



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI



**DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞUNUN PATOGENEZİNDE  
NÖROİNFLAMASYONUN ROLÜ VE EEG'DEKİ  
EPİLEPTİK AKTİVİTE İLE İLİŞKİSİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**DR. GÜLBERK TAHAOĞLU BARIN**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF.DR. SEMA SALTİK**

**İSTANBUL-2020**



**T.C.**  
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA**  
**CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞUNUN PATOGENEZİNDE**  
**NÖROİNFLAMASYONUN ROLÜ VE EEG'DEKİ**  
**EPİLEPTİK AKTİVİTE İLE İLİŞKİSİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**DR. GÜLBERK TAHAOĞLU BARIN**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF.DR. SEMA SALTİK**

**İSTANBUL-2020**

## ÖNSÖZ

Tez çalışmamın yürütülmesinde yol gösterici olan bana değerli vaktini ayıran, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tez danışmanım Sn. Prof. Dr. Sema Saltık'a,

Kliniğimizin biz uzmanlık öğrencileri için huzurlu ve verimli bir çalışma ortamı olması hususunda emek gösteren Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Haluk Cezmi Çokuğraş'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgisi, deneyimi ve azmiyle mesleğimi sevmemde büyük katkısı olan Sn. Prof. Dr. Ahmet Arvas'a,

Her daim bilimin ışığında yürümemiz için bizleri teşvik eden ve yolumuzu aydınlatan ve tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma,

Tez çalışmamı yaparken dikkatli ve özverili çalışmasıyla tezimde yoluma ışık tutan Sn. Prof. Dr. Burak Doğangün'e ve Sn. Doç. Dr. Serhat Güler'e,

Süreçte her zaman yardımlarını esirgemeyen sevgili asistan arkadaşım Dr. Hazal Akman'a,

Tüm çalışmam boyunca bana destek veren tüm Çocuk Nöroloji Bilim Dalı çalışanlarına ve EEG teknisyenlerimize,

İhtiyaç duyduğum her konuda bana destek olan ve güler yüzleri ile her zorluğu aşmamı sağlayan kürsü sekreter ve personellerine,

Branş rotasyon eğitimleri sırasında bizimle mesleki bilgi ve becerilerini paylaşarak yol gösteren tüm uzmanlara,

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık sürecinde her zaman yanımda olan arkadaşlarım Kübra, Özge ve Merve'ye,

Attığım her adımda desteğini hissettiğim, her an yanımda olan, sahip olduğum tüm birikimleri ve kazanımları borçlu olduğum canım aileme sonsuz teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Gülberk Tahaoğlu Barın

İstanbul, 2020

# İÇİNDEKİLER

<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>i</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b> .....	<b>ii</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b> .....	<b>iii</b>
<b>ETİK KURUL ONAYI</b> .....	<b>iv</b>
<b>DESTEK BİLDİRİMİ</b> .....	<b>v</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>vi</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>viii</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU .....	3
2.1.1. DEHB Tanımı ve Tanı Kriterleri .....	3
2.1.2. DEHB Epidemiyolojisi .....	5
2.1.3. DEHB Etiyolojisi .....	5
2.2. DEHB VE ELEKTROENSEFALOGRAFİ .....	7
2.3. DEHB VE NÖROİNFLAMASYON .....	9
2.3.1. DEHB gelişimi ve Proinflamatuvar Sitokinlerin Artışı .....	9
2.3.2. Nöroinflamasyon, Epilepsi ve DEHB Benzeri Nörogelişimsel Bozukluklar Açısından Potansiyel İnflamatuvar Belirteçler .....	11
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>13</b>
3.1. HASTA SEÇİMİ .....	13
3.1.1. Hastaların tanılarına göre gruplandırılması .....	14
3.1.2. Epilepsi tanılı çalışma grubunun semiyolojiye göre nöbet tiplerinin gruplandırılması .....	16
3.1.3. Epilepsi tanılı çalışma grubunun EEG bulgularına göre gruplandırılması .....	16
3.1.4. Epilepsi tanılı çalışma grubunun tedaviye göre gruplandırılması .....	16
3.2. LABORATUVAR İNCELEMELERİ .....	17
3.4. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER .....	17

<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>19</b>
4.1. SERUM İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	21
4.2. EPİLEPSİNİN EŞLİK ETTİĞİ DEHB OLGULARINDA EPİLEPSİ ÖZELLİKLERİ VE SERUM İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERLE İLİŞKİSİ	25
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>35</b>
<b>6. SONUÇ</b> .....	<b>41</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b> .....	<b>42</b>
<b>8. ÖZGEÇMİŞ</b> .....	<b>47</b>
<b>9. İNTİHAL TARAMA RAPORU</b> .....	<b>49</b>



## KISALTMALAR

**BOS:** Beyin omurilik sıvısı

**ÇAE:** Çocukluk Absans Epilepsi

**DEHB:** Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

**DSM-5:** Amerikan Psikiyatri Birliği Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'nın beşinci baskısı

**EEG:** Elektroensefalografi

**ESES:** Yavaş Uykuda Biyoelektrik Status

**JAE:** Jüvenil Absans Epilepsi

**MRG:** Manyetik rezonans görüntüleme

**MSS:** Merkezi sinir sistemi

**NK:** Natural killer

**OKB:** Obsesif-kompulsif bozukluk

**SRAGE:** İleri glikasyon son ürünleri reseptörü (Receptor for advanced glycation end products)

**ILAE:** Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy)

**IL:** İnterlökin

**KBB:** Kan beyin bariyeri

**TBH:** Travmatik beyin hasarı

**sTGF-β1:** Serbest aktif TGF-β1 (free active transforming growth factor beta 1)

**TLR:** Toll like receptor (Toll benzeri reseptör)

**TNF:** Tümör nekroz faktör

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1: DSM-5' e göre DEHB Tanı Ölçütleri.....	4
Tablo 2: DSM-5'e göre DEHB Tiplendirmesi.....	4
Tablo 3: Çalışma ve Kontrol Grubuna Ait Demografik Bulgular.....	19
Tablo 4: DEHB Olgularının Şikayet Başlama ve Tanı Yaşları .....	20
Tablo 5: Çalışma ve Kontrol Grubunda Serum İnflamatuar Belirteçlerin Değerlendirilmesi.....	22
Tablo 6: Nöbet Başlama Yaşı ve Nöbet Süresi ile Serum İnflamatuvar Belirteçlerinin Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi .....	26
Tablo 7: DEHB+Epilepsi Olgularında Epilepsi Tipine Göre Serum İnflamatuar Belirteç Seviyelerinin Değerlendirilmesi .....	28
Tablo 8: DEHB+Epilepsi Olgularında Nöbet Remisyonuna Göre Serum İnflamatuar Belirteç Seviyelerinin Değerlendirilmesi .....	29
Tablo 9: DEHB+Epilepsi Olgularında AEİ Sayısına Göre Serum İnflamatuar Belirteç Seviyelerinin Değerlendirilmesi .....	30
Tablo 10: Son Tedavi Şekline Göre Serum İnflamatuar Belirteç Seviyelerinin Değerlendirilmesi.....	31
Tablo 11: EEG Sonuçlarına Göre Serum İnflamatuar Belirteç Seviyelerinin Değerlendirilmesi .....	32
Tablo 12: Epilepsi Ciddiyetine Göre Serum İnflamatuar Belirteç Seviyelerinin Değerlendirilmesi.....	34

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: HMGB1'in TBH, Nöroinflamasyon, Epilepsi ve Bilişsel Disfonksiyon ile İlişkisi.....	11
Şekil 2: Çalışma Grubunun Oluşturulması .....	15
Şekil 3: Gruplara göre şikayet başlama yaşı dağılımı.....	20
Şekil 4: Gruplara Göre Tanı Yaşlarının Dağılımı .....	21
Şekil 5: Gruplara Göre IL-2 Dağılımı.....	23
Şekil 6: Gruplara Göre IL-1 beta Dağılımı .....	23
Şekil 7: Gruplara Göre IL-10 Dağılımı.....	24
Şekil 8: Gruplara Göre TLR4 Dağılımı .....	25
Şekil 9: Nöbet Süresi ile TLR4 İlişkisi .....	27

## **ETİK KURUL ONAYI**



**Bu tez çalışması için Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlığı, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (18.12.2019 tarihli,193222 sayılı belge) onay alınmıştır.**

## **DESTEK BİLDİRİMİ**



**Bu tez, TTU-2020-35125 kodlu proje olarak İstanbul Üniversitesi Bilimsel  
Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.**

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) etiyojisi ve patofizyolojisi hala tam olarak anlaşılammıştır. İmmün sistem ve DEHB arasında bir ilişki olduğu bilinmekle birlikte bu ilişkinin özellikleri konusunda net bilgi bulunmamaktadır. Bu çalışma, inflamasyonun hem DEHB patogeneğinde ki hem de DEHB ve epilepsi birlikteliğindeki rolünü araştırmak amacı ile planlanmıştır. Çalışmamızda DEHB tanısı ile izlenen hastalarda etiyojiiye yönelik nöroinflamasyonun rolünün araştırılması, epilepsi ile birlikteliğinin incelenmesi ve böylece tedavi konusunda yeni bir bakış açısı oluşturulması amaçlandı.

**Gereç ve yöntem:** DEHB tanısı almış, ilaç tedavisi başlanmamış ya da daha önce tanı almış olmasına rağmen son 6 aydır DEHB tanısına yönelik tıbbi tedavi almamış ilave bir nörogelişimsel bozukluk ya da psikiyatrik rahatsızlığı olmayan 6-18 yaş arasında 69 çocuktan alınan serum örnekleri eşlik eden epilepsi tanısı varlığına göre gruplandırılarak birbirleriyle ve 26 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Nöroinflamasyonu göstermek amacıyla çalışılacak serum inflamatuvar belirteçler; IL-2, IL-10, IL-1beta, IL-6, TGF-beta, TNF-alfa, HMGB1, TLR4, ve SRAGE olarak belirlenmiştir. Ayrıca tüm katılımcılara uyku ve uyanıklık EEG çekimi yapılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmamızda, DEHB tanılı çocuklarda ölçülen sitokinlerden, serum IL-2, IL-1 beta, ve IL-10 düzeyleri sağlıklı çocuklara göre daha yüksek oranda saptanmıştır ( $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ). Öte yandan, TNF-alfa ve IL-6 ile ilişkisi tespit edilmemiştir. Ayrıca DEHB tanılı çocuk hastalarda ölçülen HMG1, TLR4, SRAGE serum seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna göre farklılık göstermemiştir. Epilepsi tanısı eşlik eden hasta grubunun serum sitokin seviyeleri sadece DEHB olan hasta grubu ile kıyaslandığında ise TLR4 düzeyleri dışında farklılık görülmemiştir. Epilepsi özellikleri incelendiğinde; jeneralize epilepsisi olan hastalar, EEG'de ağır derecede epileptik aktivite gösteren hastalar ve ciddi epilepsisi olan hastalar ile diğer alt gruplar arasında IL-2, IL-1 ve IL-10, SRAGE düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmıştır. Nöbet remiyon durumu ve

tedavi şekli ise sonuçlarda farklılık yaratmamıştır. Epilepsi ve DEHB tanılı hastaların DEHB ile ilgili şikayetlerinin başlama ve tanı yaşları, sadece DEHB tanılı hastalara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır.

**Sonuç:** Bilgilerimize göre tıbbi yazındaki DEHB tanılı çocuk hasta grubunda serum inflamatuvar belirteçlerin ve eşlik eden epilepsinin tüm özelliklerinin incelendiği ilk çalışma olan bu çalışmamızın sonuçları; DEHB patogenezinde nöroinflamatuvar bir sürecin varlığını ve IL-2, IL-1 beta, ve IL-10 sitokinlerinin rolü olabileceğini göstermektedir. Ayrıca eşlik eden epilepsi varlığında TLR4'ün etkin rolü olabileceğine ait bulgular elde ettik. Gelecekte hastalığın bu nöroinflamatuvar mekanizma ile ilişkisinin aydınlatılması ve bu mekanizmanın tedaviye yansıtılabilmesi için patogeneze yönelik daha ayrıntılı ve daha geniş hasta gruplarını içeren çalışmalara gereksinim vardır.

**Anahtar kelimeler:**

DEHB, nöroinflamasyon, epilepsi

## ABSTRACT

**Introduction and Aim:** The etiology and pathophysiology of Attention Deficity/Hyperactivity Disorder (ADHD) is still not fully understood. Although it is known that there is a relationship between the immune system and ADHD, there is no clear information about the characteristics of this relationship. The aim of this study is to investigate the role of inflammation in the pathogenesis of ADHD and in the co-occurrence of ADHD and epilepsy. In our study, we investigated the role of neuroinflammation in the etiology of ADHD and also we examined the association of ADHD with epilepsy.

**Material and Method:** 69 ADHD patients (6-18 years) and 26 healthy age- and sex-matched children were included. Patients with ADHD who are drug-naive or who had not received medical treatment in the last 6 months were selected. Furthermore, patients with concomitant neuro-developmental disorders or psychiatric disorders were excluded. We compared the levels of serum inflammatory markers of selected patients and grouped them according to the presence of concomitant epilepsy then compared with the control group. IL-2, IL-10, IL-1beta, IL-6, TGF-beta, TNF-alpha, HMGB1, TLR4 and SRAGE were the serum inflammatory markers studied to show the neuroinflammation. In addition, EEG was recorded for all participants.

**Results:** In our study, serum IL-2, IL-1 beta, and IL-10 levels of children with ADHD were higher than those measured in the healthy control group ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ). However, the relationship with TNF-alpha and IL-6 was not been observed. In addition, HMG1, TLR4, and SRAGE serum levels measured in children with ADHD didn't differ from the healthy control group. Except for TLR4, there was no significant difference in the serum cytokine levels between the concomitant group of patients diagnosed with epilepsy and the group of patients with ADHD. When patients are grouped according to the characteristics of epilepsy; IL-2, IL-1, IL-10, and SRAGE levels were significantly higher in patients with generalized epilepsy group, severe epilepsy group and group of patients with severe epileptic activity in EEG compared

to other subgroups. Seizure remission and number of antiepileptic drugs did not make any difference in results. The age of symptom onset and diagnostic age of ADHD in patients with epilepsy and ADHD were significantly lower than patients diagnosed with only ADHD.

**Conclusion:** According to our knowledge, this is the first study which investigates the serum inflammatory markers and all the features of concomitant epilepsy in the group of children with ADHD. Our study showed the presence of a neuroinflammatory process in the pathogenesis of ADHD and the cytokines IL-2, IL-1 beta, and IL-10 may have a role in disease development. We also found that TLR4 may have an active role in the presence of concomitant epilepsy. In order to clarify the relationship with this neuroinflammatory mechanism and to reflect a new treatment option, further studies are required involving wider groups of patients.

**Keywords**

ADHD, neuroinflammation, epilepsy

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) dikkatsizlik ve /veya hiperaktivite /dürtüsellik gibi semptomlar ile karakterize nöro-gelişimsel bir bozukluktur [1]. DEHB, DSM-5'de (Amerikan Psikiyatri Birliği Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'nın beşinci baskısı'nda) kayda değer revizyonlar geçirerek nöro-gelişimsel bozukluklar kategorisine dahil olmuştur. Bu durum hastalığın oluşumuna yaklaşım açısından önemli bir değişikliktir [2].

Güncel bilgilerimizle, DEHB tanısını doğrulayacak herhangi bir fizik muayene bulgusu ya da laboratuvar testi bulunmamaktadır. DEHB tanısında en önemli rolü üstlenen klinik bulgular oldukça çeşitlilik göstermektedir. Bu durum etiyolojik ve patofizyolojik düzeylerdeki çeşitlilik ile açıklanmaktadır[3]. Nitekim son yıllarda DEHB gelişim mekanizmalarına artan bir ilgi mevcuttur [4].

Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu sıklığı genel popülasyonda % 6.7 - 7.8 arasında değişmektedir[5]. Ülkemizde yapılmış 4 yıllık izlem çalışmasında ise DEHB prevalansı %12-% 13 arasında saptanmıştır[6].

Öte yandan genel popülasyonda epilepsi prevalansı %0,4 ile %1 arasındadır[7]. Her iki durum da çocukluk çağında sık görülen nörolojik tablolar olduğundan birlikteliği de söz konusu olabilmektedir. Nitekim farklı çalışmalarda epilepsi ve DEHB semptomları arasında her iki yönlü ve karşılıklı bir ilişki olduğu gösterilmiştir[8], [9]. Bu birlikteliğin nedenleri günümüzde halen tartışılmakta olup, antiepileptik ilaçlar, ortak genetik yatkınlık, biyokimyasal faktörler ve subklinik epileptik deşarjlar suçlanmaktadır[10]–[12]. DEHB ve epilepsi ilişkisi nedensel veya ortak patogenezin sonucu olarak görülmektedir. Ayrıca yakın tarihli bir çalışmada DEHB hastalarında epilepsi birlikteliği olması durumunda kliniğin daha şiddetli seyrettiği bildirilmektedir[13].

Pro-inflamatuvar sitokinler sinaptik plastisite, nörogenez ve nöromodülasyonu etkiler [14]. Bununla birlikte inflamasyon ve oksidatif stresin epileptik aktiviteyi tetiklediğini ve benzeri nöro-gelişimsel hastalıkların oluşumunda rol oynadığını gösteren çok sayıda deneysel ve klinik çalışma mevcuttur[15]. Merkezi sinir

sistemindeki iltihabın sadece epileptogenezin ilerlemesine değil, aynı zamanda nöbetlerin indüksiyonuna da katıldığı gösterilmiştir[16]–[18].

