik faktörleri belki de sandığımızdan daha fazla etkiliyor olabilir. Fetal ve erken çocukluk döneminde gelişmekte olan beynin metabolik olarak enerji kullanımının fazla olması, bölünme hızının yüksek olması ve toksik maddelerin çocuklarda kan beyin bariyerini daha kolay geçmesi nedeniyle çocuklar toksik maddelere karşı daha hassastır (59).

Preterm Doğum ve Düşük Doğum Ağırlığı: Preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı DEHB için risk faktörüdür. Farklı araştırmalarda farklı oranlarda risk artışı bildirilmiştir (60,61). Preterm doğum öyküsü, DEHB riskini 2 ila 3 kat arasında değişen oranda arttırmaktadır. Son dönemde yapılan prospektif toplum bazlı kohort çalışmasında annelerden çocukları için 5 ve 8 yaşlarında DEHB semptomları için değerlendirme raporları alınmış, erken doğumun çocukların 8 yaşındaki dikkatsizlik belirtileri ile ilişkili olduğu saptanırken, hiperaktivite ile ilişkisi bulunamamış (62). 2018 yılında yayınlanan diğer bir metaanalizde çok düşük/ileri derecede düşük doğum ağırlığına sahip ve orta/ileri derecede prematür bebekler kontrolleri ile karşılaştırıldığında 3 kat daha fazla DEHB riskine sahip oldukları bildirilmiştir (63).

Gebelikte İlaç Kullanımı: Gebelikte birçok ilacın kullanımı fetusa zararlı olması nedeniyle önerilmemektedir. Parasetamol bu dönemde en güvenli kabul edilen analjeziktir ve güvenli olması sebebiyle gebelikte çok sık kullanılmaktadır. 1996-2002 yılları arasında 64322 çocuğun takip edildiği Danimarka Doğum Kohortunda asetaminofen kullanan annelerin çocukları takip edildiğinde bu çocuklarda hiperkinetik bozukluğun eşlik ettiği OSB riski yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada özellikle erken fetal dönemde maruz kalmanın riski arttırdığı vurgulanırken, gestasyonun 20. haftasından uzun kullanımlarda riskin 2 kat fazla olduğu bildirilmiştir (64). 2018 yılında yayınlanan 64 çalışmanın metaanalizinde, gebelikte parasetamol kullanımının OSB, DEHB ve düşük IQ gibi nörogelişimsel bozukluklarla ilişkili olduğunu ve kullanım süresi arttıkça riskin arttığı bildirilmiştir (65). Aspirin, antiasitler ve çeşitli antibiyotikler ile risk artışı tespit edilmemiştir (66).

Yenidoğan Sarılığı: 2000 ile 2004 yılları arasında 24950 yeni doğan sarılığı vakası ve eşleştirilmiş 69964 yenidoğan sarılığı olmayan kontrol incelenmiş, kontrol grubuna göre DEHB'nin 2,48 kat daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (67).

Gebelikte Sigara, Alkol ve Madde Kullanımı: Mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber gebeliğinde sigara kullanan annelerin bebeklerinde DEHB sıklığı artmıştır (68). 2015 yılında 6 ülkenin katılımı ile (Türkiye, Romanya, Bulgaristan, Litvanya, Almanya ve Hollanda) 6-11 yaş arasındaki çocuklarda DEHB semptomları, ebeveyn ve öğretmen raporları ile incelenmiş, maternal ve paternal sigara içiminin DEHB üzerine etkileri araştırılmış. Annenin gebelik esnasında sigara içiminin babanın sigara içimine göre çocuğun DEHB semptomları üzerine daha etkili olduğu bildirilmiştir (69). Sigaranın tek başına preterm ve düşük doğum ağırlığına neden olduğu göz önüne alındığında prenatal dönemde

sigara maruziyetinin DEHB riskini iki yönden arttırdığı söylenebilir.

Anne Sütü ve DEHB: Günümüze kadar yapılan çalışmalar anne sütü alımının DEHB gelişimi için koruyucu bir faktör olduğunu bildirmiştir (70). 2008’de yayınlanan geniş kapsamlı randomize çalışmada 1996-1997 yılları arasında anne sütü alan sağlıklı 17046 yenidoğan incelenmiş ve 13889’u (%81,5) 6,5 yaşına kadar takip edilip ve değerlendirilmiş; anne sütü alım süresi ile çocukların IQ puanları arasında anlamlı bir pozitif korelasyon tespit edilmiştir (71). Anne sütünde bulunan uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin kortikal beyin gelişiminde önemli olduğu ve emzirme esnasında bebek ve anne etkileşiminin limbik ve kortikal fonksiyonları geliştirdiği belirtilmiştir.

Eser Elementler; Ağır Metaller, Esansiyel Eser Elementler ve DEHB: Esansiyel eser elementlerin düşüklüğü ile DEHB arasında ilişki olduğunu gösteren araştırmalar mevcuttur. 2008 yılında yayınlanan bir araştırmada 5-15 yaş arası DEHB tanılı 58 çocukta ferritin, çinko ve magnezyum düzeyleri bakılmış ve kontrol gurubuna göre anlamlı olarak düşük tespit edilmiş, kan bakır düzeyinde fark bulunamamıştır. Özellikle DEHB dikkat eksikliği alt tipinde ferritin, çinko ve magnezyum düzeyleri diğer alt gruplara göre daha düşük saptanmıştır (72). 2014 yılında yayınlanan bir derlemede DEHB semptomları gösteren çocukların demir, çinko, D vitamini ve magnezyum eksikliği açısından risk altında oldukları ve kan magnezyum, ferritin, çinko ve D vitamini düzeylerinin kontrol edilmesinin uygun olabileceği belirtilmiştir (73).

2006’da Lancet’te yayınlanan geniş kapsamlı bir derlemede kurşun, civa, poliklorofenoller (PBCs), arsenik (As) ve toluenin nörotoksik olduğu ve bu kimyasalların nörogelişimsel bozukluğa ve subklinik beyin disfonksiyonuna neden olduklarını bildirilmiştir (74). Yine aynı yazarlar tarafından 2014’te Lancet’te yayınlanan diğer bir derlemede, mangan, florid, klorprifos, diklorodifeniltri-kloroetan (DDT), tetrakloroetilen ve polibrominedifenileter olmak üzere altı nörotoksik kimyasal daha bildirmiştir (75). Kurşunun dopaminerjik, kolinerjik ve glutaminerjik iletim yolağına zarar verdiği tespit edilmiştir. DEHB patofizyolojisinde dopaminerjik yolda bozukluk mevcuttur ve kurşun maruziyeti dopaminerjik yolağına zarar vermesi nedeniyle, DEHB gelişiminde etkili olabilir (76). Kurşun maruziyeti ile DEHB semptomları arasındaki ilişki birçok çalışmada bildirilmiştir (77–79).

2.1.4.3 Nörokimyasal Faktörler

DEHB nörobiyolojisi tamamen anlaşılamamakla beraber, bu alanda yapılan çalışmaların sonuçları, başlıca dopamin olmak üzere noradrenalin gibi katekolaminerjik sistemdeki anormalliği işaret etmektedir (80). Prefrontal yolaktaki noradrenerjik yapı; uyanıklık, motivasyon, enerji, ilgi, öğrenme, dikkat gibi süreçlerde rol oynar. DEHB, prefrontal kortekste bu iki katekolaminerjik sistemdeki bozulmalar sonucu oluşmaktadır (81). DEHB’de ödülü ertelemede güçlük, yeni durumlarda davranışsal aktivasyon, dürtüsellik, tepki baskılanmasında bozukluk gibi belirtiler mezolimbik yolaktaki dopaminerjik işlev bozukluğu ile açıklanırken; planlamada güçlük ve dikkat ile ilgili problemler mezokortikal yolaktaki dopaminerjik işlev bozukluğu ile açıklanmaktadır. Nigrostriatal yolaktaki dopaminerjik disfonksiyon ise motor koordinasyonunda ve davranış engellenmesindeki güçlükler ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (82). Dopamin seviyesindeki anormallikler hiperaktivite, dikkat sorunu, diskinezi, tikler ve kendine zarar verme davranışlarına neden olabilmektedir (83). Norepinefrin ve dopamin düzeylerinin optimal olması, yürütücü işlevler ve dikkatin sürdürümü için gereklidir (84,85).

2.1.4.4 İşlevsel Beyin Görüntüleme Bulguları

Prefrontal korteks hasarı olan kişilerde DEHB benzeri semptomların ve nöropsikolojik testlerde prefrontal korteksi (PFK) gösteren yürütücü işlev bozukluklarının gözlenmesi DEHB ile PFK anormalliklerinin bağlantılı olabileceğini düşündürmüştür (86). Literatür incelendiğinde single photon emission computed tomography (SPECT) ve pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmalarında DEHB tanılı olgularda PFK ve striatumda kan akımında ve metabolik hızda azalma olduğu tespit edilmiştir (87). DEHB tanılı bireylerde yapılan araştırmalarda gri cevher, toplam beyin ve frontal lob hacminin kontrollere göre daha küçük olduğu bulunmuştur (88). DEHB tanılı bireylerde saptanan en tutarlı beyin görüntüleme bulguları; dorsolateral prefrontal korteks, pallidum, serebellum, putamen, caudat nukleus ve korpus kallosumun bazı bölümlerinin anlamlı derecede küçük volumlerin olmasıdır (89,90). Stimulan tedavisi alan ve almayan gruplar kıyaslandığında tedavi almayan grupta hacim küçüklüğünün daha belirgin olduğu dolayısıyla stimulan tedavisi ile beyin gelişiminin olumlu etkileniyor olabileceği ileri sürülmüştür (89). Başka bir araştırmada ise daha önce herhangi bir ilaç tedavisi almayan DEHB tanılı olgularda metilfenidat tedavisi ile birlikte dorsolateral prefrontal korteks, talamus ve kaudatta artmış bölgesel kan akımları gözlenmiştir (87). Ek olarak DEHB tanılı çocukların “default mode network” (DMN) olarak

adlandırılan medial prefrontal korteks, posterior singulat korteks, precuneus ve medial, lateral, inferior parietal bölgeleri içeren bağlantılarında bozulmalar tespit edilmiştir (91).

2.1.4.5 Psikososyal Etkenler

Psikososyal faktörlerin, DEHB gelişiminde hazırlayıcı ve ortaya çıkışı hızlandırıcı rol oynadıkları düşünülmektedir. 2014 yılında yayınlanan geniş kapsamlı bir kohortta hastaların düşük gelir düzeyi, ev durumları, tek ebeveyn olması, küçük anne yaşı, sosyoekonomik skorlarında düşüklük ile DEHB arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (92,93). Yapılan çalışmalarda, kontrol grubu ile kıyaslandığında DEHB tanılı çocukların ailelerinde çatışma ortamı, aile içi şiddet, geniş aile yapısı, özellikle annede olmak üzere ebeveynlerde psikiyatrik bozukluk ve babada suç davranışı bulunma oranının daha sık olduğu gösterilmiştir (47). Yetiştirme yurdunda büyüyen çocukların dikkat sürelerinin kısa ve aşırı hareketli olduğu gözlenmiş, bu durumun uzun süren duygusal yoksunlukla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Japonya’da televizyon ve video maruziyetinin araştırıldığı bir çalışmada, 18 aylık çocuklarda TV’ye maruziyet ile 30 aylık çocuklarda var olan dikkat problemleri ve hiperaktivite arasında anlamlı bir pozitif korelasyon bildirilmiştir (94).

2.1.5 Klinik Görünüm ve Değerlendirme

DEHB klinik bir tanı olup; tanıyı kesinleştirmeye yönelik herhangi bir laboratuvar tetkiki veya özgün bir test yoktur. Tanı; çocuk, ergen ve ebeveynlerden alınan öykü, psikiyatrik ve nörolojik muayene, ebeveyn ve öğretmen ölçekleri ve bilişsel testleri içeren ayrıntılı bir değerlendirme sonrası konulmaktadır (95). DEHB tanılı çocukların çoğunluğu 6-12 yaşları arasında polikliniğe başvururlar. Dikkat eksikliğinin baskın olduğu olgular sıklıkla okul çağında tanınır. Sınıf arkadaşlarına göre tahtada yazılanları deftere geçirmekte güçlük çekme, derste çabuk sıkılma, ders esnasında sınıf penceresinden dışarıyı izleme, eşya ve oyuncakları sık kaybetme, aldığı sorumluluk ve görevleri unutma, yazı karakterlerinin bozukluğu, matematik sembollerini karıştırma, özensiz bir el yazısı bireyin akademik başarısını etkileyebilir. Bazı olgular bu durumdan fazla etkilenip içe çekilme, okuldan soğuma gibi şikayetler ile başvurabilirler.

Motor aktivite genellikle geç çocukluk veya erken erişkinlik döneminde düzelme gösterir. Ergenlik çağında genellikle aşırı hareketlilik şikayeti azalır ve yerini içsel huzursuzluğa bırakır. Dikkat eksikliğinin ise devam ettiği, sonuç olarak DEHB tanılı çocukların %30-80’ninde ergenlik döneminde, %65’inde ise erişkinlik döneminde dikkatsizlik belirtilerinin devam ettiği ileri sürülmektedir (96,97).

2.1.6 Eştanı ve Ayırıcı Tanı

DEHB tanısı alan çocuk ve ergenlerde ek psikiyatrik bozuklukların yüksek oranda görüldüğü çeşitli çalışmalarla saptanmış ve komorbid durumların hastalığın şiddetini, görünümünü, hastalığın uzun dönemde seyrini, tedaviye cevabı, çocuğun yaşam kalitesine ve işlevselliğine etki ettiği bildirilmiştir (80). Ülkemizde yapılan bir çalışmada DEHB tanılı çocukların %73,7'sinde en az bir, %55,6'sında ise iki veya daha fazla psikiyatrik tanı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada en sık saptanan tanı grupları için %43,6 ile yıkıcı davranış bozuklukları ve %41,4 ile anksiyete bozuklukları en önde gelirken, en sık tanılar sırası ile karşıt olma-karşıt gelme bozukluğu (%43,6), enürezis (%21,1), özgül fobi (%17,3) ve sosyal anksiyete bozukluğu (%14,3) ve depresyon (%7,5) olarak bulunmuştur (98).

DEHB tanısı alan çocuk ve ergenlerin % 54-84'ü KOKGB kriterlerini karşılamakta ve bu çocukların önemli bir bölümüne davranım bozukluğu eşlik edebilmektedir. KOKGB eş tanısı olan DEHB tanılı bireylerin akran ilişkilerinde daha fazla problem yaşadığı, okul reddine sebep olabilen depresyon ve anksiyete semptomları gösterdikleri bildirilmiştir.

Nörogelişimsel bozukluklar ile DEHB arasında ilişki mevcuttur. DEHB tanısı alan çocukların % 25-35'ine öğrenme ve dil bozuklukları, %50'sine motor koordinasyon bozuklukları, %2-4'üne tik bozukluklarının eşlik ettiği gözlenmiştir (99,100). Tourette bozukluğu ile birlikte görülme oranı % 2 olup; rastgele seçilen toplum örnekleminde ya da diğer psikiyatrik bozukluklarla karşılaştırıldığında daha fazladır (101). DEHB tanılı olgularda otizm spektrum bozukluğunun eş tanı olma oranı da yüksektir ve benzer şekilde OSB tanılı olgularda da DEHB komorbiditesi yüksek olup %28-83'ünde DEHB komorbiditesi bildirilmektedir (102–104). DSM-IV, DEHB ve OSB'ye aynı anda tanı konulmasına izin vermiyorken, 2013 yılında yayınlanan DSM-5'te bu kriter kaldırılmıştır.

DEHB'nin madde kötüye kullanımına eşlik eden en yaygın komorbidite olduğu, ayrıca internet bağımlılığı ile de çok sık bir arada görüldüğü bilinmektedir (105,106). Bipolar bozukluğun manik evresinde DEHB'de görüldüğü gibi irritabilite, çok konuşma, yerinde duramama, duygu disregulasyonu, dikkatin kolay dağılması gibi bulgular olsa da manik epizod DEHB'den grandiyozite artışı, uyku problemleri, cinsel ilgide artış gibi bulgular ve bunların sürekli değil epizodik olması ile farklılaşmaktadır (107,108). Bir gözden geçirmede bipolar bozukluğu olanların %85'e varan oranlarda DEHB eş tanısına sahip olduğu, DEHB tanılı hastaların ise %22'ye varan oranlarda Bipolar Bozukluğu eş tanısı aldığı bildirilmiştir (109).

Okul öncesi çocuklarda en çok zorlanılan durum çocukların sinir sisteminin gelişimine bağlı normal seviyedeki hareketlilik ile DEHB'nin ayırt edilmesidir. DEHB tanılı çocuklarda bu durum kalıcıdır. Bazı organik rahatsızlıklar DEHB benzeri bulgulara yol açabilir veya var olan semptomların şiddetini arttırabilir. Demir eksikliği anemisi, B12 vitamini ve folik asit eksikliği, yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyonlar, ağır metal zehirlenmesi, hipotiroidi dikkat problemlerine yol açabileceğinden, hipertiroidi ise psikomotor ajitasyon ve hareketlilik artışına sebep olabileceğinden ötürü her olguda rutin kan değerleri görülmesi uygun olacaktır.

Ayırıcı tanıda KOKGB, davranım bozukluğu, depresyon ve bipolar duygudurum bozukluğu, kaygı bozuklukları, tik bozuklukları, madde kullanımı, yaygın gelişimsel bozukluklar, öğrenme bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu ve zeka geriliği gibi psikiyatrik bozukluklar; ihmal ya da istismar, kötü beslenme, kaotik aile yapısı gibi psikososyal durumlar; işitme ve görme sorunları, absans epilepsi, genetik anormallikler, uyarıcı ilaç kullanımı göz önünde bulundurulmalıdır (56).

2.1.7 Tedavi

DEHB tedavisi için Amerika ve Avrupa'da çeşitli tedavi kılavuzları vardır. Tanı ve tedavide standardizasyon sağlamak için oluşturulmuş bu kılavuzlar, nörobiyolojik bir bozukluk olarak kabul edilen DEHB'nin tedavisinde farmakoterapinin en önemli tedavi şekli olduğu yönünde görüş birliği içindedirler (110,111). Tedavi ikiye ayrılır: farmakolojik tedavi ve psikoteröpatik/psikososyal yaklaşım. İyi bir tedavi yaklaşımı ise; ilaç tedavisi, psikoterapi ve psikososyal yaklaşımların kombinasyonunu kapsar. İlk sıra ilaçlar olarak önerilen metilfenidat ve dekstroamfetamin gibi SSS uyarıcısı olan ilaçların (psikostimülanlar) ve uyarıcı olmayan bir noradrenalin geri alım inhibitörü olan atomoksetinin, tedavide belirgin bir klinik düzelme oluşturduğu birçok bilimsel çalışma ile kanıtlanmıştır (112,113). Ayrıca diğer tedavi seçenekleri olarak uzun salınımlı guanfasin ve klonidin preperatları ve antidepresanlar bulunmaktadır. Tedavide altın standart metilfenidattır (114). DEHB tanılı olgularda aile ve çocuğun psikoeğitiminin, aileye yönelik psikososyal müdahalelerin ve ebeveyn eğitiminin tedaviye olumlu katkısı vardır (115).

2.1.7.1 Farmakoterapi

Psikostimülanlar

DEHB tedavisinde ilk tercih olan ve en sık olarak kullanılan ilaç grubudur. Bu grup içerisinde metilfenidat, karışık amfetamin tuzları, dekstroamfetamin ve lisdeksamfetamin

dimesilat (ön ilaç) bulunmaktadır. Dopamin ve noradrenalin geri alımını engelleyerek özellikle striatumda sinaptik aralıkta katekolamin düzeyinin artışını sağlayarak striatal-frontal yol aracılığıyla prefrontal kortikal fonksiyonların düzenlenmesine etki ederler (113). Amerika Gıda ve İlaç Birliği (FDA) amfetamin tuzlarının 3 yaşından, metilfenidatın ise 6 yaşından sonra kullanımını onaylamıştır. Ülkemizde sadece metilfenidatın kısa ve uzun etkili preparatlarının tablet ve kapsül formları mevcuttur.

Non-Stimülanlar

Atomoksetin

DEHB tedavisinde kullanılan selektif noradrenalin geri alım inhibitörüdür. DEHB tedavisinde psikositumülanlara göre daha az etkili olduğu bildirilmektedir (116). Yayınlanan bir çalışmada; atomoksetinin etki boyutunun 0,62, kısa etkili metilfenidatın 0,91, uzun etkili metilfenidatın etki boyutunun ise 0,95 olduğu tespit edilmiştir (117).

Alfa 2 Agonistler

Alfa 2 reseptör agonistleri olan Guanfasin ve Klonidin, FDA tarafından DEHB tedavisi için altı yaş ve üzeri için onay almıştır. Yan etkiler nedeniyle stimulan kullanamayan, stimulandan yeterli fayda görmeyen veya komorbid tik bozukluğu varlığında tek başına ya da kombinasyon tedavisi şeklinde kullanımları mevcuttur. En sık görülen yan etkileri sedasyon ve yorgunluktur (118,119).

Antidepresanlar

Trisiklik antidepresanlar (TCA) olan İmipramin ve Desimipramin, stimulan ya da atomoksetine yanıt alınamayan, DEHB semptomlarına ek olarak anksiyete, depresyon, tik bozukluğu veya enürezis nokturnanın eşlik ettiği bireylerde tek başına ya da stimulanlar ile kombine kullanılabilir.

Bupropion NA ve DA geri alım inhibitörüdür, daha çok sigara bırakma tedavisinde kullanılmaktadır. 2017 yılında yayınlanan ve veri tabanlarının taraması ile elde edilen DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde bupropion kullanımıyla ilgili 6 çalışmanın gözden geçirmesinde, bupropionun DEHB semptomlarının düzelmesinde etkin olduğu bildirilmiştir (120).

2.1.7.2 Psikososyal / Psikoterapötik Yaklaşımlar

DEHB tanılı olguların % 20 ile %30 kadarında ilaç tedavilerine belirgin yanıt alınamaz. Bu durumda farmakoterapiye davranışçı müdahalelerin eklenmesi faydalı

olabilmektedir. Bunlar; Aile Tedavisi, Davranış Yönetim Teknikleri, Okul Görüşmeleri, Bilişsel Davranışçı Terapi, Sosyal Eğitim, Bireysel Psikoterapi ve Oyun Terapisi gibi yaklaşımları kapsar. DEHB tanısı sadece çocukları değil ailelerini de etkilemektedir. DEHB tanısı konulmuş çocuklarda aile ilişkileri genel olarak olumsuzdur ve medikal tedavinin yanına aile tedavisini eklemek uygun olacaktır. Ortalama 1–2 saatlik 10–20 seans süren, DEHB hakkında bilgi veren, çocuğun yanlış davranışlarına daha dikkatli yaklaşmayı öğretene, ailelere yönelik eğitim programları mevcuttur (121). Psikososyal-psikoterapötik müdahaleler ile ebeveyn-çocuk-öğretmen ilişkisi güçlenecek, çocuğun işlevselliği ve uyumu artacaktır.

DEHB tanılı çocuklarla yapılan Multimodal Treatment Study (MTA) çalışmasında; yaşları 7–9 arası değişen 579 DEHB tanılı olguda ilaç tedavisi, davranışçı terapi ve ikisinin kombine edilmesi karşılaştırılmış, tedavi sonrası 14. aydaki sonuçları değerlendirilmiş, ilaç tedavisinin ve kombine tedavinin DEHB çekirdek semptomları için tek başına davranışçı terapiye göre daha etkin olduğu gösterilmiştir, kombine ve medikal tedavi arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (112). 2009 yılında MTA çalışmasının devamı yayınlanmıştır. Bu çalışmada bireyler 24.-36. aylarda ve 6.-8. yıllarda tekrar değerlendirilerek, randomize tedavilerin, işlevsellik üzerinde herhangi bir uzun vadeli etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır. Sekizinci yıl değerlendirmesinde, %62 olgunun 14. aydan sonra bir zaman diliminde tedaviyi bıraktığı saptanmıştır. Çocukluk çağındaki (7-9 yaşları arasında), 14 aylık DEHB tedavisinin türünün veya yoğunluğunun, 6 ve 8 yıl sonraki işlevselliği öngörmediği; erken dönem DEHB semptomlarının tedavi türünden bağımsız olarak prognostik olduğu bildirilmiştir. Bu bulgu, davranışsal ve sosyodemografik üstünlüğü olan çocukların, herhangi bir tedaviye iyi yanıt vermesi durumunda, en iyi uzun vadeli prognoza sahip olacağını söylemektedir. Bu bulguya rağmen tedavi ile semptom iyileşmesi sağlanan DEHB kombine tip bozukluğa sahip çocuklar, ergenlik döneminde, DEHB olmayan akranlarına göre, işlevsellikte belirgin bozulmalar sergilemekte, erken dönem müdahaleler DEHB tanılı çocukları “normalleştirememektedir” (122).

