

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

**DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU**  
**TANISI OLAN ÇOCUKLARIN DUYGU TANIMA BECERİSİNİN**  
**SERUM SİTOKİN DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Sevil AYDOĞDU**

**Trabzon-2023**

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

**DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU**  
**TANISI OLAN ÇOCUKLARIN DUYGU TANIMA BECERİSİNİN**  
**SERUM SİTOKİN DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Sevil AYDOĞDU**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Bahadır TURAN**

**Trabzon-2023**

## ÖNSÖZ

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim sürecinde desteğini ve zamanını esirgemeyen, bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum değerli danışman hocam Doç. Dr. Bahadır TURAN'a,

Emekli olduktan sonra da varlığını daima hissettiren bölümümüzün kurucusu Prof. Dr. Sema KANDİL TANRIÖVER'e, uzmanlık eğitimimde bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım hocalarım Doç. Dr. Samiye Çilem BİLGİNER, Dr. Öğr. Üyesi Serkan KARADENİZ ve Dr. Öğr. Üyesi Esra HOŞOĞLU'na,

Tez çalışmama olan katkılarından dolayı Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr. Esra ÖZKAYA'ya,

Rotasyonlarımda eğitimime katkıda bulunan Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Psikiyatri Bölümünün ve Çocuk Nöroloji Bölümünün saygıdeğer öğretim üyelerine,

Asistanlık sürecimde birlikte çalışmaktan keyif aldığım Uzm. Dr. Damla BULUT ŞAHİN, Uzm. Dr. Berire ÇEKİN YILMAZ, Uzm. Dr. Sevda HIZARCI BULUT, Uzm. Dr. Yasemin DEMİRCİ, Dr. Selman YILDIRIM, Dr. Hasret TURAN, Dr. Çağla ÇUBUKÇU, Dr. Feyzanur KARAKAŞ, Dr. Şule KORKMAZ ve Dr. Mahya ÖZEL'e,

Çalışma ortamımıza renk katan tüm bölüm çalışanlarımıza,

Tez sürecimde en büyük destekçilerimden olan çok kıymetli çalışma arkadaşım Dr. Züleyha TEHİNOĞLU'na,

Asistanlığa birlikte adım attığım, birçok zorlu süreçte yanımda olan canım arkadaşım Uzm. Dr. Cansu TAŞDEMİR'e,

Çıktığım bu yolda kendilerinden çok şey öğrendiğim ve öğrenmeye devam edeceğim, motivasyon kaynağım sevgili çocuklar ve ailelerine,

Hayatımın her anında destekleriyle, sevgileriyle yanımda olan canım annem ve babama, varlıklarıyla bana güç veren kardeşlerim Kaan ve Mete'ye ayrıca arkamdaki kocaman aileme çok teşekkür ederim.

Dr. Sevil AYDOĞDU

## ÖZET

### **Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Tanısı Olan Çocukların Duygu Tanıma Becerisinin Serum Sitokin Düzeyleri ile İlişkisi**

**Amaç:** Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) olan çocuklarda görülebilen duygu tanıma güçlükleri ve sosyal cevaplılıkta bozulma hastalığın gidişatını olumsuz etkileyerek birçok alanda işlev kaybına yol açabilmektedir. Bu çalışmada DEHB tanılı 6-12 yaş arasındaki çocuklarda serum sitokin düzeyleri ile duygu tanıma ve sosyal cevaplılık arasındaki ilişki incelenerek duygu tanıma güçlükleri ve sosyal bozulma ile ilişkili olabilecek biyolojik süreçleri belirlemeye katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Araştırma Eylül 2022- Mayıs 2023 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında gerçekleştirilmiştir. Klinik değerlendirme, DSM-5 tanı ölçütleri ve Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu-Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T) yarı yapılandırılmış görüşmesine göre DEHB tanısı konulan çocuklardan çalışmayı kabul eden, uygunluk ölçütlerini karşılayan 48 kişi olgu grubu olarak; bu hastalarla cinsiyet, yaş açısından eşleşmiş 40 kişi ise kontrol grubu olarak çalışmaya dâhil edilmiştir. Katılımcıların duygu tanıma becerilerinin değerlendirilmesi için Sözel Olmayan İfadelerin Tanısal Analizi-2 (DANVA2) testinin çocuk yüz, erişkin yüz ve erişkin postür alt testleri; sosyal cevaplılıklarının değerlendirilmesi için Sosyal Cevaplılık Ölçeği (SCÖ); DEHB belirti şiddetinin değerlendirilmesi için Turgay Yıkıcı Davranış Bozuklukları Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (YDB-TDÖ) uygulanmıştır. Olgu ve kontrol grubundaki katılımcıların serum IL (İnterlökin)-1Beta, IL-6, IL-8, IL-17 düzeyleri ticari ELİSA kitleri ile ölçülmüştür.

**Bulgular:** Tüm katılımcıların %81.8'i (n=72) erkek, %18.2'si (n=16) kızlardan oluşmakta olup yaş ortalaması  $8.67 \pm 1.7$  olarak hesaplanmıştır. Olgu ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında olgu grubunun SCÖ toplam puanı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p < .001$ ). Olgu grubu, çocuk yüzü ( $p = .001$ ), yetişkin yüzü ( $p = .04$ ) ve yetişkin postürü ( $p = .01$ ) alt testlerini içeren DANVA2 testinde kontrol

grubuna göre daha kötü performans göstermiştir. Olgu grubu komorbiditelerine göre gruplanarak DANVA2 toplam test puanı açısından karşılaştırıldığında karşıt olma karşı gelme bozukluğu eşlik eden DEHB grubu, pür DEHB grubuna göre anlamlı olarak daha düşük puan almıştır ( $p < .001$ ). Olgu grubu mutlu ( $p = .001$ ) ve korkulu ( $p = .047$ ) duygu ifadelerini tanımada kontrol grubuna göre daha düşük performans göstermiştir. DEHB belirti şiddeti ile SCÖ toplam puanı pozitif korelasyon göstermiştir ( $r = 0.495$ ,  $p < .001$ ). Olgu grubunun serum IL-6 düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p = .008$ ). Olgu grubunda sosyal cevaplılığın yordayıcılarını belirlemede DEHB belirti şiddeti ve serum IL-6 düzeylerini içeren regresyon modeli anlamlı bulunmuştur ( $p < .001$ ). Bu modele göre, serum IL-6 düzeylerinin DEHB'li çocuklarda sosyal cevaplılığı yordamada anlamlı bir değişken olduğu tespit edilmiştir ( $\beta = -0.044$ ,  $p = .04$ ).

**Sonuç:** DEHB tanılı bazı çocuklarda duygu tanıma güçlüklerinin ve sosyal cevaplılıkta bozulmanın sağlıklı kontrollere göre yüksek olması; ayrıca serum IL-6 düzeyinin sosyal cevaplılığı yordamada anlamlı bir değişken olması, bu bozulmanın altında yatan potansiyel biyolojik süreçler hakkında yeni fikirler vermesi açısından dikkat çekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, sosyal biliş, duygu tanıma, sitokin

## ABSTRACT

### **Relationship of Emotion Recognition Skills of Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Serum Cytokine Levels**

**Objective:** Emotion recognition difficulties and impaired social responsiveness in children with ADHD may adversely affect the course of the disease and lead to loss of function in many areas. In this study, we aimed to contribute to the determination of biological processes that may be associated with emotion recognition difficulties and social impairment by examining the relationship between serum cytokine levels and emotion recognition and social responsiveness in children aged 6-12 years with ADHD.

**Methods:** The research was conducted between September 2022 and May 2023 at the Department of Child and Adolescent Psychiatry, Faculty of Medicine, Karadeniz Technical University. Among the children diagnosed with ADHD according to clinical evaluation, DSM-5 diagnostic criteria and Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children Present and Lifetime Version-Turkish Adaptation (K-SADS-PL-T), 48 people who accepted the study and met the eligibility criteria were included in the study as the case group; 40 people matched with these patients in terms of gender and age were included as the control group. The child face, adult face and adult posture subtests of the Diagnostic Analysis of Nonverbal Expressions-2 (DANVA2) test were used to evaluate the participants' emotion recognition skills; the Social Responsiveness Scale (SRS) was used to evaluate their social responsiveness; and the Turgay DSM-IV-Based Child and Adolescent Behavioral Disorders Screening and Rating Scale (T-DSM-IV-S) was used to ADHD symptom severity. Serum IL (Interleukin)-1Beta, IL-6, IL-8, IL-17 levels of the participants in the case and control groups were measured with commercial ELISA kits.

**Results:** Of all participants, 81.8% (n=72) were male and 18.2% (n=16) were female and the mean age was calculated as  $8.67 \pm 1.7$  years. No significant difference was found between the case and control groups in terms of age and gender. When compared with the control group, the total SRS score of the case group was found to be significantly higher ( $p < .001$ ). The case group performed worse than the control

group in the DANVA2 test, which included child face ( $p = .001$ ), adult face ( $p = .04$ ) and adult posture ( $p = .01$ ) subtests. When the case group was grouped according to comorbidities and compared in terms of DANVA2 total test score, the ADHD group with oppositional defiant disorder scored significantly lower than the pure ADHD group ( $p < .001$ ). The case group showed lower performance in recognising happy ( $p = .001$ ) and fearful ( $p = .047$ ) emotional expressions than the control group. ADHD symptom severity was positively correlated with SRS total score ( $r = 0.495$ ,  $p < .001$ ). Serum IL-6 levels of the case group were found to be significantly higher compared to the control group ( $p = .008$ ). The regression model including ADHD symptom severity and serum IL-6 levels in determining the predictors of social responsiveness in the case group was found significant ( $p < .001$ ). According to this model, serum IL-6 levels were found to be a significant variable in predicting social responsiveness in children with ADHD ( $\beta = -0.044$ ,  $p = .04$ ).

**Conclusion:** The fact that emotion recognition difficulties and impairment in social responsiveness are higher in some children with ADHD compared to healthy controls, and that serum IL-6 level is a significant variable in predicting social responsiveness, draws attention in terms of providing new ideas about the potential biological processes underlying this impairment.

**Keywords:** Attention deficit hyperactivity disorder, social cognition, emotion recognition, cytokine

# İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b> .....	II
<b>ABSTRACT</b> .....	IV
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	VI
<b>KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	IX
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	XI
<b>ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ</b> .....	XII
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	3
<b>2.1. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu</b> .....	3
2.1.1. Tanım .....	3
2.1.2. Tarihçe ve Tanı Kriterleri.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji .....	8
2.1.4. Etiyopatogenez .....	9
2.1.5. Klinik Görünüm ve Tanı .....	15
2.1.6. Komorbidite ve Ayırıcı Tanı .....	17
2.1.7. Tedavi.....	18
<b>2.2. Sosyal Bilış</b> .....	23
2.2.1. Sosyal Cevaplılık.....	24
2.2.2. DEHB ve Sosyal Cevaplılık.....	24
2.2.3. Duygu Tanıma.....	25
2.2.4. DEHB ve Duygu Tanıma .....	26
<b>2.3. İnflamasyon</b> .....	28
2.3.1. Tanım .....	28
2.3.2. Sitokinler .....	29
<b>2.4. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu ve İnflamasyon</b> .....	33
<b>2.5. İnflamasyon ve Sosyal Bilış</b> .....	35
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	38
<b>3.1. Araştırma Tipi</b> .....	38
<b>3.2. Araştırmanın Örnekleme</b> .....	38
3.2.1. Araştırmaya Dâhil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri .....	39
<b>3.3. Veri Toplama Araçları</b> .....	40

3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu (Ek-2) .....	40
3.3.2. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu - Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T) (Ek-3) .....	41
3.3.3. Turgay Yıkıcı Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (YDB-TDÖ) (Ek-4) .....	42
3.3.4. Sosyal Cevaplılık Ölçeği (SCÖ) (Ek-5) .....	42
3.3.5. Wechsler Çocuklar için Zekâ Ölçeği-Gözden Geçirilmiş Formu (WISC-R) .....	43
3.3.6. Sözel Olmayan İfadelerin Tanısal Analizi (SİFTA)- Diagnostic Analysis of Nonverbal Accuracy (DANVA2) .....	43
<b>3.4. Serum Sitokin Düzeyleri Ölçümü</b> .....	<b>43</b>
<b>3.5. Uygulama</b> .....	<b>50</b>
<b>3.6. Veri Analizi</b> .....	<b>51</b>
<b>3.7. Etik Kurul ve Bilimsel Araştırmalar Proje Birimi Onayı</b> .....	<b>52</b>
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>53</b>
<b>4.1. Vaka ve Kontrol Grubunun Tanımlayıcı ve Klinik Özelliklerine Dair Veriler</b> .....	<b>53</b>
<b>4.2. Vaka ve Kontrol Gruplarında Doğumsal ve Gelişimsel Özelliklere İlişkin Veriler</b> .....	<b>55</b>
<b>4.3. Vaka ve Kontrol Gruplarında Ebeveynlerin Sosyodemografik Özellikleri ve Aileye ait Tanımlayıcı Veriler</b> .....	<b>57</b>
<b>4.4. DEHB ve Kontrol Gruplarının Ölçek Puanlarının Karşılaştırılmasına İlişkin Veriler</b> .....	<b>60</b>
<b>4.5. DEHB ve Kontrol Gruplarının DANVA2 Puanlarının Karşılaştırılmasına İlişkin Veriler</b> .....	<b>61</b>
4.5.1. DEHB komorbidite gruplarında DANVA2 toplam puanlarının karşılaştırılmasına İlişkin Veriler .....	62
<b>4.6. DEHB ve Kontrol Grubunun Serum Sitokin Düzeylerinin Karşılaştırılmasına İlişkin Veriler</b> .....	<b>64</b>
4.6.1. DEHB Komorbidite ve Kontrol Gruplarının Serum Sitokin Düzeylerinin Karşılaştırılması .....	65

<b>4.7. DEHB Grubunda Belirti Şiddeti ile Duygu Tanıma Becerileri, Sosyal Cevaplılık ve Serum Sitokin Düzeyleri Arasındaki İlişkiye Dair Veriler....</b>	<b>66</b>
<b>4.8. Kontrol Grubunda Duygu Tanıma Becerileri, Sosyal Cevaplılık ve Serum Sitokin Düzeyleri Arasındaki İlişkiye Dair Veriler.....</b>	<b>66</b>
<b>4.9. Sosyal Cevaplılık ve Duygu Tanıma Becerisinin Prediktörlerine İlişkin Veriler .....</b>	<b>67</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>69</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>77</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>78</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>112</b>
<b>Ek-1. Gönüllü Onam Formları .....</b>	<b>112</b>
<b>Ek-2. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu.....</b>	<b>124</b>
<b>Ek-3. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Kısa Form Örneği (ÇDŞG-ŞY).....</b>	<b>126</b>
<b>Ek-4. Turgay Yıkıcı Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (YDB-TDÖ) .....</b>	<b>130</b>
<b>Ek-5. Sosyal Cevaplılık Ölçeği (SCÖ) (Social Responsiveness Scale).....</b>	<b>132</b>

## KISALTMALAR DİZİNİ

**AACAP:** American Academy of Child and Adolescent Psychiatry

**BDNF:** Beyin Türevli Nörotrofik Faktör

**COMT:** Katekolamin N-Metil Transferaz

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

**DA:** Dopamin

**DANVA2:** Diagnostic Analysis of Nonverbal Accuracy

**DB:** Davranım Bozukluğu

**DBH:** Dopamin Beta Hidroksilaz enzimi

**DEHB:** Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

**DEHB- B:** Bileşik Alt Tip

**DEHB- DE:** Dikkatsizliğin Önde Geldiği Alt Tip

**DEHB- HA:** Hiperaktivitenin Önde Geldiği Alt Tip

**DRD4:** Dopamin D4 reseptör geni

**DRD5:** Dopamin D5 reseptör geni

**DSM:** The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı)

**DTG:** Diffüzyon Tensör Görüntüleme

**GZOT:** Gözlerden Zihin Okuma Testi

**ICD:** International Clasification of Diseases-(Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması)

**KOKGB:** Karşıt Olma ve Karşıt Gelme Bozukluğu

**LPS:** Lipopolisakkarit

**NE:** Norepinefrin

**NET:** Norepinefrin Transporter

**NICE:** National Institute for Health and Clinical Excellence

**SCÖ:** Sosyal Cevaplılık Ölçeği

**SİFTA:** Sözel Olmayan İfadelerin Tanısal Analizi

**VKİ:** Vücut Kitle İndeksi

**VS:** Ventral Striatum

**YDB-TDÖ:** Yıkıcı Davranış Bozuklukları Tarama ve Değerlendirme Ölçeği

**WISC-R:** Wechsler Çocuklar için Zekâ Ölçeği Puanı

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. ELISA kitleri.....	44
Tablo 2. Vaka ve Kontrol Grubuna Ait Tanımlayıcı ve Klinik Özellikler .....	53
Tablo 3. Gebelik ve doğum öyküsündeki özelliklerin karşılaştırılması.....	56
Tablo 4. Anneye ilişkin sosyodemografik veriler .....	58
Tablo 5. Babaya ilişkin sosyodemografik veriler .....	59
Tablo 6. Aileye ait özelliklerin karşılaştırılması .....	60
Tablo 7. Grupların aile YDB-TDÖ puanlarının karşılaştırılması .....	60
Tablo 8. DEHB ve kontrol grupları arasında ebeveyn SCÖ puanlarının karşılaştırılması .....	61
Tablo 9. DANVA2 doğru cevap puanlarının karşılaştırılması.....	62
Tablo 10. Duygu ifadelerinin doğru puanlarının karşılaştırılması.....	62
Tablo 11. DANVA2 toplam puanlarının komorbidite gruplarında karşılaştırılması .	63
Tablo 12. Komorbidite grupları ve kontrol grubunda duygu ifadelerine verilen yanıtların karşılaştırılması.....	63
Tablo 13. DEHB ve kontrol gruplarının serum sitokin düzeylerinin karşılaştırılması .....	64
Tablo 14. DEHB komorbidite ve kontrol gruplarının serum sitokin düzeylerinin karşılaştırılması .....	65
Tablo 15. DEHB grubunda duygu ifadelerinin Aile-YDB-TDÖ, SCÖ puanları ve serum sitokin düzeyleri arasındaki korelasyonlar .....	66
Tablo 16. SCÖ ile ilişkili olabileceği öngörülen faktörlerin tek değişkenli doğrusal regresyon analizi .....	67
Tablo 17. DEHB grubunda SCÖ toplam puanını etkileyen değişkenler .....	68

## ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Serum IL-6 ölçümünde kullanılan standart eğri grafiği .....	45
Grafik 2. Serum IL-8 ölçümünde kullanılan standart eğri grafiği .....	47
Grafik 3. Serum IL-1Beta ölçümünde kullanılan standart eğri grafiği .....	48
Grafik 4. Serum IL-17 ölçümünde kullanılan standart eğri grafiği .....	50
Şekil 1. DEHB ve kontrol grubunun serum IL-6, IL-8 ve IL-17 düzeyleri .....	65



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), akademik, sosyal ve günlük hayattaki etkinlikleri olumsuz yönde etkileyen gelişimsel düzeye uygun olmayan yetersiz dikkat süresi, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur (1). Çocukluk çağının en sık görülen nörogelişimsel bozukluğu olmakla birlikte çocukların yaklaşık %7,2'sini etkilemektedir (2). Ülkemiz genelinde 2019 yılında yapılan bir çalışmada DEHB prevalansı %12.39 olarak saptanmıştır (3).

DEHB, kişinin hem akademik hem de sosyal işlevselliğinde etkilenmeye neden olabilmekte, DEHB'li çocuklarda gözlenen sosyal uyum ve sosyal işlevsellik sorunlarında sosyal biliş yetersizliklerinin rol oynayabileceği düşünülmektedir (4). Nitekim yapılan çalışmalarda DEHB tanısı konulan bazı çocukların sosyal ipuçlarını anlamakta sorunlar yaşayabildiği, sosyal durumları sıklıkla yanlış yorumlayıp uygunsuz yanıtlar verebildiği gösterilmiştir (5). Sosyal becerilerin yeterli düzeyde sergilenmesi için duygu tanıma çok önemli bir adımdır. DEHB'li çocuklarda gözlenen sosyal zorlukların duygu tanıma becerilerindeki defisitlere bağlı gelişebildiği öne sürülmüştür (6).

Sitokinler hem doğal hem de adaptif bağışıklık sistemi hücreleri arasındaki iletişimi kolaylaştıran, birçok vücut hücresi tarafından üretilen hücre sinyal molekülleridir (7). Periferik olarak üretilen sitokinlerin beyne humoral (antikor tutulumu ile), nöral ve hücrel yollar aracılığıyla geçerek çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde rol oynadığı bilinmektedir (8,9). Giderek artan kanıtlar DEHB ile immünolojik belirteçler olan sitokinler arasında bir ilişkiye işaret etmektedir (10–13). Öte yandan hayvanlarda, insanlarda yapılan deneysel araştırmalar artan inflamasyonun bir sonucu olarak, sosyal biliş becerilerinin etkilenebileceğini öne sürmüştür (14,15). Ayrıca duygudurum bozuklukları, şizofreni, otizm gibi sosyal bilişte bozulmaların eşlik ettiği bozukluklarda yapılmış çalışmalar birtakım sitokinlerin duygu tanıma ve sosyal davranışlarla ilişkili olduğunu göstermiştir (16–21).

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda DEHB tanılı bazı çocuklarda sosyal biliş sorunlarının olduğuna dair veriler bulunmakla birlikte DEHB'li bireylerde bu sorunların potansiyel bir sebebi olarak immünolojik belirteçleri inceleyen çalışma

bildiğimiz kadarıyla bulunmamaktadır. Bu noktadan yola çıkarak bu tez çalışmasında amacımız:

1. DEHB tanılı 6-12 yaş arası çocukların duygu tanıma becerileri, sosyal cevaplılıkları ve serum sitokin düzeylerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırmak,
2. DEHB'li çocukların duygu tanıma becerileri ve sosyal cevaplılıklarının serum sitokin düzeyleri ile ilişkisini incelemektir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

#### 2.1.1. Tanım

DEHB, gelişimsel düzeye uygun olmayan, kişinin toplum, okul veya iş ile ilgili etkinliklerini olumsuz etkileyen dikkatsizlik, aşırı hareketlilik ve dürtüsellikle karakterize olan, belirtileri büyük oranda yaşam boyu süren nörogelişimsel bir bozukluktur (1).

#### 2.1.2. Tarihçe ve Tanı Kriterleri

Tarihsel perspektiften bakıldığında DEHB ile ilgili 1700'lü yıllara uzanan yayınların olduğu ve DEHB'nin yıllar boyunca farklı terimler ile tanımlandığı görülmektedir (22). DEHB belirtilerine benzer özelliklerden ilk kez, Alman hekim Melchior Adam Weikard'ın 1775 yılında yazdığı tıp kitabında bahsedilmiştir (23). Ardından Dr. Alexander Crichton 1798'de yayımlanan kitabının "Dikkat ve Hastalıkları" başlıklı ikinci bölümünde ilk olarak dikkatin ne olduğunu tanımlamış, dikkatin yoğunluğunun ve süresinin kişiden kişiye ve hatta aynı kişide zamanla değişebileceğini belirtmiştir. Ayrıca, Crichton çocuklarda tespit ettiği dikkat sorunlarını tariflemiş ve bunların bazılarının normal, bazılarının ise patolojik olduğunu ifade etmiştir (24,25). 1844'te Heinrich Hoffmann yazdığı "Huzursuz Philip'in Öyküsü (the story of fidgety Philip)" adlı hikâye kitabında hareketli ve dürtüsel bir çocuğu "Kıpır Kıpır/Kurtlu Phill (Fidgety Phill)" olarak tanımlamıştır (22).

DEHB bilimsel anlamda ilk kez 1902 yılında İngiliz pediyatrist George Frederic Still tarafından "ahlaki kontrol kusuru" (Defect of Moral Control) olarak tanımlanmıştır (26). Still, bazı çocukların daha hareketli olduğunu, zihinsel yetersizlikleri olmadığı hâlde akademik olarak zorlandıklarını ve ahlak kurallarını öğrenmekte güçlük çektiklerini bildirmiştir (27). İlerleyen dönemde meydana gelen İspanyol Gribi salgını sonrasında birçok çocukta görülen hiperaktivite, sinirlilik ve dürtüsellik gibi DEHB belirtilerine benzer bulguların beyinde oluşan hasardan kaynaklandığı düşünülerek bu durum "minimal beyin hasarı" olarak adlandırılmıştır. Sonrasında bu vakaların çoğunluğunda beyin hasarı olmadığı anlaşılmış ve adlandırma "minimal beyin disfonksiyonu" olarak değiştirilmiştir (22,28).

Tarihsel gelişim içinde DEHB belirtileri olan çocukları tanımlamak için 1957'de Laufer ve arkadaşları tarafından ortaya atılan “Hiperkinetik Dürtü Bozukluğu” ilk tanısıl isimlendirme olmuştur (29). Sınıflama sistemlerine girişi ise ilk olarak 1965’de Uluslararası Hastalık Sınıflandırma Sistemi (ICD) Versiyon 9 ve 1968’de Amerikan Psikiyatri Birliği’nin Tanısal ve İstatistiksel El Kitabının (DSM) ikinci baskısı ile olmuştur. DSM-II ruhsal bozuklukların her zaman bazı stres faktörlerine verilen tepkiler olduğuna dair o zamanlar geçerli olan psikodinamik felsefeye dayanarak sendromu “hiperkinetik reaksiyon” olarak tanımlamış, “Davranım Bozukluğu” ile birlikte ise “Hiperkinetik Davranım Bozukluğu” ismi kullanılmıştır (30). Çoğu ruhsal bozukluğun nedeninin strese verilen bir tepkiden daha karmaşık olduğunun anlaşılmasıyla 1980'de DSM-III nedensel bir çıkarım olmaksızın o zamana kadar dikkatsizlik semptomlarının önemi farkedildiğinden “Dikkat Eksikliği Bozukluğu” terimini kullanmış, “Hiperaktivitenin Eşlik Ettiği Dikkat Eksikliği” ve “Hiperaktivitenin Eşlik Etmediği Dikkat Eksikliği” olarak alt gruplara ayırmıştır. DSM-III-R ile ilk kez “Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu” olarak adlandırılmış ve hastalığın ana belirtileri “dikkat eksikliği”, “dürtüsellik” ve “hiperaktivite” olarak belirlenmiştir (31). Yapılan çalışmalarla birlikte dürtüsellik, hiperaktivite ile yüksek birliktelik gösterdiği anlaşılınca DSM-IV ve DSM-IV-TR tanı kriterlerinde dikkatsizlik ve hiperaktivite/dürtüsellik olmak üzere iki ayrı boyutla karakterize bir bozukluk olarak tanımlanmıştır. Aynı zamanda DEHB, belirtilerin görünümüne göre dikkatsizliğin önde geldiği alt tip (DEHB-DE), hiperaktivitenin önde geldiği alt tip (DEHB-HA), bileşik alt tip (DEHB-B) olarak üç alt tipe ayrılmıştır. DSM-IV ile DEHB “Genellikle İlk Kez Bebeklik, Çocukluk ya da Ergenlik Döneminde Tanısı Konan Bozukluklar” grubu içerisindeki “Yıkıcı Davranış Bozuklukları” başlığı altına alınmıştır. Ayrıca sıklıkla DEHB ile beraber görülen Davranım Bozukluğu (DB) ve Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu (KOKGB) tanıları da bu başlık altında yer almıştır (32). DSM-IV-TR’de herhangi bir değişiklik yapılmazken (33), DSM-V ile DEHB belirtilerinin yaşam boyu sürebildiği vurgulanarak bir takım değişiklikler ve geliştirmeler yapılmıştır (1). DSM-V ile DEHB, “Nörogelişimsel Bozukluklar” kategorisi altına alınmıştır. DEHB belirtilerinin bulunduğu A kriterinde 17 yaş ve sonrasında tanı için 5 kriterin sağlanması yeterli görülmüş, DSM-IV’te vurgulanan belirtilerin yedi yaş öncesinde başlama kriteri on iki

yaş öncesi olarak değiştirilmiştir. DSM-V’te de DSM-IV’te olduğu gibi üç alt grup bulunmasına karşın isimlendirme değiştirilmiş olup alt tip (subtype) kavramı yerine görünüm (presentation) kavramı getirilmiştir. Ayrıca DSM-IV’te var olan yaygın gelişimsel bozukluk sırasında ortaya çıkmadığı vurgusu kaldırılmış ve mental bozuklukla daha iyi açıklanamaz sözüne yer verilmemiştir (34).

DSM-5’e göre DEHB tanı kriterleri:

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

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

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

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

b) Çoğu kez iş yaparken veya oyun esnasında dikkatini sürdürmekte güçlük çeker.

c) Çoğu kez doğrudan kendisine doğru konuşulurken dinlemiyormuş gibi görünür.

d) Çoğu kez, verilen yönergeleri izlemez, okul görevlerini, sıradan günlük işleri ve sorumlulukları tamamlayamaz.

e) Çoğu kez işleri ve etkinlikleri düzenlemede zorluk çeker.

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

g) Çoğu kez işi yahut etkinlik için gerekli nesnelere kaybeder.

h) Çoğu kez dış uyaranlarla dikkati kolaylıkla dağılır.

i) Çoğu kez günlük etkinliklerde unutkanlıktır.

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

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

a) Çoğu kez kıpırdanır ya da ellerini ayaklarını vurur veya oturduğu yerde kıvrarır.

b) Çoğu kez oturmasının beklendiği durumlarda oturduğu yerden kalkar.

c) Çoğu kez uygunsuz ortamlarda, ortalıkta koşuşturur durur ya da bir yerlere tırmanır. (Not: Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, kendini huzursuz hissetmekle sınırlı olabilir.)

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

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

f) Çoğu kez aşırı konuşur.

g) Çoğu kez sorulan soru tamamlanmadan yanıtını yapıştırır.

h) Çoğu kez sırasını bekleyemez.

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

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

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

D. Bu belirtilerin toplumsal, okul ya da işle ilgili işlevselliği bozduğuna veya işlevselliğin niteliğini düşürdüğüne dair açık kanıtlar vardır.

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

Olup olmadığını belirtiniz:

314.01 (F90.2) Bileşik görünüm: Son altı ay içinde hem A1(dikkatsizlik) hem A2(aşırı hareketlilik/dürtüsellik) tanı ölçütleri karşılanmıştır.

314.00 (F90.0) Dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm: Son altı ay içinde, A1 (dikkatsizlik) tanı ölçütü karşılanmış, ancak A2 ( aşırı hareketlilik/ dürtüsellik) tanı ölçütü karşılanmamıştır.

314.01 (F90.1) Aşırı hareketliliğin/dürtüsellüğün baskın olduğu görünüm: Son altı ay içinde, A2 (aşırı hareketlilik/ dürtüsellik) tanı ölçütü karşılanmış, ancak A 1 (dikkatsizlik) tanı ölçütü karşılanmamıştır.

Varsa belirtiniz:

Tam olmayan yatışma gösteren: Daha önceden bütün tanı ölçütleri karşılanmış olmakla birlikte, son altı ay içinde bütün tanı ölçütlerinden daha azı karşılanmıştır. Ve belirtiler bugün için de toplumsal, okulla yahut işle ilgili işlevsellikte bozulmaya neden olmaktadır.

O sıradaki ağırlığını belirtiniz:

Ağır olmayan: Tanı koymak için gerekli belirtilerden, varsa bile, biraz daha çoğu vardır ve belirtiler toplumsal ya da işle ilgili işlevselliği çok az bozmaktan öteye gitmemiştir.

Orta derecede: Belirtiler veya işlevsellikteki bozulma “ağır olmayan”la “ağır” arasında orta bir yerededir.

Ağır: Tanı koymak için gereldi belirtilerden çok daha çoğu yahut birkaç, özellikle ağır belirti vardır ya da belirtiler toplumsal veya işle ilgili işlevselliği ileri derecede bozmuştur” (1).

DEHB, diğer bir sınıflama sistemi olan ICD-10’da “Hiperkinetik Bozukluklar” olarak adlandırılmıştır. Ancak 2019 yılında DSÖ tarafından kabul edilen ICD-11 ile birlikte bu terim DEHB olarak değiştirilmiş ve nörogelişimsel bozukluklar kategorisine dâhil edilmiştir (35).

### 2.1.3. Epidemiyoloji

Çocukluk çağının en sık görülen psikiyatrik bozuklukları arasında olan DEHB'nin yaygınlığı ile ilgili dünya genelinde çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen kesin bir görüş oluşturulamamıştır (36). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda DEHB prevalansının %0,2 ile 27 arasında değiştiği gösterilmiştir (37). 1978 ve 2005 yılları arasında yapılan geniş örneklemlerle meta analiz çalışmasında, DEHB'nin dünya genelindeki prevalansı %5,29 olarak bulunmuşken başka bir meta analiz çalışmasında %5,9 ile 7,1 arasında olduğu rapor edilmiştir (36,38). Meta-analiz çalışmalarının sonuçlarındaki değişkenlik; çalışmalar arasındaki metodolojik farklılıklar, ülkeler arasında değişebilen tanı kriterleri ve tanı koymak için işlevsel bozulmanın gerekli olup olmaması gibi sebepler ile açıklanmıştır (39). Ülkemizde Ercan ve arkadaşlarının okul çağı çocuklarında yürüttüğü geniş kapsamlı epidemiyoloji çalışmasında dört yıl üst üste DEHB prevalansı hesaplanmış ve oranlar sırasıyla %13,38, %12,53, %12,22 ve %12,91 olarak bulunmuştur. Dört yılın ortalaması hesaplandığında ise oran %12,7 olarak rapor edilmiştir. Çalışma bulgularından yola çıkarak Türkiye'de okul çağındaki çocuklardaki DEHB sıklığının, dünya genelinde yapılmış çalışmalarda saptanan DEHB sıklığından daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (40).

DEHB'nin cinsiyetler arası dağılımına bakılacak olursa, yazında DEHB sıklığının erkeklerde, kızlara göre daha sık görüldüğü, bu oranın toplum tabanlı çalışmalarda 3/1, klinik örnekleme 9/1 olduğu bildirilmiştir (38). Bu fark, kızların daha çok dikkatsizlik ve içe yönelim belirtileri gösterirken, erkeklerin daha çok dışa yönelim belirtileri, dürtüsellik gibi belirtiler göstermesi, bu nedenle kızlara kıyasla tedavi için kliniğe daha sık yönlendirilmesi ile ilişkilendirilmiştir (41).

Toplum kökenli epidemiyolojik araştırmalarda, DEHB alt tipleri arasında en sık görülenin dikkat eksikliği baskın tip olduğu, bunu sırasıyla bileşik tip ve hiperaktivite/dürtüsellik baskın tipin izlediği belirtilmiştir (42,43). Klinik başvurularında ise bileşik tip DEHB'ye daha sık rastlandığı rapor edilmiştir (38). Ayrıca erkeklerde tüm tiplerin görülme oranları kızlara göre daha yüksek bulunmuştur (43). Gelişimsel sürece göre DEHB tiplerinin görülme sıklığına bakıldığında, okul öncesi dönemde daha sık görülen hiperaktivite/dürtüsellik baskın tipin zaman içerisinde sıklığının azaldığı görülmekte olup okul öncesi dönemden ilköğretim dönemine

doğru DEHB-B'nin daha sık tanı aldığı bildirilmektedir. Dikkat eksikliği baskın tipin ise okul öncesi dönemden ilkokula doğru artış göstererek ortaokul ve lise döneminde yüksek oranda kalmaya devam ettiği ve yetişkinlerde en sık görülen alt tip olduğu belirtilmiştir (38).

Takip çalışmaları çocuklukta tanı konan DEHB olgularının semptom şiddetinde yaşla birlikte azalma olsa da %60-80'inin ergenlikte, %40-60'ının ise erişkinlikte tanı almaya devam ettiğini göstermektedir (44).

#### **2.1.4. Etyopatogenez**

DEHB'nin etiyojisi karmaşıktır ve halen tam olarak bilinmemektedir. Genetik ve çevresel faktörlerin bozukluğun gelişiminde önemli rol oynadığı düşünölmektedir. Bu bölümde etiyojolojiye yönelik yapılan araştırmalar genetik, nöroanatomik, nörokimyasal, nörofizyolojik, nöropsikolojik ve çevresel faktörler başlıkları altında incelenecektir.

##### **2.1.4.1. Genetik Faktörler**

Yapılan çalışmalar DEHB'nin güçlü genetik etkilenme ve ailesel geçişin olduğu karmaşık bir tanı olduğunu göstermiştir (45,46). Genetik faktörlerle ilgili yapılan çalışmalar, aile, evlat edinme, ikiz çalışmalarını kapsayan davranışsal genetik çalışmalar ve genom öncesi aday gen çalışmaları, genom çapı çalışmalarını kapsayan moleküler genetik çalışmalar olarak iki grupta değerlendirilebilir.

Çalışmalar DEHB'li çocukların aile üyelerinde (kardeşlerinde ve ebeveynlerinde) DEHB görülme riskinin, genel topluma oranla 2-8 kat daha yüksek olduğunu bildirmektedir (46). DEHB açısından aile öyküsü bulunmayan normal popölasyonda DEHB görülme sıklığı %5-10 arasındayken, birinci derece akrabalarda DEHB tanısının olması durumunda bu oran %15-60'lara ulaşmaktadır (47,48). Alanyazın incelendiğinde aile çalışmalarında saptanan güçlü genetik etkinin, çevresel faktörlerden ne kadar etkilendiğini belirlemek amacıyla yapılan ikiz ve evlat edinme çalışmalarının önemli kanıtlar sağladığı görölmektedir. Geçmişteki ikiz ve evlat edinme çalışmaları yaklaşık %75'lik tahmini bir kalıtım oranı vermiştir (45,49-52). Evlat edinme çalışmalarında biyolojik anne babalara kıyasla evlat edinen ailedeki ebeveynlerin daha az sıklıkta DEHB tanısı aldığı görölmüştür (52). Faraone ve ark. (2005) tarafından yapılmış daha yeni bir analiz, kalıtımın %60'ından genetik

faktörlerin sorumlu olduğunu, geri kalanının ise çevresel etkiler ve çocuğa özgü çevresel etkiler arasında bölündüğünü bulmuştur (46). Hechtman ve ark. (2014) tarafından yapılan bir çalışmada DEHB için eş hastalanma oranının tek yumurta ikizlerinde %59-92, çift yumurta ikizlerinde %29-42 olduğu gösterilmiştir (53).

Moleküler genetik çalışmalar başlığı altında yapılan bağlantı çalışmalarına bakıldığında bugüne kadar DEHB ile ilişkilendirilen 6q12, 16p13, 4q13, 17p11, 5p13, 9q33, 4q13, 17p11 gibi 100'den fazla gen bölgesi bildirilmiştir (54). Aday gen çalışmalarında daha çok dopaminerjik düzenleyici genler üzerine odaklanılmıştır (46). Etyolojide özellikle dopaminerjik sistem genlerinin üzerinde durulmasının sebepleri arasında tedavide kullanılan stimülan ajanların dopamin (DA) taşıyıcı proteinini inhibe ederek etki göstermesi, nörogörüntüleme çalışmalarında DA'dan zengin alanların disfonksiyonunun, nöropsikolojik çalışmalarda dopaminerjik sisteme duyarlı olan yürütücü işlevlerde bozuklukların saptanmış olması ve hayvan çalışmalarında bu genlerin zarar görmesi sonrası DEHB benzeri semptomların gözükmesi sayılabilir. DRD4 ve DAT1 (SLC6A3) genleri alanyazında en çok araştırılan genler olmakla birlikte DA D3 reseptör geni (DRD3), DA D5 reseptör geni (DRD5), DBH ve Katekolamin N-Metil Transferaz (COMT) gibi dopaminerjik sistem genleri ile anlamlı ilişki saptayan birçok çalışma mevcuttur. Çalışmalar dopaminerjik sistem genlerinin yanı sıra DEHB ile seratonerjik sistem (HTR1B, HTR2A,HTR2C, TPH1,TPH2,DDC); noradrenerjik sistem (NET1/SLC6A2, ADRA2A); kolinerjik sistem (CHRNA4); glutaminerjik sistem (GRIN2A, GRM7) ve nöronal plastisite (SNAP-25, BDNF) genleri arasında ilişki olduğunu bildiren kanıtlar da sunmaktadır (54). Pek çok çalışma DEHB'nin oluşumunda tek bir genin sorumlu olamayacağını, çok sayıda küçük ama önemli genin çevresel faktörlerle etkileşiminin bu bozuklukta önemli olduğunu bildirilmiştir (55).

#### **2.1.4.2. Nöroanatomik Faktörler**

DEHB belirtileri ile nörolojik hastalıklarda prefrontal korteks hasarı sonucu ortaya çıkan belirtiler arasındaki benzerlikler, beyin yapısal anormalliklerinin DEHB semptomatolojisine neden olabileceği teorisinin ortaya çıkmasına yol açmıştır (56). Bu alanda pek çok önemli sonuç elde edilmiştir.

DEHB'li olgularda yapılan çalışmalar, sağlıklı kontrollere göre, DEHB'li olguların toplam beyin hacminin %3-5 oranında daha düşük olduğunu ortaya koymuştur. Bunun yanında DEHB'li çocuklarda en sık rastlanan yapısal beyin görüntüleme bulguları, dorsolateral prefrontal korteks, kaudat, pallidum, korpus kallosum ve serebellumda önemli ölçüde hacim azalması olmuştur (57–62).

Araştırmacılar yapılan prospektif uzunlamasına beyin manyetik rezonans görüntüleme çalışma sonuçlarından yola çıkarak DEHB'de gecikmiş prefrontal kortikal gelişim gibi beyin gelişimsel yörüngesinde anormallikler olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte serebrumda zirve kortikal kalınlığın elde edildiği ortalama yaşın, normal gelişim gösteren çocuklarda yaklaşık yedi iken DEHB'li çocuklarda yaklaşık on olduğunu ve bu gecikmenin en çok lateral prefrontal kortekste olduğunu göstermişlerdir (61,63). Aynı araştırmacılar DEHB'li grupta kortikal kalınlıkla birlikte kortikal yüzey alanının olgunlaşmasında da bir gecikme olduğunu ortaya koymuşlardır (64). DEHB'li hastaları yetişkinliğe kadar takip eden bir prospektif uzunlamasına çalışma prefrontal kortekste sabit kortikal incelmeyi yetişkinlikte tanının sürmesiyle bağlantılı olduğunu göstermiştir (65,66).