Aynı zamanda, DEHB gelişim mekanizmasını da bu yönden ele alan ve inflamasyonun rolünü araştıran çalışmalar hız kazanmıştır[4]. Yakın tarihte yapılan bu çalışmalar nöroinflamasyonda mikroglia ve astroglia rolüne değinmekte ve periferik bağışıklık sistemi ile etkileşimlerini tartışmaktadır. DEHB ve benzeri nörogelişimsel bozukluklarda nöroinflamasyonun rolünü destekleyen klinik kanıtlar sunmaktadır[19]–[21].

Nöroinflamasyonun gerek DEHB gerekse epilepsinin patogenezinde rol oynadığına dair çeşitli çalışmalar yapılmakla birlikte net bir bilgi ve fikir birliği bulunmamaktadır. Patogenezin netleşmesi tedavi konusunda yeni bir bakış açısı oluşturacağından yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışma nöroinflamasyonun hem DEHB patogenezindeki hem de DEHB ve epilepsi birlikteliğinde ki rolünü araştırmak amacı ile planlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU

#### 2.1.1.DEHB Tanımı ve Tanı Kriterleri

Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB), sürekli bir dikkatsizlik ve/veya hiperaktivite ve dürtüsellik ile karakterize zihinsel bir durumdur. DEHB semptomları 12 yaşından önce başlamalı, birden fazla ortamda gözlenmeli ve benzer yaş ve nörolojik gelişim basamağındaki bireylere kıyasla daha ağır, sürekli, şiddetli ya da sık yaşanmalıdır (Tablo 1)[22].

Yaygın bir varsayım DEHB'nin modern çağa ait bir bozukluk olduğudur ancak 1902 yılında İngiliz çocuk doktoru Sir George Still tarafından The Lancet'te hastalığın karakteristik klinik özellikleri ile başvuran çocuklardan oluşan bir vaka serisi yayınlamıştır[3].

DEHB terimi ilk olarak DSM- III- R'da yer almıştır.[23] DSM-IV'in yayınlanmasıyla DEHB terimi, aşırı dikkatsizlik ve/veya hiperaktivite/dürtüsellik semptomlarının varlığı ile tanımlanan üç spesifik alt tipe (ağırlıklı olarak dikkatsizlik baskın olan tip, hiperaktivite/dürtüsel baskın olan tip ve kombine tip) ayrılmaya başlanmıştır(Tablo2)[1]. 2013 yılında DSM-V'te yapılan önemli değişiklik ise DEHB tanısının DSM-IV 'de "Genellikle İlk Kez Bebeklikte, Çocuklukta ve Ergenlikte Tanısı Konan Bozukluklar" alt başlığında iken "Nörogelişimsel Bozukluklar" başlığı altında yer almaya başlamasıdır[24].

DEHB klinik bulgular ile tanısı konan bir bozukluktur. Güncel bilgilerimizle, tanıyı doğrulayacak herhangi bir fizik muayene bulgusu ya da laboratuvar testi bulunmamaktadır. Bu sebeple DEHB'yi değerlendirirken aile ve çocuk ile yapılan görüşmelerden, klinik gözlemlerden, psikiyatrik ve nörolojik muayenelerden, davranış değerlendirme ölçeklerinden ve bilişsel testlerden faydalanılmaktadır[4] . Son dönemde hastalığın etiyojisi ve oluşum mekanizması ilgi çeken bir araştırma alanı haline gelmiştir ve farklı şekilde kurgulanmış pek çok klinik araştırma yayımlanmıştır[25].

**Tablo 1:** DSM-5' e göre DEHB Tanı Ölçütleri

<p>1.Mevcut olan bir dikkatsizlik ve /ya da aşırı hareketlilik–dürtüsellik bulguları olmalıdır.</p> <p>2.On iki yaşından önce başlayan dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik- dürtüsellik belirtisi olmalıdır.</p> <p>3.Dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik–dürtüsellik belirtileri iki ya da daha çok ortamda görülmelidir.</p> <p>4.Bu belirtilerin, sosyal ilişki kurmayı, okulla ya da işle ilgili işlevselliği bozduğuna ya da işlevselliğin başarısını düşürdüğüne ilişkin kesin bulgular olmalıdır.</p> <p>5.Bu belirtiler, çocuğun gelişim düzeyi ile uyumsuzluk göstermelidir.</p>	
<p><b>Dikkatsizlik:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Çoğu kez, ayrıntılara özen özen göstermez ya da okul çalışmalarında, işte ya da etkinlikler sırasında yanlışlar yapar.</li><li>• Çoğu kez, iş yaparken ya da oyun oynarken dikkatini sürdürmekte güçlük çeker.</li><li>• Çoğu kez, doğrudan kendisine doğru konuşulurken, dinlemiyor gibi görünür.</li><li>• Çoğu kez, verilen yönergeleri izlemez ve okluda verilen görevleri, sıradan günlük işleri ya da sorumlulukları tamamlayamaz.</li><li>• Çoğu kez, işleri ve etkinlikleri düzenlemekte güçlük çeker.</li><li>• Çoğu kez, sürekli zihinsel çaba gerektiren işlerden kaçınır, bu tür işleri sevmez ya da bu tür işlere girmek istemez.</li><li>• Çoğu kez, işi ya da etkinlikleri için gerekli nesnelere kaybeder.</li><li>• Çoğu kez, dış uyaranlarla dikkati kolaylıkla dağılır.</li><li>• Çoğu kez, günlük etkinliklerde unutkanlıktır.</li></ul>	<p><b>Aşırı hareketlilik ve dürtüsellik:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Çoğu kez, kıpırdanır ya da ayaklarını vurur ya da oturduğu yerde kıvrınır.</li><li>• Çoğu kez, oturması beklendiği durumlarda oturduğu yerden kalkar.</li><li>• Çoğu kez, uygunsuz ortamlarda, ortalıkta koşuturur durur ya da bir yerlere tırmanır. (Not: Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, kendini huzursuz hissetmekle sınırlı olabilir.)</li><li>• Çoğu kez, boş zaman etkinliklerine sessiz bir biçimde katılamaz ya da sessiz bir biçimde oynayamaz.</li><li>• Çoğu kez, “her an hareket halinde”dir, “motor takılmış” gibi davranır.</li><li>• Çoğu kez aşırı konuşur.</li><li>• Çoğu kez, sorulan soru tamamlanmadan yanıtını yapıştırır.</li><li>• Çoğu kez sırasını bekleyemez.</li><li>• Çoğu kez, başkalarının sözünü keser ya da araya girer.</li></ul>

**Tablo 2:** DSM-5'e göre DEHB Tiplendirmesi

Dikkat eksikliği baskın tip	Tablo 1 de dikkatsizlik başlığı altında sıralanan semptomlardan en az altı tanesini gösterir
Hiperaktivite/dürtüsellik baskın tip	Tablo 1 de aşırı hareketlilik ve dürtüsellik başlığı altında sıralanan semptomlardan en az altı tanesini gösterir
Kombine tip	En sık görülen alt tip olup her iki başlıktan da tanıyı karşılayacak sayıda semptom gösterir

### 2.1.2. DEHB Epidemiyolojisi

DEHB'nin toplumda görülme sıklığına dair pek çok çalışma yapılmış olmasına karşın görüş birliğine tam olarak varılamamıştır ve çalışmalarda bildirilen veriler çok çeşitlilik göstermektedir[26].

Bu konuda 2007 yılında Polanczyk ve ark. tarafından yapılan ilk kapsamlı meta-analizde, çocuklarda ve ergenlerde DEHB'nun sıklığının %5,29 olduğu tahmin edilmiş, ancak analizde yer alan 103 çalışmada veriler arasında belirgin farklılıklar olduğu vurgulanmıştır[27]. 2012 yılında Willcutt ve ark. tarafından DEHB görülme sıklığına yönelik yapılan ve daha güncel olan meta-analizde ise çocuk ve ergenlerle yapılan 86 çalışma derlenmiştir. Aynı zamanda DSM-IV'deki DEHB görülme sıklığı ve yetişkinlerle yapılan 11 çalışma da incelenmiştir. Bireysel çalışmalar tarafından bildirilen yaygınlık tahminleri çok çeşitlilik gösterse de bu meta-analiz sonucunda DEHB genel yaygınlığının %5,9 - 7,1 arasında değiştiği görülmüştür.[26]

Sonuç olarak güncel bilgilerle, DEHB, çocukların yaklaşık %5'inde ve yetişkinlerin ise %2,5'inde ortaya çıkabilmekte ve yaşam süresi boyunca sosyal, akademik ve mesleki işleyişlerde önemli bozulma ile ilişkilendirilmektedir[22].

### 2.1.3. DEHB Etiyolojisi

DEHB etiyojisine yönelik yapılan çalışmalarda farklı etkenler üzerinde durulmaktadır ve olası nedenleri hala tartışmalara yol açmaktadır. Diğer tüm karmaşık nöro-gelişimsel bozukluklarda olduğu gibi, DEHB'nin etiyojisini açıklamak için de

tek bir risk faktörü gerekli ya da yeterli değildir. Birçok genetik, çevresel faktör ve nöro-inflamatuvar mekanizma hastalığın ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır ve kalıtım ilişkisi kesin bir sonuca bağlanmamıştır[3].

### **2.1.3.1.Genetik Etkenler**

DEHB ailevi bir hastalık olduğunu destekleyen çok sayıda çalışma mevcuttur. DEHB tanısı olanların birinci derece yakınlarında da DEHB görülme riski toplumdaki diğer bireylere kıyasla iki ila sekiz kat daha fazladır.[28] Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları, genlerin DEHB ortaya çıkmasında güçlü bir rol oynadığına dair ikna edici kanıtlar sunar. Bu konuya yönelik farklı ülkelerden DEHB ile ilgili birçok ikiz çalışması yapılmıştır ve bu çalışmalar yaklaşık %76 gibi çok yüksek bir kalıtım tahmini vermiştir. Elde edilen sonuçlar şizofreni ve otizm için bildirilen ikiz çalışmalarına benzer bir büyüklüktedir[3, 17]. Yapılan genetik çalışmaların önemli bir kısmı sitokin salınımını artıran ve dolayısıyla inflamatuvar süreçleri şiddetlendiren genetik polimorfizmlere odaklanmıştır[30]–[32]. Bu konuda, 2010 yılında Mittleman ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 153 sağlıklı kontrol ve 119 DEHB tanılı çocukta IL-6 ve Tümör Nekroz Faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) salınımını düzenleyen genlerdeki farklılıklar incelenmiş, hastalık oluşumu ve şiddeti ile bağlantısı gösterilmiştir[31].

### **2.1.3.2. İnflamasyon ve immünolojik etkenler**

Beyin klasik olarak “immün ayrıcalıklı” olarak kabul edilmesine rağmen, güncel araştırmalar hem sağlık hem de hastalıkta bağışıklık ve sinir sistemleri arasında kapsamlı bir iletişim olduğunu göstermektedir. Son çalışmalar, bağışıklık moleküllerinin sağlık ve hastalık dönemlerinde merkezi sinir sisteminin (MSS) gelişimini ve işlevini modüle etmek için doğru yerde ve zamanda bulunduğunu göstermektedir. Gerçekten de, bağışıklık molekülleri sinir sisteminin gelişimi boyunca nöronal göç, aksonların gelişimi, sinaps oluşumu ve sinaptik plastisite dahil olmak üzere birçok aşamada önemli roller oynar[33].

Bağışıklık sistemi, normal dokuların yeniden modellenmesindeki fonksiyonlarına benzer şekilde, beynin şekillendirilmesine katılır.

Bağışıklık mekanizmaları, çevresel ve psikolojik uyanlarla aktive olur böylece sinir hücrelerinin yapılanmasını düzenler. Bağışıklık sisteminin bu etkileri, immün fonksiyonlara da sahip olan özellikle mikroglialar ve astrositler gibi beyin

hücreleri, periferik dolaşımdaki hücreler ve nöronlar arasındaki karmaşık ilişkiye aracılık etmektedir[34].

İmmün işlev bozukluğunun davranış değişikliklerine ve DEHB gibi nörogelişimsel bozukluklara nasıl yol açabileceğini anlamak, bağışıklık sisteminin hem doğuştan hem de adaptif kolları arasındaki karmaşık ağı anlamayı gerektirmektedir. T hücresi ve NK (naturel killer) hücreleri gibi bağışıklık hücrelerinin alt gruplarının aktivitesi değiştiğinde, uyarılmaya karşı bozulmuş bir reaksiyon oluşturabilirler. Ayrıca interlökin (IL) -1, IL-6 gibi bazı pro-inflamatuar sitokinler nörogenezi inhibe ederek nöron ölümüne yol açarken, diğerleri nöronların ve oligodendrositlerin büyümesini ve çoğalmasını teşvik edebilir. Bağışıklık sisteminin birçok bileşeni düzensizleştirdiğinde, bu ağlar nörogelişimde ve davranışta değişikliklere neden olabilir[35].

### **2.1.3.3. Çevresel Etkenler**

Çocukluk çağında bağışıklık sisteminin gelişimini ve aktivasyonunu etkileyen pek çok çevresel faktör vardır. Bu faktörler santral sinir sisteminin gelişimini de etkileyerek DEHB gibi çocukluk dönemi nörogelişimsel bozuklukların oluşumunda önemli rol oynarlar. Yapılan çalışmalarda prenatal dönemde annenin gebelikteki tıbbi durumu, annenin nörotoksinlere maruziyeti, annenin beslenme alışkanlıkları, doğum öyküsü, postnatal dönemde anne sütü alımı, erken çocukluk dönemindeki enfeksiyon sıklığı gibi pek çok etmen incelenmiş ve DEHB gelişimi ile bağlantısı araştırılmıştır[36].

Sosyal etkileşimleri inceleme amacıyla 2013 yılında Haydicky ve ark. tarafından yapılan çalışmada katılımcılar; ergen DEHB semptomları, içselleştirme ve dışsallaştırma sorunları, fonksiyonel bozukluk, aile işleyişi, ebeveynlik stresi ve farkındalık açısından incelenmiş. Çalışma süresince yapılan aile eğitimleri ve farkındalık temelli bilişsel terapi sonrası ergenlerin dikkatsizliği, davranış sorunları ve akran ilişkileri sorunlarında azalma ortaya koyulmuştur[37].

## **2.2. DEHB VE ELEKTROENSEFALOGRAFİ**

Elektroensefalografi (EEG), insan beyninin kortikal aktivitesinin sistematik olarak incelenmesinde kullanılan en eski ölçümdür. Manyetik rezonans kullanarak beyin görüntülemesinin gelişmesiyle ortaya çıkan klinik ilgi alanında uzun bir süre

geri planda kalmasının ardından yakın dönemde EEG tabanlı araştırmalara artan bir bilimsel ve klinik ilgi mevcuttur. Bu canlanmanın temel sebepleri arasında EEG'nin hızlı geçici kortikal olayları ve beyin korteksindeki hassas bölgesel değişiklikleri görüntüleyebilme yeteneğine sahip olması gösterilebilir[38].

Sağlıklı ocuklarda elektroensefalografide anormallik görölme oranı %3.5 civarında iken DEHB tanılı çocuklarda elektroensefalografide anormallik görölme oranı %5,6 -30.1 arasında değişmektedir[11].

DSM-V, DEHB kriterlerini etiyolojiye göre değil, hekimin klinik gözlemine ve çocuğun yakın çevresi tarafından tariflenen davranışlara dayalı olarak listeler[22]. Bu durum, farklı EEG profillerine yansıtılabilecek bir takım farklı nedenlerin benzer davranışlara neden olabileceği anlamına gelir. Yakın zamanda bu konuda yapılan Clarke ve ark. alışmasında EEG'nin tanı ve tedavide kullanımının klinik uygulamada geçerli ve güvenilir olabilmesi için DEHB hasta popölasyonu içindeki değişkenliğin iyi tanınması gerektiği vurgulanmıştır[39].

DEHB tanılı çocuklarda yapılan EEG çalışmalarında bireyin aktif düşünceinin olmadığı dinlenme anında beta aktivitesinde artış ve zihinsel aktivite sırasında sağlıklı çocukta artması beklenen alfa aktivitesinde ise azalma olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarda, DEHB hasta gruplarında uyku ve hayal kurma durumunda frontosentral bölgede teta aktivitesinin ve teta/beta güç oranının sağlıklı kontrol grubuna göre artmış olduğu belirtilmiştir[40].

Benzer şekilde kurgulanmış çalışmaların biri DEHB gelişim mekanizmasını merkezi sinir sisteminin olgunlaşma sürecindeki gecikme olarak nitelendirmiştir[41]. Aynı yazarın üç yıl sonra başka bir çalışmasında ise DEHB'nin nöro-gelişimsel sapmanın bir sonucu olduğunu bildirilmiştir[39].

DEHB ile ilişkili EEG özellikleri yorumlanırken hastalığın çok değişkenli, çok boyutlu klinik özellikleri göz önünde bulundurulmalı ve EEG özelliklerinin analizleri dikkatle yapılmalıdır[42].

Öte yandan dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve epilepsi çocukların pediatrik nöroloğlara sevk edilmesinin en sık nedenleri arasındadır. Her ikisinin tek bir hastada beraber bulunması tedavi ve klinik izlemde zorluk oluşturmaktadır. Anti-epileptik ilaçların zaten sorunlu olan sosyal ve akademik davranışları daha da kötüleştirebileceği ve benzer şekilde DEHB tedavisi için kullanılan ilaçların ise

EEG’de mevcut olan epileptik aktiviteyi ağırlaştırabileceği konusunda endişeler mevcuttur. Bu nedenle araştırmacılar DEHB olduğundan şüphelenilen tüm çocukların epileptik nöbet varlığına bakılmaksızın ensefalografik incelemeden geçirilmesini önermektedir[11].

EEG'nin DEHB tanı ve tedavisindeki şimdiye kadar gösterdiği sınırlı başarı, bozukluğun etiyolojisindeki değişkenlik ile açıklanmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarında DEHB’de yeni tedavi arayışlarında EEG’deki özellikleri incelenmesi, epileptik aktivite varlığını araştırılması ve bu özelliklerden yola çıkarak tedavi modelinin şekillendirilmesi önem kazanmaktadır.