2.2 Bağırsak Bariyeri ve Yapısı

Gastrointestinal sistem (Gİ), vücudun kişi ve dış çevresi arasındaki en büyük ara yüzünü içerir. İntestinal sistemin işlevi, iki zıt görevi eşzamanlı yerine getirmesi gerektiği için karmaşıktır; bu işlevler ihtiyaç duyulan besin maddelerinin bağırsak lümeninden dolaşım içine seçici geçirgen aktarımı ve diğer yandan mikroorganizmalar, lümenal antijenler ve lümenal proinflamatuvar faktörler de dahil olmak üzere zararlı varlıkların

penetrasyonunun önlenmesidir. İkinci görevi bariyer fonksiyonu olarak bilinmektedir (123,124).

Bağırsak-kan bariyeri, intestinal bariyer olarak da bilinir ve organizmanın homeostazını korumada önemli bir rol oynamaktadır (125). Artan kanıtlar bağırsak bariyer fonksiyonu ve diğer vücut sistemleri arasında ilişki olduğunu göstermektedir (126,127).

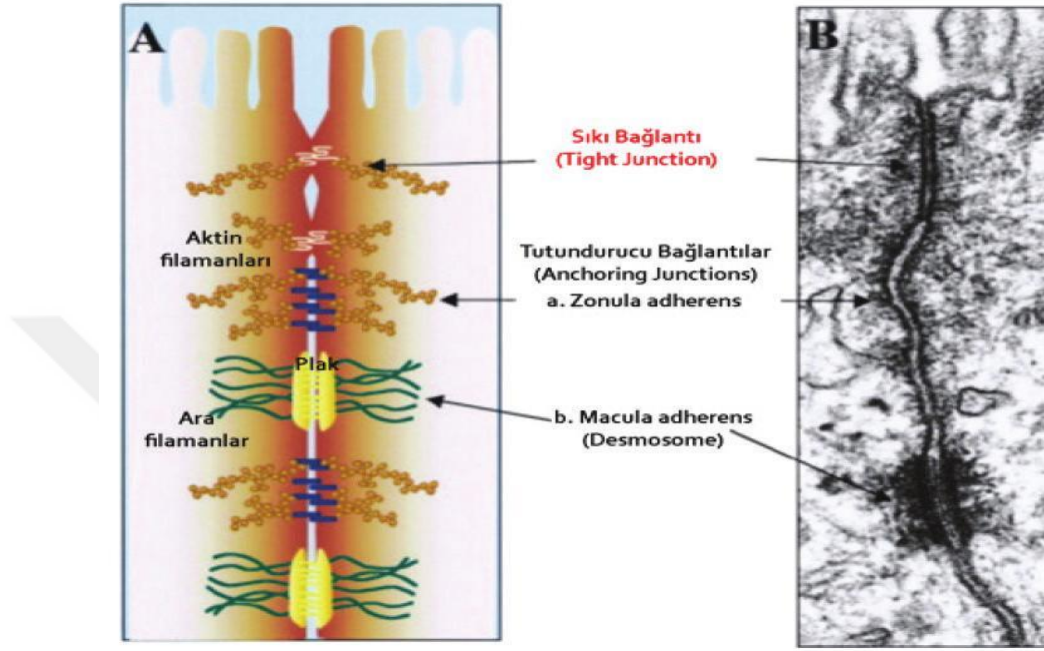
Bağırsak bariyeri fonksiyoneldir ve üç ana savunma hattından oluşur (128); 1.) Kolonizasyon direncinden sorumlu normal bağırsak florasından (bağırsak mikrobiyotası) ve mukus oluşmuş biyolojik bariyer, 2.) Bağırsak lenfoid dokusu (Gut associated lymphoid tissue- GALT), efektör ve düzenleyici T hücreleri, IgA üreten B (plazma) hücreleri, grup 3 konjenital lenfoid hücreleri ve lamina propriyadaki yerleşmiş makrofajlar ve dendritik hücrelerden oluşan immün bariyer ve 3.) Bağırsak epitel hücrelerinin ve kapiler endotel hücrelerinin oluşturduğu mekanik bariyer (123,129).

Mukus tabaka bakterilerin bağırsakta karşılaştığı ilk fiziki bariyerdir ve iki kısımdan oluşur. Dış mukus tabakası gevşek yapıdadır ve bağırsağın doğal mikroorganizmalarının tutunmasına izin vererek bağırsak mikrobiyotası için yaşam alanı sağlar. İç mukus tabakası yoğundur ve bakterilerin epitelden geçişine izin vermez (129).

Bağırsak mikrobiyotası çoğunlukla anaerobik olmak üzere, yaklaşık 2000 farklı tür ve 10¹⁴'den fazla bakteriden meydana gelmektedir (130). İntestinal mikrobiyata insan vücudu ile simbiyotik bir ilişkidir. Sağlıklı bireylerde besin maddelerinin ve ilaçların metabolizmasında, metabolik yolların düzenlenmesinde, epitel hücreleri arasındaki bütünlüğün sağlanmasında, gastrointestinal motilitenin düzenlenmesinde, sistemik ve mukozal bağışıklığın olgunlaşmasında önemli rol oynar (131,132). Sağlıksız diyetler, ilaçlar ve çeşitli hastalıklar bağırsak mikrobiyotasında kalitatif ve kantitatif değişikliklere neden olmaktadır. Bu değişime disbiyozis adı verilir ve yapılan çalışmalarda inflamatuvar bağırsak hastalığı, besin alerjileri, metabolik sendrom, kanser, irritabl bağırsak sendromu gibi pek çok bağırsak ve bağırsak dışı hastalıklarla ilişkili kanıtlar tespit edilmiştir (126,133).

Bağırsağın epitel tabakası enterositler, endokrin hücreler, M hücreleri, goblet hücreleri ve paneth hücreleri olmak üzere 5 farklı hücre tipinden oluşan 20 µm'lik tek bir tabakadır (134). Hücre iskeletini oluşturan yapısal proteinler, hücreler arası kavşaklar ve hücreyi boylu boyunca kat eden proteinler birbirlerine bağlanarak karmaşık, homojen, güçlü bir ağ oluşturur. Bağırsaktaki epitel hücreler arasındaki kavşaklar; lüminal olarak yerleşen tight junction (TJ) yani sıkı bağlantılar ve bazal olarak yerleşen 'adherens junctions' (AJC) yani

tutucu bağlantılardan oluşmaktadır (Şekil 1) (135). Tarihsel olarak sıkı bağlantıların (TJ) makromoleküllerin parasellüler geçişini engelleyen bariyer olduğu düşünülmektedir (4).

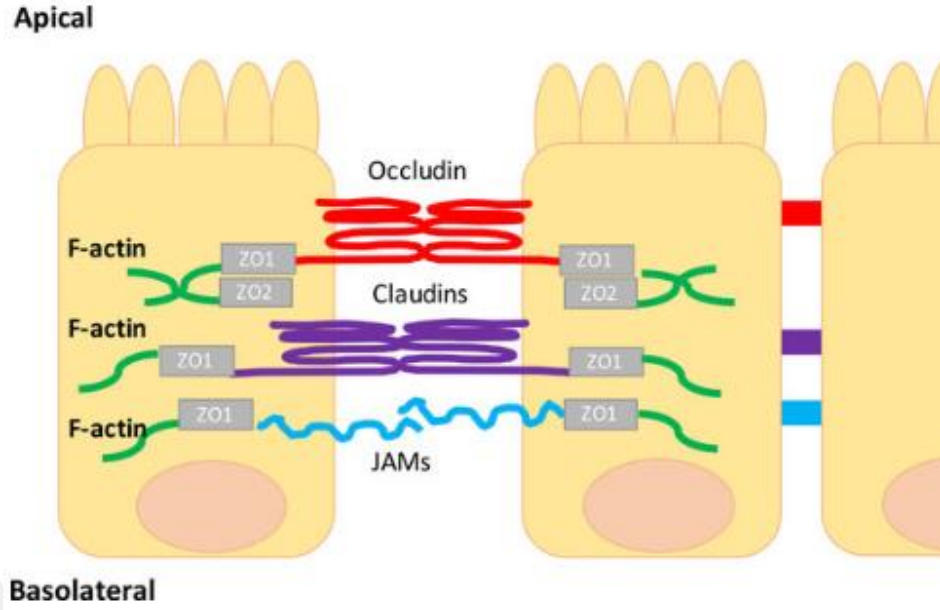


Şekil 1. Epitel hücreleri arası özel bağlantılar

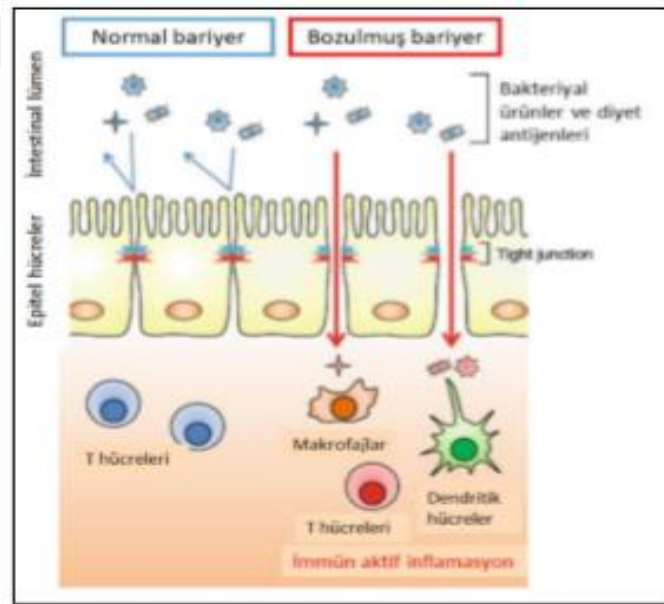
Sıkı bileşke (TJ-tight junction) proteinleri komşu hücrelerle etkileşim kurmak için zarı çaprazlayan fibrillerden oluşur. İki hücre arası fibriller JAM's (Junctional adhesion molecules), occludin ve claudin ailesine ait en az iki proteini içerir (136). Bu proteinler yana yana olan epitel hücreleri arasında, hücre dışı alanda seçici bariyer oluştururken, hücre içinde iskelet proteinleri olan zonula occludens (ZO) 1, 2 ve 3 proteinleri aracılığıyla aktin filamentlerine dolaylı olarak bağlanır. Bu sitoskeletal aktin filamentlerinin daralması parasellüler geçirgenliği düzenlemektedir (136,137). Miyozin fosforilasyonu ve aktin miyozin kompleksinin kasılmaları ile bu bağlantıların gücünü belirlenerek bağırsak epitelinin geçirgenliği düzenlenir (Şekil 2).

Enfeksiyöz ajanlar ve inflamatuvar süreçte artan sitokinler, tutucu bağlantılar ve sıkı bileşke proteinlerinin ekspresyonunu etkileyerek bağırsak geçirgenliğinin artmasına, lümendeki moleküllerin doku derinliklerine geçişine ve immün yanıtın uyarılmasına neden olurlar (129). Bağırsak bariyerinin bozulması ve immün yanıtın aktivasyonu ile

inflamasyonla karakterli pek çok hastalığın gelişimine zemin hazırlar (Şekil 3) (125).



Şekil 2. Sıkı bileşkelerin protein bileşenleri (138)



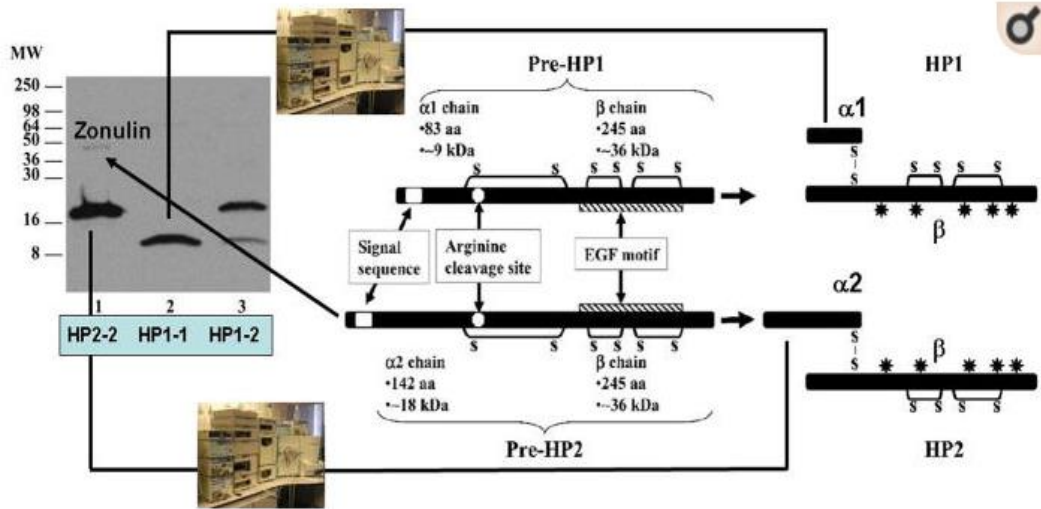
Şekil 3. Bozulmuş bağırsak bariyeri (139)

2.3 Zonulin

Sıkı bağlantıların (TJ) intestinal permeabilityi düzenlemesine dair kanıtlar *Vibrio cholera*'ya ait bir enterotoksin olan ZOT'un (Zonula Occludens Toxin) tetiklediği intrasellüler olayların aydınlatılması ile saptanmıştır (140,141). Özet olarak, ZOT'un enterositin lümene bakan yüzeyindeki bir reseptör ile etkileşmesini takiben

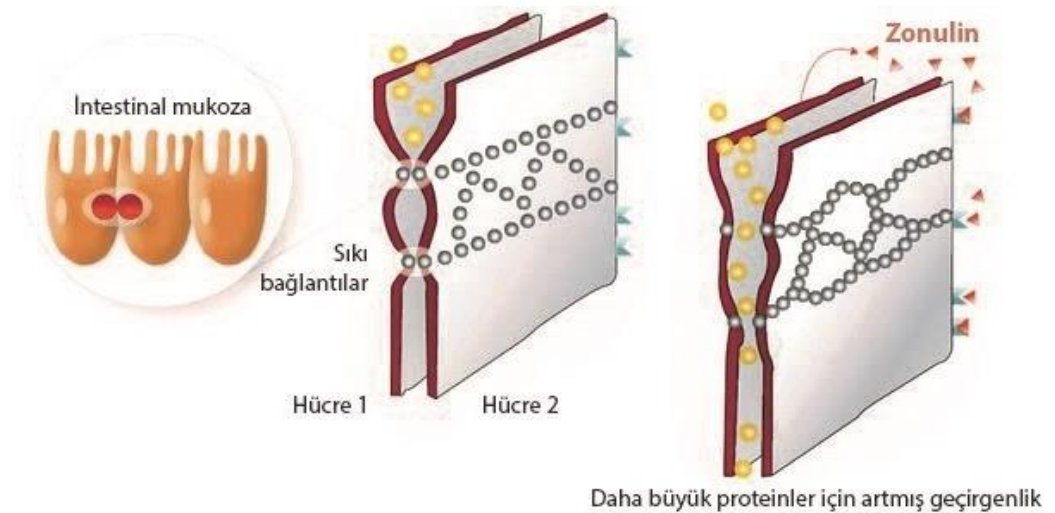
protein kinaz-C α bağımlı bir mekanizma ile intrasellüler aktin-myozin flamanları polimerize olur ve TJ'lerin arası geri dönüşlü olarak açılır (142). Bu mekanizmanın, fizyolojik koşullarda da TJ'lerin adaptasyonunda rol oynadığı fikrinden yola çıkarak hareketle ZOT'un fonksiyonel ve immünolojik olarak benzer olduğu endojen bir ligand gibi etki ettiği ileri sürülmüş ve sonuç olarak ökaryotik analogu olan zonulin keşfedilmiştir (143,144).

Zonulin, 47 kilo dalton ağırlığında ve serin proteazlara benzer özelliklere sahip bir sinyal proteinidir (Şekil 4). İntestinal epitel dışında fetal ve erişkin beyin ve kalp dokularında da eksprese olduğu gösterilmiştir (144). İnsan serumunun proteomik analizi ile zonulin bir prehaptoglobulin 2 proteini olarak keşfedilmiştir. HP'ler (haptoglobulin) esas olarak hemoglobin stabilizasyonunda rol alırlar ve HP1 ve HP2 olmak üzere iki genetik çeşit mevcuttur. Önceleri prehaptoglobulin 2'nin yalnızca HP 2'nin pasif öncüsü olduğu düşünülmüş ancak daha sonraki araştırmalar prehaptoglobulin 2'nin (Zonulin) başka birçok fonksiyonu olduğunu göstermiştir. Rekombinan pre-HP 2 ile yapılan çalışmalarda bu proteinin bağırsak geçirgenliği üzerinde önemli etkisi saptanmıştır. Çalışmalar bu proteinin, tek zincir formunda iken proteinazlar aracılığıyla epidermal büyüme faktör reseptörlerini uyardığını ve intestinal permeabiliteyi düzenlediğini; bölünerek çift zincir formunu oluşturduğunda ise hemoglobin oksidasyonunda rol aldığını göstermiştir(5,145). Sonuç olarak, TJ'lerin yapısında yer alan zonulinin bugün bilinen başlıca fonksiyonu, sıkı bileşkenin düzenlenmesi ile proksimal bağırsak bakteriyel kolonizasyona karşı korumak ve özellikle makromoleküllerin bağırsak lümeninden geçişini engellemektir. İnce bağırsak epitel yüzeyinde mikroorganizmaların bulunması zonulin salınımını uyarmakta, zonulinin etkisi ile TJ'ların açılması da hidrostatik basınç gradientleri doğrultusunda suyun lümenine salgılanarak lümenin bakterilerden temizlenmesini sağlamaktadır (146,147).

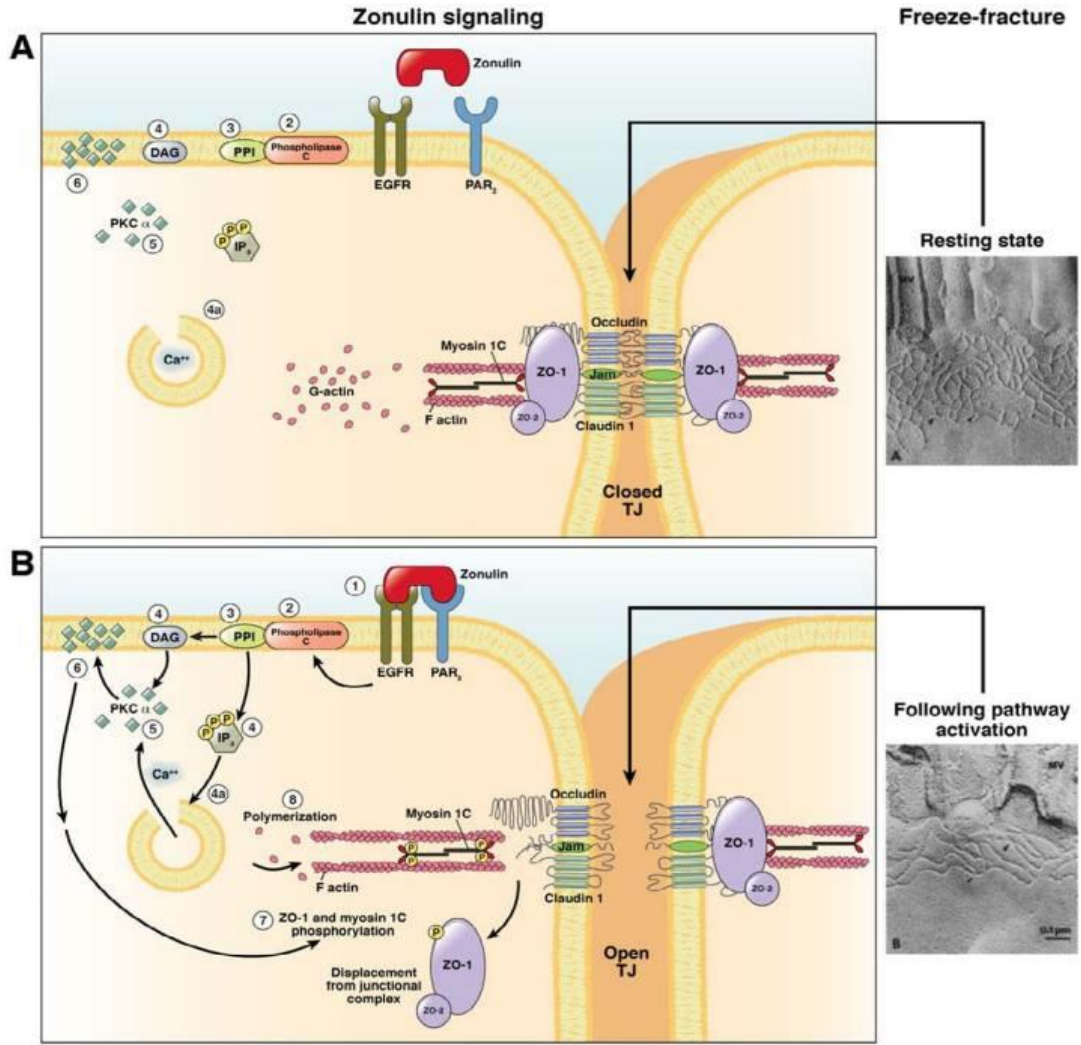


Şekil 4. Zonulinin yapısı (5)

Zonulin, jejunum ve distal ileum epitel yüzeyindeki özgül reseptörlerine (epidermal büyüme faktör reseptörleri) bağlandığında hücre içinde, protein kinaz C (PKC) aktive olarak hedef proteinleri fosforile eder ve aktin liflerini birbirine bağlayarak sıkı bileşkelerin fonksiyonunu düzenler. Zonulinin reseptörlere bağlanması ile bir hücre içi olay kaskatı aktive olur, zonula occludens 1 proteininin (ZO-1) yer değiştirmesi ile hücrelerin arası hızlı ve geri dönüşümlü bir şekilde açılır (Şekil 5,6) (141,145).



Şekil 5. Zonulin etki mekanizmasının şematik görünümü



Şekil 6. Zonulin etki mekanizmasının şematik görünümü (145)

(A) Dinlenme hali: TJ proteinleri hem homofilik hem de heterofilik protein-protein etkileşimleriyle uğraşır ve TJ'i, dondurucu-kırılma elektron mikroskobu fotoğrafında gösterilen TJ ağının karmaşıklığı nedeniyle yansıtılan yetkili bir durumda kapatmaktadır.

(B) Zonulin yol aktivasyonundan sonra: zonulin, epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR) proteinaz ile aktive olan reseptör 2(PAR2) yoluyla transaktive eder (1). Protein daha sonra fosfatidil inositolü (PPI) (3) hidroliz ederek inositol 1,4,5-trifosfat (IP-3) ve diasilgliserolü (DAG) serbest bırakan fosfolipaz C'yi (2) aktive eder (4). Protein kinaz C (PKC) daha sonra doğrudan (DAG vasıtasıyla) (4) veya hücre içi Ca^{2+} 'nin (IP-3 yoluyla) serbest bırakılmasıyla (4a) aktive edilir (5). Membranla ilişkili, aktive PKC (6), Zonula occludens 1 (ZO-1) ve miyozin 1C'yi de içeren hedef proteinlerin fosforilasyonunu ve aynı zamanda F-aktin'de çözünebilir G-aktin'in polimerizasyonunu (7) katalize eder. TJ protein fosforilasyonu ve aktin polimerleşmesinin kombinasyonu aktin filamentlerinin yeniden düzenlenmesine ve daha sonra proteinlerin (ZO-1 dahil) birleşim kompleksinden yer değiştirmesine neden olur (8). Sonuç olarak, bağırsak TJ gevşer(bkz. donma-kırılma elektron mikroskopisi) Zonulin sinyali bittikten sonra, TJ başlangıçtaki sabit durumunu sürdürür.

Günümüzde zonulinin salınımını uyaran iki temel faktör tanımlanmıştır; gluten ve bakteriler. Birçok enterik patojen, konakçının bağırsak geçirgenliğini etkileyen enterotoksinler salgılar ve bakterilere maruz kalan ince bağırsak da zonulin salgılar.

Bu durum mikroorganizmanın cinsi veya virölansından bağımsız olarak ince bağırsak mukozası ile bakterinin teması ile meydana gelir. Zonulin salınımı bağırsak geçirgenliğinin artışı ile sonuçlanır ve parasellüler yol açılarak bakteriyel geçiş gerçekleşir ve doğal immün sistem tarafından bir yanıt oluşturulur (4,145,148).

