

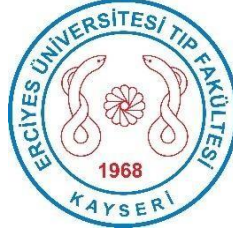
T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN PSİKİYATRİSİ ANABİLİM DALI

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU
ETİYOPATOGENEZİNDE SUPAR DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşe IRMAK

KAYSERİ-2017



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN PSİKİYATRİSİ ANABİLİM DALI

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU
ETİYOPATOGENEZİNDE SUPAR DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşe IRMAK

Danışman; Yrd. Doç. Dr. SEVGİ ÖZMEN
Yardımcı Danışman; Yrd. Doç. Dr. ESRA DEMİRCİ

Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
Tarafından TTU-2017-7177 kodlu proje ile desteklenmiştir.

KAYSERİ-2017

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım ve tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Sevgi ÖZMEN ve Esra DEMİRCİ'ye;

Asistanlığımın ilk yıllarında eğitimim esnasında birlikte çalışma fırsatı bulduğum hocam Doç. Dr. Didem Behice ÖZTOP'a;

Psikiyatri ve Çocuk Nöroloji eğitimlerim sırasında tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum bütün hocalarıma;

Tanımış olmaktan büyük mutluluk duyduğum, uzmanlık eğitiminde birlikte yola çıktığım arkadaşlarım Dr. Zeyneb ŞAN ve Dr. Hatice POLAT'a;

Yardımları ve verdikleri destekten dolayı Dr. Melike Kevser GÜL, Dr. Semiha DURMUŞ, Dr. Neslihan TAŞTEPE, Dr. Tuğçe GÖRKEMLİ, Dr. Ebru ULU, Dr. Leyla SEVİÇİ'ye, psikolog Emel KARAKAYA ve Bilge ERTAŞ'a, hemşire Gülten BARIN ve Selma BOZKURT'a, sekreter Zekiye TEMUR'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman bana destek olan, tez sürecimde de yardımını ve emeğini benden esirgemeyen abime;

Hayatım boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her türlü fedakârlığı yapan aileme teşekkürlerimi sunuyorum.

Ayşe IRMAK

Nisan 2017, KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	ix
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu	3
2.1.1. Tanım, Tarihçe ve Tanı Kriterleri.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	6
2.1.3. Etiyoloji	7
2.1.3.1. Genetik ve Aile Çalışmaları:.....	7
2.1.3.2. Nörogörüntüleme Çalışmaları.....	8
2.1.3.3. Nörokimyasal Çalışmalar.....	10
2.1.3.4. Biyolojik, psikososyal ve çevresel etkenler	11
2.1.3.5. İnflamatuvar ve İmmün Yanıt.....	12
2.1.4. Klinik görünüm ve değerlendirme.....	13
2.1.4.1. Dikkatsizlik.....	13
2.1.4.2. Hiperaktivite	13
2.1.4.3. Dürtüsellik.....	13
2.1.4.4. Tanı	14
2.1.4.5. DEHB alt tipleri	14
2.1.4.5.1. DEHB-Bileşik tip	14
2.1.4.5.2. DEHB-Dikkat eksikliği baskın tip	14
2.1.4.5.3. DEHB-Hiperaktivite/Dürtüsel tip	14
2.1.5. Ayırıcı tanı ve eştanılar.....	15

2.1.6. Tedavi	16
2.1.6.1. İlaç tedavileri	16
2.1.6.2. İlaç dışı tedaviler.....	17
2.2. Solübl ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü (suPAR).....	17
2.3. İnflamasyon, suPAR ve psikiyatrik hastalık ilişkisi.....	19
2.4. DEHB, inflamasyon ve suPAR	20
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	23
3.1. Kullanılan ölçekler, nöropsikolojik testler ve değerlendirmeler	24
3.1.1. Sosyodemografik veri formu	24
3.1.2. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu-Türkçe Uyarlaması.....	24
3.1.3. Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği (CADÖ).....	24
3.1.4. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ).....	25
3.2. suPAR seviyelerinin değerlendirilmesi:	25
3.3. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi.....	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ ve KISITLILIKLAR.....	34
6.1. Kısıtlılıklar.....	34
6.2. Sonuçlar	34
KAYNAKLAR	36
EKLER.....	51
Ek.1. Araştırma etik kurul onayı	52
Ek.2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF)/Kontrol Grubu	53
Ek.3.Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu(BGOF)/DEHB Grubu.....	54
Ek.4. Conners Ebeveyn Değerlendirme Ölçeği.....	55
Ek.5. Connners Öğretmen Değerlendirme Ölçeği.....	57

KISALTMALAR

BDNF	: Beyin Türevli Nörotrofik Faktör
CRP	: C Reaktif Protein
ÇDŞG-ŞY	: Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşamboyu Şekli
DA	: Dopamin
DAT 1	: Dopamin Taşıyıcı Protein 1
DB	: Davranım Bozukluğu
DEHB	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DLPFK	: Dorsolateral Prefrontal Korteks
DRD4	: Dopamin Reseptör 4 Geni
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El kitabı)
EEG	: Elektroensefalografi
ELISA	: Enzyme-liked immune-sorbent assay
fMRI	: Functional Magnetic Resonance İmaging
fNIRs	: Functional Near İnfrared Spectroscopy (İşlevsel Yakın Kızılötesi Görüntüleme Yöntemi)
GABA	: Gama Amino-bütirik asit
GAD	: Glutamik Asit Dekarboksilaz
GKB	: Gelişimsel Koordinasyon Bozukluğu
HPA	: Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal
ICD	: International Classification of Diseases (Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması)
KOKGB	: Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu
MAPK	: Mitojenle Aktive Protein Kinaz

MR	: Mental Retardasyon
MRI	: Magnetik Rezonans
NA	: Nöradrenalin
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
OKB	: Obsesif kompulsif bozukluk
PANDAS	: Streptokoksik Enfeksiyona Bağlı Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Bozukluk
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PFK	: Prefrontal Korteks
SS	: Standart Sapma
SPECT	: Single Photon Emission Computed Tomography (Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi)
SuPAR	: Solubl Ürokinaz Plazminojen Aktivatör Reseptör
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
VLPHK	: Ventrolateral Prefrontal Korteks
PKA	: Protein Kinaz A
PRKCG	: Protein Kinaz C Gama
WISC-R	: Wechsler Intelligence Scale for Children (Wechsler çocuklar için zeka ölçeği)

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. Gruplar arası yaş ortalamalarının karşılaştırılması.....	26
Tablo 2. Grupların ebeveyn yaş, eğitim düzeyleri, çalışma, birliktelik ve akrabalık durumları açısından karşılaştırılması.....	27
Tablo 3. DEHB alt tiplerinin Öğretmen ve Ebeveyn Conners form puan ortalamalarının karşılaştırılması	28
Tablo 4. Grupların suPAR düzeyleri açısından karşılaştırılması.....	28
Tablo 5. Alt tiplerin suPAR düzeyleri açısından birbiriyle karşılaştırılması.....	28
Tablo 6. Alt tiplerin suPAR düzeyleri açısından kontrol grubuyla karşılaştırılması	29

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU ETİYOPATOGENEZİNDE SUPAR DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) çocukluk çağının en yaygın görülen davranışsal bozukluklarından biri olup etyopatolojisi henüz net olarak ortaya konamamıştır. Bu çalışma ile suPAR (solubl ürokinaz plazminojen aktivatör reseptör) molekülünün Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu etiyojisindeki yerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Polikliniği'ne başvuran DSM-5 tanı ölçütlerine göre DEHB tanısı almış olan, 7-13 yaş aralığındaki 50 çocuk ve ergen çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak yaş açısından hasta grubuyla eşleştirilmiş, 25 sağlıklı, gönüllü çocuk ve ergen alındı. Çalışmaya alınan tüm olgulara Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşamboyu Şekli (ÇDŞG-ŞY) uygulandı. Araştırma kapsamında alınan tüm çocukların ebeveynlerinden çocukları hakkında sosyodemografik veri formu doldurmaları istendi. Hasta grubuna Conners Anababa Değerlendirme Ölçeği, Conners Öğretmen Değerlendirme Ölçeği verildi. Plazma suPAR düzeyleri biyokimya laboratuvarında Enzyme-liked immune-sorbent assay (ELISA) kitleriyle çalışıldı. Elde edilen veriler uygun istatistiksel yöntemle değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda, DEHB grubundaki çocukların plazma suPAR düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslandığında, DEHB grubunda plazma suPAR düzeyleri daha yüksek saptandı ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

DEHB alt gruplar açısından değerlendirildiğinde; DEHB dikkat eksikliği baskın tip ile DEHB hiperaktivite tipi suPAR düzeyi açısından karşılaştırıldığında ise dikkat eksikliği baskın alt tipte suPAR düzeylerinin daha yüksek olduğu gözlemlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Sonuç: Çalışmamızda, plazma suPAR düzeyleri açısından DEHB grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; DEHB grubu ile kontrol grubu arasında fark tespit edilmemiştir. Konu ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında diğer psikiyatrik hastalıklar ile suPAR ilişkisi değerlendirilmiş olup DEHB ile ilgili veriye

rastlanılmamıştır. Bu konu ile ilgili daha geniş örneklemlerle daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: DEHB, suPAR, ürokinaz, plazma, inflamasyon

EVALUATION OF SOLUBLE UROKINASE PLASMINOGEN ACTIVATOR RECEPTOR LEVELS IN THE ETIOPATHOGENESIS OF ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER

ABSTRACT

Aim: Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is one of the most common behavioral disorders of childhood, but there is no clear causal relationship with any factor. In our study, it was aimed to investigate the role of suPAR (soluble urokinase plasminogen activator receptor) molecule in Attention Deficit Hyperactivity Disorder etiology.

Materials and Methods: Fifty patients aged 7-13 years who were diagnosed with ADHD according to DSM-5 diagnostic criteria applied to the Child and Adolescent Psychiatric Policlinic of Erciyes University Medical Faculty were included in the study. Twenty-five healthy children and adolescents who were paired with the patient group for age and volunteered were included in the control group. Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL) were applied to all the cases studied. In the scope of the study, sociodemographic data form, Conners' Parent Rating Scale, Conners' Teacher Rating Scale were requested from the parents of the children taken to the patient group. Plasma suPAR levels were studied in the biochemistry laboratory using enzyme-like immune-sorbent assay (ELISA) kits. The obtained data were evaluated by appropriate statistical method.

Results: In our study, children with ADHD compared with the control group, plasma suPAR levels were higher in the ADHD group but was not statistically significant.

Children with inattentive type of ADHD compared with combined type of ADHD, plasma suPAR levels were higher in the ADHD inattentive type, but it was not statistically significant.

Conclusion: In our study, no difference was found between the ADHD group and the control group in terms of plasma suPAR levels. There is no data about ADHD with suPAR molecule in previous studies, and more research is needed on this subject with large samples.

Key words: ADHD, suPAR, urokinase, plasma, inflammation

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), çocukluk çağının en yaygın görülen davranışsal bozukluklarından biridir ve dünya genelinde okul çağındaki çocuk ve ergenlerin yaklaşık %5'ini etkileyen bir bozukluktur (1). DEHB'nin temel belirtileri dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik olup bu hastalık; bilişsel, duygusal, akademik, aile hayatı ve iş hayatında önemli bozulmalarla ilişkili olarak işlevsellik kaybına sebep olmaktadır (2, 3). DEHB tanısı klinik olarak konulan bir hastalıktır (3, 4).

Çalışmalarda DEHB etiyolojisinde birçok faktörün üzerinde durulmakla birlikte henüz net bir şekilde neden sonuç ilişkisi kurulamamıştır (5). Biyo-psiko-sosyo-kültürel nedenlerin DEHB'nin ortaya çıkmasında rol oynadığı düşünülmektedir (6). Ayrıca araştırmacılar DEHB'nin genetik ve çevresel etkenleri içine alan karmaşık etiyolojiye sahip nörogelişimsel bir bozukluk olduğunu belirtmekte ve genetik, biyolojik ve çevresel etmenlerin karşılıklı etkileşerek bu bozukluğa sebep olduğu kabul edilmektedir (7, 8).

DEHB'nin etiyolojisinde inflamasyon önemli bir rol oynamaktadır (9, 10). Hamilelikte, doğumda ve erken çocukluk döneminde geçirilen enfeksiyonların ve çocukluk çağının kronik inflamatuvar hastalıklarının DEHB riskini artırdığı bildirilmiştir (11-13). DEHB etiyolojisini araştıran çalışmalarda DEHB ve proinflamatuvar genlerdeki polimorfizm arasındaki ilişkileri bildiren çalışmaların önemi vurgulanmıştır (14). Yapılan çalışmalarda DEHB'li hastalarda sağlıklı kontrol gruplarıyla kıyaslandığında inflamatuvar mediatör düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (15).

SuPAR (solubl ürokinaz plazminojen aktivator reseptörü) molekülü hücre adezyonu, migrasyonu, diferansiyasyonu, proliferasyonu ve anjiyogenezi gibi çeşitli immün fonksiyonlarda rol alan bir moleküldür (16). suPAR düzeyleri immün ve inflamatuvar sistemin aktivasyonunda artmaktadır (17). suPAR düzeyleri inflamatuvar durumu yansıtan beyaz küre, TNF ve CRP gibi proinflamatuvar belirteçlerle pozitif korelasyon göstermektedir (17, 18).

Yapılan çalışmlarda proinflamatuvar belirteçlerin ve inflamasyonun, psikiyatrik hastalıkların tanısında, hastalıkların gidişinde, tedavi için yapılan değerlendirmelerde üzerinde durulmaktadır (19-23).

Proinflamatuvar bir molekül olan suPAR ve psikiyatrik hastalık ilişkisi birçok çalışmaya konu olmuş olup psikiyatrik hastalıklardaki rolü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (24-28). Şizofreni, depresyon ve intihar girişiminde bulunan hastalarda suPAR düzeylerinin sağlıklı kontrol gruplarına göre yüksek saptandığı çalışmalarda gösterilmiştir (26-28). Literatürde DEHB ile suPAR ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Sonuç olarak bu çalışma ile DEHB ile stabil inflamasyon belirteci olan suPAR molekülü arasındaki ilişkiyi incelemek, bir ilişki söz konusu ise DEHB etiyopatogenezinin aydınlatılması ve tedavi yöntemlerine yeni bir bakış açısı kazandırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

2.1.1. Tanım, Tarihçe ve Tanı Kriterleri

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), APB (Amerikan Psikiyatri Birliği) tarafından dikkat eksikliği ve/veya hiperaktivite ve dürtüsellik belirtilerinin benzer yaş ve gelişimsel düzeydeki bireylere kıyasla daha ağır, sürekli, şiddetli ya da sık yaşanması durumu olarak tanımlanmaktadır (29).

Tıp literatüründe ise DEHB'nin klinik bir sendrom olarak tanımlanması ilk kez 20. yüzyılın başlarında Sir George Frederich Still tarafından yapılmıştır. Buna göre DEHB kurallara uymada güçlük, aşırı hareketlilik, dürtüsellik, dikkatsizlik, duygusal küntlük, okul başarısızlığı, aşırı saldırganlık gibi belirtileri içeren bir hastalık olarak tanımlanmıştır. “Ahlaki Kontrol Eksikliği” kavramıyla tanımlanan bu hastalıkta DEHB’de birincil güçlüğü dikkat eksikliği ve dürtü kontrol kaybı olduğu belirtilmiştir (8). Birinci Dünya Savasından sonra ortaya çıkan influenza pandemisi ertesi ensefalit salgını DEHB’ye olan ilgiyi arttırmıştır. Çünkü bu salgında hastalanan kişilerde DEHB belirtilerine benzer hareketler saptanmış; bunun üzerine, bu bozukluğun beyindeki bir hasardan kaynaklandığı düşünülmüştür (8). Lewin, 1930’da zihinsel özürlü çocuk ve erişkinlerde beyin hasarı ile huzursuzluk, hareketlilik arasında bağlantı olduğunu vurgulamıştır. Straus bu çocuklardaki durumu “Minimal Beyin Hasarı Sendromu” olarak adlandırmıştır (8) 1968’de DSM-II ile hastalığı bilimsel sınıflandırma çabaları başlamış, hiperaktivite semptomları olan çocuklar tanımlanmış ve hastalığın adı “Çocukluk Çağının Hiperkinetik Sendromu” olarak değiştirilmiştir (8). DSM-III’de alt

gruplara ayrılarak tanı ölçütlerinde değişiklik yapılmış ve hastalığın ana belirtileri "dikkat eksikliği", "dürtüsellik" ve "hiperaktivite" olarak belirlenmiştir. DEHB'nin alt tiplerinden bahsederken "Dikkat Eksikliği Bozukluğu" na hiperaktivite eşlik eden ve etmeyen şeklinde tanımlanan iki tipinden bahsedilmiştir. DSM-III-R'da "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu" olarak adlandırılmış, DSM-IV'de bozukluk, Yıkıcı Davranım Bozuklukları başlığı altına alınmıştır. DSM-IV'te DEHB'nin, dikkatsizlik ve hiperaktivite/dürtüsellik olarak iki grup belirtiden oluştuğu bildirilmektedir. DSM-IV'de DEHB'nin de dahil edildiği yıkıcı davranış bozuklukları içinde, Davranım Bozukluğu (DB) ve Karşıt Olma Karşıt Gelme (KOKGB) bozukluğuna da yer verilmiş, bu durumlar yüksek birlikteliklerine karşın farklı klinik durumlar olarak bildirilmiştir.