### **2.3. DEHB VE NÖROİNFLAMASYON**

DEHB patofizyolojisinde nöroinflamasyonun rolü için son dönemde ortaya çıkan kanıtlar oldukça ilgi çekicidir. Bu kanıtlar;

- 1) Hasta gruplarında DEHB’nin inflamatuvar ve otoimmün bozukluklar ile sıkça birliktelik göstermesi,
- 2) DEHB ve artmış serum sitokinleri arasında pozitif bir ilişki gösteren pilot çalışmalar bulunması,
- 3) DEHB tanılı ailelerle yapılan genetik çalışmaların inflamatuvar yollarla ilgili polimorfizmler üzerinde yoğunlaşması,
- 4) Enflamatuvar mekanizmayı tetikleyen çevresel faktörlere erken yaşta maruz kalmanın DEHB riskini artırdığını savunan çalışmalar yapılması,
- 5) Maternal bağışıklık sisteminin aktivasyonunun etkilerini araştıran hayvan deneyleri yapılması olarak sıralanmaktadır[43].

Özetle, insan çalışmalarından ve hayvan modellerinden güçlü kanıtlar elde edilmiştir ve bu durum DEHB patofizyolojisinde nöroinflamasyonun potansiyel rolünü desteklemektedir. Dolayısıyla altta yatan mekanizmaların doğrulanması araştırma için değerli bir hedef haline gelmiştir.

#### **2.3.1. DEHB gelişimi ve Proinflamatuvar Sitokinlerin Artışı**

Sitokinler, hücre sinyalinde önemli olan küçük proteinlerin geniş bir kategorisidir. Sitokinlerin immünomodülatör ajanlar olarak otokrin, parakrin ve endokrin sinyallerine dahil olduğu gösterilmiştir. Sitokinler kemokinler, interferonlar,

interlökinler, lenfokinler ve tümör nekrozu faktörlerini içerir. Tüm bunlar makrofajlar, B lenfositleri, T lenfositleri ve mast hücreleri gibi bağışıklık hücrelerinin yanı sıra endotel hücreleri, fibroblastlar ve çeşitli stromal hücreler de dahil olmak üzere geniş bir hücre yelpazesi tarafından üretilir; belirli bir sitokin birden fazla hücre türü tarafından üretilebilir[33].

Sitokinler bağışıklık sisteminde özellikle önemlidir; humoral ve hücre bazlı immün yanıtlar arasındaki dengeyi modüle ederler ve belirli hücre popülasyonlarının olgunlaşmasını, büyümesini ve yanıt vermesini düzenlerler[44].

İnsanlarda nörogelişim ve bilişsel işleyişinde bağışıklık mekanizmalarının ve özellikle sitokinlerin katılımı için büyük miktarda kanıt vardır. Deneysel çalışmalar, bilişsel gelişimin hücresel mekanizmaları olan nörogenez ve sinaptik plastisitenin çeşitli sitokinlerden güçlü bir şekilde etkilendiğini göstermektedir[14].

Sitokinlerin aynı zamanda DEHB'nin oluşum mekanizmasının da dahil olduğu beyindeki triptofan metabolizmasında ve dopaminerjik yollarda önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir[32].

Yakın zamanda bu konuda yapılan bir çalışmada, DEHB gelişimi ve bağışıklık sistemi arasındaki ilişkileri tanımlamak için kullanılacak ek kanıtlar sunmuştur.

Çalışmaya alınan hastaların serum sitokin düzeyleri ölçülmüş ve tümör nekroz faktörü (TNF) - $\beta$  konsantrasyonunun yüksek, anti-inflamatuvar sitokinler arasında yer alan interlökin (IL) - 4, IL- 2 ve interferon  $\gamma$  (IFN-  $\gamma$ ) düzeylerinin ise düşük olduğunu bildirmiştir[45].

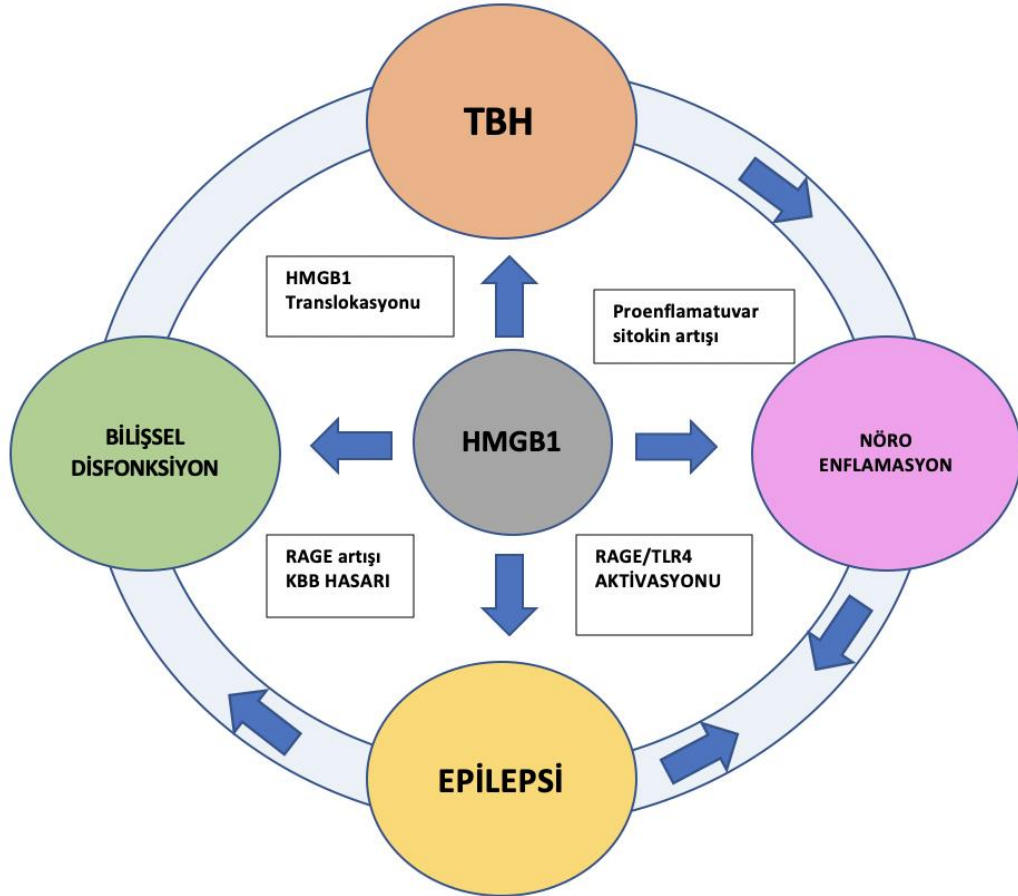
2016 yılında yapılan başka bir çalışmada ise Donfrancesco ve ark. sitokin aracılı inflamasyonun DEHB gelişiminde önemli bir patojenik faktör olduğunu savunmaktadır. Çalışmaya dahil edilen DEHB tanılı 58 çocuktan oluşan hasta grubu (ortalama yaş:  $9.5 \pm 2,3$  yıl) ve 36 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubu (yaş ortalaması:  $9.6 \pm 1.5$  yıl) karşılaştırılmış ve serum IL-6 ve IL-10 düzeyleri DEHB hastalarında önemli ölçüde daha yüksek saptanmıştır[46].

Son dönemde yapılan bir başka çalışmada ise hücre aracılı (tip 1) ve humoral (tip 2) bağışıklık ile ilgili çeşitli sitokinlerin varlığı ve seviyeleri konusunda çocukluk döneminin önemli nöropsikiyatrik hastalıklarından şizofreni (n = 22), obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) (n = 24) ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (n = 42) hastalarının beyin omurilik sıvısında (BOS) alınarak incelenmiş, IL-2, IFN-

gamma, TNF-beta/LT, IL-4, IL-5, IL-10 ve TNF-alfa düzeylerinin DEHB hastalarında anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür[31].

### 2.3.2. Nöroinflamasyon, Epilepsi ve DEHB Benzeri Nörogelişimsel Bozukluklar Açısından Potansiyel İnflamatuvar Belirteçler

Yüksek hareketlilik grup kutusu proteini 1 (HMGB1), inflamazom aktivasyonunda görevli, glia ve nöronlar tarafından salınan ve her hücrede bulunan bir nükleer proteindir. Hedef hücrelerde ileri glikasyon son ürünleri reseptörünü (RAGE) ve toll like receptor (toll benzeri reseptör-4'ü) (TLR-4) aktive eder. HMGB1/TLR-4 eksenini, nöroinflamasyonun önemli bir başlatıcısıdır.[47] HMGB1, travmatik beyin hasarı (TBI), nöroinflamasyon, epilepsi ve bilişsel disfonksiyonun patogenezi için şekil 1'de özetlenen bir mekanizma aracılığıyla katkıda bulunur[48].



**Şekil 1:** HMGB1'in TBH, Nöroinflamasyon, Epilepsi ve Bilişsel Disfonksiyon ile ilişkisi

Son çalışmalarda, travmatik beyin hasarı (TBH), nöroinflamatuvar durumlar, epileptik aktivite oluşumu ve bilişsel bozukluklara katkısı nedeniyle HMGB1'e daha fazla ilgi gösterilmiştir ve bu koşullardaki hastalar için yeni bir hedef molekül olarak ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte, HMGB1 bu patolojiler için yaygın bir prognostik biyolojik belirteç olarak tasvir edilmiştir[48]–[50].

HMGB1 en sık ve detaylı çalışılmış HMG proteini olup hücresel stresi koordine ettiği ve hücrenin içinde DNA refakatçisi ve apoptotik hücre ölümünden koruyucusu olarak da görev aldığı bilinmektedir. Bu nedenle sitokin, kemokin ve büyüme faktörü aktivitesine sahiptir ve hücrenin inflamasyon tepkisini düzenler. Tüm bu zellikler HMGB1'i birçok hastalıkta kritik bir moleküler hedef haline getirir[50]-[51].

2018 yılında bu konuda yayınlanmış bir derlemede, HMGB1/TLR4/RAGE sinyalizasyonunun çeşitli beyin hasarı, nöroinflamasyon aracılı bozukluklar, epileptogenez ve bilişsel işlev bozukluklarında katkısını tartışılmıştır[48].

Mevcut kanıtlar işığında, HMGB1 hedefli ve tedavi odaklı klinik öncesi çalışmaların sonuçları ele alınmıştır ve klinisyenleri bu konuda teşvik edici bir sonuç elde edilmiştir[48].

Bu bulgular, DEHB ve benzeri nörogelişimsel hastalıkların erken tahmini ve ilerlemesi için kullanılabileceğini savunmaktadır. Ayrıca nöroinflamasyon, epileptogenez ve bilişsel işlev bozukluklarının ortak bir belirteci olarak potansiyel bir aday olarak HMGB1'i göstermektedir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. HASTA SEÇİMİ

Bu çalışma; iki alt gruba ayrılmış çalışma grubu ve kontrol grubunda gerçekleştirilmiştir.

*Çalışma Grubu:* Çalışmamıza İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Polikliniği'ne ve Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran, DEHB veya DEBH + epilepsi tanısı alan hastalar aşağıdaki kriterler gözetilerek dahil edilmiştir;

Hasta Seçim Kriterleri:

- DSM-V kriterlerine göre DEHB tanısı almış olmak[2],
- 6-18 yaş arasında olmak,
- İlk kez DEHB tanısı almış ve ilaç tedavisi başlanmamış ya da daha önce tanı almış olmasına rağmen son 6 aydır DEHB tanısına yönelik tıbbi tedavi almamış olmak,
- İlave bir nörogelişimsel bozukluk, psikiyatrik hastalık ya da mental bozukluk tanısı almamış olmak,
- Nörolojik muayene, kraniyal görüntüleme (MRG) ve metabolik tetkik gibi epilepsi etiyojisine yönelik yapılan tetkiklerin normal olması, epilepsiye neden olacak genetik dışı yapısal, metabolik, immunolojik, infeksiyöz ya da nörodejeneratif hastalık kaynaklı neden olmaması ve epilepsi dışında nörolojik bir hastalığın bulunmaması,
- Otoimmün hastalık ve/veya kronik sistemik bir hastalık tanısı bulunmaması olarak belirlenmiştir.

Bu kriterlere uygun olan 87 hastanın ailesi çalışma hakkında bilgilendirilmiş, araştırmaya katılmayı kabul eden 71 hasta çalışmaya alınmıştır. Ancak daha sonra iki hastada eşlik eden otoimmün hastalık tespit edildiğinden çalışma dışı bırakılmış ve çalışma grubu 69 hastadan oluşturulmuştur.

*Kontrol Grubu:* Sosyodemografik özellikler açısından hasta grubu ile benzerlik gösteren, bilinen herhangi kronik bir hastalığı ya da ruhsal bozukluğu bulunmayan, çalışmaya katılmaya gönüllü 26 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak dahil edilmiştir.

Tüm çocuk ve ebeveynlere araştırmanın amacı ve uygulanacak yöntem açıklanmış ve araştırmaya katılmayı kabul eden katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

### **3.1.1. Hastaların tanılarına göre gruplandırılması**

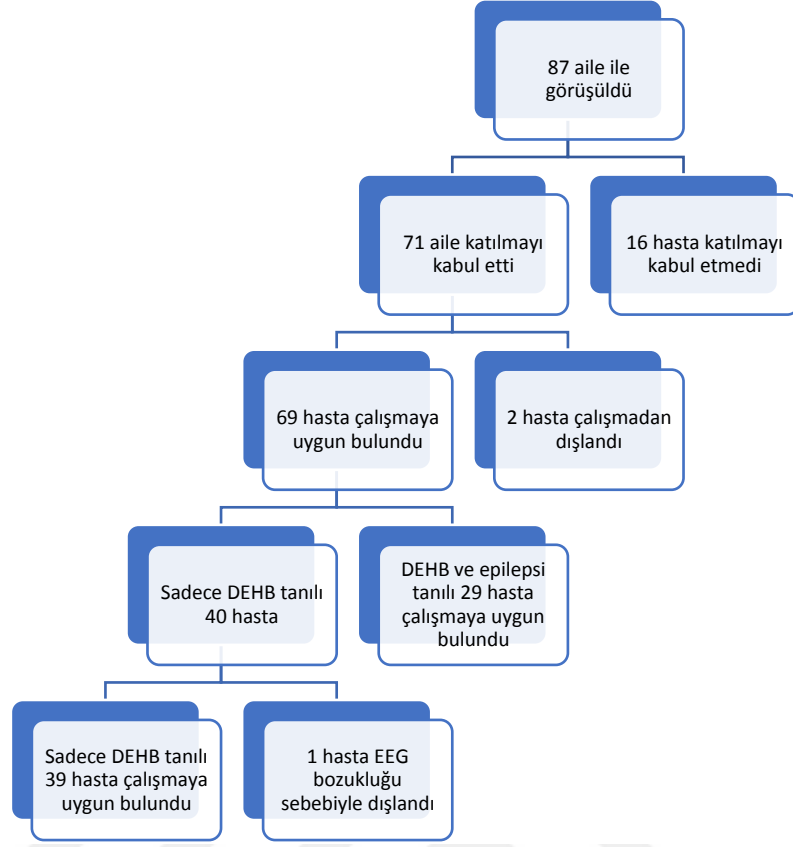
Çalışma ve kontrol grubundaki tüm çocuklar ruh sağlığı ve hastalıkları açısından çocuk psikiyatrisi bölümünde yeniden değerlendirilerek; çalışma grubunda DEHB dışı sorunlar, kontrol grubunda ise herhangi bir ruh sağlığı hastalığı dışlandı. Ayrıca tüm çocuklar epileptik nöbet açısından yeniden sorgulandı. Epilepsi tanısı ILAE 2017 kriterlerine göre çocuk nöroloji merkezinde tekrar gözden geçirildi[52]. Tüm çocuklara interiktal video-EEG tetkiki en az 1 saat süren uyanıklık ve uyku EEG'si şeklinde Medelek marka uzun süreli EEG video görüntüleme (LTM) cihazında uygulandı. Hiperventilasyon, aralıklı ışık uyararı ve uyku aktivasyonu yapıldı. EEG tetkikinde uluslararası 10-20 elektrot yerleştirme sistemi kullanıldı.

Tetkik sürecinde DEHB tanısı olan ve nöbet öyküsü olmayan bir hastanın EEG'sinde epileptik aktivite ile uyumlu bulgu saptanması sebebiyle bu hasta çalışmadan dışlandı (Şekil 2).

Son olarak toplam 68 hastadan oluşan çalışma grubu kendi içinde eşlik eden epilepsi tanısı varlığına göre 2 gruba ayrıldı;

Sadece DEHB tanısı olanlar (n:39)

DEHB ve epilepsi tanısı olanlar (n:29)



**Şekil 2:** Çalışma Grubunun Oluşturulması

Tüm grupların demografik özellikleri kaydedildi, antropometrik ölçümleri yapıldı.

DEHB + epilepsi tanılı çalışma grubunda ise bazı epilepsi özellikleri sorgulandı. Bu özellikler; nöbet başlama yaşı, nöbet sıklığı, nöbet tipi, status epileptikus varlığı, son nöbet tarihi ve o sırada ki yaşı, kullanılan antiepileptik ilaçların (AEİ) sayısı, isimleri ve kombinasyonları olarak belirlendi.

Son nöbet ve ilk nöbet yaşı öğrenilen hastaların; son nöbeti ile ilk nöbeti arasında ki süre hesaplanarak, ne kadar süre (ay) epileptik nöbete maruz kaldıkları yani nöbet süreleri belirlendi. Ayrıca son nöbet tarihi bilindiğinden, kan tetkiki alındığı (inflamatuar belirteçler için) sırada ne kadar süredir nöbetsiz olduğu hesaplandı. Bu süre 2 yıldan fazla ise nöbet remisyonu olarak kabul edildi.