Buğdayın depo proteinlerinin büyük bir kısmı gluten proteinlerinden meydana gelmektedir. Gluten proteinleri suda çözünmez nitelikte olup, monomerik gliadinler ve polimerik gluteninler olmak üzere iki fraksiyondan oluşmaktadır (149). Son yıllarda yapılan çalışmalar, gliadinin de bakteriler gibi davranarak zonulin salınımını tetiklediği tespit edilmiştir. Fizyolojik koşullarda sıkı bileşkeler glüten gibi büyük yapılı maddelerin geçişine izin vermez. Genetik olarak duyarlı kişilerde, ince bağırsak mukozasının gliadinle karşılaşması ile zonulin salgılanması meydana gelir ve sonuç olarak bağırsak geçirgenliği artar. Gliadinin bu etkisinin kemokin reseptörleri olan CXCR3 üzerinden olduğu düşünülmektedir (7). Çölyak hastalarının bağırsak lümeninde CXCR3 ekspresyonu arttığı tespit edilmiş olup hastalığın patogeneğinde hücreler arası alandan geçen gliadine karşı gelişen otoimmün cevap yer almaktadır (5). Glutenin diyetten çıkarılması; zonulin düzeyleri azalmasına, bağırsağın eski bariyer fonksiyonuna geri dönmesine, otoantikor titrelerinin normale gelmesine ve intestinal hasarın gerilemesine neden olmaktadır (150).

2.4 Bağırsak Geçirgenliği ve İlişkili Hastalıklar

Gastrointestinal sistem (GİS) antijenlerin vücuda girmesi için muhtemel ana yoldur. Bağırsak geçirgenliğinde bozulma ile ilişkilendirilen pek çok GİS ve GİS dışı hastalık bildirilmiştir (Tablo1) ve bu hastalıkların çoğu otoimmün hastalıklardır. Fizyolojik şartlarda intestinal bariyerde antijenlerin parasellüler alandan geçişi TJ'ler aracılığı ile engellenir. Antijen, normalde TJ tarafından korunan gastrointestinal mukozal immün sisteme bağırsak lümeninden bağırsak submukozasına geçerek sunulmalıdır. TJ bütünlüğünün erken doğum, radyasyona maruz kalma, kemoterapi ve toksinler gibi nedenlerle bozulması durumunda makromoleküllerin bağırsaktan geçişi artar. Eğer kişi otoimmün hastalığa yatkın HLA (insan lökosit antijeni- human leukocyte antigens) tiplerini taşıyorsa gelişen immün yanıt tolerans yönünde olmayıp, çoklu organları hedef alan immün yanıtı yani otoimmünite lehine meydana gelmektedir (146).

Tablo 1. Bağırsak geçirgenliği ilişkili hastalıklar

Otoimmün Hastalıklar	Maligniteler	Nörolojik/Psikiyatrik Hastalıklar
Ankilozan Spondilit	Gliomlar	Multipl Skleroz
Çölyak Hastalığı	Meme Kanseri	Şizofreni
İnflamatuvar Barsak Hastalıkları	Akciğer Kanseri	Kronik İnflamatuvar Polinöropati
Romatoid Artrit	Over Kanseri	Otizm
Sistemik Lupus	Pankreas Kanseri	Anksiyete
Tip 1 Diyabetes Mellitus		Depresyon

Çölyak hastalığı otoimmün hastalıkların referans noktasını oluşturur ve HLA genleri ile yakından ilişkili olup; tetikleyici antijen gliadin olup doku transglutaminaza karşı otoantikörler gelişmektedir. Gliadinin tetiklemesi ile zonulin artışı ve sıkı bileşkelerin fonksiyonunda bozulmalar meydana gelir. Gliadin dahil diğer antijenler submukozaya geçerek immün yanıtı başlatır. Glüten diyetten çıkarıldığında zonulin düzeyi düşmekte ve bağırsak bariyeri normal fonksiyonlarına dönmektedir (5,125) .

Son yıllardaki araştırmalar, semptomların başlamasından önce hem tip 1 hem de tip 2 diyabette intestinal geçirgenliğin değiştiğini bildirmiştir (136). Diyabet eğilimli biyolojik yetiştirilmiş (BBDP) ratlar üzerine yapılan bir çalışmada tip 1 DM gelişmeden bir ay öncesinde intestinal geçirgenliğin arttığı ve BBDP ratlara zonulin inhibitörü olan AT-1001'in verilmesinin, otoantikör gelişimini bloke ederek, zonulin bağımlı intestinal geçirgenliği geriletmediği ve diyabet insidansını azalttığı gösterilmiştir (6,151).

Klinik çalışmalarla obez bireylerde zonulin düzeyinin arttığı, zonulin seviyelerinin vücut kitle indeksi, açlık insülin seviyesi, açlık trigliseridi, inflamatuvar belirteçler (IL-6, TNF- α vb) ve ürik asit düzeyi gibi parametreler ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (152).

Bağırsak bariyerinin bozulması ile lümendeki antijenlerin submukozaya taşınması ile bağışıklık sistemi uyarılarak alerjik cevap gelişebilir. Bu durum alerjik hastalıklara ve atopiye neden olabilir (153,154). Yapılan çalışmalarda egzama, astım ve alerjik rinit gibi alerjik hastalıkların DEHB tanılı bireylerde daha fazla görüldüğü

bildirilmiştir (155,156). 2018 yılında yayınlanan bir çalışmada DEHB tanılı çocuklarda zonulin seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu ve hiperaktivite semptomlarının zonulin seviyelerini öngördüğü saptanmıştır (11). 2019 yılında yayınlanan diğer bir takip çalışmasında ise hayatın ilk 24 ayında antibiyotik kullanımına maruz kalan ve bağırsak mikrobiyota değişiklikleri olduğu öngörülen 342 çocuğun 11 yaşındaki nörokognitif sonuçları incelenmiştir. Hayatın ilk 6 ayında antibiyotik tedavisi alan çocukların anlamlı olarak daha düşük bilişsel ve sözel anlama yeteneğine sahip olduğu, metabiliş, yürütücü işlevler, dürtüsellik, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, kaygı ve duygusal problemlerle ilgili olarak artmış riske sahip oldukları bildirilmiştir (157).

Otizm tanılı birçok olgu gastrointestinal sistemle ilgili bozukluklara ait semptomlara sahiptir. Bazı çalışmalarda otizm tanılı olgularda bağırsak mikrobiyota değişiklikleri olduğu ve bu yolla mukozal bağışıklık cevabının uyarıldığı gösterilmiştir. Bu olguların ve birinci derece akrabalarının da sağlıklı toplumdan farklı olarak bağırsak geçirgenliklerinin arttığı bulunmuştur (158,159). Son yıllarda yapılan bir çalışmada otizm tanılı bireylerde zonulin seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek, otizm şiddeti ile korele bulunmasına rağmen, aynı dergide yayınlanan diğer bir derlemede şeker problemleri de dahil olmak üzere diğer bağırsak geçirgenliği biyobelirteçleri ile ilgili çalışmalardan tutarsız sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (8,160).

2.5 Claudinler

Claudinler, epitel hücre tabakalarındaki hücreler arasındaki sıkı bağlantılarda (TJ) bulunan hücre-hücre adezyon molekülleridir. "Claudin" adı, bu proteinlerin bariyer rolüne itafen Latince "claudere" (kapatmak) kelimesinden gelmektedir (161). Furuse ve ark. tarafından 1998 yılında keşfedilen claudinler yaklaşık 22 kDa ağırlığındadır (162). Memelilerdeki claudin ailesi, 27 tane üyeye sahiptir ve dört-transmembran proteininden meydana gelir. TJ'lerin paraselüler bariyer fonksiyonundan sorumludurlar (12). TJ yapılarının komşu hücreyle temas ettiği bağlantılarda bulunurlar. 1-10, 14, 15, 17 ve 19 nolu claudin'lerin çok benzer sekans homolojisine sahip oldukları bildirilmiştir (163). Claudinlerin fonksiyonları henüz tam anlamıyla anlaşılamamıştır; ancak birçok çalışma claudinlerin anahtar rolünde olduğunu ve TJ'lerin omurga kemiğini oluşturduğunu göstermiştir (164,165). Temel olarak, sıkı bağlantılar, çözünen maddelerin ve iyonların paraselüler boşluktan

yayılmasını önlemek için ayrı ayrı hücreler arasında mekanik bir bağlantı oluşturur. Claudin-1 ve 3 gibi bazı claudinler parasellüler bariyer oluşumunda görev yaparken, claudin-2 ve 16 gibi claudinler iyon difüzyonu için parasellüler por formasyonu oluştururlar. Claudinler epitelyal hücrelerin seçici geçirgenliğinde doğrudan doğruya görev alır ve TJ fonksiyonlarına katılarak böbrek epiteli, gastrointestinal sistem, beyin ve karaciğer gibi epitelyal dokular için seçici geçirgenlikte rol oynar. Claudin-5'in parasellüler sızdırmazlık fonksiyonu, komşu hücreler üzerindeki claudin proteinleri ile olan ilişkisinden kaynaklanır (166–168).

CLDN5 (claudin-5) geni insanlarda 22. kromozom ve farelerde 16. kromozom üzerinde bulunur ve 27 üyesi bulunan claudin multigen ailesinin bir üyesidir. Her aile üyesi, sekans benzerliği ve fonksiyonları temel alınarak iki gruba ayrılabilir. Birinci grup klasik claudinleri (1-10, 14, 15, 17, 19) ve ikinci grup ise klasik olmayan claudinleri (11-13, 16, 18, 20–24) içerir. 22q11 delesyon sendromu (22q11DS/velokardiyofasiyal sendrom) olan bireylerde, 22q11.21 kromozomal bölgesindeki mikrodelesyonları nedeniyle, yaşam boyu şizofreni ve diğer nöropsikiyatrik bozuklukları geliştirme riski 30 kat artmaktadır (165,169).

Claudin-5 özellikle beyin, akciğer, karaciğer, böbrek ve derideki endotel hücre tabakasına lokalizedir ve en çok akciğer ve beyinde olmak üzere birçok dokuda yer alır (13,170). İnsanlarda, fetal gelişim sırasında, claudin-5 başlangıçta endotel hücrelerinin sitoplazmasında diffüz olarak saptanır. Gebeliğin 14. haftasında komşu endotel hücrelerinin parasellüler kısımlarında görev almak için sitoplazmadan yer değiştirir ve 18. haftada daha belirgin hale gelen, yetişkinlerdekine benzer lineer immünoreaktivite modeli izlenir (171). Claudin-5 ekspresyonu postnatal dönemde artmaya devam eder. Bariyer oluşumu esnasında endotel hücrelerden, perisitlerden ve astrositlerden salgılanan sinyal molekülleri ve doğum sonrası BBB olgunlaşması SSS'de claudin-5 seviyelerini oluşturur ve korur (172). Beyin kapillerlerinin endotel hücrelerinde, claudin-5'in yanı sıra, claudin-1, 3 ve 12'nin mRNA'ları tespit edilmiştir. Bununla birlikte, claudin-5'in mRNA seviyeleri, claudin-1, -3 ve -12 ile karşılaştırıldığında yaklaşık 600 kat daha yüksektir (173). Claudin-5 kan-beyin bariyerinde 800 Da'dan küçük moleküllerin geçişini kontrol eder. Claudin 5 geni olmayan mutant farelerde kan-beyin bariyeri kusurları gösterdiği, geçirgenlikte artış olduğu ve doğumdan sonra saatler içinde öldükleri tespit edilmiştir (15).

2.6 Beyin-Bağırsak Aksı

Bağırsak mikrobiyolojisi ile SSS arasındaki iletişim, “İntestinal Mikrobiyota-Beyin aksı” adı verilen bir sistemle iki-yönlü olarak sağlanır. Örneğin; doyumluk hissi bağırsaktan beyne iletilirken, stres ve kaygı bağırsak motilitesini etkiler (174). Bu iki-yönlü iletişim ağı Santral Sinir Sistemi (SSS), Beyin ve Omurilik, Otonom Sinir Sistemi (OSS), Enterik Sinir Sistemi (ENS) ve Hipotalamo-Hipofiz-Adrenal (HPA) aksı içermektedir (Şekil 7) (175). ENS, beyin gibi 30’dan fazla nörotransmitter kullanır ve vücuttaki serotoninin yüzde 95’i bağırsaklarda bulunur (176–178). Bağırsak ve beyin arasındaki çift-yönlü iletişim, nöronal, endokrin ve immünolojik yollarla düzenlenir (179).

GİS; SSS, otonom sinir sistemi ve ENS tarafından koordine edilen bir organdır. ENS’nin düzenlenmesi dört düzeyde sinirsel düzenleme ile gerçekleşir (180). İlk seviye, ENS tarafınca yapılan lokal düzenlemedir. ENS iki sinir pleksusundan; myenterik ve submukozal pleksuslardan oluşur. ENS’nin motor nöronları ve duysal nöronları, bilgi entegrasyonu ve işleme işlevi gerçekleştirmek için birbirlerine bağlanır.

İkinci seviye, hem ENS hem de SSS sinirlerinden iletilen bilgileri alan prevertebral ganglionlarda bulunur (otonom sinir sistemi).

Üçüncü seviye ise SSS’dir. Beyin ve omurilik çeşitli merkezlerinden gelen bilgileri ve iç/dış çevresel değişikliklerle ilgili aldıkları sinyalleri birleştirdikten sonra, SSS düzenleyici bilgilerini ENS’ye iletir veya doğrudan otonom sinir sistemi ve nöroendokrin sistem aracılığı ile gastrointestinal efektör hücrelerine, düz kas, bez ve kan damarlarını düzenlemek için etki eder.

Dördüncü seviye, gelişmiş beyin merkezlerinden oluşur; korteks ve subkortikal bölgeden gelen bilgiler, bazal ganglionlardan belirli beyin sapı çekirdeklerine iletilir. Gastrointestinal sistem ile SSS’yi farklı seviyelerde bağlayan bu nöroendokrin ağ, mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninin işlevi için yapısal temeldir.

Herhangi bir düzeyde gerçekleşen nörolojik kontrolde aksamalar, bağırsak ve beynin işlevini etkiler. Vagus siniri bağırsaklar ve beyin arasında geniş bir otoban gibi doğrudan bağ kurmaktadır ve bağırsaklardaki hormonal, sinirsel ve ilginç şekilde bakteriyel değişim nervus vagus aracılığı ile bağırsak-beyin aksı üzerinden beyne iletilmektedir (181).

OSB da ilk keşfedilen biyo-belirteçtir. Ayrıca serotoninin, nöronal geçirgenlikte artış yaparak hayvanlarda sosyal davranış anormallikleri, iletişim kurma sorunları ve tekrarlayıcı davranışlar yaptığı gösterilmiştir (184).

Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, vagus sinirinin uyarılması ile prefrontal kortekste dopaminerjik aktivitenin azaldığı ve nöroendokrin sisteminin aktifleştiği tespit edilmiştir (186). Antibiyotik kullanımı sonrası bağırsak florasındaki bozulmanın farelerde öğrenme gücüne yol açtığı ayrıca depresyon benzeri duruma sebep olduğu bildirilmiştir. Şizofrenide antigliadin antikollar ve gluten hassasiyetinin artmış olduğu gösterilmiştir (187). Non-çölyak gluten hassasiyeti ile otizm ve şizofreni gibi hastalıklar arasında ilişki olduğu bulunmuştur (188).

Mikrobiyota ve anksiyete/depresyon arasındaki ilişki daha çok hayvan deneylerinde incelenmiştir. *Campylobacter jejuni*'nin subklinik dozlarda oral yoldan verildiği farelerde immün cevap olmaksızın anksiyete davranışına yol açtığı gösterilmiştir (189). Desbonnet ve ark. yaptığı bir çalışmada rat yavruları annelerinden ayrılarak iki gruba bölünmüş, gruplara ayrı ayrı *Bifidobacterium infantis* ve sitalopram verilmiştir. Plazma sitokin düzeyleri, beyindeki monoamin düzeyleri ile santral ve periferik hipotalamopituitar-adrenal aksın hormon düzeyleri ölçülmüş ve depresif davranışlar ise zorlu yüzme testi ile ölçülmüştür. Anneden ayrılma; zorlu yüzme testinde yüzmenin azalmasına, hareketsizlik davranışında, periferik proinflatuvar IL-6 salınımında ve amigdalada corticotropin releasing factor mRNA düzeylerinde artmaya ve beyinde norepinefrin azalmasına neden olmuştur. Hipotalamopituitar adrenal aksın cevabı ve oluşan depresyon, sadece tek bir probiyotik bakterinin, *bifidobacterium infantis*'in verilmesiyle düzeltilebilmiştir (190). 2013'de yapılan bir çalışmada depresyonda kronik, düşük düzeyli bir inflamatuvar durumun bulunduğunu, bunun da bağırsak permeabilite bozukluğu ile ilişkili olabileceğini belirtmiştir (191).

Prenatal valproik asit maruziyeti ile otizm oluşturulmuş ratlarda nöroinflamatuvar belirteçlerin arttığı saptanmış ve otistik davranış örüntüsü, *bacteroides fragilis* ile tedavi edilmiştir (192). Başka bir hayvan deneyi çalışmasında otizmlili ratlarda bir bakteri metaboliti olan 4-etilfenilsülfat düzeyi serumda yüksek bulunmuş ve bu maddenin normal ratlara verilmesiyle otistik davranışların ortaya çıktığı gözlenmiştir (193,194). Yüksek karbonhidratlı beslenme sonucunda bağırsaklarda kısa zincirli yağ asitlerinin üretiminin arttığı ve bunların sistemik

dolaşıma karışmasıyla otizm benzeri davranışların ortaya çıktığı bildirilmiştir (195). OSB grubunda yararı olduğu iddia edilen glütensiz ve kazeinsiz diyetlerin, beyin ve bağırsak geçirgenliği üzerindeki etkilerinin, bağırsak mikrobiyata değişikliği oluşturarak gerçekleştiği düşünülmektedir (196).

Bütün bu karmaşık mekanizmalar ışığında, genetik yatkınlığı olan çocuklarda bağırsak geçirgenliğinin artması sonucu OSB spektrumu hastalıkların karşımıza çıkabileceği düşünülmüştür ve OSB’li çocuklarda bağırsak geçirgenliğinde artış olup olmadığını inceleyen çalışmalar yapılmış ve anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (8). OSB gibi nörogelişimsel bir bozukluk olan DEHB’de de aynı patyogenezin rolü olabileceği, artan bağırsak geçirgenliği nedeni ile bağırsak bakterileri tarafından oluşturulan metabolitlerin veya bazı diyetler antijenlerin, bağırsaktan kana, kandan bozulmuş beyin bariyeri aracılığı ile SSS’ye geçişinin artabileceği ve olası immün/otoimmün mekanizmaları uyararak, hastalığın gelişiminde rolü olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışma ile tedavi almayan DEHB tanılı olgularla, sağlıklı kontrol grubunda zonulin ve claudin-5 kan düzeyleri incelenmesi ve zonulin ve claudin-5 düzeyleri ile DEHB belirtileri arasındaki ilişkinin yanı sıra bu belirteçlerin düzeylerinin yıkıcı davranış bozuklukları, anksiyete ve depresyon ile arasındaki ilişkinin belirlenmesi planlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta ve Kontrol Grubu

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Eylül 2018-Temmuz 2019 tarihleri arasında yürütülmüştür. Hasta grubunu, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran, DSM-5 tanı kriterlerine göre DEHB tanısı konulan ve çalışmaya dahil olma kriterlerini sağlayan 8-12 yaş aralığında 80 olgu oluşturmuştur. Kontrol grubu, 8-12 yaş aralığında çalışmaya dahil olma kriterlerine taşıyan, hasta grubu ile benzer cinsiyette, ebeveynleri ve kendileri gönüllü olan 40 çocuk ile oluşturulmuştur. Ebeveynlere, gönüllü hasta ve kontrol gruplarına ekte sunulan bilgilendirme formu okutulup yazılı onam alınmıştır. Çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 13.12.2018 tarihli oturumunda alınan 204 sayılı karar ile yürütülmüştür. Çalışmanın finansal kaynağını Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Ofisi tarafından TTU-2019-6954 nolu proje kodu ile 2019 yılında sağlamıştır.

Hasta grubunda çalışmaya dahil edilme kriterleri

- DSM-5 tanı kriterlerine göre DEHB tanısı almak
- 8-12 yaş aralığında olmak
- Son üç ay içinde psikofarmakolojik tedavi almamış olmak,
- Yapılan anketleri anlama yetisinin olması
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak
- Anne ve baba en az ilkokul mezunu olması
- Çocuk en az bir biyolojik ebeveyni ile yaşıyor olması

Kontrol grubunda çalışmaya dahil edilme kriterleri

- DSM-5 tanı kriterlerine göre herhangi bir psikiyatrik tanı ve tedavi almamak
- 8-12 yaş aralığında olmak
- Gönüllü olmak

Hasta ve Kontrol grubunda dışlanma kriterleri

- Majör psikiyatrik bozukluklar (otizm, şizofreni, bipolar bozukluk, alkol ve madde kullanım bozukluğu, mental retardasyon)
- Kronik hastalığa sahip olmak (Çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı, Tip1 DM, malignite, norodejeneratif hastalıklar ...)
- Obezite (BMI>%95 persentil)
- Aktif enfeksiyon geçiriyor olmak
- Son 6 ay içerisinde kortikosteroid ya da immun sistemi etkileyen bir ilaç kullanmış olmak

3.2 Yöntem

Çalışmanın örneklemini; hasta grubu için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğinde değerlendirilmiş, dahil olma kriterlerini taşıyan ve DSM-5 tanı ölçütlerine göre DEHB tanısı alan 8-12 yaş arası 80 olgu ve herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı olmayan, dahil olma kriterlerini taşıyan, yaş ve cinsiyet olarak hasta grubu ile dengelenmiş olan 40 gönüllü kontrol oluşturmaktadır. Araştırmacı tarafından araştırma kapsamındaki çocuklar için, gelişimsel öykü gibi verileri toplama amaçlı, sosyodemografik özelliklerin sorgulandığı anket formu doldurulmuş, boy ve kilo not edilmiş, tanının standardizasyonu ve psikiyatrik komorbiditenin belirlenmesi için Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam boyu Şekli Türkçe uyarlaması-ÇDŞG-ŞY (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children, Present and Lifetime Version, K-SADS-PL) uygulanmıştır. Ayrıca hasta ve kontrol gruplarının ebeveynlerine Güçlükler Anketi (GGA), Sosyal Cevaplılık Ölçeği (SCÖ), ebeveyn ve öğretmenlerine ise Turgay DSM-IV'e göre Yıkıcı Davranım Bozuklukları Tarama Ölçeği (T-DSM-IV-S) uygulanmıştır. Hasta ve kontrol grubundaki çocukların ise Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (ÇADÖ) ve Reaktif Proaktif Agresyon Ölçeği (RPAÖ) ölçeği doldurmaları istenmiştir.

3.3 Biyokimyasal Analiz

Psikometrik değerlendirmenin yapılacağı gün hasta ve kontrol gruplarından sabah 08.00-10.00 arası alınan yaklaşık 10 ml açlık venöz kan örnekleri standart vakumlu tüpe konularak 30 dakika içerisinde +4°C'de 3000 rpm'de (Nüve NF 1200

R, Türkiye) santrifüj edilerek serumları ayrılmış, daha sonra serum örnekleri porsiyonlanarak -80 °C'de (WiseCryo WUF 400, Kore) çalışma gününe kadar saklanmıştır.

Serum Zonulin düzeyleri hazır ticari kit (Elabscience, Cat No: E-EL-H5560; Lot: HA8GQTIPG7) kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışılmıştır. Kitin sensitivitesi 0,47 ng/ml, ölçüm aralığı 0,78-50 ng/ml'dir. Çalışma içi (intra-assay) ve çalışmalar arası (inter-assay) CV değerleri %10'un altındadır. Zonulin için yaklaşık numune konsantrasyonlarını belirlemek amacıyla önce dilüsyon çalışması yapılmış, uygun dilüsyon oranı 1/5 olarak belirlenmiştir. Çalışma sonunda elde edilen değerler 5 ile çarpılarak serum Zonulin konsantrasyonları hesaplanmıştır.

Serum Claudin-5 düzeyleri, ELISA yöntemi ile, hazır ticari kit (USCN Life science KIT, Cat No: SEF295Hu; Lot: L190227335) kullanılarak çalışılmıştır. Kitin sensitivitesi 13,1 pg/ml, ölçüm aralığı 31,2-2000 pg/ml'dir. Çalışma içi (intra-assay) CV: <%10, çalışmalar arası (inter-assay) CV: <%12'dir. Numuneler kit kılavuzunda belirtilen şekilde 0,01 M, pH 7,0-7,2 fosfat tamponu (PBS) kullanılarak 1/5 oranında dilüe edilmiştir. Çalışma sonunda elde edilen değerler 5 ile çarpılarak serum claudin-5 konsantrasyonları hesaplanmıştır.