DEHB tanısı için bu belirtilerin en az 6 aydır mevcut olması, 7 yaşından önce de var olması, birden fazla ortamda görülmesi ve işlevsellikte belirgin bozulmaya neden olması gerektiğinin üzerinde durulmuştur (29). Mayıs 2013'de yayınlanan DSM V'de ise DEHB tanısına birtakım değişiklikler getirilmiştir (30).

Öncelikle DEHB tanısı DSM-IV 'de "Genellikle İlk Kez Bebeklikte, Çocuklukta ve Ergenlikte Tanısı Konan Bozukluklar" alt başlığında iken "Nörogelişimsel Bozukluğu" altında yer almıştır. Başlangıç yaş kriteri (B kriteri) 7 yaş yerine 12 yaş öncesi olacak şekilde düzenlenmiştir. C kriteri "2 ya da daha fazla ortamda birkaç Dikkat Eksikliği(DE) ya da Hiperaktivite(HA)/İmpls. semptomları vardır. Ev, okul veya işte; arkadaşlar veya akrabalar ile; diğer aktivitelerde" şeklinde değiştirilmiştir. DSM-4 TR'ye göre "Geçmişte tanı kriterlerini tam karşılarken, son 6 aydır tanı kriterleri tam karşılanmıyor ve var olan belirtiler halen sosyal, akademik ve mesleki işlevselliği olumsuz etkiliyor" şeklinde kodlanan 'Kısmi Remisyon' yerine hafif, orta, ağır şeklinde "Şimdiki Şiddet" tanımı gelmiştir (30).

DSM-V'te yetişkinlerde klinik olarak belirgin bozukluk saptanması ve dikkat eksikliği veya hiperaktivite belirtilerinden en az 5 belirtinin bulunması halinde yetişkinlerin DEHB tanısı alabileceği belirtilmiştir. DSM-V'te yapılan diğer bir değişiklik ise DSM-IV'te Otizm Spektrum Bozukluğu(OSB) tanısı alanlarda DEHB eştanısı konulamazken iken DSM-V'te DEHB ve OSB'nin birlikte tanı alabileceğinin belirtilmesidir (31).

DSM-5' e göre DEHB tanı ölçütleri:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

h) Çoğu kez, dış uyaranlarla dikkati kolaylıkla dağılır.

i) Çoğu kez, günlük etkinliklerde unutkandır.

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

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

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

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

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

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

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

f) Çoğu kez aşırı konuşur.

g) Çoğu kez, sorulan soru tamamlanmadan yanıtını yapıştırır.

h) Çoğu kez sırasını bekleyemez.

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

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

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

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

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

Olup olmadığını belirtiniz: 314.01(F90.2) Bileşik görünüm: Son altı ay içinde, hem A1 (dikkatsizlik), hem de 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 A1 (dikkatsizlik) tanı ölçütü karşılanmamıştır.

Varsa belirtiniz:

Tam olmayan yatışma gösteren: Daha önceden bütün tanı ölçütleri karşılanmış olmakla birlikte, son altı içinde bütün tanı ölçütlerinden daha azı karşılanmıştır. Ve belirtiler bugün için de toplumsal, okulla ya da 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 ya da işlevsellikteki bozulma “ağır olmayan” la “ağır” arasında orta bir yerdedir. **Ağır:** Tanı koymak için gerekli belirtilerden çok daha çoğu ya da birkaç, özellikle ağır belirti vardır ya da belirtiler toplumsal ya da işle ilgili işlevselliği ileri derecede bozmuştur.

2.1.2. Epidemiyoloji

Günümüze kadar yapılan birçok çalışma olmasına rağmen DEHB'nin yaygınlığı konusunda kesin bir görüş birliğine varılamamıştır. (32). Okul çağı çocuklarında DEHB görülme sıklığı çalışmalarda yaklaşık %3-7 arasında bildirilmektedir (33). Willcutt ve ark.'nın 2012 yılında DEHB'nin prevalansı ile ilgili yapmış oldukları gözden geçirme çalışmasına birçok çalışma dahil edilmiştir ve yapılan bu çalışmaların gözden geçirilmesi sonucunda DEHB sıklığı %5.9-7.1 olarak saptanmıştır (34). Farklı epidemiyolojik çalışmalarda ise DEHB prevalansı %1-20 gibi geniş bir aralıkta ve değişen oranlarda bildirilmektedir (35). Yapılan klinik örneklem ile toplumsal örneklem çalışmaları arasında DEHB görülme sıklığı açısından erkek/kız oranları açısından önemli farklılıklar bildirilmiştir. Erkeklerde DEHB sıklığının kızlara göre daha yüksek oranlarda olduğu gözlenmiştir. Yapılan araştırmaların çoğunda DEHB dikkat eksikliği baskın tipin diğer alt tiplere oranla daha sık görüldüğü; dikkat eksikliği baskın tipi sırasıyla DEHB kombine tip ve hiperaktivite-impulsivite baskın tipin izlediği saptanmıştır. Erkeklerde her üç alt tipin kızlara oranla daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Kızlarda DEHB dikkat eksikliği baskın tip diğer alt tiplere oranla daha sık görülmektedir (34).

DEHB tanısı alan çocuk ve ergenlerde semptomlar yaşla birlikte gerileyebilmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda çocukluk döneminde DEHB tanısı alanların, yetişkinlik döneminde de % 60-80 oranında DEHB belirtileri göstermeye devam ettiği tespit edilmiştir(36, 37). Yetişkinlerin dahil edildiği DEHB sıklığının araştırıldığı bir çalışmada DEHB prevalansının çocuk ve ergenlerde %6, erişkinlerde ise ortalama % 3 olduğu bildirilmiştir (38). DEHB çocuklukta başlayıp yetişkinlikte devam etmekle birlikte DEHB belirtileri ve prevalansı yaşa bağlı azalmaktadır (38, 39). DEHB belirtileri tanı alacak düzeyde olmadığında bile klinik olarak önemli bozukluklarla birliktelik gösterebilmektedir (38, 40).

Ülkemizde ilkokul öğrencilerinde DSM-IV tanı ölçütleri ve yarı yapılandırılmış tanı görüşmesi kullanılarak yapılan bir çalışmada DEHB prevelansı dört yıl boyunca değerlendirilmiştir. Aynı katılımcıların dört yıl boyunca DEHB belirtileri incelenmiş ve DEHB prevelansı ilk yıl için %13.38, ikinci yıl için %12.53, üçüncü yıl için %12.22 ve dördüncü yıl için %12.91 olarak tespit edilmiştir (41).

DEHB sıklığı ile ilgili ülkemizde yapılan 6-12 yaş arası okul çocuklarının katılımcı oldukları bir çalışmada ise DEHB sıklığı %8,6 olarak bulunmuş ve erkek/kız oranı 3.5/1 olarak belirlenmiştir (42). Aktepe ve ark.'nın yaptıkları başka bir çalışmada ise DEHB tanı sıklığı erkeklerde %15,8 kızlarda ise %5,2 olarak belirtilmiştir (43). Diğer yandan son yıllarda yapılan çalışmalar DEHB'nin ağırlıklı olarak erkeklerde görülen bir bozukluk olmadığına işaret etmektedir (44).

2.1.3. Etiyoloji

Çalışmalarda DEHB ile farklı etkenler arasında ilişki olabileceği bildirilmekle beraber herhangi bir etmenle net olarak neden sonuç ilişkisi kurulamamıştır (5). Biyo-psiko-sosyo-kültürel nedenlerin DEHB'nin ortaya çıkmasında rol oynadığı düşünülmektedir (6). Ayrıca araştırmacılar DEHB'nin genetik ve çevresel etkenleri içine alan karmaşık etiyolojiye sahip nörogelişimsel bir bozukluk olduğunu belirtmekte ve genetik, biyolojik ve çevresel etmenlerin karşılıklı etkileşerek bu bozukluğa sebep olduğu kabul edilmektedir (7, 8).

2.1.3.1. Genetik ve Aile Çalışmaları:

Yapılan çalışmalarda DEHB'nin poligenik yapıda olduğu bildirilmiştir. Çalışmalar sonucu elde edilen bulgular ve değerlendirmeler sonucu pek çok genin DEHB ile etkileşimi olduğu bildirilmiş, bu çalışmalarda DEHB'nin ailesel geçiş gösterdiği belirtilmiştir (45, 46) Genetik riskler, çevresel risklere veya koruyucu faktörlere karşı bireysel duyarlılığı değiştirerek duyarlılığı da etkileyebilir (47).

Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarında, DEHB etiyolojisinde güçlü bir genetik ve kalıtsal bileşenin olduğu gösterilmiştir (48). DEHB'nin ailesel geçişini incelemek amacıyla DEHB'li çocukların aile bireylerinin DEHB açısından değerlendirildiği çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda, DEHB'li çocukların ebeveynlerinde kontrol grubuna göre DEHB tanısı alma riskinin 2-8 kat, kardeşlerinde ise 3-5 kat daha fazla artmış olduğu bildirilmiştir (47). Yetişkinlerde yapılan bir çalışmada DEHB'nin kalıtsallığı yaklaşık %30 olarak saptanmıştır (48). Evlat edinme çalışmaları, DEHB olan bireyler ile bunların biyolojik akrabaları arasındaki uyuma veya benzerlik düzeylerini incelemiş, bu çalışmalarda kalıtsal ve çevresel etkilerin farklılıkları ortaya konmaya çalışılmıştır. Çalışmaların sonucunda DEHB'li çocukları

evlat edinen ebeveynlerde, DEHB'li çocukların biyolojik ebeveynlerine göre daha az oranda DEHB gözlendiği saptanmıştır (47).

Birçok ülkede yapılan ikiz çalışmalarında DEHB için % 71-90 arasında yüksek kalıtım oranları gösterilmektedir. Willcut, yaptığı çalışmada bu kalıtımın alt tipler için de geçerli olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlara göre DEHB en yüksek kalıtılabilirlik gösteren psikiyatrik bozukluklardan biridir (34, 47).

Bu alanda birçok çalışma yapılmasına rağmen, çalışmalarda genetik geçişin nasıl olduğu hakkında kesin bir veri elde edilememiştir. Kayaalp, yapılan moleküler genetik çalışmalarda D2, D3, D4 ve D5 reseptörleri ve dopamin taşıyıcıları (DAT) gibi dopamin sistemiyle ilişkili bazı aday genlerin olduğunu belirtmiştir (6). Ülkemizde son yıllarda yapılan yayınlarda da DRD4, DRD5 ve DAT-1 genlerinin DEHB ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (49, 50). Bobb ve ark.'nın yapılan moleküler genetik çalışmaları gözden geçirdiği çalışmalarında, DEHB'nin dopamin D4 ve D5 reseptörleri ve dopamin (DAT1) ve serotonin taşıyıcı genleri ile anlamlı ilişkisi tespit edilmiştir (51, 52). Yapılan çalışmalarda DAT1 geninin DEHB ile en fazla ilişkilendirilen genlerin başında geldiği bildirilmiştir (52).

Moleküler genetik çalışmalarda 12q24.3, 13q22.2 ve 17p13.3 kromozomlarının DEHB ile bağlantılı oldukları gösterilmiştir (53).

Hedef gen çalışmalarında DEHB'de kalıtsal geçişi bozuklukla ilgili olarak tek başına açıklayacak bir gen bulunamasa da, bu çalışmalarda ADRA2A, SLC6A3, SNAP 25, COMT, BDNF, NOS-1 genlerinin DEHB patogenezinde, yatkınlık faktörlerinin belirlenmesinde, klinik görünümünde ve tedaviye cevabı belirlemede az da olsa ilişkilerinin olabileceği bildirilmiştir (54-56).

2.1.3.2. Nörogörüntüleme Çalışmaları

Yapısal Magnetik Rezonans Görüntüleme çalışmalarında DEHB'li çocuk ve yetişkinlerde toplam beyin hacminde azalma, kortikal kalınlıkta incelme ve beyaz cevher mikro yapısında yaygın bozulmalar olduğu gösterilmiştir. Ayrıca çalışmada önceden stimulan tedavisi almamış olgularda beyin hacmindeki küçülmenin daha belirgin olduğu ortaya konmuş ve ilerleyen dönemlerde striatum dışındaki bölgelerde

DEHB olgularında hacimsel düşüklüğün devam ettiği, DEHB olgularının beyin gelişiminin kontrollere benzer olduğu, ancak kontrolleri yakalayamadığı ortaya konmuştur (57).

Yapılan işlevsel görüntüleme çalışmalarında dikkat, yürütücü işlevler, çalışma belleği, motor kontrol, yanıt inhibisyonu ve ödül/motivasyon ile ilişkili beyin bölgelerine odaklanılmıştır. DEHB ile ilgili olan bu özellikler sebebiyle DEHB’de en çok incelenen bölgeler dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK), ventrolateral prefrontal korteks (VLPFK), dorsal anterior singulat korteks ve striatumdur (58). Fonksiyonel MRG çalışmalarında bilişsel bir görev sırasında veya dinlenim halinde iken fronto-striatal, fronto-parietal, fronto-cerebellar ve frontolimbik alanlarda azalmış aktivasyon olduğuna dair tutarlı kanıtlar sunulmuştur (57, 59). DEHB’li hastalarda yapılan bir fMRI çalışmasında, kontrol grubuna göre bilateral striato-talamik bölgeler, sol DLPFK ve superior parietal kortekste aktivasyonun kontrollere göre anlamlı derecede azalmış; precuneus aktivasyonunun ise artmış olduğu bildirilmiştir (60, 61).

Cubillo ve ark.’ı 2014 yılında DEHB’li çocuklarda ilaç kullanımının nörogörüntülemeye etkilerini araştıran bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, plasebo verilen DEHB’li çocuklarda fMRI bilateral ventrolateral prefrontal, orta temporal ve serebellar bölgede yetersiz aktivasyon gösterdi. Hastalarda metilfenidat ve atomoksetin grubu plaseboyla karşılaştırıldığında, her iki ilacın da sağ ventrolateral prefrontal aktivasyonu ve metilfenidatın serebellar aktivasyonu artırarak normalleştirdiği saptanmıştır (60). Ayrıca uzun süreli uyarıcı ilaç kullanımı ile sağ kaudat aktivasyonunun kontrol grubuna benzer olabildiği gösterilmiştir (57, 59).

DEHB’li bireylerde yapılan araştırmalar sürekli olarak frontal lobda zayıflatılmış bir oksijen metabolizması olduğuna işaret etmektedir. DEHB’li erişkin hastalarda yapılan fNIRS (functional near infrared spectroscopy) çalışmaları da bu hipofrontalitenin gelişim boyunca devam ettiğini göstermektedir (62-64).