### **3.1.2.Epilepsi tanılı çalışma grubunun semiyolojiye göre nöbet tiplerinin gruplandırılması**

DEHB ve epilepsi tanısı olan hastaların ILAE 2017 sınıflandırmasına [52] göre nöbet ve epilepsi tipleri belirlendi ve 2 alt gruba ayrıldı;

Fokal Epilepsi (n:21)

Jeneralize Epilepsi (n:8)

Hastaların daha önce yapılmış olan tüm uyanıklık-uyku EEG tetkikleri ve kliniğimizde kan tetkiki alınmasını (inflamatuvar belirteçler için) takiben 1 ay içinde yapılan son EEG tetkikleri aynı çocuk nöroloji uzmanı tarafından değerlendirildi.

### **3.1.3. Epilepsi tanılı çalışma grubunun EEG bulgularına göre gruplandırılması**

EEG bulgularındaki epileptik aktiviteye göre hastalar 2 gruba ayrıldı;

Grup 1: (Hafif derece EEG bulgusu gözlenen grup) Normal ya da EEG’de fokal ve/veya jeneralize epileptik aktivite görülen hastaları içermektedir.

Grup 2: (Ağır derecede EEG bulgusu gözlenen grup) En az 3 ay ara ile çekilen iki EEG’inde multipl nöronal hipereksitabilite, hipsaritmi, “burst-supresyon paterni”, yavaş uykuda biyoelektrik status (ESES) gibi ağır epileptik aktivite saptanan hastaları içermektedir.

### **3.1.4. Epilepsi tanılı çalışma grubunun tedaviye göre gruplandırılması**

Hastalar son tedavi durumlarına göre; monoterapi alanlar (n:21) ve politerapi alanlar (n:8) olarak gruplandırıldı.

### **3.1.5. Epilepsi tanılı çalışma grubunun hastalık ciddiyetinin belirlenmesi**

Hastaların son nöbet tarihleri, nöbet remisyon süreleri hesaplanarak hastalar epilepsi ciddiyetine göre 2 gruba ayrıldı;

Ciddi epilepsi (n:7)

Hafif derecede epilepsi (n:22)

### 3.2. LABORATUVAR İNCELEMELERİ

Çalışmaya dahil edilen hasta grubundan ve kontrol grubundan benzer koşullarda venöz kan örnekleri alındı. Alınan örnekler 15 dakika boyunca 2000 g'de santrifüj edildi. Serum örnekleri, analizden hemen öncesine dek  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı ve uygun koşullarda hızlı bir şekilde laboratuvara taşındı.

Numuneler işlem sırasında rastgele gruplar halinde sıralandı böylece laboratuvar personeli vaka grubu veya kontrol grubu durumunu bilmeden çalıştı.

Kan sitokin düzeyleri ölçümü flow sitometrik yöntemler ile LEGENDplex Panel ve ELISA kitleri kullanılarak yapıldı.

Kan düzeyleri bakılan sitokinlerden IL2,IL10, IL1B, IL6,TGF-beta, TNF-alfa ve sRAGE boncuk bazlı multiplex yöntemi ile Flow sitometri cihazında çalışıldı. Bu sitokinler DEHB en sık araştırılanlar olmaları sebebiyle seçildi [4].

HMGB1 ve TLR4 düzeyleri ise enzime bağlı immünosorbent testi (ELISA) kitler kullanılarak ölçüldü.

Kontrol grubu, DEHB ve DEHB+epilepsi grubunda tespit edilen inflamatuvar belirteçlerin serum değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Ayrıca bu belirteçlerin DEHB+epilepsi grubunda epilepsi tipi, tedavi tipi, nöbet remisyonu, EEG bulguları ve epilepsi şiddeti ile ilişkisi araştırıldı. Belirteçlerin serum seviyesi ile nöbet süresi ve nöbetsiz geçen süre arasında ki korelasyon varlığı incelendi.

### 3.4. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınıandı. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student-t testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı.

Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Tek yönlü varyans analizi ve Bonferroni düzeltilmeli ikili değerlendirmeler kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis test ve Dunn-Bonferroni test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test kullanıldı. Nicel değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

Evans, J. D. (1996). Straightforward statistics for the behavioral sciences. Pacific Grove, CA: Brooks/Cole Publishing

<b>r</b>	<b>Yorum</b>
0.00 — 0.19	Çok Zayıf
0.20 — 0.39	Zayıf
0.40 — 0.59	Orta
0.60 — 0.79	Güçlü
0.80 — 1.00	Çok Güçlü

## 4. BULGULAR

Araştırmamıza, DEHB tanısı olan 68 hasta (çalışma grubu) ve sağlıklı 26 çocuk (kontrol grubu) olmak üzere toplam 94 çocuk katıldı. Çalışmaya katılan olguların yaşları 6-15,5 yaş arasında değişmekte olup, ortalama  $11,34 \pm 2,12$  yaş olarak saptanmıştır. Tablo 3’de çalışma ve kontrol grubunda ki çocukların yaş, cinsiyet ve antropometrik ölçüm sonuçları verilmektedir.

**Tablo 3:** Çalışma ve Kontrol Grubuna Ait Demografik Bulgular

		Gruplar				p
		Tüm katılımcılar	DEHB + Epilepsi	DEHB	Kontrol	
Yaş	Min-Maks (Medyan)	6,2-15,7 (11)	6,2-15,7 (10,6)	8,4-14,3 (10,9)	7,9-15,3 (12,2)	<sup>a</sup> 0,057
	Ort±Ss	11,33±2,10	10,82±2,5	11,15±1,81	12,17±1,82	
Cinsiyet	Kız	21 (22,3)	6 (20,7)	6 (15,4)	9 (34,6)	<sup>b</sup> 0,183
	Erkek	73 (77,7)	23 (79,3)	33 (84,6)	17 (65,4)	
Vücut Ağırlığı (kg)	Min-Maks (Medyan)	17-80 (40,5)	17-80 (35)	23-65 (41)	25-67 (50)	<sup>a</sup> 0,126
	Ort±Ss	42,76±14,64	39,48±17,27	42,11±12,42	47,4±13,91	
Vücut Ağırlığı SDS	Min-Maks (Medyan)	-2,8-2,9 (0,1)	-2,8-2,9 (0)	-1,5-1,6 (0,5)	-1,7-1,7 (0,2)	<sup>a</sup> 0,605
	Ort±Ss	0,12±1,13	-0,09±1,62	0,24±0,8	0,16±0,9	
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	Min-Maks (Medyan)	12,5-27 (19,3)	13,6-27 (17,8)	12,5-25,3 (19,5)	14,2-24,6 (19,9)	<sup>a</sup> 0,493
	Ort±Ss	19,14±3,18	18,6±3,87	19,24±2,89	19,61±2,76	
VKI SDS	Min-Maks (Medyan)	-3-2,2 (0,2)	-2,4-2,2 (0,1)	-3-2 (0,4)	-1,8-1,4 (0)	<sup>a</sup> 0,636
	Ort±Ss	0,12±0,96	0,02±1,27	0,23±0,86	0,08±0,68	

<sup>a</sup>Oneway ANOVA Test

<sup>b</sup>Pearson Chi-Square Test

\*p<0,05

Her iki çalışma grubu ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Benzer şekilde gruplara göre çocukların vücut ağırlıkları, vücut ağırlığı SDS değerleri, VKI ve VKI SDS değerleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Tüm katılımcıların öyküsü alındığında kayda değer prenatal, natal ya da postnatal sorun olmadığı öğrenilmiştir. Ayrıca tüm katılımcılar miadında ve normal doğum ağırlığı ile doğmuştur. Katılımcıların doğumdan sonraki gelişim basamakları sorgulandığında ise yaşlarına uygun nörolojik gelişim gösterdikleri öğrenilmiştir.

**Tablo 4: DEHB Olgularının Şikayet Başlama ve Tanı Yaşları**

		Gruplar		p
		DEHB + Epilepsi	DEHB	
<b>DEHB ilişkili şikayet başlama yaşı (yıl)</b>	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	0,5-10 (6)	5-12,5 (7,5)	<b><sup>d</sup>0,001**</b>
	<i>Ort±Ss</i>	6,00±2,03	8,05±1,91	
<b>DEHB tanı yaşı (yıl)</b>	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	2,5-13 (9,5)	7,5-13 (10)	<b><sup>d</sup>0,029*</b>
	<i>Ort±Ss</i>	8,79±3,03	10,21±1,68	

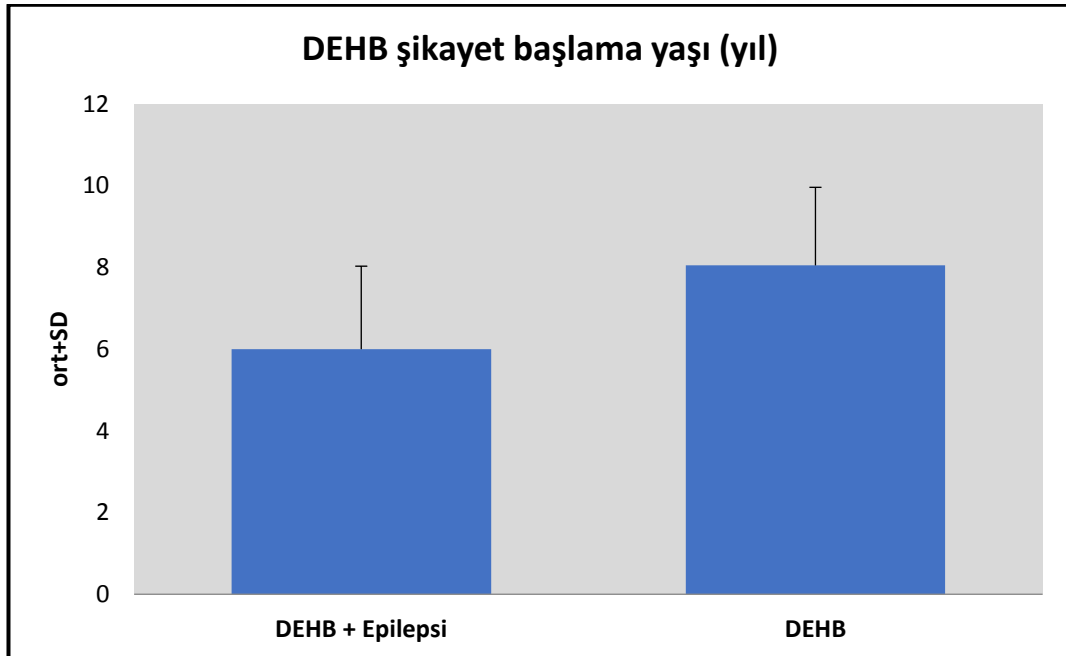
<sup>d</sup>Student-t Test

<sup>e</sup>Mann Whitney U Test

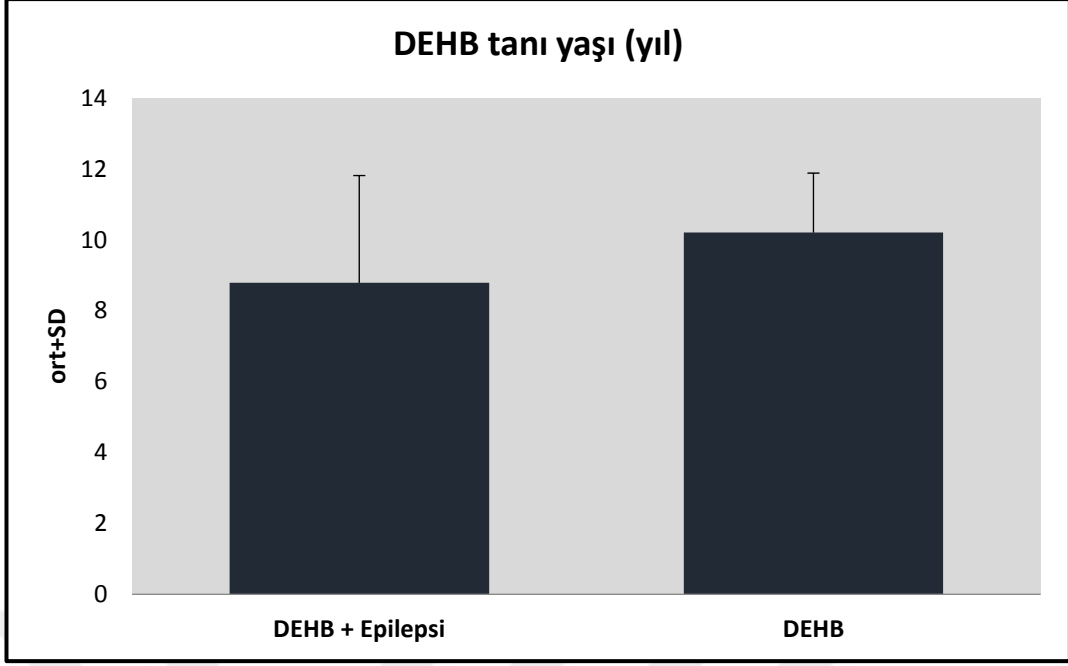
\*p<0,05

\*\*p<0,01

DEHB + Epilepsi grubu olguların DEHB ilişkili şikayetlerinin başlama ve tanı yaşları, sadece DEHB grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p=0,001; p=0,029).



**Şekil 3:** Gruplara göre şikayet başlama yaşı dağılımı



Şekil 4: Gruplara Göre Tanı Yaşlarının Dağılımı

#### 4.1. SERUM İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışma grupları (DEHB ve Epilepsi+DEHB) ve kontrol gruplarına ait serum inflamatuvar belirteç değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; serum IL-2 seviyesinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık gösterdiği görülmüştür ( $p=0,001$ ).

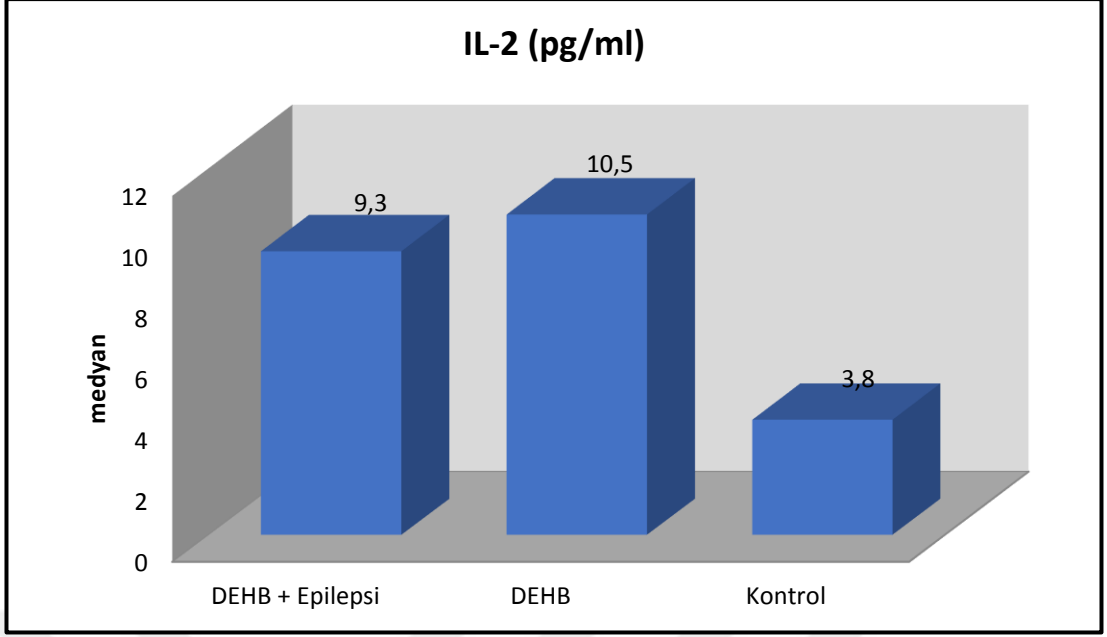
Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; Kontrol grubundaki çocukların IL-2 değeri, DEHB + Epilepsi ve DEHB grubu olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p=0,001$ ). Ancak DEHB + Epilepsi ve DEHB gruplarının IL-2 değerleri benzer olup, bu iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=1,000$ ).