ELISA prosedürlerinde mikropkaya yıkamaları için Bio-tek ELx 50 otomatik strip yıkayıcı (A.B.D.), inkübasyonlar için Memmert marka etüv (Almanya), mikropkaya optik dansite ölçümleri için Rayto RT-6000 mikropkaya okuyucu (Çin) cihazları kullanılmıştır.

3.3.1 Zonulin ELISA Test Prensipleri

Zonulin ELISA kiti Sandviç ELISA prensipini kullanmaktadır. İnsan zonulin proteinine spesifik antikorlar ile kaplı mikropkaya standart ve serum numuneleri eklenerek proteinin bağlanması sağlanır, daha sonra biotinize antikor ve Avidin-HRP konjugat solüsyonları ilave edilir ve oluşan yapı mavi renkle görünür hale gelir. Enzim-substrat reaksiyonu stop solüsyonunun eklenmesiyle sona erdirilir ve renk sarıya döner. Optik dansite 450 nm'de ölçülür. Standart numunelerinin optik dansiteleri kullanılarak elde edilen eğri ile numune optik dansiteleri karşılaştırılarak sonuçlar elde edilir.

3.3.2 Claudin-5 ELISA Test Prensipli

Kitin ölçüm prensibi sandviç ELISA yöntemine dayanmaktadır. Claudin-5 proteinine spesifik antikorlarla kaplanmış mikropalakaya serum ve standartlar eklenir, daha sonra biotin antikor ve Avidin-HRP eklenerek yapının renklenmesi sağlanır. Enzim-substrat reaksiyonu stop solüsyonu eklenerek sonlandırılır ve optik dansiteler 450 nm’de okutulur. Standart optik dansiteleri ile çizilen optik dansite-konsantrasyon grafiği kullanılarak numune konsantrasyonları hesaplanır.

3.4 Gereçler

3.4.1 Sosyodemografik Veri Formu

Araştırmada, örneklemin çeşitli sosyodemografik özelliklerini saptamak üzere araştırmacılar tarafından hazırlanmış bir form kullanılmıştır. Bu formda cinsiyet, yaş, eğitim durumu, boy, kilo, persentiller, prenatal öykü, doğum öyküsü, anne sütü alma süresi, özgeçmiş, soygeçmiş, uyku düzeni, aile yapısı, kardeş sayısı, ebeveynlerin eğitim düzeyi, GİS belirtileri sorgulanmıştır.

3.4.2 Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe Uyarlaması (CDŞG-ŞY-T)

CDŞG-ŞY çocuk ve ergenlerin geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini saptamak amacıyla Kaufman ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur (197). CDŞG-ŞY, anne-baba ve çocuğun kendisiyle görüşme yoluyla uygulanır ve en sonunda tüm kaynaklardan (anne-baba, çocuk, okul) alınan bilgiler doğrultusunda değerlendirme yapılır. Eğer farklı kaynaklardan elde edilen bilgiler arasında uyumsuzluk varsa klinisyen kendi klinik yargısını kullanır. Görüşme çizelgesinin Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Gökler ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (198).

3.4.4 Çocuk Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (ÇADÖ)

Çocuklar için Anksiyete ve Depresyon ölçeği 2000 yılında Chorpita ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş, Ebesutani ve ark (2012) tarafından revize edilmiş ve 2017 yılında Görmez ve arkadaşları tarafından Türkçe’ye uyarlanmıştır (199) (200). 47 maddeden oluşan ölçeğin, ayrılık kaygısı, genel kaygı, panik bozukluk, fobi, obsesif-kompulsif bozukluk, depresyon olmak üzere 6 alt testi bulunmaktadır. Ayrıca toplam kaygı ve depresyon puanları da hesaplanabilmektedir. Ölçeğin Cronbach Alfa güvenirlik katsayısı genel olarak 0.95’tir, her bir alt test için yapılan analizlerde de ise

0.75-0.86 arasında yer almaktadır.

3.4.5 Reaktif Proaktif Agresyon Ölçeği (RPAÖ)

Reaktif-Proaktif Saldırganlık Ölçeği (Reactive-Proactive Aggression Questionnaire) Raine ve arkadaşları (2006) tarafından geliştirilen ölçek, 11'i reaktif, 12'si proaktif saldırganlık boyutunda olmak üzere toplam 23 maddeden oluşan ve 1-3 arası derecelendirilen Likert tipi bir araçtır. Ölçek bu çalışma kapsamında önce Türkçeye çevrilmiş daha sonra geçerlik ve güvenirliği incelenmiştir (201).

3.4.6 Güçler ve Güçlükler Anketi (GGA)

Güvenir ve ark. tarafından Türkçe'ye uyarlanan Güçler ve Güçlükler Anketi' dir (GGA). “Strength and Difficulties Questionnaire - (SDQ)” İngiliz psikiyatrist Robert Goodman tarafından çocuk ve ergenlerde davranışsal ve duygusal sorunları taramak için 1997 yılında geliştirilmiştir. GGA bazıları olumlu, bazıları ise olumsuz duygu ve davranış özelliklerini sorgulayan 25 soru içerir. Bu sorular hem uygun tanısal ölçütler, hem de faktör analizi sonuçlarına göre her biri beş soru içeren beş alt boyutta toplanmıştır bunlar; Dikkat Eksikliği ve Aşırı Hareketlilik, Davranış Sorunları, Duygusal Sorunlar, Akran Sorunları ve Sosyal Davranışlar alt boyutlarıdır (202).

3.4.7 Sosyal Cevaplılık Ölçeği (SCÖ)

2000'de Constantino tarafından geliştirilen SCÖ'nün geçerlilik ve güvenirliğinin yüksek olduğu, Otizm Tanı Görüşmesi Gözden Geçirilmiş Şekli (Autism Diagnostic Interview Revised) yapılarak konulan otizm tanısı ile anlamlı ilişki gösterdiği ve otizm benzeri belirti kümesini değerlendirmek amacıyla kullanılabileceği belirtilmiştir (203). Ölçekte gözlenebilir karşılıklı sosyal davranışlar ile ilgili 39, dilin sosyal kullanımı ile ilgili 6 ve otistik davranışlar ile ilgili 20 olmak üzere toplam 65 madde mevcuttur. Ölçekten elde edilen puan arttıkça sosyal bozulmanın ciddiyeti de artmaktadır. Sosyal Cevaplılık Ölçeği için 60 ve üstündeki puanlar eşik altı ve klinik düzeyde sorunları olan grubu işaret etmektedir (204). Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışması yayınlanmamış olmakla birlikte, daha önce okul çağı çocuklarında yapılan büyük örneklemli bir çalışmada Ünal ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır. Bu çalışmada SCÖ'nün iç tutarlılığı (Cronbach's alfa) 0,86 olarak hesaplanmıştır ve yapılan faktör analizi sonucunda testin bütün olarak (tek faktörde) değerlendirmelere alınmasına karar verilmiştir. Bu çalışmada ölçeğin iç tutarlılığı ve 6 ay arayla elde edilen verilere dayalı test-tekrar test güvenirliği yüksek

bulunmuştur (205).

3.4.8 Turgay-DSM-IV' e Dayalı Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin Tarama ve Derecelendirme Ölçeği (T- DSM- IV-Ö)

DSM-IV ölçütlerine göre geliştirilen bu ölçek, dikkat eksikliğini sorgulayan 9, aşırı hareketliliği sorgulayan 6, dürtüsellliği sorgulayan 3, karşıt olma karşıt gelme bozukluğunu sorgulayan 8 ve davranım bozukluğunu sorgulayan 15 tane olmak üzere toplam 41 maddeden oluşmaktadır (206). Bu ölçeğin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ercan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (207).

3.5 İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences) paket programı kullanılarak incelenmiştir. Veriler ortalama, standart sapma ve yüzde olarak verilmiştir. Bütün değişkenler dağılımın normal olup olmadığının tespiti için Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen Claudin-5 düzeyleri parametrik analiz için logaritmik transforme edildi. DEHB ve kontrol grubu arasındaki cinsiyet farklılıkları ve kategorik veriler gibi değişkenler ki-kare analizi kullanılarak test edildi. Grupların demografik ve klinik verileri dağılım özelliğine göre Mann-Whitney U Testi veya independent sample t test ile karşılaştırıldı. Çoklu testlerden kaçınmak için aşamalı veri analizi yapıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan ve biyokimyasal parametreleri etkileyebileceği düşünülen yaş, cinsiyet ve BMI persentili parametreleri kovaryant olarak alınıp DEHB ve kontrol grubunun serum zonulin ve log-Claudin-5 düzeyleri MANCOVA testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arasındaki biyokimyasal parametre farklılıkları cinsiyet açısından da değerlendirildi. Erkek cinsiyette DEHB ve kontrol grubunda serum Claudin-5 düzeyleri arasında farklılık tespit edilmesi üzerine, yaş ve BMI persentili kovaryant olarak serum zonulin ve log-Claudin-5 düzeyleri erkek cinsiyette de MANCOVA testi ile karşılaştırıldı. Ayrıca biyokimyasal parametreler ile klinik ve sosyodemografik ve klinik değişkenler arasındaki korelasyona bakıldı. Parametrik değerler için pearson korelasyon, parametrik olmayan veriler için spearman korelasyon testi yapıldı. Analizlerde %95 güven aralığında anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Eylül 2018-Haziran 2018 tarihleri arasında Süleyman Demirel Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi Polikliniğine başvuran 8-12 yaş arası yaklaşık 600 hasta, Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu ön tanısı ile değerlendirildi. Bu hastalardan ilaç kullananlar, nörolojik ve metabolik hastalığı olanlar ve mental kapasitesi normal aralıktaki olmayanlar çalışmaya dahil edilmedi. Ön değerlendirme sonrasında çalışma kriterlerine uyan gönüllü 80 olgu aydınlatılmış onam alınarak çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu cinsiyet ve yaş, olarak hasta grubu ile eşleştirilmiş bilinen herhangi bir psikiyatrik, nörolojik ve metabolik hastalığı olmayan, ilaç kullanmayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 40 sağlıklı olgu ile oluşturuldu.

Hasta grubunu oluşturan 80 çocuktan, %27.5'i (n:22) kız, %72.5'i (n:58) erkekti. Yaş aralığı 8-12 yaş (ortalama:9.7±1.4) arasında değişmekteydi. Kontrol grubunu oluşturan 40 çocuğun %40'ı (n:16) kız, %60'ı (n:24) erkekti. Kontrol grubunun yaş aralığı 8-12 yaş (ortalama: 9.9±1.5) arasında değişmekteydi. Tablo 2'de grupların demografik özellikleri verilmiş olup gruplar arasında yaş, cinsiyet, ebeveyn yaşı, anne gebelik yaşı, kardeş sayısı, anne sütü alma süresi ve persentil (ağırlık, boy, BMI) bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 2. DEHB ve kontrol gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	DEHB (n:80)		Kontrol (n:40)		İstatistiksel Analiz	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	χ^2	<i>p</i>
Kız/Erkek	22/58	27,5/72,5	16/24	40/60	1,39	0,238 ^a
	<i>ortalama</i> ± <i>ss</i>		<i>ortalama</i> ± <i>ss</i>		<i>t</i>	<i>p</i>
Yaş (yıl)	9.7±1.4		9.9±1.5		-0.575	0.567 ^b
Anne Yaş	35.5±6.4		36.7±5.5		-0.929	0.355 ^b
Baba Yaş	38.9±7.6		40.2±5.4		-0.870	0.386 ^b
Anne Gebelik Yaş	26.7±5.6		26.8±5.5		-0.082	0.935 ^b
Anne Sütü (ay)	14.2±8.5		17.2±7.1		-1.830	0.092 ^b
Persentil						
Ağırlık	61.4±29.7		65.1±28.9		-0.666	0,504 ^b
Boy	61.9±27.5		64.6±6.7		-0.510	0.611 ^b
BMI	59.1±31.3		63.3±29.9		-0.704	0.633 ^b

^a Pearson Ki Kare Testi ^bStudent's T-test

BMI Vücut Kitle İndeksi

Tablo 3'te grupların demografik ve klinik özellikleri verilmiş olup gruplar arasında doğum zamanı, doğum şekli, infantil kolik, allerji, kabızlık, ishal, karın ağrısı, bulantı, kusma, enkoprezis, gıda allerjisi, enürezis diurna varlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Enürezis nokturna varlığı ise DEHB grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. ($p<0.001$) (Tablo 3).

Tablo 3. DEHB ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

		Hasta (n:80)	Kontrol (n:40)	İstatiksel Analiz	
				χ^2	p
Doğum Zamanı	term	72	34	0.375	0.541
	preterm	7	2		
Doğum Şekli	normal	47	15	3.163	0.075
	c/s	32	21		
İnfanıl Kolik	var	30	16	0.366	0.545
	yok	48	20		
Allerji	var	1	3	5.99	0.050
	yok	78	33		
Kabızlık	var	8	2	0.651	0.420
	yok	71	34		
İshal	var	2	0	0.928	0.336
	yok	77	36		
Karın Ağrısı	var	11	1	3.28	0.070
	yok	68	35		
Bulantı	var	3	0	1.404	0.236
	yok	76	36		
Kusma	var	1	0	0.460	0.498
	yok	78	36		
Gaita Düzeni	düzenli	73	35	1.004	0.316
	düzensiz	6	1		
Enkoprezis	var	4	0	2.38	0.304
	yok	75	36		
Gıda Allerjisi	var	2	0	0.928	0.336
	yok	77	36		
Enürezis Diurna	var	3	0	1.404	0.236
	yok	76	36		
Enürezis Nokturna	var	25	0	13.82	< 0.001
	yok	54	36		
Toplam		79	36		

Pearson Ki Kare Testi

RPAÖ, ÇADÖ, SCÖ, GGA ölçekleri toplam ve alt ölçek puan ortalamaları ve T-DSM-IV-Ö öğretmen ve ebeveyn DE, HA-D, KOKG ve DB alt ölçek skor ortalamaları DEHB grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. DEHB ve kontrol grubunun klinik değişkenlerinin karşılaştırılması Tablo 4’te verilmiştir.

Tablo 4. DEHB ve kontrol gruplarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	DEHB (n:80) (ortalama ± ss)	Kontrol (n:40) (ortalama ± ss)	İstatistiksel Analiz <i>p</i>
RPAÖ			
Reaktif Agresyon	8.2±5.8	3.2±2.5	<0.001 ^a
Proaktif Agresyon	3.08±3.7	0.47±0.93	<0.001 ^a
Toplam	11.3±8.5	3.7±3.1	<0.001 ^a
T-DSM-IV-Ö Ebeveyn			
DE	15.9±6.4	4.8±3	<0.001 ^a
HA/D	14.7±6.5	4.2±3.4	<0.001 ^a
KOKG	12.1±6.3	5.1±3.8	<0.001 ^a
DB	2.8±3.3	0.45±1	<0.001 ^a
T-DSM-IV-Ö Öğretmen			
DE	15.4±6.2	4.5±3.3	<0.001 ^a
HA/D	13.1±8.5	2.3±1.7	<0.001 ^a
KOKG	9.7±6.8	2.4±2.3	<0.001 ^a
DB	3.9±5.1	0.2±0.6	<0.001 ^a
ÇADÖ			
AAB	5.9±4.4	3.1±2.6	0.010 ^a
Sosyal Fobi	8±6.2	5.2±5.4	0.011 ^a
OKB	5.4±3.9	3.4±2.6	0.006 ^a
Panik Bozukluk	5.6±5.8	2.4±4.1	<0.001 ^a
Yaygın AB	5.8±3.8	2.7±3	<0.001 ^a
Depresyon	7.1±5.5	2.8±3	<0.001 ^a
İnternalizasyon	37.7±25.5	19.8±17.1	<0.001 ^a
Toplam	30.6±20.5	16.9±14.6	<0.001 ^a

SCÖ Toplam	88.8±26.1	63.2±14.2	<0.001 ^a
GGA			
Duygusal Sorunlar	3.2±2.5	1.9±1.5	<0.001 ^a
Davranışsal Sorunlar	3±2.1	1.1±0.9	<0.001 ^a
DE/HA	6.8±3.8	1.9±1.6	<0.001 ^a
Akran Sorunları	3.4±1.6	2.2±1.7	<0.001 ^a
Prososyal Davranış	7.6±2.1	2.1±1.3	0.006 ^b
Toplam	16.8±5.1	5.1±3.9	<0.001 ^a

^a Mann Whitney-U testi ^b Student's T-test

BMI Vücut Kitle İndeksi, RPAÖ Reaktif proaktif agresyon ölçeği, DE Dikkat Eksikliği, HA/D Hiperaktivite Dürtüsellik, KOKG Karşıt olma karşıt gelme, DB Davranım Bozukluğu, ÇADÖ Çocuk anksiyete ve depresyon ölçeği, SCÖ Sosyal cevaplılık ölçeği, GGA Güçler ve güçlükler anketi, T-DSM-IV Turgay-DSM-IV'e Dayalı Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin Tarama ve Derecelendirme Ölçeği

DEHB grubunun ÇDŞG-ŞY görüşmesi sonucunda saptanan ek tanılar Tablo 5'te verilmiştir. DEHB grubunda en yaygın üç ek tanı sırasıyla KOKGB (%65), enürezis nokturna (%30) ve davranım bozukluğu (%15) olarak tespit edilmiştir.

Tablo 5. DEHB tanılı olguların ek tanı dağılımları

Ek Tanı	DEHB n/(%)
KOKGB	52 (%65)
Enürezis Nokturna	25 (%31)
Davranım Bozukluğu	12 (%15)
Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu	10 (%12.5)
Özgül Fobi	8 (%10)
Tik Bozukluğu	5 (%6.3)
OKB	4 (%5)
Enkoprezis	4 (%5)
YAB	4 (%5)
Sosyal Fobi	3 (%3.8)
Depresyon	0 (%0)

Serum zonulin düzeyleri DEHB grubunda 87.8±80.6 ng/ml ve kontrol grubunda 88.9±69.2 ng/ml olarak, serum claudin-5 düzeyleri DEHB grubunda 2044.2±1893.5 pg/ml ve kontrol grubunda 1382±1404.7 pg/ml olarak tespit edildi. Her iki grubun serum zonulin ve claudin-5 değerlerinin ortalaması karşılaştırıldığında serum zonulin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($t = -0.076$, $p = 0.936$)

(Şekil 8, Tablo 6) serum claudin-5 düzeyleri DEHB grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($z = -1.99$, $p = 0.046$) (Şekil 9, Tablo 6). Çalışmaya alınan tüm olgularda zonulin düzeyleri ile cinsiyet (Spearman korelasyon: $r = 0.236$, $p = 0.009$), yaş (Spearman korelasyon: $r = 0.218$, $p = 0.017$) ve BMI persentili (Spearman korelasyon: $r = 0.597$, $p < 0.001$) ve claudin 5 düzeyleri ile BMI persentili (Spearman korelasyon: $r = 0.187$, $p = 0.041$) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Claudin-5 değerleri pozitif eğimli olduğundan dolayı logaritmik dönüşüm uygulandı. Kolmogorov-Smirnov testi yapılarak normal dağılım doğrulandı. Grup karşılaştırmaları claudin 5 logaritmik değerleri ile yapıldı. Grupların serum log-claudin 5 ve zonulin düzeyleri yaş, cinsiyet ve BMI persentili kovaryant olarak alınıp MANCOVA testi ile karşılaştırıldı. MANCOVA testi sonucunda gruplar arasında anlamlılığa yakın farklılık saptandı (Pillai's trace $V = 0.050$, $F(2,114) = 3.012$, $p = 0.053$, $\eta_p^2 = 0.050$). Sonuç değişkenleri üzerine ayrı ayrı tek değişkenliği ANCOVA yapıldığında serum log-claudin-5 ($F(1,115) = 5.841$, $p = 0.017$, $\eta_p^2 = 0.048$) düzeyleri açısından çalışma grupları arasında anlamlı farklılık saptandı. Ancak serum zonulin düzeyleri ($F(1,115) = 0.530$, $p = 0.468$, $\eta_p^2 = 0.005$) açısından çalışma grupları arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

Çalışmamızda yer alan DEHB tanılı olguların ortalama zonulin ve claudin-5 düzeylerinin, ÇADÖ ve T-DSM-IV-Ö ebeveyn ve öğretmen alt ölçek puanları, RPAÖ ve GGA alt ölçek ve toplam puanları, SCÖ toplam puanı, yaş, cinsiyet ve BMI persentili ile arasındaki korelasyon ilişkisine bakılmıştır. Serum zonulin düzeyleri ile RPAÖ proaktif agresyon alt ölçeği arasında (Spearman korelasyon: $r = -0.255$, $p = 0.015$) arasında anlamlı negatif ve BMI persentili arasında (Spearman korelasyon: $r = 0.607$, $p < 0.001$) anlamlı pozitif korelasyon vardı. Serum claudin-5 düzeyleri ile T-DSM-IV-Ö ebeveyn formu DE alt ölçeği arasında (Spearman korelasyon: $r = 0.269$, $p = 0.016$) ve ÇADÖ depresyon alt ölçeği arasında (Spearman korelasyon: $r = 0.232$, $p = 0.038$) anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

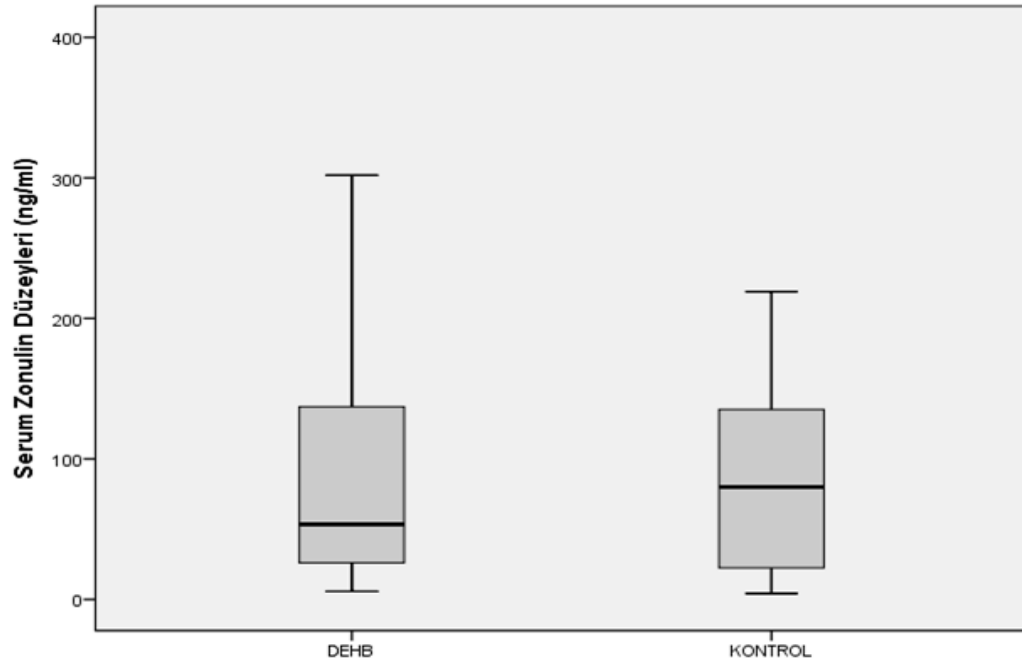
Tablo 6. DEHB ve kontrol gruplarının serum zonulin ve claudin-5 düzeyleri

	DEHB (n:80) (ortalama $\pm$ ss)	Kontrol(n:40) (ortalama $\pm$ ss)	İstatiksel Analiz				
					ANCOVA ^c		
			<i>t/z</i>	<i>p</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	η_p^2
Zonulin (ng/ml)	87.8 $\pm$ 80.6	88.9 $\pm$ 69.2	-0.076	0.936 ^a	0.530	0.468	0.005
Claudin-5 *(pg/ml)	2044.2 $\pm$ 1893.5	1382 $\pm$ 1404.7	-1.99	0.046^b	5.841	0.017	0.048

^a Student's T-test ^b Mann Whitney-U testi

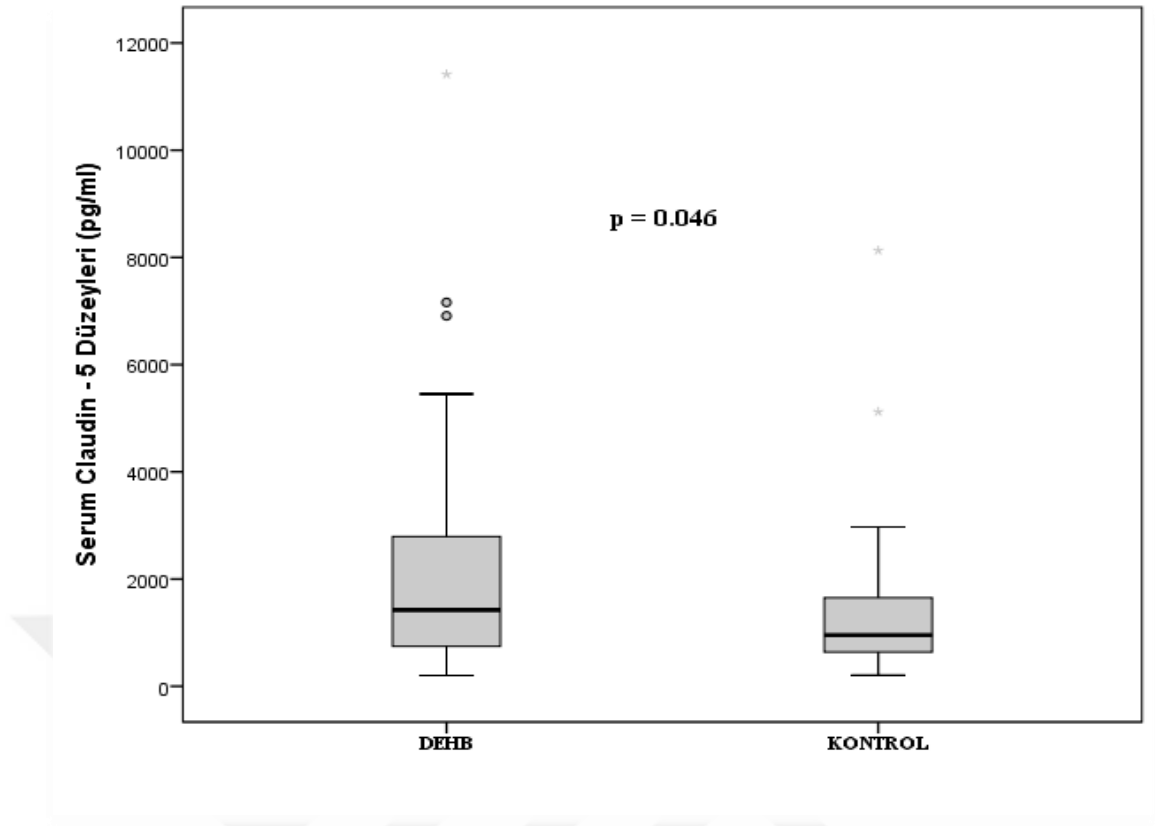
^cANCOVA analizinde kovaryant olarak yaş, cinsiyet ve BMI persentili kullanılmıştır.