DEHB ile ilgili beyin görüntüleme çalışmaları genellikle beyindeki bölgesel defisitleri araştırmaya yoğunlaşmışken son zamanlarda bu yaklaşım yerini beyin işlevleri arasındaki fonksiyonel ve yapısal ilişkilerin araştırıldığı “connectivite” yaklaşımına bırakma eğiliminde olmuştur (67). DEHB'li olgularda difüzyon tensörü görüntüleme (DTG) yöntemiyle geniş beyin ağları arasındaki yapısal ilişkilerin incelendiği, artan fakat hala az sayıda çalışma mevcuttur. DTG çalışmalarında, DEHB'li olgularda mikroyapısal bütünlüğün bozulduğu, fronto-paryetal fronto-serebellar ve fronto-striatal döngü başta olmak üzere tüm beyinde yaygın olarak atipik fraksiyonel anizotropi değerleri ve hemisferler arası atipik bağlantılar gözlemlendiği belirtilmiştir (68).

Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT), pozitron emisyon tomografisi (PET) ve fonksiyonel MRI (fMRI) gibi gelişmiş beyin görüntüleme teknikleri, beyin metabolizmasının dinamik ölçümlerine dinlenme halinde ve belli bilişsel görevler sırasında ulaşmayı sağlamıştır. Birçok çalışma, DEHB'de frontal ve striatal bölgelerdeki hipoperfüzyonu ortaya koymuş ayrıca metilfenidat tedavisini

takiben bahsi geçen bölgelerde kan akımında ve aktivasyonda normale dönme olduğunu bildirmiştir (69,70). Farklı bir MR tekniği olan magnetik rezonans spektroskopisi (MRS) ile yapılan bazı çalışmalarda anterior singulat korteks glutamat dengesinin stimulan tedavi almayan olgularda kontrol grubuna göre farklı olduğu, tedavi sonrası normalleşme eğilimi gözlenirse de değişimlerin istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı belirtilmiştir (71). Göreceli olarak yeni bir teknik olan arterial spin labeling (ASL) yöntemi kullanılarak ülkemizde yapılmış yakın zamanlı bir çalışmada, DEHB' li çocukların bir görev esnasında sağ anterior singulat korteks ve fronto-orbital korteksinde kan akımı artışı olduğu bildirilmiştir (72).

#### **2.1.4.3. Nörokimyasal Faktörler**

DEHB' nin nörobiyolojisi halen belirsizliğini korumakla birlikte nöroanatomik kökeninin, beynin frontal ve subkortikal bölgelerindeki bozukluklardan kaynaklandığı ve bunun patofizyolojik nedeninin katekolamin dengesizliği olduğu yönünde güçlü deliller bulunmaktadır (73). DEHB'li hayvan ve insanlarda yapılan birçok araştırmada idrar, kan ve beyin omurilik sıvısı (BOS) gibi vücut sıvılarında katekolamin dengesinde sorun olduğu görülmüştür (74,75). Katekolaminlerden özellikle DA ve NE metabolizmasında bozukluk olduğu fikri üzerinde durulmaktadır (76). PET ile yapılan araştırmalarda, tonik dopaminerjik etkinliğin az olması ve fazik dopaminerjik etkinliğin görevle değişmesi durumunun söz konusu olduğu ortaya çıkmıştır (77). DEHB tedavisinde kullanılan uyarıcı ilaçların katekolaminlerin geri alınmasını engellemesi veya salınmasını artırması, uyarıcı olmayanların ise katekolaminlerin etkisini güçlendirmesi veya taklit etmesi DEHB'nin etyolojisinde DA ve NE gibi sistemlerin rolünü desteklemektedir (74). Araştırmacılar tarafından dopaminerjik işlevin bozulmasının, dopaminerjik olmayan (başta glutamat ve GABA) sinyallerin düzenlenmesinde başarısızlığa neden olduğu varsayımına dayanan dinamik gelişimsel davranışsal bir DEHB teorisi öne sürülmüştür. Bu teori mezokortikal DA yolağının yetersiz çalışmasının dikkat ve yürütücü işlev eksikliklerine, nigrostriatal DA yolağının yetersiz çalışmasının ise motor davranışın modülasyonunda bozulma, öğrenme ve bellekte yetersizlik gibi belirtilere neden olduğunu savunmaktadır (78).

DEHB cinsiyet farklılıklarının yanı sıra nöropsikolojik yanıtta da farklılıkların tanımlandığı heterojen bir hastalıktır. Ayrıca, eşlik eden psikiyatrik durumların

insidansı yaygındır ve hastadan hastaya değişir. Buradan yola çıkarak araştırmacılar, katekolaminerjik olmayan diğer nörotransmitterlerin de DEHB etyolojisinde rol oynayarak semptomlarının heterojenliğine katkıda bulunabileceğini öne sürmüşlerdir (79). Sigara içen annelerin çocuklarında DEHB riskinin arttığı ve DEHB'li olguların erken yaşta sigara içmeye başlama ve nikotin bağımlısı olma olasılıklarının daha yüksek olduğu bilinmektedir (80,81). Nikotinin ventral striatumda DA'yı arttırması ve kolinerjik agonistlerin DEHB'de etkili olması kolinerjik sistem bozukluğunun DEHB'ye katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (74). Ayrıca serotonin (5-HT) sisteminin agresyon ve dürtüsellikle bağlantısı, DEHB ile de alakalı olabileceğini işaret etmektedir (82).

#### **2.1.4.4. Nörofizyolojik Faktörler**

Pek çok çalışma DEHB'nin nörofizyolojik temelini ve tedaviye farklı tepkiler gösteren DEHB alt gruplarını incelemek için, elektro-ensefalografi (EEG) ile DEHB'li çocukların beyin aktivitesi ile normal kontrolleri karşılaştırmıştır. Yakın zamanda yayınlanmış bir gözden geçirme DEHB'li çocuk ve ergenlerde izole epileptiform aktivitelerin yaygınlığının %16-35 arasında değişebileceğini göstermiştir (83). DEHB'li ve normal olguların EEG sonuçlarının karşılaştırıldığı çoğu çalışmada, DEHB'li olgularda yavaş dalga aktivitesinin ve teta dalgalarının yükseldiği, alfa ve beta dalgalarının ise düştüğü görülmüştür (84). Buna ek olarak artmış teta/beta oranının DEHB'li olguları kontrollerden ayırabileceği ve tanıda kullanılabilmesi ileri sürülmüştür ancak yayınlanan bir metaanalizde bu oranın tanısal açıdan güvenilir olmadığı bildirilmiştir (85).

#### **2.1.4.5. Nöropsikolojik Faktörler**

Yıllardır yapılan çalışmalar, DEHB'nin nöropsikolojik işlev bozukluklarıyla bağlantılı heterojen bir bozukluk olduğunu, özellikle yürütücü işlev bozukluğunun etyolojide önemli bir rol oynadığını göstermektedir (79,86,87). Yürütücü işlevler, geleceğe yönelik hedeflere ulaşmak için uygun problem çözme için sağlayan nörobilişsel süreçlerdir. Bu işlevler tepki kitleme, planlama, organizasyon, soyutlama, işleyen bellek, dikkati bir yönden başka bir yöne çevirebilme, sözel akıcılık, duyguların düzenlenmesi, daha önceden kazanılmış bilgi ve becerilerin uygun ortamda amaca yönelik kullanılabilmesi gibi yetileri kapsar (88).

DEHB'nin prefrontal korteks ve ilişkili yapılarla bağlantılı bir bozukluk olduğu yönündeki araştırmalar çoğaldıkça, DEHB'yi açıklamaya yönelik farklı nöropsikolojik teoriler geliştirilmiştir (89). Bu alanda en güçlü teori, Barkley'in yürütücü işlev modelidir. Barkley, yürütücü işlev modelinde DEHB'nin temel problemi olarak "inhibisyon eksikliği"ni vurgulamış; bu durumun, davranışsal, duygusal ve bilişsel kendini düzenleme ile bağlantılı diğer dört alt yürütücü işlevde (işleyen bellek, özdenetim, dilin içselleştirilmesi, uyanıklığın ayarlanması) bozukluklara yol açtığını belirtmiştir (90). Barkley bu modelle bileşik tip DEHB'yi (DEHB-B) açıklamaya çalışmış, dikkat eksikliği baskın alt tipin (DEHB-DE) farklı bir bozukluk olduğunu savunmuştur. Bunun yanında son zamanlarda teorisinde bazı değişiklikler yaparak, DEHB'de temel yürütücü işlev bozukluğunun sadece "davranışsal inhibisyon" bozukluğundan ileri gelmediğini, ayrıca "metakognisyon" (üstbilgi ve işleyen bellek) defisitinin de etkili olduğunu ifade etmiştir (91).

#### **2.1.4.6.Çevresel ve Psikososyal Faktörler**

Alanyazında DEHB'nin gelişiminde çevresel faktörlerin de rol oynayabileceği ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Doğumla ilgili etkenlerin DEHB üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalar, pek çok prenatal, perinatal ya da postnatal risk faktörlerinin DEHB ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (92). İleri derecede prematürite önemli risk faktörü olarak belirtilmiş olup, genç veya ileri anne yaşı, intrauterin dönemdeki pek çok enfeksiyon, perinatal ve neonatal hipoksi, beslenme bozuklukları, düşük doğum ağırlığı, doğumda komplikasyon gelişmiş olması, uzamış doğum, postmatürite gibi etkenlerin de aşırı hareketlilik için risk oluşturduğu bildirilmiştir (93). Yine prenatal dönemde alkol ve sigaraya maruz kalma en önemli risk faktörlerindedir (94). DEHB'nin nedenleri arasında diyetle ilgili faktörlerin (gıda katkı maddeleri, şeker, gıda alerjisi veya intoleransı, esansiyel yağ asidi eksikliği, mineral eksikliği) yer almadığı, davranış üzerinde klinik olarak önemli bir etkileri olmadığı gösterilmiştir. Ancak, bazı çocukların, diyet etkisine yanıt olarak hafif derecede olumsuz davranışsal tepkiler verebileceği de bildirilmiştir (95–106).

DEHB için psikososyal risk faktörleri arasında anne eğitiminin yetersiz oluşu, annede kaygı, stres ve depresyon, parçalanmış aile yapısı, uygun olmayan ebeveynlik stili, ebeveynde antisosyal davranışlar ve bir takım sosyal sorunlar sayılabilir

(98,107,108). Özellikle erken çocukluk dönemi ihmalinin kortikal gelişimi bozarak, dikkat ile ilgili beyin bölgelerinde atipik işleve yol açabileceği öne sürülmektedir (109).

### **2.1.5. Klinik Görünüm ve Tanı**

DEHB klinik özellikleri bakımından dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik olmak üzere 3 belirti kümesini içerir. Dikkat eksikliği; kişinin odaklanmakta güçlük çekmesi, dikkat süresinin kısa olması ve dış etkenlerle dikkatinin çabuk dağılması olarak tanımlanabilir. Dikkat eksikliği olan olguların detayları gözden kaçırdığı, sıklıkla dikkatsizlik nedeniyle hata yaptıkları, başladıkları işi bitirmekte ve işlerini organize etmede zorlandıkları, unutkan ve dağınık oldukları görülmektedir. Hiperaktivite; yerinde duramama, kıpır kıpır olma ile karakterizedir. Dürtüsellik ise düşünmeden eyleme geçmektir. Bu bireylerde bulunan acelecilik, söz kesme, sırasını bekleyememe gibi davranışlar da dürtüsellikle ilişkilidir (110). Klinik özellikler dikkate alınarak dikkat eksikliği baskın görünüm, hiperaktivite/dürtüsellik baskın görünüm, dikkat eksikliği hiperaktivite bileşik görünüm olmak üzere üç alt tip tanımlanmıştır.

DEHB nörogelişimsel bir bozukluk olup belirtileri yaş ve gelişim dönemine göre farklılık göstermektedir. Bebeklik döneminde huzursuzluk, uyku ve beslenme sorunları, kolik, kolay yatıştırılmayan ağlama gibi belirtilerle kendini gösterebilir. Okul öncesi dönemde DEHB' nin çekirdek belirtilerinden olan aşırı hareketlilik en aşikâr ve en çok probleme yol açan belirtidir. Bunun yanı sıra saldırgan davranışlar, karşı gelme davranışları, öfke nöbetleri, akranları ile uyumsuzluk, konuşma gecikmesi veya konuşma bozuklukları da sıklıkla görülmektedir (111). Bu çocuklar grup aktivitelerinde sessizce oturamaz, oyun ve etkinlikleri sürdürmez çabuk sıkılırlar. Tehlikeli, hareketli oyunları tercih ettiklerinden sık kaza geçirme, düşme, yaralanma riskleri vardır. Güvenliklerinin sağlanması için çoğu zaman gözetim altında tutulmaları gerekir (112).

DEHB akademik ve sosyal alanda ciddi etkilenmelere neden olabildiğinden çevre tarafından farkedilmesi akabinde tanı konulması en sık ilkökul döneminde olmaktadır (113–116). DEHB ilkökul çağındaki çocuklarda ders esnasında yerinde oturamama veya oturduğu yerde kıpırdanma, izin almadan konuşma, sırasını

bekleyememe, ders esnasında çabuk sıkılma, dışarıdan gelen uyaranlarla dikkatin kolayca dağılması, eşyalarını sık sık kaybetme, unutkanlık, sınavlarda dikkatsizlik kaynaklı basit hatalar, verilen ödevleri zamanında tamamlayamama şeklinde kendini gösterebilmektedir (117). Yaş ilerledikçe artan psikososyal bozulmalar, gerek evde ebeveyn ve kardeşlerle gerek okulda öğretmen ve akranlarla ilişkilerin bozulmasına sebebiyet vermektedir (118).

Ergenlik dönemine gelindiğinde dikkat eksikliği baskın görünüm en sık görülen alt tip olmakla birlikte azalan hareketlilik yerini genellikle gerginlik, sinirlilik, etkinlikleri sürdürmemeye ve iç huzursuzluğuna bırakmaktadır (111). DEHB'li ergenlerde akademik sorunlar, okuldan kaçma, yıkıcı davranışlar düşük benlik saygısı, sosyal ve mesleki alanlarda zorluk, kötü alışkanlıklar edinme, riskli cinsel davranışlarda bulunma, aile ve akran ilişkilerinde sorunlar daha fazla gözlenmektedir (119–121). Komorbidite oranı bu dönemde daha fazladır (122).

Polikliniğe başvuran çocuklarda psikiyatrik değerlendirme sürecinin bir parçası olarak DEHB'nin taranmasının elzem olduğu vurgulanmaktadır (44).

DEHB klavuzlarında (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) 2007, American Academy of Pediatrics 2011 vs.) tanımanın, alınan detaylı anamnez ve yapılan psikiyatrik muayene sonucunda konulan klinik bir tanı olduğu belirtilmektedir. Öykü alırken çocuk/genç, aile, okul ve sosyal çevre gibi birçok farklı kaynaktan bilgi almak gerekli ve önemlidir. Bununla birlikte semptom şiddetini ölçmek, zihinsel gelişim düzeyini saptamak ve tanı koymayı kolaylaştırmak için bazı testler ve ölçekler uygulanabilir. Klinik pratikte sıklıkla “Ercan Okul Öncesi Yıkıcı Davranış Bozuklukları Değerlendirme Ölçeği”, “Turgay Yıkıcı Davranım Bozukluğu için DSM-IV’e dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği”, “Conners Anne Baba ve Öğretmen Değerlendirme Ölçekleri” ve SNAP- IV tanı aracı olarak kullanılmaktadır. Nöropsikolojik testler DEHB için rutin değerlendirmede gerekli olmamakla birlikte kompleks DEHB olgularının değerlendirilmesinde önerilmektedir (123,124). Nöropsikolojik testlerin, diğer bozuklukların dışlanmasına veya DEHB'li çocuklar için soyut akıl yürütme, bilişsel esneklik, planlama ve çalışma belleği gibi yürütücü işlev becerilerindeki belirli sorun alanlarının belirlenmesine yardımcı

olabileceği böylelikle çevresel ve davranışsal müdahalelerin planlanmasında, tedavinin takibinde yol gösterebileceği bildirilmektedir (125–127).

### **2.1.6. Komorbidite ve Ayırıcı Tanı**

DEHB’li hastaların yarısından fazlasında en az bir psikiyatrik bozukluk olduğu komorbidite çalışmalarıyla gösterilmiştir (44,128,129). Klinik örneklemin yarısında KOKGB veya DB, %25 ila %30’unda anksiyete bozukluğu ve %20 ila %25’inde öğrenme bozukluğu olduğu bildirilmiştir (130,131). 2015 yılında Danimarka’da 4-17 yaş arası 14.825 DEHB’li olgu ile yapılan komorbidite çalışmasında olguların %52’sine en az bir psikiyatrik bozukluk eşlik ettiği, en sık eşlik eden komorbid durumun DB (%16,5), dil, öğrenme ve motor becerilerin özel gelişimsel bozuklukları (%15,4), otizm spektrum bozukluğu (%12) ve zihinsel yetersizlik (%7,9) olduğu gösterilmiştir (132). Bunlara ek olarak tik bozukluğu, gelişimsel koordinasyon bozukluğu, madde kullanım bozukluğu, duygudurum bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk ve travma sonrası stres bozukluğunun (TSSB) da DEHB’ye sıklıkla eşlik ettiği bildirilmiştir (132–134).

DEHB’ nin çekirdek belirtileri ile DEHB’ye eşlik eden pek çok bozukluğun belirtilerinin örtüşmesi bazı tanısal zorluklara sebep olabilmektedir. Akademik aktivitelerde başarısız olmanın yarattığı stres ve isteksizlik nedeniyle, ÖÖB’li hastalar dikkatsiz davranabilirler ancak DEHB’de dikkatsizlik sadece akademik alanda değil, yaşamın birçok alanında ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte ÖÖB’li olgular DEHB tanı kriterlerini karşılamasa da bozukluğa dikkat sorunlarının eşlik edebildiği bilinmektedir (135). DEHB’li çocukların yaklaşık üçte birinde depresif bozukluk görüldüğü, majör depresif bozuklukta (MDB) hiperaktiviteye benzer huzursuzluk, sinirlilik, psikomotor ajitasyon ve konsantrasyon güçlüğü gibi belirtilerin bulunduğu bilinmektedir. Ayırıcı tanıda MDB’ye ait diğer özelliklerin varlığı önemlidir (118). Bipolar bozukluk tanısı almış olan çocukların yaklaşık %11-75’i DEHB tanısı alırken, DEHB tanılı çocukların da %7-23’ünün bipolar bozukluk tanısı aldığı rapor edilmiştir (136,137). Bipolar bozukluk ve DEHB için konuşma miktarında artış, psikomotor ajitasyon, dürtüsellik, distraktibilite ve öfke patlamaları ortak klinik belirtiler arasında sayılabilir. Ancak grandiyözite, cinsel arzuda artış, uyku gereksiniminde azalma gibi mani dönemine özgü belirtilerin olması ve epizodik seyretmesi bipolar bozukluğun

DEHB'den ayırımında önemlidir (138). Sonuç olarak eştanıların farkında olmak ve bunları tedavi etmek, DEHB tedavisi ve klinik seyri üzerinde etkili olması açısından önemlidir.

Psikiyatrik komorbiditelerinin yanında, DEHB'li çocuk ve ergenlerde sağlıklı çocuk ve ergenlere göre bazı medikal hastalıklar da daha fazla görülmektedir. Nörolojik bozuklukların, DEHB hastalarında daha yaygın olduğu öne sürülmüştür. Bununla birlikte DEHB'nin en sık görülen nörolojik komorbiditesinin çocukların üçte birini etkileyen epilepsi olduğu bildirilmiştir (139). Öte yandan DEHB'nin diyabet ve obezite gibi çeşitli metabolik bozukluklar ve immünolojik bozukluklarla ilişkisine dair güçlü kanıtlar da bulunmaktadır (140–142).

### **2.1.7. Tedavi**

DEHB, işlevselliği birçok alanda etkileyen kronik bir bozukluk olduğundan, tedavisi kapsamlı, uzun dönem ve zaman içinde değişen ihtiyaçlara göre esnek bir şekilde planlanmalıdır. Tedavi yalnızca etkili değil, uygulanabilir, makul ve ekonomik olmalı, hastanın ve ailenin tercihleri de göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmelidir.

DEHB tedavisinin standardizasyonunu sağlamak amacıyla çeşitli kılavuzlar oluşturulmuştur. Bu kılavuzlarda, bütüncül tedavi yaklaşımının önemi üzerinde durulmuş, davranış terapileri ve ebeveyn eğitiminin ebeveyn-çocuk ilişkisini olumlu yönde etkilediği, DEHB belirtilerini hafifletmek adına ilaç tedavisini kolaylaştırabileceği ve bu nedenle psikostimülanların, atomoksetinle birlikte, birinci sıra tedavi seçeneği olarak kabul edildiği vurgulanmıştır (CADDRA (Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance) 2011, AACAP 2007, British Association of Psychopharmacology 2006, Duetsche Gesellschaft für Kinder und Jugendpsychiatrie 2007). NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) 2008 kılavuzuna göre, okul çağındaki hafif DEHB olgularında ilaçsız tedavilerin ilk seçenek olarak tercih edilmesi önerilirken, klinik durum ağırlaştıkça ilaç tedavilerine yönelmesi gerektiği belirtilmiştir. NICE 2019 kılavuzunda ise, 5 yaş ve üzeri çocuklarda ve gençlerde, DEHB belirtilerinin en az bir alanında, günlük yaşam düzenlemelerine rağmen sürekli olarak devam ettiği durumlarda ilaç tedavisinin önerildiği belirtilmiştir.

Bu bağlamda tedavi; ilaç tedavileri ve ilaç dışı tedaviler olarak ele alınabilir. İlaç tedavileri, en çok kanıtlanmış etkiye sahip tedavi yöntemi olsa da; psikoeğitim, psikososyal müdahaleler, davranışçı teknikler, eğitimle ilgili bilgi verme ve yönlendirme de çok yönlü tedavinin temel unsurlarıdır (143).

### **2.1.7.1. İlaç Tedavileri**

İlaç tedavileri, en çok incelenen psikofarmakolojik ilaçlar olan psikostimülanlar, stimülan olmayan atomoksetin ve diğerleri şeklinde sınıflandırılabilir. DEHB tedavisi için çocuk ve ergenlerde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış ilaçlar arasında stimülanlar, atomoksetin, guanfazin, klonidin ve yakın zamanda onay alan viloksazin bulunmaktadır. Şu an için ülkemizde endikasyon dâhilinde mevcut olan ilaçlar metilfenidat, atomoksetin, guanfazindir.

#### **2.1.7.1.1. Psikostimülanlar**

Gerek klinik pratikte gerek bilimsel yazında, DEHB tedavisinde etkinlik ve güvenilirliği kanıtlanan, en sık kullanılan farmakolojik ajanlar psikostimülanlardır (144). Bu grup metilfenidat (MPH) ve amfetaminlerden oluşmaktadır. Yapılan güncel meta-analiz çalışmasında, çocuk ve ergenlerde metilfenidat DEHB'nin kısa dönem tedavisinde birinci basamak ilaç olarak belirtilmiştir (145).

Metilfenidatlar prefrontal korteks ve striatumda, presinaptik DA taşıyıcısını ve daha az oranda NA taşıyıcısını inhibe ederek, dolayısıyla sinaptik aralıkta DA ve NA miktarını artırarak etki göstermektedir (146). Yapılan çalışmalarda etki büyüklüğünün 0.8 ila 1.1 arasında değiştiği, bununla birlikte okul öncesi çocuklarda etki büyüklüğünün daha küçük olduğu bildirilmiştir (147,148). Altı yaş üzerinde kullanım için FDA onayı vardır (149). Ülkemizde hızlı ve uzatılmış salınımlı oral formları bulunmaktadır. Hızlı salınımlı MPH'in etki süresi 2-4 saat, uzatılmış salınımlı MPH'in etki süresi ise 8-12 saat arasındadır. Hızlı ve uzatılmış salınımlı formlarının etkinlik açısından benzer olduğu bildirilmiştir (44).

Amfetaminler ise hem metilfenidatların etki mekanizması gibi prefrontal kortekste sinaptik aralıktan DA geri alımını inhibe ederek hem de veziküllerden sinaptik aralığa DA boşalımını artırarak etki göstermektedir (150). Üç yaş üzeri kullanım için FDA onayı olmasına rağmen ülkemizde preparatı mevcut değildir (149).

Sitümölanların en sık görölen yan etkileri iştahta azalma, uykusuzluk, baş ağrısı, karın ağrısı, sinirlilik daha nadir olarak da iritabilite, emosyonel labilite olarak belirtilmiştir (151).

#### **2.1.7.1.2. Atomoksetin**

DEHB tedavisinde FDA tarafından onaylanmış ilk stimölan olmayan ilaç atomoksetindir (ATX) (152). ATX, merkezi sinir sisteminde presinaptik NA taşıyıcılarını seçici olarak inhibe eder ve düşük düzeyde 5-HT ve DA taşıyıcılarına da affinitesi vardır (153). Prefrontal kortekste NET aracılığı ile DA ve NE seviyelerini artırırken, subkortikal alanlarda DA düzeylerini artırmadığı gösterilmiştir (153). Esas etkinliğini NA düzeylerini artırarak göstermesi, ek olarak seratonin geri alım inhibitörlerine de affinitesinin olması DEHB'ye ek olarak kayđı bozukluğu ve depresif bozukluk gibi rahatsızlıklarda da etkili olabileceğini düşündürmüştür (154). Bunun yanı sıra, subkortikal bölgelerde DA artışına yol amadığı için DEHB'ye eşlik eden tik bozukluğu, psikotik bozukluk ve madde kullanım bozukluğu gibi durumlar için tercih edilmektedir (154).

Yapılan bir meta-analiz çalışmasında atomoksetinin etki boyutu 0,64 olarak bildirilmiş, psikostimölanlarla karşılaştırıldığında psikostimölanların daha etkin olduğu görölmüştür (155). ATX tedavisine 0,5 mg/kg dozuyla başlanarak yavaş bir titrasyon süreci ile bir ay içinde optimal doz olan 1,2 mg/kg'a çıkılması önerilmektedir. FDA tarafından onaylanmış en yüksek doz ise 1,4 mg/kg veya günlük 100 mg'dır (152). Atomoksetinin yaygın yan etkileri arasında dispepsi, bulantı, kusma, iştahta azalma, kilo kaybı, yorgunluk, ruh hali değişimleri, baş ağrısı, baş dönmesi, uykusuzluk ve kabızlık bulunmaktadır (156). Kardiyovasköler risk bakımından klinik açıdan anlamlı olumsuz etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar bulunsa da, adrenerjik etkisi nedeniyle kan basıncını artırabileceği ve kardiyovasköler riski az da olsa artırabileceği şeklindeki çalışmalar da mevcuttur (73,157,158).

#### **2.1.7.1.3. Diğer ilaçlar**

Alfa-2-adrenerjik agonisti olan klonidin ve guanfazinin uzatılmış salınımlı formları, DEHB için monoterapi olarak veya uyarıcı ilaçlara ek olarak FDA tarafından 6 yaş üzerinde onaylanmıştır. Klonidin veya guanfazin genellikle stimölanlar veya

ATX'e yetersiz yanıt veren, bu ilaçlar ile kabul edilemez yan etkiler gözlenen veya önemli komorbid durumları olan çocuklar ve ergenlerde tercih edilmektedir. Alfa-2-adrenerjik agonistler ile tedaviye yanıt alınmasının iki hafta kadar sürebileceği bildirilmekle birlikte etkinliklerine ilişkin stimulanlar ve atomoksetine göre daha az veri bulunmaktadır (159). Bir araştırmada, düşük dozda etki boyutu 0,41 iken yüksek dozda 0,89 olarak saptanmıştır (160). Yapılan çalışmalarda, klonidin ve guanfasinin hem DEHB belirtilerini hem de karşıt olma özelliklerini azaltmakta plaseboya göre üstün olduğu gösterilmiş, özellikle stimulan kullanımıyla kötüleşen tiklerin varlığında tercih edilebilecekleri vurgulanmıştır (161,162). Yorgunluk ve sedasyon, yaygın olarak gözlenen yan etkiler arasında yer almaktadır. Guanfasin kullanımına bağlı olarak sedasyon ve hipotansiyon yan etkilerinin görülme sıklığı, klonidin ile karşılaştırıldığında daha düşüktür (162).

NE ve DA'nın geri alımını engelleyen bir antidepresan olan Bupropion, DEHB tedavi kılavuzlarında rutin olarak önerilmemekle birlikte metilfenidat ve atomoksetin tedavilerine yanıt vermeyen olgularda kullanılabilir alternatif bir ajan olarak belirtilmektedir. Altı hafta süren randomize kontrollü bir çalışmada, çocuk ve ergen DEHB hastalarında metilfenidat ile bupropion kullanımının karşılaştırıldığı ve benzer düzeyde etkinlik ile yan etki profili gözlemlendiği belirtilmiştir (163). Yan etkileri arasında ajitasyon, uykusuzluk, baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı, kusma, kabızlık yer alır (163). Bupropionun, yüksek dozları veya yüksek plazma seviyeleri nöbet eşiğini düşürebilmekte, bu sebeple epilepsi tanısı konmuş bireylerde ve yeme bozukluğu gibi elektrolit dengesizliğine yol açabilen, nöbete yatkınlık bulunan durumlarda kullanılması risk oluşturmaktadır (164).

Trisiklik antidepresan grubuna ait olan imipraminin, hiperaktivite belirtilerini kısmen azaltabileceği, ancak dikkat üzerinde etkisi olmadığı rapor edilmiştir (138). Kardiyak yan etkiler nedeniyle kullanımı önerilmemektedir (138). Modafinil, narkolepsi tedavisinde kullanılan bir ajan olup, uyanıklık üzerindeki etki mekanizması tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, DA taşıyıcısını inhibe ettiği ve merkezi sinir sisteminde DA nörotransmisyonunu kolaylaştırdığı düşünülmektedir (165). DEHB'li çocukların tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir (166). Uykusuzluk, baş ağrısı, iştah azalması ve döküntü gibi yan etkiler rapor edilmiştir (166).

Viloksazin, geçmişte bir antidepresan olarak kullanılmış olup, etki mekanizması tam olarak anlaşılmamakla birlikte santral sinir sisteminde serotonin-norepinefrin düzenleyicisi olarak görev yaptığı ve ekstraselüler serotonin seviyelerini artırdığı düşünülmektedir (167). Uzun salınımlı formu Nisan 2021'de FDA tarafından çocuklar ve ergenlerin DEHB tedavisi için onay almıştır (168). Genel olarak güvenli bir non-stimülan ilaç olarak tanımlanmaktadır (169).

Bu ajanların dışında, DEHB tanılı çocuklarda, amantadin gibi bilişsel işlevleri geliştirmeyi amaçlayan ve tipepidin gibi hiperaktivite/dürtüsellliği hedefleyen ilaçların ek tedavi olarak geleceğe yönelik umut vaat ettiği gözlenmektedir (170).

### **2.1.7.2. İlaç dışı yaklaşımlar**

#### **2.1.7.2.1. Psikososyal müdahaleler**

DEHB'li olguların %20-30'unun ilaç tedavisine yanıt vermemesi ve yanıt verenlerde de eşlik eden durumların DEHB ilaçları ile düzelmemesi nedeni ile tedavide ek psikoterapötik-egitsel desteğe ihtiyaç vardır (138).

DEHB tedavisinde en etkili tamamlayıcı yöntemlerden biri olarak anne-baba eğitimi olarak öne çıkmaktadır. Alanyazın incelendiğinde, anne-baba eğitiminin ilaç tedavisiyle birlikte kullanıldığında faydalı olduğu, ancak tek başına DEHB belirtilerini düzenlemekte başarılı olmadığı ifade edilmektedir (171,172). Öte yandan, DEHB'li çocuklarla yapılan araştırmaların sonuçları, okuldaki düzenlemelerin hem DEHB belirtilerini azaltıcı etkisinin olduğunu hem de akademik başarıyı artırdığını göstermektedir (173). Bir metaanaliz çalışması, okulda sınıf içi davranış programlarının, DEHB ve beraberinde gelen yıkıcı davranışlarla mücadelede etkili olduğunu, okul çağındaki her sınıf için bu tür programların uygulanması gerektiğini vurgulamıştır (174).

#### **2.1.7.2.2. Diğer ilaç dışı tedavi yaklaşımları**

**Egzersiz/spor:** DEHB'li bireylerde sporun, özellikle orta ila yoğun aerobik egzersizin, belirtileri hafiflettiği ve yürütücü işlevlerin düzenlenmesinde faydalı olduğu son yıllarda yapılan izlem çalışmalarında gösterilmiştir. Öte yandan DEHB'de motor fonksiyonlar, anksiyete ve depresyona bağlı davranış sorunları, sosyal beceriler ve kendilik algısı gibi birçok yönden yararlı olabileceği kanıtlanmıştır (175).

**Diyet ve Ek Gıda Destekleri:** Bu alanda yapılan etkinlik çalışmaları, renklendiricilerin çıkarılması ve omega-3/6 yağ asitlerinin kullanılması dışında kısıtlayıcı diyet yaklaşımlarının etkili olmadığını göstermektedir (176). Omega-3/6 yağ asitlerinin metilfenidat tedavisine eklenmesinin, etkinlik açısından ek bir fayda sağlamadığı, iştahsızlıkta azalma ve kardiyoprotektif etkiler gibi nedenlerle ilaca bağlı yan etkileri azaltabileceği görüşünü destekleyen çalışmalar bulunmaktadır (177,178). Öte yandan fosfatidilserin ile yapılan çalışmalarda, plaseboya kıyasla daha olumlu sonuçlar elde edildiği ve çocuklarda dikkatsizlik semptomları üzerinde faydalı olabileceği belirtilmiştir. Bu konuda daha büyük ölçekli ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (179,180).

**Neurofeedback (NF) :** DEHB'nin güncel NF protokolleri, özellikle teta dalgalarının azaltılmasına ve/veya konsantrasyonla ilişkilendirilen beta dalgalarının artırılmasına odaklanmaktadır. NF ile ilişkili yakın zamanda yapılan 13 aylık takipli randomize çift kör plasebo kontrollü klinik çalışma NF'nin tedavi sonunda veya 13 aylık takipte spesifik bir etkisini desteklememiştir (181).

### **2.1.7. Gidiş ve Sonlanım**

DEHB, çocukluktan erişkinliğe kadar devam edebilen bir bozukluktur. Araştırmalar, çocukluk döneminde tanı alan olguların %60-80'inin ergenlikte, %40-60'ının ise erişkinlikte tanı almaya devam ettiğini göstermektedir (44). İzlem çalışmalarının sonuçları, bu bireylerin DEHB ile birlikte ciddi ruhsal, sosyal ve akademik zorluklarla karşılaşma risklerinin olduğunu göstermiştir (182). DEHB'li bireylerde sosyal işlevsellik alanlarında yaşanan zorlukların bozukluğun klinik seyrini hem uzun hem de kısa dönemde olumsuz etkilediği bildirilmiştir (183).

### **2.2. Sosyal Biliş**

İyi bir sosyal işlevsellik başarılı bir sosyal etkileşimden geçmektedir. Sosyal etkileşim için diğer insanların zihinlerini ve hislerini doğru anlamak oldukça önemlidir. Sosyal biliş ise en geniş tanımıyla diğer insanların duygu ve düşüncelerini ifade etme biçimlerini doğru anlama işlevi olarak tanımlanabilir. Sosyal biliş farklı alt alanlardan oluşmaktadır. Green ve ark, sosyal biliş becerilerinin beş ana boyutta ele alınabileceğini öne sürmüştür. Bu alanlar; duygu algılama, sosyal algılama, sosyal

bilgi, atıfsal yanlılık ve zihin kuramı (ZK) olarak belirtilmiştir (184,185). Sosyal bilişin farklı alt alanlarının birbiri ile ortaklaştığı kısımlar olsa da, her alt alan sosyal bilişin farklı bir özelliğini tanımlamaktadır. Sosyal biliş becerileri diğer insanların davranışlarını tahmin etme ve böylelikle de sağlıklı bir iletişim ve etkileşim kurmak için elzemdir. DEHB’li çocuklarda gözlenen sosyal uyum ve sosyal işlevsellik sorunlarının sosyal biliş yetersizlikleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (4).

### **2.2.1. Sosyal Cevaplılık**

Sosyal cevaplılık (social reciprocity) karşılıklı ilişkileri başlatma, sürdürme ve sosyal duruma uygun tepki verebilme olarak tanımlanmaktadır (186). Sosyal iletişim (etkileşim), sosyal durumlarda nasıl tepki verileceğini anlama (sosyal farkındalık), başkalarıyla etkileşime girme arzusu (sosyal motivasyon), başkalarına bakış açısı atfetme yeteneği (sosyal biliş) ve uygun sosyal ortamlarda atipik (kısıtlayıcı ve tekrarlayan) davranışların yönetimi bileşenlerini içermektedir (187). Bu tanıma bakıldığında sosyal cevaplılığın, sosyal bilişin unsurlarını içerdiği görülmektedir.

Constantino 2000 yılında yaygın gelişimsel bozukluk tanısı olan olgularda kullanılması için ilk adı “Sosyal Karşılıklılık Ölçeği” olan daha sonra ise “Sosyal Cevaplılık Ölçeği” olarak adlandırılan bir ölçek geliştirmiştir. Bu ölçek özellikle yaygın gelişimsel bozukluk- tanımlanmamış (YGB-BTA) tanısı olan olgularda kullanılmıştır. Ağır sosyal engellilik OSB'nin temel bir özelliği olarak bilinse de SCÖ tarafından ölçülen sosyal bozulmanın toplumda dağılan bir özellik olduğu bildirilmiştir (188). OSB tanısı olmayan çocuklarda (örn. duygudurum ve anksiyete bozuklukları) iletişim ve sosyal cevaplılığın önemli ölçüde bozulduğu rapor edilmiştir; bu durum, psikopatoloji ve sosyal gelişim arasında olası bir etkileşime işaret etmektedir (189).

OSB için tanısız eşğin altına düşen kronik nöropsikiyatrik veya nörogelişimsel rahatsızlıkları olan çocuklarda sosyal bozukluğun varlığı, genel hastalık şiddetine katkıda bulunabilmekte, kronik hastalığın sonucu olabilmekte veya DEHB gibi birlikte ortaya çıkan durumlarla ilişkili olabilmektedir (133,189–191).

### **2.2.2. DEHB ve Sosyal Cevaplılık**

SCÖ ile yapılan çalışmalarda DEHB’li bireylerde sağlıklı kontroller ve diğer psikiyatrik hastalıklara göre sosyal iletişim ve sosyal cevaplılık alanlarında daha çok

bozulma olduğu gösterilmiştir (192). Reiersen'in SCÖ'yü kullandığı bir çalışmada, DEHB tanısına sahip çocuklarda sağlıklı kontrollere göre sosyal bozulma daha yüksek bulunmuştur (190). Sosyal cevaplılığı daha kötü olan DEHB tanılı çocuk ve ergenlerin sosyal ilişkilerinde daha fazla bozulma saptanmıştır (193). Ülkemizde DEHB tanılı olgularda sosyal etkileşimi inceleyen bir çalışmada da benzer şekilde DEHB grubunun SCÖ puanlarının kontrol grubundan daha yüksek olduğu, sosyal cevaplılığın ve yüz ifadelerini tanıma becerilerinin bozulduğu gösterilmiştir (186).

Birçok sosyal basamak yüz ifadelerine dayanarak insanların duygusal durumlarını anlama ve yorumlama becerisi gerektirmektedir (194).

### **2.2.3. Duygu Tanıma**

Duygu tanıma bir kişinin yüz ifadesi, göz hareketlerinin takibi, ses tonlaması veya beden ifadesinden gelen duygusal ipuçlarından hangi duyguyu hissettiğini doğru bir şekilde ayırt etme becerisini ifade etmektedir ve başarılı sosyal etkileşim için gerekli en temel faktörlerden biridir. Duygu tanımada bize en önemli ipucunu yüz ifadeleri vermektedir (195).

Duygusal bilgilerin işlenmesini sağlayan sinir sistemleri doğuştan kurulmakta ve duygu ifadelerini ayırt etme kabiliyeti, bebeklik döneminde çevresel deneyimlerin de etkisi ile gelişmeye başlamaktadır (196). Bebeklerin yaklaşık dört aylıkken mutlu, üzgün ve şaşkınlık ifadelerini içeren statik yüz görüntülerini, yaklaşık yedi aylıkken ise mutlu ve kızgın ifadeleri içeren dinamik yüz görüntülerini ayırt edebildikleri rapor edilmiştir. Ayrıca dört yaş civarında, mutluluk, üzüntü ve kızgınlığın tipik ifadelerini oldukça başarılı bir şekilde tanıyabildikleri belirtilmektedir (197–199). Duyguların en erken ve doğru bir şekilde tanınabileni mutluluk olup, ardından üzüntü ve öfke, daha sonra da korku ve şaşkınlık duyguları tanınmaya başlamaktadır. En az doğrulukla tanınabilen duygunun ise tiksinti olduğu bilinmektedir (200). Yapılan çalışmalar, yaşın ilerlemesiyle birlikte yüz deneyimlerinin arttığını ve çocuklarda duyguların yanlış değerlendirilmesinin azaldığını göstermektedir (201). Öyle ki bir çocuk 10 yaşına geldiğinde, prototipik duygusal ifadeleri yetişkin seviyesinde tanıma yeteneğine sahip olabilmektedir (202). Öte yandan duygusal ifadelerin yoğunluğu azaldıkça duyguların doğru bir şekilde tanınmasının zorlaştığı, hatta ergenlik döneminde bile bu ifadelerin yanlış yorumlanabildiği bildirilmektedir (203).