**Tablo 5:** Çalışma ve Kontrol Grubunda Serum İnflamatuar Belirteçlerin Değerlendirilmesi

		Gruplar			<i>p</i>
		DEHB + Epilepsi	DEHB	Kontrol	
<b>IL-2</b> (pg/ml)	<i>Min-Maks</i> ( <i>Medyan</i> )	3,8-45,7 (9,3)	3,8-45,5 (10,5)	3,8-19,1 (3,8)	<b><i>0,001**</i></b>
	<i>Ort±Ss</i>	13,13±10,9	13,99±11,77	5,17±3,35	
<b>IL-1 beta</b> (pg/ml)	<i>Min-Maks</i> ( <i>Medyan</i> )	17,3-119 (21,4)	17,3-120,3 (30,1)	17,3-67,1 (17,3)	<b><i>0,001**</i></b>
	<i>Ort±Ss</i>	37,44±27,79	41,37±29,37	19,21±9,76	
<b>IL-10</b> (pg/ml)	<i>Min-Maks</i> ( <i>Medyan</i> )	4-76,9 (11,1)	4-71,5 (18)	4-40,3 (4)	<b><i>0,001**</i></b>
	<i>Ort±Ss</i>	20,3±21,31	21,61±19,23	5,95±7,18	
<b>Serbest aktif TGF- β1</b> (pg/ml)	<i>Min-Maks</i> ( <i>Medyan</i> )	19,8-56,8 (19,8)	19,8-57,9 (19,8)	19,8-50,4 (25,7)	<b><i>0,127</i></b>
	<i>Ort±Ss</i>	24,34±8,43	24,94±9,17	29,13±10,15	
<b>IL-6</b> (pg/ml)	<i>Min-Maks</i> ( <i>Medyan</i> )	10,8-109 (15,7)	10,8-126,1 (15,7)	10,8-336,8 (31)	<b><i>0,076</i></b>
	<i>Ort±Ss</i>	29,57±29,05	25,87±23,52	51,26±66,11	
<b>TNF-alfa</b> (pg/ml)	<i>Min-Maks</i> ( <i>Medyan</i> )	49,2-88,7 (49,2)	49,2-91,2 (49,2)	49,2-106,3 (53,3)	<b><i>0,054</i></b>
	<i>Ort±Ss</i>	54,09±9,04	53,4±9,83	60,23±15,05	
<b>SRAGE</b> (pg/ml)	<i>Min-Maks</i> ( <i>Medyan</i> )	53,2-149,5 (53,2)	53,2-160,1 (53,2)	53,2-197,7 (53,2)	<b><i>0,321</i></b>
	<i>Ort±Ss</i>	56,69±17,88	59,06±20,89	66,99±37,81	
<b>HMGB1</b> (ng/ml)	<i>Min-Maks</i> ( <i>Medyan</i> )	0,9-45,9 (2,3)	0,9-47,2 (2,1)	1-8,8 (1,7)	<b><i>0,142</i></b>
	<i>Ort±Ss</i>	7,52±11,97	7,12±12,82	2,47±1,87	
<b>TLR4</b> (ng/ml)	<i>Min-Maks</i> ( <i>Medyan</i> )	1,22-15,41 (7,52)	0,47-11,37 (4,09)	1,16-13,49 (5,56)	<b><i>0,001**</i></b>
	<i>Ort±Ss</i>	7,57±2,69	4,26±2,61	5,35±2,88	

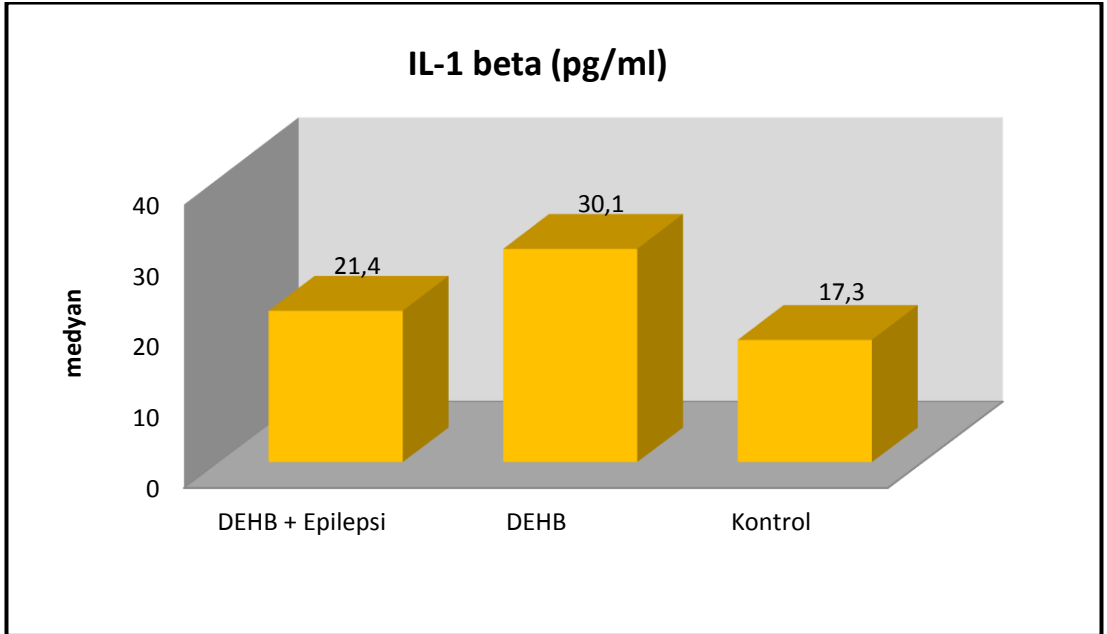
<sup>c</sup>Kruskal Wallis Test

**\*\**p*<0,01**



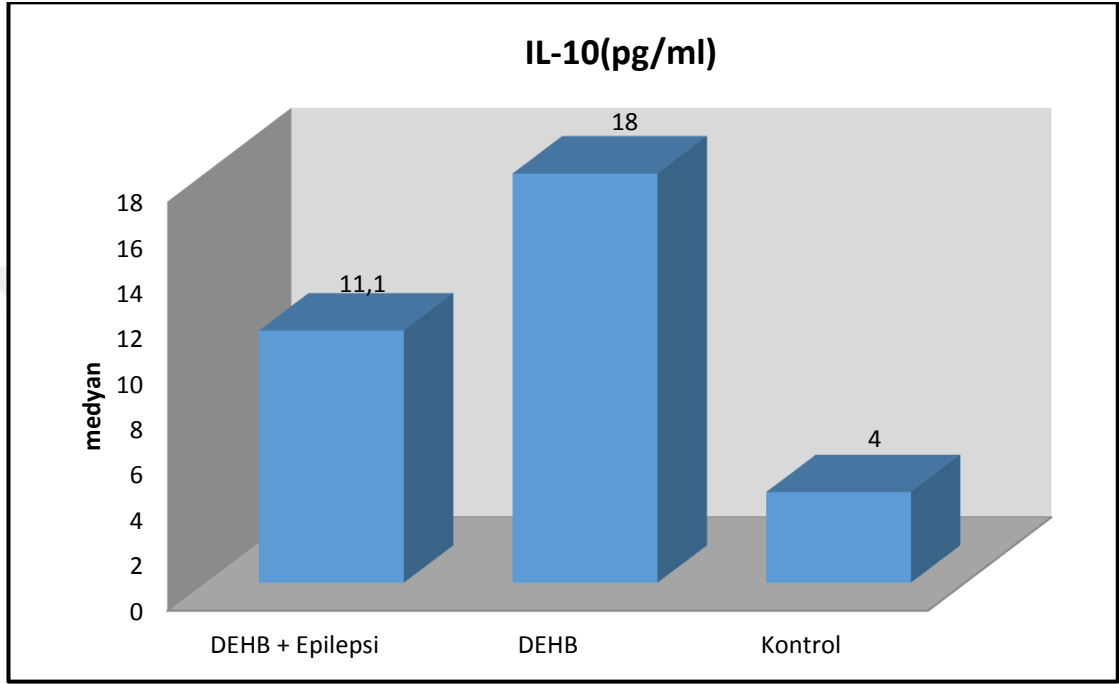
**Şekil 5:** Gruplara Göre IL-2 Dağılımı

Gruplar arasında serum IL-1 beta değerleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulunmuştur ( $p=0,001$ ). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; DEHB + Epilepsi ve DEHB gruplarında IL-1 beta değeri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,003$ ;  $p=0,001$ ). DEHB + Epilepsi ve DEHB grupları arasında ise IL-1 ölçümleri bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=1,000$ ).



**Şekil 6:** Gruplara Göre IL-1 beta Dağılımı

Gruplar arasında IL-10 değerleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,001$ ). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; DEHB + Epilepsi ve DEHB tanılı gruplarında IL-10 değeri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,002$ ;  $p=0,001$ ). Yine DEHB + Epilepsi ve DEHB grupları arasında IL-10 ölçümleri bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=1,000$ ).

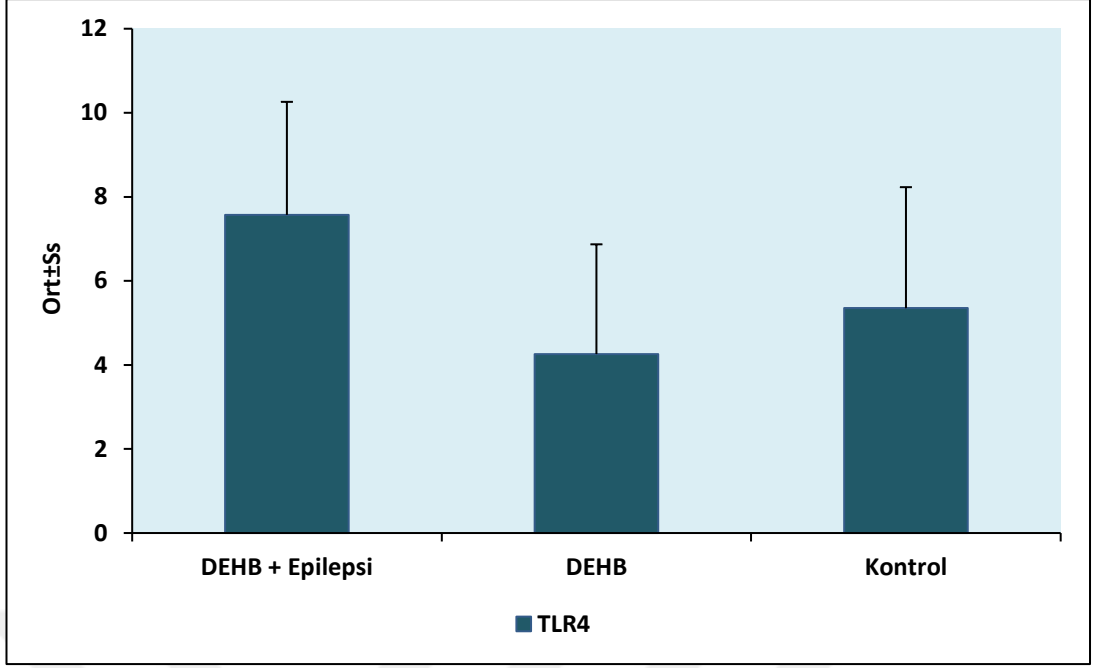


**Şekil 7:** Gruplara Göre IL-10 Dağılımı

Gruplara göre olguların serbest aktif TGF- $\beta$ 1, IL-6, TNF-alfa, SRAGE ve HMGB1 ölçümleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

DEHB + Epilepsi ve DEHB grupları arasında serbest aktif TGF- $\beta$ 1, IL-6, TGF-alfa, SRAGE ve HMGB1 ölçümleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla;  $p=1,000$ ;  $p=1,000$ ;  $p=1,000$ ;  $p=1,000$ ;  $p=1,000$ ).

Gruplara göre olguların TLR4 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,001$ ). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; DEHB + Epilepsi grubu olguların TLR4 değeri, sadece DEHB tanılı hasta grubu ve kontrol grubu olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p=0,014$ ).



**Şekil 8:** Gruplara Göre TLR4 Dağılımı

#### **4.2. EPİLEPSİNİN EŞLİK ETTİĞİ DEHB OLGULARINDA EPİLEPSİ ÖZELLİKLERİ VE SERUM İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERLE İLİŞKİSİ**

DEHB+Epilepsi tanımlı çalışma grubuna ait bulgular incelendiğinde; epileptik nöbetler toplam 29 hastanın 20'sinde (%68,9) fokal tip; 8'inde (%27,5) jeneralize tip nöbet şeklinde iken, 1 hastada nöbet tipi belirlenemedi. Tanımlanan epileptik sendromlar ESES: 6 hasta; Rolandik epilepsi: 4 hasta; JAE/ÇAE: 3 hasta; JME: 1 hasta olarak özetlenebilmekteydi.

Hastaların 6'sında (%20,6) febril nöbet, 7'sinde (%24,1) ise ailede epileptik nöbet öyküsü mevcuttu. Status epileptikus öyküsü sadece 2 hastada alındı.

Toplam 21 hastada (%72,4) son 6 aydır nöbet tanımlanmamaktaydı. Geri kalan 8 hastada ise son 6 aydaki nöbet sıklığı dağılımı; 2 hastada her gün, 1 hastada en az haftada bir kez, 3 hastada en az ayda bir kez, 2 hastada ise 3 ayda bir kez şeklindeydi.

Olguların nöbet başlama yaşları 12-171 ay gibi geniş bir aralıktaydı. Nöbet başlama yaşları ile serum IL-2, IL-1 beta, IL-10, free active TGF- $\beta$ 1, IL-6, TNF-alfa, SRAGE, HMGB1 ve TLR4 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Olguların son nöbet zamanı ile IL-2, IL-1 beta, IL-10, free active TGF- $\beta$ 1, IL-6, TNF-alfa, SRAGE ve TLR4 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 6:** Nöbet Başlama Yaşı ve Nöbet Süresi ile Serum İnflamatuvar Belirteçlerinin Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

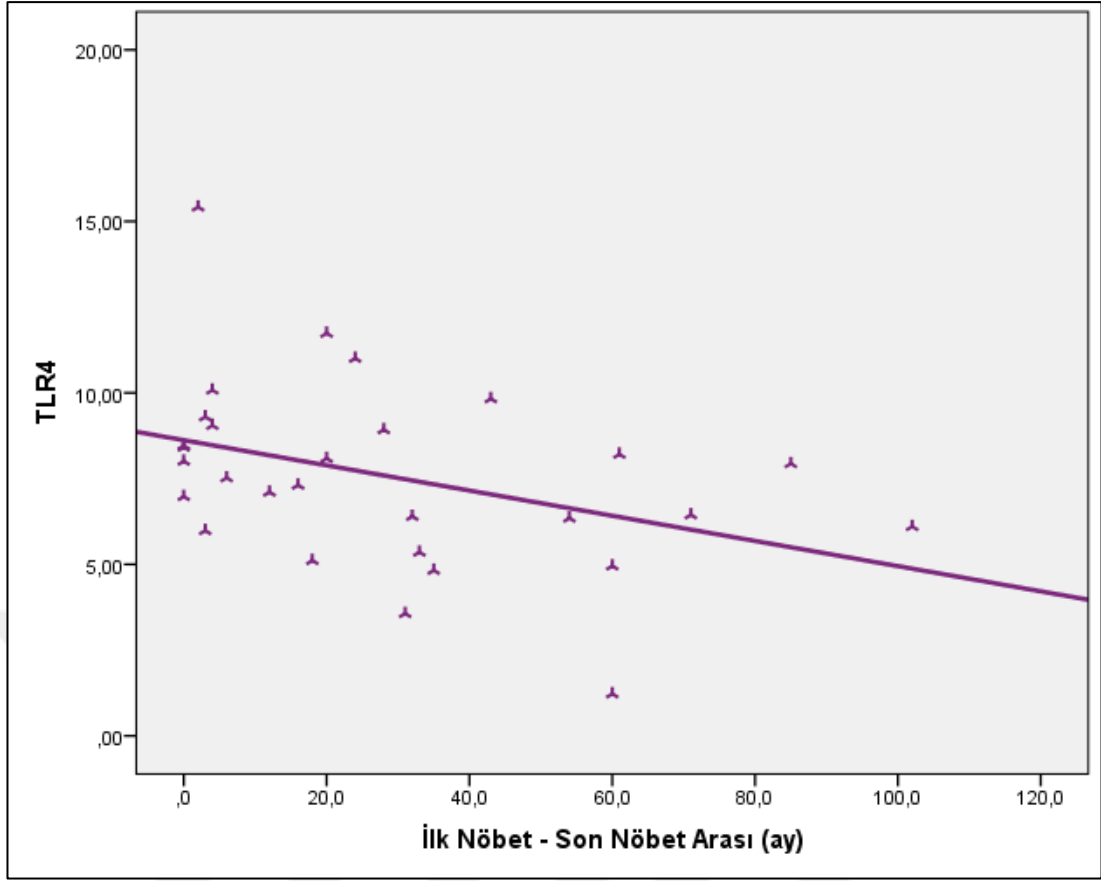
		Nöbet Başlama Yaşı	**Nöbet Süresi
IL-2 (pg/ml)	r	-0,164	-0,218
	p	<b>0,394</b>	<b>0,255</b>
IL-1 beta (pg/ml)	r	-0,154	-0,155
	p	<b>0,427</b>	<b>0,422</b>
IL-10	r	-0,138	-0,167
	p	<b>0,474</b>	<b>0,388</b>
Serbest aktif TGF-B1	r	0,278	-0,306
	p	<b>0,144</b>	<b>0,106</b>
IL-6	r	0,306	-0,006
	p	<b>0,106</b>	<b>0,974</b>
TNF-alfa (pg/ml)	r	0,191	-0,162
	p	<b>0,320</b>	<b>0,402</b>
SRAGE (pg/ml)	r	0,026	-0,258
	p	<b>0,892</b>	<b>0,177</b>
HMGB1 (ng/ml)	r	-0,109	-0,278
	p	<b>0,574</b>	<b>0,145</b>
TLR4 (ng/ml)	r	<b>-0,016</b>	<b>-0,409</b>
	p	<b>0,934</b>	<b>0,028*</b>

*r=Spearman's Korelasyon Katsayısı*

*\*\*Son nöbet-ilk nöbet arası süre*

Olguların nöbet süreleri ile IL-2, IL-1 beta, IL-10, free active TGF-B1, IL-6, TNF-alfa, SRAGE ve HMGB1 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Olguların nöbete maruz kalınan süre ile TLR4 ölçümleri arasında negatif yönlü (nöbete maruz kalınan süre arttıkça TLR4 değeri azalan) 0,409'luk orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $r=-0,409$ ;  $p=0,028$ ).



**Şekil 9:** Nöbet Süresi ile TLR4 İlişkisi

Jeneralize tip epilepsi tanıli hastalarda serum IL-2, IL-1, IL-10 değerleri fokal tip epilepsi tanıli hastalara göre daha yüksek tespit edilmiş olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,026$ ;  $p=0,041$ ).