*Serum Claudin-5 düzeyleri ANCOVA analizi öncesi log-tranforme edilmiştir.



Student's T-test

Şekil 8. DEHB ve kontrol gruplarının serum zonulin düzeyleri



Mann Whitney-U testi

Şekil 9. DEHB ve kontrol gruplarının serum claudin-5 düzeyleri

Erkek olgularda bakılan serum zonulin düzeyleri DEHB grubunda 81.3 ± 76.3 ng/ml ve kontrol grubunda 68.7 ± 67.5 ng/ml olarak, serum claudin-5 düzeyleri ise DEHB grubunda 2144.9 ± 2072.9 pg/ml ve kontrol grubunda 949.8 ± 511.3 pg/ml olarak tespit edildi. Her iki grubun serum zonulin ve claudin-5 değerlerinin ortalaması karşılaştırıldığında serum zonulin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($t = -0.792$, $p = 0.496$), serum claudin-5 düzeyleri DEHB grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($z = -2.65$, $p = 0.008$) (Tablo 7).

Erkek olgularda claudin-5 değerleri pozitif eğimli olduğundan dolayı logaritmik dönüşüm uygulandı. Kolmogorov-Smirnov testi yapılarak normal dağılım doğrulandı. Grup karşılaştırmaları claudin 5 logaritmik değerleri ile yapıldı. Grupların serum log-claudin 5 ve zonulin düzeyleri yaş ve BMI persentili kovaryant olarak alınıp MANCOVA testi ile karşılaştırıldı. MANCOVA testi sonucunda gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı. (Pillai's trace $V = 0.112$, $F(2,77) = 4.874$, $p = 0.01$, $\eta_p^2 = 0.112$). Sonuç değişkenleri üzerine ayrı ayrı tek değişkenliği ANCOVA yapıldığında

serum log-claudin5 [$F(1,78) = 9.007$ $p = 0.004$, $\eta_p^2 = 0.104$]düzeyleri açısından çalışma grupları arasında anlamlı farklılık saptandı. Ancak serum zonulin düzeyleri [$F(1,78) = 0.981$, $p = 0.325$, $\eta_p^2 = 0.012$] açısından çalışma grupları arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

Çalışmamızda yer alan DEHB tanılı erkek olgularının tümünün ortalama zonulin ve claudin-5 düzeylerinin, ÇADÖ ve T-DSM-IV-Ö ebeveyn ve öğretmen alt ölçek puanları, RPAÖ ve GGA alt ölçek ve toplam puanları, SCÖ toplam puanı ile arasındaki korelasyon ilişkisine bakılmıştır. Serum claudin-5 düzeyleri ile T-DSM-IV-Ö ebeveyn formu DE alt ölçeği arasında (Spearman korelasyon: $r=0.294$, $p=0.025$) ve ÇADÖ depresyon alt ölçeği arasında (Spearman korelasyon: $r=0.329$, $p=0.012$) anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir.

Tablo 7. DEHB tanılı erkek olguların ve kontrol grubunun serum zonulin ve claudin-5 düzeyleri

ERKEK OLGULAR	DEHB (n:58) (ortalama $\pm$ ss)	Kontrol (n:24) (ortalama $\pm$ ss)	İstatiksel Analiz				
					ANCOVA ^c		
			<i>t/z</i>	<i>p</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	η_p^2
Zonulin (ng/ml)	81.3 $\pm$ 76.3	68.7 $\pm$ 67.5	0.702	0.496 ^a	0.981	0.325	0.012
Claudin-5* (pg/ml)	2144.9 $\pm$ 2072.9	949.8 $\pm$ 511.3	-2.65	0.008^b	9.007	0.004	0.104

^a Student's T-test ^b Mann Whitney-U testi

^cANCOVA analizinde kovaryant olarak yaş ve BMI persentili kullanılmıştır.

*Serum Claudin-5 düzeyleri ANCOVA analizi öncesi log-tranforme edilmiştir.

Kız olgularda bakılan serum zonulin düzeyleri DEHB grubunda 104.9 $\pm$ 90.5 ng/ml ve kontrol grubunda 119.3 $\pm$ 61.9 ng/ml olarak serum claudin-5 düzeyleri ise DEHB grubunda 1178.5 $\pm$ 1312.5 pg/ml ve kontrol grubunda 2030.2 $\pm$ 1995.6 pg/ml olarak tespit edildi. Her iki grubun serum zonulin ($t= -0.547$, $p= 0,125$) ve claudin-5 ($t= -0.469$, $p= 0,340$) değerlerinin ortalaması karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 8).

Çalışmamızda yer alan DEHB tanılı kız olgularının tümünün ortalama zonulin ve claudin-5 düzeylerinin, ÇADÖ ve T-DSM-IV-Ö ebeveyn ve öğretmen alt ölçek puanları, RPAÖ ve GGA alt ölçek ve toplam puanları, SCÖ toplam puanı ile arasındaki

korelasyon ilişkisine bakılmıştır. Serum zonulin düzeyleri ve ÇADÖ sosyal fobi alt ölçeği arasında (Spearman korelasyon: $r = 0.503$, $p = 0.017$) anlamlı pozitif korelasyon vardı. Serum zonulin ve claudin-5 düzeyleri ile T-DSM-IV-Ö öğretmen formu DB alt ölçeği arasında (sırasıyla spearman korelasyon: $r = -0.443/-0.433$, $p = 0.039/0.044$) anlamlı negatif korelasyon saptandı.

Tablo 8. DEHB tanılı kız olgularda ve kontrol grubunda serum zonulin ve claudin-5 düzeyleri

KIZ OLGULAR	DEHB (n:16) (ortalama $\pm$ ss)	Kontrol (n:22) (ortalama $\pm$ ss)	İstatiksel Analiz	
			<i>t/z</i>	<i>p</i>
Zonulin (ng/ml)	104.9 $\pm$ 90.5	119.3 $\pm$ 61.9	-0.547	0.125
Claudin-5 (pg/ml)	1178.5 $\pm$ 1312.5	2030.2 $\pm$ 1995.6	-0.469	0.340

Student's T-test

5. TARTIŞMA

Araştırmamıza 8-12 yaş arası 80 DEHB tanılı çocuk ve 40 sağlıklı kontrol dahil edildi. Gruplar arasında sosyodemografik verilerin, klinik değişkenlerin ve serum zonulin ve claudin-5 düzeylerinin farklılık gösterip göstermediğinin belirlenmesi ve bu belirteçlerin klinik değişkenlerle arasındaki ilişkinin incelenmesi planlandı. DEHB tanılı olgular ve sağlıklı kontroller serum zonulin ve claudin-5 düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında zonulin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken, serum claudin-5 düzeyleri DEHB grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Bilgimiz dahilinde araştırmamız DEHB tanılı olgularda claudin-5 düzeylerinin incelendiği ilk çalışmadır.

Bir sıkı bağlantı (TJ) proteini olan claudin-5 epitelyal dokularda seçici geçirgenlikte rol oynar ve primer görev aldığı yerin kan-beyin bariyeri olduğu bilinmekle beraber özellikle ince bağırsak ve akciğerlerde de yer aldığı bildirilmiştir (14,18,165). Claudin-5 kan-beyin bariyerinde 800 Da'dan küçük moleküllerin geçişini kontrol eder. Claudin-5 geni olmayan mutant farelerin kan-beyin bariyerinde bozulma ve geçirgenlikte artış olduğu saptanmış ve doğumdan sonra saatler içinde öldükleri tespit edilmiştir (15). Yazın incelendiğinde claudin-5 ile ilgili yapılan araştırmalar sınırlı olmakla birlikte çeşitli otoimmün, nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda, epitelyal/endotelyal disfonksiyon ve inflamasyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (16,17,208). Kan beyin bariyerinde bozulma ve endotelyal claudin-5 düzeylerinde azalma amiyotrofik lateral skleroz (ALS), şizofreni, travmatik beyin hasarı, anksiyete davranışı, nöbet geçirme ve öğrenme güçlükleri ile ilişkili bulunmuştur (209,210).

Bizim araştırmamızda claudin-5 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre DEHB grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmiş olup cinsiyet, BMI ve yaş faktörleri kontrol edildiğinde anlamlılığın arttığı tespit edilmiştir. DEHB örnekleminde serum claudin-5 düzeyleri ile T-DSM-IV-Ö ebeveyn formu DE alt ölçeği arasında ve ÇADÖ depresyon alt ölçeği arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızda claudin-5 düzeyleri tüm gruplarda cinsiyet bakımından incelendiğinde, kız örnekleminde DEHB tanılı kız olgular ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı farklılık saptanmazken, erkek örnekleminde ise DEHB tanılı erkek olgularda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek serum claudin-5 düzeyleri

saptanmıştır. DEHB tanılı erkek olgularda serum claudin-5 düzeyleri ile psikiyatrik değişkenler arasındaki korelasyon incelenmiş ve serum claudin-5 düzeyleri ile T-DSM-IV-Ö ebeveyn formu DE alt ölçeği ve ÇADÖ depresyon alt ölçeği arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Literatür incelendiğinde serum claudin-5 düzeylerinin cinsiyet ve dikkat eksikliği ile ilişkisini araştıran çalışmaya rastlanmamıştır. Menard ve ark.'nın yaptıkları araştırmada kronik sosyal stres modeli oluşturdukları farelerin nukleus akkumbenslerinde claudin-5 ekspresyonunda azalma ve damar yapılarında sürekliliği bozulmuş anormal sıkı bağlantı yapısı tespit etmişlerdir. Kan-beyin bariyerinde meydana gelen bu geçirgenlik artışı sonucu farelerde depresyon benzeri davranışların oluştuğunu ve antidepresan kullanımının claudin-5 kaybını önlediğini ve dayanıklılığı arttırdığını bildirmişlerdir. Saptamış oldukları endotelial claudin-5 ekspresyonunda azalma sonucu meydana gelen kan-beyin bariyeri bozukluğunun depresif belirtilere yol açmış olabileceğini önermişlerdir (211). Azis ve ark. ise depresyon modeli oluşturdukları farelerde elektrokonvülsif şok tedavisinin (EKT) prefrontal korteks ve hipokampüste claudin-5 düzeylerini yükselttiğini ve depresif davranışta iyileşme sağladığını saptamışlardır (212). Yukarıda verileri verilen her iki çalışma claudin-5'i doku düzeyinde araştıran hayvan modelleridir. Çalışmamızda tespit edilen serum claudin-5 yüksekliği ve depresif belirtilerle ilişkisi literatürdeki ilk veriler olup altta yatan mekanizmanın aydınlatılabilmesi için bu alanda yapılacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünülmüştür.

Yazın incelendiğinde yapılan çalışmalarda şizofrenide kan beyin bariyerinde anormal ve sürekliliği bozulmuş bir claudin-5 ekspresyonunun mevcut olduğu ve antipsikotik ilaçların doz bağımlı olarak invitro ve invivo claudin-5 ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (213,214). Nishiura ve ark. şizofreni hastalarının prefrontal kortekslerinde sağlıklı kontrollere göre artmış fosfokinaz-A (PKA) aktivitesi, artmış claudin-5 mRNA düzeyi ve azalmış claudin-5 ekspresyonu tespit etmişlerdir. Şizofreni hastalarının prefrontal korteksinde anormal aktive olan cAMP ve PKA sinyal mekanizmasının, claudin-5 mRNA'nın indüklenmiş ekspresyonundan ve claudin-5'in disfonksiyonundan ve sonuç olarak artmış kan-beyin bariyeri geçirgenliğinden sorumlu olabileceğini bildirmişlerdir (215). Maes ve ark.'nın 2019 yılında yayınladıkları çalışmalarında eksiklik sendromlu şizofreni hastalarının serumlarında e-cadherin ve claudin-5'e karşı IgA yanıtında artış saptamışlardır. E-cadherin'in

bağırsak bariyerine ve claudin-5'in kan-beyin bariyerine özgü olduğunu, eksiklik sendromlu şizofreni hastalarının plazmasında, bu paraselüler proteinlere yönelik IgA antikorlarının tespit edilmesinin, bağırsak ve kan-beyin bariyerlerindeki sıkı bağlantılarda bozulmayı gösterdiğini belirtmişlerdir (9). Şizofreni ile ilgili yapılmış olan tüm bu çalışmalarda bağırsak ve kan-beyin bariyerinde geçirgenlik artışının şizofreni gibi ruhsal hastalıkların etiyojisi ile ilişkili olabileceği ve claudin-5'in hastalıkların tanı, tedavi ve takibinde bir biyo-belirteç olarak kullanılabileceği fikri sonuç olarak öne sürülmüştür.

Thuijls ve ark. yaptıkları araştırmada, hemorajik şok modeli oluşturdıkları ratların kolon epitelini 60 dk sonra incelendiğinde claudin-3 kaybı immünohistolojik olarak gösterilirken, 90 dk sonra idrarda bakılan claudin-3 düzeyleri yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada aktif inflamatuvar bağırsak hastalığına sahip hastaların kolon epitelinde claudin-3 kaybı immünohistopatolojik olarak gösterilmiş, aynı hasta grubunun idrar claudin-3 düzeyleri ise remisyondaki hastalara ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Tespit edilen intestinal claudin-3 kaybı ve idrarda saptanan claudin-3 artışının, claudin-3'ün epitelden kan dolaşımına kaybını takiben idrar ile atılmasına bağlı olduğu belirtilmiş ve kan/idrarda saptanan sıkı bağlantı protein yüksekliğinin hastalıkların erken tanı ve takibinde non invaziv bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği önerilmiştir (216,217). Claudin-3 ve claudin-5 benzer sekans homolojisine sahip olduğu bilindiğinden, claudin-5 için de bir biyo-belirteç olarak aynı mekanizmanın rol oynadığı ve kan/idrarda saptanacak claudin-5 yüksekliklerinin ilgili organda olası geçirgenlik artışı bulgusu olabileceği düşüncesi oluşmaktadır (163). Schlingmann ve ark.'nın yaptıkları araştırmada, kronik alkol kullanımı sonucu meydana gelen artmış akciğer geçirgenliğinde, alveol epitel hücrelerinde claudin-4 düzeyinin azaldığını, claudin-1,3 ve 7 düzeylerinin etkilenmediği, claudin-5 düzeyinin ise arttığını tespit etmişlerdir. Artan claudin-5'in claudin-18 ile etkileşerek, claudin-18 ve zonula okludens-1 (ZO-1) ile kompleks oluşturmasını ve TJ yapısını bozduğunu saptamışlardır. Claudin-5'i hedef alacak tedavilerin akut respiratuvar distres sendromunun (ARDS) tedavisinde yer alabileceğini önermişlerdir (18). Claudin-5'in aynı zamanda kan beyin bariyerinde endotelial sıkı bağlantıların yapısında da rol alan primer claudin olduğu bilindiğinden yukarıdaki veriler ışığında kanda, idrarda ve dokularda saptanacak claudin-5 düzeyindeki yüksekliklerin, kan-beyin bariyerinde olası geçirgenlik artışı için bir biyo-belirteç

olabileceğini düşünölmüştür.

Mandel ve ark. Multiple skleroz (MS) hastalarının periferik kan lökositlerinde artmış olan claudin düzeylerinin immün aktivasyon ile ilişkili olduğunu, özellikle artan claudin-5 düzeylerinin MS hastalığının aktivitesi ile ilişkili olduğunu ve claudin-5'in tedavi öncesi seviyeleri ile interferon- β tedavisine klinik yanıt arasında bir korelasyon tespit etmişlerdir. Bu çalışmada periferik kan lökositlerindeki TJ proteinlerinin otoimmünitedeki potansiyel rolü vurgulanmaktadır ve MS gibi otoimmün hastalıklarda tedaviye yanıt ve hastalığın takibi için biyo-belirteç olarak değerlendirilmesi gerektiği önerilmektedir (218). Yücel ve ark. yapmış oldukları çalışmada ise migren hastalarının atak dönemlerindeki serum claudin-5 düzeyleri, atak olmayan dönem ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırılmış; atak döneminde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Claudin-5 yüksekliğinin, kan-beyin bariyerinde endotel disfonksiyonuna bağlı bozulmalar sonucu oluşan ve ağrıyı tetikleyen nöroinflamasyonun bir göstergesi olabileceği bildirilmiştir (17).

Sapone ve ark.'nın yaptıkları araştırmada OSB'li bireyler ve sağlıklı kontrollerin postmortem korteks ve serebellumları incelenmiş, bu dokularda beyin hasarı/nöroinflamasyon belirteçleri olan matrix mettaloproteaz-9 (MMP-9) ve translokator protein-18 (TLOP-18) gen ekspresyonu düzeyi ile birlikte claudin-5 proteini ve claudin-5 gen ekspresyonu düzeyine bakılmış, OSB'li bireylerin beyin parankiminde ve serebellumlarında bu belirteçler sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Claudin-5 düzeyinde saptanan bu yüksekliğin olası kan-beyin bariyerindeki bozulmaları kompanse etmek için ortaya çıkmış bir mekanizma olabileceği önerilmiştir. Claudin-5 artışı ile ilgili olarak claudin-5 geninde olası mutasyonlar nedeniyle üretilen hatalı claudin-5 proteinlerinin TJ'lerin yapısına dahil edilememesi ve işlevini yerine getirememesi sonucu sürekli artarak birikmesi, ikinci bir hipotez olarak önerilmiştir. Aynı çalışmada OSB'li bireylerin bağırsaklarında sıkı bağlantılarda bariyer oluşumunda azalma (claudin-1,okludin ve trisellülin düzeyinde azalma) ve por oluşumunda artma (claudin-2, 10, 15 düzeyinde artma) sonucu bağırsak geçirgenliğinde de artış tespit edilmiştir. Genetik yatkınlığı olan OSB'li bireylerde beyin-bağırsak aksındaki bozulmaların ve artmış bağırsak ve beyin geçirgenliğinin hastalığın etyopatogenezinde rol alabileceği bildirilmiştir (19).

Literatürdeki tüm bu veriler ışığında, OSB gibi nörogelişimsel bir psikiyatrik bozukluk olan DEHB’de sağlıklı kontroller ile karşılaştırdığımızda tespit etmiş olduğumuz serum claudin-5 düzeyindeki anlamlı yüksekliğin, DEHB tanılı olgularda kan-beyin bariyerinde bozulma ve beyin geçirgenliğinde artışa sekonder kompensasyon mekanizması ile ortaya çıkmış olabileceğini ve nöroinflamasyon için bir belirteç olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca bu artış, claudin-5’in yer aldığı bağırsak gibi diğer organlarda da epitelyal bariyerde disfonksiyon ve geçirgenlik artışını gösteriyor olabilir (219). İleride planlanacak olan özellikle immünohistolojik çalışmaların claudin-5’in DEHB’nin etyopatogenezindeki rolünü ve altta yatan mekanizmaları daha net anlaşılır hale getirebileceği ve hastalığın tanı, takip ve tedavisinde yeni ufuklar açabileceği fikri doğmaktadır. Bu bilgiler doğrultusunda kan-beyin bariyerindeki bozulmanın DEHB gelişiminde önemli bir faktör olabileceğini ve doğrudan kan-beyin bariyerini hedef alan tedavilerin bu hastalığın tedavisi için yeni terapötik fırsatlar sunabileceğini düşünmekteyiz.

Yapılan araştırmalarla nörogelişimsel bozukluklarda kabızlık, ishal, karın ağrısı, şişkinlik, bulantı, kusma ve gıda allerjisi gibi gastrointestinal semptomların insidansının arttığı gösterilmiştir (220–223). Horvaht ve ark. yaptığı çalışmada 412 OSB hastası incelenmiş; %84,1’inin en az bir gastrointestinal belirtiye sahip olduğu ve bu belirtileri; %19 kronik ishal, %21 kronik kabızlık ve %7 değişken dışkı kıvamı olarak bildirmişlerdir (224). İbrahim ve ark. 124 OSB’li olguyu, GİS semptomları açısından 2-3 yaşlarından başlayarak 21 yıl takip etmiş, ilk değerlendirmede OSB olgularında kabızlık sıklığı ve beslenme sorunları daha yüksek saptanmasına rağmen, tüm GİS semptomlarının toplam sıklığı kontrol grubundan farklı bulunmamış, 20 yıllık izlem sürecinde ise, kabızlık (%33,9) ve ishal (%50,3) şikâyetlerinin sıklığında artış olsa da, sadece kabızlık ve beslenme sorunlarının kontrol grubuna göre anlamlı oranda artış gösterdiği saptanmıştır (225).

ABD’de Şubat 2001 ile Ocak 2004 arasında 13-18 yaş arası ergenlerde ebeveyn bildirimleri ve yüz yüze görüşmeler ile gerçekleştirilen büyük bir araştırmada (n=6483) demografik özellikler ve diğer tıbbi/zihinsel bozukluklar için düzeltmelerden sonra bile DEHB’nin “ciddi mide veya bağırsak problemi” oranlarını önemli ölçüde arttırdığını bildirmiştir. İlginç bir şekilde DEHB’nin bu büyük kohortunda DEHB’ye komorbid olarak sadece gastrit ve ülser gibi gastrointestinal rahatsızlıklar ve enürezis anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (226). Diğer bir çalışmada DEHB tanılı çocuklarda tekrarlayan karın ağrısı riskinin 2 kat arttığı tespit

bildirilmiştir (223). McKeown ve ark. yaptığı retrospektif kohort araştırmasında 32773'ü DEHB olan 742939 çocuk incelenmiş, DEHB tanılı çocuklarda kabızlık ve fekal inkontinans görülme ve bu şikayetlerle kliniklere başvurma sıklığı, DEHB saptanmayan çocuklara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Tıbbi tedavi alan DEHB tanılı çocuklar ile tıbbi tedavi almayan DEHB tanılı çocuklar ise kabızlık, fekal inkontinans ve hastane başvurusu açısından farklılık göstermemiştir (227). Biz çalışmamızda DEHB ve kontrol grubu arasında infantil kolik, kabızlık, ishal, bulantı, kusma, gaita düzeni, enkoprezis ve gıda allerjisi gibi GIS belirtileri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Yalnızca karın ağrısı görülme sıklığı DEHB grubunda istatistiksel olarak anlamlıya yakın yüksek tespit edilmiştir. DEHB tanılı olgularda GIS semptomlarına yönelik yapılmış olan çalışmalardan değişken sonuçlar elde edilmesi çalışmaların metodolojik yöntemleri ile ilişkili olabilir. Yeterli olmayan hasta-kontrol grubunun ve semptomların değerlendirilmesinde ebeveyn bildirimine güvenilmek zorunda kalınmasının verileri etkilemiş olabileceğini düşünmekteyiz.