DEHB’de yapılan Single photon emission computed tomography (SPECT) çalışmalarında sağ lateral PFK ve bu bölgeleri limbik sisteme striatum vasıtasıyla bağlayan kaudat ve serebellum yollarında kan akımında azalma olduğu ortaya konmuştur (3). DEHB çocuklarda yapılan Difüzyon tensör görüntüleme çalışmalarında

sağ striatal, orta serebellar pedinkül, sol beyincik, sol parieto-okspital, sağ-sol serebral pedinkül alanlarında bölgesel aksonal dallanmada artma veya miyelinizasyon da azalma ile uyumlu, oksipito-parietal, alt frontal, alt temporal, alt parietal kortekslerde ise aksonal dallanmada azalma veya miyelinizasyon da artma ile uyumlu bulgular elde edilmiştir (65). Ayrıca, fronto-striatal ve fronto-serebellar devrelerde beyaz madde anormalliklerinin olduğu bulunmuştur (66). DEHB olan bireylerle yapılan Elektroensefalografi (EEG) çalışmalarında bireyin aktif olarak düşünmediği ve iletişim kurmadığı dinlenmiş gevşemiş durumlarda artan beta aktivitesi ve zihinsel aktivite, iletişim halinde artan alfa aktivitesinde görece azalma olduğu gösterilmiştir. Ayrıca hayale dalma, uykulu veya yorgun olma gibi durumlarda çoğunlukla frontosentral teta aktivitesinin ve teta/beta güç oranının kontrol grubuna göre artmış olduğu anlaşılmıştır. Son yıllarda DEHB’de alternatif tedavi arayışlarında EEG tabanlı tedavilerin rolü araştırılmaktadır (3).

2.1.3.3. Nörokimyasal Çalışmalar

DEHB etiyolojisinden sorumlu tek bir nörotransmitter belirlenememiştir. Dopamin (DA) ve Noradrenalin (NA) DEHB etiyolojisinde üzerinde en çok üzerinde durulan nörotransmitterlerdir. Bu iki nörotransmitteri içeren sistemlerin değişik nedenlerle etkilenmesi dikkat ve odaklanma gerektiren durumlarda işlevsel bozulmaya yol açmaktadır (3). DA beyinde farklı bölgelerde farklı işlevlere sahiptir ve DA sisteminde bozulmalar bulunduğu bölgelere göre değişik sonuçlar ortaya çıkarmaktadır. Mezolimbik ve kortikal bölgelerde DA eksikliği dikkati sürdürme, uyarıyı yok sayma, güdülenme sorunlarına, mezokortikal bölgede DA eksikliği ise bilgi işleme, bellek işlevlerinde ve dikkatte problemleri ile kendini göstermektedir (67).

NA seviyelerinin dikkat üzerine etkilerinin değerlendirdiği bir çalışmada çok düşük ya da çok yüksek NA seviyelerinin dikkati bozduğu bildirilmiştir Noradrenalinin görevi, bilişsel ve hücresel düzeyde postsinaptik $\alpha 2A$ reseptörleri üzerinden etki ederek prefrontal korteks işlevlerini iyileştirmektir. DEHB tedavisinde kullanılan $\alpha 2A$ agonistleri, olası tedavi edici etkilerini davranışın prefrontal korteks kontrolünü güçlendirerek göstermektedirler (68). Yürütücü işlevler ve dikkatin sürdürümü için DA ve NA düzeylerinin optimal olması gerekir. NA ya da DA birbirlerinin salınımını ve

etkisini artırır; yani bu iki nörotransmitterin bilişsel işlevler üzerine olan etkileri birbirinden ayrılamaz (67, 69).

DEHB ile ilgili en önemli nörotransmitterler önceden bahsedildiği gibi DA ve NA olmakla birlikte serotonin ile ilgili çalışmalar da yapılmıştır. Serotonerjik (5-HT) sinir iletimindeki eksiklikler sıkça değişen dikkat ve hafıza süreçleriyle bağlantılıdır (70). DEHB’de serotoninin etkisi üzerine etkisinin değerlendirildiği oldukça az çalışma vardır. Yapılan çalışmalarda serotonin DEHB ile ilişkisini gösteren bulgular yeterli görülmemiştir. Bu nedenle DEHB ve serotonin üzerinde yapılan çalışmalarda serotoninin DEHB’de bir rolü varsa bile, bunun diğer nörotransmitterlerle etkileşim şeklinde olduğu düşünülmektedir (71, 72).

2.1.3.4. Biyolojik, psikososyal ve çevresel etkenler

DEHB’li monozigot ikizlerle yapılan çalışmalarda konkordans oranları çevresel etkenlerin de etiolojide rolü olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda eklampsi, prematürite, postmaturite, düşük doğum ağırlığı, zor doğum, intrauterin rubella, diğer enfeksiyon ve parazitler, postnatal ensefalit, menenjit, beslenme bozuklukları, anne yaşı, ve annenin gebelik öncesi ya da gebelik sırasındaki tıbbi durumu, doğum öncesi sigara maruziyeti ve annenin stres düzeyi, kurşun ve ilişkili nörotoksinlere maruziyeti ve anne sütü alım sürelerinin az olması ile DEHB arasında ilişki saptanmıştır (46, 73). Fakat bunların farklı sosyoekonomik çevrede olmanın ya da farklı nörogelişimsel bozuklukların etkisiyle de ilişkili olabileceği literatürde belirtilmiştir (3, 74, 75).

Haydicky ve arkadaşlarının DEHB tanılı çocuklar ve aileleriyle yaptıkları aile müdahalelerinin etkisini araştıran çalışmalarında yapılan müdahalenin DEHB semptomlarına doğrudan etkili olmadığı ancak davranım bozukluğu ve depresyon eştanısı açısından etkili olduğu, DEHB’ye eşlik eden hastalıklar açısından aile tutumlarının önemli olduğu bildirilmiştir (76).

McLaughlin ve ark. 2014 yılında yaptıkları çalışmada duygusal yoksunluğun kortikal gelişimi bozarak dikkat ile ilgili bölgelerde işlev bozukluklarına neden olabileceğini belirtmiştir. Bu çocukların beyinlerinde inferior pariyetal korteks, precuneus ve superior temporal kortekste olmak üzere kortikal kalınlıkta incelme tespit edilmiştir (77).

DEHB'ye yatkınlık oluşturmada duygusal yoksunlukla birlikte genetik y kl l ğ n etkisinin birlikte belirleyici olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (78). DEHB'li bireylerin bazı maddeleri emilimlerinin normallerden farklı olduğunu bildiren çalışmalarda DEHB'li bireylerde omega-3, omega-4 ve omega-6 yağ asitlerinin normal kontrollerden farklı emilimi olduğu gösterilmiştir (79).

2.1.3.5. İnflamatuar ve İmmün Yanıt

N rogeleşim bozuklukları ile otoimmün etiyolojik faktörler arasındaki ilişki son yıllarda sıklıkla vurgulanmaktadır. Özellikle, glutamat N-Metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri, glutamik asit dekarboksilaz (GAD) ve gliadine karşı oto-antikörlerin merkezi sinir sistemi bozukluklarıyla yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (80, 81). Buna ek olarak, DEHB etiyolojisinde otoimmün mekanizmanın, otizm, şizofreni, obsesif kompulsif bozukluk ve anoreksiya nervoza gibi diğer psikiyatrik bozuklukların etiyolojisi üzerine yapılan çalışmalara benzer şekilde rol oynayabileceğini gösteren kanıtlar vardır (82-84).

Gelişimin erken evrelerinde bağışıklık sistemi aktivasyonunu tetikleyen çevresel faktörler, santral sinir sistemini etkileyerek DEHB gibi çocukluk dönemi n rogeleşimsel bozuklukların oluşmasında kritik bir rol oynayabilir (85). Bağışıklık hücreleri ve moleküller, bilişsel ve duygusal süreçleri etkileyerek beyin fonksiyonlarının işleyişinde önemli bir rol oynamaktadır (86, 87). Aktive olan bağışıklık sistemi; aktifleştirilmiş fagositler, antijen spesifik sitotoksik T-lenfositleri ve bir antijene tepki olarak salınan çeşitli sitokinleri içerir. Bu sitokinlerin salınması sonucunda nörotransmitterlerin sentezi, sinaptik fonksiyonlar ve plastisite dahil olmak üzere beyin h creti fonksiyonları bozulur. Bu bozulmalar sonucunda aktive olmuş bağışıklık sistemi DEHB gelişimine katkıda bulunabilir (86, 88).

Donfrancesko ve ark. yaptıkları çalışmada DEHB'de bağışıklık süreçleri ve inflamasyon mediatörleri ( rneğin sitokinler) arasında muhtemel bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Bu  alışmada DEHB'li bireylerde kontrol grubuna göre IL-6 ve IL-10 seviyelerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (89).

Mitchell'in birçok çalışmayı değerlendirdiği araştırmasında DEHB ve proinflatuar genlerdeki polimorfizm arasındaki ilişkileri bildiren çalışmaların önemi vurgulanmıştır (12).

2.1.4. Klinik görünüm ve değerlendirme

DSM-5 tanı kriterlerine göre DEHB belirtileri dikkatsizlik ve hiperaktivite/dürtüsellik görünümü olmak üzere iki boyutta incelenir.

2.1.4.1. Dikkatsizlik

Bir bireyde organizasyon, odaklanma, öncelikleri belirleme, uyanıklığı ayarlama, zihnin çalışma hızı ve verimi, gerçekleri hatırlama, kısa süreli hafıza, kendini ve eylemlerini kontrol etme, engellenme ve hayal kırıklığı ile baş etme sistemi ile ilişkili bir zihinsel sürece dikkat denmektedir (3). Dikkatsizlik belirtileri çocukluk, ergenlik ve yetişkin yaş gruplarında farklı olabilir. Çocukluk çağında görev ve aktiviteleri tamamlamada, kendisiyle konuşulduğunda dinlemede, planlama ve yürütmeye zorluk yaşarken, ergenlik ve erişkin yaş grubunda sıklıkla bu belirtilere yanlış zaman algısı da eşlik etmektedir (90).

2.1.4.2. Hiperaktivite

Ebeveynlerin ve öğretmenlerin çocuklardaki aşırı hareketliliği fark etmesi çok kolaydır. DEHB'li çocukların DEHB'li olmayan çocuklara göre daha hareketli olduğu çalışmalarda objektif bir şekilde gösterilmiştir (78). Ebeveynler ve öğretmenler bu belirtileri sürekli kıpır kıpır olma, yerinde duramama, elleri ve ayakları ile oynama, uzun süre aynı yerde oturamama, gezinme ya da hareket isteği, özellikle çocukluk çağında koşurma ve her yere tırmanma şeklinde tarif ederler. DEHB'li bireyler gürültülüdürler ve sessiz bir şekilde oynamakta, eğlenmekte ve çalışmakta güçlük çekerler. DEHB'li bireylerin diğer bir özelliği de çok konuşmalarıdır (78).

2.1.4.3. Dürtüsellik

Dürtüsellik kendini fiziksel olarak tehlikeli aktivitelere girişme, sınıfta konuşma, sırasını bekleyememe, diğerlerinin konuşmalarının ya da oyunlarının arasına girme şeklinde kendini gösterir. Dürtüsel davranışlar sonucu bireyler arkadaşlarıyla,

ebeveynleriyle ve öğretmenleriyle tartışılır, arkadaşları tarafından reddedilirler ve zaman zaman fiziksel kavgalara neden olabilir (91).

2.1.4.4. Tanı

DEHB klinik ile tanısı konan bir bozukluktur. Tanıyı kesinleştirmek için herhangi bir laboratuvar tetkiki veya özgün bir test yoktur. Bu alanda çalışan uzmanlar DEHB'yi değerlendirirken aile ve çocuk ile yapılan görüşmelerden, kendilerinin klinik gözlemlerinden, psikiyatrik ve nörolojik muayenelerden, davranış değerlendirme ölçeklerinden ve bilişsel testlerden faydalanır. Değerlendirmeler sonucunda ebeveynler, öğretmenler ve diğer özel kişilerden ölçekler yardımıyla bilgi toplanabilir (32).

2.1.4.5. DEHB alt tipleri

DEHB'nin; Bileşik tip, Dikkat eksikliği baskın tip ve Hiperaktivite/Dürtüsel tip olmak üzere üç alt tipi bulunmaktadır.

2.1.4.5.1. DEHB-Bileşik tip

Bu DEHB alt tipine sahip hastalar hem dikkatsizlik hem de hiperaktivite/dürtüsellik belirtilerinden her birinden en az altı ölçütü karşılar. Klinik başvurular en çok bu alt tipte olmaktadır.

2.1.4.5.2. DEHB-Dikkat eksikliği baskın tip

Bu DEHB alt tipine sahip hastalar dikkatsizlik belirti ölçütlerinden en az altısına sahiptir. Hiperaktivite ve dürtüsellik belirtileri ise tanı ölçütlerini karşılayacak düzeyde değildir.

2.1.4.5.3. DEHB-Hiperaktivite/Dürtüsel tip

Bu DEHB alt tipine sahip hastalarda hiperaktivite/dürtüsellik belirtilerinin en az altısı vardır. Dikkatsizlik belirtileri tanı ölçütlerini karşılayacak düzeyde değildir. Bu alt tip, pek çok yönüyle karşıt olma bozukluğu ile karışabilmektedir. Bu alt tipin tanısallık geçerliliğine dair veriler yetersizdir (78).

2.1.5. Ayırıcı tanı ve eştanılar

Klinik değerlendirmeler sonucunda DEHB düşünüldüğünde, psikiyatrik olan ve olmayan birçok problem göz önünde bulundurulmalıdır. Bu durumlar; işitme ve görme sorunları gibi duyuşal problemler, epilepsi, tiroid işlev bozuklukları, frontal lob patolojileri, öğrenme bozuklukları, psikotik bozukluklar, anksiyete bozuklukları, duygudurum bozuklukları gibi bozukluklardır. DEHB'li çocuklarda hareketlilik değerlendirilirken gelişimsel döneme uygun hareketlilik, çevre, okul ve aile ilgili sorunların da göz önünde bulundurulması gerekmektedir (92).

DEHB psikiyatrik bozukluklarla yüksek oranda birliktelik gösteren bir bozukluktur. Karşıt olma karşı gelme bozukluğu (KOKGB), davranım bozukluğu (DB), anksiyete bozuklukları, gelişimsel koordinasyon bozukluğu (GKB), depresyon, tik bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk (OKB), öğrenme bozuklukları DEHB ile en sık birliktelik gösteren psikiyatrik bozukluklardır (93).

DEHB tanısı konan çocuklarda otizm spektrum bozuklukları (OSB) ve tik bozuklukları gibi diğer nörogelişimsel bozuklukların görülme sıklığının arttığı çalışmalarda gösterilmiştir (94).

DEHB'ye eşlik eden psikiyatrik bozuklukların araştırıldığı çalışmasında eştanı alan DEHB'li çocukların işlevsellikleri eştanı almayan DEHB'li çocuklara oranla olumsuz yönde etkilemektedir (93). Larson ve arkadaşları yaptıkları çalışmada DEHB'li çocukların kontrol grubuna göre daha fazla nörogelişimsel ve zihinsel problemler eşlik ettiğini bildirmiştir. DEHB'li çocukların %46'sında öğrenme güçlüğü, %27 davranış bozukluğu, %18 kaygı bozuklukları, %14'ü depresyon, %12'sinde konuşma bozukluğu olduğu saptanmıştır. Fakir ailelerin DEHB'li çocuklarının 3'den fazla ek psikiyatrik tanı alma riskinin, varlıklı ailelerin DEHB'li çocuklarının 3'den fazla ek psikiyatrik tanı alma riskinden yaklaşık 4 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda DEHB'li çocukların okulda sorun yaşama ve sınıf tekrarı yapma risklerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla olduğu; ebeveyn-çocuk iletişiminin daha zayıf olduğu ve ailelerinden daha fazla şiddet gördükleri, sosyal yeterlilik puanlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir (93).

2.1.6. Tedavi

DEHB tedavisine öncelikle bu hastalığın nasıl bir bozukluk olduğunun ve nasıl bir gidiş gösterebileceğinin çocuklara ve çocukların ebeveynlerine açıklanması ile başlar. DEHB tedavisinde farklı etkileri olan etkinliği bilimsel olarak kanıtlanmış çeşitli tedavi yöntemler mevcuttur.

2.1.6.1. İlaç tedavileri

DEHB tedavisinde sıklıkla kullanılan ilaçlar stimülan ve non-stimülan ilaçlar olarak iki gruba ayrılabilir.