Sosyal bilişsel süreçlerin başlangıcı duyuşsal algısal uyarıların yani yüz ifadesinin, bakışların/göz hareketlerinin, ses tonunun görevli beyin bölgeleri tarafından işlenmesiyle ile başlamaktadır. Duyguşsal yüz ifadelerinin tanınmasında görev alan beyin bölgeleri üzerine yapılan çalışmalarda, çeşitli duygu ifadelerinin farklı anatomik yapılarla tanındığı ve özellikle sağ hemisferin bu süreçlerde öne çıktığı gösterilmiştir (204). Oksipital ve posterior temporal vizüel korteks alanları sosyal ve duyguşsal açıdan önemli görsel uyarıların algısal işlenmesinde önemli rol oynayan bölgelerdir (205). Fusiform girus yüzlerin sabit özelliklerini temsil ederek kimlik bilgisini işlemede rol oynarken, süperior temporal girus yüzlerin dinamik ve değişken özelliklerini temsil etmekte, yüz ifadelerinin ve bakış yönünün kodlanmasında görev almaktadır (206,207). Ayrıca yapılan araştırmalarda, sol ventral PFK, sol ASK, talamus ve sağ fusiform girus aktivitesi mutlulukla (208), OFK ve amigdala aktivitesi öfke ve üzüntüyle (209), sağ insula ve bazal ganglion aktivitesi tiksinti ile (210), amigdala aktivitesi ise korku ve şaşkınlıkla ilişkilendirilmiştir (211,212).

Çocuklar ve ergenlerde duygu tanıma ve anlama yeteneklerinin, özellikle akademik ve sosyal işlevsellik gibi alanlarla güçlü bir bağlantısı bulunmaktadır (213–215). Genel olarak duygu tanıma ve anlama yetenekleri yüksek olan çocuklar ve ergenlerin, sosyal açıdan daha uyumlu oldukları, daha empatik tepkiler gösterdikleri ve akran ilişkilerinin daha sağlam olduğu ifade edilmektedir (216).

#### **2.2.4. DEHB ve Duygu Tanıma**

DEHB tanısı konulmuş çocuklarda, kişilerarası ilişkilerde ve sosyal işlevsellikte bozulmalar gözlenebildiğı daha önce belirtilmişti. Bir dizi çalışma, bu bozulmaların DEHB’de duygu tanıma bozuklukları ile ilişkili olabileceğini öne sürmektedir (6). Bugüne kadar DEHB’li çocuk ve ergenlerde yüzden duygu tanımayı araştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Her ne kadar bazıları DEHB’de yüzden duygu tanıma becerisinde bozulma olduğunu ortaya koymuş olsa da (6,195,217,218), diğer çalışmalarda bu beceride bozulma saptanmamıştır (219–221).

DEHB tanılı çocuklarda yüzden duygu tanıma becerisini DANVA2 testi ile ölçen çalışmalara bakıldığında Guyer ve arkadaşlarının çalışması dışında diğerleri yüzden duygu tanıma becerisinde bozulma olduğunu ortaya koymuştur. Guyer ve arkadaşlarının sonuçlarındaki tutarsızlığın nedeni olarak DEHB’li çocuklara DB

tanısının eşlik etmesi ve DEHB'li çocuklarının yaşlarının 12'nin üzerinde olması gösterilmiştir (220,222).

Farklı bir duygu tanıma görevinin kullanıldığı başka bir çalışmada DEHB tanısı olan 5-13 yaş arası 50 çocuk, yüz ifadelerinden duyguları ne kadar doğru tanıyabildikleri açısından değerlendirilmiş ve genel popülasyona göre bu alanda yetersiz kaldıkları görülmüştür. Bu çocuklar, mutluluk (%93.5) ve üzüntü (%86) duygularını daha iyi ayırt edebilirken, öfke (%64.5) ve korku (%61) duygularını ayırt etmekte daha düşük performans göstermişlerdir (223). Sinzig ve arkadaşları da DEHB tanılı 6-18 yaş aralığındaki bir grubu değerlendirmiş yüzlerden ve gözlerden duygu tanımının etkilendiğini, en fazla etkilenen alanın ise korku duygusu olduğunu saptamıştır (224). Yayınlanmış bir gözden geçirme yazısı da bu bulguları destekler nitelikte alt tip ve yaşa bakılmaksızın, DEHB'li çocukların yüz ifadelerinden duygu tanıma becerilerinde eksiklikler yaşadıkları ve bu eksikliğin özellikle korku duygusunda görüldüğünü bildirilmiştir (222). DEHB'de en fazla bozulan yüz ifadesinin korku olduğu bildirilse de, öfke, üzüntü, iğrenme ve mutluluk gibi diğer yüz ifadelerinde ve hatta nötr yüzlerin tanınmasında da bozukluklar olduğu rapor edilmiştir (217,222,225,226).

DEHB grubunda yüzden duygu tanıma eksikliği bulan çalışmalardan bazıları DEHB alt tipini de belirtmiştir. Bir çalışma, DEHB hiperaktif/dürtüsel tipteki bireylerin, DEHB'li, dikkatsiz ve kombine tipteki bireylere göre yüzden duygu tanıma daha fazla hataya sahip olduğunu göstermiştir (218). Başka bir çalışma DEHB'li dikkatsiz tipteki bireylerin, kontrollere göre korku ifade eden yüz ifadelerini tanıma daha fazla hata yaptıklarını saptamıştır (227). Her ne kadar DEHB'nin tüm alt tiplerinde yüzdeki duygu tanıma eksikliğinin görüldüğü sonucuna varılsa da, herhangi bir alt tipin belirli duyguları tanımadaki bozulmalarla ilişkili olup olmadığı hala net değildir. Yüzden duygu tanıma becerindeki eksikliklerin hiperaktif/dürtüsel tipte de bildirilmiş olması, DEHB'deki yüzden duygu tanıma eksikliklerinin tamamen dikkat bozukluklarından kaynaklanmadığını ve daha genel bir bakış açısıyla DEHB semptomlarının yüzden duygu tanıma eksikliklerini tamamen açıklayamayacağını göstermektedir. Nitekim Sinzig ve arkadaşları yüzden duygu tanıma yeteneği ile DEHB belirtileri arasında ilişki olmadığını göstermişlerdir (224). Bununla birlikte sürekli dikkat, seçici dikkat ve yanıt inhibisyonunda daha büyük sorunların yüzden

duygu tanımada daha fazla eksikliğine yol açtığı gösterilmiştir (224). Ancak bunun tersi kanıtlar da mevcuttur (228,229).

Öte yandan komorbid bozuklukların yüzden duygu tanıma becerisi üzerindeki etkisini dikkate alınması ve ayırt edilmesinin önemli olduğu farklı psikopatolojilerin duygu tanıma üzerindeki etkisinin farklı şekillerde olabileceği belirtilmiştir. Nitekim anksiyete bozukluklarında korkulu yüz ifadelerinin daha iyi tanındığı (230), otizmde ise korkulu yüz ifadelerini tanımada eksiklik olduğu kadar mutlu yüz ifadelerini tanımada da sınırdan bir eksiklik olduğu rapor edilmiştir (231). 7-11 yaş arası çocuklarla yapılan bir araştırmada, DEHB'li çocukların üzüntü ve şaşkınlık duygularını tanıma konusundaki başarısızlığının, karşı gelme semptomlarıyla ilişkili olduğu, KOKGB komorbiditesinin DEHB'de görülen duygu tanıma zorlukları için risk faktörü olabileceği belirtilmiştir (232).

Özetle bilimsel yazın DEHB'li bazı çocukların sosyal biliş becerilerinde DEHB'den bağımsız birincil yetersizlikler olduğuna işaret etmektedir (233). Ancak bu durumun altında yatan nedensel faktörler henüz belirsizliğini korumaktadır. Giderek artan kanıtlar, sosyo-bilişsel işlevler üzerinde immünolojik sistem ve inflamatuvar süreçlerin etkisine işaret etmekte olup (234), DEHB'li bazı çocuklarda görülen sosyal biliş zorluklarının biyolojik mekanizmasının aydınlatılmasında bu yönde bir ilişki yol gösterici olabilir.

## **2.3. İnflamasyon**

### **2.3.1. Tanım**

İnflamasyon, enfeksiyon ve doku hasarı gibi zararlı uyaran ve koşullar tarafından tetiklenen doku hasarının veya enfeksiyonun yayılmasını sınırlandırarak dokuları zararlı etkenlerden koruyan ve onaran adaptif bir yanıt olarak tanımlanmaktadır (235).

İnflamatuvar yanıt, karmaşık düzenleyici ağlar oluşturan çok çeşitli araçlar tarafından koordine edilmektedir. Genel bir inflamatuvar yol indükleyiciler, sensörler, mediatörler ve efektörlerden oluşmaktadır. İndükleyiciler egzojen veya endojen olabilen, inflamasyonu başlatan sinyallerdir. Bu sinyaller özel sensörleri etkinleştirmekte daha sonra belirli mediatör setlerinin üretimini sağlamaktadır. Üretilen mediatörler ise doku ve organların fonksiyonel durumlarını, özel inflamasyon

indükleyicisinin gösterdiği koşullara uyum sağlamalarına olanak sağlayacak şekilde değiştirmektedir (235).

İnflamatuvar yanıt akut ve kronik olarak ikiye ayrılabilir. Akut inflamasyon, ani olarak başlayan ve etken ortadan kalktığında kısa sürede sonlanan yanıt olarak bilinmektedir. Kronik inflamasyon ise akut inflamatuvar yanıtın etkeni ortadan kaldıramadığı durumlarda meydana gelen daha yavaş gelişen, daha uzun süren, lenfosit ve makrofaj aktivitesinin daha çok görüldüğü, fibrozis ve doku hasarına neden olabilen yanıtı ifade etmektedir (236).

Genellikle kontrollü bir inflamatuvar yanıtın faydalı olabileceği, hatta inflamasyonun homeostazın yeniden sağlanmasına yönelik fizyolojik adaptif bir yanıt olarak geliştiği öne sürülmüştür (235).

İnflamasyonun tetiklenmesiyle çok sayıda inflamatuvar mediatör üretilmektedir. Bu mediatörler biyokimyasal özelliklerine göre vazoaaktif aminler, vazoaaktif peptidler, kompleman bileşenlerinin parçaları, lipit mediatörler, proteolitik enzimler, sitokinler ve kemokinler olarak gruplandırılmaktadır.

### **2.3.2. Sitokinler**

İmmün sistemin glikoprotein yapıları olan ‘sitokinler’, hem periferde hem de MSS'deki bağışıklık yanıtlarını düzenleyen ve etkileyen önemli hücre sinyal moleküllerini temsil etmektedir. Daha spesifik olarak sitokinler, multifonksiyonel, birden çok hücre tipi üzerine etki edebilen, sinaptik plastisite, sinir iletimi gibi çeşitli nöral etkileşimlerde ve inflamatuvar süreçlerde rol oynayan önemli habercilerdir (237,238).

Sitokinler hem monositler, makrofajlar, dentritik hücreler gibi periferik hücrelerden hem de santral sinir sistemindeki nöronlar ve glial hücreler (astrositler ve mikroglialar) tarafından sentezlenebilir (239). Bir bağışıklık uyarısına tepki olarak uyarılan hücrelerden kısa sürede de novo olarak üretilip salgılanır ancak depolanmazlar (238). Sitokin ekspresyonu düşük hatta tespit edilemez olabilir, bazı spesifik fizyolojik uyarımlardan sonra orta derecede yükselebilir veya bir hastalıkta yüksek oranda artabilir (239).

Sitokin sinyalizasyonu oldukça değişkendir; hem koruyucu hem de hasar verici tepkilere neden olabilir. Bir sitokin, genellikle diğer sitokinlerin sentezini etkiler. Bir zincir reaksiyonu başlatabilirler, arttırabilirler ya da diğer sitokinlerin üretimini bastırabilirler. Ayrıca, antagonistik, aditif ya da sinerjistik etkiler ile diğer sitokinlerin davranışlarını etkileyebilirler. Polipeptid hormonlarda olduğu gibi hedef hücre üzerindeki özel reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler. Otokrin, parakrin ve endokrin etkilere sahiptirler (240).

Sitokinler pro-inflamatuvar veya anti-inflamatuvar olabildikleri gibi her iki işlevi de gösterebilirler. Bu kapsamda incelendiğinde TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-17 proinflamatuvar, IL-4, IL-10 ve IL-13 antiinflamatuvar, IL-6 ve IL-8 ise hem pro- hem de anti-inflamatuvar sitokinler grubunda sayılmaktadır. Pro-inflamatuvar sitokinler inflamatuvar yanıtı artırırken, antiinflamatuvar sitokinler inflamatuvar yanıtı baskılamakta ve düzenleyici bir rol üstlenmektedir (241,242).

Önceden belirtildiği gibi sitokinler beyinde nöronlar, astrositler ve mikroglialar tarafından üretilmektedir. Periferik olarak üretilen sitokinler ise büyük ve hidrofilik oldukları için KBB'yi doğrudan geçemezler. Beyine çeşitli humoral, nöral ve hücresele yollar aracılığıyla ulaştıkları düşünölmektedir. Bu iletişim yolları; KBB'nin geçirgen olduğu koroid pleksus ve sirkumventriköler organ gibi bölgelerden geçiş, beyin endoteli üzerinde doyurulabilir sitokine özgü taşıma molekülleri yoluyla aktif taşıma, beyin parankimi içinde ikinci habercileri serbest bırakan endotel hücrelerinin aktivasyonu, sitokin sinyallerinin vagus dâhil aferent sinir lifleri yoluyla iletilmesi, sitokinleri salgılayan periferik olarak aktifleştirilmiş monositlerin beyin parankimine girişı dâhil en az beş mekanizmayı içermektedir (9).

Sitokinler immün yanıtın önemli bir parçası olmakla birlikte merkezi sinir sisteminde farklı fizyolojik ve patolojik olaylarda etkilidir. Beyinde, nörotransmitter metabolizması, nöroendokrin sistem, nörogelişim ve sinaptik plastisite gibi birçok fizyolojik sürecin düzenlenmesinde önemli rol oynadıkları bildirilmiştir (243).

### **2.3.2.1. IL-1 $\beta$**

IL-1 ailesinin en iyi karakterize edilen, en çok çalışılan üyesi olan IL-1 $\beta$  pro-inflamatuvar bir sitokindir. Başta monositler ve makrofajlar olmak üzere T hücreleri, NK hücreleri, endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından üretilir (244). Bu sitokin

etkisini tüm çekirdekli hücrelerde eksprese edilen IL-1 reseptörü tip I (IL-1RI) ve IL-1 reseptörü tip II (IL-1RII)'ye bağlanarak gösterirken, doğal inhibitör olan IL-1Ra, her iki reseptöre bağlanarak etkisini antagonize eder (245). IL-1 $\beta$ , patojenik organizmaların (bakteri, mantar, virüs vb.) yol açtığı enfeksiyonlara ve yaralanmalara karşı vücudun savunma yanıtının anahtar bir bileşeni olarak önemli rol üstlenmektedir (246). Ayrıca, T lenfositlerin uyarılmasını, B hücre çoğalmasını, fibroblastların büyümesini, adezyon moleküllerinin indüklenmesini, diğer sitokinlerin ve inflamatuvar mediatörlerin uyarılmasını içeren pleiotropik etkileri bulunmaktadır (247,248). IL-1beta beyinde en çok mikroglia ve astrositler tarafından sentezlenir. Periferik olarak üretilen ise daha önce bahsedilen mekanizmaları kullanarak beyine ulaşip etkisini göstermektedir (249–251). Beyinde nörotransmitter sentezi, salınması ve geri alımında, nöroendokrin aktivite, nörogenez ve sinaptik plastisite üzerinde etkileri olduğu gösterilmiştir (9).

### **2.3.2.2. IL-6**

IL-6, 21-28 kDa standart atom ünitesi ağırlığında glikoprotein yapısında bir sitokindir (252). Temel olarak IL-1, TNF-alfa, interferonlar, lipopolisakkarit (LPS) ve virüslerin indüklediği monositler ve makrofajlar tarafından üretilmektedir. IL-6, ortak bir reseptör ve sinyal dönüştürücü alt birimi olarak membran glikoproteini (gp130) üzerinden etkisini göstermektedir (253,254). IL-6, IL-1 salgılanmasını uyararak pro-inflamatuvar bir etki gösterirken, farklı etki mekanizmaları aracılığıyla anti-inflamatuvar bir etki de gösterir. IL-6, IL-10 ve dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- $\beta$ ) gibi anti-inflamatuvar sitokin sentezini uyarabilir (255). IL-6, santral sinir sisteminde astrositler ve mikrogliaların yanı sıra, SSS hastalığı veya yaralanması ya da yoğun nöronal uyarı olduğunda nöronlar tarafından da salgılanmaktadır (256). Bazı sitokinlerin, örneğin IL-1beta'nın, hem astrositlerde hem de nöronlarda IL-6 üretimini tetiklediği bildirilmiştir (257–259). Periferde oluşan IL-6'nın MSS'ye ulaşabildiği ve beyinde nöronal fonksiyon, sinaptik plastisite ve sinaptik iletim gibi birçok süreçte etkili olduğu ortaya konmuştur (260). Birçok hayvan deneyi, IL-6'nın hafıza ve öğrenme gibi bilişsel süreçleri etkileyebildiğini göstermiştir (261). Kanıtlar IL-6'nın yalnızca patolojik koşullar altında üretilmediğini, aynı zamanda nöronal aktivite tarafından indüklenen ve beyin fonksiyonlarını düzenleyen fizyolojik bir nöromodülatör olarak kritik bir rol oynayabileceğini vurgulamaktadır (256).

### 2.3.2.3. IL-8

IL-8 diğer adı ile CXCL8, 40'tan fazla farklı kemokin içeren büyük 'kemokin süper ailesinin' keşfedilen ilk üyesidir. IL-8, vücuttaki çekirdekli hücrelerin neredeyse tamamı dâhil olmak üzere çok çeşitli hücre tipleri tarafından üretilir. Ancak bu hücreler arasında monositler ve makrofajlar tipik olarak ana hücrel kaynağını temsil eder (262). Hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar etkinlik gösterebilir.

IL-8, akut inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Akut inflamatuvar hücreleri toplama ve aktive etme işlevini yerine getireceği lokal inflamasyon bölgelerinde hızla sentezlenir (263). Öte yandan IL-8'in inflamasyon sahasında hızla çoğalması nötrofil infiltrasyon yanıtını azaltarak anti-inflamatuvar etkiye aracılık etmektedir. Çeşitli inflamatuvar ve otoimmün hastalığı, enfeksiyonu ve malignitesi olan hastalarda periferik IL-8 üretiminin arttığı, klinik olarak çeşitli inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda önemli bir rol oynadığı rapor edilmiştir (264). Beyinde IL-8, esas olarak mikroglia ve astrositler tarafından sentezlenip salınmaktadır (265). IL-8, birkaç saat içinde üretilen ve temizlenen diğer birçok inflamatuvar sitokin aksine, muhtemelen günlerce veya haftalarca devam eden, inflamatuvar yanıtın erken döneminde üretilmektedir (263). Bu nedenle IL-8'in, beyindeki nörodejeneratif ve nöropsikolojik değişikliklerdeki daha kronik inflamatuvar değişikliklere spesifik olabileceği düşünülmektedir (264).

### 2.3.2.4. IL-17

IL-17 sitokin ailesi, bir sistein düğümü kıvrım yapısı içeren yüksek oranda korunmuş bir C-terminusa sahip bir protein grubudur. TH17 hücreleri tarafından salgılanmakta olup, yapısal olarak IL-17A, IL17B, IL 17C, IL-17D, IL-17E ve IL-17F olmak üzere 6 sitokin alt gurubunu içermektedir. IL-17A, bu ailenin en çok çalışılan üyesidir (266,267). IL-17A'nın, esas olarak CD4 T hücreleri olmak üzere makrofajlar, dendritik hücreler, doğal öldürücü hücreler ve gama-delta ( $\gamma\delta$ -T) hücreleri gibi çeşitli hücreler tarafından üretilip salgılandığı ve bağışıklık sisteminde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (267,268). IL-17A, IL-17RA ve IL 17RC adlı iki alt birimden oluşan reseptör kompleksi (IL-17R) ile bağlanarak etkisini göstermekte olup, doku inflamasyonu ve çeşitli mikrobiyal patojenlere karşı konakçı savunmasında önemli bir görev üstlenir (269). Ayrıca, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF),

granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF), IL-6, IL-1beta ve TNF-alfa gibi sitokinleri ve CCL20 ve CXCL1 gibi kemokinleri uyararak inflamatuvar yanıtla aracılık etmektedir (270–274). IL-17A'nın, beyindeki kaynağı mikroglia ve astrositlerdir. Normal koşullarda beyinde IL-17A'nın, inflamatuvar sitokinler ve kemokinler üretmek için glia'yı aktive ederek koruyucu bir cevap olarak nöroinflamasyonu uyarabileceği bildirilmiştir (275,276). Öte yandan yapılan çalışmalarla IL-17A'nın doğrudan nöromodülatör özelliklere sahip olduğu farelerde kısa süreli belleği düzenlediği ve sosyal davranışı etkilediği gösterilmiştir (21,277–280).

#### **2.4. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu ve İnflamasyon**

Merkezi sinir sistemi ile immün sistem arasında karmaşık ve dinamik bir ilişki olduğuna dair birçok kanıt bulunmaktadır. Nitekim son yıllarda inflamatuvar ve nöroinflamatuvar işlevlerde bozulma ile seyreden immün disfonksiyonun çeşitli psikiyatrik bozuklukların gelişimindeki olası rolüne yönelik ilgi artmış ve daha çok araştırılmaya başlanmıştır (243). İnflamasyonun DEHB dâhil bir takım psikiyatrik bozuklukla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (281). DEHB için inflamatuvar mekanizmaların rolünü destekleyen kanıtlar inflamatuvar ve otoimmün bozukluklarla olan güçlü ilişkisi, biyokimyasal belirteçler ve genetik çalışmalardan gelmektedir (281).

DEHB'li bireylerde immün-inflamatuvar değişiklikler hakkında henüz çok az şey bilinmektedir. Bu alandaki çalışmalar örneklem büyüklüklerinin küçük olması, metodolojik farklılıklar ve markerlar arasında yüksek bir heterojenlik bulunması sebebiyle karışık bulgular sağlamıştır (282).

Bildiğimiz kadarıyla, DEHB olan hastalarda sitokin düzeyini inceleyen ilk çalışma Mittleman ve arkadaşlarının OKB, DEHB ve şizofreni hastalarının beyin omurilik sıvısında (BOS) sitokin düzeylerini karşılaştırdığı çalışmadır. Bu çalışmada DEHB olan hastalarda OKB ve şizofreni arasında bir BOS profili saptanmış olup BOS'da TNF-beta daha yüksek tespit edilmiştir. Bu çalışmaya sağlıklı kontrollerin dâhil edilmemesi DEHB'nin immünite ile ilişkisi hakkında çıkarım yapılmasını zorlaştırmıştır (283). DEHB'nin glial hücrelerdeki işlev bozukluğu ile ilişkili bir endofenotip olabileceği varsayımıyla Oades ve arkadaşları, 2010 yılında DEHB'li hastaların periferik kanında glial bütünlüğü gösteren S100B nörotrofini, glial

aktiviteyi düzenleyen kinürenin yolağı metabolitleri ve triptofan metabolizmasını etkilediğı düşünölen sitokinleri ölçmüştür. Ölçölen 8 sitokinden 6'sının (IL-2, IL-6, IL-10, IL-13, IL-16, IFN-gama) DEHB grubunda kontrol grubuna göre yüksek olduğı saptanmış fakat sonuçlar arasında anlamlılık bulunmamıştır. IL-1beta düzeyleri DEHB'li grupta daha düşük, TNF-alfa düzeyleri ise her iki grupta benzer olarak rapor edilmiştir (284). Aynı çalışma grubunun yapmış olduğı ikinci çalışmada ise 8 sitokin (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL10, IL-13, IL-16, IFN-gama ve TNF-alfa) düzeyinin hastalıkla ilişkili semptomlarla ve çalışmaya katılanlara uygulanan sürekli performans testi (SPT: sürdürülebilir dikkat, dürtüsellik ve değışkenlik) ölçümleriyle ilişkisi araştırılmıştır. Sitokin düzeyleri ile DEHB belirtileri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğı bildirilmiş ve IL-13 artışının dikkatsizlik, IL-16 artışının ise hiperaktivite-dürtüsellik semptomları ile ilişkili olduğı bulunmuştur. SPT testi sonuçlarıyla ilişkisine bakıldığında ise anti-inflamatuar sitokin IL-16'nın artması ve pro-inflamatuar sitokinlerden TNF-alfa ve IL-6'nın azalması görev hataları ile pozitif olarak ilişkilendirilmiş ve sonuç olarak pro- ve anti-inflamatuar sitokin düzeylerinin bilişsel ya da motor davranışlar ile ilişkili olabileceğı düşünölmüştür (285).

O'Shea ve arkadaşlarının perinatal sistemik inflamasyonun çocukluk çağı davranış problemleriyle ilişkili olduğı hipotezi ile yaptığı bir çalışmada, 28 haftadan önce doğan 600 prematüre bebekte postnatal 1., 7. ve 14. günlerde inflamasyonla ilişkili 25 serum proteini, inflamatuvar protein seviyeleri ile davranışsal problemler arasındaki potansiyel ilişkiyi değerlendirmek için ölçölmüştür. Ölçölen moleküller arasında, IL-6, TNF Reseptör-1 ve IL-8'in kalıcı veya tekrarlayan yükselmelerinin, 2 yaşında artan dikkat problemleri riski ile korelasyon gösterdiğı rapor edilmiştir (13). Allred ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı bir çalışmada 28. haftadan önce doğan bebeklerden postnatal 1., 7., 14., 21. ve 28. günlerde alınan kan örneklerinde IL-1beta, IL-6, IL-6 Reseptör (IL-6R), TNF-alfa, TNF-R1, TNF-R2 ve IL-8 düzeyleri ölçölmüş ve IL-6R, TNF-alfa ve IL-8'in seviyesinin artması ile 10 yaşında değerlendirilen DEHB semptomlarının artmış riski ile ilişkili bulunmuştur (10).

Darwish ve arkadaşları 6-16 yaş arası yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş DEHB tanılı 60 hasta ile 60 sağlıklı kontrolü karşılaştırmış DEHB grubunda kontrol grubuna göre serum IL-6 düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu fakat bunun belirti şiddeti ile anlamlı bir korelasyon göstermediğini göstermiştir (12). Daha yeni

bir çalışma, DEHB tanılı 58 hasta ile 36 sağlıklı kontrolü karşılaştırmış ve DEHB olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek serum IL-6 ve IL10 seviyeleri tespit ederek sitokin aracılı inflamasyonun DEHB'de önemli bir patojenik faktör olabileceğine dair görüşe destek sağlamıştır (11).

Sonuç olarak DEHB ile inflamatuvar mekanizmalar arasındaki ilişki kesin gibi görünse de inflamasyonun ve sitokinlerin DEHB'nin patogeneze veya seyrine katılımı hakkında kesin sonuçlara henüz varılamamıştır.

## **2.5. İnflamasyon ve Sosyal Biliş**

İnflamatuvar aktivite öncelikle vücudun doku hasarına ve mikrobiyal enfeksiyona karşı ilk savunma hattı olarak bilinse de, son çalışmalar inflamasyonun diğer bireylerle nasıl etkileşim kurduğumuzu veya onlara nasıl davrandığımızı belirlemede önemli bir rol oynadığını böylece sosyal davranışın düzenleyicisi olduğunu göstermektedir (286).

Periferik bağışıklığın sosyal davranış üzerindeki etkisi hayvanlarda ve farklı bağlamlarda yapılan klinik çalışmalarda araştırılmaya başlanmıştır. Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin aktivasyonu, diğerlerinin yanı sıra sosyal ilginin azalmasını da içeren, hastalık olarak adlandırılan bir grup semptomu tetiklemektedir. Öte yandan, edinilmiş bağışıklık süreçlerinin aktivasyonu, doğuştan gelen bağışıklık sistemi tarafından tetiklenenlerden farklı duygusal rahatsızlıklara neden olabilmektedir (287). Sosyal davranışta en sık gözlemlenen inflamasyon kaynaklı değişiklik, sosyal geri çekilme olmuştur. Hayvanlar, hasta olduklarında hastalık veya enfeksiyonun iyileşmesi için sosyal keşifte azalma göstermekte ve sosyal olarak geri çekilmektedir (288). İnflamasyonun sosyal geri çekilmeye yol açtığına dair yaygın olarak kabul edilen bu fikir, yetişkin sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Yapılan çalışmalarda inflamatuvar yanıtı tetikleyen bakteriyel bir ajan olan lipopolisakkaritin (LPS) sistemik olarak uygulanmasının, yeni genç sıçanların keşif davranışına olan ilgisini azalttığını göstermektedir (289,290). Bununla birlikte araştırmalar, bir hayvan yabancı biriyle değil de tanıdık biriyle etkileşime girdiğinde, inflamasyonun aslında belirli sosyal davranış biçimlerini artırabileceğini göstermiştir (291–293). Bu sonuçlardan yola çıkarak sosyal geri çekilmenin inflamasyona karşı değişmez bir tepki olmadığı öne sürülmüştür (294). Reed ve arkadaşları inflamasyonun farelerde sosyal

davranış bozuklukları üzerindeki yararlı etkilerinin altında yatan moleküler ve sinirsel mekanizmaları araştırmış, IL-17A'nın nörogelişimsel fare modellerinde sosyalliği teşvik ettiğini bulmuşlardır (21). Yine başka bir çalışmada insanların ve farelerin bağırsak mukozasında bulunan spesifik bir mantar topluluğunun nöronlarda IL-17 aracılı sinyalleme yoluyla farelerde sosyal davranışı desteklediği gösterilmiştir (295).

Sağlıklı insan deneklerde inflamasyonun sosyal deneyim üzerindeki etkisine odaklanan ilk çalışma inflamatuvar bir zorluğa maruz bırakılmanın sosyal kopukluk duygularını artırdığını göstermiş sonrasında yapılan benzer bir çalışmada da bu bulgu tekrarlanmıştır (296,297). Öte yandan yapılan başka bir çalışmada LPS ile indüklenen inflamasyon (plaseboya kıyasla) bir destek figürünün etrafında olma isteğinin daha fazla artmasına ve bir destek figürünün görüntülerine karşı daha fazla ventral striatum (VS) aktivitesine yol açmıştır. Ayrıca, IL-6 yanıtlarındaki artışlar (başlangıçtan tarama sonrasına kadar), endotoksine maruz kalan katılımcılarda destek figürüne yönelik VS aktivitesindeki artışla ilişkilendirilmiştir; bu da inflamasyondaki artışların yaklaşma motivasyonunu artırıyor olabileceğini düşündürmüştür (298).

Doğrudan inflamasyon ve sosyal biliş arasındaki bağlantıyı ilk kez Kullman ve arkadaşları deneysel bir inflamatuvar zorluk olan LPS'nin GZOT üzerindeki etkisine bakarak incelemiştir. Bu çalışmada LPS ile indüklenen inflamasyonun, sosyal biliş performansını etkilemediğini, ancak nöral aktiviteyi değiştirdiğini (fusiform girus, temporo-parietal bağlantı, superior temporal girus ve precuneus'ta artan tepkiler) tespit ettiler. Yazarlar bu nörolojik bulguları, LPS'ye yanıt olarak olası telafi edici mekanizmaların veya daha fazla sosyal bilişsel işlem aktivitesinin göstergesi olarak yorumladılar (299). Bu çalışmanın ardından Moieni ve arkadaşları daha büyük bir örnekleme uygulanan LPS dozunu artırarak yaptıkları çalışmada insanlarda inflamasyon indüksiyonunun yüz ifadelerine dayanarak diğer insanların duygu ve zihinsel durumlarını çıkarma yeteneğini azalttığını ortaya koymuştur (14). LPS tarafından bağışıklık sisteminin uyarılmasının, nöropsikolojik performansı bozabilecek gribe benzer semptomlara ve fiziksel rahatsızlığa neden olmasından ötürü Balter ve arkadaşları yaptığı deneysel çalışmada grip benzeri semptomları önleyen ve yine de IL-6 düzeyini sistematik olarak yükselten Salmonella typhi aşısını indükleyici olarak kullanmıştır. Sonuç olarak tifo aşısının sağlıklı genç erkeklerde geçici düşük

dereceli bir inflamatuvar yanıt ortaya çıkardığını ve çift kör, plasebo kontrollü çapraz tasarımda test edilen GZOT performansında düşüşe neden olduğunu bildirmiştir (15).

Yüzden duygu tanıma ve inflamatuvar belirteçler olan sitokinlerin ilişkisi yakın zamanda depresif bozukluğu olan ergenlerde yapılan bir çalışmada incelenmiştir. Çalışmada artan IL-6 kızgın yüzleri tespit etme, ayırt etme ve nötr yüzlere yönelik ayırt ediciliğin azalmasıyla, IL-1 $\beta$  ise korkulu yüzlere yönelik ayırt ediciliğin azalmasıyla ilişkili bulunmuştur. Bunu açıklamak için yazarlar gerçek tehdidi tanımlama konusunda daha az başarılı olan bireylerin, belirsiz veya öngörülemeyen tehlike kaynaklarını yönetmek ve bunlara karşı savunma yapmak için daha büyük veya daha uzun bir bağışıklık tepkisi geliştirebileceklerini öne sürmüştür (19). OSB’li çocuklarda yapılan bir çalışmada serum IL-8 düzeyinin SCÖ ile ölçülen sosyal işlevin bazı alanlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (18).

Sonuç olarak araştırmalar, bağışıklık sisteminin duygu tanıma ve sosyal biliş işlevleri üzerindeki olası düzenleyici etkisine dair güçlü kanıtlar sağlamaktadır. Bağışıklık sisteminde tanımlanmış olmasına rağmen sitokinlerin etkileri, immünolojik tepkilere aracılık etmenin ötesine uzanmakta, biriken kanıtlar, çeşitli davranış repertuarının düzenlenmesinde sitokinlerin nöromodülatörler olarak rolünü desteklemektedir (286).

DEHB olan çocuklarda görülebilen duygu tanıma güçlükleri ve sosyal cevaplılıkta bozulma hastalığın gidişatını olumsuz etkileyerek birçok alanda işlev kaybına yol açabilmektedir. Bu çalışmada DEHB tanılı 6-12 yaş arasındaki çocuklarda serum sitokin düzeyleri ile duygu tanıma ve sosyal cevaplılık arasındaki ilişki incelenerek duygu tanıma güçlükleri ve sosyal bozulma ile ilişkili olabilecek biyolojik süreçleri belirlemeye katkıda bulunmak amaçlanmıştır. Bilindiği kadarıyla DEHB’li bireylerde sitokinlerin duygu tanıma becerisi ve sosyal cevaplılıkla ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada olgu grubunda duygu tanıma becerisinin, sosyal cevaplılıktaki bozulmanın kontrol grubuna göre daha fazla olacağı tahmin edilmiş, ayrıca incelenen serum sitokin düzeylerinin olgu grubundaki bu farklılıkta rol oynayacağı varsayılmıştır.

### **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Araştırma Tipi**

Araştırma; tek merkezli, kesitsel bir vaka-kontrol çalışması olarak planlanmıştır.

#### **3.2. Araştırmanın Örnekleme**

Araştırmanın örneklemini Eylül 2022 ile Mayıs 2023 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk-Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuruda bulunan, DSM-5 tanı kriterlerine göre dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanısı konmuş, vaka grubu için dâhil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 6-12 yaş arası 48 çocuk ve Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk-Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları veya Genel Pediatri polikliniğine başvuran, kontrol grubu için belirlenen dâhil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan, çalışmaya katılmak için yazılı ve sözlü onamları alınmış, yaş ve cinsiyet açısından vaka grubu ile eşleştirilmiş 40 sağlıklı çocuk oluşturmuştur.

Araştırma öncesinde minimum örneklem büyüklüğünün hesaplanması için güç analizi yapılmıştır. İki bağımsız grup arasında duygu tanıma ölçümleri bakımından farklılığın araştırıldığı vaka-kontrol çalışmamıza kaynak oluşturan araştırmaya göre, %95 güven aralığı, %80 güç ve 0.05 yanılma düzeyinde minimum 38 DEHB tanılı, 38 sağlıklı çocuktan oluşacak toplam 76 kişilik örneklem büyüklüğünün gerekli olduğu bulunmuştur (300). Ayrıca iki bağımsız grup arasında serum IL-6 ölçümleri açısından farklılığın araştırıldığı çalışmaya göre, %95 güven aralığı, %80 güç ve 0.05 yanılma düzeyinde minimum 9 DEHB tanılı, 9 sağlıklı çocuktan oluşacak toplam 18 kişilik örneklem büyüklüğünün gerekli olduğu bulunmuştur (301). Sonuç olarak istatistiksel analizlerin uygulanabilirliğini ve çalışmamızın güçlülüğünü artırabilmek amacıyla 48 DEHB olgusu, 40 sağlıklı kontrol olmak üzere dâhil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan toplam 88 katılımcı çalışmaya dâhil edilmiştir.

Çalışma hakkında bilgilendirilen ve çalışmaya dâhil olmayı kabul eden ebeveynlerden sözlü ve yazılı onam alınmıştır (Ek-1).

### 3.2.1. Araştırmaya Dâhil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri

#### Vaka grubu için dâhil edilme kriterleri:

- 6-12 yaş arasında olması
- DSM-5 tanı ölçütlerine göre klinik ve yapılandırılmış görüşmelerle DEHB tanısı almış olması
- Wechsler çocuklar için zekâ ölçeği- gözden geçirilmiş formundan (WISC-R) 80'in üstünde puan almış olması
- Çocukların ve anne/babalarının çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul etmiş olması

#### Vaka grubu için dışlanma kriterleri:

- WISC-R puanının 80 ve altında olması (sınırdaki entelektüel işlevsellik ya da entelektüel yeti yitiminin olması)
- ÇDŞG-ŞY-T'ye göre KOKGB dışında, psikotik bozukluk, duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları, madde kötüye kullanım veya madde bağımlılığı, DB gibi psikiyatrik bozuklukların bulunması
- DSM-5'e göre OSB, ÖÖB gibi DEHB dışında nörogelişimsel bozukluk tanısı almış olması
- Birinci dereceden akrabalarında bilinen otizm öyküsü olması
- Bilinen düzeltilmemiş herhangi görme ya da işitme kusuru olması
- Bilinen akut ya da kronik nörolojik hastalığının olması (epilepsi vb.)
- Nöropsikolojik test performansını etkileyebilecek bilinen stabil olmayan aktif medikal hastalık bulunması (aktif astım, diabetes mellitus vb)
- Kafa travması ve santral sinir sistemi enfeksiyonu öyküsü bulunması
- Çalışmaya alınma tarihinden önceki en az 3 aylık sürede herhangi bir psikotrop ilaç kullanmış olması
- Son 6 ay içerisinde kortikosteroid ya da immun sistemi etkileyen bir ilaç kullanmış olması
- Son 1 ay içerisinde enfeksiyon geçirmiş olmak (nazofarenjit ve diğer üst solunum yolları dahil) ve aktif enfeksiyon varlığı
- Beden kitle endeksinin 30 kg/m<sup>2</sup> ve üzerinde olması

#### Kontrol grubu için dâhil edilme kriterleri:

- 6-12 yaş arasında olması

- Çocukların ve anne/babalarının çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul etmiş olması

#### **Kontrol grubu için dışlanma kriterleri:**

- Herhangi bir psikiyatrik bozukluk öyküsünün bulunması
- Birinci dereceden akrabalarında bilinen otizm öyküsünün bulunması
- Bilinen düzeltilmemiş herhangi görme ya da işitme kusurunun olması
- Bilinen akut ya da kronik nörolojik hastalığının olması (epilepsi vb.),
- Nöropsikolojik test performansını etkileyecek bilinen stabil olmayan aktif medikal hastalık bulunması (aktif astım, diabetes mellitus vb)
- Kafa travması ve santral sinir sistemi enfeksiyonu öyküsü bulunması
- Son 6 ay içerisinde kortikosteroid ya da immun sistemi etkileyen bir ilaç kullanmış olması
- Son 1 ay içerisinde enfeksiyon geçirmiş olmak (nezle ve diğer üst solunum yolları dahil) ve aktif enfeksiyon varlığı
- Beden kitle indeksinin 30 kg/m<sup>2</sup> ve üzerinde olması

### **3.3. Veri Toplama Araçları**

#### **3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu (Ek-2)**

Araştırmacılar tarafından geliştirilen veri formu, çocuğun cinsiyeti, yaşı, kardeş sayısı, kaçınıcı çocuk olduğu, aile yapısı (ebeveynlerin yaşı, eğitim düzeyleri v.b.), aylık gelir gibi sosyodemografik özellikler, ebeveynlere ait tıbbi ve psikiyatrik öykü, annenin gebelik ve doğum öyküsü (gebelikte tıbbi veya psikiyatrik hastalık öyküsü, doğum şekli, doğum sırasında komplikasyon vb.), çocuğun pre- peri- ve postnatal öyküsü (intrauterin gelişim, doğum tartısı ve zamanı, küvöz bakımı, anne sütü alma süresi vb.) çocuğun gelişim basamakları (anlamalı tek kelime söyleme, cümle kurma, yürüme, tuvalet eğitimi), çocuğun fiziksel ve psikiyatrik tıbbi öyküsü ve kilo, boy, beden kitle indeksi (BKİ) gibi klinik özellikleri içermektedir. Bu form, araştırmacı tarafından ebeveynlerden bilgi alınarak doldurulmuştur.