DEHB tanılı çocuklarda sık görüldüğü saptanan tüm bu GIS yakınmaları, nörogelişimsel bozuklukların ve DEHB'nin etyopatogenezinde GIS disfonksiyonunun ve bağırsak geçirgenliğinde artışın rol alabileceği fikrini akıllara getirmiştir (220,228). Bağırsak geçirgenliği epiteldeki sıkı bileşkeler aracılığı ile düzenlenir ve sıkı bileşke fonksiyonunun düzenlenmesinde ise zonulin proteini yer aldığından, zonulin bağırsak geçirgenlik artışı ve sızıntılı bağırsak sendromu için bir biyo-belirteç olarak kullanılmaktadır (145,229). Zonulin ile ilgili çalışmalar ilk olarak inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve çölyak hastalığı üzerine yoğunlaşmış ve hastalık şiddeti ile zonulin seviyelerinin korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (143,230–232). Sapone ve ark. 2006 yılında Maryland üniversitesinde yaptıkları çalışmada, tip 1 DM'li hastalar ve 1. derece akrabalarının serum zonulin düzeyleri, sağlıklı kontroller ile karşılaştırılmış ve tip 1 DM'li hastalarının zonulin düzeyleri, akrabaları ve kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulunmuştur. Tüm olgulara laktuloz/mannitol testi uygulanmış, tip1 DM'li hastalar ve 1. derece akrabalarında, kontrol grubuna göre bağırsak geçirgenliğinin anlamlı olarak artmış olduğu ve bu artışın serum zonulin düzeylerindeki artış ile pozitif korele olduğu bildirilmiştir (3).

1960'lı yıllardan itibaren nörogelişimsel bozukluğa ve ruhsal hastalığa sahip olgularda gastrointestinal geçirgenlik artışı olduğu hipotezini kanıtlamaya yönelik çalışmalar yapılmıştır. İlk olarak 1961 ve 1970 yıllarında şizofreni ve çölyak hastalığı

ilişkisi üzerine araştırmalar yayınlanmıştır (233,234). Daha sonra Goodwin ve ark. otizm tanılı olgularda beyin-bağırsak ilişkisinden bahsetmiştir (235). Esnafoğlu ve ark. tarafından yapılan araştırmada 32 OSB’li olgu ve 33 sağlıklı kontrolün serum zonulin düzeyleri karşılaştırılmış; OSB’li grubun zonulin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ayrıca serum zonulin düzeyinin otistik bulgu şiddeti ile pozitif korele olduğu bildirilmiştir (8). 2017 yılında Ankara’da yürütülmüş olan tez araştırmasında ise 56 OSB’li olgu 55 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmış ve serum zonulin düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (236). Özyurt ve ark.’nın 2018 yılında bizim araştırmamızın devam ettiği sırada yayınladıkları çalışmalarında, 40 DEHB tanılı çocuk ve 40 sağlıklı kontrol arasında serum zonulin düzeylerini incelemiş ve DEHB grubunda serum zonulin düzeyini anlamlı olarak yüksek tespit etmişlerdir. DEHB grubu alt gruplara ayrıldığında zonulin düzeyleri HA/D baskın olduğu hastalarda en yüksek düzeyde saptanmış olup ardından sırasıyla bileşik tip ve DE baskın tip gelmiştir (11). Esnafoğlu ve ark. ve Özyurt ve ark.’nın yapmış oldukları araştırmalarda OSB ve DEHB tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere göre yüksek saptamış oldukları zonulin düzeyinin artmış bağırsak geçirgenliği için bir biyo-belirteç olduğunu ve DEHB ve OSB etiyolojisinde geçirgen bağırsak sendromunun yer alabileceğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda DEHB ve kontrol grupları serum zonulin düzeyleri açısından karşılaştırıldı ve anlamlı farklılık tespit edilmedi. Çalışmamızda serum zonulin düzeyleri tüm gruplarda cinsiyet bakımından da incelendi ve anlamlı farklılık saptanmadı. Zonulin düzeyleri ile psikiyatrik değişkenler arasındaki korelasyon incelendi, DEHB tanılı örneklemede serum zonulin düzeyleri ile RPAÖ proaktif agresyon alt ölçeği arasında anlamlı negatif korelasyon saptanırken, DEHB tanılı kız olgularda ise serum ve ÇADÖ sosyal fobi alt ölçeği arasında anlamlı pozitif korelasyon ve T-DSM-IV-Ö öğretmen formu DB alt ölçeği arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı. Literatür incelendiğinde davranım bozukluğu ve agresyon ile zonulin ilişkisini araştıran çalışmaya rastlanmamıştır. Bununla birlikte çalışmamızda saptadığımız veri ile uyumlu olarak anksiyete bozukluğu olan hastalarda sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında plazma zonulin düzeylerinde artış olduğunu bildiren bir çalışma mevcuttur (237). Serum zonulin düzeylerinde ve bağırsak geçirgenliğinde artış anksiyete belirtilerine yol açıyor olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamıza dahil olan tüm olgularda serum zonulin düzeyleri ile cinsiyet ve

yaş arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu veriler yaş arttıkça zonulin düzeylerinde de artma olduğu ve kız olgularda zonulin düzeyinin daha yüksek olma eğiliminde olduğu fikrini oluşturmuştur. Yazın incelendiğinde serum zonulin düzeyi çeşitli hastalıklarda çalışılmış ve bu çalışmalarda, zonulin düzeyi ile cinsiyet ve yaş arasında ilişki olmadığı saptanmıştır (8,238,239). Bununla birlikte Watts ve arkadaşları tarafından fareler üzerinde yapılan bir araştırmada, diyabete yatkınlığı olan ve diyabete dirençli 20 farede serum zonulin düzeyleri değerlendirmiştir. Fareler 20 günlük olduğunda iki grup arasında serum zonulin düzeyleri arasında fark saptanmazken, 50 günlük olduklarında diyabet dirençli grupta serum zonulin düzeyi normal kalmış, diyabet yatkınlığı olan farelerde zonulin düzeyinde yükselme ve laktüloz/mannitol ile bağırsak geçirgenliği testinde bozukluk saptanmıştır. Bu değerlerdeki bozulma 100 günden sonra daha belirgin hale gelmiştir. 100. günde tip 1 DM geliştiren farelerin zonulin düzeyinin, tip 1 DM olmayan farelere göre belirgin yüksek olduğu bulunmuştur. Bu çalışma ile genetik yatkınlığı olan bireylerde yaş ile birlikte zonulin düzeyinin ve bağırsak geçirgenliğinin arttığı ve sonuç olarak da tip 1 DM gibi otoimmün hastalıklara yol açabileceği sonucuna varılmıştır (6). Bu veri bizim bulgularımızla uyumlu olarak yaş arttıkça serum zonulin düzeylerinde artış olduğu hipotezini desteklemektedir.

Stevens ve ark. 2018 yılında yaptığı çalışmada anksiyete /depresyon hastalarında intestinal geçirgenlik biyobelirteçleri olan zonulin ve yağ asidi bağlayıcı protein-2'nin (FABP2) ve gram(-) bakteri ürünü olan lipopolisakkaritin (LPS) plazma düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Anksiyete ve depresyon bozukluklarının ortaya çıkışında bağırsak geçirgenliğinde artışın ve disbiyozisin rol oynayabileceği bildirilmiştir (237). Ohlsson ve ark. yapmış olduğu araştırmada yakın zamanda intihar girişimi olan majör depresif bozukluk (MDB) hastalarında, intihar girişimi öyküsü olmayan MDB hastalarında ve sağlıklı kontrollerde bağırsak geçirgenliği belirteçleri olan zonulin ve FABP2'nin plazma düzeylerini incelemişlerdir. Yakın zamanda intihar girişimi olan MDB'li hastalarda, hem intihar girişimi olmayan MDB'li hastalara hem de sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek FABP2 düzeyi ve anlamlı olarak daha düşük zonulin seviyeleri saptamışlardır. FABP2 düzeyinin IL-6 düzeyi, intihar değerlendirme ölçeği skorları ve depresyon skorları ile pozitif korelasyon gösterdiği zonulin düzeylerinin ise IL-6 düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Hasta grubunda

düşük saptanan zonulin düzeyleri ile ilgili olarak altta yatan mekanizmanın henüz bilinmediğini fakat daha fazla bağırsak epitel hücre ölümünün ya da disfonksiyonunun zonulin ekspresyonunu azaltabileceği ve daha düşük plazma zonulin düzeylerinin daha fazla bağırsak geçirgenliğinin bir göstergesi olabileceği hipotezini önermişlerdir (240).

2019 yılında şizofreni ile ilgili olarak yayınlanan iki çalışmanın ilkinde eksiklik sendromu olan şizofreni hastalarında zonuline karşı IgM cevabı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmasına rağmen diğer çalışmada 98 şizofreni olgusu incelenmiş ve yalnızca %42,9 hastanın serum zonulin değerleri kesme değerinin üzerinde tespit edilmiş ve zonulin düzeyleri ve psikiyatrik semptomlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu veriler doğrultusunda eksiklik sendromu olan şizofreni hastalığının etyopatogenezinde daha çok immün mekanizmaların ve bağırsak geçirgenliğinin rol alabileceği söylenmiştir (10,241).

Obezite ile zonulin ilişkisini araştıran çeşitli çalışmalarda obez olgularda zonulin düzeylerinin kontrol gruplarına göre yüksek olduğu ve BMI ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (152,229,231). Esnafoğlu ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada OSB'li grupta BMI ve zonulin düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (8). Özyurt ve ark. DEHB tanılı olgularda yapmış oldukları çalışmada ise olguların BMI'leri ile ilgili ek bir bilgi verilmemiştir (11). Ohlsson ve ark.'nın 2017 yılında yayınladıkları diğer bir çalışmada ise zonulin düzeyleri ile GİS semptomları ve GİS hastalıkları arasında ilişki bulunamazken, obez, bel çevresi fazla, diastolik kan basıncı ve açlık glikozu yüksek olan olgularda zonulin düzeyleri anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (239). Çalışmamıza obez hasta alınmamıştır fakat literatürle uyumlu bir şekilde serum zonulin düzeylerinin BMI ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bütün bu bilgiler doğrultusunda kan zonulin düzeylerinde saptanan yüksekliğin hastalığın kendisinden çok BMI yüksekliği ile ilişkili olabileceği fikri doğmaktadır (231,239). Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda DEHB tanılı hastalarda serum zonulin düzeyinin sağlıklı kontrollerden farklı saptanmamasının sebebinin zonulin yüksekliğinin hastalıktan çok obezite ile ilişkili olması olabileceğini düşünmekteyiz.

Ajamian ve ark. 'nın 2019 Ocakta yayınlamış oldukları çalışmasında; son zamanlarda zonulinin intestinal geçirgenliğin saptanmasındaki artan popülerliğine rağmen, kullanılmakta olan mevcut ticari zonulin analizlerinin prehaptogloblin-2

olarak gerçek proteini tespit etmediğini ve metodolojik tutarsızlıklar olduğunu bildirmiştir. Tetkik metodolojisi geliştirilinceye kadar, serum zonulin ölçümünün mukozal bariyer bütünlüğünün bir belirteci olarak değerlendirilmesinde dikkatli olunması gerektiğini ve ELISA metodolojisinin geliştirilmesinde, prehaptoglobin-2 proteinine spesifik ve güvenilir monoklonal antikorların geliştirilebileceğini önermişlerdir (242,243). Diğer bir çalışma ise zonulin düzeyinin tespit edilemeyecek seviyelerden dakikalar veya saatler içinde dalgalanma gösterebildiğini, aksine zonulin IgA ve IgG seviyelerinin mükemmel bir stabilite gösterdiğini bu nedenle bağırsak bariyer bütünlüğünün kaybının değerlendirilmesinde zonulin gibi sıkı bağlantı proteinlerine karşı oluşan IgA ve IgG antikorlarının ölçümü ile sağlıklı sonuçlar elde edilebileceğini bildirmiştir (244). Çalışmamızda da serum zonulin değerleri ELISA metodolojisi ile saptanmış olup zonulin seviyelerinin metodolojik tutarsızlıklardan ve kan zonulin düzeyindeki dalgalanmadan etkilenmiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Yazından zonulin ile ilgili elde edilen bu tutarsız sonuçların giderilmesi, bu konuda daha fazla sayıda hasta içeren yeni çalışmaların yapılması ile mümkün olacaktır. İleride planlanacak çalışmaların bağırsak geçirgenliğini gösteren diğer testler ve özellikle monoklonal antikor ölçümü eşliğinde, kontrol grubunun daha iyi seçilmesi ile daha anlamlı ve net sonuçlar elde edilebileceğini düşünmekteyiz (160). Kontrol grubunda sağlıklı kardeşlerin ve birinci derece aile bireylerinin de yer alması, bağırsak geçirgenliği ve zonulin düzeyleri üzerinde çevresel etkilerin yanında genetik etkilerin olup olmadığının anlaşılmasına ışık tutacaktır. Diğer yandan DEHB’de zonulin düzeylerini inceleyen araştırmaların artması ile bu olgularda larazotide asetat gibi zonulin inhibitörlerinin tedavideki yerinin araştırılması da gündeme gelebilecektir (245).

80 DEHB tanılı olgu ve 40 sağlıklı kontrolden oluşan çalışma popülasyonu ile nispeten orta derecede bir örneklem boyutuna sahip bu çalışma zonulin ve claudin-5 düzeylerinin prognostik önemini test etmek için yeterli değildir. Ek olarak DEHB olgularının alt gruplara ayrılmaması, kan parametrelerinin sadece serumda incelenmiş olması, kan parametrelerini etkilemesi olası olan olumsuz erken yaşam olaylarının ve sosyoekonomik düzeyin değerlendirilmemiş olması, kesitsel bir çalışma olması, örneklemin sadece üniversite hastanesine başvuran olgulardan oluşturulmuş olması çalışmanın kısıtlılıkları olarak yer almaktadır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda DEHB tanılı olgular ve sağlıklı kontrollerde kan serum zonulin ve claudin- 5 düzeyleri ölçülerek, karşılaştırılmış ve serum claudin-5 düzeyleri DEHB örnekleminde anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Çalışmamızın kısıtlılıklarının yanında güçlü kılan yönlerine baktığımızda literatürde DEHB tanılı olgularda claudin- 5 düzeylerini inceleyen ve bununla birlikte zonulin ve claudin-5 düzeylerinin beraber araştırıldığı ilk çalışma olması gelmektedir. Ayrıca çalışmamızda serum zonulin ve claudin-5 düzeyleri ile klinik belirtiler, agresyon, anksiyete, depresyon ve otistik belirtiler arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu amaçla klinik değişkenler çocuğun doldurduğu öz bildirim ölçekleri ile değerlendirilmiş, olguların klinik belirti şiddetleri ebeveynlerden ve öğretmenlerden gelen verilerle güçlendirilmiştir. Zonulin ve claudin 5 düzeylerini etkileyebilecek yaş, BMI ve cinsiyet gibi klinik değişkenler istatistiksel analizde kontrol edilerek sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamızda DEHB tanılı grupta serum claudin-5 düzeyleri sağlıklı kontrollere göre, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ayrıca serum claudin-5 düzeyleri ile depresyon ve dikkat eksikliği arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Cinsiyetler ayrı ayrı incelendiğinde, erkek cinsiyet örnekleminde DEHB tanılı olgularda serum claudin-5 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular claudin-5'in DEHB tanılı çocuklarda özellikle de erkek çocuklarda nörobiyolojik bir belirteç olabileceğini ve kan-beyin bariyerinde, bağırsak geçirgenliğinde ve beyin-bağırsak aksında bozulmalara işaret edebileceğini ve hastalığın etyopatogenezinde rol alabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular literatürdeki ilk bulgular olup claudin-5 ve zonulin düzeyleri ile DEHB arasındaki nedensellik ilişkisinin incelendiği daha fazla araştırma gerekmektedir.

7.KAYNAKLAR

1. Polanczyk G, Rohde LA. Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Curr Opin Psychiatry* [Internet]. 2007 Jul [cited 2019 Jun 25];20(4):386–92. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00001504-200707000-00013>
2. Ercan ES, Polanczyk G, Akyol Ardic U, Yuce D, Karacetin G, Tufan AE, et al. The prevalence of childhood psychopathology in Turkey: a cross-sectional multicenter nationwide study (EPICPAT-T). *Nord J Psychiatry* [Internet]. 2019 Feb 17 [cited 2019 Jun 25];73(2):132–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30964388>
3. Sapone A, de Magistris L, Pietzak M, Clemente MG, Tripathi A, Cucca F, et al. Zonulin Upregulation Is Associated With Increased Gut Permeability in Subjects With Type 1 Diabetes and Their Relatives. *Diabetes* [Internet]. 2006 May 1 [cited 2019 Sep 8];55(5):1443–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16644703>
4. Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers* [Internet]. 2016 Oct 21 [cited 2019 Jul 2];4(4):e1251384. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21688370.2016.1251384>
5. Fasano A. Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2012 Jul [cited 2019 Jul 4];1258(1):25–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22731712>
6. Watts T, Berti I, Sapone A, Gerarduzzi T, Not T, Zielke R, et al. Role of the intestinal tight junction modulator zonulin in the pathogenesis of type I diabetes in BB diabetic-prone rats. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2005 Feb 22 [cited 2019 Jul 8];102(8):2916–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15710870>
7. Lammers KM, Lu R, Brownley J, Lu B, Gerard C, Thomas K, et al. Gliadin Induces an Increase in Intestinal Permeability and Zonulin Release by Binding to the Chemokine Receptor CXCR3. *Gastroenterology* [Internet]. 2008 Jul [cited 2019 Jul 8];135(1):194-204.e3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18485912>
8. Esnafoglu E, Cırrık S, Ayyıldız SN, Erdil A, Ertürk EY, Dağılı A, et al. Increased Serum Zonulin Levels as an Intestinal Permeability Marker in Autistic Subjects. *J Pediatr* [Internet]. 2017;188:240–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.04.004>
9. Maes M, Sirivichayakul S, Kanchanatawan B, Vodjani A. Breakdown of the Paracellular Tight and Adherens Junctions in the Gut and Blood Brain Barrier and Damage to the Vascular Barrier in Patients with Deficit Schizophrenia. *Neurotox Res* [Internet]. 2019 Aug 10 [cited 2019 Sep 5];36(2):306–22. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12640-019-00054-6>
10. Barber GS, Sturgeon C, Fasano A, Cascella NG, Eaton WW, McMahon RP, et al. Elevated zonulin, a measure of tight-junction permeability, may be implicated in schizophrenia. *Schizophr Res* [Internet]. 2019 Sep [cited 2019 Sep 8];211:111–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31307857>
11. Özyurt G, Öztürk Y, Appak YÇ, Arslan FD, Baran M, Karakoyun İ, et al. Increased

zonulin is associated with hyperactivity and social dysfunctions in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Compr Psychiatry* [Internet]. 2018 Nov [cited 2019 Jul 20];87:138–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010440X1830169X>

12. Tsukita S, Tanaka H, Tamura A. The Claudins: From Tight Junctions to Biological Systems. *Trends Biochem Sci* [Internet]. 2019 Feb [cited 2019 Jul 9];44(2):141–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30665499>
13. Daneman R, Zhou L, Agalliu D, Cahoy JD, Kaushal A, Barres BA. The Mouse Blood-Brain Barrier Transcriptome: A New Resource for Understanding the Development and Function of Brain Endothelial Cells. Ikezu T, editor. *PLoS One* [Internet]. 2010 Oct 29 [cited 2019 Jul 28];5(10):e13741. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21060791>
14. Rahner C, Mitic LL, Anderson JM. Heterogeneity in expression and subcellular localization of claudins 2, 3, 4, and 5 in the rat liver, pancreas, and gut. *Gastroenterology* [Internet]. 2001 Feb [cited 2019 Sep 9];120(2):411–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11159882>
15. Nitta T, Hata M, Gotoh S, Seo Y, Sasaki H, Hashimoto N, et al. Size-selective loosening of the blood-brain barrier in claudin-5-deficient mice. *J Cell Biol* [Internet]. 2003 May 12 [cited 2019 Sep 10];161(3):653–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12743111>
16. Gurol G, Ciftci IH, Harman H, Karakece E, Kamanli A, Tekeoglu I. Roles of claudin-5 and von Willebrand factor in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2015 [cited 2019 Sep 10];8(2):1979–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25973092>
17. Yücel M, Kotan D, Gurol Çiftçi G, Çiftçi IH, Cikrikler HI. Serum levels of endocan, claudin-5 and cytokines in migraine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2016 Mar [cited 2019 Sep 9];20(5):930–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27010153>
18. Schlingmann B, Overgaard CE, Molina SA, Lynn KS, Mitchell LA, Dorsainvil White S, et al. Regulation of claudin/zonula occludens-1 complexes by hetero-claudin interactions. *Nat Commun* [Internet]. 2016 Nov 25 [cited 2019 Sep 13];7(1):12276. Available from: <http://www.nature.com/articles/ncomms12276>
19. Fiorentino M, Sapone A, Senger S, Camhi SS, Kadzielski SM, Buie TM, et al. Blood-brain barrier and intestinal epithelial barrier alterations in autism spectrum disorders. *Mol Autism* [Internet]. 2016 [cited 2019 Sep 9];7:49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27957319>
20. Eyesenck MW, Keane MT. *Cognitive Psychology. A Student's Handbook*, 4th Ed. London: Psychology Press, 2000. In.
21. Özdemir PG, Selvi Y, Aydın A. Dürtüsellik ve tedavisi. *Psikiyatri Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry* 2012; 4(3):293-314.
22. Association AP. *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM 5*, Washington DC, 2013.
23. Still, G. F. (1902). “The Goulstonian Lectures.” Some abnormal psychical conditions in children: 1008-1012.
24. Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord* [Internet]. 2010 Dec [cited 2019 Jun 24];2(4):241–55. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21258430>

25. Hohman, L. B. 1922. Postencephalitic Behavior Disorders in Children. John Hopkins Hospital Bulletin, 33, 372-375.
26. Strauss AA, Lehtinen LE. Psychopathology and education of the brain-injured child. New York: Grune & Stratton, 1947.
27. Weis M, Weis G. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Lewis M eds. Child and Adolescent Psychiatry. 3th ed., Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2002:645-670. In.
28. Clements SD, Peters J, E. Minimal Brain Dysfunctions in the School-Age Child. Arch Gen Psychiatry [Internet]. 1962 Mar 1 [cited 2019 Jun 24];6(3):185. Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpsyc.1962.01710210010001>
29. APA 1968. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-2). Washington.
30. APA 1980. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-3). Washington.
31. APA 1994. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-4), Washington.
32. APA Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması Ve Sınıflandırılması El Kitabı. Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM-IV-TR) (Çev:Köroğlu E.) Hekimler Yayın Birliği, Ankara 2001.
33. Organization WH. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines, 1992.
34. Amerikan Psikiyatri Birliği. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El kitabı, Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı'ndan, çev.Köroğlu E. Hekimler Yayın Birliği, Ankara. 2013.
35. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al. The Prevalence and Correlates of Adult ADHD in the United States: Results From the National Comorbidity Survey Replication. Am J Psychiatry [Internet]. 2006 Apr [cited 2019 Jun 23];163(4):716–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16585449>
36. Huang CL-C, Chu C-C, Cheng T-J, Weng S-F. Epidemiology of treated attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) across the lifespan in Taiwan: a nationwide population-based longitudinal study. PLoS One [Internet]. 2014 [cited 2019 Jun 25];9(4):e95014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24736469>
37. Polanczyk G, Jensen P. Epidemiologic Considerations in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Review and Update. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am [Internet]. 2008 Apr [cited 2019 Jun 25];17(2):245–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18295145>
38. Willcutt EG. The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. Neurotherapeutics [Internet]. 2012 Jul 15 [cited 2019 Jun 25];9(3):490–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22976615>
39. Erşan EE, Doğan O, Doğan S, Sümer H. The distribution of symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder in school age children