DEHB tedavisinde bilimsel olarak kanıtlanan en etkili ilaç grubu stimülan ilaçlardır. Stimülanların plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmalarda çocuk ve erişkin DEHB'li bireylerde stimülanlarla plaseboya göre istatistiksel olarak klinik düzelmeye etkili olduğu bildirilmiştir. Amfetamin tuzları ve metilfenidat (MPH), stimülan grubu ilaçlardan DEHB tedavisinde onay alan iki grup ilaçlardır. Dekstroamfetamin ve metamfetamin, amfetamin tuzlarıdır ve bu ilaçlar etkilerini DA gerilimini engelleyerek ve sinaptozomlardaki DA'nın sinaptik aralığa salınımını artırarak gösterir. MPH ise diğer bir stimülan grubu ilaçtır ve etkisi amfetamin tuzlarından farklılık göstererek yapar, MPH sinapsa DA ve NA geri alımını engelleyerek sinaptik aralıkta bu nörotransmitterlerin miktarını artırır (95).

Ülkemizde stimülan ilaçlardan sadece MPH içeren preparatlar bulunmaktadır (8). Kısa ve uzun etkili formun etkisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada iki formun etkisinin plaseboya üstün belirtilmiş olmakla beraber iki MPH formu arasında anlamlı bir etki farkı gözlenmemiştir.

Literatürde stimülanların yan etkilerinin bildirildiği çalışmalarda sık görülen yan etkiler olarak uykusuzluk, iştah azalması, baş ağrısı, kilo kaybı, tansiyon ve nabızda hafif yükselme belirtilmiştir. Emosyonel labilite, irritabilite ve tiklerin daha nadir görülebildiği bildirilmiştir. Ani ölüm, epileptik nöbetler, karaciğer yetmezliği gibi hayati tehdit edici ciddi durumların ise çok nadir görülmekte olup ilaçla ilişkili olup olmadığı konusunda kesin bir sonuca varılamadığı çalışmalarda bildirilmiştir (96, 97).

DEHB tedavisinde non-stimülan dışı ilaç seçeneklerinin başında seçici NA gerialım inhibitörü olan ilaçlar gelmektedir. Bu ilaçlar frontal kortekste DA, NA taşıyıcıları aracılığı ile nörona taşındığı için NA gerialım inhibitörleri bu bölgede sinaptik aralıktaki DA miktarını artırarak etki gösterir (95). Michelson ve ark.'nın yaptıkları randomize kontrollü çalışmada NA gerialım inhibitörleri plaseboya üstün bulunmuştur (98). Ülkemizde Yıldız ve ark.'nın 2011 yılında yaptıkları çalışmada ise bu grup ilaçların kullanımı sırasında en sık görülen yan etkiler arasında iştahsızlık, bulantı-kusma, terleme, uykusuzluk, çarpıntı ve kan basıncında artış olduğu bildirilmiştir (96).

DEHB tedavisinde daha nadir olarak değişik etki mekanizmalarına sahip ilaçlar da kullanılmaktadır. Klonidin, guanfasin, imipramin, modafinil, trisiklik antidepresanlar, bupropiyon ve venlafaksin DEHB tedavisinde kullanılabilen diğer ilaçlardır (99).

2.1.6.2. İlaç dışı tedaviler

Davranış tedavileri ilaç dışındaki tedavi seçeneklerinin başında gelmektedir. Ebeveyn eğitiminin, özellikle okul öncesi dönemde DEHB belirtilerini anlamlı olarak azalttığı belirtilmektedir. DEHB'li bireylerde tedavi modalitesinin uzun dönemli etkisini araştırıldığı bir metaanaliz çalışmasında ilaç tedavisi alan gruplar tedavi süresince sadece davranış tedavisi alan gruplara göre hastalık belirtilerinde anlamlı olarak azalmaya neden olmuşlardır. Aynı çalışmada ilaç tedavisi alan DEHB'li bireylerde davranış tedavisi eklenmesinin hem ebeveyn hem öğretmen geri bildirimlerinde olumlu sonuçlar verdiği belirtilmiştir. Aynı hasta grubunun uzun dönemli takiplerinde ise başlangıçta verilen tedavi modaliteleri arasındaki farkın kaybolduğu rapor edilmiştir (100). DEHB tedavisinde uygun davranışları yerleştirmede ilaçlar yetersiz kalmaktadır. Bu durumlarda tedaviye davranışçı yaklaşımların eklenmesi faydalı olabilmektedir. Bunlar; aile tedavisi, davranış yönetim teknikleri, okul görüşmeleri, risk yönetimi, bilişsel davranışçı terapi, sosyal eğitim, bireysel psikoterapi ve oyun terapisi yaklaşımlarını içermektedir (101).

2.2. Solübl ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü (suPAR)

Fibrinolitik sistem plazminojen ve plazminden oluşmaktadır. Plazminojen inaktif bir proenzimdir, plazmin ise plazminojenin aktifleşmesi ile ortaya çıkan bir enzimdir. Ürokinaz-tip plazminojen aktivatörü (PA), u-PA spesifik reseptörüne (u-PAR)

bağlanarak plazminojen aktivasyonunu artırmaktadır (102). uPAR monosit, makrofajlar gibi lökositlerde, bağ doku hücrelerinde ve epitelyal hücrelerde eksprese edilmektedir. Enflamasyon ve enfeksiyöze yanıt olarak, lökositlerde uPAR miktarı artar, u-PA'nın u-PAR'a bağlanması ile ekstrasellüler matriksin proteolizi olur ve hücre migrasyonu etkinleşir. u-PAR ise ekstrasellüler matrikste integrinlerle etkileşerek, hücre adezyonunu ve migrasyonunu artırır. İntegrinlere bağlanma intrasellüler sinyal artışına neden olur ve sonucunda hücre diferansiyasyonu ve proliferasyonu artar. Enflamatuvar uyarı sonucu bazı proteazlar salınır. Kemotripsin, fosfolipaz C ve uPA gibi salınan bu proteazlar, hücre yüzeyinden dolaşıma u-PAR salınmasına ve çözünebilir form olan suPAR oluşumuna neden olurlar (103). Çözünür uPAR (suPAR) bağışıklık sisteminin "aktivasyon" seviyesine bağlı olarak çeşitli konsantrasyonlarda plazma, idrar, kan, serum, beyin omurilik sıvısı, bronkoalveolar lavaj sıvısı, perikardiyal, plevral, peritoniyal sıvılarda bulunur ve ölçülebilir ancak çalışmaların çoğu kanda yapılan suPAR düzeyleri ile ilgilidir vücuttaki diğer organik sıvılarda yapılmış çalışma az sayıdadır (104-106).

suPAR'ın vücutta çok önemli fonksiyonları vardır. suPAR kemotaktik özelliğe sahiptir ve bu özellik ile monosit, nötrofil gibi enflamatuvar hücrelerin toplanmasını ve hematopoetik kök hücrelerin mobilizasyonunu sağlar. Sonuç olarak, sadece patolojik durumlarda değil birçok fizyolojik durumda hücre adhezyonu, migrasyonu, proliferasyonu ve differensiasyonunu gibi immünite ile ilgili fonksiyonların potent bir düzenleyicisi olarak görev almaktadır. Ayrıca çalışmalarda hücreler arası sinyal iletimde görev aldığı belirtilmiştir (107). Yüksek suPAR seviyeleri, immün ve enflamatuvar sistemin aktivasyonunun belirteci kabul edilir. Enflamasyon parametreleri (CRP, IL-6 ve prokalsitonin gibi) suPAR düzeyleri ile korelasyon göstermektedir (108).

Bazı hastalıklarda yükselmesi hastalarda enflamatuvar yanıtın derecesini gösterir. Bazı hastalıklarda ise hastalığın gidişi hakkında fikir sahibi olunmasını sağlar. suPAR düzeyinin, enflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklarda arttığı, pnömokoksik pnömoni ve pürülan menenjit gibi bazı hastalıklarda ise sağ kalımı öngörebildiği çalışmalarda bildirilmiştir (109). Rasmussen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HIV enfeksiyonuna sahip hastalarda suPAR düzeylerindeki yüksekliğin artmış myokard infarktüsü riski ile birliktelik gösterdiği ve yüksek suPAR düzeylerinin sağ kalım için bağımsız bir risk faktörü olduğundan bahsedilmiştir (110). Bu çalışmayı destekler nitelikteki aktif

pulmoner tüberküloz hastaları ile yapılan çalışmada da yüksek suPAR seviyelerinin azalmış sağ kalımla ilişkili olduğu belirtilmiştir (111). Rabna ve ark. ise yaptıkları çalışmada aktif pulmoner tüberküloz tedavisinin başlangıcında ve tedavinin birinci ayında yüksek suPAR seviyelerinin yedi aylık tedavi sürecinde mortalite riskini arttırdığını belirtmiştir (112).

2.3. İnflamasyon, suPAR ve psikiyatrik hastalık ilişkisi

Psikiyatrik hastalıklarda inflamasyonla bağlantılı olarak birçok proinflamatuvar sitokin düzeyleri değerlendirilmiş ve değerlendirilmeye devam etmektedir. İnflamasyonun değerlendirilmesinde kullanılan suPAR molekülü sirkadiyen ritimden bağımsız, tekrarlayan donma-çözünmeye hassas olmayan ve beden-kitle indeksi ile ilişki göstermeyen bir moleküldür (113, 114) Yapılan ölçümler suPAR düzeylerinin kanda oldukça kararlı seviyede bulunduğu yönündedir (107). suPAR düzeylerinin plazmadaki yüksek kararlılığı suPAR'ı klinik belirteç olarak iyi bir aday yapmaktadır (107).

suPAR ve psikiyatrik hastalıkların ilişkisinin gösterildiği çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Son yıllarda, psikiyatrik hastalıkların tanısında, hastalıkların gidişinde, tedavi için yapılan değerlendirmelerde proinflamatuvar belirteçler odak noktası haline gelmiştir (19-23). Vücuttaki stabil inflamasyon belirteci olan suPAR'ın psikiyatrik hastalıklardaki rolü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. DEHB de suPAR'ın rolü açısından yapılan bir çalışmaya ulaşılammakla birlikte; suPAR'ın şizofreni, depresyon ve kognitif düzeyle ilişkisini değerlendiren çalışmalar mevcuttur (24, 26-28, 115).

Nielsen ve ark.'nın 2014 yılında şizofreni tanılı hastalar ile sağlıklı bireyler arasında suPAR düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmasında şizofreni tanısına sahip hastaların suPAR düzeylerinin ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek olduğu bildirilmiş ve suPAR'ın şizofreni ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (26). Bu çalışmanın aksine ülkemizde 2015 yılında Genç ve ark.'nın şizofreni tanılı hastaların atak döneminde serum suPAR seviyelerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı çalışmasında iki grup arasında suPAR düzeyleri arasında farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmada inflamatuvar bir marker olan suPAR'ın şizofreninin inflamatuvar sürecinde rol almadığı şeklinde yorumlanmıştır. Ayrıca bu çalışmada suPAR düzeylerinin hastalığın şiddeti ve kronikliği ile korelasyon göstermediği saptanmıştır (24).

suPAR düzeylerinin depresyon ile ilişkisinin araştırıldığı geniş katılımlı bir çalışmada depresyon tanısı alan veya antidepresan kullanım öyküsü olan hastaların suPAR düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışma suPAR düzeyi yüksek olan bireylerin gelecekte depresyon tanısı alma riskinin normal popülasyona göre daha yüksek olduğunu da göstermektedir. (27).

İmmün sistem aktivasyonunun depresyon ve intihar girişiminin gelişimine katkıda bulunduğu çalışmalarda bildirilmiştir. Ventorp ve arkadaşları 2015 yılında yaptıkları çalışmada depresyon tanısı alan veya intihar girişiminde bulunan kişilerde immün sistem aktivasyonunun bir göstergesi olan suPAR'ın rolünü araştırmıştır. Bu çalışmada sağlıklı kontrol grubuna göre depresyon tanısı alan veya intihar girişiminde bulunan hastaların plazma serum suPAR düzeylerinin yüksek olduğunu bildirmiştir (28).

Batun ve arkadaşlarının suPAR'ın kognitif fonksiyonlardaki rolünü araştırdığı çalışmasında kognitif fonksiyonlarda hafif azalma olan Alzheimer'lı hastalarda suPAR düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır (115).

Yazında DEHB ve suPAR arasındaki ilişkiyi inceleyen bir araştırma ise bildiğimiz kadarıyla bulunmamaktadır.

2.4. DEHB, inflamasyon ve suPAR

DEHB'nin etiyolojisinde inflamasyon önemli bir rol oynamaktadır (9, 10). Yapılan çalışmalar hamilelikte, doğumda ve erken çocukluk döneminde geçirilen enfeksiyonların ve çocukluk çağı kronik inflamatuvar hastalıklarının DEHB riskini artırdığını göstermiştir (11, 12, 116).

Sydenham koresi, PANDAS (streptokoksik enfeksiyona bağlı pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluk) gibi streptokok enfeksiyonu geçirenlerde de DEHB semptomlarının ortaya çıktığı ve geçirilen streptokok enfeksiyonlarının DEHB semptomlarının artmasına neden olduğu bildirilmiştir (117, 118). Yapılan çalışmalar Sydenham koreli ve PANDAS'lı hastaların bazal ganglionlara karşı bir otoimmün yanıt oluşturarak DEHB semptomlarına yol açabileceğini düşündürmüştür (119, 120).

Son yıllarda otoimmün etiyolojik faktörler ile ilgili yapılan çalışmalarda özellikle, glutamat N-Metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri, glutamik asit dekarboksilaz (GAD)

ve gliadine karşı oto-antikorların merkezi sinir sistemi bozukluklarıyla yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (80, 121). Buna ek olarak, DEHB etiyolojisinde otoimmün mekanizmanın, otizm, şizofreni, obsesif kompulsif bozukluk ve anoreksiya nervoza gibi diğer psikiyatrik bozuklukların etiyolojisi üzerine yapılan çalışmalara benzer şekilde rol oynayabileceğini gösteren kanıtlar vardır (83, 122, 123)

Gelişimin erken evrelerinde bağışıklık sistemi aktivasyonunu tetikleyen çevresel faktörler, santral sinir sistemini etkileyerek DEHB gibi çocukluk dönemi nörogelişimsel bozuklukların oluşmasında kritik bir rol oynayabilir (85). Bağışıklık hücreleri ve moleküller, bilişsel ve duygusal süreçleri etkileyerek beyin fonksiyonlarının işleyişinde önemli bir rol oynamaktadır (86, 87). Aktive olan bağışıklık sistemi; aktifleştirilmiş fagositler, antijen spesifik sitotoksik T-lenfositleri ve bir antijene tepki olarak salınan çeşitli sitokinleri içerir. Bu sitokinlerin salınması sonucunda nörotransmitterlerin sentezi, sinaptik fonksiyonlar ve plastisite dahil olmak üzere beyin hücresi fonksiyonları bozulur. Bu bozulmalar sonucunda aktive olmuş bağışıklık sistemi DEHB gelişimine katkıda bulunabilir (86, 88).

Oades ve ark'nın 2010 yılında yaptıkları çalışmada DEHB'de bağışıklık süreçleri ve inflamasyon mediatörleri (örneğin sitokinler) arasında muhtemel bir ilişki olduğunu ortaya konulmuştur. Bu çalışmada DEHB grubu olan çocuklarda diğer gruplara kıyasla IL-2, IL-6, IL-10, IL-16'nin yükselme eğiliminde olduğu, IL-13 ve IFN- γ seviyelerinin ise yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada DEHB'li çocuk ve ergenlerin IL-16 düzeylerinin hiperaktivite alt tipi ile, IL-13 düzeylerinin ise dikkat eksikliği alt tipile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (9). Donfrancesko ve ark. ise yaptıkları çalışmada DEHB'li bireylerde kontrol grubuna göre IL-6 ve IL-10 seviyelerinin yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (89).

Birçok genetik çalışmada DEHB ile beyinde inflamasyon sinyalini kodlayan genlerdeki polimorfizm arasında ilişki saptanmıştır. MAPK3, BDNF, CNTF, NTF-3, IL-1a ve IL-1R genlerinin TNF α , IL-6, IL-10 gibi proinflamatuvar, antiinflamatuvar mediatörlerin (kompleman kaskadının) düzenlenmesini sağladığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda bahsedilen genlerdeki polimorfizmlerin DEHB ile ilişkisi olduğu tespit edilmiştir (15) Benzer şekilde, inflamasyonda önemli rolü olduğu bilinen protein kinazların DEHB ile

ilişkilisini araştıran bir çalışmada protein kinazı kodlayan PRKCG gen polimorfizmi ile DEHB arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (15).