### **3.3.2. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu - Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T) (Ek-3)**

ÇDŞG-ŞY-T, DSM-III-R ve DSM- IV tanı ölçütleri temel alınarak, 6-18 yaş arasındaki çocuk ve ergenlerde geçmişteki ve şimdiki psikopatolojiyi taramak amacıyla, Kaufman ve arkadaşları tarafından 1997 yılında geliştirilen yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur (302). Yine Kaufman ve arkadaşları tarafından 2016 yılında DSM-5 tanı ölçütlerine göre güncellenmiştir (303). Görüşme çizelgesi üç bölümden oluşmaktadır. Çizelgenin ilk bölümünde yapılandırılmamış bir görüşme ile çocuğun ve ailesinin sosyodemografik özellikleri, yakınmaları, gelişim öyküsü, sağlık durumu, genel olarak okuldaki ve evdeki işlevselliği ile ilgili bilgiler sorgulanır. İkinci bölümde hem geçmiş hem de şu andaki (son iki aydaki) 200'den fazla özgül belirtiyi değerlendiren tarama soruları yer alır. Üçüncü bölüm DSM-5 tanıları doğrulamak için yapılan değerlendirme ve gözlem sonuçlarından oluşur. Her bir bilgi kaynağından alınan bilgiler ayrı ayrı ve sonunda klinisyenin gözlemleriyle de birlikte birleştirilerek puanlanır. ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T ile taranabilen birincil tanıları; major depresif bozukluk, süreğen depresif bozukluk, mani, hipomani, siklotimi, bipolar bozukluklar, yıkıcı duygudurum düzensizliği bozukluğu, şizoaffektif bozukluklar, şizofreni, şizofreniform bozukluk, kısa tepkisel psikoz, panik bozukluk, agorafobi, ayrılık anksiyetesi bozukluğu, basit fobi, sosyal anksiyete bozukluğu/seçici konuşmazlık, yaygın anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, DEHB, davranım bozukluğu, karşıt olma/karşı gelme bozukluğu, enürezis, enkoprezis, anoreksiya nervoza, bulimiya nervoza, tıknırcasına yeme bozukluğu, geçici tik bozuklukları, tourette bozukluğu, kronik motor ya da vokal tik bozukluğu, alkol kötüye kullanımı, madde kötüye kullanımı, travma sonrası stres bozukluğu ve otizm spektrumu bozukluklarıdır. DSM-5 değişiklikleriyle beraber ÇDŞG-ŞY-DSM-5 ile taranabilen tanıları arasına yıkıcı duygudurum düzensizliği bozukluğu, sosyal anksiyete bozukluğu/seçici konuşmazlık, tıknırcasına yeme bozukluğu ve otizm spektrumu bozuklukları da eklenmiştir (304). Formun DSM-III ve DSM-IV ölçütlerini içeren versiyonun Türkçe uyarlaması, geçerlilik ve güvenilirliği Gökler ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yapılmış (305), DSM-5 Türkçe uyarlamasının geçerlik güvenilirliği ise Ünal ve arkadaşları tarafından 2019 yılında yapılmıştır (304).

### 3.3.3. Turgay Yıkıcı Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (YDB-TDÖ) (Ek-4)

DSM-IV ölçütlerine göre Atilla Turgay tarafından geliştirilen çocuğun anne-babası ve öğretmenleri tarafından doldurulan, kliniklerde sıklıkla kullanılan geçerli ve güvenilir bir ölçektir (306). Toplam 41 sorudan oluşan bu ölçekte dikkat eksikliğini sorgulayan dokuz, aşırı hareketliliği sorgulayan altı, dürtüselliği sorgulayan üç, karşıt olma karşı gelme bozukluğunu sorgulayan sekiz ve davranım bozukluğunu sorgulayan on beş madde bulunmaktadır. Her madde 0-3 puan skalasında değerlendirilir (0=yok, 1=biraz, 2=fazla, 3=çok fazla).

### 3.3.4. Sosyal Cevaplılık Ölçeği (SCÖ) (Ek-5)

Ölçek ilk olarak 2000 yılında “Sosyal Karşılıklılık Ölçeği (Social Reciprocity Scale)” olarak Constantino tarafından geliştirilmiş, daha sonra “Sosyal Cevaplılık Ölçeği (Social Responsiveness Scale)” olarak isimlendirilmiştir (307). Gözlenebilir karşılıklı sosyal davranışları sorgulayan 39, dilin sosyal kullanımını sorgulayan 6 ve patognomonik otistik davranışları sorgulayan 20 adet olmak üzere toplam 65 maddeden oluşan bir ölçektir. Her bir madde 0-3 puan skalasında değerlendirilir (0=doğru değil, 1=bazen doğru, 2=çoğunlukla doğru, 3=hemen her zaman doğru). Ölçekte 3, 7, 11, 12, 15, 17, 21, 22, 26, 32, 38, 40, 43, 45, 48, 52 ve 55 numaralı maddeler tersine çevrilerek puanlanır. SCÖ’de alınabilen toplam puan 0 ile 195 arasında değişmektedir. Ölçekten alınan toplam puanın artması sosyal bozulmanın şiddetinin arttığını göstermektedir. Kesim değeri puanı 60 olarak belirlenmiştir. 60 ile 80 arasındaki puanlar, sosyal karşılıklılık açısından hafif-orta şiddette bozulmaya işaret ederken 80’in üzerindeki puanlar daha ağır bozulmaya işaret etmektedir (308). SCÖ’nün Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yayınlanmamıştır ancak ölçek Ünal ve arkadaşları tarafından okul çağı çocuklarında yapılan büyük örneklemli bir çalışmada kullanılmıştır. Bu çalışma verileriyle ölçeğin iç tutarlılığı (Cronbach’s alpha) 0,86 olarak bildirilmiştir ve yapılan faktör analizi neticesinde testin bütün olarak (tek faktörde) ele alınmasına karar verilmiştir. SCÖ Türkçe şeklinin test-tekrar test güvenilirliğinde yüksek olduğu görülmüştür (Pearson’s  $r=0,53$ ,  $p<0,01$ ) (309).

### **3.3.5. Wechsler Çocuklar için Zekâ Ölçeği-Gözden Geçirilmiş Formu (WISC-R)**

Wechsler Çocuklar için Zekâ Ölçeği, David Wechsler (1949) tarafından, konuşma ve dil becerileri yeterli düzeyde olan 6-16 yaş aralığındaki çocuk ve gençlerin zihinsel kapasitelerinin değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiştir. Ölçek 1974 yılında yeniden düzenlenerek WISC-R adını almıştır. WISC-R, farklı zihinsel işlevleri ölçen ve kolaydan zora doğru giden soruları içeren 12 alt ve 2 yardımcı testten oluşmaktadır. Sözel ve performans olmak üzere iki ana bölüme ayrılmaktadır. Testin geçerlilik ve güvenilirliği ülkemizde 1995 yılında Savaşır ve Şahin tarafından yapılmıştır (310).

### **3.3.6. Sözel Olmayan İfadelerin Tanısal Analizi (SİFTA)- Diagnostic Analysis of Nonverbal Accuracy (DANVA2)**

DANVA, Nowicki ve Duke (1994) tarafından geliştirilen, sözel olmayan işleme becerilerini ölçen bir testtir. Algılayıcı (receptive) ve ifade edici (expressive) alt testleri bulunmaktadır. Bu çalışmada testin Çocuk Yüz İfadeleri (ÇY), Erişkin Yüz İfadeleri (EY) ve Erişkin Postürler (EP) olmak üzere 3 adet algılayıcı alt testi kullanılmıştır. Bu alt testlerde dört temel duygunun (mutlu, üzgün, korkulu, kızgın) tanınması istenmektedir. Yirmi dört adet çocuk yüzü, 24 adet erişkin yüzü ve yüksek yoğunluklu 16 adet erişkin postürü olmak üzere bilgisayar ortamında gösterilecek toplam 64 adet fotoğrafta yansıtılan duyguyu çocukların verilen seçenekler içinden tanımlaması istenecektir. Test, doğru veya yanlış cevap sayısının toplanması şeklinde puanlanabilir. Çalışmamızda puanlamada doğru cevapların sayısı kullanılacaktır. Cronbach alfa katsayısı algılayıcı her bir alt test için en az ortalama 0,71 olarak hesaplanmıştır (311). Testin kabul edilebilir iç tutarlılık, test-tekrar test güvenilirliği ve geçerliliği olduğuna dair kanıtlar vardır (312).

## **3.4. Serum Sitokin Düzeyleri Ölçümü**

### **Kan Örneklerinin Eldesi**

Sitokin düzeylerini incelemek için hastaların 12 saatlik açlık dönemini takiben sabah 08.00-11.00 arasında ön koldan 5 mL serum separatörlü jelli biyokimya tüpüne venöz kan örneği alınmıştır. Alınan kan örnekleri en geç 30 dakika içinde Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'na gönderilmiştir. Laboratuvarında tüpteki kanın pıhtılaşması gözlemlendikten sonra örnekler 3000 rpm de 10 dakika santrifüj edilmiş ve tüpün üst

kısından serum örnekleri elde edilmiştir. Elde edilen serum örnekleri eppendorf tüplere aktarılmış ve -80°C’de örnekler çalışılincaya kadar saklanmıştır. Çalışma günü tüm serumlar oda ısısına (25°C) getirilmiştir. Çalışmada kullanılan ELISA kitlerine ilişkin bilgiler Tablo 1’de sunulmuştur.

**Tablo 1. ELISA kitleri**

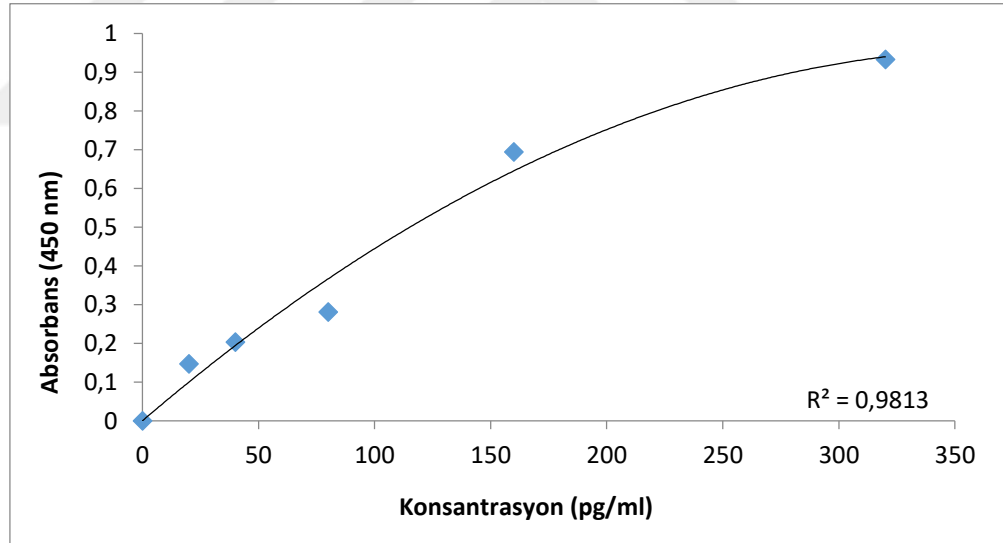
ELISA kitleri	Katalog numarası	Tespit edilebilen en düşük seviye	Tedarikçi
Human IL-1 $\beta$	KHC0011	1 pg/ml	Thermo Fisher Scientific, Inc., Waltham, MA, USA
Human IL-6	E0090Hu	1.03 pg/ml	Bioassay technology laboratory (BT-Lab), UK
Human IL-8	ab108869	0,014 ng/ml	Abcam, Cambridge, UK
Human IL-17	E0142Hu	1.06 pg/ml	Bioassay technology laboratory (BT-Lab), UK

### Human IL-6 Düzeylerinin Belirlenmesi

İnsan serumlarında IL-6 seviyeleri Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kiti (Bioassay technology laboratory (BT-Lab), UK, Cat No: E0090Hu) kullanılarak belirlenmiştir. Bunun için sırasıyla aşağıdaki işlemler gerçekleştirilmiştir:

- -80°C’deki muhafaza edilen serumlar oda sıcaklığına getirilmiştir.
- IL-6 standartları kit prosedürlerine uygun olarak hazırlanmış ve 50  $\mu$ L olacak şekilde kuyucuklara yüklenmiştir.
- ELISA pleytinde numuneler için ayrılan kuyucuklara 40  $\mu$ L numune ilave edilmiş ve ardından numune kuyucuklarına 10 $\mu$ L antikor eklenmiştir.
- Daha sonra numune kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50  $\mu$ L streptavidin-HRP çözeltisi ilave edilmiştir.
- Pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C’de çalkalayıcıda 60 dakika inkübasyona bırakılmıştır.
- İnkübasyon sonrasında pleytin içindeki sıvı uzaklaştırılmış yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı ile 5 kez yıkanmıştır.

- Yıkama işlemi sonrasında her bir kuyucuğa 50 µL substrat solüsyonu A ardından her kuyucuğa 50 µL substrat solüsyonu B ilave edilmiştir.
- Pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C’de karanlıkta 10 dakika boyunca inkübasyona bırakılmıştır.
- Her kuyucuğa 50 µL stop solüsyonu eklenmiş ardından mavi rengin hemen sarıya döndüğü gözlenmiştir.
- Stop solüsyonunu ekledikten sonra 10 dakika içinde örnek ve standart absorbansları mikropleyt okuyucu spektrofotometrede 450 nm dalga boyunda okunmuştur.
- Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturulmuştur (Grafik 1). Örneklerdeki IL-6 seviyeleri bu standart eğri kullanılarak hesaplanmıştır ve sonuçlar pg/mL birimi ile verilmiştir.

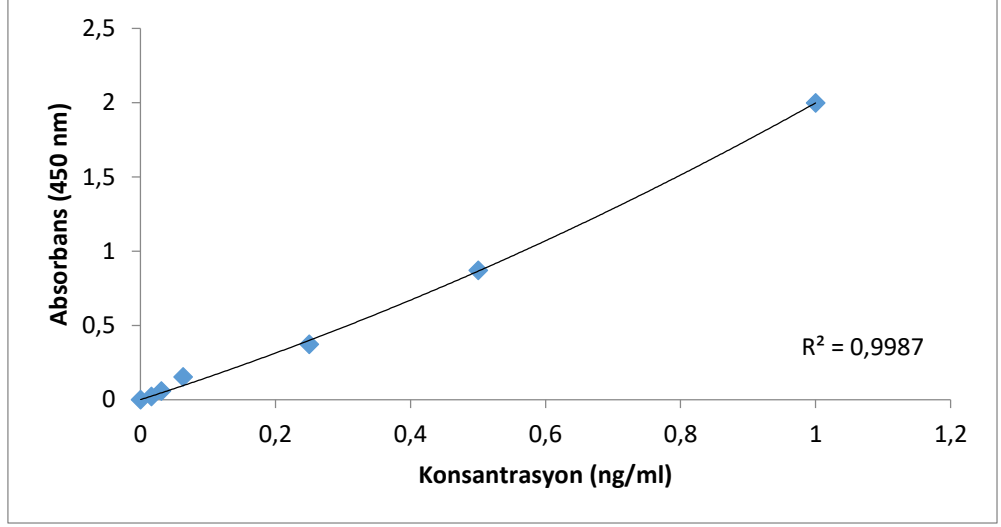


**Grafik 1. Serum IL-6 ölçümünde kullanılan standart eğri grafiği**

## Human IL-8 Düzeylerinin Belirlenmesi

İnsan serumlarında IL-8 seviyeleri Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kiti (Abcam, Cambridge, UK, Cat No: ab108869) kullanılarak belirlenmiştir. Bunun için sırasıyla aşağıdaki işlemler gerçekleştirilmiştir:

- $-80^{\circ}\text{C}$ 'deki muhafaza edilen serumlar oda sıcaklığına getirilmiştir.
- IL-8 standartları kit prosedürlerine uygun olarak hazırlanmış ve  $50\ \mu\text{L}$  olacak şekilde kuyucuklara yüklenmiştir.
- ELISA pleytinde numuneler için ayrılan kuyucuklara  $50\ \mu\text{L}$  numune ilave edilmiş ardından pleyt, folyo ile kapatılarak 120 dakika inkübasyona bırakılmıştır.
- İnkübasyon sonrasında önce pleyt içindeki sıvı uzaklaştırılmış ardından pleyt yıkama tamponu ve pleyt yıkayıcısı ile 5 kez yıkanmıştır.
- Yıkama işlemi sonrasında her bir kuyucuğa  $50\ \mu\text{L}$  biyotinlenmiş IL-8 antikoru eklenmiş ve iki saat inkübasyona bırakılmıştır.
- İnkübasyon sonrasında önce pleyt içindeki sıvı uzaklaştırılmış ardından pleyt yıkama tamponu ve pleyt yıkayıcısı ile 5 kez yıkanmıştır.
- Yıkama işlemi sonrasında her bir kuyucuğa  $50\ \mu\text{L}$  kromojen substrat eklenmiş ve ortam ışığında 20 dakika inkübasyona bırakılmıştır.
- Her kuyucuğa  $50\ \mu\text{L}$  stop solüsyonu eklenmiş, mavi rengin sarıya döndüğü gözlenmiştir.
- Stop solüsyonunu ekledikten sonra 10 dakika içinde örnek ve standart absorbansları mikropleyt okuyucu spektrofotometrede  $450\ \text{nm}$  dalga boyunda okunmuştur.
- Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturulmuştur (Grafik 2). Örneklerdeki IL-8 seviyeleri bu standart eğri kullanılarak hesaplanmış ve sonuçlar  $\text{ng/mL}$  birimi ile verilmiştir.



**Grafik 2. Serum IL-8 ölçümünde kullanılan standart eğri grafiği**

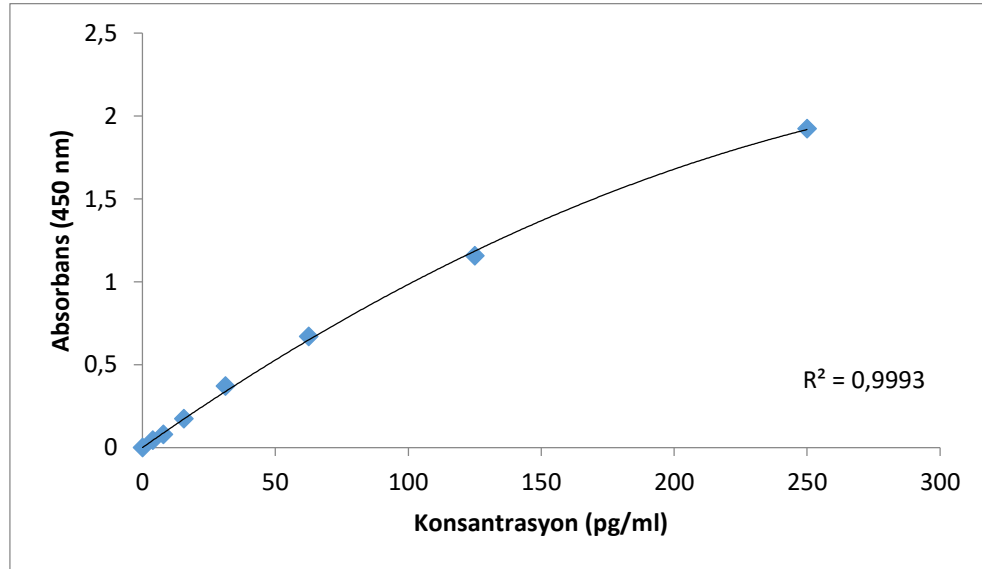
### **Human IL-1Beta Düzeylerinin Belirlenmesi**

İnsan serumlarında IL-1Beta seviyeleri Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kiti (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA, Cat No: KHC0011) kullanılarak belirlenmiştir. Bunun için sırasıyla aşağıdaki işlemler gerçekleştirilmiştir:

- -80°C'deki muhafaza edilen serumlar oda sıcaklığına getirilmiştir.
- IL-1Beta standartları kit prosedürlerine uygun olarak hazırlanmış ve uygun kuyucuklara 50 µL olacak şekilde standart ve önceden seyreltilmiş numuneler eklenmiştir.
- Kromojen blankler hariç her kuyucuğa 100 µL Hu IL-1β Biotin Konjugat çözeltisi eklenmiştir. Karıştırmak için pleytin kenarına hafifçe vurulmuştur. Ardından pleyt, folyo ile kapatılarak oda sıcaklığında 2 saat inkübasyona bırakılmıştır.
- İnkübasyon sonrasında önce pleyt içindeki sıvı uzaklaştırılmış ardından pleyt yıkama tamponu ve pleyt yıkayıcısı ile 4 kez yıkanmıştır.
- Kromojen blankler hariç her kuyucuğa 100 µL Streptavidin-HRP çözeltisi eklenmiştir. Ardından pleyt, folyo ile kapatılarak oda sıcaklığında 30 dakika inkübasyona bırakılmıştır.

- İnkübasyon sonrasında önce pleyt içindeki sıvı uzaklaştırılmış ardından pleyt yıkama tamponu ve pleyt yıkayıcısı ile 4 kez yıkanmıştır.
- Yıkama işlemi sonrasında her bir kuyucuğa 100 µL Stabilize Kromojen eklenmiştir. Karanlıkta oda sıcaklığında 25 dakika inkübasyona bırakılmıştır.
- Yapılan işlemler sonrası IL-1Beta standartları dışında kalan kuyucuklarda renk değişikliği gözlenmemiştir.
- Her bir kuyucuğa 100 µL Stop solüsyonunu ekledikten sonra 2 saat içinde örnek ve standart absorbansları mikropleyt okuyucu spektrofotometrede 450 nm dalga boyunda okunmuştur.
- Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturulmuştur (Grafik 3).

DEHB ve kontrol grubuna ait numunelerin tamamında IL-1Beta düzeyleri tespit edilebilir seviyenin altında olarak görülmüştür. Bu sonucun tüm örnekte görülmesi, değerlerin doğruluğu veya teknik bir sorundan kaynaklanmış olabileceği bakımından araştırmacılar tarafından sorgulanmış herhangi biri dışlanmadığından bu ölçüm çalışma dışı bırakılmıştır.

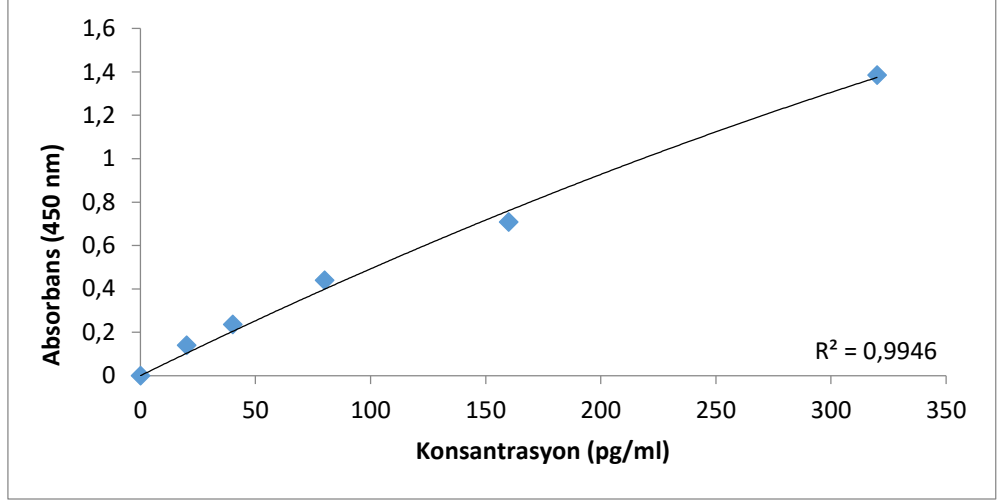


**Grafik 3. Serum IL-1Beta ölçümünde kullanılan standart eğri grafiği**

## Human IL-17 Düzeylerinin Belirlenmesi

İnsan serumlarında IL-17 seviyeleri Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kiti (Bioassay technology laboratory (BT-Lab), UK, Cat No: E0142Hu) kullanılarak belirlenmiştir. Bunun için sırasıyla aşağıdaki işlemler gerçekleştirilmiştir:

- -80°C'deki muhafaza edilen serumlar oda sıcaklığına getirilmiştir.
- IL-17 standartları kit prosedürlerine uygun olarak hazırlanmış ve 50 µL olacak şekilde kuyucuklara yüklenmiştir.
- ELISA pleytinde numuneler için ayrılan kuyucuklara 40 µL numune ilave edilmiş ve ardından numune kuyucuklarına 10µL antikor eklenmiştir.
- Daha sonra numune kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50 µL streptavidin-HRP çözeltisi ilave edilmiştir.
- Pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 60 dakika inkübasyona bırakılmıştır.
- İnkübasyon sonrasında pleyt, önce içindeki sıvı uzaklaştırılıp yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı ile 5 kez yıkanmıştır.
- Yıkama işlemi sonrasında her bir kuyucuğa 50 µL substrat solüsyonu A ardından her kuyucuğa 50 µL substrat solüsyonu B ilave edilmiştir.
- Pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C'de karanlıkta 10 dakika boyunca inkübasyona bırakılmıştır.
- Her kuyucuğa 50 µL stop solüsyonu eklenmiş, mavi rengin hemen sarıya döndüğü gözlenmiştir.
- Stop solüsyonunu ekledikten sonra 10 dakika içinde örnek ve standart absorbansları mikropleyt okuyucu spektrofotometrede 450 nm dalga boyunda okunmuştur.
- Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturulmuştur (Grafik 4). Örneklerdeki IL-17 seviyeleri bu standart eğri kullanılarak hesaplanmış ve sonuçlar pg/mL birimi ile verilmiştir.



**Grafik 4. Serum IL-17 ölçümünde kullanılan standart eğri grafiği**

### 3.5. Uygulama

İlk olarak ebeveynler ve çocuklar araştırmanın amacı ve içeriği hakkında bilgilendirilmiş ve çalışmaya katılmak için gönüllü olduğuna dair yazılı onam alınmıştır. Katılımcılar için araştırmacının hazırladığı sosyodemografik ve klinik veri formunun aileden alınan bilgiler doğrultusunda doldurulmasının ardından tüm katılımcıların psikiyatrik tanı ve ek tanı taramaları ÇDŞG-ŞY-T uygulanarak değerlendirilmiştir. DEHB belirti alanlarını değerlendirmek ve belirti şiddetini belirlemek amacıyla yardımcı tanı aracı olan YDB-TDÖ DEHB grubunun hem ebeveynleri hem öğretmenleri tarafından doldurulmuştur. Kontrol grubunda ise sadece ebeveynlere uygulanmıştır. DEHB grubunun zekâ puanının belirlenmesi amacıyla WISC-R testi uygulanmıştır. Her iki grubun sosyal becerilerini değerlendirmek amacıyla ebeveynler tarafından SCÖ doldurulmuştur. Ayrıca çocuklara DANVA2 testi bilgisayar üzerinden uygulanmıştır. Son olarak ölçümü planlanan sitokin (IL-1Beta, IL-6, IL-8, IL-17) düzeylerinin belirlenebilmesi için katılımcılardan 8 saatlik açlık sonrasında saat 08.00-11.00 arası biyokimya tüpüne 5 cc venöz kan örneği alınmış ardından örnekler çalışılana kadar Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında -80°C’de muhafaza edilmiştir.

### 3.6. Veri Analizi

Veriler, IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp) paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışmada yer alan değişkenlerin normal dağılıma uygunluk gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde, ortalama ve standart sapma, ortanca ve minimum-maksimum değerler ile sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin DEHB ve kontrol grubu bazında karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare (Fisher Exact test ve Fisher Freeman Halton test) testi kullanılmıştır. İki bağımsız grup arasındaki sürekli ya da sıralı değişkenlerin karşılaştırmalarında normal dağılım sağlandığı durumda Bağımsız Örneklerde t testi, sağlanmadığı durumda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Alt gruplar ve kontrol grubu arasında ölçüm değerlerinin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi ve ikili karşılaştırmalarda (Post Hoc) Bonferroni metodu kullanılmıştır. Vücut Kitle İndeksinin (VKİ) istatistiksel olarak kontrol edilerek DEHB ve kontrol grubunun sitokin değerleri açısından karşılaştırılması Quade's testiyle yapılmıştır. Sürekli değişkenler arasında linear bir ilişki olmadığı için, değişkenler arasındaki ilişkinin analizinde Spearman's Korelasyon analizleri kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler korelasyon katsayısı (r) ile açıklanmıştır. Buna göre korelasyon katsayısı (r),  $r < 0,20$  ilişkisiz veya çok zayıf ilişki,  $0,20-0,39$  zayıf düzeyde ilişki,  $0,40-0,59$  orta düzey ilişki,  $0,60-0,79$  yüksek düzeyde ilişki ve  $r > 0,80$  çok yüksek düzeyde ilişki olarak alınmıştır (313). SCÖ ve DANVA2 toplam puanını tahmin eden değişkenlerin tespit edilmesi için doğrusal regresyon analizleri uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,050$  olarak kabul edilmiştir. Etki büyüklüğü hesaplanırken Cohen's d ve Kısmi Eta Kare (Partial Eta Square,  $\eta^2$ ) değerleri hesaplanmıştır(314,315). Cohen's d için d değerinin 0.2'den küçük olması etki büyüklüğünün zayıf, 0.5 olması orta ve 0.8'den büyük olması da etki büyüklüğünün kuvvetli olduğu anlamına gelmektedir (314,316). Eta Kare ya da Kısmi Eta Kare de varyansın ne kadarının bağımsız değişkenler tarafından açıklandığının bir ölçüsü olan etki büyüklüğü ölçümleridir. Eta karenin 0.01 olması küçük etkiyi, 0.06 olması orta etkiyi ve 0.14 olması da kuvvetli etkiyi göstermektedir (314,317).

### **3.7. Etik Kurul ve Bilimsel Araştırmalar Proje Birimi Onayı**

Araştırma için 23.05.2022 tarihinde Karadeniz Teknik Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Komisyonundan 2022/104 protokol numarasıyla etik onay alınmıştır. Ayrıca araştırma Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimince desteklenmiş olup proje kodu TTU-2022-10343'tür.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Vaka ve Kontrol Grubunun Tanımlayıcı ve Klinik Özelliklerine Dair Veriler

Belirtilen zaman aralığında çalışmamıza 48'i DEHB (%16.7'si kız), 40'ı kontrol (%20.0'si kız) olmak üzere toplam 88 çocuk dâhil edilmiştir. DEHB grubunun yaş ortalaması  $8.71 \pm 1.85$  iken, kontrol grubunun yaş ortalaması  $8.63 \pm 1.75$  olup cinsiyet ve yaş açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p = .90$ ;  $p = .83$ ). Her iki grupta da çocukların çoğunlukla tek kardeşe sahip olduğu tespit edilmiş olup, gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur ( $p = .24$ ). DEHB grubunda bulunan çocuklar çoğunlukla (%52.1) ailenin ilk çocuğu iken, kontrol grubunda yer alan çocukların çoğunun (%50) ailenin ikinci çocuğu olduğu saptanmış, iki grup arasındaki bu fark anlamlı bulunmuştur ( $p = .041$ ). Kontrol grubunun VKİ ortanca değeri (18.5) DEHB grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ( $p = .020$ ).

Yarı yapılandırılmış ÇDŞG-ŞY-T görüşmesi ve DSM-5 kriterlerine göre yapılan klinik değerlendirmeler neticesinde; DEHB grubunun %70.8'inin bileşik görünüm, %20.8'inin dikkat eksikliği önde görünüm ve %8.3'ünün hiperaktivite/dürtüsellik önde görünüm sergilediği belirlenmiştir. Yine DEHB grubunun %70.7'sinde herhangi bir komorbid tanının olmadığı, %29.1'ine KOKGB eşlik ettiği tespit edilmiştir. Katılımcılara ilişkin tanımlayıcı ve klinik özelliklere dair veriler Tablo 2'de sunulmuştur.

**Tablo 2. Vaka ve Kontrol Grubuna Ait Tanımlayıcı ve Klinik Özellikler**

	DEHB	Kontrol		
	Ort.±ss	Ort.±ss		
	Ortc. (Min-Max)	Ortc. (Min-Max)		
	n (%)	n (%)	İstatistik	p
Yaş	$8.71 \pm 1.85$	$8.63 \pm 1.75$	$t = 0.215$	0.830
Cinsiyet				
Kız	8 (16.7)	8 (20.0)	$\chi^2 = 0.016$	0.900
Erkek	40 (83.3)	32 (80.0)		

<b>Kardeş Sayısı</b>				
0	4 (8.3)	1 (2.5)		
1	22 (45.8)	17 (42.5)	4.251	0.240**
2	18 (37.5)	13 (32.5)		
≥ 3	4 (8.3)	9 (22.5)		
<b>Kaçıncı Çocuk</b>				
1.	25 (52.1)	12 (30.0)		
2.	12 (25.0)	20 (50.0)	$\chi^2=6.367$	0.041
≥ 3.	11 (22.9)	8 (20.0)		
<b>Okul Öncesi Eğitim</b>				
Yok	3 (6.3)	0 (0.0)		
Var	45 (93.8)	40 (100.0)	-	0.248*
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	16.38 (12.29-23.67)	18.50 (14.04-24.10)	Z=2.330	<b>0.020</b>
<b>DEHB Tipleri</b>				
DEHB-DE	10 (20.8)			
DEHB-HA	4 (8.3)			
DEHB-B	34 (70.8)			
<b>Komorbid Psikiyatrik Tanılar</b>				
Yok	34 (70.7)			
KOKGB	14 (29.1)			

*t=t testi, Z=Mann Whitney U testi,  $\chi^2=Ki$  Kare testi, \*Fisher Exact test, \*\*Fisher Freeman Halton testi. VKİ: Vücut Kitle İndeks*

#### 4.2. Vaka ve Kontrol Gruplarında Doğumsal ve Gelişimsel Özelliklere ilişkin Veriler

Katılımcıların gebelik ve doğum öyküsündeki özellikler karşılaştırıldığında; gebelik döneminde annelerin herhangi bir tıbbi veya ruhsal problem yaşama oranının gruplar arasında anlamlı fark göstermediği saptanmıştır ( $p = .685$ ). DEHB grubu çocuklarının annelerinin doğum yaptıkları yaşların ortalaması  $28.23 \pm 5.74$ , kontrol grubu çocuklarının annelerinin doğum yaşlarının ortalaması  $29.30 \pm 4.79$  olarak bulunmuştur. Annelerin doğum yaptıkları yaş ortalamaları açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktur ( $p = 0.351$ ). Benzer şekilde doğumda babaların yaş ortalamaları açısından da anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p = .122$ ). Katılımcıların doğum kilosu açısından gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ( $p = .464$ ). Her iki grupta da sezaryen ile doğum oranlarının normal vajinal yolla doğuma göre yüksek olduğu görülmüş, gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir ( $p > .999$ ). Her iki grupta çocukların büyük oranda zamanında doğduğu görülmüş, gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p = .484$ ). Postnatal küvöz bakımı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p = .130$ ).

Gelişimsel özellikler açısından karşılaştırıldığında ise anne sütü alma süreleri bakımından vaka grubunun ortancası 12.5 (0.00-60.00) ay, kontrol grubunun 14.5 (1.00-48.00) ay bulunmuş olup gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p > .517$ ). Tek kelime söyleme yaşı vaka grubunda 12 (8-24) ay, kontrol grubunda 12.00 (7-24) ay; cümle kurmaya başlama ise vaka grubunda 24 (12-48) ay, kontrol grubunda 24 (11-36) ay olarak saptanmıştır. Tek kelime söyleme ve cümle kurmaya başlama açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir ( $p = .334$ ;  $p = .314$ ). Ayrıca tuvalet eğitimini tamamladıkları yaşı vaka grubunda 30 (18-42) ay, benzer şekilde kontrol grubunda 30 (18-48) ay olduğu görülmüş, gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p = .948$ ). Katılımcıların gebelik, doğum ve gelişimsel öyküsündeki özellikler Tablo 3’de sunulmuştur.

**Tablo 3. Gebelik ve doğum öyküsündeki özelliklerin karşılaştırılması**

	<b>DEHB</b>	<b>Kontrol</b>		
	<b>Ort.±ss</b>	<b>Ort.±ss</b>		
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>χ<sup>2</sup></b>	<b>p</b>
<b>Anne baba akrabalık</b>				
Yok	44 (91.7)	39 (97.5)	-	0.371*
Var	4 (8.3)	1 (2.5)		
<b>Doğumda anne yaşı</b>				
	28.23±5.74	29.30±4.79	0.937	0.351
<b>Doğumda baba yaşı</b>				
	32.83±6.63	34.88±5.39	1.563	0.122
<b>Gebelik döneminde tıbbi problem</b>				
Yok	44 (91.7)	38 (95.0)	-	0.685*
Var	4 (8.3)	2 (5.0)		
<b>Gebelik döneminde ruhsal problem</b>				
Yok	46 (95.8)	37 (92.5)	-	0.656*
Var	2 (4.2)	3 (7.5)		
<b>Küvözde kalma</b>				
Yok	38 (79.2)	37 (92.5)	2.113	0.130
Var	10 (20.8)	3 (7.5)		
<b>Doğum zamanı</b>				
Term	33 (68.8)	32 (80.0)		
Preterm	7 (14.6)	4 (10.0)	1.452	0.484
Postterm	8 (16.7)	4 (10.0)		
<b>Doğum Kilosu (gr)</b>				
<1500	0 (0.0)	1 (2.5)		
1500-2500	3 (6.3)	1 (2.5)	1.750	0.464**
>2500	45 (93.8)	38 (95.0)		
<b>Doğum Şekli</b>				
NVY	17 (35.4)	15 (37.5)		
C/S	31 (64.6)	25 (62.5)	0.000	>0.999

	<b>DEHB</b>	<b>Kontrol</b>		
	<b>Ortc.</b>	<b>Ortc.</b>		
	<b>(Min-Max)</b>	<b>(Min-Max)</b>	<b>Z</b>	<b>p</b>
<b>Anne sütü alma (ay)</b>	12.50 (0.00-60.00)	14.50 (1.00-48.00)	0.648	0.517
<b>İlk Kelimeler (ay)</b>	12.00 (8.00-24.00)	12.00 (7.00-24.00)	0.966	0.334
<b>İlk Cümleler (ay)</b>	24.00 (12.00-48.00)	24.00 (11.00-36.00)	1.007	0.314
<b>Tuvalet Eğitimi (ay)</b>	30.00 (18.00-42.00)	30.00 (18.00-48.00)	-0.065	0.948

$\chi^2$ =Ki Kare testi, \*Fisher Exact Test, \*\*Fisher Freeman Halton testi, Z=Mann Whitney U testi. NVY: Normal Vajinal Yol, C/S: Sezaryen

### 4.3. Vaka ve Kontrol Gruplarında Ebeveynlerin Sosyodemografik Özellikleri ve Aileye ait Tanımlayıcı Veriler

Çalışmaya katılan annelerin sosyodemografik özellikleri karşılaştırıldığında; vaka grubundaki çocukların annelerinin güncel yaş ortalaması 36.94±5.67 yıl, kontrol grubundaki annelerin yaş ortalaması 37.98±4.9 yıl olup, gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır ( $p = .366$ ). Vaka grubu annelerinin %43.8'i ilköğretim, %35.4'ü lise ve %20.8'i üniversite mezunu, kontrol grubu annelerinin %30'u ilköğretim, %47.5'i lise, %40'ı lise, %22.5'i ise üniversite mezunu olduğu tespit edilmiştir. Vaka grubundaki annelerin %72.9'unun, kontrol grubundaki annelerin

%55'inin ev hanımı olduğu görülmüştür. Eğitim düzeyi ve meslek açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p= .385$ ;  $p= .292$ ). Her iki grup anneleri tıbbi ve ruhsal hastalığa sahip olma açısından benzer olup, gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p= .332$ ;  $p= .856$ ) (Tablo 4).