Benzer şekilde SRAGE değeri de jeneralize tip epilepsi tanıli hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0,020$ ). Ancak epilepsi tiplerine göre hastaların serbest aktif TGF- $\beta$ 1, IL-6, TNF-alfa, HMGB1 ve TLR4 ölçümleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi ( $p>0,05$ ) (Tablo 7). Jeneralize epilepsilerde fokal epilepsilere göre anlamlı yüksek bulunan belirteçlerin serum ortalama değerleri sadece DEHB tanıli gruba göre de daha yüksek bulunmakla birlikte jeneralize epilepsi alt grubuna ait kısıtlı sayıda hasta olması istatistiksel olarak karşılaştırmayı güvenli kılmamaktadır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 7:** DEHB+Epilepsi Olgularında Epilepsi Tipine Göre Serum İnflamatuvar Belirteç Seviyelerinin Değerlendirilmesi

		Epilepsi Tipi		
		Fokal (n=21)	Jeneralize (n=8)	<i>p</i>
<b>IL-2 (pg/ml)</b>	<i>Min-Maks</i>	3,8-33,8 (5,8)	9,3-45,7 (16,4)	<b><i>°0,026*</i></b>
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	10,94±10,01	18,87±11,72	
<b>IL-1 beta (pg/ml)</b>	<i>Min-Maks</i>	17,3-90,2 (17,3)	17,3-119 (48,6)	<b><i>°0,041*</i></b>
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	32,17±24,48	51,27±32,78	
<b>IL-10 (pg/ml)</b>	<i>Min-Maks</i>	4-69,2 (6,3)	5,6-76,9 (29,5)	<b><i>°0,017*</i></b>
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	16±19,59	31,57±22,78	
<b>Serbest aktif TGF-β1</b>	<i>Min-Maks</i>	19,8-36,4 (19,8)	19,8-56,8 (26,2)	<b><i>°0,061</i></b>
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	22,36±5,16	29,54±12,87	
<b>IL-6 (pg/ml)</b>	<i>Min-Maks</i>	10,8-98,2 (13)	10,8-109 (31,5)	<b><i>°0,069</i></b>
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	24,43±24,7	43,08±36,66	
<b>TNF-alfa</b>	<i>Min-Maks</i>	49,2-65,4 (49,2)	49,2-88,7 (53,6)	<b><i>°0,078</i></b>
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	51,95±5,28	59,71±14,06	
<b>SRAGE</b>	<i>Min-Maks</i>	53,2-53,2 (53,2)	53,2-149,5 (53,2)	<b><i>°0,020*</i></b>
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	53,17±0	65,92±33,83	
<b>HMGB1</b>	<i>Min-Maks</i>	0,9-45,9 (2,2)	1-35,1 (3,4)	<b><i>°0,591</i></b>
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	6,38±11,38	10,53±13,77	
<b>TLR4 (ng/ml)</b>	<i>Min-Maks</i>	1,22-15,41 (6,98)	6,1-8,92 (7,97)	<b><i>°0,661</i></b>
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	7,51±3,14	7,74±0,88	

*°Mann Whitney U Test*

*\*p<0,05*

DEHB+Epilepsi tanılı hastaların son nöbet tarihi sorgulandığında 13'ünde (%44,8) son 2 yıldır nöbet görülmemekteydi. Epileptik nöbetleri remisyonda kabul edilen bu hasta grubu, nöbeti devam eden grup ile (n:16) karşılaştırıldığında serum inflamatuvar seviyeleri arasında anlamlı farklılık görülmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8:** DEHB+Epilepsi Olgularında Nöbet Remisyonuna Göre Serum İnflamatuvar Belirteç Seviyelerinin Değerlendirilmesi

		Nöbet Remisyonu		
		Yok (n=16)	Var (n=13)	<i>p</i>
<b>IL-2 (pg/ml)</b>	<i>Min-Maks</i>	3,8-33,8 (10,4)	3,8-45,7 (9,3)	<b><i>e</i>0,964</b>
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	13,15±10,54	13,09±11,76	
<b>IL-1 beta (pg/ml)</b>	<i>Min-Maks</i>	17,3-90,2 (27,4)	17,3-119 (17,3)	<b><i>e</i>0,727</b>
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	37,53±25,56	37,32±31,39	
<b>IL-10 (pg/ml)</b>	<i>Min-Maks</i>	4-69,2 (11,9)	4-76,9 (7,7)	<b><i>e</i>0,929</b>
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	21,2±21,54	19,19±21,85	
<b>Serbest aktif TGF-β1</b>	<i>Min-Maks</i>	19,8-39,6 (19,8)	19,8-56,8 (19,8)	<b><i>e</i>0,900</b>
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	23,57±6,27	25,29±10,72	
<b>IL-6 (pg/ml)</b>	<i>Min-Maks</i>	10,8-109 (14,6)	10,8-98,2 (15,7)	<b><i>e</i>0,788</b>
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	26,39±25,4	33,5±33,65	
<b>TNF-alfa (pg/ml)</b>	<i>Min-Maks</i>	49,2-69,3 (49,2)	49,2-88,7 (49,2)	<b><i>e</i>0,880</b>
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	53,46±6,99	54,86±11,34	
<b>SRAGE</b>	<i>Min-Maks</i>	53,2-58,9 (53,2)	53,2-149,5 (53,2)	<b><i>e</i>0,842</b>
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	53,53±1,43	60,58±26,71	
<b>HMGB1</b>	<i>Min-Maks</i>	0,9-35,1 (2,2)	1-45,9 (2,3)	<b><i>e</i>0,380</b>
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	5,24±9,07	10,32±14,7	
<b>TLR4 (ng/ml)</b>	<i>Min-Maks</i>	4,82-9,83 (7,14)	1,22-15,41 (8,08)	<b><i>e</i>0,380</b>
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	7,22±1,42	8,00±3,74	

*Mann Whitney U Test*

DEHB+ Epilepsi hastalarının AEİ (antiepileptik ilaç) tedavilerine göre serum inflamatuvar belirteçleri araştırıldı. Her hastanın epilepsi sürecinde kullandığı ilaç sayısı 0-5 arasında değişmekteydi (Rolandik epilepsi tanılı hasta AEİ verilmeden izlenmekteydi).

Hasta başına AEİ sayısı ile IL-2, IL-1 beta, IL-10, serbest aktif TGF-β1, IL-6, TNF-alfa, SRAGE, HMGB1 ve TLR4 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9:** DEHB+Epilepsi Olgularında AEİ Sayısına Göre Serum İnflamatuvar Belirteç Seviyelerinin Değerlendirilmesi

	Antiepileptik İlaç Sayısı	
	r	p
IL-2	0,361	0,059
IL-1 beta	0,372	0,051
IL-10	0,329	0,088
Serbest aktif TGF-β1	0,048	0,808
IL-6	-0,103	0,603
TNF-alfa	0,137	0,488
SRAGE	-0,112	0,571
HMGB1	-0,060	0,763
TLR4	0,009	0,962

*r=Spearman's Korelasyon Katsayısı*

Gerek epileptik nöbet izlem süreleri boyunca gerekse son muayeneleri sırasında monoterapi alan hastalar ile politerapi alan hastalar kıyaslandığında, gruplar arasında IL-2, IL-1 beta, IL-10, serbest aktif TGF-β1, IL-6, TNF-alfa, SRAGE, HMGB1 ve TLR4 seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ( $p>0,05$ ).

Son muayene sırasında ilaçsız izlenen/monoterapi alan hastalar ile politerapi alan hastalar kıyaslandığında gruplar arasında IL-2, IL-1 beta, IL-10, serbest aktif TGF- $\beta$ 1, IL-6, TNF-alfa, SRAGE, HMGB1 ve TLR4 seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10:** Son Tedavi Şekline Göre Serum İnflamatuvar Belirteç Seviyelerinin Değerlendirilmesi

		Son Tedavi		<i>p</i>
		İlaçsız/ Monoterapi (n=22)	Politerapi (n=7)	
<b>IL-2 (pg/ml)</b>	<i>Min-Maks</i>	3,8-45,7 (8,7)	3,8-33,8 (16,7)	<b><i>e</i>0,133</b>
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	11,58±10,46	18,01±11,62	
<b>IL-1 beta (pg/ml)</b>	<i>Min-Maks</i>	17,3-119 (17,3)	17,3-90,2 (44,5)	<b><i>e</i>0,176</b>
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	33,74±26,72	49,06±29,94	
<b>IL-10 (pg/ml)</b>	<i>Min-Maks</i>	4-76,9 (7,8)	4-69,2 (21,2)	<b><i>e</i>0,252</b>
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	17,22±19,38	29,96±25,69	
<b>Serbest aktif TGF-<math>\beta</math>1</b>	<i>Min-Maks</i>	19,8-56,8 (19,8)	19,8-36,4 (19,8)	<b><i>e</i>0,640</b>
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	24,07±8,91	25,18±7,25	
<b>IL-6 (pg/ml)</b>	<i>Min-Maks</i>	10,8-109 (15,3)	10,8-98,2 (15,7)	<b><i>e</i>0,917</b>
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	27,56±25,92	35,9±39,04	
<b>TNF-alfa</b>	<i>Min-Maks</i>	49,2-88,7 (49,2)	49,2-65,4 (50,1)	<b><i>e</i>0,397</b>
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	54,14±9,89	53,93±6,27	
<b>SRAGE</b>	<i>Min-Maks</i>	53,2-149,5 (53,2)	53,2-53,2 (53,2)	<b><i>e</i>0,417</b>
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	57,81±20,51	53,17±0	
<b>HMGB1</b>	<i>Min-Maks</i>	0,9-35,1 (2,4)	1,5-45,9 (2)	<b><i>e</i>0,359</b>
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	7,31±10,59	8,18±16,62	
<b>TLR4 (ng/ml)</b>	<i>Min-Maks</i>	1,22-15,41 (7,97)	4,95-11,73 (6,10)	<b><i>e</i>0,359</b>
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	7,73±2,79	7,09±2,50	

*e*Mann Whitney U Test

DEHB+Epilepsi tanılı hasta grubunun EEG bulgularının serum inflamatuvar belirteçleri ile ilişkisi araştırıldığında; EEG bulguları ağır olan olguların IL-2 değeri, hafif olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,022). EEG’de ağır derecede epileptik aktivite saptanan olguların IL-2 değeri aynı zamanda sadece DEHB tanılı gruba göre de yüksek bulunmuş olup, olgu sayısı az olduğundan istatistiksel karşılaştırma güvenilir olmayacaktır.

**Tablo 11:** EEG Sonuçlarına Göre Serum İnflamatuvar Belirteç Seviyelerinin Değerlendirilmesi

		EEG’de epileptik aktivite bulguları		
		Hafif (n=23)	**Ağır (n=6)	p
<b>IL-2 (pg/ml)</b>	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	3,8-45,7 (8,1)	8,2-33,8 (20,1)	<b><i>°0,022*</i></b>
	<i>Ort±Ss</i>	11,24±10,65	20,36±9,36	
<b>IL-1 beta (pg/ml)</b>	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	17,3-119 (17,3)	17,3-90,2 (53,6)	<b><i>°0,054</i></b>
	<i>Ort±Ss</i>	33,09±27,21	54,09±25,41	
<b>IL-10</b>	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	4,01-76,93 (7,66)	4-69,2 (28,9)	<b><i>°0,102</i></b>
	<i>Ort±Ss</i>	17,14±20,26	32,41±22,7	
<b>Serbest aktif TGF-B1</b>	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	19,8-56,8 (19,8)	19,8-36,4 (19,8)	<b><i>°0,414</i></b>
	<i>Ort±Ss</i>	24,80±8,88	22,57±6,79	
<b>IL-6</b>	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	10,8-108,96 (16,28)	10,8-87,3 (10,8)	<b><i>°0,158</i></b>
	<i>Ort±Ss</i>	30,93±29,12	24,38±30,9	
<b>TNF-alfa</b>	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	49,2-88,7 (49,2)	49,2-65,4 (49,2)	<b><i>°0,773</i></b>
	<i>Ort±Ss</i>	54,62±9,64	52,06±6,56	
<b>SRAGE</b>	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	53,2-149,5 (53,17)	53,2-53,2 (53,2)	<b><i>°0,773</i></b>
	<i>Ort±Ss</i>	57,61±20,07	53,17±0	
<b>HMGB1</b>	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	0,94-35,09 (2,19)	1,6-45,9 (2,5)	<b><i>°0,546</i></b>
	<i>Ort±Ss</i>	6,97±10,45	9,63±17,76	
<b>TLR4 (ng/ml)</b>	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	1,22-15,41 (7,52)	5,1-11,7 (7,9)	<b><i>°0,511</i></b>
	<i>Ort±Ss</i>	7,42±2,75	8,17±2,58	

<sup>e</sup>Mann Whitney U Test

\*p<0,05

\*\*Hastaların hepsi ESES idi.

EEG sonuçlarına göre olguların IL-1 beta ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ( $p=0,054$ ); EEG’de epileptik aktivite bulgusu hafif olan olguların IL-1 beta değeri, EEG sonucu ağır olan olgulara göre anlamlı olmamakla birlikte dikkat çekici düzeyde düşük saptanmıştır.

EEG sonuçlarına göre olguların IL-10, serbest aktif TGF-B1, IL-6, TNF-alfa, SRAGE, HMGB1 ve TLR4 ölçümleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

Hastaların kan alındığı dönemdeki son EEG sonuçlarına bakıldığında; olguların 17’sinde (%58,6) normal sınırlar içinde iken; 10’unda (%34,4) EEG’de fokal veya jeneralize epileptik aktivite 2’sinde (%6,8) ise epileptik ensefalopati bulguları mevcuttu. Sayısal dağılım uygun olmamakla birlikte, grupların IL-2, IL-1 beta, IL-10, serbest aktif TGF- $\beta$ 1, IL-6, TNF-alfa, SRAGE, HMGB1 ve TLR4 ölçümleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi ( $p>0,05$ ).

DEHB+ Epilepsi hastalarında epilepsinin şiddetine göre inflamatuvar belirteçler araştırıldığında; ciddi epilepsisi olan olguların IL-2 ve IL-1 beta değerleri, hafif epilepsi bulguları olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,013$ ). Bu değerler kontrol grubuna göre de daha yüksek bulunmakla birlikte, sayı kısıtlılığı nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapılamadı. Diğer belirteçler arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.

**Tablo 12:** Epilepsi Ciddiyetine Göre Serum İnflamatuvar Belirteç Seviyelerinin Değerlendirilmesi

		Epilepsi Şiddeti		
		Hafif Epilepsi (n=22)	Ciddi Epilepsi (n=7)	<i>p</i>
<b>IL-2 (pg/ml)</b>	<i>Min-Maks</i>	3,8-45,7 (7)	8,2-33,8 (16,8)	<b><i>e</i>0,013*</b>
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	10,99±10,83	19,84±8,65	
<b>IL-1 beta (pg/ml)</b>	<i>Min-Maks</i>	17,3-119 (17,3)	17,3-90,2 (45,5)	<b><i>e</i>0,028*</b>
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	32,57±27,74	52,72±23,48	
<b>IL-10 (pg/ml)</b>	<i>Min-Maks</i>	4-76,9 (7)	4-69,2 (31,3)	<b><i>e</i>0,051</b>
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	16,5±20,49	32,24±20,72	
<b>Free Active TGF-β1</b>	<i>Min-Maks</i>	19,8-56,8 (19,8)	19,8-36,4 (19,8)	<b><i>e</i>0,220</b>
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	25,03±9,02	22,17±6,28	
<b>IL-6 (pg/ml)</b>	<i>Min-Maks</i>	10,8-109 (16,5)	10,8-87,3 (10,8)	<b><i>e</i>0,107</b>
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	31,78±29,51	22,64±28,58	
<b>TNF-alfa</b>	<i>Min-Maks</i>	49,2-88,7 (49,2)	49,2-65,4 (49,2)	<b><i>e</i>0,502</b>
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	54,86±9,79	51,65±6,09	
<b>SRAGE</b>	<i>Min-Maks</i>	53,2-149,5 (53,2)	53,2-53,2 (53,2)	<b><i>e</i>0,417</b>
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	57,81±20,51	53,17±0	
<b>HMGB1 (ng/ml)</b>	<i>Min-Maks</i>	0,9-35,1 (2,3)	1,6-45,9 (2,4)	<b><i>e</i>0,838</b>
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	7,22±10,63	8,48±16,49	
<b>TLR4 (ng/ml)</b>	<i>Min-Maks</i>	1,22-15,41 (7,73)	5,11-11,73 (6,44)	<b><i>e</i>0,760</b>
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	7,48±2,80	7,87±2,48	

*e*Mann Whitney U Test

\**p*<0,05

## 5. TARTIŞMA

Genetik olarak duyarlı bireylerin bazı çevresel risk faktörlerine maruz kaldıklarında DEHB ve benzeri nörogelişimsel hastalıklar geliştirme olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmektedir [43], [53]. Günümüzde nörogelişim ve bilişsel işleyiş ile immün sistem arasındaki ilişki varlığı giderek kabul edilmektedir. Nitekim, DEHB patogeneğinde proinflamatuvar genlerdeki polimorfizmi inceleyen güncel çalışmalar önem kazanmaktadır [36], [54]. Diğer taraftan, gelişimin erken evrelerinde bağışıklık sistemi aktivasyonunu tetikleyen çevresel faktörlerin DEHB oluşmasında kritik bir rol oynayabileceği bildirilmektedir [36], [55], [56]. Özet olarak; insan ve hayvan çalışmalarından elde edilen güçlü kanıtlar, DEHB patofizyolojisinde nöroinflamasyonun potansiyel rolünü desteklemektedir[30], [53], [58], [59]. Genetik-çevresel faktörlerle aktive olan immün sistem, aktive edilmiş fagositler, antijen spesifik sitotoksik T-lenfositleri ve bir antijene tepki olarak salınan çeşitli sitokinleri içerir. Bu sitokinlerin salınması sonucunda nörotransmitterlerin sentezi, sinaptik fonksiyonlar ve plastisite dahil olmak üzere beyin hücresi fonksiyonları bozulur. Bu bozulmalar DEHB gelişimine katkıda bulunabilir[34], [45], [60].