Bu bilgiler ışığında DEHB etiyolojisinde inflamasyonun muhtemel etkisinden yola çıkarak bu çalışma ile DEHB ve proinflamatuvar moleküllerden suPAR ilişkisini araştırmak hedeflenmiştir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmanın etik kurul onayı, 2017/129 karar no ile Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Hasta grubu Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Polikliniği'ne başvurmuş, DSM-V tanı ölçütlerine göre DEHB tanısı almış olan; 7-13 yaş arası 50 çocuk ve ergenlerden rastgele örnekleme ile seçilmiştir. Çalışmaya davet edilen çocuklar ve aileleri araştırmacı tarafından çalışma ile ilgili bilgilendirilerek çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair yazılı onamları alınmıştır. Daha önce DEHB tanısı ile ilaç kullanan çocuk ve ergenler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya alınan tüm olgulara ÇDŞG-ŞY yapıldı. Karşıt olma karşıt gelme bozukluğu, davranım bozukluğu, enürezis ve enkoprezis dışında psikiyatrik eş tanısı olan, zeka geriliği bulunan hastalar, bilinen nörolojik, metabolik, endokrin hastalığı olanlar, akut veya kronik enfeksiyonu olan çocuk ve ergenler çalışma dışı bırakılmıştır

Kontrol grubu olarak ebeveynleri ve kendileri gönüllü olan, 7-13 yaş aralığında, zeka geriliği tespit edilmemiş, herhangi bir psikiyatrik ve kronik hastalığı bulunmayan, 1 ay öncesine kadar akut bir enfeksiyon geçirmediği bilinen, 25 çocuk ve ergen alındı.

Çalışmaya dahil edilen çocuk ve ergenlerin sosyodemografik özellikleri, araştırmacı tarafından hazırlanan yarı yapılandırılmış sosyodemografik bilgi formu kullanılarak değerlendirilmiştir. Araştırmacı tarafından tüm çocuklar ve ebeveynlerine ÇDŞG-ŞY-T yapılarak mevcut DSM-V tanıları belirlenmiştir. Hasta grubunun aile ve öğretmenlerine

Conners Anababa ve Öğretmen Ölçeği verilmiş, araştırma protokolünün tamamlandığı andan sonra hastaların uygun tedavi düzenlemeleri yapılmıştır.

3.1. Kullanılan ölçekler, nöropsikolojik testler ve değerlendirmeler

3.1.1. Sosyodemografik veri formu

Çalışmaya katılan çocukların sosyodemografik özellikleri araştırmacı tarafından geliştirilen yarı-yapılandırılmış sosyodemografik bilgi formu kullanılarak elde edilmiştir.

Formda çocuğa ait yaş, cinsiyet, akademik başarısı, tıbbi özgeçmiş bilgileri, anne ve babanın yaşı, eğitim durumu, birliktelik hali, akrabalık derecesi ile ilgili bilgiler sorgulanmıştır. Ayrıca anne ve babanın eğitim durumu ve medeni hali, akrabalık derecesi, eğitim durumu kapalı uçlu sorularla değerlendirilmiştir.

3.1.2. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu-Türkçe Uyarlaması

Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (ÇDŞG-ŞY), Kauffman ve arkadaşları tarafından 6-18 yaş arasındaki çocuk ve ergenlerde psikopatoloji taramak amacıyla DSM-III-R ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre geliştirilmiştir. ÇDŞG-ŞY, yarı-yapılandırılmış bir görüşme formudur ve Türkiye’de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Gökler ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Yarı-yapılandırılmış bir görüşme olan ÇDŞG-ŞY-T (Türkçe versiyonu), Öğrenme Güçlüğü, Gelişimsel Bozukluklar ve Negatif Semptomlu Şizofreni dışında birçok psikiyatrik bozukluğu taramaktadır (124).

3.1.3. Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği (CADÖ)

CADÖ, toplamda 48 maddeden oluşmaktadır ve psikopatoloji sorgulayan alt testlerden oluşmaktadır. Bu alt testler dikkat eksikliği, hiperaktivite, karşıt olma karşıt gelme bozukluğu ve kaygı bozukluğu belirtilerini sorgulamaktadır. CADÖ’nün Türkçe uyarlaması, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Dereboy ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (125). Sorular, ana babalar tarafından yanıtlanmaktadır ve 4’lü likert skalasından oluşmaktadır. “Hiçbir zaman”, “nadiren”, “sıklıkla” ve “her zaman” seçenekleri sırasıyla; “0”, “1”, “2” ve “3” olarak puanlanmaktadır.

3.1.4. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ)

CÖDÖ, Conners tarafından öğrencilerin sınıf içi davranışlarının öğretmenleri tarafından derecelendirilmesi amacı geliştirilmiş bir ölçektir (126). Ölçeğin ilk formu 39 madde içerirken daha sonraki çalışmalar sonrası 28 madde içeren kısa formu geliştirilmiştir (127). CÖDÖ'nün kısa formu kullanılarak bir çok Türkçe uyarlama çalışmaları yapılmıştır (128). CÖDÖ, Dereboy ver ark. yaptıkları çalışmada, CÖDÖ'nün "Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozukluklarını" taramak amacıyla kullanılabileceğini belirtilmiştir (129). Öğretmenler tarafından verilen ve ölçekten alınan yüksek puanlar yıkıcı bozukluklara özgü belirtilerin yoğunluğunu göstermektedir. Sorular öğretmenlerden tarafından 4'lü likert skalası üzerinde doldurulmaktadır. "Hiçbir zaman", "nadiren", "sıklıkla" ve "herzaman" seçenekleri sırasıyla; "0", "1", "2" ve "3" olarak puanlanmaktadır.

3.2. suPAR seviyelerinin değerlendirilmesi:

suPAR ölçümü için 5 cc venöz kan örneği 8 saatlik açlık sonrası sabah saat 08:00-09:00 arasında antikoagulanlı tüplere alındı. Alınan örnekler 10 dakika 4000 devirde santrifüj edilerek plazmaları ayrıldıktan sonra analiz edilinceye kadar -80 C'de saklandı. Plazma suPAR seviyelerinin ölçümü için BioVendor Human suPAR Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) kiti kullanıldı.

3.3. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi

Veriler, Sosyal Bilimler için İstatistik Paket Programı (Statistical Program for Social Sciences-SPSS for Windows, 20.0) kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin iki grup ile normal dağılımına Shapiro Wilk Testi ile bakıldı. Dağılımları normal olan veriler için parametrik testler, dağılımları normal olmayan veriler için nonparametrik testler kullanıldı. Normal dağılım sağlayan sürekli değişkenlerin grupla kıyaslanmasında Independent Sample t Testi, normal dağılmayan değişkenlerin kıyaslanmasında Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Verilerdeki kategorik değişkenlerin kıyaslanmasında ise Ki Kare Testi kullanıldı. Veriler ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, yüzde ve sayı olarak sunuldu. Tüm analizler için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza katılan hasta grubu EÜTF Çocuk Psikiyatrisi polikliniğine başvuran ve DSM-V tanı kriterlerine göre tanı alan 50 DEHB'li çocuk ve ergen ile herhangi bir psikiyatrik tanı almayan sağlıklı 25 çocuk ve ergenden oluşmaktaydı. DEHB grubunda yaş ortalaması $9,1\pm1,7$ ve kontrol grubunda yaş ortalaması $9,8\pm1,5$ olarak tespit edildi. Her iki grup yaş ortalamaları açısından kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,084$).

Tablo 1. Gruplar arası yaş ortalamalarının karşılaştırılması

Yaş	DEHB grubu		Kontrol grubu	
	Ortalama $\pm$ ss	Min-max	Ortalama $\pm$ ss	Min-max
	9,1 $\pm$ 1,7	7-13	9,8 $\pm$ 1,5	7-12

Independent sample t test

Gruplar arasında ebeveynlerinin yaş, çalışma durumu, akrabalık ve birliktelik durumları açısından farklılık saptanmadı.

DEHB grubu alt tipler açısından değerlendirildiğinde, %70'inin (n=35) DEHB bileşik alt tip, %30'unun (n=15) DEHB dikkat eksikliği baskın alt tip olduğu saptanmıştır.

DEHB grubu komorbid hastalıklar açısından değerlendirildiğinde, %30 karşıt olma karşıt gelme bozukluğu %18 davranım bozukluğu, %8 enürezis ve %2 enkoprezis'in eşlik ettiği saptandı.

Tablo 2. Grupların ebeveyn yaş, eğitim düzeyleri, çalışma, birliktelik ve akrabalık durumları açısından karşılaştırılması

		DEHB grubu		Kontrol grubu		p değerleri
		n=50		n=25		
		Sayı	%	Sayı	%	
Anne çalışma durumu	Çalışmıyor	42	84	21	84	1*
	Çalışıyor	8	16	4	16	
Baba çalışma durumu	Çalışmıyor	0	0	0	0	N/A**
	Çalışıyor	50	100	25	100	
Ebeveyn birliktelik durumu	Birlikte	45	90	24	96	0.834*
	Boşanmış	5	10	1	4	
Ebeveyn akrabalık Durumu	Yok	41	82	20	80	0.657***
	Var	9	18	5	20	
Ebeveyn yaş Ortalamaları	Anne yaşı (yıl)	36,48		41,04		p=0,392****; z=-0,836
	Baba yaşı (yıl)	37,19		39,62		p=0,648****; z=-0,457
Anne eğitim düzeyi	İlkokul	7	14	5	20	p=0,769***
	Ortaokul	11	22	6	24	
	Lise	22	44	9	36	
	Üniversite	8	16	5	20	
	Yüksek lisans	2	4	0	0	
Baba eğitim düzeyi	İlkokul	7	14	5	20	p=0,769***
	Ortaokul	11	22	6	24	
	Lise	22	44	9	36	
	Üniversite	8	16	5	20	
	Yüksek lisans	2	4	0	0	

*Fisher's exact test, **Değerlendirilemedi, *** X² testi, **** Mann Whitney U testi

DEHB grubu Ebeveyn Connors puanları açısından değerlendirildiğinde, DEHB dikkat eksikliği baskın tip tanıılı hastaların ortalama puanları 48,20±21,17, DEHB bileşik tip tanıılı hastaların ortalama puanları ise 49.86 ±19,31 idi.

DEHB grubu Öğretmen Connors formu puanları açısından değerlendirildiğinde ise DEHB bileşik tipte 41,49±13,45 puan iken DEHB dikkat eksikliği tipinde 29,67±6,09 idi.

Tablo 3. DEHB alt tiplerinin Öğretmen ve Ebeveyn Conners form puan ortalamalarının karşılaştırılması

	DEHB tipi	n	ort	ss
Conners Ebeveyn Formu	Dikkat Eksikliği Baskın Tip	15	48,20	21,173
	Bileşik tip	35	49,86	19,31
Conners Öğretmen Formu	Dikkat Eksikliği Baskın Tip	15	29,67	6,091
	Bileşik tip	35	41,49	13,452

Independent Sample t testi

DEHB ve kontrol grubu suPAR düzeyleri açısından kıyaslandığında, suPAR düzeyleri DEHB grubunda ortalama $2,9 \pm 1,7$ ve kontrol grubunda $2,5 \pm 1$ olarak tespit edilmiş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,314$).

Tablo 4. Grupların suPAR düzeyleri açısından karşılaştırılması

		N	Ortalama	p değeri
suPAR düzeyi	DEHB grubu	50	$2,9 \pm 1,7$	0,314
	Kontrol grubu	25	$2,5 \pm 1$	

Independent Sample t testi

SuPAR düzeyleri DEHB alt tipleri açısından değerlendirildiğinde, DEHB dikkat eksikliği tipinde ortalama $3,3 \pm 2$ ve DEHB bileşik tipinde ortalama $2,7 \pm 1,5$ idi. DEHB'nin iki alt tipi suPAR düzeyi açısından birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,275$).

Tablo 5. Alt tiplerin suPAR düzeyleri açısından birbiriyle karşılaştırılması

		N	ort $\pm$ ss	Min-max	p değeri
suPAR düzeyleri	DEHB Bileşik tip	35	$2,7 \pm 1,5$	0,9-7,7	0,275
	DEHB Dikkat Eksikliği Baskın Tip	15	$3,3 \pm 2$	1,4-7,7	

Independent Sample t testi, ss: standart sapma, ort: ortalama

DEHB'nin bileşik alt tipi ve dikkat eksikliği baskın alt tipi suPAR düzeyi açısından kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,275$).

Tablo 6. Alt tiplerin suPAR düzeyleri açısından kontrol grubuyla karşılaştırılması

	DEHB tipi	N	ort	ss	p değeri
suPAR düzeyleri	Bileşik tip	35	2,7514	1,586	p=0,571
	Dikkat Eksikliği Baskın Tip	15	3,3433	2,0559	p=0,112
	Kontrol grubu	25	2,544	1,05518	

İndependent Sample t testi, ss: standart sapma, ort:ortalama

5. TARTIŞMA

DEHB ve suPAR ilişkisinin araştırıldığı bu çalışmada gruplar arasında yaş açısından fark tespit edilmemiştir. Grupların yaş özelliklerin benzer olması grupların karşılaştırılması açısından önemli olup, suPAR düzeylerinin yaş ve cinsiyet ile ilişkisini inceleyen çalışmalar literatürde az sayıdadır. Anderson ve ark. yetişkin yaş grubunda yaptıkları çalışmada sağlıklı kişilerde yaş ile suPAR düzeyleri arasında pozitif bir ilişkinin saptandığını bildirmişlerdir (17). Çalışmamızdaki iki grup arası yaş ortalamalarında istatistiksel açıdan farklılık gözlenmediği için gruplar arası suPAR düzeylerinin kıyaslanmasında engel olmadığı düşünülmektedir.

Gelişimin erken evrelerinde bağışıklık sistemi aktivasyonunu tetikleyen çevresel faktörler, santral sinir sistemini etkileyerek DEHB gibi çocukluk dönemi nörogelişimsel bozuklukların oluşmasında kritik bir rol oynayabilir (85). Bağışıklık hücreleri ve moleküller, bilişsel ve duygusal süreçleri etkileyerek beyin fonksiyonlarının işleyişinde önemli bir rol oynamaktadır (86, 87). Aktive olan bağışıklık sistemi; aktive edilmiş fagositler, antijen spesifik sitotoksik T-lenfositleri ve bir antijene tepki olarak salınan çeşitli sitokinleri içerir. Bu sitokinlerin salınması sonucunda nörotransmitterlerin sentezi, sinaptik fonksiyonlar ve plastisite dahil olmak üzere beyin hücresi fonksiyonları bozulur. Bu bozulmalar sonucunda aktive olmuş bağışıklık sistemi DEHB gelişimine katkıda bulunabilir (86, 88)

Her ne kadar DEHB patogenezinde inflamasyon veya otoimmünitenin ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar bulunsun da hastalığın nöroinflamatuvar temellerine yönelik kısıtlı çalışma bulunmaktadır (130). Nielsen ve arkadaşlarının DEHB ile inflamasyon ve

otoimmünite arasındaki ilişkiyi göstermek için yaptıkları geniş örneklemli bir çalışmada DEHB'li çocukların DEHB'li olmayan çocuklara kıyasla otoimmün hastalık sıklığının daha yüksek olduğu tespit edilmiş ve ebeveynlerinin de otoimmün hastalık öyküsünün daha fazla olduğu bildirilmiştir (131). Yapılan çalışmalar astım gibi atopik ve alerjik hastalıkların DEHB ile sıklıkla birliktelik gösterdiğini vurgulamıştır (11, 132). Ayrıca yapılan genetik çalışmalarda DEHB ve çeşitli otoimmün hastalıklarla ilişkili olan MHC genleri arasında birliktelik olduğunu göstermiştir (133, 134). Özellikle HLA-DR4, HLA-DRB1 ve kompleman C4B genlerinin çeşitli otoimmün hastalıklar için hem de DEHB için ortak risk faktörü olduğu bildirilmiştir (131). DEHB aynı zamanda, otoimmün hastalıklarla birlikteliği artmış olan şizofreni gibi diğer nörogelişimsel bozukluklarla da yüksek komorbidite göstermektedir (131). Yine yapılan çalışmalarda maternal immün aktivasyonun enfeksiyon veya otoimmünite yoluyla, fetus santral sinir sisteminde abartılmış bir enflamatuar yanıt oluşmasına sebep olarak fetal beyin gelişimi ve sonrasında DEHB gelişmesinde önemli etkilere sebep olabileceği bildirilmiştir (130, 135).