**Tablo 4. Anneye ilişkin sosyodemografik veriler**

	DEHB	Kontrol	$\chi^2$	p
	Ortalama±SS	Ortalama±SS		
	n (%)	n (%)		
<b>Yaş</b>	36.94±5.67	37.98±4.90	t=0.908	0.366
<b>Eğitim</b>				
İlköğretim	21 (43.8)	12 (30.0)	1.907	0.385
Lise	17 (35.4)	19 (47.5)		
Üniversite	10 (20.8)	9 (22.5)		
<b>Meslek</b>				
Ev Hanımı	35 (72.9)	22 (55.0)	3.727	0.292**
İşçi	4 (8.3)	8 (20.0)		
Memur	5 (10.4)	6 (15.0)		
Serbest Meslek	4 (8.3)	4 (10.0)		
<b>Ruhsal Hastalık</b>				
Yok	39 (81.3)	34 (85.0)	0.033	0.856
Var	9 (18.8)	6 (15.0)		
<b>Tıbbi Hastalık</b>				
Yok	40 (83.3)	29 (72.5)	0.940	0.332
Var	8 (16.7)	11 (27.5)		

*t= t testi,  $\chi^2=Ki$  Kare testi, \*Fisher Exact Test, \*\*Fisher Freeman Halton testi*

Çalışmaya katılan babaların sosyodemografik özellikleri karşılaştırıldığında; vaka grubundaki çocukların babalarının güncel yaş ortalaması 41.54±6.54 yıl, kontrol grubundaki babaların yaş ortalaması 43.80±5.18 yıl olup, gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur ( $p= .081$ ). Vaka grubu babalarının %45.8'inin ilköğretim, %31.3'ünün lise, %10'unun üniversite mezunu, kontrol grubu babalarının %32.5'inin ilköğretim,

%30'unun lise, %37.5'inin üniversite mezunu olduğu görülmüştür. Her iki grupta da babaların daha çok serbest meslek sahibi olduğu tespit edilmiştir. Eğitim düzeyi ve meslek açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p = .385$ ;  $p = .292$ ). Her iki grupta babaların tıbbi ve ruhsal hastalığa sahip olma açısından benzer olduğu görülmüş, gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p > .999$ ;  $p > .999$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5. Babaya ilişkin sosyodemografik veriler**

	DEHB Ortalama±SS n (%)	Kontrol Ortalama±SS n (%)	$\chi^2$	p
<b>Yaş</b>	41.54±6.54	43.80±5.18	t=0.153	0.081
<b>Eğitim</b>				
Okuryazar Değil	1 (2.1)	0 (0.0)		
İlköğretim	22 (45.8)	13 (32.5)	3.849	0.219**
Lise	15 (31.3)	12 (30.0)		
Üniversite	10 (20.8)	15 (37.5)		
<b>Meslek</b>				
Çalışmıyor	1 (2.1)	0 (0.0)		
İşçi	14 (29.2)	14 (35.0)		
Memur	11 (22.9)	6 (15.0)	1.935	0.849**
Serbest Meslek	20 (41.7)	18 (45.0)		
Emekli	2 (4.2)	2 (5.0)		
<b>Ruhsal Hastalık</b>				
Yok	45 (93.8)	38 (95.0)	-	>0.999*
Var	3 (6.3)	2 (5.0)		
<b>Tıbbi Hastalık</b>				
Yok	39 (81.3)	32 (80.0)	0.000	>0.999
Var	9 (18.8)	8 (20.0)		

t = t testi,  $\chi^2$  = Ki Kare testi, \*Fisher Exact Test, \*\*Fisher Freeman Halton testi

Her iki grubun aile yapısı çoğunlukla çekirdek aile tipinde olmakla birlikte vaka grubunda parçalanmış (%16.7) ve geniş aile (%8.3) oranları kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p = .005$ ). Ebeveynlerin birliktelik durumları karşılaştırıldığında, vaka grubu ebeveynlerinin %18.8'i boşanmış iken, kontrol grubunda boşanmanın olmadığı görülmüş, vaka grubunun ebeveynlerinde boşanma oranının kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ( $p = .003$ ). Vaka grubunun %39.6'sında aylık toplam gelirin asgari ücret ve altında olduğu,

aylık toplam gelirin kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir ( $p < .001$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6. Aileye ait özelliklerin karşılaştırılması**

Aile Tipi	DEHB	Kontrol	$\chi^2$	p
	Ortalama $\pm$ SS n (%)	Ortalama $\pm$ SS n (%)		
Çekirdek	36 (75.0)	39 (97.5)	9.627	<b>0.005**</b>
Geniş	4 (8.3)	1 (2.5)		
Parçalanmış aile	8 (16.7)	0 (0.0)		
<b>Anne Baba Birliktelik</b>				
Birlikte	39 (81.3)	40 (100.0)	-	<b>0.003*</b>
Boşanmış	9 (18.8)	0 (0.0)		
<b>Aylık Toplam Gelir (TL)</b>				
<8000	19 (39.6)	1 (2.5)	17.602	<b>&lt;0.001</b>
8000-16.000	21 (43.8)	25 (62.5)		
>16.000	8 (16.7)	14 (35.0)		

*t= t testi,  $\chi^2=Ki$  Kare testi, \*Fisher Exact Test, \*\*Fisher Freeman Halton testi*

#### 4.4. DEHB ve Kontrol Gruplarının Ölçek Puanlarının Karşılaştırılmasına İlişkin Veriler

DEHB grubu ve kontrol grubunda aile tarafından doldurulan YDB-TDÖ puanları karşılaştırılmıştır. Her bir alt ölçek için DEHB grubu kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek puan almıştır ( $p < .05$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7. Grupların aile YDB-TDÖ puanlarının karşılaştırılması**

	DEHB	Kontrol	Z	p
	Ortc. (Min-Max)	Ortc. (Min-Max)		
<b>Dikkatsizlik</b>	14.00 (1.00-25.00)	2.00 (0.00-13.00)	7.161	<b>&lt;0.001</b>
<b>Hiperaktivite/Dürtüsellik</b>	13.00 (2.00-27.00)	2.00 (0.00-15.00)	6.927	<b>&lt;0.001</b>
<b>Karşıt Olma</b>	8.0 (0.00-20.00)	2.00 (0.00-11.00)	4.803	<b>&lt;0.001</b>
<b>Davranım Bozukluğu</b>	1.00 (0.00-16.00)	0.00 (0.00-5.00)	2.868	<b>0.004</b>

*Z=Mann Whitney U testi*

Katılımcıların sosyal cevaplılıklarını değerlendirmek amacıyla ebeveynleri tarafından doldurulan SCÖ'nün tüm test puanı DEHB ve kontrol grubu arasında karşılaştırılmıştır. Ebeveyn SCÖ toplam puanı, DEHB grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p < .001$ ,  $d=1.574$ ). Ebeveyn SCÖ toplam puanlarının üç kategoriye ayrılarak DEHB ve kontrol grubunun sosyal cevaplılığı değerlendirilmiştir. DEHB grubunun %31,3'ünün hafif/orta düzeyde, %16,7'sinin ise ağır düzeyde bozulma gösterdiği bulunurken, kontrol grubunun %2,5'inde hafif/orta düzeyde bozulma saptanmıştır. Kontrol grubundaki hiçbir olgunun sosyal cevaplılığında ağır düzeyde bozulma olmadığı görülmüştür ( $p < .001$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8. DEHB ve kontrol grupları arasında ebeveyn SCÖ puanlarının karşılaştırılması**

	DEHB Ort.±ss n (%)	Kontrol Ort.±ss n (%)		p	d
SCÖ	59.19±18.01	33.65±14.20	t=7.275	<0.001	1.574
SCÖ					
60>(Bozulma Yok)	25 (52.1)	39 (97.5)			
60-79(Hafif/Orta)	15 (31.3)	1 (2.5)	$\chi^2=24.308$	<0.001	
>79(Ağır Bozulma)	8 (16.7)	0 (0.0)			

*t=t testi,  $\chi^2=Ki$  Kare testi, d=Cohen's d*

#### 4.5. DEHB ve Kontrol Gruplarının DANVA2 Puanlarının Karşılaştırılmasına İlişkin Veriler

DEHB ve kontrol grubunun duygu tanıma becerileri, DANVA-2 testinin ÇY, EY ve EP alt testlerine verilen doğru cevap sayısına göre ölçülmüş ve karşılaştırılmıştır. DEHB grubunun, düşük yoğunluklu EY ( $p= .013$ ,  $d=0.537$ ), EY toplam ( $p= .048$ ,  $d=0.428$ ), düşük yoğunluklu ÇY ( $p= .003$ ,  $d=0.664$ ), yüksek yoğunluklu ÇY ( $p= .026$ ,  $d=0.475$ ), ÇY toplam ( $p= .003$ ,  $d=0.660$ ), postür ( $p= .019$ ,  $d=0.511$ ) ve DANVA2 toplam ( $p= .001$ ,  $d=0.739$ ) puanları kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Tablo 9).

**Tablo 9. DANVA2 doğru cevap puanlarının karşılaştırılması**

	DEHB (n=48) Ortc. (Min-Max)	Kontrol (n=40) Ortc. (Min-Max)	Z	p	d
<b>EY</b>					
DY	6.00 (1.00-11.00)	7.00 (3.00-12.00)	2.471	<b>0.013</b>	0.537
YY	9.00 (5.00-12.00)	10.00 (0.00-12.00)	1.186	0.236	0.250
Toplam	16.00 (6.00-22.00)	17.00 (12.00-21.00)	1.979	<b>0.048</b>	0.428
<b>ÇY</b>					
DY	8.00 (2.00-12.00)	9.00 (3.00-11.00)	3.011	<b>0.003</b>	0.664
YY	10.00 (4.00-12.00)	10.00 (0.00-12.00)	2.232	<b>0.026</b>	0.475
Toplam	17.00 (7.00-23.00)	19.00 (3.00-23.00)	2.969	<b>0.003</b>	0.660
<b>Postür</b>	8.00 (3.00-14.00)	9.00 (5.00-14.00)	2.351	<b>0.019</b>	0.511
<b>Genel Toplam</b>	41.00 (18.00-57.00)	45.00 (23.00-56.00)	3.258	<b>0.001</b>	0.739

Z: Mann Whitney U testi, d=Cohen's d. EY: Erişkin Yüz, ÇY: Çocuk Yüz, YY: Yüksek Yoğunluk DY: Düşük Yoğunluk

DEHB ve kontrol grubunun duygu ifadelerine verdikleri doğru yanıt puanları karşılaştırılmıştır. Her iki grupta da en fazla hatanın kızgın duygu ifadelerinde yapıldığı, en az hatanın ise mutlu duygu ifadelerinde yapıldığı görülmüştür. Ayrıca DEHB grubunun mutlu ( $p= .001$   $d=0.740$ ) ve korkulu ( $p= .047$   $d=0.428$ ) duygu ifadelerini tanımada kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük puan aldığı tespit edilmiştir (Tablo 10).

**Tablo 10. Duygu ifadelerinin doğru puanlarının karşılaştırılması**

	DEHB (n=48) Ortc. (Min-Max)	Kontrol (n=40) Ortc. (Min-Max)	Z	p	d
<b>Mutlu</b>	13.00 (6.00-16.00)	14.00 (11.00-16.00)	3.307	<b>0.001</b>	0.740
<b>Üzgün</b>	12.00 (4.00-16.00)	13.00 (8.00-16.00)	1.484	0.138	0.317
<b>Kızgın</b>	6.00 (1.00-13.00)	8.00 (1.00-13.00)	1.387	0.166	0.297
<b>Korkmuş</b>	10.50 (0.00-15.00)	11.00 (5.00-15.00)	1.984	<b>0.047</b>	0.428

Z: Mann Whitney U testi, d=Cohen's d

#### 4.5.1. DEHB komorbidite gruplarında DANVA2 toplam puanlarının karşılaştırılmasına İlişkin Veriler

DEHB grubu komorbid tanılarına göre pür DEHB ve KOKGB eşlik eden DEHB olarak gruplandırılarak DANVA2 toplam puanları karşılaştırılmıştır. Bakıldığında duygu tanıma açısından en yüksek performansı kontrol grubu gösterirken

bunu sırasıyla pür DEHB ve DEHB+KOKGB grubu takip etmiştir. Bu sıralama istatistiki açıdan anlamlı bulunmuştur ( $p < .001$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11. DANVA2 toplam puanlarının komorbidite gruplarında karşılaştırılması**

	DEHB Ortc. (Min-Max)		Kontrol Ortc. (Min-Max)	$\chi^2$	p	Post Hoc	d
	DEHB-KOKGB	DEHB+KOKGB	(3)				
	(1) (n=34)	(2) (n=14)	(n=40)				
Genel Toplam	42.50 (18.00-57.00)	37.50 (22.00-50.00)	45.00 (23.00-56.00)	5.824	<b>0.001</b>	3>1>2	0.881

$\chi^2$ : Kruskal Wallis testi, d=Cohen's d. EY: Erişkin Yüz, ÇY: Çocuk Yüz

Aynı gruplar arasında duygu ifadelerine göre karşılaştırma yapıldığında ise kontrol grubunun mutlu duygu ifadelerini tanımada pür DEHB ve DEHB+KOKGB grubundan anlamlı olarak daha iyi performans gösterdiği ( $p = .002$ ,  $d = 0.765$ ), korkulu duygu ifadelerinin tanınmasında ise DEHB-KOKGB ve kontrol grubunun DEHB+KOKGB grubundan anlamlı olarak daha iyi performans gösterdiği saptanmıştır ( $p = .002$ ,  $d = 0.733$ ) (Tablo 12).

**Tablo 12. Komorbidite grupları ve kontrol grubunda duygu ifadelerine verilen yanıtların karşılaştırılması**

	DEHB Ortc. (Min-Max)		Kontrol Ortc. (Min-Max)	$\chi^2$	p	Post Hoc	d
	DEHB-KOKGB	DEHB+KOKGB	(3)				
	(1) (n=34)	(2) (n=14)	(n=40)				
Mutlu	13.00 (6.00-16.00)	12.00 (7.00-16.00)	14.00 (11.00-16.00)	12.839	<b>0.002</b>	3>2=1	0.765
Üzgün	12.50 (4.00-16.00)	12.00 (7.00-14.00)	13.00 (8.00-16.00)	4.693	0.096	-	0.362
Kızgın	6.00 (1.00-13.00)	7.00 (3.00-10.00)	8.00 (1.00-13.00)	2.413	0.299	-	0.14
Korkmuş	11.00 (2.00-15.00)	8.50 (0.00-12.00)	11.00 (5.00-15.00)	12.055	<b>0.002</b>	1=3>2	0.733

$\chi^2$ : Kruskal Wallis testi, d=Cohen's d

#### 4.6. DEHB ve Kontrol Grubunun Serum Sitokin Düzeylerinin Karşılaştırılmasına İlişkin Veriler

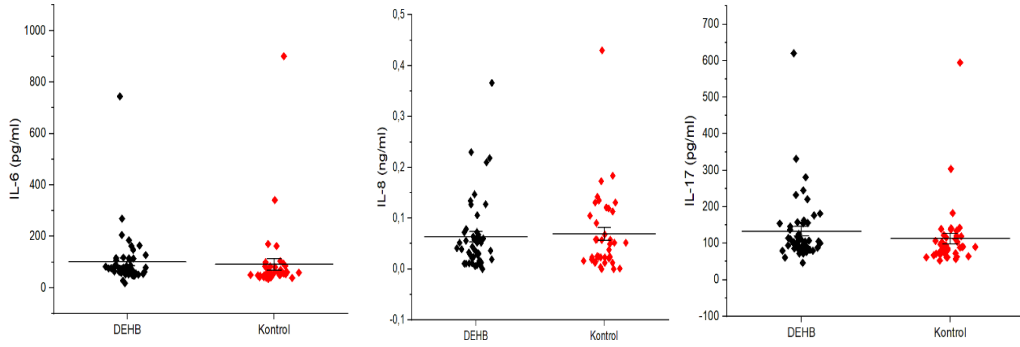
DEHB ve kontrol gruplarının serum sitokin düzeyleri normal dağılım göstermemiştir. Bu sebeple karşılaştırmalar non parametrik yöntemler kullanılarak yapılmıştır. DEHB grubunun serum IL-6 medyan değeri 75.10 iken, kontrol grubunun serum IL-6 medyan değeri 55.05 olup, DEHB grubunun serum IL-6 düzeyi kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p = .004$ ). Vücut kitle indeksinin serum sitokin düzeyleri üzerindeki karıştırıcı etkisi istatistiksel olarak kontrol edildiğinde DEHB ve kontrol grubu arasında serum IL-6 değerleri açısından anlamlı farklılık devam etmiştir ( $p^a = 0.008$ ,  $kısmi \eta^2 = 0.080$ ). Serum IL-17 düzeyinin ortanca değeri DEHB grubunda kontrol grubundan yüksek olarak tespit edilmiş ancak iki grup arasında istatistiki açıdan anlamlı farklılık bulunamamıştır ( $p = .065$ ). Serum IL-8 düzeyleri ise DEHB ve kontrol gruplarında benzer bulunmuştur ( $p = .890$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13. DEHB ve kontrol gruplarının serum sitokin düzeylerinin karşılaştırılması**

	DEHB (n=48) Ortc. (Min-Max)	Kontrol (n=40) Ortc. (Min-Max)	Z	p	F	p <sup>a</sup>	Kısmi $\eta^2$
IL-6	75.10 (17.60-744.00)	55.05 (35.10-900.90)	2.912	<b>0.004</b>	7.491	<b>0.008</b>	0.080
IL-8	0.40 (0.00-0.36)	0.050 (0.00-0.43)	0.138	0.890	0.003	0.957	0.001
IL-17	103.10 (46.60-620.40)	90.50 (52.60-595.40)	1.844	0.065	2.409	0.124	0.027

Z: Mann Whitney U testi, F: Quade's test. <sup>a</sup>=Quade-ANCOVA'da VKİ kontrol edildiğinde elde edilen p değeri

**Şekil 1. DEHB ve kontrol grubunun serum IL-6, IL-8 ve IL-17 düzeyleri**



#### 4.6.1. DEHB Komorbidite ve Kontrol Gruplarının Serum Sitokin Düzeylerinin Karşılaştırılması

DEHB grubu komorbid tanılarına göre KOKGB eşlik etmeyen DEHB, KOKGB eşlik eden DEHB olarak gruplandırılarak serum IL-6, IL-8 ve IL-17 düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Yapılan analizde DEHB-KOKGB grubunun serum IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir ( $p = .01$ ). Ayrıca serum IL-17 düzeyi DEHB-KOKGB grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p = .016$ ) (Tablo 14).

**Tablo 14. DEHB komorbidite ve kontrol gruplarının serum sitokin düzeylerinin karşılaştırılması**

	DEHB		Kontrol	$\chi^2$	p	Post Hoc
	Ortc. (Min-Max)		Ortc. (Min-Max)			
	DEHB-KOKGB	DEHB+KOKGB	(3)			
	(1)	(2)	(3)			
	(n=34)	(n=14)	(n=40)			
<b>IL-6</b>	77.20 (17.60-744.00)	66.15 (47.20-205-70)	55.05 (35.10-900.90)	9.223	<b>0.010</b>	<b>1&gt;3</b>
<b>IL-8</b>	0.04 (0.00-0.36)	0.05 (0.01-0.15)	0.05 (0.00-0.43)	0.861	0.650	
<b>IL-17</b>	109.10 (61.50-620.40)	85.30 (46.60-244.80)	90.50 (52.60-595.40)	8.304	<b>0.016</b>	<b>1&gt;2=3</b>

$\chi^2$ : Kruskal Wallis testi

#### 4.7. DEHB Grubunda Belirti Şiddeti ile Duygu Tanıma Becerileri, Sosyal Cevaplılık ve Serum Sitokin Düzeyleri Arasındaki İlişkiye Dair Veriler

Vaka grubunda DEHB belirti şiddeti ile SCÖ puanları arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir ( $r=0.474$ ;  $p=.001$ ). DEHB belirti şiddeti ile DANVA2 puanları ve serum sitokin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

DEHB grubunda, korkulu duygu ifadelerini tanıma becerisi ile SCÖ puanları arasında negatif ve düşük düzeyli ilişki tespit edilmiştir ( $r=-0.285$ ;  $p<.05$ ) (Tablo 15).

**Tablo 15. DEHB grubunda duygu ifadelerinin Aile-YDB-TDÖ, SCÖ puanları ve serum sitokin düzeyleri arasındaki korelasyonlar**

	Aile-YDB-TDÖ							
	D	Hİ	KO	DB	SCÖ	IL-6	IL-8	IL-17
<b>Mutlu</b>	0.211	-0.184	-0.249	-0.124	-0.128	0.040	-0.135	0.111
<b>Üzgün</b>	-0.021	0.022	-0.082	-0.029	-0.017	0.028	-0.082	0.062
<b>Kızgın</b>	0.197	0.216	0.008	-0.115	0.222	-0.010	0.030	0.189
<b>Korkmuş</b>	-0.026	-0.002	-0.214	-0.213	<b>-0.285*</b> <b>p=0.050</b>	0.117	-0.166	0.209

*Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır \* $p<0.05$  \*\* $p<0.01$  D: Dikkatsizlik, Hİ: Hiperaktivite/dürtüsellik, KO: Karşı olma, DB: Davranım Bozukluğu*

DEHB grubunda serum sitokin düzeyleri ile DANVA2 ve SCÖ puanları arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

#### 4.8. Kontrol Grubunda Duygu Tanıma Becerileri, Sosyal Cevaplılık ve Serum Sitokin Düzeyleri Arasındaki İlişkiye Dair Veriler

Kontrol grubunda serum sitokin düzeyleri ile DANVA2 ve SCÖ puanları arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Ayrıca duygu ifadeleri ile Aile-YDB-TDÖ, SCÖ puanları ve serum sitokin düzeyleri arasında da anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

#### 4.9. Sosyal Cevaplılık ve Duygu Tanıma Becerisinin Prediktörlerine İlişkin Veriler

DEHB grubunda sosyal cevaplılığı tahmin eden olası faktörleri (prediktörleri) belirlemek için çok değişkenli regresyon analizi yapılması amaçlanmıştır. Bunun öncesinde, hangi faktörlerin modele alınması gerektiğine karar vermek için tek değişkenli doğrusal regresyon analizi uygulanmıştır. Analiz sonucuna göre sadece DEHB şiddeti ( $R^2=0.245$ ,  $\beta=0.797$ ,  $p<.001$ ) ve serum IL-6 düzeyinin ( $R^2=0.098$ ,  $\beta=-0.053$ ,  $p=.030$ ) anlamlı olduğu ve sosyal cevaplılığı predikte ettiği belirlenmiştir (Tablo 16).

**Tablo 16. SCÖ ile ilişkili olabileceği öngörülen faktörlerin tek değişkenli doğrusal regresyon analizi**

	$\beta$	SH	$R^2$	%95 Güven Aralığı		p
Yaş	-0.638	1.428	0.004	-3.513	2.236	0.657
Cinsiyet	-1.875	7.048	0.002	-16.061	12.311	0.791
İlk kelime	1.391	0.765	0.067	-0.148	2.930	0.075
Eşlik eden tanı varlığı	11.130	5.545	0.081	-0.032	22.292	0.051
WISC-R toplam	0.002	0.242	0.000	-0.485	0.489	0.994
DEHB şiddeti	0.797	0.206	0.245	0.381	1.212	<b>&lt;0.001</b>
DANVA2 toplam	-0.201	0.347	0.007	-0.899	0.497	0.565
IL-6	-0.053	0.024	0.098	-0.101	-0.005	<b>0.030</b>
IL-8	-33.350	37.246	0.017	-108.322	41.622	0.375
IL-17	-0.054	0.028	0.077	-0.110	0.001	0.056

$\beta$ : Standartlaştırılmamış katsayılar, SH: Standart Hata,  $R^2$ : Determinasyon katsayısı

Ardından yapılan çok değişkenli regresyon analizi sonucunda oluşturulan modelde, DEHB şiddeti ve serum IL-6 düzeyi sosyal cevaplılığın %31.2'sini açıklamıştır ( $R^2=0.312$ ) (Tablo 17). Oluşturulan regresyon modeli;  $SCÖ=42.746+0.750*(DEHB)-0.044*(IL6)$  şeklindedir.

**Tablo 17. DEHB grubunda SCÖ toplam puanını etkileyen değişkenler**

Değişkenler	$\beta$	SH	$\beta'$	%95 Güven Aralığı		$R^2$	p
SCÖ						0.312	
Sabit	42.746	6.586		29.480	56.012		<0.001
DEHB şiddeti	0.750	0.200	0.465	0.346	1.153		0.001
IL-6	-0.044	0.021	-0.261	-0.087	-0.022		0.041

*$\beta$ : Standartlaştırılmamış katsayılar, SH: Standart Hata,  $\beta'$ :Standartlaştırılmış katsayılar,  $R^2$ : Determinasyon katsayısı*

Ayrıca DEHB grubunda duygu tanıma becerisinin prediktörlerini belirlemek için duygu tanıma becerisini etkileyebilecek yaş, cinsiyet, komorbidite varlığı, WISC-R toplam puanı ve serum sitokin düzeyleri ile DANVA2 toplam puanı arasında tek değişkenli regresyon analizi yapılmıştır. Analiz sonucuna göre yalnızca yaş değişkeninin DANVA2 toplam puanını predikte ettiği saptanmıştır ( $R^2=0.167$ ,  $\beta=1.681$ ,  $p= .004$ )

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda 6-12 yaş yeni tanı konulmuş, henüz tedavi başlanmamış DEHB'li çocuklar ve yaş-cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontroller sosyal cevaplılık, duygu tanıma becerileri ve periferik sitokin düzeyleri açısından karşılaştırılmış, periferik sitokin düzeylerinin sosyal cevaplılık ve duygu tanıma becerileri ile ilişkisi incelenmiştir. DEHB tanılı çocukların duygu tanıma performansının kontrol grubu çocuklarından daha düşük olduğu, sosyal cevaplılıktaki bozulmanın DEHB grubunda daha fazla olduğu tespit edilmiştir. DEHB tanılı çocuklarda serum IL-6 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. DEHB belirti şiddeti ve serum IL-6 düzeyi sosyal bozulmayı yordayan değişkenler olarak saptanmıştır.

DEHB ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri karşılaştırıldığında, grupların yaş ve cinsiyet dağılımları, ebeveynlerin sosyodemografik özellikleri, çocukların gebelik, doğum ve gelişimsel öyküsüne dair özellikler benzer bulunmuştur. Her iki grupta da çoğunluğu erkek çocuklar oluşturmuştur. DEHB grubu cinsiyet dağılımı açısından değerlendirildiğinde erkek/kız oranı 5/1 olarak saptanmış olup çalışmalarda klinik örneklerde 3/1 ila 9/1 arasında olduğu belirtilen oran ile uyumlu olduğu görülmüştür (318).

Gruplar aile özellikleri açısından karşılaştırıldığında, çalışmamızda DEHB tanılı çocukların sosyoekonomik düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu, parçalanmış aile yapısının ve boşanma oranlarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. DEHB ile sosyoekonomik zorluklar arasındaki pozitif ilişki bir derleme çalışmasında ortaya konmuştur (319). Ayrıca yapılan çalışmalar çocuklardaki DEHB ile ebeveynlerin evlilik işlevselliği arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bu bozukluğun hafif bir formunu bile taşıyan çocukların ebeveynlerinin, daha az evlilik doyumu bildirdiği, bu durumun da boşanma olasılığını artırdığı belirtilmiştir (320).

Çalışmamızın kontrol grubunda VKİ değerleri DEHB grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. DEHB'yi daha kısa boy, daha düşük ağırlık ve daha küçük antropometrik ölçümlerle ilişkilendiren çalışmalar bulunmaktadır (321,322). Yakın zamanda yayınlanan bir makalede DEHB'li ilkökul çocuklarının antropometrik

durumlarının yaş ve DEHB alt tipleri açısından farklılıklar gösterdiği, ilkokul çocuklarında farmakolojik tedaviden bağımsız olarak DEHB'nin bileşik görünümünün daha düşük kilo, boy ve VKİ ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (323). DEHB'yi aşırı kilo ve obezite ile ilişkilendiren aksi yönde çalışmalar bulunsa da bu çalışmalar yaş veya DEHB görünümüne göre bir ayırım yapmamıştır (324,325). Dolayısıyla çalışmamızda gruplar arasında ortaya çıkan bu farklılık seçilen yaş grubuna ve DEHB grubunun çoğunluğunun bileşik görünüm sergileyen olgulardan oluşmasına bağlı olabilir.

Katılımcıların klinik özelliklerine bakıldığında beklendiği gibi, aile YDB-TDÖ ölçeklerinde kontrol grubuna göre DEHB grubunun tüm alt puanlarının istatistik açıdan anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür. DEHB grubundaki olgular alt tiplere göre ayrıldığında, %70,8'inin Bileşik görünüm, %20,8'i Dikkat Eksikliği önde görünüm, %8,3'ünün Hiperaktivite-İmpulsivite önde görünüm sergilediği saptanmıştır. Yazın bilgilerine göre de klinik örnekleme ilkokul çağı çocuklarında en sık tespit edilen alt görünümü DEHB-B oluştururken bunu sırasıyla DEHB-DE ve DEHB-HA izlemektedir (38).

DEHB ile yapılan çalışmalarda, ele alınması gereken en önemli değişkenlerden biri de eşlik eden psikiyatrik bozukluklardır. Bilindiği üzere DEHB'ye en sık eşlik eden komorbiditelerden biri KOKGB'dur ve DEHB tanılı hastaların %50'sine eşlik edebilir (130). Çalışmamıza DEHB grubunun %29,1'sinde tespit edilen KOKGB dışında komorbidite dâhil edilmeyerek grubun mümkün olduğunca pür DEHB tanılı hastalardan oluşmasına katkı sağlanmıştır.

Çalışmamızda DEHB tanılı çocukların SCÖ ortalama puanları kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş ve bu çocukların %48'inde hafif-orta veya ağır düzeyde sosyal bozulma tespit edilmiştir. DEHB belirti şiddeti ile sosyal bozulma arasında pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır. SCÖ'nün kullanıldığı bir çalışmada sosyal bozulma DEHB grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş, DEHB'li olguların %32'sinde bozulma düzeyinde bir puan tespit edilmiştir (326). Benzer şekilde SCÖ kullanılan bir başka çalışmada DEHB grubunun %54.7'sinin sosyal cevaplılığının bozulduğu bulunmuştur (186). DEHB'li çocuklarda görülen sosyal bozulmanın DEHB belirtilerinden kaynaklandığı şeklinde bir görüş bulunmaktadır

(183,326,327). Birçok yazar DEHB'li çocukların, dürtüselliklerinden dolayı, konuşma veya oyun sırasında uygunsuz şekilde müdahaleci olarak değerlendirilme (49) ve akranları tarafından reddedilme olasılıklarının daha yüksek olduğunu ileri sürmektedir (183,328). Öte yandan yapılan çalışmalarda DEHB tanılı çocukların tümünde sosyal bozulmanın görülmemesi, bazı olgularda DEHB belirtilerinin çok iyi bir şekilde tedavi edilmesine rağmen sosyal zorlukların devam etmesi (329) ve sosyal biliş alanında OSB'ye benzer şekilde bozulmanın görülmesi bu sorunların yalnızca DEHB'nin temel belirtileri ile açıklanamayacağını düşündürmektedir (326).

Çalışmamızda DANVA2 testi ile ölçülen genel duygu tanıma performansı kontrol grubuna göre DEHB grubunda daha düşük bulunmuş, DEHB grubu mutlu ve korkulu duygu ifadesini tanımada kontrol grubuna göre daha başarısız olmuştur. Ayrıca DANVA2 toplam puanları pür DEHB, DEHB+KOKGB ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında en kötü performansı DEHB+KOKGB grubunun gösterdiği tespit edilmiş, pür DEHB ve kontrol grubu korkuyu tanıma konusunda benzer bulunurken DEHB'ye KOKGB'nin eşlik etmesi korkulu duygu ifadelerini tanıma performansının düşmesine sebep olmuştur. Alanyazında DEHB'li çocukların duygu tanıma becerilerinin yaşlılarından daha yetersiz olduğunu bildiren birçok çalışma bulunmaktadır (195,217,330). Çalışmamızla aynı duygu tanıma görevini kullanan Cadesky ve ark. (2000) 7-13 yaş çocukları değerlendirmiş DEHB'li çocukların duygu tanıma performansının sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğunu bildirmiştir (331). Benzer şekilde Seymour ve ark. (2013) 7-17 yaş arası çocuklarda DANVA2'yi kullanarak yaptığı araştırmada DEHB'li çocuklarda yüzden duygu tanıma becerisinde bozulma olduğunu ortaya koymuştur (300). Guyer ve ark. (2007) ise aynı duygu tanıma görevini kullanmasına rağmen yaptığı çalışmada DEHB'li çocukların sağlıklı kontrollerden farklı olmadığını tespit etmiş bu sonucu DEHB grubunun DB eş tanısının olmasına ve grubun 12 yaş ve üzerindeki çocuklardan oluşmasına bağlamıştır (220,222). Farklı bir duygu tanıma görevinin kullanıldığı bir çalışmada DEHB tanısı olan 5-13 yaş arası 50 çocuk, değerlendirilmiş ve genel popülasyona göre bu alanda yetersiz kaldıkları görülmüştür. Bu çalışmada çocuklar, mutluluk (%93.5) ve üzüntü (%86) duygularını daha iyi ayırt edebilirken, öfke (%64.5) ve korku (%61) duygularını ayırt etmekte daha düşük performans göstermişlerdir (223). Sinzig ve ark. (2008) da DEHB tanılı 6-18 yaş aralığındaki bir grubu

değerlendirmiş yüzlerden ve gözlerden duygu tanımanın etkilendiğini, en fazla etkilenen alanın ise korku duygusu olduğunu saptamıştır (224). Yayınlanmış bir gözden geçirme yazısı da bu bulguları destekler nitelikte alt tip ve yaşa bakılmaksızın, DEHB'li çocukların yüz ifadelerinden duygu tanıma becerilerinde eksiklikler yaşadıklarını ve bu eksikliğin özellikle korku duygusunda görüldüğünü bildirilmiştir (222). DEHB'de en fazla bozulan yüz ifadesinin korku olduğu bildirilse de farklı çalışmalarda öfke, üzüntü, iğrenme ve mutluluk gibi diğer yüz ifadelerinde ve hatta nötr yüzlerin tanınmasında da bozukluklar rapor edilmiştir (217,222,225,226). Singh ve ark. (1998) , DEHB'li çocuklarda altı temel duygunun tamamında bozulma olduğunu bildirmiştir (223). Cadesky ve ark. (2000) DEHB'li çocuklarda dört duygu türünün üçünde (mutluluk, üzüntü ve korku) bozulmalar olduğunu bildirmiştir (331). Öte yandan DEHB'ye komorbid bozuklukların yüzden duygu tanıma becerisi üzerindeki etkisinin dikkate alınması ve ayırt edilmesinin önemli olduğu farklı psikopatolojilerin duygu tanıma üzerindeki etkisinin farklı şekillerde olabileceği belirtilmiştir. Nitekim anksiyete bozukluklarında korkulu yüz ifadelerinin daha iyi tanındığı (230), otizmde ise korkulu yüz ifadelerini tanımada eksiklik olduğu kadar mutlu yüz ifadelerini tanımada da sınırdan bir eksiklik olduğu rapor edilmiştir (231). Başka bir çalışma, DEHB'li çocukların üzüntü ve şaşkınlık duygularını tanıma konusundaki başarısızlığının, karşı gelme semptomlarıyla ilişkili olduğunu, KOKGB komorbiditesinin DEHB'de görülen duygu tanıma zorlukları için risk faktörü olabileceğini öne sürmüştür (232). Görüldüğü üzere yapılan çalışmalarda DEHB'li çocuklarda duygu tanıma becerisinde bozulma tutarlı bir şekilde gösterilmiş olsa da belirli duyguları tanıma konusunda çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır. Birçok çalışmada DEHB'ye eşlik eden tanıların dışlanmamış olması, DEHB alt görünümünün farklı duyguların tanınmasındaki bozulmalarla ilişkisinin net olmaması, ayrıca kullanılan yüz tanıma görevlerindeki farklılıkların bu sonuçlar üzerinde etkisi olabileceği düşünülmektedir. Bu bağlamda çalışmamızda korkulu duygu ifadesini tanımadaki bozulma DEHB'ye eşlik eden KOKGB ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda korkulu duygu ifadesini tanıma performansı ile sosyal bozulma arasında negatif yönlü düşük düzeyde anlamlı bir korelasyon saptanmış olsa da DEHB grubunda genel duygu tanıma performansının sosyal bozulma üzerinde yordayıcı bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir. Bu beklenmeyen bir sonuçtur nitekim çocuklarda

duygu tanımada bozulma, düşük sosyal yeterlilik ile ilişkilendirilmiştir (332). GZOT ile SCÖ ilişkisini de inceleyen bir araştırmada, bu iki parametre arasında ters yönlü bir ilişki saptanmıştır (186). Çalışmamızdaki bu sonuç DEHB' nin doğası gereği grubumuzun çoğunlukla erkek çocuklardan oluşmasına bağlı olabilir. Bir çalışma duygu tanıma doğruluğunun erkeklerden ziyade kızlar için sosyal uyumla önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermiştir (333). Öte yandan sosyal bozulma genel duygu tanıma performansından ziyade bazı duygu ifadelerini tanıyamama ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda duygu tanıma becerisini ölçtüğümüz testin her bir duygu ifadesi ile ilişkili az sayıda görüntü sunması farklı duygu ifadelerinin sosyal bozulma üzerindeki etkisini incelememizi engellemiştir. Tüm bunlara ek olarak duygu tanıma performansını ölçmek için kullandığımız testin tavan etkisi göstermesi bu sonucu açıklayacak bir başka neden olabilir.

Son olarak çalışmamızda DEHB'li çocuklarda serum sitokin düzeyleri (IL-1Beta, IL-6, IL-8, IL-17) ile duygu tanıma ve sosyal cevaplılık arasındaki ilişki incelenmiştir. DEHB'li çocuklarda serum IL-6 düzeyi sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş olup IL-6 düzeyi üzerinde karıştırıcı bir faktör olan VKİ'nin etkisi istatistiksel olarak kontrol edildiğinde DEHB grubundaki anlamlı yükseklik devam etmiştir. Bununla birlikte bulgularımız artan serum IL-6 düzeyinin duygu tanıma performansı ile ilişkisinin olmadığını, ancak DEHB'li çocuklarda SCÖ ile ölçülen sosyal bozulma üzerinde negatif yönde yordayıcı etkisinin olduğunu göstermiştir. Artmış IL-6 düzeylerine ilişkin bulgumuz, DEHB'li çocuklarda daha yüksek düzeyde IL-6 olduğunu bildiren üç yeni çalışmayla tutarlıdır (11,12,301). Darwish ve ark. (2019) DEHB'li çocuklarda serum IL-6 düzeyini sağlıklı çocuklara göre daha yüksek bulmuştur (12). Yine Chang ve ark. (2020) yaptığı çalışma ile DEHB alt tipleri veya eşlik eden KOKGB'nun etkisinden bağımsız olarak serum IL-6 düzeyinin DEHB'li çocuklarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (301). Bu konuda yapılmış en güncel metaanaliz çalışması da DEHB'li çocuk ve ergenlerde sağlıklı kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek IL-6 düzeyleri rapor etmiştir (334).

İnflamasyonun sosyal bilişle ilişkisini araştıran çalışmalarda çoğunlukla sağlıklı insanlarda deneysel olarak indüklenen inflamasyonun (artan IL-6 düzeyinin) duygu tanıma üzerindeki etkisi incelenmiştir. Çalışmamızı destekler nitelikte bir

çalışma inflamasyonun duygu tanıma doğruluğu üzerinde fark edilebilir bir etkisinin olmadığını ortaya koymuştur (299). Öte yandan Moieni ve ark. (2015) inflamasyonun GZOT performansında düşmeye sebep olduğunu tespit etmiştir (14). Balter ve ark. (2018) da benzer şekilde inflamasyonun GZOT’da daha düşük performansa neden olduğunu göstermiştir (15). Ancak bu iki çalışma da IL-6 düzeyinin GZOT performansı ile ilişkili olmadığını göstermiş, GZOT’un sitokinlerdeki değişiklikleri haritalayacak kadar duyarlı olmadığını öne sürmüştür (14,15). Çalışmamızda da benzer şekilde serum IL-6 düzeyi ile duygu tanıma performansı arasında ilişki bulunamaması kullanılan duygu tanıma testinin sitokin değişikliklerini yansıtmaya kadar duyarlı olmamasına bağlı olabilir. Ayrıca alternatif bir açıklama IL-6 seviyesindeki değişikliklerin farklı sosyal biliş alanları ile ilişkili olabileceğidir.

Yapılan çalışmalar sağlıklı insanlarda deneysel olarak indüklenen inflamasyonun genel olarak sosyal bilişi olumsuz yönde etkilediğini göstermiş olsa da, inflamasyonun sosyal davranış üzerindeki etkilerinin hedefe bağlı olabileceği de bildirilmiştir. Akut inflamatuvar yanıtın yabancı kişilere karşı sosyal geri çekilmeye neden olurken kişinin yakın olarak tanımladığı (örn; anne, kardeş, arkadaş vb.) kişilere yaklaşımı motive ettiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (298,334). Bir çalışma LPS ile indüklenen inflamasyonun (plaseboya kıyasla) bir destek figürünün etrafında olma isteğinin daha fazla artmasına ve bir destek figürünün görüntülerine karşı daha fazla ventral striatum (VS) aktivitesine yol açtığını göstermiştir. Ayrıca, IL-6 yanıtlarındaki artışlar (başlangıçtan tarama sonrasına kadar), LPS’ye maruz kalan katılımcılarda destek figürüne yönelik VS aktivitesindeki artışla ilişkilendirilmiştir (298). Öte yandan bu çalışmalar incelendiğinde davranışsal araştırmalarda yaygın olarak kullanıldığı gibi IL-6’nın inflamasyon belirteci olarak kullanıldığı görülmektedir (335). IL-6’nın yüksek düzeyleri birçok psikiyatrik bozukluk ve ruh sağlığının ötesinde birçok hastalıkla ilişkilendirilmiş olsa da aslında IL-6 yüksekliğinin her durumda kötü olmadığı bağlama bağlı pro- ve anti-inflamatuvar özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir (336). Örneğin akut egzersiz TNF veya IL-1Beta’yı aktive etmeden kas hücrelerinden IL-6 salınmasını uyarmakta ve bu şekilde aktive edilen IL-6, genel olarak anti-inflamatuvar olarak kabul edilen bir dizi biyolojik değişikliği indüklemektedir (337). Sonuç olarak tartışılan alanyazın bilgisi ışığında net bir çıkarım yapmak mümkün olmasa da DEHB’li çocuklarda artan IL-6’nın

inflamasyondan bağımsız olarak sosyal biliş üzerinde faydalı etkileri olabilir. İncelenen çalışmalarda inflamasyonun yalnızca sağlıklı insanların sosyal biliş becerileri üzerindeki etkisi incelenmiştir. DEHB'li bireylerde ortaya çıkan inflamatuvar süreçler sosyal biliş becerileri üzerinde sağlıklı insanlardan farklı bir işleve sahip olabilir.

Çalışmamızda DEHB ve kontrol grubu arasında serum IL-8 düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamış, IL-8 düzeyleri ile sosyal cevaplılık ve duygu tanıma becerileri arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Alanyazında DEHB'de IL-8 düzeyini inceleyen çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Verlaet ve ark. (2019) yapmış olduğu çalışmada 6-12 yaş arası 57 kişiden oluşan DEHB grubu ile 69 kişiden oluşan kontrol grubu diyet alışkanlıkları, anksiyete ve davranış sorunları açısından kontrol edilmiş, ancak plazma IL-8 düzeyinde anlamlı farklılık bulunmamıştır (338). Yakın zamanda küçük bir örnekleme yapılmış başka bir çalışmada ergenlik çağındaki OSB ve DEHB hastalarında cinsiyete göre pro- ve antiinflamatuvar aktivite araştırılmış, serum IL-8 düzeyi yalnızca OSB'li ergenlerde kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilmiş, DEHB'li ergenlerde ise kontrollere göre farklılık olmadığı rapor edilmiştir (339). Bulgularımız DEHB'li çocuklarda IL-8 düzeyinin kontrollere göre farklı olmadığını gösteren kısıtlı alanyazın bilgisini destekler niteliktedir.

Çalışmamızda DEHB ile kontrol grubu arasında IL-17 düzeyi açısından farklılık saptanmamıştır. Ancak DEHB grubu komorbidite varlığına göre DEHB+KOKGB ve pür DEHB olarak bölündüğünde, pür DEHB grubunun serum IL-17 düzeyinin DEHB+KOKGB grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Öte yandan DEHB grubunda serum IL-17 düzeyi ile sosyal cevaplılık ve duygu tanıma arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Alanyazında DEHB ile IL-17 ilişkisini araştıran az sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Donfrancesco ve ark. (2016) yaptığı çalışmada bizim sonucumuza benzer şekilde DEHB ve kontrol grupları arasında IL-17 düzeyi açısından farklılık olmadığını bildirmiştir (11). Yine yakın zamanda yapılmış bir çalışmada bu sonuç tekrarlanmıştır (340). Ancak bu çalışmalar DEHB'ye eşlik eden tanıları dikkate almamıştır. Çalışmamız pür DEHB ve DEHB+KOKGB grupları arasında serum IL-17 farklılığını göstermesi bakımından ilktir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar IL-17'nin doğrudan nöromodülatör özelliklere sahip olduğunu farelerde kısa süreli belleği düzenlediğini ve sosyal davranışı etkilediğini

göstermiştir (21,277–280). Bir çalışma inflamasyonun farelerde sosyal davranış bozuklukları üzerindeki yararlı etkilerinin altında yatan moleküler ve sinirsel mekanizmaları araştırmış, IL-17A'nın nörogelişimsel fare modellerinde sosyalliği teşvik ettiğini bulmuştur (21). Yine başka bir çalışmada insanların ve farelerin bağırsak mukozasında bulunan spesifik bir mantar topluluğunun nöronlarda IL-17 aracılı sinyalleme yoluyla farelerde sosyal davranışı desteklediği gösterilmiştir (295). Pür DEHB'li çocuklarda yüksek çıkan serum IL-17 düzeyi nörogelişimsel bozukluklarda bu işlevlere yönelik gelişmiş bir immünolojik yanıt olabilir. Bununla birlikte DEHB+KOKGB grubunda pür DEHB grubuna göre daha düşük saptanan serum IL-17 düzeyinin anlamının farklı çalışmalarla incelenmesi önemli olacaktır.