Bu çalışmada, bir grup DEHB tanılı çocukta bazı serum inflamatuvar belirteçleri değerlendirdik ve serum IL-2, IL-1 beta ve IL-10 düzeylerini sağlıklı çocuklara göre daha yüksek oranda tespit ettik. Sonuçlarımız; DEHB patogeneğinde nöroinflamatuvar bir sürecin varlığını ve bu süreçte IL-2, IL-1 beta ve IL-10 sitokinlerinin rolü olabileceğini göstermektedir. Diğer taraftan çalışmamızda yer verdiğimiz diğer sitokinlerden olan TNF-alfa ve IL-6 ile ilişki tespit edemedik. Bu sitokinlerin etki mekanizmaları incelendiğinde IL-1 beta, IL-2 ve IL-6'nın pro-inflamatuvar görevlerde ve aynı yolak içerisinde yer aldığı görülmektedir. IL-10 ise kronik inflamasyon durumunda artan ancak ön planda anti-inflamatuvar etkisi olan bir sitokin olarak tanımlanmaktadır[16], [35], [44]. Proinflamatuvar sitokinler sinaptik plastisite, nörogenez ve nöromodülasyonu etkilemektedir[15], [18].

Oades ve arkadaşları DEHB tanılı hastalarda çalışmamıza benzer şekilde IL-2 ve IL-10 seviyelerini, çalışmamızdan farklı olarak da TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyelerini DEHB grubunda sağlıklı çocuklara göre anlamlı düzeyde yüksek bulduklarını bildirmektedirler[32]. Aynı grubun bir diğer çalışmasında ise, 35 DEHB tanılı çocukta 21 sağlıklı çocuğa kıyasla IL-2 artışı saptadıkları not edilmektedir. Araştırmacılar IL-2'nin DEHB patogenezindeki etkisini sitokinlerin triptofan/serotonin metabolizması üzerindeki etkisi ile açıklamışlardır[61].

Yakın dönemdeki pre-klinik çalışmalar ve hayvan deneylerinde strese bağlı mikroglyal aktivasyonun prefrontal kortekste IL-1 ve TNF- $\alpha$  salınımına yol açtığı görülmüştür. Aynı zamanda bu durumun prefrontal korteksteki nöronların atrofisine ve davranışsal değişikliklere (sosyal kaçınma ve anksiyete) neden olduğu gösterilmiştir[62], [63]. Ayrıca, IL-1 aktivitesinin dopaminerjik nöron iletimini düzenlediği bilinmektedir ve bu konuda yapılan güncel bir çalışmada, DEHB tanılı 86 çocuk ve ebeveynleri incelenmiş, sonuç olarak IL-1 reseptörünün genetik polimorfizminin DEHB riskini arttırdığı bildirilmiştir[58]. Buna dayanarak, IL-1'in dopamin ve serotonin yollarının düzenlenmesinde etkili olduğu görüşü savunulmaktadır[64], [65].

Yetişkin grupta 2017 yılında yapılan bir çalışmaya DEHB tanılı 108 (44 dikkatsizlik baskın tip ve 64 kombine tip) hasta ve 27 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Hastaların serum örneklerinden ve tükürüklerinden eş zamanlı çalışılan IL-6 ve TNF- $\alpha$  sonuçları incelendiğinde; serum düzeylerinde hastalar ve kontroller arasında veya kombine tip ve dikkatsizlik baskın tip hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sonuç, bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara paralellik göstermektedir[21].

Bir başka pediatrik hasta grubu ile yapılmış çalışmada; 600 premetüre çocuk taranmış ve serum IL-6 ve TNF-alfa seviyeleri dikkat eksikliği semptomu ile korele bulunmuştur[55]. Cortese ve arkadaşlarının 2019 yılında 52 DEHB tanılı obez çocuk ile yaptıkları bir çalışmada ise; DEHB'de hastalık şiddeti ile IL-10 arasında ilişki saptarken, IL-6 ile anlamlı bir ilişki saptamadıklarını bildirmişlerdir[66].

Donfrancesco ve arkadaşları ise, anti-Yo (Purkinje hücre antikoru) pozitif olan DEHB tanılı çocuklarda, Anti-Yo antikor negatif gruba göre sadece IL-6 ve IL-10'u yüksek bulmuş; IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, tümör nekroz faktörü alfa (TNF $\alpha$ ) ve

interferon gama (IFN $\gamma$ ) ile Anti Yo antikör arasında bir ilişki saptamamıştır. Tüm bu çalışma sonuçları da çalışmamıza benzer şekilde; DEHB gelişiminde immün sürecin rolünü ve nöral antikörlerle ilişkisini göstermek açısından önemli görünmektedir[46].

Çalışmaları değerlendirirken, sitokin düzeyini etkileyebilecek çok sayıda farklı mekanizmanın olduğu ve farklı sitokinlerin farklı aşamalarda görev aldığı göz önünde bulundurulmalıdır. Tıbbi yazında olduğu gibi çalışmamızda da diğer çalışmalardan farklılık gösteren sitokin sonuçları bulunması hasta grubunun özellikleri ve sayısından kaynaklanıyor olabilir. Ancak bu olasılığı en aza indirmek için çalışmamızda hastalarımızı homojen bir grup olarak seçmeyi tercih ettik. Bu amaçla; prenatal, natal sorunları olmayan, nörolojik muayene ve gelişimleri normal, ek nörolojik, psikiyatrik ve diğer sistemik hastalığı bulunmayan, etiyolojide genetik dışı yapısal, infeksiyöz, metabolik v.b. sorunlar bulunmayan hasta grubu seçildi. Bu durum çalışmamızın üstünlüğü olarak kabul edilebilir. Öte yandan tüm çevresel faktörleri (sigara, diyet v.b) eşitleyebilmek mümkün gözükmemektedir.

Yüksek hareketlilik grubu kutusu 1 (HMGB1) protein, astrositler, glial hücreler beyindeki çeşitli hücreler tarafından salgılanır[47]. Salgılanan HMGB1, ileri glikasyon son ürünleri reseptörü üzerinden (RAGE) ve TLR2, TLR4 reseptörlerine bağlanarak diğer pro-inflamatuar sitokinlerin salgılanmasını uyaran bir kaskadı başlatır. Böylece aktifleşen, HMGB1/TLR4 eksenini nöroinflamasyonun önemli bir başlatıcısıdır[67], [68]. Merkezi sinir sistemindeki bu HMGB1/TLR4 sinyalinin çeşitli nörogelişimsel hastalıklarda rol oynayabileceği son yıllarda artan bir ilgi noktasıdır[48]. Bu açıdan ele alındığında; DEHB patogeneğinde inflamatuvar reaksiyonların bu yolak üzerinden de tetiklenebileceği düşünülebilir. Ancak bu konuda tıbbi yazında çocuk hastalar ile yapılmış klinik çalışma henüz bulunmamaktadır. Bilgilerimize göre ilk kez DEHB tanılı çocuk hastalarda ölçülen HMGB1, TLR4, SRAGE serum seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna göre farklılık göstermemiştir. Sonuçlarımız; DEHB etiyopatogeneğinde ve muhtemel inflamatuvar mekanizmasında bu yolağın rolü olmadığını göstermektedir.

DEHB ve epilepsi arasında çok yönlü, kompleks ve henüz tam olarak aydınlatılmamış bir ilişki söz konusudur. DEHB tanılı çocuklarda epilepsinin daha sık görüldüğü bilinmekte birlikte bu birlikteliğin patogenezi hakkında net bir bilgi bulunmamaktadır[13]. Ancak DEHB'de olduğu gibi epileptogeneizde de immün mekanizmanın sorumlu olduğu bildirilmektedir[15], [48], [69].

Bu çalışmada DEHB tanılı çocuklarda klinik tabloya epilepsi eşlik etmesinde inflamasyonun rolünü ve bu inflamasyonun epilepsi özellikleri ile ilişkisini araştırdık. Epileptogenezde inflamasyonun rolü varsa; DEHB’de gözlenen inflamasyonun bir sonucu ya da hem DEHB hem epilepsi etiyojisinde yer alan inflamasyonu başlatan başka bir faktörün ortak rolü olması muhtemeldir. Tıbbi yazında daha önce bu şekilde kurgulanmış bir çalışma bulunmamaktadır. Sonuçlarımız epilepsi tanısı eşlik eden hasta grubunun serum sitokin seviyelerinin sadece DEHB olan hasta grubundan farklı olmadığını gösterdi. Yani, epilepsinin eşlik ettiği DEHB tanılı çocuklarda serum IL1, IL2 ve IL10 seviyeleri sadece DEHB hasta grubunda olduğu gibi sağlıklı çocuklara göre daha yüksekti. Bu durum epilepsi varlığının sitokin seviyesinde farklı bir dağılıma sebep olmadığını ve her iki hastalığın benzer yolak üzerinden ilerlediğini düşündürmektedir.

Astrositler, epileptojenik yaralanmalara veya nöbetlere karşı inflamatuvar yanıtın hem indüksiyonunda hem de devamında rol alan önemli hücrelerdir. Buna göre, güncel araştırmalar epilepsi patogenezinde inflamasyona bağlı interlökin-1 (IL-1) reseptör/Toll-benzeri reseptör (IL-1R/TLR) ailelerinin rolüne odaklanmıştır ve bu reseptörlerin çeşitli koşullar altında aktive edildiğini ortaya koymuştur[51]. Son günlerde epileptogenezde katkısı nedeniyle HMGB1'e gösterilen ilgi artmıştır[48], [50]. Hayvan çalışmalarında HMGB1/TLR4 sinyal yolunun aktivasyonunun nöbet sıklığını önemli ölçüde arttırdığını göstermekle birlikte tam olarak epileptik aktiviteyi nasıl başlattığı açıklanamamıştır[64], [67], [68].

Çalışmamızda hem epilepsinin eşlik ettiği DEHB hem de sadece DEHB tanısı olan hasta gruplarında bu yeni inflamatuvar belirteçler ölçülmüştür. Epilepsinin eşlik ettiği DEHB olgularında TLR4 değeri, sadece DEHB tanılı hasta grubu ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı çocuklara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Bu bulgu DEHB olgularında epilepsi varlığının bu yolak üzerindeki etkisi konusuna dikkat çekmektedir. Ancak, gruplar arasında SRAGE ve HMGB1 ölçümleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. Diğer taraftan 2018 yılında bu konuda yayınlanmış olan bir derlemede, HMGB1’in kanda nispeten kararlı olduğu ve bu sebeple kanda hızlı bir şekilde ölçülmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

Üstelik, beyindeki toplam HMGB1 seviyelerindeki değişikliklerin kana ne düzeyde yansıdığı konusunda kesin bir bilgi verilmemektedir[48]. Derlemede yer alan çalışmaların çoğunluğunun henüz pre-klinik çalışmalar ya da hayvan deneyleri olması

sebebiyle de çalışmamızda SRAGE ve HMGB1 ölçümlerinin bu kısıtlılıklar sebebiyle istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermediği vurgulanabilir.

Bununla birlikte, laboratuvar çalışması güvenli olan TLR4 ölçümlerindeki anlamlı farklılık sebebiyle; bu mekanizmanın aydınlatılması özellikle nöroinflamasyon, epilepsi ve bilişsel bozuklukların tedavisi açısından önemli gözlenmektedir. Nitekim, elde ettiğimiz sonuçlar tıbbi yazında bilgilerimize göre çocuk hasta grubunda ilk kez çalışılan ve tartışılacak bir konu olduğundan yorumlamak güç gözlenmektedir.

Nöroinflamasyonun etkilerini bazı epilepsi özelliklerini de göz önüne alarak incelemek için eşlik eden epilepsi tanısı olan hastalarımızda saptadığımız serum inflamatuvar belirteçler; nöbet tipine, nöbet prognozuna, epilepsi tedavisine, epilepsi ve EEG bulgularının şiddetine göre karşılaştırıldı. Proinflamatuvar sitokin olan IL-2 ve IL-1 serum seviyeleri jeneralize epilepsi, ciddi epilepsi ve EEG’ de ağır derecede epileptik aktivite varlığında anlamlı olarak daha yüksek değerlerde saptandı. Anti-inflamatuvar sitokin olarak bilinen IL-10 yüksekliği ise sadece jeneralize epilepsi varlığı ile anlamlı olarak ilişkili bulundu. Nöbet remisyon varlığı, tedavi şekli ve kullanılan AİE sayısının inflamatuvar belirteçler ile anlamlı bir ilişkisi tespit edilmedi. DEHB’ye eşlik eden epilepsi olgularında sadece DEHB olgularına göre daha yüksek oranda saptanan TLR4 değeri ile nöbet süresi arasında negatif yönlü bir ilişki tespit edildi. Uzun süre epileptik nöbetlere maruz kalan hastalarda bu sürecin inflamasyonu arttırabileceği düşünülebilirdi. Ancak sonuçlarımız tam tersine serum TLR4 seviyesinin ilk nöbet başladığı dönemlerde daha yüksek, nöbetler devam ettikçe daha düşük değerlere indiğini gösterdi. Negatif ilişkiyi yorumlamak güç gözlenmekle birlikte epileptik nöbetlerin varlığı ve devamlılığının inflamasyonu bu mekanizma üzerinden arttırmadığını söyleyebiliriz. Ancak yaygın, ciddi ve ağır derecede epileptik aktivite içeren epilepsi varlığının sitokinler üzerinden inflamasyon ile ilişkili olduğu söylenebilir. Çalışmamıza benzer şekilde kurgulanmış bir çalışma tıbbi yazında daha önce bildirilmediğinden DEHB olgularında ki epilepsi ve inflamasyon üzerine ayrıntılı tartışmak zor görünmektedir. Ancak genel olarak nöroinflamasyon arttıkça epileptik aktivitenin de daha ağır gözlendiğini iddia eden klinik çalışmalar mevcuttur[15], [16], [69]. Alt gruplar oluşturulduğunda, hasta sayılarının düşük olması, sonuçları etkileyebileceğinden çalışma kısıtlılıklarımızdan birisidir. Bir diğer kısıtlılığımız ise ayrı bir sadece epilepsi tanısı olan hasta grubunun oluşturulmamış olmasıdır. Sadece

epilepsi tanılı bir grupta da aynı serum inflamatuvar belirteçleri çalışılıyorsa, DEHB ve epilepsi birlikteliğine inflamasyonun etkisi daha iyi yorumlanabilirdi.

Bu çalışmada, epilepsinin eşlik ettiği DEHB tanılı hastaların DEHB ile ilgili şikayetlerinin başlama ve tanı yaşları, sadece DEHB tanılı hastalara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır.

DEHB ve epilepsi çocukların pediatrik nörologlara sevk edilmesinin en sık nedenleri arasındadır. Bu iki tanının bir hastada beraber bulunması hastalık şiddetinin artması ve bulguların daha erken yaşta belirti vermesine neden olabilir. Nitekim, epilepsinin kendi doğası dışında, anti-epileptik ilaçların da sosyal, akademik ve davranışsal sorunlara neden olduğu ve çocuğun DEHB kliniğini ağırlaştırdığı bilinmektedir. Benzer şekilde DEHB tedavisi için kullanılan ilaçların ise epileptik nöbeti tetikleyebilmektedir.

## 6. SONUÇ

Çalışmamız, epilepsi varlığından bağımsız olarak DEHB tanılı çocuklarda IL-2, IL-1 beta ve IL-10 düzeylerinin yüksek olduğunu ve DEHB patogenezinde sitokinler üzerinden immün/ inflamatuvar mekanizmaların rolü olabileceğini göstermektedir. Ancak, DEHB ile birlikte görülen epilepsi; jeneralize tipte, ciddi seyirli ve ağır derecede epileptik aktivite içeren EEG özelliklerine sahipse bu sitokinler daha aktif rol almış olabilir. DEHB’ da TLR4 önemsiz bir inflamatuvar belirteç olarak bulunmasına rağmen, eşlik eden epilepsi varlığında etkin rolü olabileceğine ait bulgular elde ettik. Ancak, DEHB, epilepsi ve immün mekanizmalar ilişkilerinin aydınlatılması ve tedaviye yansıtılabilmesi için patogeneze yönelik daha ayrıntılı ve daha geniş hasta gruplarını içeren çalışmalar gereklidir.