Beyindeki inflammatuar yanıtları kontrol eden protein kinazın (PRK), IL-6 gibi bazı önemli sitokinlerin ekspresyonunu kontrol ettiği, ayrıca urokinaz plazminojen aktivatör reseptörünün üretilmesini indüklediği bilinmekte olup (15, 136) beyin gelişiminde kritik bir rolü olduğu vurgulanmıştır. PRKCG gen lokusunun DEHB'deki hiperaktif dürtüsel davranışlar ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (137). Yapılan bir araştırmada, sıçanların medial prefrontal korteksindeki IL-6 gibi bazı sitokinlerin ekspresyonunu kontrol eden PKA inhibisyonunun, dikkatsizlik ve hiperaktivite oluşturduğunu ve dolayısıyla insan dikkat bozukluğunun modellenmesinde yararlı olabileceğini bulmuşlardır (138). Bununla birlikte, beyin hasarı olduğunda PKA aktivitesi zayıflarken, antiinflammatuar bir sitokin olan IL-6 üretimi artmaktadır (139). PKA inhibisyonu ve artmış IL-6 düzeylerinin, hipokampüste nöronal ölüme sebep olarak ve nöron farklılaşmasını engelleyerek DEHB'ye yol açtığı gösterilmiştir (140).

Bununla beraber nöroprotektif olan protein kinazın uyarılması ile kompleman sisteminin aktivasyonunun sağlandığı ve bu durumun DEHB patolojisine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (15, 141). Başka bir çalışmada protein kinaz yolağının bozukluklarından Noonan sendromunda DEHB ile artmış birliktelik olduğu bildirilmiştir (142).

Psikiyatrik hastalıklar ve suPAR arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalara bakıldığında Nielsen ve arkadaşları şizofreninin etiyolojisinde inflamasyonun rolünü araştırdıkları çalışmada suPAR düzeylerini kontrollere göre anlamlı yüksek bulmuşlardır (26). Ülkemizde bu konuda yapılan bir başka çalışmada ise atak dönemindeki erkek şizofreni hastalarının plazma suPAR düzeyleri değerlendirilmiş ve kontrollerle farklı olmadığı bildirilmiştir (24). Bir çalışmada ise suPAR düzeyleri yüksek olan bireylerin daha fazla intihar girişiminde bulunma ihtimali olduğu tespit edilmiştir (28). Yapılan geniş örneklemli başka bir çalışmada ise suPAR düzeyi yüksek olan bireylerin daha fazla depresyon tanısı aldığı ve antidepresan kullandığı vurgulanmıştır (27). Manocha ve arkadaşlarının suPAR, depresyon ve koroner arter hastalığı (KAH) arasındaki ilişkiyi incelemek için KAH bulunan bir hasta grubunda yaptıkları çalışmada; suPAR düzeylerinin depresyon tanısı olan hastalarda depresyon tanısı almayan hastalara kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışma, depresyonla suPAR arasında kronik hastalık şiddetinden, risk faktörlerinden, komorbiditelerden ve CRP'den bağımsız olarak bir ilişki olduğunu saptamıştır (143). suPAR düzeyi ile kognisyonu direkt olarak değerlendiren bir çalışma bulunmamakla birlikte, Çetin Batun ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada klinik demans evrelemesine göre hafif kognitif bozukluğu olan hastalarla suPAR düzeyini değerlendiren bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada hafif kognitif bozukluğu olan hastalarda suPAR düzeylerinin daha düşük olduğu tespit edilmiş ve bu durumun hafif kognitif bozuklukta bozulmuş inflamatuvar işleyiş sebebiyle olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (25). HIV ile enfekte hastalarda yapılan bir çalışmada nörolojik olarak asemptomatik olan hastalar ile HIV demansı görülen hastaların santral sinir sistemi suPAR düzeyleri değerlendirilmiş ve HIV demanslı hastalarda suPAR düzeylerinin asemptomatik AIDS hastalarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuç ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörün, santral sinir sisteminde aşırı ekspresyonunun doku hasarına ve nöronal hasara katkıda bulunarak demansa yol açabileceğini düşündürmüştür (144).

Bizim çalışmamızda, inflamasyon ve immün aktivasyonun göstergesi olan plazma suPAR düzeyi DEHB grubunda kontrollere göre yüksek olma eğiliminde olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde saptanmadı. DEHB alt tipler açısından kıyaslandığında bileşik alt tip tanılı çocukların suPAR düzeylerinin ortalaması da kontrol grubundaki çocukların suPAR düzeylerinin ortalamasından yüksek olarak tespit

edildi ama anlamlı değildi. Bu noktada her ne kadar DEHB etiyolojisinde inflamasyonun muhtemel rolü yapılan çalışmalarda gösterilmekle birlikte proinflamatuvar bir belirteç olan ve psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinde yer alan suPAR'ın DEHB ile ilişkisinin daha ayrıntılı değerlendirildiği, örneklem sayısının arttırıldığı, sonuçların CRP ile korele edildiği yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ ve KISITLILIKLAR

Çalışmamızda, 7-13 yaş aralığındaki ilk kez DEHB tanısı konulan ve daha önceden DEHB' ye yönelik ilaç kullanmayan erkek çocuk ve ergenlerde plazma suPAR düzeylerine bakıldı. Elde edilen sonuçlar yaş eşleştirilmesi yapılmış sağlıklı çocuk ve ergenlerle kıyaslandı.

6.1. Kısıtlılıklar

- 1) Çalışmaya alınan DEHB'li çocuk ve ergen sayısının yetersiz olması
- 2) Çalışmaya DEHB alt tiplerinden bileşik alt tip ve dikkat eksikliği baskın alt tip alınması, DEHB hiperaktivite alt tipinin dahil edilmemiş olması
- 3) Kontrol grubuna alınan çocuk ve ergen sayısının kısıtlı olması
- 4) suPAR ile eş zamanlı olarak CRP ve lökosit sayısına bakılmaması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

6.2. Sonuçlar

Çalışmamızda;

- 1) Hasta grupları ve kontrol grubu arasında kardeş sayısı, eğitim düzeyi ve yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

2) DEHB’li çocuk ve ergenlerde plazma suPAR düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Ancak bu fark istatistiksel açıdan farklı bulunmamıştır.

3) Çalışmamızda DEHB dikkat eksikliği baskın alt tip tanılı hastaların suPAR düzeyleri ortalaması bileşik alt tip tanılı hastalara göre yüksek saptanmıştır. Bu fark da istatistiksel açıdan farklı bulunmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *American journal of psychiatry* 2007; 164(6): 942-8.
2. Nijmeijer JS, Minderaa RB, Buitelaar JK, Mulligan A, Hartman CA, Hoekstra PJ. Attention-deficit/hyperactivity disorder and social dysfunctioning. *Clinical psychology review* 2008; 28(4): 692-708.
3. Barkley RA. Attention-deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment. Guilford Publications. 2014.
4. Faraone SV, Hammerness PG, Wilens TE. Reliability and validity of the Before-School Functioning Scale in children with ADHD. *Journal of attention disorders* 2015; 1087054714564623.
5. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry* 2005; 57(11): 1313-23.
6. Kayaalp L. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. *Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi* 2008; 62: 147-52.
7. Perçinel İ. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Patofizyolojisinde Demir Eksikliği. *Psikiyatriye Güncel Yaklaşımlar* 2015; 7(1): 41-55.
8. Spetie L, Arnold E. Attention Deficit Hyperactivity Disorder 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2007.
9. Oades RD, Myint A-M, 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. *Behavioral and Brain Functions* 2010; 6(1): 32.
10. Oades RD, Dauvermann MR, Schimmelmann BG, Schwarz MJ, Myint A-M. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: S100B, cytokines and kynurenine metabolism-effects of medication. *Behavioral and Brain Functions* 2010; 6(1): 29.

11. Romanos M, Gerlach M, Warnke A, Schmitt J. Association of attention-deficit/hyperactivity disorder and atopic eczema modified by sleep disturbance in a large population-based sample. *Journal of epidemiology and community health* 2010; 64(3): 269-73.
12. Schmitt J, Romanos M, Schmitt NM, Meurer M, Kirch W. Atopic eczema and attention-deficit/hyperactivity disorder in a population-based sample of children and adolescents. *Jama* 2009; 301(7): 724-6.
13. Schmitt J, Apfelbacher C, Chen C-M, Romanos M, Sausenthaler S, Koletzko S, et al. Infant-onset eczema in relation to mental health problems at age 10 years: results from a prospective birth cohort study (German Infant Nutrition Intervention plus). *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010; 125(2): 404-10.
14. Mitchell RH, Goldstein BI. Inflammation in children and adolescents with neuropsychiatric disorders: a systematic review. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2014; 53(3): 274-96.
15. Donev R, Thome J. Inflammation: good or bad for ADHD? *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders* 2010; 2(4): 257-66.
16. Torlar MÖ. Brusellozda kan soluble ürokinaz plazminojen aktivator reseptör (supar) miktarının tanısal değeri. Yayınlanmamış uzmanlık tezi. Bursa, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2014.
17. Andersen O, Eugen-Olsen J, Kofoed K, Iversen J, Haugaard SB. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is a marker of dysmetabolism in hiv-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Journal of medical virology* 2008; 80(2): 209-16.
18. Persson M, Engström G, Björkbacka H, Hedblad B. Soluble urokinase plasminogen activator receptor in plasma is associated with incidence of CVD. Results from the Malmö Diet and Cancer Study. *Atherosclerosis* 2012; 220(2): 502-5.
19. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological psychiatry* 2010; 67(5): 446-57.

20. Goldstein BI, Collinger KA, Lotrich F, Marsland AL, Gill M-K, Axelson DA, et al. Preliminary findings regarding proinflammatory markers and brain-derived neurotrophic factor among adolescents with bipolar spectrum disorders. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2011; 21(5): 479-84.
21. Fillman S, Cloonan N, Catts V, Miller L, Wong J, McCrossin T, et al. Increased inflammatory markers identified in the dorsolateral prefrontal cortex of individuals with schizophrenia. *Molecular psychiatry* 2013; 18(2): 206-14.
22. Coccaro EF, Lee R, Coussons-Read M. Elevated plasma inflammatory markers in individuals with intermittent explosive disorder and correlation with aggression in humans. *JAMA psychiatry* 2014; 71(2): 158-65.
23. Dean B. Understanding the role of inflammatory-related pathways in the pathophysiology and treatment of psychiatric disorders: evidence from human peripheral studies and CNS studies. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2011; 14(7): 997-1012.
24. Genc A, Kalelioglu T, Karamustafalioglu N, Tasdemir A, Genc ES, Akkus M, et al. Serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor levels in male patients with acute exacerbation of schizophrenia. *Psychiatry research* 2016; 236: 179-81.
25. Cetiner Batun G, Gultekin G, Yürüyen M, Yavuzer H, Armutcu F, Emül M, et al. Comparing the soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) levels between individuals with subjective cognitive decline and mild cognitive impairment. 637-8 p. 2016.
26. Nielsen J, Røge R, Pristed SG, Viuff AG, Ullum H, Thørner LW, et al. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor levels in patients with schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 2014: sbu118.
27. Haastруп E, Grau K, Eugen-Olsen J, Thorball C, Kessing LV, Ullum H. Soluble urokinase plasminogen activator receptor as a marker for use of antidepressants. *PloS one* 2014; 9(10): e110555.
28. Ventorp F, Gustafsson A, Träskman-Bendz L, Westrin Å, Ljunggren L. Increased soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) levels in plasma of suicide attempters. *PloS one* 2015; 10(10): e0140052.

29. Association AP, Association AP. DSM-IV-TR: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association 2000; 75.
30. Dalsgaard S. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *European child & adolescent psychiatry* 2013; 22(1): 43-8.
31. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub. 2013.
32. Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *International journal of epidemiology* 2014; 43(2): 434-42.
33. Association AP. APA (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders 1996; 4.
34. Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics* 2012; 9(3): 490-9.
35. Polanczyk G, Rohde LA. Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Current opinion in psychiatry* 2007; 20(4): 386-92.
36. Matthies S, Philipsen A. Comorbidity of Personality Disorders and Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)—Review of Recent Findings. *Current Psychiatry Reports* 2016; 18(4): 33.
37. Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychological medicine* 2006; 36(02): 159-65.
38. Moffitt TE, Houts R, Asherson P, Belsky DW, Corcoran DL, Hammerle M, et al. Is adult ADHD a childhood-onset neurodevelopmental disorder? Evidence from a four-decade longitudinal cohort study. *American Journal of Psychiatry* 2015; 172(10): 967-77.
39. Holbrook JR, Cuffe SP, Cai B, Visser SN, Forthofer MS, Bottai M, et al. Persistence of Parent-Reported ADHD Symptoms From Childhood Through Adolescence in a Community Sample. *Journal of Attention Disorders* 2014; 20(1): 11-20.

40. Fayyad J, Sampson NA, Hwang I, Adamowski T, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, et al. The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders* 2016; 1-19.
41. Ercan ES, Kandulu R, Uslu E, Ardic UA, Yazici KU, Basay BK, et al. Prevalence and diagnostic stability of ADHD and ODD in Turkish children: a 4-year longitudinal study. *Child and adolescent psychiatry and mental health* 2013; 7(1): 1.
42. Gul N, Tiryaki A, Kultur SEC, Topbas M, Ak I. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder and comorbid disruptive behavior disorders among school age children in Trabzon. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2010; 20(1): 50-6.
43. Aktepe E, Demirci K, Çaliskan AM, Sönmez Y. Symptoms and diagnoses of patients referring to a child and adolescent psychiatry polyclinic. *Dusunen Adam* 2010; 23(2): 100.
44. Rucklidge JJ. Gender Differences in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Psychiatric Clinics of North America* 2010; 33(2): 357-73.
45. Zhang L, Chang S, Li Z, Zhang K, Du Y, Ott J, et al. ADHDgene: a genetic database for attention deficit hyperactivity disorder. *Nucleic acids research* 2012; 40(D1): D1003-D9.
46. Cortese S. The neurobiology and genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): what every clinician should know. *European journal of paediatric neurology* 2012; 16(5): 422-33.
47. Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K. Practitioner review: what have we learnt about the causes of ADHD? *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2013; 54(1): 3-16.
48. Boomsma DI, Saviouk V, Hottenga J-J, Distel MA, De Moor MH, Vink JM, et al. Genetic epidemiology of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD index) in adults. *PloS one* 2010; 5(5): e10621.

49. Ercan ES, Aydın C. Anne-Baba ve Eğitimciler İçin- Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. Pupa Yayıncılık. İstanbul, 2014.
50. Sürücü Ö. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB). Anne Baba-Öğretmen El Kitabı. Bilgi Yayınevi. Ankara, 2015.
51. Pattij T, Schoffelman AN. Serotonin and inhibitory response control: Focusing on the role of 5-HT 1A receptors. *European journal of pharmacology* 2015; 753: 140-5.
52. Albrecht B, Brandeis D, Sandersleben HU, Valko L, Heinrich H, Xu X, et al. Genetics of preparation and response control in ADHD: the role of DRD4 and DAT1. *Journal of child psychology and psychiatry* 2014; 55(8): 914-23.
53. Frazier-Wood AC, Bralten J, Arias-Vasquez A, Luman M, Oosterlaan J, Sergeant J, et al. Neuropsychological intra-individual variability explains unique genetic variance of ADHD and shows suggestive linkage to chromosomes 12, 13, and 17. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 2012; 159(2): 131-40.
54. Safari MR, Omrani MD, Noroozi R, Sayad A, Sarrafzadeh S, Komaki A, et al. Synaptosome-Associated Protein 25 (SNAP25) Gene Association Analysis Revealed Risk Variants for ASD, in Iranian Population. *Journal of Molecular Neuroscience* 2016: 1-7.
55. Li Z, Chang S-h, Zhang L-y, Gao L, Wang J. Molecular genetic studies of ADHD and its candidate genes: A review. *Psychiatry Research* 2014; 219(1): 10-24.
56. Ozturk O, Basay BK, Buber A, Basay O, Alacam H, Bacanlı A, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene Val66Met Polymorphism Is a Risk Factor for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in a Turkish Sample. *Psychiatry Investig* 2016; 13(5): 518-25.
57. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Jama* 2002; 288(14): 1740-8.