Çalışmamızda elde edilen bulguların mevcut kısıtlılıklar eşliğinde değerlendirilmesi önemli olacaktır. Öncelikle çalışmamız kesitsel özellikte olup uzunlamasına bir bilgi sunmamaktadır. Uzunlamasına çalışmalar, sitokinlerin sosyal-duygusal öncüllerini ve sonuçlarını ayırtmak açısından gereklidir.

DEHB grubumuzun heterojen bir grup olması bu heterojen grupta duygu tanıma becerileri, sosyal cevaplılık ile sitokin düzeyleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı zorlaştırmıştır.

Çalışmamızda, kontrol grubunda zekâ klinik olarak değerlendirilmiştir. Sosyal cevaplılık ebeveyn bildirim yoluyla ölçülmüş olup sonraki çalışmalarda bu becerilerin değerlendirilmesinde gözlemsel ölçüm yöntemlerinin kullanılması ile daha objektif sonuçlar elde edilebilir.

Çalışmamıza depresyon ve anksiyete bozukluğu tanısı konan çocuklar dâhil edilmemiş olmasına rağmen çocukların sitokin seviyesi ve duygu tanıma performansı için karıştırıcı bir değişken olarak depresyon ve anksiyete belirtilerinin etkisi değerlendirilmemiştir. Çevresel faktörlerin inflamatuvar belirteçler üzerindeki etkisi kontrol altına alınamamıştır.

Ayrıca çalışmamızda sitokin düzeylerinin sadece serum örneğinde incelenmesi bir başka sınırlılıktır. Çünkü kandaki sitokin düzeylerinin beyindeki sitokin değişikliklerini bir dereceye kadar yansıttığı öne sürülmüş olsa da kan-beyin bariyerinin ardındaki nöral-immün etkileşimlerin doğru şekilde yorumlanmasına imkân verip verimeyeceği belirsizdir (341).

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma bilindiği kadarıyla DEHB’li çocuklarda serum sitokin düzeyleri ile sosyal cevaplılık ve duygu tanıma becerisi arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışma niteliğini taşımaktadır.

DEHB’li çocuklarda sosyal bozulma ve duygu tanıma yetersizliklerinin daha fazla olması; ayrıca artan serum IL-6 düzeyinin sosyal bozulma ile ters yönde ilişkili olması sosyal biliş sorunları yaşayan bir grup DEHB’li çocukta bu sorunların altında yatan potansiyel biyolojik mekanizmalar hakkında yeni fikirler vermesi açısından dikkat çekmektedir. Gelecekte bulgularımızı güçlendirmek ve desteklemek için daha büyük örneklerle daha fazla ve uzunlamasına araştırmalar yapılması gerekmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington: APA; 2013.
2. Thomas R, Sanders S, Doust J, Beller E, Glasziou P. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* [Internet]. 2015 Apr 1;135(4):e994–1001. Available from: <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3482>
3. Ercan ES, Polanczyk G, Akyol Ardic U, Yuce D, Karacetin G, Tufan AE, et al. The prevalence of childhood psychopathology in Turkey: a cross-sectional multicenter nationwide study (EPICPAT-T). *Nord J Psychiatry* [Internet]. 2019 Feb 17 [cited 2023 Feb 4];73(2):132–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30964388/>
4. Şahin B, Karabekiroğlu K, Bozkurt A, Usta MB, Aydın M, Çobanoğlu C. The Relationship of Clinical Symptoms with Social Cognition in Children Diagnosed with Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Specific Learning Disorder or Autism Spectrum Disorder. *Psychiatry Investig* [Internet]. 2018 [cited 2023 Oct 23];15(12):1144–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30518170/>
5. Wehmeier PM, Schacht A, Barkley RA. Social and emotional impairment in children and adolescents with ADHD and the impact on quality of life. *J Adolesc Health* [Internet]. 2010 Mar [cited 2023 Feb 4];46(3):209–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20159496/>
6. Pelc K, Kornreich C, Foisy ML, Dan B. Recognition of emotional facial expressions in attention-deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2006 Aug [cited 2023 Feb 4];35(2):93–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16876003/>
7. Kuruganti S, Miersch S, Deshpande A, Speir JA, Harris BD, Schriewer JM, et al. Cytokine Activation by Antibody Fragments Targeted to Cytokine-Receptor Signaling Complexes. *J Biol Chem* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2023 Feb 4];291(1):447. Available from: [/pmc/articles/PMC4697184/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/264697184/)
8. Jones KA, Thomsen C. The role of the innate immune system in psychiatric disorders. *Mol Cell Neurosci*. 2013 Mar 1;53:52–62.
9. Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2011 May [cited 2023 Feb 4];130(2):226–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21334376/>
10. Allred EN, Dammann O, Fichorova RN, Hooper SR, Hunter SJ, Joseph RM, et al. Systemic inflammation during the first postnatal month and the risk of attention deficit hyperactivity disorder characteristics among 10 year-old children born extremely preterm. *J Neuroimmune Pharmacol* [Internet]. 2017

Sep 1 [cited 2023 Aug 28];12(3):531. Available from:  
[/pmc/articles/PMC6508968/](https://pmc/articles/PMC6508968/)

11. Donfrancesco R, Nativio P, Di Benedetto A, Villa MP, Andriola E, Melegari MG, et al. Anti-Yo Antibodies in Children With ADHD: First Results About Serum Cytokines. <https://doi.org/10.1177/1087054716643387> [Internet]. 2016 Apr 19 [cited 2023 Oct 6];24(11):1497–502. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1087054716643387>
12. Darwish AH, Elgohary TM, Nosair NA. Serum Interleukin-6 Level in Children With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *J Child Neurol* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2023 Aug 29];34(2):61–7. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073818809831>
13. O’Shea TM, Joseph RM, Kuban KCK, Allred EN, Ware J, Coster T, 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* [Internet]. 2014 [cited 2023 Feb 4];75(6):781–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24614800/>
14. Moieni M, Irwin MR, Jevtic I, Breen EC, Eisenberger NI. Inflammation impairs social cognitive processing: A randomized controlled trial of endotoxin. *Brain Behav Immun*. 2015 Aug 1;48:132–8.
15. Balter LJT, Hulsken S, Aldred S, Drayson MT, Higgs S, Veldhuijzen van Zanten JJCS, et al. Low-grade inflammation decreases emotion recognition - Evidence from the vaccination model of inflammation. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2023 Feb 4];73:216–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29742460/>
16. Mothersill D, King S, Holleran L, Dauvermann M, Patlola S, Rokita K, et al. Interleukin 6 predicts increased neural response during face processing in a sample of individuals with schizophrenia and healthy participants: A functional magnetic resonance imaging study. *NeuroImage Clin* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Feb 4];32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34634589/>
17. Barbosa S, Khalfallah O, Forhan A, Galera C, Heude B, Glaichenhaus N, et al. Serum cytokines associated with behavior: A cross-sectional study in 5-year-old children. *Brain Behav Immun*. 2020 Jul 1;87:377–87.
18. Shen Y, Li Y, Shi L, Liu M, Wu R, Xia K, et al. Autism spectrum disorder and severe social impairment associated with elevated plasma interleukin-8. *Pediatr Res* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2023 Feb 4];89(3):591–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32330928/>
19. Peters AT, Ren X, Bessette KL, George N, Kling LR, Thies B, et al. Inflammation, depressive symptoms, and emotion perception in adolescence. *J Affect Disord*. 2021 Dec 1;295:717–23.
20. Hoogenraad CC, Riol-Blanco L. Interleukin-17: A Social Cytokine. *Cell* [Internet]. 2020 Apr 30 [cited 2023 Feb 4];181(3):517–9. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32359435/>

21. Reed MD, Yim YS, Wimmer RD, Kim H, Ryu C, Welch GM, et al. IL-17a promotes sociability in mouse models of neurodevelopmental disorders. *Nature* [Internet]. 2020 Jan 9 [cited 2023 Feb 4];577(7789):249–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31853066/>
22. Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord* [Internet]. 2010 Dec [cited 2023 Aug 15];2(4):241–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21258430/>
23. Barkley RA, Peters H. The earliest reference to ADHD in the medical literature? Melchior Adam Weikard’s description in 1775 of “attention deficit” (Mangel der Aufmerksamkeit, Attentio Volubilis). *J Atten Disord* [Internet]. 2012 Nov [cited 2023 Sep 4];16(8):623–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22323122/>
24. Crichton A. An inquiry into the nature and origin of mental derangement: on attention and its diseases. *J Atten Disord* [Internet]. 2008 Nov [cited 2023 Sep 4];12(3):200–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18936239/>
25. Palmer ED, Finger S. An early description of ADHD (Inattentive subtype): Dr Alexander Crichton and “mental restlessness” (1798). *Child Psychol Psychiatry Rev* [Internet]. 2001 [cited 2023 Sep 4];6(2):66–73. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/231944353\\_An\\_Early\\_Description\\_of\\_ADHD\\_Inattentive\\_Subtype\\_Dr\\_Alexander\\_Crichton\\_and\\_'Mental\\_Restlessness'\\_1798](https://www.researchgate.net/publication/231944353_An_Early_Description_of_ADHD_Inattentive_Subtype_Dr_Alexander_Crichton_and_'Mental_Restlessness'_1798)
26. Still GF. Some abnormal psychical conditions in children: excerpts from three lectures. *J Atten Disord* [Internet]. 2006 Nov [cited 2023 Mar 12];10(2):126–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17085622/>
27. Sanghera RS. Sir George Frederic Still (1868-1941): A “father” to many children. *J Med Biogr* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2023 Aug 15];24(4):474–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24974149/>
28. Efron D. Attention-deficit/hyperactivity disorder: the past 50 years. *J Paediatr Child Health* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2023 Sep 4];51(1):69–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25586847/>
29. DENHOFF E, LAUFER MW, SOLOMONS G. Hyperkinetic impulse disorder in children’s behavior problems. *Psychosom Med* [Internet]. 1957 [cited 2023 Mar 19];19(1):38–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13400991/>
30. Association AP. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-II*: American Psychiatric Association; 1968.
31. Association AP. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders; revised (DSM-III-R)*. Washington DG. 1987.

32. APA IV D. diagnostic and statistical manual of mental disorders American Psychiatric Association. Washington, DC. 1994.
33. ASSOCIATION, A. P. 2000. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSMIV-TR, 4th ed, Text Revision.
34. Epstein JN, Loren REA. Changes in the definition of ADHD in DSM-5: Subtle but important. *Neuropsychiatry (London)* [Internet]. 2013 Oct [cited 2023 Sep 5];3(5):455–8. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/260917164\\_Changes\\_in\\_the\\_definition\\_of\\_ADHD\\_in\\_DSM-5\\_Subtle\\_but\\_important](https://www.researchgate.net/publication/260917164_Changes_in_the_definition_of_ADHD_in_DSM-5_Subtle_but_important)
35. Stein DJ, Szatmari P, Gaebel W, Berk M, Vieta E, Maj M, et al. Mental, behavioral and neurodevelopmental disorders in the ICD-11: An international perspective on key changes and controversies. *BMC Med* [Internet]. 2020 Jan 27 [cited 2023 Sep 5];18(1):1–24. Available from: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-020-1495-2>
36. Polanczyk G, Rohde LA. Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Curr Opin Psychiatry* [Internet]. 2007 Jul [cited 2023 Mar 18];20(4):386–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17551354/>
37. Polanczyk G, Jensen P. Epidemiologic Considerations in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Review and Update. Vol. 17, *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. Elsevier; 2008. p. 245–60.
38. Willcutt EG. The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2012 Jul [cited 2023 Mar 18];9(3):490. Available from: </pmc/articles/PMC3441936/>
39. Polanczyk G V., Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2023 Sep 5];43(2):434–42. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/ije/dyt261>
40. Ercan ES, Kandulu R, Uslu E, Ardic UA, Yazici KU, Basay BK, et al. Prevalence and diagnostic stability of ADHD and ODD in Turkish children: a 4-year longitudinal study. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* [Internet]. 2013 Aug 7 [cited 2023 Mar 18];7(1):1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23919416/>
41. Faraone S V., Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med* [Internet]. 2006 Feb [cited 2023 Mar 18];36(2):159–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16420712/>
42. Froehlich TE, Lanphear BP, Epstein JN, Barbaresi WJ, Katusic SK, Kahn RS. Prevalence, Recognition, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in a National Sample of US Children. *Arch Pediatr Adolesc Med* [Internet]. 2007 Sep 1 [cited 2023 Mar 18];161(9):857–64. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/571105>

43. Skounti M, Philalithis A, Galanakis E. Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2007 Feb 11 [cited 2023 Mar 18];166(2):117–23. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00431-006-0299-5>
44. S P. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2007 Jul [cited 2023 Jul 26];46(7):894–921. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17581453/>
45. Coolidge FL, Thede LL, Young SE. Heritability and the comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with behavioral disorders and executive function deficits: a preliminary investigation. *Dev Neuropsychol* [Internet]. 2000 [cited 2023 Mar 19];17(3):273–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11056845/>
46. Faraone S V., Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular Genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry*. 2005 Jun 1;57(11):1313–23.
47. Akutagava-Martins GC, Salatino-Oliveira A, Kieling CC, Rohde LA, Hutz MH. Genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: current findings and future directions. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2013 Apr [cited 2023 Mar 19];13(4):435–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23545057/>
48. Schachar R. Genetics of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): Recent Updates and Future Prospects. *Curr Dev Disord Reports* [Internet]. 2014 Mar 1 [cited 2023 Mar 19];1(1):41–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40474-013-0004-0>
49. Abikoff HB, Jensen PS, Arnold LLE, Hoza B, Hechtman L, Pollack S, et al. Observed classroom behavior of children with ADHD: relationship to gender and comorbidity. *J Abnorm Child Psychol* [Internet]. 2002 Aug [cited 2023 Oct 26];30(4):349–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12109488/>
50. Rietveld MJH, Hudziak JJ, Bartels M, Van Beijsterveldt CEM, Boomsma DI. Heritability of attention problems in children: I. cross-sectional results from a study of twins, age 3-12 years. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* [Internet]. 2003 Feb 15 [cited 2023 Mar 19];117B(1):102–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12555244/>
51. Rietveld MJH, Hudziak JJ, Bartels M, van Beijsterveldt CEM, Boomsma DI. Heritability of attention problems in children: longitudinal results from a study of twins, age 3 to 12. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 2004 Mar [cited 2023 Mar 19];45(3):577–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15055376/>
52. Sprich S, Biederman J, Crawford MH, Mundy E, Faraone S V. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2000 [cited 2023 Mar 19];39(11):1432–7.

Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11068899/>

53. L H. Attention deficit hiperactivity disorder. Saddock BJ, Saddock VA, editors *Comprehensive Textbook of Psychiatry USA* : Lippincott Williams & Wilkins 2005.
54. Li Z, Chang S hua, Zhang L yan, Gao L, Wang J. Molecular genetic studies of ADHD and its candidate genes: A review. *Psychiatry Res.* 2014 Sep 30;219(1):10–24.
55. Lasky-Su J, Neale BM, Franke B, Anney RJL, Zhou K, Maller JB, et al. Genome-wide association scan of quantitative traits for attention deficit hiperactivity disorder identifies novel associations and confirms candidate gene associations. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* [Internet]. 2008 Dec 5 [cited 2023 Mar 26];147B(8):1345–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18821565/>
56. Matsuura M, Okubo Y, Toru M, Kojima T, He Y, Shen Y, et al. A cross-national EEG study of children with emotional and behavioral problems: A WHO collaborative study in the Western Pacific region. *Biol Psychiatry.* 1993 Jul 1;34(1–2):59–65.
57. Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Vaituzis AC, Dickstein DP, et al. Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hiperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1996 [cited 2023 Mar 26];53(7):607–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8660127/>
58. Greven CU, Bralten J, Mennes M, O’Dwyer L, Van Hulzen KJE, Rommelse N, et al. Developmentally stable whole-brain volume reductions and developmentally sensitive caudate and putamen volume alterations in those with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *JAMA psychiatry* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2023 Mar 26];72(5):490–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25785435/>
59. Durston S, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Buitelaar JK, Steenhuis MP, Minderaa RB, et al. Magnetic resonance imaging of boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2004 [cited 2023 Mar 26];43(3):332–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15076267/>
60. Filipek PA, Semrud-Clikeman M, Steingard RJ, Renshaw PF, Kennedy DN, Biederman J. Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hiperactivity disorder with normal controls. *Neurology* [Internet]. 1997 [cited 2023 Mar 26];48(3):589–601. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9065532/>
61. Xavier Castellanos F, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* [Internet]. 2002 Oct 9 [cited 2023 Jul 24];288(14):1740–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12365958/>

62. Aylward EH, Reiss AL, Reader MJ, Singer HS, Brown JE, Denckla MB. Basal ganglia volumes in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* [Internet]. 1996 [cited 2023 Mar 26];11(2):112–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8881987/>
63. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2007 Dec 4 [cited 2023 Jul 24];104(49):19649–54. Available from: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.0707741104>
64. Shaw P, Malek M, Watson B, Sharp W, Evans A, Greenstein D. Development of Cortical Surface Area and Gyrification in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry*. 2012 Aug 1;72(3):191–7.
65. Sripada CS, Kessler D, Angstadt M. Lag in maturation of the brain’s intrinsic functional architecture in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2014 Sep 30 [cited 2023 Jul 24];111(39):14259–64. Available from: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.1407787111>
66. Giedd JN, Raznahan A, Alexander-Bloch A, Schmitt E, Gogtay N, Rapoport JL. Child Psychiatry Branch of the National Institute of Mental Health Longitudinal Structural Magnetic Resonance Imaging Study of Human Brain Development. *Neuropsychopharmacol* 2015 401 [Internet]. 2014 Sep 8 [cited 2023 Jul 24];40(1):43–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/npp2014236>
67. Konrad K, Eickhoff SB. Is the ADHD brain wired differently? A review on structural and functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder. *Hum Brain Mapp* [Internet]. 2010 Jun [cited 2023 Jul 25];31(6):904–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20496381/>
68. van Ewijk H, Heslenfeld DJ, Zwiers MP, Buitelaar JK, Oosterlaan J. Diffusion tensor imaging in attention deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012 Apr 1;36(4):1093–106.
69. Spalletta G, Pasini A, Pau F, Guido G, Menghini L, Caltagirone C. Prefrontal blood flow dysregulation in drug naive ADHD children without structural abnormalities. *J Neural Transm* [Internet]. 2001 [cited 2023 Jul 24];108(10):1203–16. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s007020170010>
70. Hart H, Radua J, Mataix-Cols D, Rubia K. Meta-analysis of fMRI studies of timing in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2012 [cited 2023 Jul 25];36(10):2248–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22922163/>
71. Hammerness P, Biederman J, Petty C, Henin A, Moore CM. Brain biochemical effects of methylphenidate treatment using proton magnetic spectroscopy in youth with attention-deficit hyperactivity disorder: a controlled pilot study. *CNS Neurosci Ther* [Internet]. 2012 Jan [cited 2023 Jul 25];18(1):34–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21143432/>

72. Burak Baytunca M, de Frederick B, Unsel Bolat G, Kardas B, Berrin Inci S, Ipci M, et al. Nordic Journal of Psychiatry ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/ipsc20> Increased cerebral blood flow in the right anterior cingulate cortex and fronto-orbital cortex during go/no-go task in children with ADHD Increased cerebral blood flow in the right anterior cingulate cortex and fronto-orbital cortex during go/no-go task in children with ADHD. 2021 [cited 2023 Jul 25]; Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ipsc20>
73. Spencer TJ, Biederman J, Madras BK, Faraone S V., Dougherty DD, Bonab AA, et al. In vivo neuroreceptor imaging in attention-deficit/hyperactivity disorder: a focus on the dopamine transporter. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2005 Jun 1 [cited 2023 Jul 21];57(11):1293–300. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15950001/>
74. Pliszka SR. The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2005 Jun 1 [cited 2023 Jul 21];57(11):1385–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15950012/>
75. Hanna GL, Ornitz EM, Hariharan M. Urinary Catecholamine Excretion and Behavioral Differences in ADHD and Normal Boys. <https://home.liebertpub.com/cap> [Internet]. 2009 Jan 29 [cited 2023 Jul 21];6(1):63–73. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/cap.1996.6.63>
76. Castellanos FX. Toward a Pathophysiology of Attention-Deficit/Hyperactivint Disorder. <http://dx.doi.org/10.1177/000992289703600702> [Internet]. 1997 Jul 1 [cited 2023 Jul 21];36(7):381–93. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/000992289703600702>
77. Prince J. Catecholamine dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder: an update. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2008 Jun [cited 2023 Jul 21];28(3 Suppl 2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18480676/>
78. Sagvolden T, Johansen EB, Aase H, Russell VA. A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *Behav Brain Sci* [Internet]. 2005 Jun [cited 2023 Jul 21];28(3):397–419. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/behavioral-and-brain-sciences/article/dynamic-developmental-theory-of-attentiondeficithyperactivity-disorder-adhd-predominantly-hyperactiveimpulsive-and-combined-subtypes/8D2DCC90E03E6690ECBFB85DCE99D66>
79. Nigg JT. Neuropsychologic Theory and Findings in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: The State of the Field and Salient Challenges for the Coming Decade. *Biol Psychiatry*. 2005 Jun 1;57(11):1424–35.
80. Mick E, Biederman J, Prince J, Fischer MJ, Faraone S V. Impact of low birth weight on attention-deficit hyperactivity disorder. *J Dev Behav Pediatr*

- [Internet]. 2002 [cited 2023 Jul 22];23(1):16–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11889347/>
81. Milberger S, Biederman J, Faraone S V., Chen L, Jones J. ADHD is associated with early initiation of cigarette smoking in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 1997 [cited 2023 Jul 22];36(1):37–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9000779/>
  82. Oades RD, Lasky-Su J, Christiansen H, Faraone S V., Sonuga-Barke EJS, Banaschewski T, et al. The influence of serotonin- and other genes on impulsive behavioral aggression and cognitive impulsivity in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): Findings from a family-based association test (FBAT) analysis. *Behav Brain Funct* [Internet]. 2008 Oct 20 [cited 2023 Jul 22];4(1):1–14. Available from: <https://behavioralandbrainfunctions.biomedcentral.com/articles/10.1186/1744-9081-4-48>
  83. Swatzyna RJ, Arns M, Tarnow JD, Turner RP, Barr E, MacInerney EK, et al. Isolated epileptiform activity in children and adolescents: prevalence, relevance, and implications for treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2023 Jul 22];31(4):545–52. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00787-020-01597-2>
  84. Mann CA, Lubar JF, Zimmerman AW, Miller CA, Muenchen RA. Quantitative analysis of EEG in boys with attention-deficit-hyperactivity disorder: controlled study with clinical implications. *Pediatr Neurol* [Internet]. 1992 [cited 2023 Jul 22];8(1):30–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1558573/>
  85. Arns M, Conners CK, Kraemer HC. A decade of EEG Theta/Beta Ratio Research in ADHD: a meta-analysis. *J Atten Disord* [Internet]. 2013 Jul [cited 2023 Jul 22];17(5):374–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23086616/>
  86. Sjöwall D, Roth L, Lindqvist S, Thorell LB. Multiple deficits in ADHD: executive dysfunction, delay aversion, reaction time variability, and emotional deficits. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2023 Jul 23];54(6):619–27. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jcpp.12006>
  87. Mash EJ, Barkley RA. *Child Psychopathology, Third Edition*. 2014 [cited 2023 Jul 23];1010. Available from: [https://books.google.com/books/about/Child\\_Psychopathology\\_Third\\_Edition.html?hl=tr&id=sO7ZAwAAQBAJ](https://books.google.com/books/about/Child_Psychopathology_Third_Edition.html?hl=tr&id=sO7ZAwAAQBAJ)
  88. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone S V., Pennington BF. Validity of the Executive Function Theory of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Biol Psychiatry*. 2005 Jun 1;57(11):1336–46.
  89. Mesulam M-M, Jackson H, Bullard F. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann Neurol* [Internet]. 1990 Nov 1 [cited 2023 Jul 23];28(5):597–613. Available from:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ana.410280502>

90. Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull* [Internet]. 1997 [cited 2023 Sep 10];121(1):65–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9000892/>
91. Nigg J, Barkley R. *Child psychopathology*. 2014.
92. Zappitelli M, Pinto T, Grizenko N. Pre-, Peri-, and Postnatal Trauma in Subjects with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. <http://dx.doi.org/10.1177/070674370104600609> [Internet]. 2001 Aug 1 [cited 2023 Jul 25];46(6):542–8. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/070674370104600609>
93. Sciberras E, Mulraney M, Silva D, Coghill D. Prenatal Risk Factors and the Etiology of ADHD-Review of Existing Evidence. *Curr Psychiatry Rep* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Jul 25];19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28091799/>
94. Banerjee T Das, Middleton F, Faraone S V. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr* [Internet]. 2007 Sep [cited 2023 Jul 25];96(9):1269–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17718779/>
95. Krummel DA, Seligson FH, Guthrie HA. Hyperactivity: is candy causal? *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 1996 [cited 2023 Jul 26];36(1–2):31–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8747098/>
96. Rojas NL, Chan E. Old and new controversies in the alternative treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* [Internet]. 2005 Apr 1 [cited 2023 Jul 26];11(2):116–30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mrdd.20064>
97. Donfrancesco R, Parisi P, Vanacore N, Martines F, Sargentini V, Cortese S. Iron and ADHD: time to move beyond serum ferritin levels. *J Atten Disord* [Internet]. 2013 May [cited 2023 Jul 26];17(4):347–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22290693/>
98. Latimer K, Wilson P, Kemp J, Thompson L, Sim F, Gillberg C, et al. Disruptive behaviour disorders: a systematic review of environmental antenatal and early years risk factors. *Child Care Health Dev* [Internet]. 2012 Sep [cited 2023 Jul 25];38(5):611–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22372737/>
99. ML W, DB W, JW W. The effect of sugar on behavior or cognition in children. A meta-analysis. *JAMA* [Internet]. 1995 Nov 22 [cited 2023 Jul 26];274(20):1617. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7474248/>
100. Del-Ponte B, Quinte GC, Cruz S, Grellert M, Santos IS. Dietary patterns and attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2023 Jul 26];252:160–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30986731/>

101. Sonuga-Barke EJ, Brandeis D, Cortese S, Daley D, Ferrin M, Holtmann M, et al. Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2023 Aug 18];170(3):275–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23360949/>
102. Ghanizadeh A, Berk M. Zinc for treating of children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review of randomized controlled clinical trials. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2013 Jan [cited 2023 Jul 26];67(1):122–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23169472/>
103. Sorgi PJ, Hallowell EM, Hutchins HL, Sears B. Effects of an open-label pilot study with high-dose EPA/DHA concentrates on plasma phospholipids and behavior in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Nutr J* [Internet]. 2007 [cited 2023 Jul 26];6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17629918/>
104. Raz R, Gabis L. Essential fatty acids and attention-deficit-hyperactivity disorder: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2009 [cited 2023 Jul 26];51(8):580–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19549202/>
105. Parletta N, Niyonsenga T, Duff J. Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acid Levels and Correlations with Symptoms in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Autistic Spectrum Disorder and Typically Developing Controls. *PLoS One* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2023 Jul 26];11(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27232999/>
106. Gillies D, Sinn JKH, Lad SS, Leach MJ, Ross MJ. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2012 [cited 2023 Jul 26];2012(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22786509/>
107. Biederman J, Wozniak J, Tarko L, Serra G, Hernandez M, McDermott K, et al. Re-examining the risk for switch from unipolar to bipolar major depressive disorder in youth with ADHD: a long term prospective longitudinal controlled study. *J Affect Disord* [Internet]. 2014 Jan [cited 2023 Jul 25];152–154(1):347–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24144583/>
108. Gurevitz M, Geva R, Varon M, Leitner Y. Early markers in infants and toddlers for development of ADHD. *J Atten Disord* [Internet]. 2014 Jan [cited 2023 Jul 25];18(1):14–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22751678/>
109. McLaughlin KA, Sheridan MA, Winter W, Fox NA, Zeanah CH, Nelson CA. Widespread reductions in cortical thickness following severe early-life deprivation: a neurodevelopmental pathway to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2014 Oct 15 [cited 2023 Jul 25];76(8):629–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24090797/>

110. Rey JM, Omigbodun OO. International dissemination of evidence-based practice, open access and the IACAPAP textbook of child and adolescent mental health. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* [Internet]. 2015 Nov 10 [cited 2023 Jul 31];9(1):51. Available from: [/pmc/articles/PMC4640354/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2640354/)
111. Işık E, YI T. Çocuk Ergen ve Erişkinlerde Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. Ankara: Türkiye Klinikleri. 2009;1:28-34.
112. Murray DW. Treatment of preschoolers with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Curr Psychiatry Rep* [Internet]. 2010 Oct 1 [cited 2023 Aug 2];12(5):374–81. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11920-010-0142-6>
113. Russell A, Barkley, Charles E, Cunningham, Michael Gordon, Stephen V, Faraone, Larry Lewandowski, Kevin R, Murphy. ADHD Symptoms vs. Impairment: Revisited. <https://doi.org/10.1521/adhd20061421> [Internet]. 2006 Apr 24 [cited 2023 Aug 3];14(2):1–9. Available from: <https://guilfordjournals.com/doi/10.1521/adhd.2006.14.2.1>
114. Biederman J, Faraone S V., Mick E, Williamson S, Wilens TE, Spencer TJ, et al. Clinical correlates of ADHD in females: findings from a large group of girls ascertained from pediatric and psychiatric referral sources. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 1999 [cited 2023 Aug 3];38(8):966–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10434488/>
115. Cohen RA. *The Neuropsychology of Attention*. 1993 [cited 2023 Aug 3]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4419-7463-1>
116. Cooper-Kahn J, Dietzel LC. *Late, lost and unprepared : a parents' guide to helping children with executive functioning*. 2008 [cited 2023 Aug 3];217. Available from: [https://books.google.com/books/about/Late\\_Lost\\_and\\_Unprepared.html?hl=tr&id=pXfPNwAACAAJ](https://books.google.com/books/about/Late_Lost_and_Unprepared.html?hl=tr&id=pXfPNwAACAAJ)
117. Barkley RA. *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Handbook For Diagnosis And Treatment*. 4th ed. New York, Guilford Publications, 2014.
118. Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *Ambul Pediatr* [Internet]. 2007 Jan [cited 2023 Jul 27];7(1 Suppl):73–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17261486/>
119. Barkley RA, Anastopoulos AD, Guevremont DC, Fletcher KE. Adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: mother-adolescent interactions, family beliefs and conflicts, and maternal psychopathology. *J Abnorm Child Psychol* [Internet]. 1992 Jun [cited 2023 Aug 4];20(3):263–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1619134/>
120. Harpin VA. The effect of ADHD on the life of an individual, their family, and community from preschool to adult life. *Arch Dis Child* [Internet]. 2005 Feb 1 [cited 2023 Aug 4];90(suppl 1):i2–7. Available from: [https://adc.bmj.com/content/90/suppl\\_1/i2](https://adc.bmj.com/content/90/suppl_1/i2)

121. Hoy E, Weiss G, Minde K, Cohen N. The hyperactive child at adolescence: Cognitive, emotional, and social functioning. *J Abnorm Child Psychol* [Internet]. 1978 Sep [cited 2023 Aug 4];6(3):311–24. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00924734>
122. Yoshimasu K, Barbaresi WJ, Colligan RC, Voigt RG, Killian JM, Weaver AL, et al. Childhood ADHD is strongly associated with a broad range of psychiatric disorders during adolescence: a population-based birth cohort study. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2023 Aug 4];53(10):1036–43. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1469-7610.2012.02567.x>
123. Doyle AE, Biederman J, Seidman LJ, Weber W, Faraone S V. Diagnostic efficiency of neuropsychological test scores for discriminating boys with and without attention deficit-hyperactivity disorder. *J Consult Clin Psychol* [Internet]. 2000 [cited 2023 Aug 4];68(3):477–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10883564/>
124. Barbaresi WJ, Campbell L, Diekroger EA, Froehlich TE, Liu YH, O'Malley E, et al. Society for Developmental and Behavioral Pediatrics Clinical Practice Guideline for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents with Complex Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Dev Behav Pediatr* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2023 Aug 4];41 Suppl 2S:S35–57. Available from: [https://journals.lww.com/jrnldb/Fulltext/2020/03001/Society\\_for\\_Developmental\\_and\\_Behavioral.3.aspx](https://journals.lww.com/jrnldb/Fulltext/2020/03001/Society_for_Developmental_and_Behavioral.3.aspx)
125. Nigg JT, Blaskey LG, Huang-Pollock CL, Rappley MD. Neuropsychological Executive Functions and DSM-IV ADHD Subtypes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2002 Jan 1 [cited 2023 Aug 4];41(1):59–66. Available from: <http://www.jaacap.org/article/S089085670960589X/fulltext>
126. Hale JB, Hoepfner JAB, DeWitt MB, Coury DL, Ritacco DG, Trommer B. Evaluating medication response in ADHD: cognitive, behavioral, and single-subject methodology. *J Learn Disabil* [Internet]. 1998 [cited 2023 Aug 4];31(6):595–607. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9813958/>
127. Kempton S, Vance A, Maruff P, Luk E, Costin J, Pantelis C. Executive function and attention deficit hyperactivity disorder: stimulant medication and better executive function performance in children. *Psychol Med* [Internet]. 1999 [cited 2023 Aug 4];29(3):527–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10405075/>
128. Biederman J, Newcorn J, Sprich S. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1991 [cited 2023 Jul 26];148(5):564–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2018156/>
129. Pliszka SR. Conceptual issues in understanding comorbidity in ADHD. *Attention-Deficit Hyperact Disord Adults Child* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2023 Jul 26];63–71. Available from: <https://scholars.uthscsa.edu/en/publications/conceptual-issues-in->

understanding-comorbidity-in-adhd

130. Conners CK, Epstein JN, March JS, Angold A, Wells KC, Klaric J, et al. Multimodal Treatment of ADHD in the MTA: An Alternative Outcome Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001 Feb 1;40(2):159–67.
131. Jensen PS. A 14-Month Randomized Clinical Trial of Treatment Strategies for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1999 Dec 1 [cited 2023 Jul 26];56(12):1073–86. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/205525>
132. Jensen CM, Steinhausen HC. Comorbid mental disorders in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder in a large nationwide study. *Atten Defic Hyperact Disord* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2023 Jul 26];7(1):27–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24942707/>
133. Kadesjö B, Gillberg C. The Comorbidity of ADHD in the General Population of Swedish School-age Children. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip* [Internet]. 2001 [cited 2023 Oct 23];42(4):487–92. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-child-psychology-and-psychiatry-and-allied-disciplines/article/abs/comorbidity-of-adhd-in-the-general-population-of-swedish-schoolage-children/DC42ED0028A96810283B4150E3566348>
134. Mulraney M, Schilpzand EJ, Hazell P, Nicholson JM, Anderson V, Efron D, et al. Comorbidity and correlates of disruptive mood dysregulation disorder in 6-8-year-old children with ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2023 Jul 27];25(3):321–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26122202/>
135. Luoni C, Balottin U, Zaccagnino M, Brembilla L, Livetti G, Termine C. Reading difficulties and attention-deficit/hyperactivity behaviours: evidence of an early association in a nonclinical sample. *J Res Read* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2023 Jul 27];38(1):73–90. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1467-9817.2013.01555.x>
136. Diler RS, Uguz S, Seydaoglu G, Erol N, Avci A. Differentiating bipolar disorder in Turkish prepubertal children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Bipolar Disord* [Internet]. 2007 May [cited 2023 Jul 27];9(3):243–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17430299/>
137. Biederman J. Pediatric bipolar disorder coming of age. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2023 Jul 27];53(11):931–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12788236/>
138. Motavallı Mukaddes N. Yaşam Boyu Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Eşlik Eden Durumlar. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. 149-72 p.
139. Vidaurre J, Twanow JDE. Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Associated Cognitive Dysfunction in Pediatric Epilepsy. *Semin Pediatr Neurol* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2023 Aug 27];24(4):282–91. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29249508/>

140. Chen MH, Su TP, Chen YS, Hsu JW, Huang KL, Chang WH, et al. Comorbidity of Allergic and Autoimmune Diseases Among Patients With ADHD. <http://dx.doi.org/10.1177/1087054712474686> [Internet]. 2013 Feb 11 [cited 2023 Aug 27];21(3):219–27. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1087054712474686>
141. Chen Q, Kuja-Halkola R, Sjölander A, Serlachius E, Cortese S, Faraone S V., et al. Shared familial risk factors between attention-deficit/hyperactivity disorder and overweight/obesity - a population-based familial coaggregation study in Sweden. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2023 Aug 27];58(6):711–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28121008/>
142. Akmatov MK, Ermakova T, Bätzing J. Psychiatric and Nonpsychiatric Comorbidities Among Children With ADHD: An Exploratory Analysis of Nationwide Claims Data in Germany. *J Atten Disord* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2023 Aug 27];25(6):874–84. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1087054719865779>
143. Kooij JJS, Huss M, Asherson P, Akehurst R, Beusterien K, French A, et al. Distinguishing Comorbidity and Successful Management of Adult ADHD. <http://dx.doi.org/10.1177/1087054711435361> [Internet]. 2012 Apr 12 [cited 2023 Aug 5];16(5 SUPPL.). Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1087054711435361>
144. Pliszka SR. Pharmacologic treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: Efficacy, safety and mechanisms of action. *Neuropsychol Rev* [Internet]. 2007 Mar 23 [cited 2023 Aug 5];17(1):61–72. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11065-006-9017-3>
145. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Carucci S, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *The lancet Psychiatry* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2023 Aug 5];5(9):727–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30097390/>
146. Findling RL. Evolution of the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children: a review. *Clin Ther* [Internet]. 2008 May [cited 2023 Aug 5];30(5):942–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18555941/>
147. Biederman J, Spencer TJ. Psychopharmacological Interventions. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2008 Apr 1;17(2):439–58.
148. Greenhill L, Kollins S, Abikoff H, McCracken J, Riddle M, Swanson J, et al. Efficacy and Safety of Immediate-Release Methylphenidate Treatment for Preschoolers With ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2006 Nov 1 [cited 2023 Aug 5];45(11):1284–93. Available from: <http://www.jaacap.org/article/S0890856709619109/fulltext>

149. GÖRMEZ V. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Tedavi Yaklaşımları: İlaç Tedavileri. *Türkiye Klin Child Psychiatry - Spec Top* [Internet]. 2015 [cited 2023 Aug 5];1(1):77–86. Available from: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-dikkat-eksikligi-hiperaktivite-bozuklugunda-tedavi-yaklasimlari-ilac-tedavileri-71768.html>
150. Hodgkins P, Shaw M, McCarthy S, Sallee FR. The pharmacology and clinical outcomes of amphetamines to treat ADHD: does composition matter? *CNS Drugs* [Internet]. 2012 [cited 2023 Aug 5];26(3):245–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22329564/>
151. Clavenna A, Bonati M. Pediatric pharmacoepidemiology - safety and effectiveness of medicines for ADHD. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2017 Dec 2 [cited 2023 Aug 5];16(12):1335–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28984477/>
152. Kratochvil CJ, Bohac D, Harrington M, Baker N, May D, Burke WJ. An open-label trial of tomoxetine in pediatric attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [Internet]. 2001 [cited 2023 Aug 16];11(2):167–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11436956/>
153. Zhou J. Norepinephrine transporter inhibitors and their therapeutic potential. *Drugs Future* [Internet]. 2004 Dec [cited 2023 Aug 16];29(12):1235. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1518795/>
154. Mirzahosseini HK, Ghenaat M, Sanani P, Azad YM. Evaluation of the Effects of Atomoxetine on Human Organs: A Systematic Review. *J Pharm Res Int* [Internet]. 2019 Nov 7 [cited 2023 Aug 16];31(3):1–8. Available from: <https://journaljpri.com/index.php/JPRI/article/view/1201>
155. Franke B, Michelini G, Asherson P, Banaschewski T, Bilbow A, Buitelaar JK, et al. Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018 Oct 1;28(10):1059–88.
156. Kratochvil CJ, Heiligenstein JH, Dittmann R, Spencer TJ, Biederman J, Wernicke J, et al. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2002 [cited 2023 Aug 16];41(7):776–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12108801/>
157. Kratochvil CJ, Wilens TE, Greenhill LL, Gao H, Baker KD, Feldman PD, et al. Effects of long-term atomoxetine treatment for young children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2006 [cited 2023 Aug 16];45(8):919–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16865034/>
158. Hennissen L, Bakker MJ, Banaschewski T, Carucci S, Coghill D, Danckaerts M, et al. Cardiovascular Effects of Stimulant and Non-Stimulant Medication for Children and Adolescents with ADHD: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials of Methylphenidate, Amphetamines and Atomoxetine. *CNS*