## 7. KAYNAKLAR

- [1] American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed. DSM-IV-TR*. 2000.
- [2] E. Doernberg and E. Hollander, “Neurodevelopmental Disorders (ASD and ADHD): DSM-5, ICD-10, and ICD-11,” *CNS Spectr.*, vol. 21, no. 4, pp. 295–299, 2016, doi: 10.1017/S1092852916000262.
- [3] A. Thapar and M. Cooper, “Attention deficit hyperactivity disorder,” *Lancet*, vol. 6736, no. 15, 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(15)00238-X.
- [4] D. Anand, G. D. Colpo, G. Zeni, C. P. Zeni, and A. L. Teixeira, “Attention-deficit/hyperactivity disorder and inflammation: What does current knowledge tell US? A systematic review,” *Front. Psychiatry*, vol. 8, no. NOV, pp. 1–7, 2017, doi: 10.3389/fpsyt.2017.00228.
- [5] R. Thomas, S. Sanders, J. Doust, E. Beller, and P. Glasziou, “Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis,” *Pediatrics*, vol. 135, no. 4, pp. e994–e1001, 2015, doi: 10.1542/peds.2014-3482.
- [6] E. S. Ercan *et al.*, “Prevalence and diagnostic stability of ADHD and ODD in Turkish children: A 4-year longitudinal study,” *Child Adolesc. Psychiatry Ment. Health*, vol. 7, no. 1, pp. 1–10, 2013, doi: 10.1186/1753-2000-7-30.
- [7] J. W. Sander, “The epidemiology of epilepsy revisited,” *Curr. Opin. Neurol.*, vol. 16, no. 2, pp. 165–170, 2003, doi: 10.1097/01.wco.0000063766.15877.8e.
- [8] D. Socanski, D. Aurlien, A. Herigstad, P. Hove, and T. Ketil, “Epilepsy in a large cohort of children diagnosed with attention deficit / hyperactivity disorders ( ADHD ),” *Seizure Eur. J. Epilepsy*, vol. 22, no. 8, pp. 651–655, 2013, doi: 10.1016/j.seizure.2013.04.021.
- [9] S. Plioplys, D. W. Dunn, and R. Caplan, “10-Year research update review: Psychiatric problems in children with epilepsy,” *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, vol. 46, no. 11, pp. 1389–1402, 2007, doi: 10.1097/chi.0b013e31815597fc.
- [10] H. M. Hamoda, D. J. Guild, S. Gumlak, B. H. Travers, and J. Gonzalez-Heydrich, “Association between attention-deficit/hyperactivity disorder and epilepsy in pediatric populations,” *Expert Rev. Neurother.*, vol. 9, no. 12, pp. 1747–1754, 2009, doi: 10.1586/ern.09.128.
- [11] R. Kaufmann, H. Goldberg-stern, and A. Shuper, “Attention-Deficit Disorders and Epilepsy in Childhood: Incidence, Causative Relations and Treatment Possibilities,” pp. 727–733, 2009.
- [12] P. Parisi, R. Moavero, A. Verrotti, and P. Curatolo, “Attention deficit hyperactivity disorder in children with epilepsy,” *Brain Dev.*, vol. 32, no. 1, pp. 10–16, 2010, doi: 10.1016/j.braindev.2009.03.005.
- [13] S. M. Davis *et al.*, “Epilepsy in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder,” *Pediatr. Neurol.*, vol. 42, no. 5, pp. 325–330, 2010, doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2010.01.005.

- [14] J. McAfoose and B. T. Baune, "Evidence for a cytokine model of cognitive function," *Neurosci. Biobehav. Rev.*, vol. 33, no. 3, pp. 355–366, 2009, doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.10.005.
- [15] F. Alyu and M. Dikmen, "Inflammatory aspects of epileptogenesis: Contribution of molecular inflammatory mechanisms," *Acta Neuropsychiatr.*, vol. 29, no. 1, pp. 1–16, 2017, doi: 10.1017/neu.2016.47.
- [16] N. Marchi, T. Granata, C. Ghosh, and D. Janigro, "Blood-brain barrier dysfunction and epilepsy: Pathophysiologic role and therapeutic approaches," *Epilepsia*, vol. 53, no. 11, pp. 1877–1886, 2012, doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03637.x.
- [17] S. Ivens *et al.*, "TGF- $\beta$  receptor-mediated albumin uptake into astrocytes is involved in neocortical epileptogenesis," *Brain*, vol. 130, no. 2, pp. 535–547, 2007, doi: 10.1093/brain/awl317.
- [18] J. Bauer, A. Vezzani, and C. G. Bien, "Epileptic encephalitis: The role of the innate and adaptive immune system," *Brain Pathol.*, vol. 22, no. 3, pp. 412–421, 2012, doi: 10.1111/j.1750-3639.2012.00580.x.
- [19] T. I. M. Aarsland *et al.*, "Serum concentrations of kynurenines in adult patients with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): A case-control study," *Behav. Brain Funct.*, vol. 11, no. 1, pp. 1–12, 2015, doi: 10.1186/s12993-015-0080-x.
- [20] A. H. Darwish, T. M. Elgohary, and N. A. Nosair, "Serum Interleukin-6 Level in Children With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)," *J. Child Neurol.*, vol. 34, no. 2, pp. 61–67, 2019, doi: 10.1177/0883073818809831.
- [21] M. Corominas-Roso *et al.*, "IL-6 and TNF- $\alpha$  in unmedicated adults with ADHD: Relationship to cortisol awakening response," *Psychoneuroendocrinology*, vol. 79, pp. 67–73, 2017, doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.02.017.
- [22] American Psychiatric Association, "DSM-5 Diagnostic Classification," in *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 2013.
- [23] R. E. KENDELL, "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd ed., revised (DSM-III-R)," *Am. J. Psychiatry*, 1988, doi: 10.1176/ajp.145.10.1301.
- [24] J. N. Epstein and R. E. A. Loren, "Changes in the definition of ADHD in DSM-5: Subtle but important," *Neuropsychiatry (London)*, vol. 3, no. 5, pp. 455–458, 2013, doi: 10.2217/npv.13.59.
- [25] S. A. Abd, E. Naby, and Y. M. Naguib, "Sociodemographic , Electrophysiological , and Biochemical Profiles in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder and / or Epilepsy," *Behav. Neurol.*, vol. 2018, 2018, doi: 10.1155/2018/8932817.
- [26] E. G. Willcutt, "The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review," *Neurotherapeutics*, vol. 9, no. 3, pp. 490–499, 2012, doi: 10.1007/s13311-012-0135-8.
- [27] L. R. G. Polanczyk, M. Lima, B. Horta, J. Biederman, "The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Meta-regression Analysis," *Am J Psychiatry*, no. June, 2007, doi: 10.1109/ICASSP.2014.6853824.
- [28] S. V. Faraone *et al.*, "Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder," *Biol.*

- Psychiatry*, vol. 57, no. 11, pp. 1313–1323, 2005, doi: 10.1016/j.biopsych.2004.11.024.
- [29] A. Thapar, M. Cooper, O. Eyre, and K. Langley, “Practitioner review: What have we learnt about the causes of ADHD?,” *J. Child Psychol. Psychiatry Allied Discip.*, vol. 54, no. 1, pp. 3–16, 2013, doi: 10.1111/j.1469-7610.2012.02611.x.
- [30] T. F. Smith *et al.*, “Angiogenic, neurotrophic, and inflammatory system SNPs moderate the association between birth weight and ADHD symptom severity,” *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet.*, vol. 165, no. 8, pp. 691–704, 2014, doi: 10.1002/ajmg.b.32275.
- [31] B. B. Mittleman, F. X. Castellanos, L. K. Jacobsen, J. L. Rapoport, S. E. Swedo, and G. M. Shearer, “Cerebrospinal fluid cytokines in pediatric neuropsychiatric disease,” *J. Immunol.*, 1997.
- [32] R. D. Oades, A. M. Myint, M. R. Dauvermann, B. G. Schimmelmann, and M. J. Schwarz, “Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: S100B, cytokines and kynurenine metabolism—effects of medication,” *Behav. Brain Funct.*, vol. 6, pp. 1–14, 2010, doi: 10.1186/1744-9081-6-32.
- [33] P. A. Garay and A. K. McAllister, “Novel roles for immune molecules in neural development: Implications for neurodevelopmental disorders,” *Front. Synaptic Neurosci.*, vol. 2, no. SEP, pp. 1–16, 2010, doi: 10.3389/fnsyn.2010.00136.
- [34] R. Yirmiya and I. Goshen, “Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis,” *Brain. Behav. Immun.*, vol. 25, no. 2, pp. 181–213, 2011, doi: 10.1016/j.bbi.2010.10.015.
- [35] A. Meltzer and J. Van De Water, “The Role of the Immune System in Autism Spectrum Disorder,” *Neuropsychopharmacology*, vol. 42, no. 1, pp. 284–298, 2017, doi: 10.1038/npp.2016.158.
- [36] S. Cortese, “The neurobiology and genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): What every clinician should know,” *European Journal of Paediatric Neurology*. 2012, doi: 10.1016/j.ejpn.2012.01.009.
- [37] J. Haydicky, C. Shecter, J. Wiener, and J. M. Ducharme, “Evaluation of MBCT for Adolescents with ADHD and Their Parents: Impact on Individual and Family Functioning,” *J. Child Fam. Stud.*, 2013, doi: 10.1007/s10826-013-9815-1.
- [38] S. K. Loo and S. Makeig, “Clinical Utility of EEG in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Research Update,” *Neurotherapeutics*, vol. 9, no. 3, pp. 569–587, 2012, doi: 10.1007/s13311-012-0131-z.
- [39] A. R. Clarke, R. J. Barry, R. McCarthy, and M. Selikowitz, “EEG-defined subtypes of children with attention-deficit/hyperactivity disorder,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 112, no. 11, pp. 2098–2105, 2001, doi: 10.1016/S1388-2457(01)00668-X.
- [40] R. A. Barkley, “The Nature of ADHD,” in *Attentiondeficit hyperactivity disorder A handbook for diagnosis and treatment*, 2006.
- [41] A. R. Clarke, R. J. Barry, R. McCarthy, and M. Selikowitz, “EEG analysis in attention-deficit/hyperactivity disorder: A comparative study of two subtypes,” *Psychiatry Res.*, vol. 81, no. 1, pp. 19–29, 1998, doi: 10.1016/S0165-1781(98)00072-9.

- [42] A. Lenartowicz and S. K. Loo, "Use of EEG to Diagnose ADHD," *Curr. Psychiatry Rep.*, vol. 16, no. 11, 2014, doi: 10.1007/s11920-014-0498-0.
- [43] A. Dunn, J. T. Nigg, and E. L. Sullivan, "Neuroinflammation as a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder," *Pharmacol. Biochem. Behav.*, vol. 182, no. July 2018, pp. 22–34, 2019, doi: 10.1016/j.pbb.2019.05.005.
- [44] B. Becher, S. Spath, and J. Goverman, "Cytokine networks in neuroinflammation," *Nat. Publ. Gr.*, 2016, doi: 10.1038/nri.2016.123.
- [45] A. A. J. Verlaet, D. B. Noriega, N. Hermans, and H. F. J. Savelkoul, "Nutrition, immunological mechanisms and dietary immunomodulation in ADHD," *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*, vol. 23, no. 7, pp. 519–529, 2014, doi: 10.1007/s00787-014-0522-2.
- [46] R. Donfrancesco *et al.*, "Anti-Yo Antibodies in Children With ADHD: First Results About Serum Cytokines," *J. Atten. Disord.*, vol. 24, no. 11, pp. 1497–1502, 2020, doi: 10.1177/1087054716643387.
- [47] R. Kang *et al.*, "HMGB1 in health and disease," *Mol. Aspects Med.*, vol. 40, no. July, pp. 1–116, 1998, doi: 10.1016/j.mam.2014.05.001.
- [48] Y. N. Paudel, M. F. Shaikh, A. Chakraborti, and Y. Kumari, "HMGB1 : A Common Biomarker and Potential Target for TBI , Neuroinflammation , Epilepsy , and Cognitive Dysfunction," *Front. Neurosci.*, vol. 12, no. September, pp. 1–19, 2018, doi: 10.3389/fnins.2018.00628.
- [49] P. D. 1. 1)Department Masahiro Mori, M.D., "A novel therapeutic target in neuromyelitis optica and multiple sclerosis: high mobility group box 1 (HMGB1)," pp. 975–977, 2014.
- [50] M. Zhu, J. Chen, H. Guo, L. Ding, Y. Zhang, and Y. Xu, "High Mobility Group Protein B1 (HMGB1) and Interleukin-1 $\beta$  as Prognostic Biomarkers of Epilepsy in Children," *J. Child Neurol.*, vol. 33, no. 14, pp. 909–917, 2018, doi: 10.1177/0883073818801654.
- [51] M. Maroso, S. Balosso, T. Ravizza, J. Liu, M. E. Bianchi, and A. Vezzani, "Interleukin-1 type 1 receptor/Toll-like receptor signalling in epilepsy: The importance of IL-1beta and high-mobility group box 1," *J. Intern. Med.*, vol. 270, no. 4, pp. 319–326, 2011, doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02431.x.
- [52] I. E. Scheffer *et al.*, "ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology," *Epilepsia*, 2017, doi: 10.1111/epi.13709.
- [53] J. Van Herwegen and D. Riby, *Neurodevelopmental disorders: Research challenges and solutions*. 2015.
- [54] K. S. Na, H. Y. Jung, and Y. K. Kim, "The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia," *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry*, vol. 48, pp. 277–286, 2014, doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.10.022.
- [55] T. M. O'Shea *et al.*, "Elevated blood levels of inflammation-related proteins are associated with an attention problem at age 24 mo in extremely preterm infants," *Pediatr. Res.*, vol. 75, no. 6, pp. 781–787, 2014, doi: 10.1038/pr.2014.41.
- [56] A. G. Trenova, G. S. Slavov, M. G. Manova, L. D. Miteva, and S. A. Stanilova, "A Role of Cytokine Gene Polymorphisms in Cognitive Functioning," *Folia Med. (Plovdiv)*, vol. 60, no. 2, pp. 191–199, 2018, doi: 10.1515/folmed-2017-0094.

- [57] R. D. Oades, “An exploration of the associations of pregnancy and perinatal features with cytokines and tryptophan/kynurenine metabolism in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD),” *ADHD Atten. Deficit Hyperact. Disord.*, vol. 3, no. 4, pp. 301–318, 2011, doi: 10.1007/s12402-011-0062-2.
- [58] R. H. Segman *et al.*, “Preferential transmission of interleukin-1 receptor antagonist alleles in attention deficit hyperactivity disorder,” *Mol. Psychiatry*, vol. 7, no. 1, pp. 72–74, 2002, doi: 10.1038/sj/mp/4000919.
- [59] I. Drtilkova *et al.*, “Clinical and molecular-genetic markers of ADHD in children,” *Neuroendocrinol. Lett.*, 2008.
- [60] S. Kakeda *et al.*, “An independent component analysis reveals brain structural networks related to TNF- $\alpha$  in drug-naïve, first-episode major depressive disorder: a source-based morphometric study,” *Transl. Psychiatry*, vol. 10, no. 1, 2020, doi: 10.1038/s41398-020-00873-8.
- [61] R. D. Oades, A. M. Myint, M. R. Dauvermann, B. G. Schimmelmann, and M. J. Schwarz, “Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: An exploration of associations of cytokines and kynurenine metabolites with symptoms and attention,” *Behav. Brain Funct.*, vol. 6, pp. 1–19, 2010, doi: 10.1186/1744-9081-6-32.
- [62] J. H. Ye, S. S. Zalcman, and L. Tao, “Kainate-activated currents in the ventral tegmental area of neonatal rats are modulated by interleukin-2,” *Brain Res.*, vol. 1049, no. 2, pp. 227–233, 2005, doi: 10.1016/j.brainres.2005.05.016.
- [63] X. Nie *et al.*, “The Innate Immune Receptors TLR2/4 Mediate Repeated Social Defeat Stress-Induced Social Avoidance through Prefrontal Microglial Activation,” *Neuron*, vol. 99, no. 3, pp. 464-479.e7, 2018, doi: 10.1016/j.neuron.2018.06.035.
- [64] A. Vezzani, M. Maroso, S. Balosso, M. A. Sanchez, and T. Bartfai, “IL-1 receptor/Toll-like receptor signaling in infection, inflammation, stress and neurodegeneration couples hyperexcitability and seizures,” *Brain. Behav. Immun.*, vol. 25, no. 7, pp. 1281–1289, 2011, doi: 10.1016/j.bbi.2011.03.018.
- [65] M. C. I. Jácome *et al.*, “Peripheral inflammatory markers contributing to comorbidities in autism,” *Behav. Sci. (Basel)*, vol. 6, no. 4, 2016, doi: 10.3390/bs6040029.
- [66] S. Cortese, M. Angriman, E. Comencini, B. Vincenzi, and C. Maffei, “Association between inflammatory cytokines and ADHD symptoms in children and adolescents with obesity: A pilot study,” *Psychiatry Res.*, vol. 278, no. December 2018, pp. 7–11, 2019, doi: 10.1016/j.psychres.2019.05.030.
- [67] M. Maroso, S. Balosso, T. Ravizza, J. Liu, M. E. Bianchi, and A. Vezzani, “Interleukin-1 type 1 receptor/Toll-like receptor signalling in epilepsy: The importance of IL-1 $\beta$  and high-mobility group box 1,” *J. Intern. Med.*, vol. 270, no. 4, pp. 319–326, 2011, doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02431.x.
- [68] L. Walker *et al.*, “High mobility group box 1 in the inflammatory pathogenesis of epilepsy: profiling circulating levels after experimental and clinical seizures,” *Lancet*, vol. 383, p. S105, 2014, doi: 10.1016/s0140-6736(14)60368-8.
- [69] P. Sanz, “Reactive Glia Inflammatory Signaling Pathways and Epilepsy,” 2020.

## 9. İNTİHAL TARAMA RAPORU

### DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞUNUN PATOGENEZİNDE NÖROİNFLAMASYONUN ROLÜ VE EEG'DEKİ EPİLEPTİK AKTİVİTE İLE İLİŞKİSİ

#### ORIJINALLIK RAPORU

% <b>14</b>	% <b>13</b>	% <b>5</b>	% <b>8</b>
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

#### BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<b>abis-files.erciyes.edu.tr</b> İnternet Kaynağı	<b>%3</b>
<b>2</b>	<b>Submitted to Okan Üniversitesi</b> Öğrenci Ödevi	<b>%1</b>
<b>3</b>	<b>dergipark.org.tr</b> İnternet Kaynağı	<b>%1</b>
<b>4</b>	<b>docplayer.biz.tr</b> İnternet Kaynağı	<b>%1</b>
<b>5</b>	<b>openaccess.maltepe.edu.tr</b> İnternet Kaynağı	<b>%1</b>
<b>6</b>	<b>Submitted to Bülent Ecevit Üniversitesi</b> Öğrenci Ödevi	<b>&lt;%1</b>
<b>7</b>	<b>Anna Lados-Krupa, Malgorzata Konieczynska, Artur Chmiel, Anetta Undas. "Increased Oxidation as an Additional Mechanism Underlying Reduced Clot Permeability and</b>	<b>&lt;%1</b>