- in Turkey. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2004 Dec [cited 2019 Jun 25];13(6):354–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15619047>
40. Ercan Eyüp Sabri. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Epidemiyolojik Veriler. *Türkiye Klin Pediatr Sci - Spec Top* [Internet]. 2010 [cited 2019 Jun 25];6(2):1–5. Available from: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-dikkat-eksikligi-hiperaktivite-bozuklugunda-epidemiyolojik-veriler-58098.html>
 41. Russell G, Ford T, Rosenberg R, Kelly S. The association of attention deficit hyperactivity disorder with socioeconomic disadvantage: alternative explanations and evidence. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 2014 May [cited 2019 Jun 25];55(5):436–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24274762>
 42. Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K. What have we learnt about the causes of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 2013 Jan [cited 2019 Jun 25];54(1):3–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22963644>
 43. Steinhausen H-C. The heterogeneity of causes and courses of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2009 Nov [cited 2019 Jun 25];120(5):392–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19807721>
 44. Faraone S V., Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular Genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2005 Jun 1 [cited 2019 Jun 25];57(11):1313–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15950004>
 45. Biederman J. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Selective Overview. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2005 Jun 1 [cited 2019 Jun 25];57(11):1215–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15949990>
 46. Hectmann L. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Saddock Bj, Saddock Va (eds). *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Lippincott Williams & Wilkins, USA 2005;2679-2692.
 47. Faraone S V, Biederman J. Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* [Internet]. 1998 Nov 15 [cited 2019 Jun 25];44(10):951–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9821559>
 48. Volkow ND, Swanson JM. Clinical practice: Adult attention deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Nov 14 [cited 2019 Jun 25];369(20):1935–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24224626>
 49. Zuk O, Hechter E, Sunyaev SR, Lander ES. The mystery of missing heritability: Genetic interactions create phantom heritability. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2012 Jan 24 [cited 2019 Jun 25];109(4):1193–8. Available from: <https://www.pnas.org/content/109/4/1193>
 50. Kuntsi J, Neale BM, Chen W, Faraone S V, Asherson P. The IMAGE project: methodological issues for the molecular genetic analysis of ADHD. *Behav Brain Funct* [Internet]. 2006 Aug 3 [cited 2019 Jun 25];2:27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16887023>
 51. Asherson P. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in the post-genomic era. Vol. 13, *European Child and Adolescent Psychiatry, Supplement*. 2004.
 52. Faraone S V., Biederman J. Nature, Nurture, and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Dev Rev* [Internet]. 2000 Dec [cited 2019 Jun 25];20(4):568–81. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S027322970090515X>

53. Sherman DK, Iacono WG MM. Twin concordance for attention deficit hyperactivity disorder: a comparison of teachers' and mothers' reports. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1997 Apr [cited 2019 Jun 25];154(4):532–5. Available from: <http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/ajp.154.4.532>
54. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2002 Aug [cited 2019 Jun 25];3(8):617–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12154363>
55. Faraone S V., Doyle AE, Mick E, Biederman J. Meta-Analysis of the Association Between the 7-Repeat Allele of the Dopamine D₄ Receptor Gene and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2001 Jul [cited 2019 Jun 25];158(7):1052–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11431226>
56. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet* [Internet]. 2009 Jul 9 [cited 2019 Jun 25];126(1):51–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19506906>
57. Landrigan PJ, Lambertini L, Birnbaum LS. A research strategy to discover the environmental causes of autism and neurodevelopmental disabilities. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2012 Jul [cited 2019 Jun 27];120(7):a258-60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22543002>
58. Arroyo HA, Fernández MC. [Environmental toxic and its effect on neurodevelopment]. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2013 [cited 2019 Jun 27];73 Suppl 1:93–102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24072057>
59. Sly JL, Carpenter DO. Special vulnerability of children to environmental exposures. *Rev Environ Health* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2019 Jun 27];27(4):151–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23095179>
60. Rabie NZ, Bird TM, Magann EF, Hall RW, McKelvey SS. ADHD and developmental speech/language disorders in late preterm, early term and term infants. *J Perinatol* [Internet]. 2015 Aug 2 [cited 2019 Jun 27];35(8):660–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25836321>
61. Johnson S, Kochhar P, Hennessy E, Marlow N, Wolke D, Hollis C. Antecedents of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Children Born Extremely Preterm. *J Dev Behav Pediatr* [Internet]. 2016 May [cited 2019 Jun 27];37(4):285–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27096570>
62. Ask H, Gustavson K, Ystrom E, Havdahl KA, Tesli M, Askeland RB, et al. Association of Gestational Age at Birth With Symptoms of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2019 Jun 27];172(8):749. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29946656>
63. Franz AP, Bolat GU, Bolat H, Matijasevich A, Santos IS, Silveira RC, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Very Preterm/Very Low Birth Weight: A Meta-analysis. *Pediatrics* [Internet]. 2018 Jan [cited 2019 Jun 27];141(1):e20171645. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29255083>
64. Liew Z, Ritz B, Virk J, Olsen J. Maternal use of acetaminophen during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in childhood: A Danish national birth cohort study. *Autism Res* [Internet]. 2016 Sep [cited 2019 Jun 27];9(9):951–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26688372>

65. Bauer AZ, Kriebel D, Herbert MR, Bornehag C-G, Swan SH. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: A review. *Horm Behav* [Internet]. 2018 May [cited 2019 Jun 27];101:125–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29341895>
66. Thompson JMD, Waldie KE, Wall CR, Murphy R, Mitchell EA, ABC study group. Associations between Acetaminophen Use during Pregnancy and ADHD Symptoms Measured at Ages 7 and 11 Years. Hashimoto K, editor. *PLoS One* [Internet]. 2014 Sep 24 [cited 2019 Jun 27];9(9):e108210. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25251831>
67. Wei C-C, Chang C-H, Lin C-L, Chang S-N, Li T-C, Kao C-H. Neonatal jaundice and increased risk of attention-deficit hyperactivity disorder: a population-based cohort study. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 2015 Apr [cited 2019 Jun 27];56(4):460–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25056274>
68. Motlagh MG, Sukhodolsky DG, Landeros-Weisenberger A, Katsoyich L, Thompson N, Scatill L, et al. Adverse effects of heavy prenatal maternal smoking on attentional control in children with ADHD. *J Atten Disord* [Internet]. 2011 Oct [cited 2019 Jun 27];15(7):593–603. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20616372>
69. Kovess V, Keyes KM, Hamilton A, Pez O, Bitfoi A, Koç C, et al. Maternal smoking and offspring inattention and hyperactivity: results from a cross-national European survey. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2015 Aug 21 [cited 2019 Jun 27];24(8):919–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25413602>
70. Sabuncuoglu O, Orençul C, Bıkmazer A, Kaynar SY. Breastfeeding and parafunctional oral habits in children with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. *Breastfeed Med* [Internet]. 2014 Jun [cited 2019 Jun 27];9(5):244–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24841034>
71. Kramer MS, Aboud F, Mironova E, Vanilovich I, Platt RW, Matush L, et al. Breastfeeding and Child Cognitive Development. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2008 May 1 [cited 2019 Jun 29];65(5):578. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18458209>
72. Mahmoud MM, El-Mazary A-AM, Maher RM, Saber MM. Zinc, ferritin, magnesium and copper in a group of Egyptian children with attention deficit hyperactivity disorder. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2011 Dec 29 [cited 2019 Jun 29];37:60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22206662>
73. Villagomez A, Ramtekkar U. Iron, Magnesium, Vitamin D, and Zinc Deficiencies in Children Presenting with Symptoms of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Children* [Internet]. 2014 [cited 2019 Jun 29];1(3):261. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4928738/>
74. Grandjean P, Landrigan P. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet* [Internet]. 2006 Dec 16 [cited 2019 Jun 29];368(9553):2167–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17174709>
75. Grandjean P, Landrigan PJ. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *Lancet Neurol* [Internet]. 2014 Mar [cited 2019 Jun 29];13(3):330–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442213702783>
76. Cory-Slechta DA. Relationships Between Lead-Induced Learning Impairments and Changes in Dopaminergic, Cholinergic, and Glutamatergic Neurotransmitter System Functions. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* [Internet]. 1995 Apr [cited 2019 Jun 29];35(1):391–415. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7598500>

77. Hong S-B, Im M-H, Kim J-W, Park E-J, Shin M-S, Kim B-N, et al. Environmental Lead Exposure and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Symptom Domains in a Community Sample of South Korean School-Age Children. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2015 Mar [cited 2019 Jun 29];123(3):271–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25280233>
78. Huang S, Hu H, Sánchez BN, Peterson KE, Ettinger AS, Lamadrid-Figueroa H, et al. Childhood Blood Lead Levels and Symptoms of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): A Cross-Sectional Study of Mexican Children. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2016 Jun [cited 2019 Jun 29];124(6):868–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26645203>
79. Kim S, Arora M, Fernandez C, Landero J, Caruso J, Chen A. Lead, mercury, and cadmium exposure and attention deficit hyperactivity disorder in children. *Environ Res* [Internet]. 2013 Oct [cited 2019 Jun 29];126:105–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24034783>
80. Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Diagnosis, Lifespan, Comorbidities, and Neurobiology. *Ambul Pediatr* [Internet]. 2007 Jan [cited 2019 Jun 29];7(1):73–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17261486>
81. Stahl, S.M. *Essential Psychopharmacology neuroscientific basis and practical applications*. 2th. Edition. Cambridge University Press 2000.
82. Sagvolden T, Johansen EB, Aase H, Russell VA. A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *Behav Brain Sci* [Internet]. 2005 Jun 7 [cited 2019 Jun 29];28(03):397–419; discussion 419-68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16209748>
83. Arnsten A, Castellanos FX. Neurobiology of attention regulation and its disorders In: Martin A, Scahill L, Kratochvil CJ (eds), *Pediatric Psychopharmacology*, The Oxford Press, New York, 2010, pp.95-107.
84. Stahl SM. Neurotransmission of cognition, part 3. Mechanism of action of selective NRIs: both dopamine and norepinephrine increase in prefrontal cortex. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2003 Mar [cited 2019 Jun 29];64(3):230–1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12716261>
85. Pliszka SR. The Neuropsychopharmacology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2005 Jun 1 [cited 2019 Jun 29];57(11):1385–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15950012>
86. Spetie and Arnold (2007). “Spetie L, Arnold EL. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Ed: Lewis M, *Child and Adolescent Psychiatry. A Comprehensive Textbook*. 4 th Edition, pp. 431-454, Lippincott, Williams&Wilkins, Baltimore, 2007.”.
87. Kim BN, Lee JS, Cho SC, Lee DS. Methylphenidate increased regional cerebral blood flow in subjects with attention deficit/hyperactivity disorder. *Yonsei Med J* [Internet]. 2001 [cited 2019 Jul 9];42(1):19. Available from: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3349/ymj.2001.42.1.19>
88. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. Developmental Trajectories of Brain Volume Abnormalities in Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA* [Internet]. 2002 Oct 9 [cited 2019 Jul 9];288(14):1740. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12365958>

89. Castellanos FX, Giedd JN, Berquin PC, Walter JM, Sharp W, Tran T, et al. Quantitative brain magnetic resonance imaging in girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2001 Mar [cited 2019 Jul 9];58(3):289–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11231836>
90. Greven CU, Bralten J, Mennes M, O'Dwyer L, van Hulzen KJE, Rommelse N, et al. Developmentally Stable Whole-Brain Volume Reductions and Developmentally Sensitive Caudate and Putamen Volume Alterations in Those With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Their Unaffected Siblings. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2019 Jul 9];72(5):490. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25785435>
91. Fassbender C, Zhang H, Buzy WM, Cortes CR, Mizuiri D, Beckett L, et al. A lack of default network suppression is linked to increased distractibility in ADHD. *Brain Res* [Internet]. 2009 Jun 1 [cited 2019 Jul 9];1273:114–28. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006899309004612>
92. Russell G, Rodgers LR, Ukoumunne OC, Ford T. Prevalence of Parent-Reported ASD and ADHD in the UK: Findings from the Millennium Cohort Study. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 2014 Jan 30 [cited 2019 Jul 9];44(1):31–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23719853>
93. Russell G, Ford T, Rosenberg R, Kelly S. The association of attention deficit hyperactivity disorder with socioeconomic disadvantage: alternative explanations and evidence. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 2014 May [cited 2019 Jul 9];55(5):436–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24274762>
94. Cheng S, Maeda T, Yoichi S, Yamagata Z, Tomiwa K, Japan Children's Study Group . Early Television Exposure and Children's Behavioral and Social Outcomes at Age 30 Months. *J Epidemiol* [Internet]. 2010 [cited 2019 Jul 9];20(Supplement_II):S482–9. Available from: <http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.JSTAGE/jea/JE20090179?from=CrossRef>
95. Öner Ö AS. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. In: Aysev SA TY, editor. *Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları*. İstanbul: Golden Print; 2007, pp 399-415.
96. Turgay A. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda yaşam boyu değişim. İçinde: Aysev A(eds) *Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve özgül öğrenme güçlüğü kitabı* 2001;111-132.
97. Ercan E. Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Dönence Basım ve Yayın Hizmetleri 2010, pp 7-104.
98. Herguner, S. and A. Herguner (2012). "Psychiatric comorbidity in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder/Dikkat eksikligi hiperaktivite bozuklugu olan 83 cocuk ve ergenlerde eslik eden psikiyatrik bozukluklar." *Archives of N*.
99. Pliszka SR, Carlson CL, Swanson JM. *ADHD with Comorbid Disorders: Clinical Assessment and Management*, 1999.
100. Rommelse NNJ, Altink ME, Fliers EA, Martin NC, Buschgens CJM, Hartman CA, et al. Comorbid Problems in ADHD: Degree of Association, Shared Endophenotypes, and Formation of Distinct Subtypes. Implications for a Future DSM. *J Abnorm Child Psychol* [Internet]. 2009 Aug 24 [cited 2019 Jul 9];37(6):793–804. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19308723>

101. Hechtman L, Etcovitch J, Platt R, Arnold LE, Abikoff HB, Newcorn JH, et al. Does multimodal treatment of ADHD decrease other diagnoses? *Clin Neurosci Res* [Internet]. 2005 Dec [cited 2019 Jul 9];5(5–6):273–82. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1566277205000745>
102. Frazier JA, Biederman J, Bellordre CA, Garfield SB, Geller DA, Coffey BJ, et al. Should the diagnosis of Attention-Deficit/ Hyperactivity disorder be considered in children with Pervasive Developmental Disorder? *J Atten Disord* [Internet]. 2001 Apr 26 [cited 2019 Jul 20];4(4):203–11. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/108705470100400402>
103. Mukaddes NM. Otistik Spektrum Bozukluklarında Psikiyatrik Komorbidite. *Türkiye Klin Pediatr Sci - Spec Top* [Internet]. 2007 [cited 2019 Jul 20];3(3):25–30. Available from: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-otistik-spektrum-bozukluklarinda-psikiyatrik-komorbidite-47954.html>
104. Mukaddes NM, Fateh R. High rates of psychiatric co-morbidity in individuals with Asperger's disorder. *World J Biol Psychiatry* [Internet]. 2010 Mar 10 [cited 2019 Jul 20];11(2–2):486–92. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/15622970902789130>
105. Barkley RA, Brown TE. Unrecognized attention-deficit/hyperactivity disorder in adults presenting with other psychiatric disorders. *CNS Spectr* [Internet]. 2008 Nov [cited 2019 Jul 9];13(11):977–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19037178>
106. Yen J-Y, Ko C-H, Yen C-F, Chen S-H, Chung W-L, Chen C-C. Psychiatric symptoms in adolescents with Internet addiction: Comparison with substance use. *Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2008 Feb [cited 2019 Jul 9];62(1):9–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18289136>
107. Geller B, Zimmerman B, Williams M, DelBello MP, Bolhofner K, Craney JL, et al. DSM-IV Mania Symptoms in a Prepubertal and Early Adolescent Bipolar Disorder Phenotype Compared to Attention-Deficit Hyperactive and Normal Controls. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [Internet]. 2002 Mar [cited 2019 Jul 9];12(1):11–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12014591>
108. Wozniak J, Biederman J, Kiely K, Ablon JS, Faraone S V., Mundy E, et al. Mania-Like Symptoms Suggestive of Childhood-Onset Bipolar Disorder in Clinically Referred Children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 1995 Jul [cited 2019 Jul 9];34(7):867–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7649957>
109. Singh MK, DelBello MP, Kowatch RA, Strakowski SM. Co-occurrence of bipolar and attention-deficit hyperactivity disorders in children. *Bipolar Disord* [Internet]. 2006 Dec [cited 2019 Jul 9];8(6):710–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17156157>
110. Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder. [cited 2019 Jul 20]; Available from: www.aacap.org
111. Taylor E, Döpfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T, Rothenberger A, et al. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder-first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2004 [cited 2019 Jul 20]; Available from: http://dare.ubvu.vu.nl/bitstream/handle/1871/18265/Taylor_European?sequence=2
112. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. *Multimodal Treatment*

- Study of Children with ADHD. Arch Gen Psychiatry [Internet]. 1999 Dec [cited 2019 Jul 10];56(12):1073–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10591283>
113. Gamo NJ, Wang M, Arnsten AFT. Methylphenidate and Atomoxetine Enhance Prefrontal Function Through α 2-Adrenergic and Dopamine D1 Receptors. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry [Internet]. 2010 Oct [cited 2019 Jul 10];49(10):1011–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20855046>
 114. Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. Lancet [Internet]. 2016 Mar 19 [cited 2019 Jul 10];387(10024):1240–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26386541>
 115. Arnold LE, Hodgkins P, Caci H, Kahle J, Young S. Effect of treatment modality on long-term outcomes in attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review. PLoS One [Internet]. 2015 [cited 2019 Jul 10];10(2):e0116407. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25714373>
 116. Pliszka S, AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry [Internet]. 2007 Jul 1 [cited 2019 Jul 10];46(7):894–921. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17581453>
 117. Faraone S V, Biederman J, Spencer TJ, Aleardi M. Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis. MedGenMed [Internet]. 2006 Oct 5 [cited 2019 Jul 10];8(4):4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17415287>
 118. Hazell PL, Stuart JE. A Randomized Controlled Trial of Clonidine Added to Psychostimulant Medication for Hyperactive and Aggressive Children. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry [Internet]. 2003 Aug [cited 2019 Jul 10];42(8):886–94. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0890856709610935>
 119. Sallee FR, Kollins SH, Wigal TL. Efficacy of Guanfacine Extended Release in the Treatment of Combined and Inattentive Only Subtypes of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol [Internet]. 2012 [cited 2019 Jul 10];22(3):206. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3373219/>
 120. Ng QX. A Systematic Review of the Use of Bupropion for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. J Child Adolesc Psychopharmacol [Internet]. 2017 Mar [cited 2019 Jul 10];27(2):112–6. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/cap.2016.0124>
 121. Barkley RA. Psychosocial treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder in children. J Clin Psychiatry [Internet]. 2002 [cited 2019 Jul 10];63 Suppl 12:36–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12562060>
 122. Molina BSG, Hinshaw SP, Swanson JM, Arnold LE, Vitiello B, Jensen PS, et al. The MTA at 8 years: prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry [Internet]. 2009 May [cited 2019 Jul 20];48(5):484–500. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19318991>
 123. Assimakopoulos SF, Triantos C, Maroulis I, Gogos C. The Role of the Gut Barrier Function in Health and Disease. Gastroenterol Res [Internet]. 2018 Aug [cited 2019 Jul 1];11(4):261–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30116424>

124. König J, Wells J, Cani PD, García-Ródenas CL, MacDonald T, Mercenier A, et al. Human Intestinal Barrier Function in Health and Disease. *Clin Transl Gastroenterol* [Internet]. 2016 Oct 20 [cited 2019 Jul 1];7(10):e196. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27763627>
125. Fasano A, Shea-Donohue T. Mechanisms of Disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2005 Sep [cited 2019 Jun 30];2(9):416–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16265432>
126. Ufnal M, Pham K. The gut-blood barrier permeability – A new marker in cardiovascular and metabolic diseases? *Med Hypotheses* [Internet]. 2017 Jan [cited 2019 Jul 1];98:35–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306987716306879>
127. Jaworska K, Huc T, Gawrys M, Onyszkiewicz M, Samborowska E, Ufnal M. An &em>In Vivo&em> Method for Evaluating the Gut-Blood Barrier and Liver Metabolism of Microbiota Products. *J Vis Exp* [Internet]. 2018 Oct 20 [cited 2019 Jul 1];(140). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30394384>
128. Assimakopoulos SF, Scopa CD, Vagianos CE. Pathophysiology of increased intestinal permeability in obstructive jaundice. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2007 Dec 28 [cited 2019 Jul 1];13(48):6458–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18161914>
129. Viggiano D, Ianiro G, Vanella G, Bibbò S, Bruno G, Simeone G, et al. Gut barrier in health and disease: focus on childhood. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2015 [cited 2019 Jul 1];19(6):1077–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25855935>
130. Ianiro G, Bruno G, Lopetuso L, Beghella FB, Laterza L, D’Aversa F, et al. Role of yeasts in healthy and impaired gut microbiota: the gut mycome. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2014 [cited 2019 Jul 1];20(28):4565–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24180411>
131. Owyang C, Wu GD. The gut microbiome in health and disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2014 May 1 [cited 2019 Jul 1];146(6):1433–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24675436>
132. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota — masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2013 Apr 25 [cited 2019 Jul 1];11(4):227–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23435359>
133. Singh B, Qin N, Reid G. Microbiome Regulation of Autoimmune, Gut and Liver Associated Diseases. *Inflamm Allergy Drug Targets* [Internet]. 2015 [cited 2019 Jul 1];14(2):84–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26817477>
134. Moens E, Veldhoen M. Epithelial barrier biology: good fences make good neighbours. *Immunology* [Internet]. 2012 Jan [cited 2019 Jul 2];135(1):1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22044254>
135. de Kort S, Keszthelyi D, Masclee AAM. Leaky gut and diabetes mellitus: what is the link? *Obes Rev* [Internet]. 2011 Jun [cited 2019 Jul 2];12(6):449–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21382153>
136. de Kort S, Keszthelyi D, Masclee AAM. Leaky gut and diabetes mellitus: what is the link? *Obes Rev* [Internet]. 2011 Jun [cited 2019 Jul 2];12(6):449–58. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1467-789X.2010.00845.x>
137. Suzuki T. Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions. *Cell Mol*

- Life Sci [Internet]. 2013 Feb 11 [cited 2019 Jul 2];70(4):631–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22782113>
138. Rios-Arce ND, Collins FL, Schepper JD, Steury MD, Raehtz S, Mallin H, et al. Epithelial Barrier Function in Gut-Bone Signaling. In 2017 [cited 2019 Jul 2]. p. 151–83. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-66653-2_8
 139. Suzuki T. Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions. Cell Mol Life Sci [Internet]. 2013 Feb 11 [cited 2019 Jul 2];70(4):631–59. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00018-012-1070-x>
 140. Fasano A, Baudry B, Pumplun DW, Wasserman SS, Tall BD, Ketley JM, et al. *Vibrio cholerae* produces a second enterotoxin, which affects intestinal tight junctions. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 1991 Jun 15 [cited 2019 Jul 4];88(12):5242–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2052603>
 141. Fasano A, Fiorentini C, Donelli G, Uzzau S, Kaper JB, Margaretten K, et al. Zonula occludens toxin modulates tight junctions through protein kinase C-dependent actin reorganization, in vitro. J Clin Invest [Internet]. 1995 Aug 1 [cited 2019 Jul 4];96(2):710–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7635964>
 142. Fasano A. Regulation of Intercellular Tight Junctions by Zonula Occludens Toxin and Its Eukaryotic Analogue Zonulin. Ann N Y Acad Sci [Internet]. 2006 Jan 25 [cited 2019 Jul 4];915(1):214–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11193578>
 143. Fasano A, Not T, Wang W, Uzzau S, Berti I, Tommasini A, et al. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. Lancet [Internet]. 2000 Apr 29 [cited 2019 Sep 15];355(9214):1518–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10801176>
 144. Wang W, Uzzau S, Goldblum SE, Fasano A. Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. J Cell Sci [Internet]. 2000 Dec [cited 2019 Jul 4];113 Pt 24:4435–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11082037>
 145. Fasano A. Intestinal Permeability and Its Regulation by Zonulin: Diagnostic and Therapeutic Implications. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2012 Oct [cited 2019 Jul 4];10(10):1096–100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22902773>
 146. Fasano A. Intestinal zonulin: open sesame! Gut [Internet]. 2001 Aug [cited 2019 Jul 4];49(2):159–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11454785>
 147. Fasano A, Uzzau S, Fiore C, Margaretten K. The enterotoxic effect of zonula occludens toxin on rabbit small intestine involves the paracellular pathway. Gastroenterology [Internet]. 1997 Mar [cited 2019 Jul 8];112(3):839–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9041245>
 148. Asmar R El, Panigrahi P, Bamford P, Berti I, Not T, Coppa G V., et al. Host-dependent zonulin secretion causes the impairment of the small intestine barrier function after bacterial exposure. Gastroenterology [Internet]. 2002 Nov [cited 2019 Jul 8];123(5):1607–15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508502002949>
 149. S T, B Ö. Gluten ve Çölyak Hastalığı. Türkiye 9 Gıda Kongresi; 24-26 Mayıs 2006, Bolu.
 150. Fasano A. Surprises from Celiac Disease. Sci Am [Internet]. 2009 Aug [cited 2019 Jul 8];301(2):54–61. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/scientificamerican0809-54>