- Drugs [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2023 Aug 16];31(3):199–215. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28236285/>
159. Biederman J, Faraone S V. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2005 Jul 16;366(9481):237–48.
  160. Sallee FR, McGough J, Wigal T, Donahue J, Lyne A, Biederman J. Guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2009 [cited 2023 Aug 16];48(2):155–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19106767/>
  161. Hirota T, Schwartz S, Correll CU. Alpha-2 agonists for attention-deficit/hyperactivity disorder in youth: a systematic review and meta-analysis of monotherapy and add-on trials to stimulant therapy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2014 Feb [cited 2023 Aug 16];53(2):153–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24472251/>
  162. Brown RT, La Rosa A. Recent Developments in the Pharmacotherapy of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Prof Psychol Res Pract*. 2002;33(6):591–5.
  163. Jafarina M, Mohammadi MR, Modabbernia A, Ashrafi M, Khajavi D, Tabrizi M, et al. Bupropion versus methylphenidate in the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized double-blind study. *Hum Psychopharmacol* [Internet]. 2012 Jul [cited 2023 Aug 16];27(4):411–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22806822/>
  164. Dunn DW, Kronenberger WG. Childhood Epilepsy, Attention Problems, and ADHD: Review and Practical Considerations. *Semin Pediatr Neurol*. 2005 Dec 1;12(4):222–8.
  165. Schwartz JR, Roth T, Drake C. Armodafinil in the treatment of sleep/wake disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2010 Jul [cited 2023 Aug 16];6:417. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22938291/>
  166. Swanson JM, Greenhill LL, Lopez FA, Sedillo A, Earl CQ, Jiang JG, et al. Modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study followed by abrupt discontinuation. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2006 [cited 2023 Aug 16];67(1):137–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16426100/>
  167. Findling RL, Candler SA, Nasser AF, Schwabe S, Yu C, Garcia-Olivares J, et al. Viloxazine in the Management of CNS Disorders: A Historical Overview and Current Status. *CNS Drugs* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 Aug 17];35(6):643–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34003459/>
  168. Hafeez S, Saquib J, Qureshi NE. Viloxazine: A new miracle drug for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) or just another non-stimulant? *Asian J Psychiatr* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2023 Aug 17];67. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34871970/>

169. Mathew BM, Pellegrini M V. Viloxazine. StatPearls [Internet]. 2023 Apr 12 [cited 2023 Aug 17]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576423/>
170. Pozzi M, Bertella S, Gatti E, Peeters GGAM, Carnovale C, Zambrano S, et al. Emerging drugs for the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). <https://doi.org/10.1080/1472821420201820481> [Internet]. 2020 [cited 2023 Aug 17];25(4):395–407. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14728214.2020.1820481>
171. Ercan ES, Ardic UA, Kutlu A, Durak S. No Beneficial Effects of Adding Parent Training to Methylphenidate Treatment for ADHD + ODD/CD Children. <http://dx.doi.org/10.1177/1087054711432884> [Internet]. 2012 Apr 20 [cited 2023 Aug 17];18(2):145–57. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1087054711432884>
172. Daley D, Van Der Oord S, Ferrin M, Cortese S, Danckaerts M, Doepfner M, et al. Practitioner Review: Current best practice in the use of parent training and other behavioural interventions in the treatment of children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2023 Aug 17];59(9):932–47. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jcpp.12825>
173. Sayal K, Merrell C, Tymms P, Kasim A. Academic Outcomes Following a School-Based RCT for ADHD: 6-Year Follow-Up. *J Atten Disord* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Aug 17];24(1):66–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25555626/>
174. Veenman B, Luman M, Oosterlaan J. Efficacy of behavioral classroom programs in primary school. A meta-analysis focusing on randomized controlled trials. *PLoS One* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2023 Aug 17];13(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30303966/>
175. Christiansen L, Beck MM, Bilenberg N, Wienecke J, Astrup A, Lundbye-Jensen J. Effects of Exercise on Cognitive Performance in Children and Adolescents with ADHD: Potential Mechanisms and Evidence-based Recommendations. *J Clin Med* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2023 Aug 18];8(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31212854/>
176. Sonuga-Barke EJ, Brandeis D, Cortese S, Daley D, Ferrin M, Holtmann M, et al. Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2023 Jul 26];170(3):275–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23360949/>
177. Barragán E, Breuer D, Döpfner M. Efficacy and Safety of Omega-3/6 Fatty Acids, Methylphenidate, and a Combined Treatment in Children With ADHD. *J Atten Disord* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2023 Aug 18];21(5):433–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24464327/>

178. Buchhorn R, Koenig J, Jarczok MN, Eichholz H, Willaschek C, Thayer JF, et al. A case series on the potential effect of omega-3-fatty acid supplementation on 24-h heart rate variability and its circadian variation in children with attention deficit (hyperactivity) disorder. *Atten Defic Hyperact Disord* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2023 Aug 18];10(2):135–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28975530/>
179. Hirayama S, Terasawa K, Rabeler R, Hirayama T, Inoue T, Tatsumi Y, et al. The effect of phosphatidylserine administration on memory and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Hum Nutr Diet* [Internet]. 2014 [cited 2023 Aug 18];27(SUPPL2):284–91. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jhn.12090>
180. Bruton A, Nauman J, Hanes D, Gard M, Senders A. Phosphatidylserine for the Treatment of Pediatric Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Altern Complement Med* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2023 Aug 18];27(4):312–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33539192/>
181. Arnold LE, Arns M, Barterian J, Bergman R, Black S, Conners CK, et al. Double-Blind Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial of Neurofeedback for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder With 13 Month Follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 Nov 3];60(7):841. Available from: </pmc/articles/PMC7904968/>
182. Biederman J, Monuteaux MC, Mick E, Spencer T, Wilens TE, Silva JM, et al. Young adult outcome of attention deficit hyperactivity disorder: a controlled 10-year follow-up study. *Psychol Med* [Internet]. 2006 Feb [cited 2023 Aug 16];36(2):167–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16420713/>
183. Greene RW, Biederman J, Faraone S V., Ouellette CA, Penn C, Griffin SM. Toward a New Psychometric Definition of Social Disability in Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996 May 1;35(5):571–8.
184. ALPTEKİN K, YILDIRIM E. Şizofrenide öne çıkan yeni bir boyut: Sosyal biliş. *Düşünen Adam - Psikiyatr ve Nörolojik Bilim Derg* [Internet]. 2012 [cited 2023 Aug 20];25(4):368–75. Available from: <http://search/yayin/detay/144864>
185. Green MF, Penn DL, Bentall R, Carpenter WT, Gaebel W, Gur RC, et al. Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophr Bull* [Internet]. 2008 Nov [cited 2023 Oct 23];34(6):1211–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18184635/>
186. AYAZ AB, AYAZ M, YAZGAN Y. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda sosyal cevaplılıkta görülen değişiklikler. *Türk Psikiyatr Derg* [Internet]. 2013 [cited 2023 Aug 26];24(2):101–10. Available from: <http://search/yayin/detay/152313>

187. Sturm A, Rozenman M, Chang S, McGough JJ, McCracken JT, Piacentini JC. Are the components of social reciprocity transdiagnostic across pediatric neurodevelopmental disorders? Evidence for common and disorder-specific social impairments. *Psychiatry Res*. 2018 Jun 1;264:119–23.
188. Constantino JN, Todd RD. Autistic traits in the general population: a twin study. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2003 May 1 [cited 2023 Oct 23];60(5):524–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12742874/>
189. Pine DS, Guyer AE, Goldwin M, Towbin KA, Leibenluft E. Autism spectrum disorder scale scores in pediatric mood and anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2008 [cited 2023 Oct 23];47(6):652–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18434923/>
190. Reiersen AM, Constantino JN, Volk HE, Todd RD. Autistic traits in a population-based ADHD twin sample. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 2007 May [cited 2023 Oct 23];48(5):464–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17501727/>
191. Reiersen AM, Constantino JN, Grimmer M, Martin NG, Todd RD. Evidence for Shared Genetic Influences on Self-Reported ADHD and Autistic Symptoms in Young Adult Australian Twins. *Twin Res Hum Genet* [Internet]. 2008 Dec [cited 2023 Oct 23];11(6):579–85. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/twin-research-and-human-genetics/article/evidence-for-shared-genetic-influences-on-selfreported-adhd-and-autistic-symptoms-in-young-adult-australian-twins/F4A9DA613B9527E26F3FB49180DAD4CE>
192. Hattori J, Ogino T, Abiru K, Nakano K, Oka M, Ohtsuka Y. Are pervasive developmental disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder distinct disorders? *Brain Dev* [Internet]. 2006 Jul 1 [cited 2023 Oct 21];28(6):371–4. Available from: <http://www.brainanddevelopment.com/article/S0387760405002561/fulltext>
193. Kotte A, Joshi G, Fried R, Uchida M, Spencer A, Yvonne Woodworth K, et al. Autistic Traits in Children With and Without ADHD. *Pediatrics* [Internet]. 2013 Sep [cited 2023 Oct 23];132(3):e612. Available from: </pmc/articles/PMC3876754/>
194. Adolphs R. Cognitive neuroscience of human social behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2003 43 [Internet]. 2003 [cited 2023 Oct 18];4(3):165–78. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrn1056>
195. Bora E, Pantelis C. Meta-analysis of social cognition in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): comparison with healthy controls and autistic spectrum disorder. *Psychol Med* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2023 Aug 21];46(4):699–716. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26707895/>
196. Leppänen JM, Nelson CA. Tuning the developing brain to social signals of emotions. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2009 Jan [cited 2023 Oct

- 21];10(1):37–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19050711/>
197. Widen SC, Russell JA. A closer look at preschoolers' freely produced labels for facial expressions. *Dev Psychol* [Internet]. 2003 [cited 2023 Aug 24];39(1):114–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12518813/>
  198. Soken NH, Pick AD. Intermodal Perception of Happy and Angry Expressive Behaviors by Seven-Month-Old Infants. *Child Dev*. 1992;63(4):787–95.
  199. Bornstein MH, Arterberry ME, Mash C, Manian N. Discrimination of Facial Expression by 5-Month-Old Infants of Nondepressed and Clinically Depressed Mothers. *Infant Behav Dev* [Internet]. 2011 [cited 2023 Aug 24];34(1):100. Available from: [/pmc/articles/PMC3174100/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21111111/)
  200. Camras LA, Allison K. Children's understanding of emotional facial expressions and verbal labels. *J Nonverbal Behav*. 1985 Jun;9(2):84–94.
  201. Golarai G, Grill-Spector K, Reiss AL. Autism and the development of face processing. *Clin Neurosci Res* [Internet]. 2006 Oct [cited 2023 Aug 22];6(3):145. Available from: [/pmc/articles/PMC2174902/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11111111/)
  202. Bruce V, Campbell RN, Doherty-Sneddon G, Import A, Langton S, McAuley S, et al. Testing face processing skills in children. *Br J Dev Psychol*. 2000;18(3):319–33.
  203. Herba CM, Landau S, Russell T, Ecker C, Phillips ML. The development of emotion-processing in children: effects of age, emotion, and intensity. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 2006 Nov [cited 2023 Aug 22];47(11):1098–106. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17076748/>
  204. Borod JC. Interhemispheric and intrahemispheric control of emotion: a focus on unilateral brain damage. *J Consult Clin Psychol* [Internet]. 1992 [cited 2023 Aug 22];60(3):339–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1619088/>
  205. Adolphs R. Neural systems for recognizing emotion. *Curr Opin Neurobiol* [Internet]. 2002 Apr 1 [cited 2023 Aug 22];12(2):169–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12015233/>
  206. Hoffman EA, Haxby J V. Distinct representations of eye gaze and identity in the distributed human neural system for face perception. *Nat Neurosci* [Internet]. 2000 Jan [cited 2023 Aug 22];3(1):80–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10607399/>
  207. Haxby J V., Hoffman EA, Gobbini MI. The distributed human neural system for face perception. *Trends Cogn Sci*. 2000 Jun 1;4(6):223–33.
  208. Dolan RJ, Fletcher P, Morris J, Kapur N, Deakin JFW, Frith CD. Neural activation during covert processing of positive emotional facial expressions. *Neuroimage* [Internet]. 1996 [cited 2023 Aug 24];4(3 Pt 1):194–200. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9345509/>
  209. Fine C, Blair RJR. The cognitive and emotional effects of amygdala damage.

- Neurocase [Internet]. 2000 [cited 2023 Aug 24];6(6):435–50. Available from: <https://researchers.mq.edu.au/en/publications/the-cognitive-and-emotional-effects-of-amygdala-damage>
210. Blair RJR, Morris JS, Frith CD, Perrett DI, Dolan RJ. Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. *Brain* [Internet]. 1999 [cited 2023 Aug 24];122 ( Pt 5)(5):883–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10355673/>
  211. Calder AJ, Young AW, Rowland D, Perrett DI, Hodges JR, Etcoff NL. Facial Emotion Recognition after Bilateral Amygdala Damage: Differentially Severe Impairment of Fear. *Cogn Neuropsychol*. 1996;13(5):699–745.
  212. Posamentier MT, Abdi H. Processing faces and facial expressions. *Neuropsychol Rev* [Internet]. 2003 Sep [cited 2023 Aug 24];13(3):113–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14584908/>
  213. Denham SA. Emotional Development in Young Children. The Guilford Series on Social and Emotional Development. *Dev Emot Competence* [Internet]. 1998 [cited 2023 Aug 21];260. Available from: [https://books.google.com/books/about/Emotional\\_Development\\_in\\_Young\\_Children.html?hl=tr&id=eNZxMsUCoewC](https://books.google.com/books/about/Emotional_Development_in_Young_Children.html?hl=tr&id=eNZxMsUCoewC)
  214. Izard CE (Carroll E. The face of emotion. 1971 [cited 2023 Aug 21];468. Available from: [https://books.google.com/books/about/The\\_Face\\_of\\_Emotion.html?hl=tr&id=7DQNAQAAMAAJ](https://books.google.com/books/about/The_Face_of_Emotion.html?hl=tr&id=7DQNAQAAMAAJ)
  215. Marsh AA, Blair RJR. Deficits in facial affect recognition among antisocial populations: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2008 [cited 2023 Aug 21];32(3):454–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17915324/>
  216. Denham SA, Bassett HH, Zinsser K, Wyatt TM. How Preschoolers’ Social–Emotional Learning Predicts Their Early School Success: Developing Theory–Promoting, Competency–Based Assessments. *Infant Child Dev* [Internet]. 2014 Jul 1 [cited 2023 Aug 21];23(4):426–54. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/icd.1840>
  217. Aspan N, Bozsik C, Gadoros J, Nagy P, Inantsy-Pap J, Vida P, et al. Emotion recognition pattern in adolescent boys with attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Biomed Res Int*. 2014;2014.
  218. Demirci E, Erdogan A. Is emotion recognition the only problem in ADHD? effects of pharmacotherapy on face and emotion recognition in children with ADHD. *Atten Defic Hyperact Disord* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2023 Aug 24];8(4):197–204. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27473346/>
  219. Berggren S, Engström AC, Bölte S. Facial affect recognition in autism, ADHD and typical development. *Cogn Neuropsychiatry* [Internet]. 2016 May 3 [cited 2023 Oct 23];21(3):213–27. Available from:

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13546805.2016.1171205>

220. Guyer AE, McClure EB, Adler AD, Brotman MA, Rich BA, Kimes AS, et al. Specificity of facial expression labeling deficits in childhood psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 2007 Sep 1 [cited 2023 Oct 24];48(9):863–71. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1469-7610.2007.01758.x>
221. Noordermeer SDS, Luman M, Buitelaar JK, Hartman CA, Hoekstra PJ, Franke B, et al. Neurocognitive Deficits in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder With and Without Comorbid Oppositional Defiant Disorder. <https://doi.org/10.1177/1087054715606216> [Internet]. 2015 Oct 20 [cited 2023 Oct 23];24(9):1317–29. Available from: [https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1087054715606216?casa\\_token=OZWaw8eHgYAAAAAA%3AyNyVA7Qelxn\\_2Z3x1f41F9HMMvfVu5HjVaBc9mJRIdHiZyw\\_QJ8aUqfjCVKks6sDSGkTvaeJ3lhevq](https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1087054715606216?casa_token=OZWaw8eHgYAAAAAA%3AyNyVA7Qelxn_2Z3x1f41F9HMMvfVu5HjVaBc9mJRIdHiZyw_QJ8aUqfjCVKks6sDSGkTvaeJ3lhevq)
222. Borhani K, Nejati V. Emotional face recognition in individuals with attention-deficit/hyperactivity disorder: a review article. *Dev Neuropsychol* [Internet]. 2018 Apr 3 [cited 2023 Aug 25];43(3):256–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29461118/>
223. Singh SD, Ellis CR, Winton ASW, Singh NN, Leung JP, Oswald DP. Recognition of Facial Expressions of Emotion by Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. <http://dx.doi.org/10.1177/01454455980222002> [Internet]. 1998 Apr 1 [cited 2023 Sep 30];22(2):128–42. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/01454455980222002>
224. Sinzig J, Morsch D, Lehmkuhl G. Do hyperactivity, impulsivity and inattention have an impact on the ability of facial affect recognition in children with autism and ADHD? *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2008 Mar [cited 2023 Oct 21];17(2):63–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17896119/>
225. Boakes J, Chapman E, Houghton S, West J. Facial Affect Interpretation in Boys with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. <http://dx.doi.org/10.1080/09297040701503327> [Internet]. 2007 Jan [cited 2023 Aug 25];14(1):82–96. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09297040701503327>
226. Rapport LJ, Friedman SL, Tzelepis A, Van Voorhis A. Experienced emotion and affect recognition in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychology*. 2002;16(1):102–10.
227. Miller M, Hanford RB, Fassbender C, Duke M, Schweitzer JB. Affect recognition in adults with ADHD. *J Atten Disord* [Internet]. 2011 Aug [cited 2023 Oct 24];15(6):452–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20555036/>
228. Yuill N, Lyon J. Selective difficulty in recognising facial expressions of emotion in boys with ADHD. General performance impairments or specific problems in social cognition? *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2007

- Sep [cited 2023 Oct 24];16(6):398–404. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17401608/>
229. Bisch J, Kreifelts B, Bretscher J, Wildgruber D, Fallgatter A, Ethofer T. Emotion perception in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *J Neural Transm* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2023 Oct 24];123(8):961–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26850439/>
  230. Surcinelli P, Codispoti M, Montebanocci O, Rossi N, Baldaro B. Facial emotion recognition in trait anxiety. *J Anxiety Disord* [Internet]. 2006 [cited 2023 Oct 24];20(1):110–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16325118/>
  231. Uljarevic M, Hamilton A. Recognition of emotions in autism: a formal meta-analysis. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 2013 Jul [cited 2023 Oct 24];43(7):1517–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23114566/>
  232. Maire J, Galera C, Roux S, Bioulac S, Bouvard M, Michel G. Facial emotion recognition in children with or without Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: Impact of comorbidity. *Encephale* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2023 Aug 24];45(2):114–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29580701/>
  233. Uekermann J, Kraemer M, Abdel-Hamid M, Schimmelmann BG, Hebebrand J, Daum I, et al. Social cognition in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Neurosci Biobehav Rev*. 2010 Apr 1;34(5):734–43.
  234. Barcik W, Chiacchierini G, Bimpisidis Z, Papaleo F. Immunology and microbiology: how do they affect social cognition and emotion recognition? *Curr Opin Immunol*. 2021 Aug 1;71:46–54.
  235. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nat* 2008 4547203 [Internet]. 2008 Jul 1 [cited 2023 Oct 22];454(7203):428–35. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature07201>
  236. Cotran R, Kumar V, Collins T. *Robbins pathology basis of disease 6th ed.* Philadelphia, Pennsylvania. 1999:P1425.
  237. Na KS, Jung HY, Kim YK. The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2014 Jan 3 [cited 2023 Aug 26];48:277–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23123365/>
  238. Akdoğan M, Mehmet Akdoğan S, Yöntem M. Sitokinler. *Online Türk Sağlık Bilim Derg* [Internet]. 2018 Mar 31 [cited 2023 Aug 26];3(1):36–45. Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/otjhs/issue/32155/350321>
  239. Ishii H, Yoshida M. “Inflammatory” cytokines: neuromodulators in normal brain? *J Neurochem* [Internet]. 2000 [cited 2023 Aug 26];74(2):819–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10646496/>

240. Kennedy RH, Silver R. Neuroimmune Signaling: Cytokines and the CNS. *Neurosci 21st Century* [Internet]. 2015 [cited 2023 Oct 22];1–41. Available from: [https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-1-4614-6434-1\\_174-1](https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-1-4614-6434-1_174-1)
241. Sözeri Varma G. Major Depresif Bozuklukta Nöroinflamatuvar Hipotez - Neuroinflammatory Hypothesis in Major Depressive Disorder. *Psikiyatr Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches Psychiatry* [Internet]. 2014 [cited 2023 Aug 27];6(1):1–9. Available from: [www.cappsy.org](http://www.cappsy.org)
242. Chung SH, Ye XQ, Iwakura Y. Interleukin-17 family members in health and disease. *Int Immunol* [Internet]. 2021 Nov 25 [cited 2023 Aug 27];33(12):723–9. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/intimm/dxab075>
243. Mattei D, Notter T. Basic Concept of Microglia Biology and Neuroinflammation in Relation to Psychiatry. *Curr Top Behav Neurosci* [Internet]. 2020 [cited 2023 Aug 27];44:9–34. Available from: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/7854\\_2018\\_83](https://link.springer.com/chapter/10.1007/7854_2018_83)
244. Dinarello CA. Biologic Basis for Interleukin-1 in Disease. *Blood*. 1996 Mar 15;87(6):2095–147.
245. Dinarello CA. Interleukin-1, interleukin-1 receptors and interleukin-1 receptor antagonist. *Int Rev Immunol* [Internet]. 1998 [cited 2023 Aug 29];16(5–6):457–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9646173/>
246. Lopez-Castejon G, Brough D. Understanding the mechanism of IL-1 $\beta$  secretion. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2011 Aug 1;22(4):189–95.
247. Onozaki K, Matsushima K, Aggarwal BB, Oppenheim JJ. Human interleukin 1 is a cytotoxic factor for several tumor cell lines. *J Immunol* [Internet]. 1985 Dec;135(6):3962–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2415593>
248. Gramantieri L, Casali A, Trerè D, Gaiani S, Piscaglia F, Chieco P, et al. Imbalance of IL-1 $\beta$  and IL-1 receptor antagonist mRNA in liver tissue from hepatitis C virus (HCV)-related chronic hepatitis. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 1999 [cited 2023 Aug 30];115(3):515. Available from: </pmc/articles/PMC1905234/>
249. Giulian D, Baker TJ, Shih LCN, Lachman LB. Interleukin 1 of the central nervous system is produced by amoeboid microglia. *J Exp Med* [Internet]. 1986 Aug 1 [cited 2023 Aug 30];164(2):594–604. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3487617/>
250. Davies CA, Loddick SA, Toulmond S, Paul Stroemer R, Hunt J, Rothwell NJ. The progression and topographic distribution of interleukin-1 $\beta$  expression after permanent middle cerebral artery occlusion in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* [Internet]. 1999 [cited 2023 Aug 30];19(1):87–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9886359/>
251. Konsman JP, Parnet P, Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications. *Trends Neurosci* [Internet]. 2002 Mar 1 [cited

- 2023 Aug 30];25(3):154–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11852148/>
252. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res.* 2011 May 1;1813(5):878–88.
  253. Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Hermanns HM, Müller-Newen G, Schaper F. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J [Internet]*. 2003 Aug 15 [cited 2023 Aug 30];374(Pt 1):1–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12773095/>
  254. Scheller J, Grötzinger J, Rose-John S. Updating interleukin-6 classic- and trans-signaling. *Signal Transduct [Internet]*. 2006 Aug 1 [cited 2023 Aug 30];6(4):240–59. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/sita.200600086>
  255. Boshtam M, Asgary S, Kouhpayeh S, Shariati L, Khanahmad H. Aptamers Against Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines: A Review. *Inflammation [Internet]*. 2017 Feb 1 [cited 2023 Aug 30];40(1):340–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10753-016-0477-1>
  256. Jüttler E, Tarabin V, Schwaninger M. Interleukin-6 (IL-6): a possible neuromodulator induced by neuronal activity. *Neuroscientist [Internet]*. 2002 [cited 2023 Aug 30];8(3):268–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12061506/>
  257. Aloisi F, Borsellino G, Caré A, Testa U, Gallo P, Russo G, et al. Cytokine regulation of astrocyte function: in-vitro studies using cells from the human brain. *Int J Dev Neurosci [Internet]*. 1995 [cited 2023 Aug 30];13(3–4):265–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7572280/>
  258. Bergamaschi A, Corsi M, Garnier MJ. Synergistic effects of cAMP-dependent signalling pathways and IL-1 on IL-6 production by H19-7/IGF-IR neuronal cells. *Cell Signal [Internet]*. 2006 Oct [cited 2023 Aug 30];18(10):1679–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16497477/>
  259. Norris JG, Tang LP, Sparacio SM, Benveniste EN. Signal transduction pathways mediating astrocyte IL-6 induction by IL-1 beta and tumor necrosis factor-alpha. *J Immunol [Internet]*. 1994 Jan 15;152(2):841–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7506738>
  260. Erickson MA, Dohi K, Banks WA. Neuroinflammation: A Common Pathway in CNS Diseases as Mediated at the Blood-Brain Barrier. *Neuroimmunomodulation [Internet]*. 2012 Jan [cited 2023 Aug 30];19(2):121. Available from: </pmc/articles/PMC3707010/>
  261. Gruol DL. IL-6 regulation of synaptic function in the CNS. *Neuropharmacology [Internet]*. 2015 Jun 16 [cited 2023 Aug 30];96(Pt A):42–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25445486/>
  262. Standiford TJ, Kunkel SL, Basha MA, Chensue SW, Lynch JP, Toews GB, et al. Interleukin-8 gene expression by a pulmonary epithelial cell line. A model

- for cytokine networks in the lung. *J Clin Invest*. 1990 Dec 1;86(6):1945–53.
263. Remick DG. Interleukin-8. *Crit Care Med* [Internet]. 2005 [cited 2023 Sep 1];33(12 SUPPL.). Available from: [https://journals.lww.com/ccmjournal/fulltext/2005/12001/interleukin\\_8.21.aspx](https://journals.lww.com/ccmjournal/fulltext/2005/12001/interleukin_8.21.aspx)
264. Tsai SJ. Role of interleukin 8 in depression and other psychiatric disorders. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2021 Mar 2;106:110173.
265. Ehrlich LC, Hu S, Sheng WS, Sutton RL, Rockswold GL, Peterson PK, et al. Cytokine Regulation of Human Microglial Cell IL-8 Production. *J Immunol* [Internet]. 1998 Feb 15 [cited 2023 Sep 1];160(4):1944–8. Available from: <https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.160.4.1944>
266. Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, Harrington LE. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 2007 [cited 2023 Aug 30];25:821–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17201677/>
267. McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 Family of Cytokines in Health and Disease. *Immunity* [Internet]. 2019 Apr 16 [cited 2023 Aug 30];50(4):892–906. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30995505/>
268. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 2009 [cited 2023 Aug 31];27:485–517. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19132915/>
269. Chen K, Kolls JK. Interleukin-17A (IL17A). *Gene* [Internet]. 2017 May 30 [cited 2023 Aug 31];614:8–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28122268/>
270. Fossiez F, Djossou O, Chomarat P, Flores-Romo L, Ait-Yahia S, Maat C, et al. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med* [Internet]. 1996 Jun 1 [cited 2023 Aug 31];183(6):2593–603. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8676080/>
271. Huang F, Kao C-Y, Wachi S, Thai P, Ryu J, Wu R. Requirement for both JAK-mediated PI3K signaling and ACT1/TRAF6/TAK1-dependent NF-kappaB activation by IL-17A in enhancing cytokine expression in human airway epithelial cells. *J Immunol* [Internet]. 2007 Nov 15 [cited 2023 Aug 31];179(10):6504–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17982039/>
272. Jones CE, Chan K. Interleukin-17 stimulates the expression of interleukin-8, growth-related oncogene-alpha, and granulocyte-colony-stimulating factor by human airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* [Internet]. 2002 [cited 2023 Aug 31];26(6):748–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12034575/>
273. Kawaguchi M, Kokubu F, Kuga H, Matsukura S, Hoshino H, Ieki K, et al.

- Modulation of bronchial epithelial cells by IL-17. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2001 [cited 2023 Aug 31];108(5):804–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11692108/>
274. Moseley TA, Haudenschild DR, Rose L, Reddi AH. Interleukin-17 family and IL-17 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003 Apr 1;14(2):155–74.
  275. Kawanokuchi J, Shimizu K, Nitta A, Yamada K, Mizuno T, Takeuchi H, et al. Production and functions of IL-17 in microglia. *J Neuroimmunol.* 2008 Feb 1;194(1–2):54–61.
  276. Hu MH, Zheng QF, Jia XZ, Li Y, Dong YC, Wang CY, et al. Neuroprotection effect of interleukin (IL)-17 secreted by reactive astrocytes is emerged from a high-level IL-17-containing environment during acute neuroinflammation. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2014 Feb [cited 2023 Aug 31];175(2):268. Available from: </pmc/articles/PMC3892418/>
  277. Alves de Lima K, Rustenhoven J, Da Mesquita S, Wall M, Salvador A, Smirnov I, et al. Meningeal  $\gamma\delta$  T Cells Regulate Anxiety-Like Behavior via IL-17a Signaling in Neurons. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Oct 7];89(9):S65. Available from: <http://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S000632232100281X/fulltext>
  278. Choi GB, Yim YS, Wong H, Kim S, Kim H, Kim S V., et al. The maternal interleukin-17a pathway in mice promotes autism-like phenotypes in offspring. *Science* [Internet]. 2016 Feb 26 [cited 2023 Oct 7];351(6276):933–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26822608/>
  279. Chen C, Itakura E, Nelson GM, Sheng M, Laurent P, Fenk LA, et al. IL-17 is a neuromodulator of *Caenorhabditis elegans* sensory responses. *Nat* 2016 5427639 [Internet]. 2017 Jan 18 [cited 2023 Oct 7];542(7639):43–8. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature20818>
  280. Ribeiro M, Brigas HC, Temido-Ferreira M, Pousinha PA, Regen T, Santa C, et al. Meningeal  $\gamma\delta$  T cell-derived IL-17 controls synaptic plasticity and short-term memory. *Sci Immunol* [Internet]. 2019 Oct 11 [cited 2023 Oct 7];4(40). Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.aay5199>
  281. Leffa DT, Torres ILS, Rohde LA. A Review on the Role of Inflammation in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuroimmunomodulation* [Internet]. 2019 Feb 6 [cited 2023 Oct 22];25(5–6):328–33. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000489635>
  282. Dunn GA, Nigg JT, Sullivan EL. Neuroinflammation as a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder. *Pharmacol Biochem Behav.* 2019 Jul 1;182:22–34.
  283. Mittleman BB, Castellanos FX, Jacobsen LK, Rapoport JL, Swedo SE, Shearer GM. Cerebrospinal fluid cytokines in pediatric neuropsychiatric disease. *J Immunol* [Internet]. 1997 Sep 15;159(6):2994–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9300724>

284. Oades RD, Dauvermann MR, Schimmelmann BG, Schwarz MJ, Myint AM. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: S100B, cytokines and kynurenine metabolism - effects of medication. *Behav Brain Funct* [Internet]. 2010 May 28 [cited 2023 Aug 28];6(1):1–14. Available from: <https://behavioralandbrainfunctions.biomedcentral.com/articles/10.1186/1744-9081-6-29>
285. Oades RD, Myint AM, Dauvermann MR, Schimmelmann BG, Schwarz MJ. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: an exploration of associations of cytokines and kynurenine metabolites with symptoms and attention. *Behav Brain Funct* [Internet]. 2010 Jun 9 [cited 2023 Aug 28];6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20534153/>
286. Eisenberger NI, Moieni M, Inagaki TK, Muscatell KA, Irwin MR. In *Sickness and in Health: The Co-Regulation of Inflammation and Social Behavior*. *Neuropsychopharmacol* 2017 421 [Internet]. 2016 Aug 2 [cited 2023 Oct 10];42(1):242–53. Available from: <https://www.nature.com/articles/npp2016141>
287. Clark SM, Michael KC, Klaus J, Mert A, Romano-Verthelyi A, Sand J, et al. Dissociation between sickness behavior and emotionality during lipopolysaccharide challenge in lymphocyte deficient Rag2<sup>-/-</sup> mice. *Behav Brain Res*. 2015 Feb 1;278:74–82.
288. Kelley KW, Bluthé RM, Dantzer R, Zhou JH, Shen WH, Johnson RW, et al. Cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2003 [cited 2023 Oct 11];17(1 SUPPL.):112–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12615196/>
289. Bluthé RM, Dantzer R, Kelley KW. Effects of interleukin-1 receptor antagonist on the behavioral effects of lipopolysaccharide in rat. *Brain Res*. 1992 Feb 28;573(2):318–20.
290. Bluthé RM, Pawlowski M, Suarez S, Parnet P, Pittman Q, Kelley KW, et al. Synergy between tumor necrosis factor  $\alpha$  and interleukin-1 in the induction of sickness behavior in mice. *Psychoneuroendocrinology*. 1994 Jan 1;19(2):197–207.
291. Yee JR, Prendergast BJ. Sex-specific social regulation of inflammatory responses and sickness behaviors. *Brain Behav Immun*. 2010 Aug 1;24(6):942–51.
292. Willette AA, Lubach GR, Coe CL. Environmental context differentially affects behavioral, leukocyte, cortisol, and interleukin-6 responses to low doses of endotoxin in the rhesus monkey. *Brain Behav Immun*. 2007 Aug 1;21(6):807–15.
293. Bilbo SD, Klein SL, Devries AC, Nelson RJ. Lipopolysaccharide facilitates partner preference behaviors in female prairie voles. *Physiol Behav*. 1999 Dec 1;68(1–2):151–6.
294. Hennessy MB, Deak T, Schiml PA. Sociality and sickness: Have cytokines

- evolved to serve social functions beyond times of pathogen exposure? *Brain Behav Immun*. 2014 Mar 1;37:15–20.
295. Leonardi I, Gao IH, Lin WY, Allen M, Li X V., Fiers WD, et al. Mucosal fungi promote gut barrier function and social behavior via Type 17 immunity. *Cell* [Internet]. 2022 Mar 3 [cited 2023 Oct 7];185(5):831-846.e14. Available from: <http://www.cell.com/article/S0092867422000757/fulltext>
  296. Eisenberger NI, Inagaki TK, Mashal NM, Irwin MR. Inflammation and social experience: An inflammatory challenge induces feelings of social disconnection in addition to depressed mood. *Brain Behav Immun*. 2010 May 1;24(4):558–63.
  297. Moieni M, Irwin MR, Jevtic I, Olmstead R, Breen EC, Eisenberger NI. Sex Differences in Depressive and Socioemotional Responses to an Inflammatory Challenge: Implications for Sex Differences in Depression. *Neuropsychopharmacol* 2015 407 [Internet]. 2015 Jan 19 [cited 2023 Oct 11];40(7):1709–16. Available from: <https://www.nature.com/articles/npp201517>
  298. Inagaki TK, Muscatell KA, Irwin MR, Moieni M, Dutcher JM, Jevtic I, et al. The role of the ventral striatum in inflammatory-induced approach toward support figures. *Brain Behav Immun*. 2015 Feb 1;44:247–52.
  299. Kullmann JS, Grigoleit JS, Wolf OT, Engler H, Oberbeck R, Elsenbruch S, et al. Experimental human endotoxemia enhances brain activity during social cognition. *Soc Cogn Affect Neurosci* [Internet]. 2014 Jun 1 [cited 2023 Oct 10];9(6):786–93. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/scan/nst049>
  300. Seymour KE, Pescosolido MF, Reidy BL, Galvan T, Kim KL, Young M, et al. Emotional face identification in youths with primary bipolar disorder or primary attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2013 [cited 2023 Jun 25];52(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23622855/>
  301. Chang JPC, Mondelli V, Satyanarayanan SK, Chiang YJ, Chen HT, Su KP, et al. Cortisol, inflammatory biomarkers and neurotrophins in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in Taiwan. *Brain Behav Immun*. 2020 Aug 1;88:105–13.
  302. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 1997 [cited 2023 Jun 25];36(7):980–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9204677/>
  303. Kaufman J, Birmaher B, Axelson D, Pereplitchikova F, Brent D, Ryan N. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-aged children: present and lifetime version (K-SADS-PL) DSM-5 working draft. New Haven: Yale Univ Child Adolesc Res Educ. 2.
  304. Ünal F, Öktem F, Çetin Çuhadaroğlu F, Çengel Kültür SE, Akdemir D, Foto

- Özdemir D, et al. Reliability and validity of the schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version, DSM-5 November 2016-Turkish adaptation (K-SADS-PL-DSM-5-T). *Turk Psikiyatı Derg.* 2019;30(1).
305. Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, Kültür EÇ, Akdemir D, Taner Y. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli- Türkçe Uyarlamasının Geçerlik ve Güvenirliliği. *118 2004;11(3):109–16.*
306. Ercan E, Amado S, Somer O, Çıkoğlu S. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve yıkıcı davranım bozuklukları için bir test bataryası geliştirme çabası. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 2001;8(3):132-44.
307. Constantino JN, Przybeck T, Friesen D, Todd RD. Reciprocal social behavior in children with and without pervasive developmental disorders. *J Dev Behav Pediatr* [Internet]. 2000 [cited 2023 Jun 28];21(1):2–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10706343/>
308. Constantino JN, Todd RD. Intergenerational transmission of subthreshold autistic traits in the general population. *Biol Psychiatry.* 2005 Mar 15;57(6):655–60.
309. Ünal S, Güler A, Dedeoğlu C, Taşkın B, Yazgan Y. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tanısı olan klinik örnekleme sosyal karşılıklılık: Okul örnekleminde elde edilen kontrol grubu ile karşılaştırma. Poster bildirisi. 2009;19.
310. Savaşır I, Şahin N. Wechsler çocuklar için zeka ölçeği (WISC-R) el kitabı. Ankara: Türk Psikologlar Derneği Yayınları; 1995.
311. Nowicki S, Duke MP. Individual differences in the nonverbal communication of affect: The diagnostic analysis of nonverbal accuracy scale. *J Nonverbal Behav* [Internet]. 1994 Mar [cited 2023 Sep 9];18(1):9–35. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02169077>
312. Nowicki S, Mitchell J. Accuracy in identifying affect in child and adult faces and voices and social competence in preschool children. *Genet Soc Gen Psychol Monogr* [Internet]. 1998 Feb;124(1):39–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9495028>
313. Evans JD. Straightforward statistics for the behavioral sciences. 1996 [cited 2023 Sep 25]; Available from: <https://worldveg.tind.io/record/57723>
314. Cohen J. The analysis of variance. In *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* (second ed.). Lawrence Erlbaum Associates. 1988, 274-87.
315. Lenhard, Wolfgang & Lenhard, Alexandra. (2017). Computation of Effect Sizes. 10.13140/RG.2.2.17823.92329.
316. Kilic, S. (2014). Etki büyüklüğü. *Journal of Mood Disorders*, 4 (1) , 44-6. DOI: 10.5455/jmood.20140228012836.