58. Bush G, Valera EM, Seidman LJ. Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions. *Biological psychiatry* 2005; 57(11): 1273-84.
59. Hart H, Radua J, Nakao T, Mataix-Cols D, Rubia K. Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: exploring task-specific, stimulant medication, and age effects. *JAMA psychiatry* 2013; 70(2): 185-98.
60. Cubillo A, Smith AB, Barrett N, Giampietro V, Brammer MJ, Simmons A, et al. Shared and drug-specific effects of atomoxetine and methylphenidate on inhibitory brain dysfunction in medication-naïve ADHD boys. *Cerebral Cortex* 2014; 24(1): 174-85.
61. Christakou A, Murphy C, Chantiluke K, Cubillo A, Smith A, Giampietro V, et al. Disorder-specific functional abnormalities during sustained attention in youth with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and with autism. *Molecular psychiatry* 2013; 18(2): 236-44.
62. Schecklmann M, Ehliis A-C, Plichta MM, Dresler T, Heine M, Boreatti-Hümmer A, et al. Working memory and response inhibition as one integral phenotype of adult ADHD? A behavioral and imaging correlational investigation. *Journal of attention disorders* 2013; 17(6): 470-82.
63. Schecklmann M, Schenk E, Maisch A, Kreiker S, Jacob C, Warnke A, et al. Altered frontal and temporal brain function during olfactory stimulation in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology* 2010; 63(2): 66-76.
64. Ehliis A-C, Bähne CG, Jacob CP, Herrmann MJ, Fallgatter AJ. Reduced lateral prefrontal activation in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) during a working memory task: a functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) study. *Journal of psychiatric research* 2008; 42(13): 1060-7.
65. Ashtari M, Kumra S, Bhaskar SL, Clarke T, Thaden E, Cervellione KL, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a preliminary diffusion tensor imaging study. *Biological psychiatry* 2005; 57(5): 448-55.

66. Silk TJ, Vance A, Rinehart N, Bradshaw JL, Cunnington R. White-matter abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder: a diffusion tensor imaging study. *Human brain mapping* 2009; 30(9): 2757-65.
67. Kambeitz J, Romanos M, Ettinger U. Meta-analysis of the association between dopamine transporter genotype and response to methylphenidate treatment in ADHD. *The pharmacogenomics journal* 2014; 14(1): 77-84.
68. Weisman H, Qureshi IA, Leckman JF, Scahill L, Bloch MH. Systematic review: pharmacological treatment of tic disorders—efficacy of antipsychotic and alpha-2 adrenergic agonist agents. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2013; 37(6): 1162-71.
69. Pliszka SR. The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry* 2005; 57(11): 1385-90.
70. Zepf FD, Gaber TJ, Baurmann D, Bubenzer S, Konrad K, Herpertz-Dahlmann B, et al. Serotonergic neurotransmission and lapses of attention in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: availability of tryptophan influences attentional performance. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2010; 13(7): 933-41.
71. Hechtman L. Assessment and diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America* 2000; 9(3): 481-98.
72. Banerjee E, Nandagopal K. Does serotonin deficit mediate susceptibility to ADHD? *Neurochemistry international* 2015; 82: 52-68.
73. Langley K, Heron J, Smith GD, Thapar A. Maternal and paternal smoking during pregnancy and risk of ADHD symptoms in offspring: testing for intrauterine effects. *American journal of epidemiology* 2012; 176(3): 261-8.
74. Sadock BJ, Sadock VA, Kaplan HI. Kaplan and Sadock's concise textbook of child and adolescent psychiatry. Lippincott Williams & Wilkins. 2009.
75. Arnold LE, DiSilvestro RA, Bozzolo D, Bozzolo H, Crowl L, Fernandez S, et al. Zinc for attention-deficit/hyperactivity disorder: placebo-controlled double-blind pilot trial alone and combined with amphetamine. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2011; 21(1): 1-19.

76. Haydicky J, Shecter C, Wiener J, Ducharme JM. Evaluation of MBCT for adolescents with ADHD and their parents: Impact on individual and family functioning. *Journal of Child and Family Studies* 2015; 24(1): 76-94.
77. 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. *Biological psychiatry* 2014; 76(8): 629-38.
78. Mukaddes NM. Yaşam Boyu Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Eşlik Eden Durumlar. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul, 2015.
79. Colter AL, Cutler C, Meckling KA. Fatty acid status and behavioural symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in adolescents: a case-control study. *Nutrition Journal* 2008; 7(1): 8.
80. Mostafa GA, AL-Ayadhi LY. A lack of association between hyperserotonemia and the increased frequency of serum anti-myelin basic protein auto-antibodies in autistic children. *Journal of neuroinflammation* 2011; 8(1): 71.
81. Özmen S, Demirci E, Öztop DB, Kardaş F, Gökahmetoğlu S, Per H. Anti-Ganglioside, Anti-Glutamate, and Anti-Gad Antibody Levels in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Erciyes Med J* 2015; 37: 48-50.
82. Smitka K, Papezova H, Vondra K, Hill M, Hainer V, Nedvidkova J. The role of "mixed" orexigenic and anorexigenic signals and autoantibodies reacting with appetite-regulating neuropeptides and peptides of the adipose tissue-gut-brain axis: relevance to food intake and nutritional status in patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *International journal of endocrinology* 2013; 2013: 483145.
83. Titulaer M, Dalmau J. Antibodies to NMDA receptor, blood-brain barrier disruption and schizophrenia: a theory with unproven links. *Molecular psychiatry* 2014; 19(10): 1054.
84. Meltzer A, Van de Water J. The Role of the Immune System in Autism Spectrum Disorder. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2017; 42(1): 284-98.

85. Bradstreet JJ, Smith S, Granpeesheh D, El-Dahr JM, Rossignol D. Spironolactone might be a desirable immunologic and hormonal intervention in autism spectrum disorders. *Medical hypotheses* 2007; 68(5): 979-87.
86. Yirmiya R, Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain, behavior, and immunity* 2011; 25(2): 181-213.
87. Cesur S. Neopterin: a marker used for monitoring infections. *Mikrobiyoloji bulteni* 2005; 39(2): 251-60.
88. Castillo L, Carcillo J. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe sepsis/systemic inflammatory response syndrome/multiorgan dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome share common intermediate phenotypes on a spectrum of inflammation. *Pediatric Critical Care Medicine* 2009; 10(3): 387-92.
89. 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. *Journal of attention disorders* 2016: 1087054716643387.
90. Rey JM, Omigbodun OO. International dissemination of evidence-based practice, open access and the IACAPAP textbook of child and adolescent mental health. *Child and adolescent psychiatry and mental health* 2015; 9(1): 51.
91. Normand S, Schneider BH, Lee MD, Maisonneuve M-F, Kuehn SM, Robaey P. How do children with ADHD (mis) manage their real-life dyadic friendships? A multi-method investigation. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2011; 39(2): 293-305.
92. Gupta R, Kar BR. Specific cognitive deficits in ADHD: A diagnostic concern in differential diagnosis. *Journal of Child and Family Studies* 2010; 19(6): 778-86.
93. Larson K, Russ SA, Kahn RS, Halfon N. Patterns of comorbidity, functioning, and service use for US children with ADHD, 2007. *Pediatrics* 2011: peds. 2010-0165.
94. Taylor E, Sonuga-Barke E. Disorders of attention and activity. *Rutter's Child and Adolescent Psychiatry, Fifth Edition* 2009: 519-42.

95. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. Cambridge university press. 2013.
96. Yildiz O, Sismanlar SG, Memik NC, Karakaya I, Agaoglu B. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: the efficacy, tolerability and effects on executive functions. *Child Psychiatry & Human Development* 2011; 42(3): 257-69.
97. Lee J, Grizenko N, Bhat V, Sengupta S, Polotskaia A, Joober R. Relation between therapeutic response and side effects induced by methylphenidate as observed by parents and teachers of children with ADHD. *BMC psychiatry* 2011; 11(1): 70.
98. Michelson D, Adler L, Spencer T, Reimherr FW, West SA, Allen AJ, et al. Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. *Biological psychiatry* 2003; 53(2): 112-20.
99. Sharma A, Couture J. A Review of the Pathophysiology, Etiology, and Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Annals of Pharmacotherapy* 2013; 48(2): 209-25.
100. Molina BS, Hinshaw SP, Swanson JM, Arnold LE, Vitiello B, Jensen PS, et al. The MTA at 8 years: prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2009; 48(5): 484-500.
101. Rabiner DL, Anastopoulos AD, Costello EJ, Hoyle RH, Swartzwelder HS. Predictors of nonmedical ADHD medication use by college students. *Journal of attention disorders* 2010; 13(6): 640-8.
102. Chen Q, Fei J, Wu L, Jiang Z, Wu Y, Zheng Y, et al. Detection of cathepsin B, cathepsin L, cystatin C, urokinase plasminogen activator and urokinase plasminogen activator receptor in the sera of lung cancer patients. *Oncology letters* 2011; 2(4): 693-9.
103. Huttunen R, Syrjänen J, Vuento R, Hurme M, Huhtala H, Laine J, et al. Plasma level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a predictor of disease severity and case fatality in patients with bacteraemia: a prospective cohort study. *Journal of internal medicine* 2011; 270(1): 32-40.

104. Huai Q, Mazar AP, Kuo A, Parry GC, Shaw DE, Callahan J, et al. Structure of human urokinase plasminogen activator in complex with its receptor. *Science* 2006; 311(5761): 656-9.
105. Østergaard C, Benfield T, Lundgren JD, Eugen-Olsen J. Soluble urokinase receptor is elevated in cerebrospinal fluid from patients with purulent meningitis and is associated with fatal outcome. *Scandinavian journal of infectious diseases* 2004; 36(1): 14-9.
106. Senoo T, Hattori N, Tanimoto T, Furonaka M, Ishikawa N, Fujitaka K, et al. Suppression of plasminogen activator inhibitor-1 by RNA interference attenuates pulmonary fibrosis. *Thorax* 2010; 65(4): 334-40.
107. Thunø M, Macho B, Eugen-Olsen J. suPAR: the molecular crystal ball. *Disease markers* 2009; 27(3-4): 157-72.
108. Donadello K, Scolletta S, Covajes C, Vincent J-L. suPAR as a prognostic biomarker in sepsis. *BMC medicine* 2012; 10(1): 2.
109. Su S-C, Lin C-W, Yang W-E, Fan W-L, Yang S-F. The urokinase-type plasminogen activator (uPA) system as a biomarker and therapeutic target in human malignancies. *Expert opinion on therapeutic targets* 2016; 20(5): 551-66.
110. Rasmussen LJH, Knudsen A, Katzenstein T, Gerstoft J, Obel N, Jørgensen N, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) is a novel, independent predictive marker of myocardial infarction in HIV-1-infected patients: a nested case-control study. *Hiv Medicine* 2015.
111. Eugen-Olsen J, Gustafson P, Sidenius N, Fischer T, Parner J, Aaby P, et al. The serum level of soluble urokinase receptor is elevated in tuberculosis patients and predicts mortality during treatment: a community study from Guinea-Bissau. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2002; 6(8): 686-92.
112. Rabna P, Andersen A, Wejse C, Oliveira I, Gomes VF, Haaland MB, et al. Utility of the plasma level of suPAR in monitoring risk of mortality during TB treatment. *PLoS One* 2012; 7(8): e43933.

113. Niwa Y, Akamatsu H, Sumi H, Ozaki Y, Abe A. Evidence for degradation of cytokines in the serum of patients with atopic dermatitis by calcium-dependent protease. *Archives of dermatological research* 2000; 292(8): 391-6.
114. Lyngbæk S, Sehestedt T, Marott JL, Hansen TW, Olsen MH, Andersen O, et al. CRP and suPAR are differently related to anthropometry and subclinical organ damage. *International journal of cardiology* 2013; 167(3): 781-5.
115. Batun GC, Gultekin G, Yuruyen M, Yavuzer H, Armutcu F, Emul M, et al. Comparing the soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) levels between individuals with subjective cognitive decline and mild cognitive impairment. *European Neuropsychopharmacology* 26: S637-S8.
116. Schmitt J, Chen CM, Apfelbacher C, Romanos M, Lehmann I, Herbarth O, et al. Infant eczema, infant sleeping problems, and mental health at 10 years of age: the prospective birth cohort study LISApplus. *Allergy* 2011; 66(3): 404-11.
117. Ridel KR, Lipps TD, Gilbert DL. The prevalence of neuropsychiatric disorders in Sydenham's chorea. *Pediatric neurology* 2010; 42(4): 243-8.
118. Waldrep DA. Two cases of ADHD following GABHS infection: a PANDAS subgroup? *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2002; 41(11): 1273-4.
119. Dickstein SG, Bannon K, Xavier Castellanos F, Milham MP. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: An ALE meta-analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2006; 47(10): 1051-62.
120. Dale RC, Candler PM, Church AJ, Wait R, Pocock JM, Giovannoni G. Neuronal surface glycolytic enzymes are autoantigen targets in post-streptococcal autoimmune CNS disease. *Journal of neuroimmunology* 2006; 172(1): 187-97.
121. Özmen S, Demirci E, Öztöpe DB, Kardaş F, Gökahmetoğlu S, Per H. Anti-Ganglioside, Anti-Glutamate, and Anti-Gad Antibody Levels in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Correspondance* 2014.
122. Smitka K, Papezova H, Vondra K, Hill M, Hainer V, Nedvidkova J. The role of “mixed” orexigenic and anorexigenic signals and autoantibodies reacting with appetite-regulating neuropeptides and peptides of the adipose tissue-gut-brain

- axis: relevance to food intake and nutritional status in patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *International journal of endocrinology* 2013; 2013.
123. Edmiston E, Ashwood P, Van de Water J. Autoimmunity, Autoantibodies, and Autism Spectrum Disorder. *Biological Psychiatry* 2016.
124. Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, Kültür EÇ, Akdemir D, Taner Y. Reliability and validity of schedule for affective disorders and schizophrenia for school age children-present and lifetime version-Turkish version (K-SADS-PL-T). *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi/Turkish Journal of Child and Adolescent Mental Health* 2004; 11(3): 109-16.
125. Dereboy Ç, Şenol S, Şener Ş, Dereboy F. Conners anababa derecelendirme ölçeği uyarlama çalışması. *X Ulusal Psikoloji Kongresi, Ankara* 1998.
126. Conners CK. A teacher rating scale for use in drug studies with children. *American journal of Psychiatry* 1969; 126(6): 884-8.
127. Conners C. Conners complete and abbreviated teacher rating scale. *Psychopharmacological Bulletin* 1985; 21: 816-31.
128. Dereboy Ç, Şenol S, Şener Ş, Dereboy F. Conners Kısa Form Öğretmen ve Ana Baba Derecelendirme Ölçeklerinin Geçerliliği. *Türk Psikiyatri Derg* 2007; 18: 48-58.
129. Dereboy Ç, Şener Ş, Dereboy İ, Sertcan Y. Conners öğretmen derecelendirme ölçeği Türkçe uyarlaması-2. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 1997; 4: 10-8.
130. Williams K. Autoimmunity as a Risk Factor for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2017; 56(3): 185-6.
131. Nielsen PR, Benros ME, Dalsgaard S. Associations Between Autoimmune Diseases and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2016.
132. Hak E, de Vries TW, Hoekstra PJ, Jick SS. Association of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder with atopic diseases and skin infections? A matched case-control study using the General Practice Research Database. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2013; 111(2): 102-6. e2.