151. Meddings JB, Jarand J, Urbanski SJ, Hardin J, Gall DG. Increased gastrointestinal permeability is an early lesion in the spontaneously diabetic BB rat. *Am J Physiol Liver Physiol* [Internet]. 1999 Apr [cited 2019 Jul 8];276(4):G951–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10198339>
152. Moreno-Navarrete JM, Sabater M, Ortega F, Ricart W, Fernández-Real JM. Circulating Zonulin, a Marker of Intestinal Permeability, Is Increased in Association with Obesity-Associated Insulin Resistance. Federici M, editor. *PLoS One* [Internet]. 2012 May 18 [cited 2019 Jul 8];7(5):e37160. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22629362>
153. Heyman M. Gut barrier dysfunction in food allergy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2005 Dec [cited 2019 Jul 8];17(12):1279–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16292078>
154. Heyman M, Desjeux JF. Cytokine-Induced Alteration of the Epithelial Barrier to Food Antigens in Disease. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2006 Jan 25 [cited 2019 Jul 8];915(1):304–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11193593>
155. Abd EL-Hamid ZB, Refaat MM, EL-Shahawy HH, Eissa AM, EL-Sheikh MM, Abdel-Rehim AS, et al. Impact of allergy on children with attention deficit hyperactivity disorder. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2018 Nov [cited 2019 Jul 20];50(06):262. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30067000>
156. Suwan P, Akaramethathip D, Noipayak P. Association between allergic sensitization and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Asian Pacific J allergy Immunol* [Internet]. 2011 Mar [cited 2019 Jul 20];29(1):57–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21560489>
157. Slykerman RF, Coomarasamy C, Wickens K, Thompson JMD, Stanley T V., Barthow C, et al. Exposure to antibiotics in the first 24 months of life and neurocognitive outcomes at 11 years of age. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2019 May 30 [cited 2019 Jul 20];236(5):1573–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31041458>
158. de Magistris L, Familiari V, Pascotto A, Sapone A, Froli A, Iardino P, et al. Alterations of the Intestinal Barrier in Patients With Autism Spectrum Disorders and in Their First-degree Relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2010 Oct [cited 2019 Jul 8];51(4):418–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20683204>
159. White JF. Intestinal Pathophysiology in Autism. *Exp Biol Med* [Internet]. 2003 Jun 29 [cited 2019 Jul 8];228(6):639–49. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/153537020322800601>
160. Fasano A, Hill I. Serum Zonulin, Gut Permeability, and the Pathogenesis of Autism Spectrum Disorders: Cause, Effect, or an Epiphenomenon? *J Pediatr* [Internet]. 2017;188(September):15–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.05.038>
161. Chen Y-H, Ding L, Lu Z, Lu Q. The claudin family of proteins in human malignancy: a clinical perspective. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2013 Nov 8 [cited 2019 Jul 9];5:367. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24232410>
162. Furuse M, Fujita K, Hiiragi T, Fujimoto K, Tsukita S. Claudin-1 and -2: Novel Integral Membrane Proteins Localizing at Tight Junctions with No Sequence Similarity to Occludin. *J Cell Biol* [Internet]. 1998 Jun 29 [cited 2019 Jul 9];141(7):1539–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9647647>

163. Krause G, Winkler L, Mueller SL, Haseloff RF, Piontek J, Blasig IE. Structure and function of claudins. *Biochim Biophys Acta - Biomembr* [Internet]. 2008 Mar 1 [cited 2019 Sep 14];1778(3):631–45. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0005273607004099>
164. Furuse M, Hata M, Furuse K, Yoshida Y, Haratake A, Sugitani Y, et al. Claudin-based tight junctions are crucial for the mammalian epidermal barrier. *J Cell Biol* [Internet]. 2002 Mar 18 [cited 2019 Jul 27];156(6):1099–111. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11889141>
165. Morita K, Sasaki H, Furuse M, Tsukita S. Endothelial Claudin. *J Cell Biol* [Internet]. 1999 Oct 4 [cited 2019 Jul 27];147(1):185–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10508865>
166. Fritzsche FR, Oelrich B, Johannsen M, Kristiansen I, Moch H, Jung K, et al. Claudin-1 Protein Expression is a Prognostic Marker of Patient Survival in Renal Cell Carcinomas. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2008 Nov 1 [cited 2019 Jul 27];14(21):7035–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18981000>
167. Van Itallie CM, Anderson JM. CLAUDINS AND EPITHELIAL PARACELLULAR TRANSPORT. *Annu Rev Physiol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2019 Jul 27];68(1):403–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16460278>
168. Matter K, Aijaz S, Tsapara A, Balda MS. Mammalian tight junctions in the regulation of epithelial differentiation and proliferation. *Curr Opin Cell Biol* [Internet]. 2005 Oct [cited 2019 Jul 27];17(5):453–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16098725>
169. Murphy KC, Jones LA, Owen MJ. High Rates of Schizophrenia in Adults With Velo-Cardio-Facial Syndrome. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1999 Oct 1 [cited 2019 Sep 18];56(10):940. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10530637>
170. Rahner C, Mitic LL, Anderson JM. Heterogeneity in expression and subcellular localization of claudins 2, 3, 4, and 5 in the rat liver, pancreas, and gut. *Gastroenterology* [Internet]. 2001 Feb [cited 2019 Jul 28];120(2):411–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508501430198>
171. Virgintino D, Errede M, Robertson D, Capobianco C, Girolamo F, Vimercati A, et al. Immunolocalization of tight junction proteins in the adult and developing human brain. *Histochem Cell Biol* [Internet]. 2004 Jul 22 [cited 2019 Jul 28];122(1):51–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15221411>
172. Daneman R, Agalliu D, Zhou L, Kuhnert F, Kuo CJ, Barres BA. Wnt/ -catenin signaling is required for CNS, but not non-CNS, angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2009 Jan 13 [cited 2019 Jul 28];106(2):641–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19129494>
173. Ohtsuki S, Yamaguchi H, Katsukura Y, Asashima T, Terasaki T. mRNA expression levels of tight junction protein genes in mouse brain capillary endothelial cells highly purified by magnetic cell sorting. *J Neurochem* [Internet]. 2007 Oct 30 [cited 2019 Jul 28];0(0):071106220454002-??? Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17971126>
174. Bercik P, Collins SM, Verdu EF. Microbes and the gut-brain axis. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2012 May [cited 2019 Jul 10];24(5):405–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22404222>
175. Dinan TG, Scott L V. Anatomy of melancholia: focus on hypothalamic-pituitary-

- adrenal axis overactivity and the role of vasopressin. *J Anat* [Internet]. 2005 Sep [cited 2019 Jul 10];207(3):259–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16185250>
176. Coelho-Aguiar J de M, Bon-Frauches AC, Gomes ALT, Veríssimo CP, Aguiar DP, Matias D, et al. The Enteric Glia: Identity and Functions. *Glia* [Internet]. 2015 Jun [cited 2019 Jul 10];63(6):921–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25703790>
 177. Charrier B, Pilon N. Toward a better understanding of enteric gliogenesis. *Neurogenesis* [Internet]. 2017 Jan 2 [cited 2019 Jul 10];4(1):e1293958. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28352645>
 178. Zhu X, Han Y, Du J, Liu R, Jin K, Yi W. Microbiota-gut-brain axis and the central nervous system. *Oncotarget* [Internet]. 2017 Aug 8 [cited 2019 Jul 10];8(32):53829–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28881854>
 179. Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain–Gut Microbiome Interactions and Functional Bowel Disorders. *Gastroenterology* [Internet]. 2014 May [cited 2019 Jul 10];146(6):1500–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24583088>
 180. Mulak A, Bonaz B. Irritable bowel syndrome: a model of the brain-gut interactions. *Med Sci Monit* [Internet]. 2004 Apr [cited 2019 Jul 11];10(4):RA55-62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15260348>
 181. Forsythe P, Bienenstock J, Kunze WA. Vagal Pathways for Microbiome-Brain-Gut Axis Communication. In 2014 [cited 2019 Jul 11]. p. 115–33. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-0897-4_5
 182. Yang B, Wei J, Ju P, Chen J. Effects of regulating intestinal microbiota on anxiety symptoms: A systematic review. *Gen Psychiatry* [Internet]. 2019 Apr 17 [cited 2019 Jul 20];32(2):e100056. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31179435>
 183. Guo Y, Xie J-P, Deng K, Li X, Yuan Y, Xuan Q, et al. Prophylactic Effects of *Bifidobacterium adolescentis* on Anxiety and Depression-Like Phenotypes After Chronic Stress: A Role of the Gut Microbiota-Inflammation Axis. *Front Behav Neurosci* [Internet]. 2019 Jun 18 [cited 2019 Jul 20];13:126. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31275120>
 184. Li Q, Han Y, Dy ABC, Hagerman RJ. The Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorders. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2017 Apr 28 [cited 2019 Jul 11];11:120. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fncel.2017.00120/full>
 185. Perez-Burgos A, Wang B, Mao Y-K, Mistry B, Neufeld K-AM, Bienenstock J, et al. Psychoactive bacteria *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) elicits rapid frequency facilitation in vagal afferents. *Am J Physiol Liver Physiol* [Internet]. 2013 Jan 15 [cited 2019 Jul 11];304(2):G211–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23139216>
 186. de Theije CGM, Wu J, Koelink PJ, Korte-Bouws GAH, Borre Y, Kas MJH, et al. Autistic-like behavioural and neurochemical changes in a mouse model of food allergy. *Behav Brain Res* [Internet]. 2014 Mar 15 [cited 2019 Jul 11];261:265–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24333575>
 187. Cascella NG, Kryszak D, Bhatti B, Gregory P, Kelly DL, Mc Evoy JP, et al. Prevalence of Celiac Disease and Gluten Sensitivity in the United States Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness Study Population. *Schizophr Bull*

- [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2019 Jul 11];37(1):94–100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19494248>
188. Catassi C, Bai JC, Bonaz B, Bouma G, Calabrò A, Carroccio A, et al. Non-Celiac Gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients* [Internet]. 2013 Sep 26 [cited 2019 Jul 11];5(10):3839–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24077239>
 189. Lyte M, Varcoe JJ, Bailey MT. Anxiogenic effect of subclinical bacterial infection in mice in the absence of overt immune activation. *Physiol Behav* [Internet]. 1998 Aug [cited 2019 Jul 11];65(1):63–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9811366>
 190. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan TG. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience* [Internet]. 2010 Nov 10 [cited 2019 Jul 11];170(4):1179–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20696216>
 191. Berk M, Williams LJ, Jacka FN, O’Neil A, Pasco JA, Moylan S, et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med* [Internet]. 2013 Dec 12 [cited 2019 Jul 11];11(1):200. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24228900>
 192. de Theije CGM, Wopereis H, Ramadan M, van Eijndthoven T, Lambert J, Knol J, et al. Altered gut microbiota and activity in a murine model of autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2014 Mar 1 [cited 2019 Jul 11];37:197–206. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159113005904?via%3Dihub>
 193. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, et al. Microbiota Modulate Behavioral and Physiological Abnormalities Associated with Neurodevelopmental Disorders. *Cell* [Internet]. 2013 Dec 19 [cited 2019 Jul 11];155(7):1451–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24315484>
 194. Reardon S. Gut–brain link grabs neuroscientists. *Nature* [Internet]. 2014 Nov 12 [cited 2019 Jul 11];515(7526):175–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25391939>
 195. Macfabe DF. Short-chain fatty acid fermentation products of the gut microbiome: implications in autism spectrum disorders. *Microb Ecol Health Dis* [Internet]. 2012 [cited 2019 Jul 11];23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23990817>
 196. Coury DL, Ashwood P, Fasano A, Fuchs G, Geraghty M, Kaul A, et al. Gastrointestinal Conditions in Children With Autism Spectrum Disorder: Developing a Research Agenda. *Pediatrics* [Internet]. 2012 Nov 1 [cited 2019 Jul 11];130(Supplement 2):S160–8. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/lookup/doi/10.1542/peds.2012-0900N>
 197. KAUFMAN J, BIRMAHER B, BRENT D, RAO U, FLYNN C, MORECI P, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): Initial Reliability and Validity Data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 1997 Jul [cited 2019 Jul 22];36(7):980–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9204677>
 198. Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, Kültür EC, Akdemir D, Taner Y. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli - Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenilirliği. *Çocuk ve Gençlik*

199. Ebesutani C, Reise SP, Chorpita BF, Ale C, Regan J, Young J, et al. The Revised Child Anxiety and Depression Scale-Short Version: Scale reduction via exploratory bifactor modeling of the broad anxiety factor. *Psychol Assess* [Internet]. 2012 Dec [cited 2019 Jul 22];24(4):833–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22329531>
200. Gormez V, Kilincaslan A, Ebesutani C, Orenkul AC, Kaya I, Ceri V, et al. 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* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2019 Jul 22];48(6):922–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28251450>
201. Fulya C-O, Rasit A, Oguzhan C. Validity and Reliability of the Reactive-Proactive Aggression Questionnaire in Turkish Adolescents. *Educ Res Rev* [Internet]. 2016 Oct 23 [cited 2019 Jul 22];11(20):1931–43. Available from: <http://academicjournals.org/journal/ERR/article-abstract/4008F2761194>
202. Güvenir T, Özbek A, Baykara B, Arkar H, Şentürk B, İncekaş S. Güçler ve güçlükler anketi'nin (gga) Türkçe uyarlamasının psikometrik özellikleri. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 2008; 15(2): 65-74. 12;13(7):e0200728. doi: 10.1371/journal.pone.0200728.
203. Constantino JN, Davis SA, Todd RD, Schindler MK, Gross MM, Brophy SL, et al. Validation of a brief quantitative measure of autistic traits: comparison of the social responsiveness scale with the autism diagnostic interview-revised. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 2003 Aug [cited 2019 Jul 22];33(4):427–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12959421>
204. Ayaz, Ayşe Burcu; Ayaz, Muhammed; Yazgan, Yankı. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Sosyal Cevaplılıkta Görülen Değişiklikler. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2013, 24(2):101-10.
205. Ünal S, Güler AS, Dedeoğlu C ve ark. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tanısı olan klinik örneklemde sosyal karşılıklılık: Okul örnekleminden elde edilen kontrol grubu ile karşılaştırma. Poster bildirisi. 19. Ulusal Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Ha.
206. Turgay A. The DSM-IV Based child and adolescent behavior rating scale. Ontario, Integrative Therapy Institute, Canada, 1995 (Unpublished form).
207. Ercan ES, Amado S, Somer O ve ark. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve yıkıcı davranım bozuklukları için bir test bataryası geliştirme çabası. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 2001; 8:132-144.
208. Tamer SA, Gürol G, Tekeoğlu İ, Harman H, Çiftçi İH. A New Explanation of Inflammation in Rheumatoid Arthritis Patients With Respect to Claudin-5, Matrix Metalloproteinase-9, and Neuroserpin. *Arch Rheumatol* [Internet]. 2016 Dec [cited 2019 Sep 10];31(4):299–305. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30375560>
209. Zhong Z, Deane R, Ali Z, Parisi M, Shapovalov Y, O'Banion MK, et al. ALS-causing SOD1 mutants generate vascular changes prior to motor neuron degeneration. *Nat Neurosci* [Internet]. 2008 Apr 16 [cited 2019 Sep 14];11(4):420–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18344992>
210. Doherty CP, O'Keefe E, Wallace E, Loftus T, Keaney J, Kealy J, et al. Blood-Brain Barrier Dysfunction as a Hallmark Pathology in Chronic Traumatic Encephalopathy.

- J Neuropathol Exp Neurol [Internet]. 2016 [cited 2019 Sep 14];75(7):656–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27245243>
211. Menard C, Pfau ML, Hodes GE, Kana V, Wang VX, Bouchard S, et al. Social stress induces neurovascular pathology promoting depression. *Nat Neurosci* [Internet]. 2017 Dec [cited 2019 Sep 18];20(12):1752–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29184215>
 212. Azis IA, Hashioka S, Tsuchie K, Miyaoka T, Abdullah RA, Limoa E, et al. Electroconvulsive shock restores the decreased coverage of brain blood vessels by astrocytic endfeet and ameliorates depressive-like behavior. *J Affect Disord* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2019 Sep 18];257:331–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31302522>
 213. Campbell M. 8.3 CLAUDIN-5 AS A THERAPEUTIC TARGET IN SCHIZOPHRENIA. *Schizophr Bull* [Internet]. 2019 Apr 9 [cited 2019 Sep 14];45(Supplement_2):S100–1. Available from: https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/45/Supplement_2/S100/5434788
 214. Greene C, Kealy J, Humphries MM, Gong Y, Hou J, Hudson N, et al. Dose-dependent expression of claudin-5 is a modifying factor in schizophrenia. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2018 [cited 2019 Sep 14];23(11):2156–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28993710>
 215. Nishiura K, Ichikawa-Tomikawa N, Sugimoto K, Kunii Y, Kashiwagi K, Tanaka M, et al. PKA activation and endothelial claudin-5 breakdown in the schizophrenic prefrontal cortex. *Oncotarget* [Internet]. 2017 Nov 7 [cited 2019 Sep 19];8(55):93382–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29212157>
 216. Thuijls G, Derikx JPM, Haan J-J de, Grootjans J, Bruïne A de, Masclee AAM, et al. Urine-based Detection of Intestinal Tight Junction Loss. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2010 Jan [cited 2019 Sep 9];44(1):e14–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19525861>
 217. Thuijls G, de Haan J-J, Derikx JPM, Daissormont I, Hadfoune M, Heineman E, et al. INTESTINAL CYTOSKELETON DEGRADATION PRECEDES TIGHT JUNCTION LOSS FOLLOWING HEMORRHAGIC SHOCK. *Shock* [Internet]. 2009 Feb [cited 2019 Sep 13];31(2):164–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18650780>
 218. Mandel I, Paperna T, Glass-Marmor L, Volkowich A, Badarny S, Schwartz I, et al. Tight junction proteins expression and modulation in immune cells and multiple sclerosis. *J Cell Mol Med* [Internet]. 2012 Apr 1 [cited 2019 Sep 14];16(4):765–75. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1582-4934.2011.01380.x>
 219. Dunn GA, Nigg JT, Sullivan EL. Neuroinflammation as a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder. Vol. 182, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2019.
 220. Ming X, Chen N, Ray C, Brewer G, Kornitzer J, Steer RA. A Gut Feeling: A Hypothesis of the Role of the Microbiome in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorders. *Child Neurol open* [Internet]. 2018 [cited 2019 Sep 7];5:2329048X18786799. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30023407>
 221. Thulasi V, Steer RA, Monteiro IM, Ming X. Overall severities of gastrointestinal symptoms in pediatric outpatients with and without autism spectrum disorder. *Autism*

- [Internet]. 2019 Feb [cited 2019 Sep 7];23(2):524–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29499612>
222. Almog M, Gabis L V, Shefer S, Bujanover Y. [Gastrointestinal symptoms in pediatric patients with attention deficit and hyperactivity disorders]. Harefuah [Internet]. 2010 Jan [cited 2019 Sep 7];149(1):33–6, 62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20422838>
 223. Holmberg K, Hjern A. Health complaints in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Acta Paediatr [Internet]. 2007 Jan 2 [cited 2019 Sep 7];95(6):664–70. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1651-2227.2006.tb02313.x>
 224. Horvath K, Perman JA. Autism and gastrointestinal symptoms. Curr Gastroenterol Rep [Internet]. 2002 Jun [cited 2019 Sep 7];4(3):251–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12010627>
 225. Ibrahim SH, Voigt RG, Katusic SK, Weaver AL, Barbaresi WJ. Incidence of Gastrointestinal Symptoms in Children With Autism: A Population-Based Study. Pediatrics [Internet]. 2009 Aug 1 [cited 2019 Sep 24];124(2):680–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19651585>
 226. Jameson ND, Sheppard BK, Lateef TM, Vande Voort JL, He J-P, Merikangas KR. Medical Comorbidity of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in US Adolescents. J Child Neurol [Internet]. 2016 Oct 11 [cited 2019 Sep 7];31(11):1282–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27334310>
 227. McKeown C, Hisle-Gorman E, Eide M, Gorman GH, Nylund CM. Association of constipation and fecal incontinence with attention-deficit/hyperactivity disorder. Pediatrics [Internet]. 2013 Nov [cited 2019 Sep 7];132(5):e1210-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24144702>
 228. Rudzki L, Szulc A. “Immune Gate” of psychopathology-The role of gut derived immune activation in major psychiatric disorders. Vol. 9, Frontiers in Psychiatry. 2018.
 229. Kim JH, Heo JS, Baek KS, Kim SY, Kim JH, Baek KH, et al. Zonulin level, a marker of intestinal permeability, is increased in association with liver enzymes in young adolescents. Clin Chim Acta. 2018;481.
 230. Singh P, Silvester J, Chen X, Xu H, Sawhney V, Rangan V, et al. Serum zonulin is elevated in IBS and correlates with stool frequency in IBS-D. United Eur Gastroenterol J [Internet]. 2019 Jun 19 [cited 2019 Sep 15];7(5):709–15. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2050640619826419>
 231. Küme T, Acar S, Tuhan H, Çatlı G, Anık A, Gürsoy Çalan Ö, et al. The Relationship between Serum Zonulin Level and Clinical and Laboratory Parameters of Childhood Obesity. J Clin Res Pediatr Endocrinol [Internet]. 2017 Mar 7 [cited 2019 Sep 15];9(1):31–8. Available from: http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_15632/31-38.pdf
 232. Drago S, El Asmar R, Di Pierro M, Grazia Clemente M, Sapone ATA, Thakar M, et al. Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. Scand J Gastroenterol [Internet]. 2006 Jan 26 [cited 2019 Sep 15];41(4):408–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16635908>
 233. Graff H, Handford A. Celiac syndrome in the case histories of five schizophrenics. Psychiatr Q [Internet]. 1961 Apr [cited 2019 Sep 7];35:306–13. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13707687>

234. Dohan F. CÆLIAC DISEASE AND SCHIZOPHRENIA. *Lancet* [Internet]. 1970 Apr 25 [cited 2019 Sep 7];295(7652):897–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673670917290>
235. Goodwin MS, Cowen MA, Goodwin TC. Malabsorption and cerebral dysfunction: a multivariate and comparative study of autistic children. *J Autism Child Schizophr* [Internet]. [cited 2019 Sep 7];1(1):48–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5172439>
236. Otizm Spektrum Bozukluğu olan çocuklarda serum zonulin düzeyinin değerlendirilmesi. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, ANKARA, 2017.
237. Stevens BR, Goel R, Seungbum K, Richards EM, Holbert RC, Pepine CJ, et al. Increased human intestinal barrier permeability plasma biomarkers zonulin and FABP2 correlated with plasma LPS and altered gut microbiome in anxiety or depression. *Gut* [Internet]. 2018 [cited 2019 Sep 8];67(8):1555–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28814485>
238. Zhang D, Zhang L, Zheng Y, Yue F, Russell RD, Zeng Y. Circulating zonulin levels in newly diagnosed Chinese type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2014 Nov [cited 2019 Sep 18];106(2):312–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25238913>
239. Ohlsson B, Orho-Melander M, Nilsson PM. Higher Levels of Serum Zonulin May Rather Be Associated with Increased Risk of Obesity and Hyperlipidemia, Than with Gastrointestinal Symptoms or Disease Manifestations. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017 Mar 8 [cited 2019 Sep 8];18(3). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28282855>
240. Ohlsson L, Gustafsson A, Lavant E, Suneson K, Brundin L, Westrin Å, et al. Leaky gut biomarkers in depression and suicidal behavior. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2019 Feb [cited 2019 Sep 19];139(2):185–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30347427>
241. Maes M, Sirivichayakul S, Kanchanatawan B, Vodjani A. Upregulation of the Intestinal Paracellular Pathway with Breakdown of Tight and Adherens Junctions in Deficit Schizophrenia. *Mol Neurobiol* [Internet]. 2019 Oct 10 [cited 2019 Sep 8];56(10):7056–73. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12035-019-1578-2>
242. Scheffler L, Crane A, Heyne H, Tönjes A, Schleinitz D, Ihling CH, et al. Widely Used Commercial ELISA Does Not Detect Precursor of Haptoglobin2, but Recognizes Properdin as a Potential Second Member of the Zonulin Family. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2018 Feb 5 [cited 2019 Sep 17];9:22. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2018.00022/full>
243. Ajamian M, Steer D, Rosella G, Gibson PR. Serum zonulin as a marker of intestinal mucosal barrier function: May not be what it seems. *PLoS One*. 2019;14(1).
244. Vojdani A, Vojdani E, Kharrazian D. Fluctuation of zonulin levels in blood vs stability of antibodies. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2017 Aug 21 [cited 2019 Sep 8];23(31):5669–79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28883692>
245. Kelly CP, Green PHR, Murray JA, DiMarino A, Colatrella A, Leffler DA, et al. Larazotide acetate in patients with coeliac disease undergoing a gluten challenge: a randomised placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2013 Jan

[cited 2019 Sep 10];37(2):252–62. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23163616>