317. Richardson JTE. Eta squared and partial eta squared as measures of effect size in educational research. *Educ Res Rev* [Internet]. 2011 [cited 2023 Oct 4];6(2):135–47. Available from: <https://www.scribd.com/document/467364324/Eta-squared-and-partial-eta-squared-as-measures-of-effect-size-in-educational-research-pdf>
318. Derks EM, Hudziak JJ, Boomsma DI. Why more boys than girls with ADHD receive treatment: a study of Dutch twins. *Twin Res Hum Genet* [Internet]. 2007 Oct [cited 2023 Sep 19];10(5):765–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17903118/>
319. Russell AE, Ford T, Williams R, Russell G. The Association Between Socioeconomic Disadvantage and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A Systematic Review. *Child Psychiatry Hum Dev* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2023 Sep 29];47(3):440–58. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10578-015-0578-3>
320. Anchesi SD, Corallo F, Di Cara M, Quartarone A, Catalioto R, Cucinotta F, et al. Autism and ADHD: A Literature Review Regarding Their Impacts on Parental Divorce. *Child* 2023, Vol 10, Page 438 [Internet]. 2023 Feb 23 [cited 2023 Oct 27];10(3):438. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9067/10/3/438/htm>
321. Goulardins JB, Rigoli D, Piek JP, Kane R, Palácio SG, Casella EB, et al. The relationship between motor skills, ADHD symptoms, and childhood body weight. *Res Dev Disabil*. 2016 Aug 1;55:279–86.
322. Ptacek R, Kuzelova H, Paclt I, Zukov I, Fischer S. Anthropometric changes in non-medicated ADHD boys. *Neuro Endocrinol Lett* [Internet]. 2009;30(3):377–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19855363>
323. Rojo-Marticella M, Arija V, Morales-Hidalgo P, Esteban-Figuerola P, Voltas-Moreno N, Canals-Sans J. Anthropometric status of preschoolers and elementary school children with ADHD: preliminary results from the EPINED study. *Pediatr Res* 2023 [Internet]. 2023 May 31 [cited 2023 Oct 16];1–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41390-023-02671-6>
324. Pinhas-Hamiel O, Bardugo A, Reichman B, Derazne E, Landau Z, Tokatly Latzer I, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Obesity: A National Study of 1.1 Million Israeli Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2023 Oct 16];107(4):E1434–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34850003/>
325. Jongpitakrat K, Limsuwan N. Prevalences of Overweight and Obesity in Children and Adolescents: The Comparison of ADHD and Other Clinical Samples. <https://doi.org/10.1177/10870547221081106> [Internet]. 2022 Mar 3 [cited 2023 Oct 16];26(11):1464–70. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/10870547221081106>
326. Grzadzinski R, Di Martino A, Brady E, Mairena MA, O’Neale M, Petkova E, et al. Examining autistic traits in children with ADHD: Does the Autism

- Spectrum Extend to ADHD? *J Autism Dev Disord* [Internet]. 2011 Sep [cited 2023 Sep 20];41(9):1178. Available from: /pmc/articles/PMC3123401/
327. Mulligan A, Anney RJL, O'Regan M, Chen W, Butler L, Fitzgerald M, et al. Autism symptoms in attention-deficit/hyperactivity disorder: A familial trait which correlates with conduct, oppositional defiant, language and motor disorders. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 2009 Jul 19 [cited 2023 Sep 20];39(2):197–209. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10803-008-0621-3>
  328. Hoza B, Mrug S, Gerdes AC, Bukowski WM, Kraemer HC, Wigal T, et al. What aspects of peer relationships are impaired in children with attention-deficit/hyperactivity disorder? *J Consult Clin Psychol* [Internet]. 2005 Jun [cited 2023 Sep 10];73(3):411–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15982139/>
  329. McQuade JD, Hoza B. Peer problems in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Current status and future directions. *Dev Disabil Res Rev* [Internet]. 2008 Jan 1 [cited 2023 Sep 10];14(4):320–4. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ddrr.35>
  330. Norvilitis JM, Casey RJ, Brooklier KM, Bonello PJ. Emotion appraisal in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and their parents. <http://dx.doi.org/10.1177/108705470000400102> [Internet]. 2000 Apr 1 [cited 2023 Sep 22];4(1):15–26. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/108705470000400102>
  331. Cadesky EB, Mota VL, Schachar RJ. Beyond Words: How Do Children With ADHD and/or Conduct Problems Process Nonverbal Information About Affect? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000 Sep 1;39(9):1160–7.
  332. Philippot P, Feldman RS. Age and social competence in preschoolers' decoding of facial expression. *Br J Soc Psychol* [Internet]. 1990 Mar 1 [cited 2023 Oct 13];29(1):43–54. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.2044-8309.1990.tb00885.x>
  333. Leppa JM, Nen È, Hietanen JK, Leppaèn J. Emotion recognition and social adjustment in school-aged girls and boys. *Scand J Psychol* [Internet]. 2001 Dec 1 [cited 2023 Oct 14];42(5):429–35. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1467-9450.00255>
  334. Misiak B, Wójta-Kempa M, Samochowiec J, Schiweck C, Aichholzer M, Reif A, et al. Peripheral blood inflammatory markers in patients with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A systematic review and meta-analysis. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2022 Aug 30;118:110581.
  335. Del Giudice M, Gangestad SW. Rethinking IL-6 and CRP: Why they are more than inflammatory biomarkers, and why it matters. *Brain Behav Immun*. 2018 May 1;70:61–75.
  336. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat*

- Immunol 2015 165 [Internet]. 2015 Apr 21 [cited 2023 Oct 4];16(5):448–57. Available from: <https://www.nature.com/articles/ni.3153>
337. Raison CL, Knight JM, Pariante C. Interleukin (IL)-6: A good kid hanging out with bad friends (and why sauna is good for health). *Brain Behav Immun*. 2018 Oct 1;73:1–2.
338. Verlaet AAJ, Breynaert A, Ceulemans B, De Bruyne T, Franssen E, Pieters L, et al. Oxidative stress and immune aberrancies in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a case–control comparison. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2023 Oct 6];28(5):719–29. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00787-018-1239-4>
339. Ferencova N, Visnovcova Z, Ondrejka I, Hrtanek I, Bujnakova I, Kovacova V, et al. Peripheral Inflammatory Markers in Autism Spectrum Disorder and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder at Adolescent Age. *Int J Mol Sci* 2023, Vol 24, Page 11710 [Internet]. 2023 Jul 20 [cited 2023 Oct 19];24(14):11710. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/14/11710/htm>
340. Wang LJ, Li SC, Li SW, Kuo HC, Lee SY, Huang LH, et al. Gut microbiota and plasma cytokine levels in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Transl Psychiatry* 2022 121 [Internet]. 2022 Feb 23 [cited 2023 Nov 4];12(1):1–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41398-022-01844-x>
341. Williams K. Autoimmunity as a Risk Factor for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2023 Oct 7];56(3):185–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28219482/>

## 8. EKLER

### Ek-1. Gönüllü Onam Formları

#### ÇALIŞMA GRUBU İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

##### LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

KTÜ Tıp Fakültesi Çocuk- Ergen Psikiyatrisi AD tarafından yürütülen **“Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Tanısı Olan Çocukların Duygu Tanıma Becerileri ile Serum Sitokin Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması”** isimli araştırma kapsamında KTÜ Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi polikliniğine ayaktan başvuruda bulunan çocuklar değerlendirilecektir.

#### ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), akademik, sosyal ve günlük hayattaki etkinlikleri olumsuz yönde etkileyen gelişimsel düzeye uygun olmayan yetersiz dikkat süresi, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur. DEHB tanısı konulan çocukların sosyal ipuçlarını anlamakta sorunlar yaşayabildiği, sosyal durumları sıklıkla yanlış yorumlayıp, uygunsuz yanıtlar verebildiği; bu durumun sosyal ilişkilerinde bozulmalara, aile, okul ve iş gibi birçok alanda işlev kaybına neden olduğu gösterilmiştir. Sosyal becerilerin yeterli düzeyde sergilenmesi için duygusal yüz ifadelerini tanıma çok önemli bir adımdır. Duygusal yüz ifadelerini tanıma becerisi, diğer insanların zihnini anlayabileme yeteneğiyle ilişkili bir kavram olan sosyal bilişin bir parçasıdır. DEHB’li çocuklarda gözlenen sosyal zorlukların duygu tanıma becerilerindeki eksikliklere bağlı gelişebildiği öne sürülmektedir. Sitokinler bağışıklık sistemi hücreleri arasındaki iletişimi kolaylaştıran hücre sinyal molekülleridir. Periferik olarak üretilen sitokinler de beyne humoral (antikor tutulumu ile), nöral ve hücresele yollar aracılığıyla geçerek

periferik(PSS) ve merkezi sinir sisteminde (MSS) çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde rol oynamaktadır. Son kanıtlar DEHB belirtileri sergileyen hastaların DEHB olmayan kontrollere göre daha yüksek serum sitokin seviyelerine sahip olduğunu göstermektedir. Öte yandan artan inflamasyonun bir sonucu olarak, başkalarının zihinsel ve duygusal durumlarını doğru anlama yeteneğinde azalma olabileceğini bildiren bilimsel çalışmalar mevcuttur.

Bu çalışmada DEHB tanılı çocukların duygu tanıma becerileri ve serum sitokin düzeylerinin sağlıklı akranları ile karşılaştırılması, hastaların duygu tanıma becerileri ile serum sitokin düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi, böylece DEHB tanılı çocuklardaki duygu tanıma güçlükleri ile ilişkili olabilecek biyolojik süreçleri belirlemeye katkıda bulunmak ve böylece çocukların yaşadığı sosyal zorlukların nedenini anlamaya katkı sağlamak amaçlanmıştır. Araştırmaya çalışma grubu olarak DEHB tanısı alan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 6-12 yaş arası 40 vakanın dâhil edilmesi hedeflenmektedir.

Eğer kabul ederseniz çocuğunuzu bu araştırmaya çalışma grubu olarak dâhil etmek istiyoruz.

### **KATILMA KOŞULLARI NEDİR?**

Gönüllü olarak çocuğunuzun çalışmaya katılmasını kabul ettiğinizi gösteren araştırmacı tarafından verilen aydınlatılmış onam formunu imzalamanız gerekmektedir.

### **NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?**

Çalışmamıza katılmayı kabul ederseniz çalışmacının da yardımı ile Sosyodemografik Veri Formu'nu doldurmanız sağlanacak ve sonrasında çalışmacı tarafından Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu- Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T) uygulanacak. Ardından çocuğunuza Sözel Olmayan İfadelerin Tanısal Testi (SİFTA) yapılacaktır. SİFTA, çocuklara çeşitli insan yüzleri gösterilerek yüzden ne hissettiğini anlaması istenen bilgisayar aracılığıyla yapılan bir testtir. Sonrasında hem sizin hem çocuğunuzun öğretmeninin ayrı olarak doldurması istenilen Turgay Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme

Ölçeği, yalnız sizin dolduracağınız Sosyal Cevaplılık Ölçeği verilerek eksiksiz şekilde doldurulmuş olarak çalışmacıya ulaştırmanız istenecektir. Çocuğunuzdan sitokin kan düzeyi ölçümü için sabah 08.30 ile 10.00 arasında 1 adet tüpe ön kolundan 5 mL venöz kan örneği alınacaktır. Son olarak psikolog tarafından zekâ puanının belirlenmesi amacıyla WISC-R testi uygulanacaktır.

### **SORUMLULUKLARIM NEDİR?**

Araştırma ile ilgili olarak onam verme dışında sorumluluğunuz yoktur.

### **KATILIMCI SAYISI NEDİR?**

Araştırmaya çalışma grubu ve sağlıklı kontrol grubunda 40'ar çocuk olmak üzere toplamda 80 çocuk katılacaktır.

### **KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?**

Bu araştırmada çocuğunuzun yer alması için öngörülen süre KTÜ Çocuk-Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde belirlenen gün ve saatlerde bir gün olup, bunun dışında belli bir katılım süresi içermemektedir.

### **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?**

Bu araştırmanın size ek tıbbi bir yararı olmayacaktır ancak çıkan sonuçlar ülkemiz ve dünya çapında alanyazına katkı sağlayacaktır.

### **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?**

Bu uygulamalar içinde kan alma işleminde sırasında gerçekleşebilecek olası riskleri (şişme, kızarma, kan alma yerinde ağrı gibi) dışında bilinen herhangi bir riski yoktur. Bu risklere yönelik gerekli önlemler alınacaktır.

### **ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCAI OLDUĞU BİLİLEN İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?**

Çalışma dizaynında herhangi bir spesifik ilaç tedavisi yoktur. Bu nedenle ilaç ya da besin kısıtlaması yoktur.

## **HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?**

Klinik görüşme, uygulanması gereken test ya da doldurulması gerek ölçeklerden birisi eksik olan katılımcılar çalışma için değerlendirmeye alınmayacaktır. Bunun dışında çalışmaya dâhil edilme kriterlerini karşılamadığınız durumda başka herhangi bir çalışma dışı bırakılma durumu söz konusu değildir.

## **DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?**

Çalışma dizaynında herhangi bir spesifik ilaç tedavisi yoktur.

## **HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?**

Araştırmada kullanılan ölçekler sıkça kullanılan ve bilinen yan etkileri olmayan uygulamalardır. Bu nedenle, bu ölçeklere bağlı çocuğunuzun bir zarar görmesi beklenmemektedir. Kan alımı sırasında iğne batmasına bağlı olarak çocuğunuz az bir acı duyabilir ve az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon durumu oluşabilir. Bu tür sorunlarla karşılaşma riskini minimuma indirmek için gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

## **ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?**

Çalışma kesitsel (takibi olmayan) ve herhangi bir girişimsel tedavi veya ilaç tedavisi içermediğinden önemli bir sorun çıkması beklenmemektedir. Bununla birlikte, ilgili tetkikler esnasında oluşabilecek sorunlar için Dr. Sevil Aydoğdu'ya başvurabilirsiniz.

## **ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?**

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

## **ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR?**

Çalışmayı KTÜ Bilimsel Araştırmalar Proje Birimi desteklemektedir.

## **ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?**

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

## **ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?**

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

## **KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?**

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

### **Çalışmaya Katılma Onayı:**

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 2 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

<b>GÖNÜLLÜNÜN</b>		<b>İMZASI</b>
<b>ADI &amp; SOYADI</b>		
<b>ADRESİ</b>		
<b>TEL. &amp; FAKS</b>		
<b>TARİH</b>		

<b>VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN</b>		<b>İMZASI</b>
<b>ADI &amp; SOYADI</b>		
<b>ADRESİ</b>		
<b>TEL. &amp; FAKS</b>		
<b>TARİH</b>		

<b>ARAŞTIRMA EKİBİ DIŞINDAN YETKİN BİR HEKİM</b>		<b>İMZASI</b>
<b>ADI &amp; SOYADI</b>		
<b>TARİH</b>		

<b>GEREKTIĞİ DURUMLARDA TANIK</b>		<b>İMZASI</b>
<b>ADI &amp; SOYADI</b>		
<b>GÖREVİ</b>		
<b>TARİH</b>		

## SAĞLIKLI KONTROL GRUBU İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

### **LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ!**

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

KTÜ Tıp Fakültesi Çocuk- Ergen Psikiyatrisi AD tarafından yürütülen **“Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Tanısı Olan Çocukların Duygu Tanıma Becerileri ile Serum Sitokin Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması”** isimli araştırma kapsamında KTÜ Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi polikliniğine ayaktan başvuruda bulunan çocuklar değerlendirilecektir.

### **ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?**

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), akademik, sosyal ve günlük hayattaki etkinlikleri olumsuz yönde etkileyen gelişimsel düzeye uygun olmayan yetersiz dikkat süresi, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur. DEHB tanısı konulan çocukların sosyal ipuçlarını anlamakta sorunlar yaşayabildiği, sosyal durumları sıklıkla yanlış yorumlayıp, uygunsuz yanıtlar verebildiği; bu durumun sosyal ilişkilerinde bozulmalara, aile, okul ve iş gibi birçok alanda işlev kaybına neden olduğu gösterilmiştir. Sosyal becerilerin yeterli düzeyde sergilenmesi için duygusal yüz ifadelerini tanıma çok önemli bir adımdır. Duygusal yüz ifadelerini tanıma becerisi, diğer insanların zihnini anlayabileme yeteneğiyle ilişkili bir kavram olan sosyal bilişin bir parçasıdır. DEHB’li çocuklarda gözlenen sosyal zorlukların duygu tanıma becerilerindeki eksikliklere bağlı gelişebildiği öne sürülmektedir. Sitokinler bağışıklık sistemi hücreleri arasındaki iletişimi kolaylaştıran hücre sinyal molekülleridir. Periferik olarak üretilen sitokinler de beyne humoral (antikor tutulumu ile), nöral ve hücresele yollar aracılığıyla geçerek periferik(PSS) ve merkezi sinir sisteminde (MSS) çeşitli fizyolojik ve patolojik

süreçlerde rol oynamaktadır. Son kanıtlar DEHB belirtileri sergileyen hastaların DEHB olmayan kontrollere göre daha yüksek serum sitokin seviyelerine sahip olduğunu göstermektedir. Öte yandan artan inflamasyonun bir sonucu olarak, başkalarının zihinsel ve duygusal durumlarını doğru anlama yeteneğinde azalma olabileceğini bildiren bilimsel çalışmalar mevcuttur.

Bu çalışmada DEHB tanılı çocukların duygu tanıma becerileri ve serum sitokin düzeylerinin sağlıklı akranları ile karşılaştırılması, hastaların duygu tanıma becerileri ile serum sitokin düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi, böylece DEHB tanılı çocuklardaki duygu tanıma güçlükleri ile ilişkili olabilecek biyolojik süreçleri belirlemeye katkıda bulunmak ve böylece çocukların yaşadığı sosyal zorlukların nedenini anlamaya katkı sağlamak amaçlanmıştır. Araştırmaya kontrol grubu olarak herhangi bir psikiyatrik bozukluğu olmayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 6-12 yaş arası 40 çocuğun dâhil edilmesi hedeflenmektedir.

Eğer kabul ederseniz çocuğunuzu bu araştırmaya sağlıklı kontrol grubu olarak dâhil etmek istiyoruz.

#### **KATILMA KOŞULLARI NEDİR?**

Gönüllü olarak çocuğunuzun çalışmaya katılmasını kabul ettiğinizi gösteren araştırmacı tarafından verilen aydınlatılmış onam formunu imzalamanız gerekmektedir.

#### **NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?**

Çalışmamıza katılmayı kabul ederseniz çalışmacının da yardımı ile Sosyodemografik Veri Formu'nu doldurmanız sağlanacak ve sonrasında çalışmacı tarafından Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu- Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T) uygulanacak. Ardından çocuğunuza Sözel Olmayan İfadelerin Tanısal Testi (SİFTA) yapılacaktır. SİFTA, çocuklara çeşitli insan yüzleri gösterilerek yüzden ne hissettiğini anlaması istenen bilgisayar aracılığıyla yapılan bir testtir. Sonrasında size Turgay Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği ve Sosyal Cevaplılık Ölçeği verilerek eksiksiz şekilde doldurulmuş olarak çalışmacıya ulaştırmanız istenecektir. Çocuğunuzdan sitokin kan düzeyi ölçümü için sabah 08.30 ile 10.00 arasında 1 adet tüpe ön kolundan 5 mL venöz kan örneği alınacaktır.

## **SORUMLULUKLARIM NEDİR?**

Araştırma ile ilgili olarak onam verme dışında sorumluluğunuz yoktur.

## **KATILIMCI SAYISI NEDİR?**

Araştırmaya çalışma grubu ve sağlıklı kontrol grubunda 40'ar çocuk olmak üzere toplamda 80 çocuk katılacaktır.

## **KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?**

Bu araştırmada çocuğunuzun yer alması için öngörülen süre KTÜ Çocuk-Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde belirlenen gün ve saatlerde bir gün olup, bunun dışında belli bir katılım süresi içermemektedir.

## **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?**

Bu araştırmanın size ek tıbbi bir yararı olmayacaktır ancak çıkan sonuçlar ülkemiz ve dünya çapında alanyazına katkı sağlayacaktır.

## **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?**

Bu uygulamalar içinde kan alma işlemi sırasında gerçekleşebilecek olası riskleri (şişme, kızarma, kan alma yerinde ağrı gibi) dışında bilinen herhangi bir riski yoktur. Bu risklere yönelik gerekli önlemler alınacaktır.

## **ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCAI OLDUĞU BİLİLEN İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?**

Çalışma dizaynında herhangi bir spesifik ilaç tedavisi yoktur. Bu nedenle ilaç ya da besin kısıtlaması yoktur.

## **HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?**

Klinik görüşme, uygulanması gereken test ya da doldurulması gerek ölçeklerden birisi eksik olan katılımcılar çalışma için değerlendirmeye alınmayacaktır. Bunun dışında çalışmaya dâhil edilme kriterlerini karşılamadığınız durumda başka herhangi bir çalışma dışı bırakılma durumu söz konusu değildir.

## **DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?**

Çalışma dizaynında herhangi bir spesifik ilaç tedavisi yoktur.

## **HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?**

Araştırmada kullanılan ölçekler sıkça kullanılan ve bilinen yan etkileri olmayan uygulamalardır. Bu nedenle, bu ölçeklere bağlı çocuğunuzun bir zarar görmesi beklenmemektedir. Kan alımı sırasında iğne batmasına bağlı olarak

çocuğunuz az bir acı duyabilir ve az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon durumu oluşabilir. Bu tür sorunlarla karşılaşma riskini minimuma indirmek için gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

### **ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?**

Çalışma kesitsel (takibi olmayan) ve herhangi bir girişimsel tedavi veya ilaç tedavisi içermediğinden önemli bir sorun çıkması beklenmemektedir. Bununla birlikte, ilgili tetkikler esnasında oluşabilecek sorunlar için Dr. Sevil Aydoğdu'ya başvurabilirsiniz.

### **ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?**

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

### **ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR?**

Çalışmayı KTÜ Bilimsel Araştırmalar Proje Birimi desteklemektedir.

### **ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?**

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

### **ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?**

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

### **KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MIDİR?**

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

### **Çalışmaya Katılma Onayı:**

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 2 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

<b>GÖNÜLLÜNÜN</b>		<b>İMZASI</b>
<b>ADI &amp; SOYADI</b>		
<b>ADRESİ</b>		
<b>TEL. &amp; FAKS</b>		
<b>TARİH</b>		

<b>VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN</b>		<b>İMZASI</b>
<b>ADI &amp; SOYADI</b>		
<b>ADRESİ</b>		
<b>TEL. &amp; FAKS</b>		
<b>TARİH</b>		

<b>ARAŞTIRMA EKİBİ DIŞINDAN YETKİN BİR HEKİM</b>		<b>İMZASI</b>
<b>ADI &amp; SOYADI</b>		
<b>TARİH</b>		

<b>GEREKTIĞİ DURUMLARDA TANIK</b>		<b>İMZASI</b>
<b>ADI &amp; SOYADI</b>		
<b>GÖREVİ</b>		
<b>TARİH</b>		

## Ek-2. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Dosya No:

Tarih:

Telefon No:

### **Hasta:**

Ad-Soyad:

Cinsiyet:

Doğum Tarihi ve Yeri:

Yaş:

Kaçıncı sınıf:

Boy:

VA:

VKİ:

Tıbbi hastalık öyküsü:

Psikiyatrik hastalık öyküsü:

Sigara-alkol-madde kullanım öyküsü:

İlaç kullanımı:

**ANNE**

**BABA**

Ad-Soyad:

Yaş:

Eğitim:

Meslek:

Tıbbi Hastalık:

Ruhsal Hastalık:

Soy Hastalığı:

Sigara/Alkol/Madde Kullanımı:

Suçluluk:

Anne-Baba Akrabalığı:

Anne-Baba Birlikteliği:

### **Kardeş:**

Sayısı:

Sıralama:

Tıbbi Hastalık:

Ruhsal Hastalık:

**Aile:**

Ailede Yaşayan Kişi Sayısı:

Yerleşim Yeri:

Aylık Ortalama Gelir:

**Prenatal-Natal-Postnatal ve Gelişim Öyküsü:**

Gebelik Döneminde Tıbbi Hastalık:

Gebelik Döneminde Ruhsal Hastalık:

Düşük Tehdidi:

Tüp Bebek:

Annenin Doğum Yaşı:

Gebelikte İlaç Kullanımı:

Term/Preterm/Postterm:

NSVY/CS:

Forseps/Vakum:

Doğum Kilosu/Boyu:

Doğumda Asfiksi/Siyanoz:

Operasyon Öyküsü:

**Eğitim Öyküsü:**

Kaçıncı sınıf:

Kreş/Anaokulu Öyküsü:

Okuma-Yazma:

Okul Başarısı:

Akran İlişkisi:

Okul Uyumu:

Kuvöz Bakımı:

Sarılık/Fototerapi:

Enfeksiyon:

Anne Sütü Alma:

Oturma:

Yürüme:

Tek Kelime:

Cümle:

Tuvalet Eğitimi:

Havale Öyküsü:

Alerji Öyküsü:

Travma Öyküsü:

Süresi:

Zamanı:





2. Anlamsız düşünce	___	___	___
3. Baskılama	___	___	___
4. Kaynak	___	___	___
5. Zaman harcama	___	___	___
6.a. Sosyal	___	___	___
6.b. Aile	___	___	___
6.c. Okul	___	___	___
6.d. Aşırı sıkıntı	___	___	___
7. DSM-III-R	___	___	___

#### 8. DSM-IV

#### ADHD (Ek 4)

1. Dikkatsizlik hatası	___	___	___
2. Dinlemez	___	___	___
3. Yönergeleri izleyemez	___	___	___
4. İşleri düzenleyemez	___	___	___
5. Kaçınır	___	___	___
6. Kaybeder	___	___	___
7. Unutkandır	___	___	___
8. Yerinde duramaz	___	___	___
9. Çok koşar	___	___	___
10. Motor gibidir	___	___	___
11. Sessizce oynayamaz	___	___	___
12. Söz hakkı bekleyemez	___	___	___
13. Sırasını bekleyemez	___	___	___
14. Söz keser	___	___	___
15. Etkinlik değiştirir	___	___	___
16. Fazla konuşur	___	___	___
17. Tehlikeli işlere girer	___	___	___
18. Süre	___	___	___
19. Başlangıç yaşı	___	___	___
20. a. Sosyal	___	___	___
b. Aile	___	___	___
c. Okul	___	___	___
21. (DSM-III-R)	___	___	___
22. (DSM-IV)	___	___	___
23. Dikkatsizlik	___	___	___
24. Hareketlilik	___	___	___
25. Bileşik	___	___	___
26. BTA	___	___	___

#### KARŞI GELME BOZUKLUĞU (Ek 4)

1. Kolay kızar	___	___	___
2. Öfkeli	___	___	___
3. Kinci	___	___	___
4. Küfür	___	___	___
5. Bilerek kızdırır	___	___	___
6. Başkasını suçlar	___	___	___
7. Süre	___	___	___
8.a. Sosyal	___	___	___
b. Aile	___	___	___
c. Okul	___	___	___
9. Tetikleyici	___	___	___
10. a. DSM-III-R	___	___	___
b. DSM-IV	___	___	___

#### DAVRANIM BOZUKLUĞU (Ek 4)

1. Vandalizm	___	___	___
2. Zorla giriş	___	___	___
3. Hırsızlık	___	___	___
4. Yangın	___	___	___
5. Gece dışarda	___	___	___
6. Evden kaçma	___	___	___
7. Silah	___	___	___
8. Eziyet	___	___	___
9. Cinsel zorlama	___	___	___

10. Hayvanlara eziyet	___	___	___
11.a. Soyal	___	___	___
b. Aile	___	___	___
c. Okul	___	___	___
12. Süre	___	___	___
13. Grup tipi	___	___	___
14. Tek başına	___	___	___
15. Ayrışmamış	___	___	___
16. Çocukluk başlangıçlı	___	___	___
17. Ergenlik başlangıçlı	___	___	___
18. DSM-III-R	___	___	___
DSM - IV	___	___	___

On yaş altı başlayan

On yaş üstü başlayan

Hafif belirtiler

Orta şiddette

Ciddi belirtiler

#### ALKOL KULLANIMI (Ek 5)

1. Sıklık	___	___	___
2. Miktar	___	___	___
3. Çok içme	___	___	___
4. Fiziksel	___	___	___
5. Tehlikeli davranış	___	___	___
6. Psikolojik	___	___	___
7. Mesleki	___	___	___
8. Sosyal	___	___	___
9. Yasal	___	___	___
10. Sarhoş	___	___	___
11. Etkinliklerin azaltılması	___	___	___
12. Zaman harcama	___	___	___
13. Tolerans	___	___	___
14. Bırakma	___	___	___
15. Çekilme	___	___	___
16. Çekilme alkol	___	___	___
17. Süre	___	___	___
18. Kötüye kullanma	___	___	___
a. DSM-III-R	___	___	___
b. DSM-IV	___	___	___
19. Alkol bağımlılığı	___	___	___
a. DSM-III-R	___	___	___
b. DSM-IV	___	___	___

#### MADDE KULLANIMI (Ek 5)

1. Sıklık (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	___	___	___
2. Fazla (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	___	___	___
3. Fiziksel (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	___	___	___
4. Tehlikeli (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	___	___	___
5. Psikolojik (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	___	___	___
6. Mesleki (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	___	___	___
7. Sosyal (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	___	___	___
8. Yasal (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	___	___	___
9. Sarhoş (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	___	___	___
10. Etkinlik (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	___	___	___
11. Zaman (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	___	___	___
12. Tolerans (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	___	___	___
13. Bırakma (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	___	___	___
14. Çekilme (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	___	___	___
15. Çekil. madde (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	___	___	___
16. Süre (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	___	___	___
18. Kötüye kullanma (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	___	___	___
a. DSM-III-R	___	___	___
b. DSM-IV	___	___	___
19. Madde bağımlılığı (a,b,c,d,e,f,g,h,j,i)	___	___	___
a. DSM-III-R	___	___	___
b. DSM-IV	___	___	___

**ANOREKSİYA NERVOZA (Ek 5)**

- |                         |       |     |     |
|-------------------------|-------|-----|-----|
| 1. Beden imgesi         | ___   | ___ | ___ |
| 2. Amenore              | ___   | ___ | ___ |
| 3. DSM-III-R ve DSM-IV  | _____ |     |     |
| Kısıtlayıcı tip         | _____ |     |     |
| Tikanircasına yeme tipi | _____ |     |     |

**BULİMİYA**

- |                  |       |     |     |
|------------------|-------|-----|-----|
| 1. Kontrol kaybı | ___   | ___ | ___ |
| 2. Kiloyla uğraş | ___   | ___ | ___ |
| 3. Süre          | ___   | ___ | ___ |
| 4. a. DSM-III-R  | _____ |     |     |
| b. DSM-IV        | _____ |     |     |

**TİK BOZUKLUĞU (Ek 5)****Basit motor**

- |                 |     |     |     |
|-----------------|-----|-----|-----|
| 1. Göz kırpması | ___ | ___ | ___ |
| 2. Yüz          | ___ | ___ | ___ |
| 3. Kafa         | ___ | ___ | ___ |
| 4. Omuz         | ___ | ___ | ___ |
| 5. Kol          | ___ | ___ | ___ |
| 6. Karın        | ___ | ___ | ___ |
| 7. Bacak        | ___ | ___ | ___ |
| 8. Diğer        | ___ | ___ | ___ |

**Karmaşık motor**

- |                   |     |     |     |
|-------------------|-----|-----|-----|
| 1. Dokunma, vurma | ___ | ___ | ___ |
| 2. Zıplama, dönme | ___ | ___ | ___ |
| 3. Ekokinezi      | ___ | ___ | ___ |
| 4. Kendine zarar  | ___ | ___ | ___ |
| 5. Diğer          | ___ | ___ | ___ |

**Basit ses**

- |                        |     |     |     |
|------------------------|-----|-----|-----|
| 1. Burun, öksür, boğaz | ___ | ___ | ___ |
| 2. Horlama             | ___ | ___ | ___ |
| 3. Diğer               | ___ | ___ | ___ |

**Karmaşık ses**

- |                          |       |     |     |
|--------------------------|-------|-----|-----|
| 1. Kendi sözcük yineleme | ___   | ___ | ___ |
| 2. Başka sözcük yineleme | ___   | ___ | ___ |
| 3. Kaprolali             | ___   | ___ | ___ |
| 4. Hakaret               | ___   | ___ | ___ |
| 5. Diğer                 | ___   | ___ | ___ |
| 6. a. Sosyal             | ___   | ___ | ___ |
| b. Aile                  | ___   | ___ | ___ |
| c. Okul                  | ___   | ___ | ___ |
| 7. Tourette              | ___   | ___ | ___ |
| a. DSM-III-R             | _____ |     |     |
| b. DSM-IV                | _____ |     |     |
| 8. Kronik Tik Boz.       | ___   | ___ | ___ |
| a. DSM-III-R             | _____ |     |     |
| b. DSM-IV                | _____ |     |     |
| 9. Geçici Tik Boz.       | ___   | ___ | ___ |
| a. DSM-III-R             | _____ |     |     |
| b. DSM-IV                | _____ |     |     |

#### Ek-4. Turgay Yıkıcı Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (YDB-TDÖ)

Adı-Soyadı: Yaşı: Tarih:	Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Polikliniği	- Aile ( ) - Öğretmen ( )
--------------------------------	--	------------------------------

- Adı geçen kişinin son altı ay ve öncesindeki sorunları için uygun yeri (X) işareti ile işaretleyiniz.
- 0 = Yok 1= Biraz 2 = Fazla 3 = Çok Fazla

#### YIKICI DAVRANIM BOZUKLUKLARI TARAMA VE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

##### I BÖLÜM A- DIKKATSİZLİK

Sorunun Derecesi

SORUN	0	1	2	3
1. Dikkatini ayrıntılara veremez ya da okul ödevlerinde işinde ya da diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yapar.				
2. Üzerine aldığı görevlerde ya da oynadığı oyunlarda dikkatini sürdürmekte zorluk çeker.				
3. Kendisine doğrudan hitap edildiğinde dinlemiyormuş gibi görünür.				
4. Yönergeleri gerektiği gibi izlemez ve okul ödevlerini, ufak tefek işleri ya da işyerindeki görevlerini tamamlayamaz.				
5. Görev ve etkinliklerini düzenlemede güçlük çeker.				
6. Uzun süreli dikkat gerektiren işlerden (okul ödevi/ev ödevi vb) kaçınır.				
7. Üzerine aldığı görev ya da etkinlikler için gerekli olan eşyaları (kalem, kitap, oyuncak, araç-gereç vb) kaybeder.				
8. Dikkati kolayca dağılır.				
9. Günlük etkinliklerde unutkanır.				

##### B- AŞIRI HAREKETLİLİK-DÜRTÜSELLİK

SORUN	0	1	2	3
10. Elleri ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanır.				
11. Sınıfta ya da oturması gereken diğer durumlarda yerinde oturamaz.				
12. Uygun olmayan durumlarda sağa sola koşuşturur ya da tırmanır.				
13. Sakince oyun oynamakta ya da boş zaman etkinliklerine katılmakta güçlük çeker.				
14. Hep hareket halindedir ya da sanki motor takılmış gibi davranır.				
15. Çok konuşur.				
16. Sorulan soru tamamlanmadan yanıt verir.				
17. Sıra beklemekte güçlük çeker.				
18. Başkalarının sözünü keser ya da yaptıklarının arasına girer. (başkalarının konuşmaları ya da oyunlarına burnunu sokar)				

## II. BÖLÜM

SORUN	0	1	2	3
19. Kontrolünü kaybeder.				
20. Erişkinlerle tartışır.				
21. Kurallara ve isteklere karşı çıkar ya da reddeder.				
22. Başkalarını isteyerek rahatsız eder.				
23. Hataları ya da yanlış davranışları için başkalarını suçlar				
24. Alıngandır ve başkaları tarafından kolayca kızdırılır.				
25. Kızgın ve güceniktir.				
26. Çoğu zaman kincidir ve intikam almak ister.				

## III. BÖLÜM

SORUN	0	1	2	3
27. Kabadayılık eder, tehdit eder ya da gözdağı verir				
28. Kavga döğüş başlatır.				
29. Başkalarına ciddi biçimde fiziksel zarar vererek silah (sopa, taş, kırık şişe, bıçak, tabanca, vb) kullanır.				
30. İnsanlara fiziksel olarak acımasız davranır.				
31. Hayvanlara fiziksel olarak acımasız davranır.				
32. Başkalarının gözü önünde hırsızlık (saldırganlıkla soygun, çanta kapıp kaçmak, tehdit ile soyma, silahlı soygun) yapar.				
33. Başka birisini cinsel etkinlikte bulunmak için zorlar.				
34. Ciddi hasar vermek amacıyla yangın çıkarır.				
35. Başkalarının malına mülküne isteyerek zarar verir. (yangın çıkarmak dışında)				
36. Başkalarının evine, binasına ya da aracına zorla girer.				
37. Bir şey elde etmek, bir çıkar sağlamak ya da sorumluluklardan kaçmak için yalan söyler. (başkalarını aldatır)				
38. Hiç kimse görmeden değerli şeyler çalar. (mağazalardan mal çalma, sahtekarlık)				
39. 13 yaşından önce başlayarak ailenin yasaklarına karşı geceyi dışarıda geçirir.				
40. Anne-babasının ya da onların yerini tutan kişilerin evinde yaşarken en az iki kez geceleyin evden kaçmış olma. (ya da uzun süreli dönmemişse bir kez)				
41. 13 yaşından önce başlayarak okuldan kaçma.				

## Ek-5. Sosyal Cevaplılık Ölçeği (SCÖ) (Social Responsiveness Scale)

### SOSYAL CEVAPLILIK ÖLÇEĞİ (SCÖ)

Her cümle için, çocuğunuzun **son altı aydaki davranışlarını** en iyi tarif eden seçeneği işaretleyiniz.

\* **Uygun değil seçeneği:** İlgili maddede anlatılan durumun çocuğunuz için gözlenmesi mümkün değil ise işaretleyiniz. Örneğin, **yaşı gereği** anlatılan durumu gözlemeniz mümkün değilse..Davranışın gözlenmesinin mümkün olduğu ancak çocuğunuzda gözlemediğiniz durumlarda ise “**doğru değil**” seçeneğini işaretleyiniz.

	A	Doğru değil	Bazen doğru	Genellikle doğru	Nerdeyse her zaman doğru	Uygun değil
1	Başkalarıyla birlikte olduğunda yalnız olduğu ortamlara oranla daha kıpır kıpır, huzursuz görünür.					
2	Yüz ifadesi sözleriyle pek uyumsuz					
3	Başkalarıyla ilişkilerinde kendine güveni var gibi görünür.					
4	Stres altındayken otomatik pilota bağlanmış gibi davranır; yapacakları konusunda değişkenlik göstermeye ikna olmaz; kafasına koyduğunu yapar.					
5	Birileri bir zaafından yararlanmak istediğinde pek farkına varmaz.					
6	Yalnız kalmayı başkalarıyla oynamaya tercih eder.					
7	Başkalarının ne düşündüğünün ya da ne hissettiğinin farkındadır.					
8	Başkaları tarafından ilginç ya da tuhaf olarak karşılanabilecek hareketleri vardır					
9	Erişkinlere yapışır, onlara bağımlı gibi görünür.					
10	Konuşmalarda kelimelerin altında yatabilecek farklı manaları anlamakta güçlük çeker; fazla mecazi konuşmalardan anlamaz.					
11	Kendine güveni tamdır.					
12	Başkalarıyla hislerini paylaşabilir.					

	B	Doğru değil	Bazen doğru	Genellikle doğru	Nerdeyse her zaman doğru	Uygun değil
13	Birileriyle beraberce bir şeyler yaparken (konuşurken, bir oyun					

	oyarken) kendi sırasının ne zaman olduğunu kestirmekte zorlanır. (örneğin, konuşma esnasında karşıdakinin bir yanıt beklediğini anlayamaz.)					
14	Fiziksel aktivitelerde pek başarılı değildir; ellerini, ayaklarını düzgün ve uyumlu bir şekilde kullanamaz.					
15	İnsanların ses tonlarından ve yüz ifadelerinden ne ifade etmeye çalıştıklarını anlar.					
16	İnsanlarla göz göze gelmekten kaçınır ya da alışılmadık bir şekilde göz göze iletişim kurar.					
17	Bir konuda haksızlık yapıldığını hemen fark eder.					
18	Çok çabalasa da arkadaşlık kurmada zorlanır.					
19	Karşılıklı konuşmalarda oluşan fikirleri almakta güçlük yaşar.					
20	Oyuncaklarla oynayıp tarzı alışlagelmişin dışındadır.					
21	Taklit yeteneği kuvvetlidir.					

	<b>C</b>	<b>Doğru değil</b>	<b>Bazen doğru</b>	<b>Genellikle doğru</b>	<b>Nerdeyse her zaman doğru</b>	<b>Uygun değil</b>
22	Yaşıtlarıyla uygun oyunlar oynar.					
23	Zorunlu olmadıkça, grup aktivitelerine katılmaz.					
24	Alışkın olduğu düzende değişiklik olduğunda diğer çocuklara göre daha çok zorlanır.					
25	Başkalarıyla aynı frekansta (paralel düşünmek, hissetmek, davranmak gibi.) olmamaktan rahatsızlık duymaz.					
26	Üzüntülü olanları rahatlatmaya çalışır.					
27	Yeni biriyle sosyal bir ilişkiyi başlatan taraf olmaktan kaçınır.					
28	Dönüp dolaşıp aynı şey üstüne konuştuğu ya da düşündüğü olur.					
29	Başka çocuklar tarafından tuhaf/garip bulunur.					
30	Birçok şeyin aynı anda olduğu ortamlarda rahatsız olur.					

	<b>D</b>	<b>Doğru değil</b>	<b>Bazen doğru</b>	<b>Genellikle doğru</b>	<b>Nerdeyse her zaman doğru</b>	<b>Uygun değil</b>
31	Bir şey hakkında düşünmeye başladığı zaman kendini onu düşünmekten alı koyamaz.					

32	Kişisel bakımı iyidir.					
33	Nazik olmaya çalışsa bile sosyal ortamlarda garip kaçan davranışları olur.					
34	Yakın arkadaş olmak isteyen kişilerden kaçınır.					
35	Karşılıklı konuşmalarda konunun akışını takip etmekte zorlanır.					
36	Kendinden büyük olanlarla ilişki kurmakta zorlanır.					
37	Yaşlılarıyla ilişki kurmakta zorlanır.					
38	Karşısındaki kişinin duygusal durumundaki değişikliği anlayışla karşılayarak ona uygun şekilde davranır. (örneğin; oyun arkadaşının mutlu bir anda hüznlendiğini hissederse)					
39	Sadece belirli alanlara ilgi duyar. Bunların sayısı etrafındakilerle kıyaslandığında azdır.					

	<b>E</b>	<b>Doğru değil</b>	<b>Bazen doğru</b>	<b>Genellikle doğru</b>	<b>Nerdeyse her zaman doğru</b>	<b>Uygun değil</b>
40	Hayal gücü kuvvetlidir; iyi rol yapar. (gerçeklikten kopmadan)					
41	Bir aktiviteden diğerine amaçsızca geçtiği olur.					
42	Ses, dokunma veya kokuya karşı aşırı hassasiyeti vardır					
43	Ailesinden ya da bakıcısından ayrılmakta zorluk çekmez.					
44	Olayların birbirlerine nasıl ve ne şekilde bağlı olduğunu anlamakta yaşlılarına oranla daha fazla güçlük çeker.					
45	Başkalarının nereye baktığı ya da neyi dinlediğine dikkatini verebilir.					
46	Çok ciddi bir yüz ifadesi vardır.					
47	Uygun olmayan yerlerde gülmekten kendini alamadığı olur.					
48	İyi bir espri anlayışı vardır					
49	Çok iyi olduğu birkaç konu vardır ama geri kalan işlerde pek becerikli değildir.					

	<b>F</b>	<b>Doğru değil</b>	<b>Bazen doğru</b>	<b>Genellikle doğru</b>	<b>Nerdeyse her zaman doğru</b>	<b>Uygun değil</b>
50	Sık sık tekrar ettiği garip hareketleri vardır. ( El çırpma ya da sallanma gibi) Evet ise belirtiniz: _____					

51	Soruları doğrudan cevaplamada güçlük çeker; konunun etrafında dönüp durduğu olur.					
52	Gereksiz yere çok yüksek sesli konuştuğunun ya da çok ses çıkardığının farkına varır.					
53	Ses tonu gariptir (robot gibi ya da ders verir gibi konuştuğu söylenebilir)					
54	İnsanlara değersiz nesnelermiş gibi davranır.					
55	Bir kişiye çok yakınlaştığı, kişisel sınırlarını zorladığı anı hemen fark eder.					
56	Konuşan iki kişinin arasına girer.					
57	Çevresindekiler tarafından sık sık kızdırılır.					
58	Bir konunun belirli noktaları üzerine çok yoğun eğildiği için bütünü görmekte zorlanır. (örneğin, bir hikâyede neler olduğunu anlatması istendiğinde, sadece kahramanların kıyafetlerini anlatır.)					
59	Çok şüphelidir.					

	<b>G</b>	<b>Doğru değil</b>	<b>Bazen doğru</b>	<b>Genellikle doğru</b>	<b>Nerdeyse her zaman doğru</b>	<b>Uygun değil</b>
60	Duyularını belli etmez, duygusal olarak uzaktır.					
61	Sabit fikirlidir; düşüncesini değiştirmek zordur.					
62	Yaptığı bazı şeyler için açıklamaları karşısındaki insana mantıksız gelebilir					
63	Alışılmamış şekilde insanlara dokunur (örneğin, sadece temas etmek için birine dokunur ve bir şey söylemeden yanından uzaklaşır..)					
64	Sosyal ortamlarda çok gergin olur.					
65	Zaman zaman boş bakar.					