133. Cho JH, Gregersen PK. Genomics and the multifactorial nature of human autoimmune disease. *New England Journal of Medicine* 2011; 365(17): 1612-23.
134. Parkes M, Cortes A, Van Heel DA, Brown MA. Genetic insights into common pathways and complex relationships among immune-mediated diseases. *Nature Reviews Genetics* 2013; 14(9): 661-73.
135. Strickland AD. Prevention of cerebral palsy, autism spectrum disorder, and attention deficit–Hyperactivity disorder. *Medical hypotheses* 2014; 82(5): 522-8.
136. Tran H, Maurer F, Nagamine Y. Stabilization of urokinase and urokinase receptor mRNAs by HuR is linked to its cytoplasmic accumulation induced by activated mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2. *Molecular and cellular biology* 2003; 23(20): 7177-88.
137. Schlaepfer IR, Clegg HV, Corley RP, Crowley TJ, Hewitt JK, Hopfer CJ, et al. GENETIC STUDY: The human protein kinase C gamma gene (PRKCG) as a susceptibility locus for behavioral disinhibition. *Addiction biology* 2007; 12(2): 200-9.
138. Paine TA, Neve RL, Carlezon WA. Attention deficits and hyperactivity following inhibition of cAMP-dependent protein kinase within the medial prefrontal cortex of rats. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34(9): 2143-55.
139. Atkins CM, Oliva AA, Alonso OF, Pearse DD, Bramlett HM, Dietrich WD. Modulation of the cAMP signaling pathway after traumatic brain injury. *Experimental neurology* 2007; 208(1): 145-58.
140. Fredriksson A, Archer T. Neurobehavioural deficits associated with apoptotic neurodegeneration and vulnerability for ADHD. *Neurotoxicity Research* 2004; 6(6): 435-56.
141. Huang S, New L, Pan Z, Han J, Nemerow GR. Urokinase plasminogen activator/urokinase-specific surface receptor expression and matrix invasion by breast cancer cells requires constitutive p38 α mitogen-activated protein kinase activity. *Journal of Biological Chemistry* 2000; 275(16): 12266-72.

142. Garg S, Brooks A, Burns A, Burkitt-Wright E, Kerr B, Huson S, et al. Autism spectrum disorder and other neurobehavioural comorbidities in rare disorders of the Ras/MAPK pathway. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2017.
143. Manocha P, Eapen DJ, Patel RS, Kassem HA, Nanjundappa RA, Sher S, et al. Abstract 17717: Association of Depression with Soluble Urokinase- Type Plasminogen Activator Receptor and Other Markers of Inflammation and Immunity. *Circulation* 2012; 126(Suppl 21): A17717-A.
144. Cinque P, Nebuloni M, Santovito ML, Price RW, Gisslen M, Hagberg L, et al. The urokinase receptor is overexpressed in the AIDS dementia complex and other neurological manifestations. *Annals of neurology* 2004; 55(5): 687-94.

EKLER

Ek.1. Araştırma etik kurul onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011-KAEK-80)				
ARAŞTIRILANIN AÇIK ADI		Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan çocuk Ve Ergenlerde SUPAR Düzeyleri		
VARSA A.İAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	ERCIYES ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU		
	AÇIK ADRES	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı/KAYSERİ		
	TELEFON	0 352 437 49 10 - 11		
	FAKS	0 352 437 52 85		
	E-POSTA	byancer@erciyes.edu.tr		
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR / SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI / ADI / SOYADI	Yard. Doç. Dr. Sevgi Özmen		
	KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı		
	KOORDİNATÖR / SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Erciyes Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Anabilim Dalı , Kayseri		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ ADI SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
FAZ 4		☐		
Gözetimsel ilaç çalışması		☐		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐		
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐		
İlaç dışı klinik araştırma		☒		
Diğer ise belirtiniz	Uzmanlık Tezi			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEKMERKEZ ☒	ÇOKMERKEZ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

ASLI BİRİDİR

Funda HASGİZMECİ
Etik Kurul Sekreteri

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ruhanı DÜŞÜNSEL
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır

Ek.2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF)/Kontrol Grubu

BİLGİLENDİRME:

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'na yapılacak olan "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu olan hastalarda Çözünür Ürokinaz Plazminojen Aktivatör Reseptör(suPAR) düzeyleri" isimli araştırmaya katılmaya davet edilmektesiniz.

Bu araştırmanın amacı, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu olan hastalarda plazmada Çözünür Ürokinaz Plazminojen Aktivatör Reseptör (suPAR) düzeylerinin değişip değişmediği, suPAR düzeylerinin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu için tanısıl olarak ele alınıp alınamayacağı hususunun araştırılmasıdır. Bu çalışma sırasında suPAR ölçümleri için bir kez kan alınacaktır.

Bu araştırmaya sizinle birlikte 30 kişi katılacaktır. Siz kontrol grubunu oluşturuyorsunuz. Bu çalışmaya ayırmanız gereken süre yaklaşık 1 saattir. Uygun görüşme saati randevulaşarak ayarlanacaktır. Sizinle ilgili olarak alınan bilgi yalnızca bilimsel amaçlı olarak kullanılacak ve isimler gizli tutulacaktır. Bu çalışma size ya da bağlı olduğunuz sosyal güvence kurumuna herhangi bir mali yük getirmeyecektir.

Bu çalışma sırasında hastalık belirtilerinin değerlendirilmesi amacıyla siz ve gerekirse yakınlarınızla hastalık belirtileriniz konusunda konuşulacaktır. Bu konuşmalar sizi duygusal bakımdan rahatsız edebilir. Bir sorun olduğu takdirde; Dr. Ayşe Irmak (tel:05442772973) ı arayabilirsiniz.

Bu çalışmaya katılmayı kendi isteğinizle, gönüllü olarak kabul edebilirsiniz. Eğer istemezseniz bu çalışmaya katılmayabilirsiniz ve istediğiniz zaman çalışmadan çıkabilirsiniz. Ayrıca kendi rızanız olsun ya da olmasın, araştırmacılar tarafından da çalışmadan çıkarılabilirsiniz. Çalışmaya katılmayı kabul etmemeniz, çalışmadan çıkmaya karar vermeniz ya da araştırmacılar tarafından çalışmadan çıkarılmanız, size ya da yakınlarınıza uygulanan tedavileri değiştirmeyecektir.

GÖNÜLLÜ OLURU BÖLÜMÜ:

Ben yukarıda okuduğum çalışma ile ilgili bilgiler bana sözlü olarak da iletildi. Bu çalışmaya gönüllü olarak kendi rızamla katılmak istiyorum. Bu belgenin bir kopyasını da kendi kayıtlarım için edindim.

Ebeveynin Adı/Soyadı/İmzası/Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Ek.3.Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu(BGOF)/DEHB Grubu

BİLGİLENDİRME:

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'na yapılacak olan" Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde suPAR düzeyleri " isimli araştırmaya katılmaya davet edilmektesiniz.

Bu araştırmanın amacı, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu hastalarında plazma Çözünür Ürokinaz Plazminojen Aktivatör Reseptör (suPAR) düzeylerinin değişip değişmediği, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu için tanısal olarak ele alınıp alınamayacağı hususunun araştırılmasıdır. Bu çalışma sırasında suPAR düzeyi ölçümleri için tedaviden önce kan alınacaktır.

Araştırma sırasında çocuğunuzdan sadece 5 mililitre kan örneği alınacaktır. Kan örneği kolunuzdaki bir toplardamardan (venden) alınacaktır. Dirseğinizin üzerine bir elastik bandaj uygulanacaktır. Bu esnada basınç hissedilebilir. Çocuğunuz,iğne girişi esnasında geçici bir acı hissedebilir. Toplardamardan kan örneği alınırken hematoma (kan toplanması) riski mevcuttur. Baş dönmesi olabilir. Kanın alındığı noktada ciltte küçük bir zedelenme gelişebilir. Kan alınan bölgede kolda şişme, morarma ve dışarıya kanama olabilir. Bu riskleri en aza indirmek için bu noktaya birkaç dakika kompresyon uygulanması (basılması) gerekmektedir. Nadiren kan alındıktan sonra flebit olarak adlandırılan toplardamarda şişme olabilir. Çocuğunuzun kanama ve pıhtılaşma zamanıyla ilgili bir rahatsızlığı veya kullandığı bir ilaç varsa belirtiniz. Kan tüplere alınırken vakum eksikliği ya da örnek yetersizliği durumunda çocuğunuzdan tekrar kan alınabilir.

Bu araştırmaya Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu olan 30 hasta alınacaktır. Ayrıca sağlıklı 30 birey kontrol grubu olarak alınacaktır. Bu çalışmaya ayırmanız gereken süre yaklaşık 1 saat olup, uygun görüşme saatleri randevularla ayarlanacaktır.

Bu çalışma sırasında, eğer var ise çocuğunuzun kullandığı ilaçlarda bir değişiklik olmayacaktır. Sizinle ilgili olarak alınan bilgi yalnızca bilimsel amaçlı olarak kullanılacak ve isimler gizli tutulacaktır. Bu çalışma size ya da bağlı olduğunuz sosyal güvence kurumuna herhangi bir mali yük getirmeyecektir.

Bu çalışma sırasında hastalık belirtilerinin değerlendirilmesi amacıyla çocuğunuz ve sizinle hastalık belirtileri konusunda konuşulacaktır. Bu konuşmalar sizi duygusal bakımdan rahatsız edebilir. Araştırma süresince herhangi bir sorunuz için 24 saat süreyle Dr.Ayşe Irmak'a 05442772973 numaralı telefondan ulaşabilirsiniz.

Bu çalışmaya katılmayı kendi isteğinizle, gönüllü olarak kabul edebilirsiniz. Eğer istemezseniz bu çalışmaya katılmayabilirsiniz ve istediğiniz zaman çalışmadan çıkabilirsiniz. Ayrıca kendi rızanız olsun ya da olmasın, araştırmacılar tarafından da çalışmadan çıkarılabilirsiniz. Çalışmaya katılmayı kabul etmemeniz, çalışmadan çıkmaya karar vermeniz ya da araştırmacılar tarafından çalışmadan çıkarılmanız, çocuğunuza uygulanan tedavilerideğiştirmeyecektir.

GÖNÜLLÜ OLUR BÖLÜMÜ:

"Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama, aşağıda adı belirtilen kişi tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum".

"Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum".

Bu belgenin bir kopyası tarafıma verilmiştir.

EbeveyninAdı / Soyadı / İmzası / Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Ek.4. Conners Ebeveyn Değerlendirme Ölçeği

CONNERS EBEVEYN DEĞERLENDİRME. ÖLÇEĞİ				
ADI SOYADI :	Hiçbi r zama n	nadire n	Sıklıkl a	Her zama n
TARİH :...../...../.....	0	1	2	3
1. Eli boş durmaz sürekli bir şeylerle oynar.				
2. Büyüklere karşı arsız ve küstah davranır.				
3. Arkadaşlık kurmada ve sürdürmede zorlanır.				
4. Çabuk heyecanlanır, ataktır.				
5. Her şeye karışır ve her şeyi yönetmek ister.				
6. Bir şeyler çiğner veya emer.(parmak, giysi, örtü vb.)				
7. Sık sık ve kolayca ağlar.				
8. Her an sataşmaya hazırdır.				
9. Hayallere dalar.				
10. Zor öğrenir.				
11. Kıpır kıpırdır, tez canlıdır.				
12. Ürkektir.(yeni durum, insan ve yerlerden)				
13. Yerinde duramaz, her an harekete hazırdır.				
14. Zarar verir.				
15. Yalan söyler, masallar uydurur.				
16. Utangaçtır.				
17. Yaşlılarından daha sık başını derde sokar.				
18. Yaşlılarından farklı konuşur.(çocuksu, kekeleme, zor anlaşılma)				
19. Hatalarını kabullenmez, başkalarını suçlar.				
20. Kavgacıdır.				
21. Somurtkan ve asık suratlıdır.				
22. Çalma huyu vardır.				
23. Söz dinlemez, isteksiz ya da zorla dinler.				
24. Başkalarına göre endişelidir.(yalnız kalma, hastalık, ölüm konusunda)				
25. Başladığı bir işin sonunu getiremez.				
26. Hassastır, kolay incinir.				
27. Kabadayılık taslar, başkalarını rahatsız eder.				
28. Tekrarlayıcı, durduramadığı hareketleri vardır.				
29. Kaba ve acımasızdır.				
30. Yaşına göre daha çocuksudur.				
31. Dikkati kolay dağılır ya da uzun süre toplayamaz.				
32. Baş ağrıları olur.				
33. Ruh halinde ani ve göze batan değişiklikler olur.				
34. Kurallar ve kısıtlamalardan hoşlanmaz, uymaz.				
35. Sürekli kavgâ eder.				
36. Kardeşleriyle iyi geçinemez.				
37. Zora gelemmez.				
38. Diğer çocukları rahatsız eder.				
39. Genelde hoşnutsuz bir çocuktur.				
40. Yeme sorunları vardır.(iştahsızlık, yemek sırasında sofradan sık sık kalkma)				

41. Karın ağrıları olur.				
42. Uyku sorunları vardır.(uykuya kolay dalamaz, geceleri kalkar, erken uyanır)				
43. Çeşitli ağrı ve sancıları olur.				
44. Bulantı ve kusmaları olur.				
45. Aile içinde daha az kayırdığını düşünür.				
46. Övünür, böbürlenir.				
47. İtilip kakılmaya müsaittir.				
48. Dışkılama sorunları vardır.(sık ishaller, kabızlık ve düzensiz tuvalet alışkanlığı)				
UYGULAYAN:.....				
İMZA :.....				

Ek.5. Connners Öğretmen Değerlendirme Ölçeği

CONNERS ÖĞRETMEN DEĞ. ÖLÇEĞİ				
ADI SOYADI:..... TARİH :...../...../.....	Hiçbir zaman	Nadiren	sıklıkla	Her zaman
	0	1	2	3
1. Kıpır kıpırdır, yerinde duramaz.				
2. Zamansız ve uyumsuz sesler çıkarır.				
3. İstekleri hemen yerine getirilmelidir.				
4. Bilmiş tavırları vardır, bilgiçlik taslar.				
5. Aniden patlar, ne yapacağı belli olmaz.				
6. Eleştiriyi kaldıramaz.				
7. Dikkati dağınıktır, uzun sürmez.				
8. Diğer çocukları rahatsız eder.				
9. Hayallere dalar.				
10. Somurtur, surat asar.				
11. Bir anı bir anını tutmaz, duyguları çabuk değişir.				
12. Kavgacıdır.				
13. Büyüklerin sözünden çıkmaz.				
14. Hareketlidir, durmak-oturmak bilmez.				
15. Heyecana kapılıp, düşünmeden hareket eder.				
16. Öğretmenin ilgisi hep üzerinde olsun ister.				
17. Görüldüğü kadarıyla arkadaşlık grubuna alınmıyor.				
18. Görüldüğü kadarıyla başka çocuklar tarafından kolaylıkla yönlendiriliyor.				
19. Oyun kurallarına uymaz, mızıkçıdır.				
20. Görüldüğü kadarıyla liderlik özelliğinden yoksundur.				
21. Başladığı işin sonunu getiremez.				
22. Olduğundan daha küçükmüş gibi davranır.				
23. Hatalarını kabul etmez, suçu başkalarının üzerine atar.				
24. Diğer çocuklarla iyi geçinemez.				
25. Sınıf arkadaşlarıyla yardımlaşmaz.				
26. Zorluklardan hemen yılar.				
27. Öğretmenle işbirliğine girmez.				
28. Zor öğrenir.				
Uygulayan :.....				
İmza :.....				

Ek.6. Sosyodemografik Veri Formu

Adı- Soyadı:

Yaş:

Cinsiyeti:

Eğitim düzeyi:

Okul başarısı:

Tanı:

Kardeş sayısı:

Kaçıncı Çocuk:

Yaşadığı yer:

Anne yaş:

Anne eğitim: yok İlkokul İlköğretim Lise Üniversite Yüksek lisans

Anne meslek:

Baba yaş:

Baba eğitim: yok İlkokul İlköğretim Lise Üniversite Yüksek lisans

Baba meslek:

Anne-Baba akrabalık:

Anne- Baba birliktelik: Birlikte Boşanmış Anne ile Boşanmış Baba ile Boşanmış
büyükanne-baba Diğer

Daha önce tedavi:

Herhangi bir fiziksel hastalık:

Yapılan Testler:

K-SADS:

WISC-R:

TUTANAK

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı araştırma görev görevlisi Dr. Ayşe Irmak'ın 11/04/2017 tarihinde yapılan "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nda soluble urokinase plazminojen aktivatör reseptör (suPAR) düzeylerinin değerlendirilmesi" adlı Tıpta Uzmanlık Tezi Değerlendirme Sınavında başarılı olmuştur. İş bu tutanak tarafımızca imza altına alınmıştır.

Tarih: 11/04/2017

Başkan

Ayşe Irmak

Üye

Esra Demirel

Üye

Üye

Milfer Kapucu